

Hydrochlorid, weder beim Einleiten von HCl in seine Chloroformlösung noch durch Stehenlassen in mit HCl gesättigtem Methanol. Das UV.-Spektrum (in Äthanol) zeigt bei 228, 263 und 333 m μ Maxima, was für das Vorliegen eines durchgehend konjugierten Systems gemäss Formel VII spricht¹⁸⁾. Das IR.-Spektrum weist u. a. bei 6,08 μ eine stark ausgeprägte Bande auf, wie sie für eine am Stickstoff doppelt substituierte Lactamgruppierung charakteristisch ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Um die Haftstelle der HO-Gruppe im Discretin (= Monodesmethyl-(–)-norcoralydin) zu bestimmen, wurde dieses äthyliert und anschliessend mit KMnO₄ abgebaut, wobei 6-Äthoxy-7-methoxy-1-keto-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin erhalten wurde. Discretin ist somit 3-Desmethyl-(–)-norcoralydin.

Pharmazeutisches Institut der Universität Basel

¹⁸⁾ Vgl. hierzu das UV.-Spektrum des *trans*-3,3',4,4'-Tetramethoxystilbens bei A. R. BATTERSBY & I. A. GREENOCK, J. chem. Soc. 1967, 2592.

32. Die Synthese optisch aktiver N-Monomethyl-Aminosäuren¹⁾

von P. Quitt, J. Hellerbach und K. Vogler

(7. XII. 62)

In den letzten Jahren sind verschiedentlich Peptid- und Depsipeptid-Antibiotica in der Natur gefunden worden, in denen ungewöhnliche Aminosäuren als Bausteine auftreten. Unter diesen scheinen sich die N-Monomethyl-Aminosäuren besonderer Verbreitung zu erfreuen. So fand man N-Methyl-L-isoleucin in Enniatin A²⁾, N-Methyl-L-valin in Enniatin B²⁾ und in Actinomycinen³⁾, N-Methyl-L-leucin im Sporidesmolid I⁴⁾, N, β -Dimethyl-L-leucin in Etamycin⁵⁾, N-Methyl-L-phenylalanin und *p*-Dimethylamino-N-methyl-L-phenylalanin in Staphylomycin⁶⁾ bzw. Ostreogrycin⁷⁾ und schliesslich N-Methyl-L-phenylglycin in Etamycin⁶⁾. Actinomycin und Etamycin enthalten ausserdem noch Sarcosin.

Während die Herstellung optisch inaktiver oder racemischer Methylaminosäuren keinerlei Schwierigkeiten bietet, gibt es noch keine befriedigende Synthese optisch aktiver Methylaminosäuren. Die klassische Methode besteht in der Methylierung der Tosylderivate, gefolgt von Abspaltung der Tosylgruppe mittels Natrium in

¹⁾ Eine gekürzte Fassung der vorliegenden Arbeit wurde am 5. Europäischen Peptidsymposium in Oxford im September 1962 vorgetragen und wird von der Pergamon Press publiziert (im Druck).

²⁾ PL. A. PLATNER & U. NAGER, Helv. 37, 665, 2192 (1948) und U. NAGER, Diss., ETH, Zürich, 1948.

³⁾ H. BROCKMANN, Angew. Chemie 72, 939 (1960) und Ann. N. Y. Acad. Sci. 89, 323 (1960).

⁴⁾ D. W. RUSSELL, Biochem. biophys. Acta 45, 411 (1960).

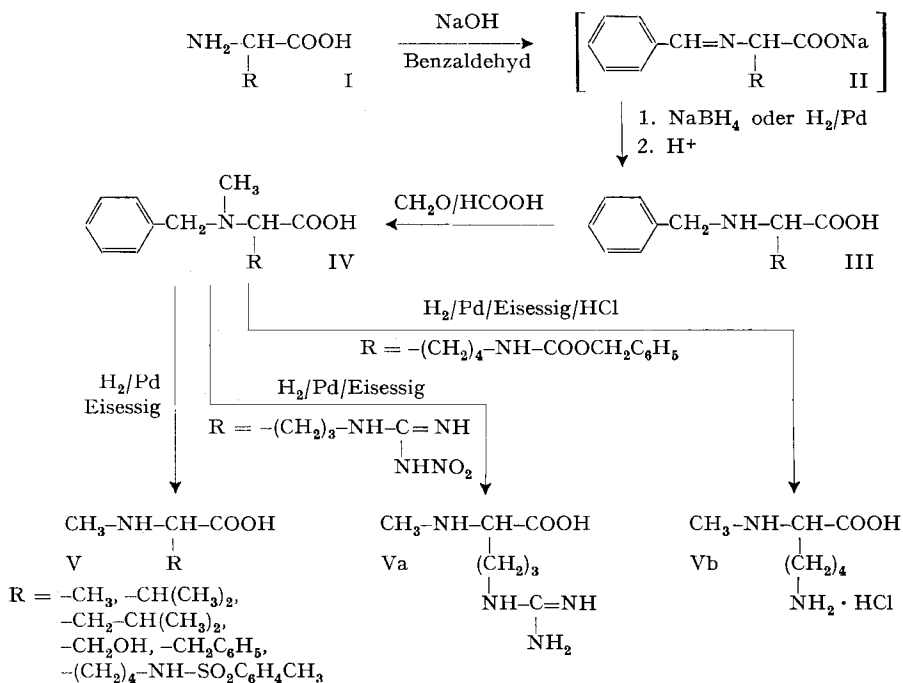
⁵⁾ J. C. SHEEHAN, H. G. ZACHAU & W. B. LAWSON, J. Amer. chem. Soc. 79, 3933 (1957); 80, 3349 (1958).

⁶⁾ H. VANDERHAEGHE & G. PARMENTIER, J. Amer. chem. Soc. 82, 4414 (1960).

⁷⁾ F. W. EASTWOOD, B. K. SNELL & A. TODD, J. chem. Soc. 1960, 2286.

Ammoniak oder siedender Salzsäure. Dieses von FISCHER⁸⁾ entwickelte Verfahren liefert gewöhnlich partiell racemisierte Produkte⁹⁾, so dass die Zwischenprodukte meist über die Salze mit optisch aktiven Basen gereinigt werden müssen¹⁰⁾. Besonders tritt bei der Methylierung mit Dimethylsulfat oder Methyljodid – soll sie mit guter Ausbeute erfolgen – weitgehende Racemisierung ein. Eine mühsame Trennung der Endprodukte ist deshalb unumgänglich. Ebenfalls von FISCHER¹¹⁾ stammt die später von COOK *et al.*⁹⁾ angewendete Methode des Ersatzes von Brom durch Methylamin an optisch aktiven α -Bromfettsäuren. Aber auch so entstehen – wie wir durch eigene Versuche bestätigen konnten – stark racemisierte Produkte.

Ohne Racemisierung dagegen verläuft die reduktive Alkylierung wie sie von BOWMAN¹²⁾ an verschiedenen Aminosäuren mit verschiedenen Aldehyden durchgeführt worden ist. Obschon sie mit höheren Aldehyden nur zum Monoalkylderivat führt, tritt mit Formaldehyd entweder stets das Dimethylderivat auf¹³⁾ oder – bei Anwendung nur eines Äquivalents Formaldehyd – ein Gemisch von mono-, di- und unmethylierten Produkten, wobei das gewünschte Derivat nur in 5–25-proz. Ausbeute anfällt und nicht leicht von den Nebenprodukten abzutrennen ist¹⁴⁾.



⁸⁾ E. FISCHER & W. LIPSCHITZ, Ber. deutsch. chem. Ges. 48, 360 (1915).

⁹⁾ A. H. COOK, S. F. COX & T. H. FARMER, J. chem. Soc. 1949, 1022.

¹⁰⁾ K. ZEHNDER, Diss., ETH, Zürich 1951.

¹¹⁾ E. FISCHER & L. VON MECHEL, Ber. deutsch. chem. Ges. 49, 1355 (1916).

¹²⁾ R. BOWMAN, J. chem. Soc. 1950, 1346.

¹³⁾ R. BOWMAN & H. H. STROUD, J. chem. Soc. 1950, 1342.

¹⁴⁾ S. KANAO, J. pharmaceut. Soc. Japan (Yakugaku Zasshi) 66, 21 (1946); Chem. Abstr. 45, 7956 (1951).

Ausserdem wurden gewisse N-Methyl-Aminosäuren aus Actinomycinen¹⁵⁾ gewonnen.

Die hier beschriebene Methode greift nun auf das Prinzip der reduktiven Alkylierung zurück, indem als Aldehydkomponente Benzaldehyd verwendet wird¹⁶⁾. Wie im Formelschema angegeben, führt dies zu einer Benzylverbindung III, die dann selektiv monomethyliert werden kann. Die Benzyl-methyl-aminosäure IV liefert nach hydrogenolytischer Debenzylierung schliesslich die gewünschte N-Monomethyl-Aminosäure V.

Die Benzylidenverbindungen II der Aminosäuren sind nur als Salze stabil und sind erstmals von BERGMANN *et al.*¹⁷⁾ und später von WIELAND & SCHÄFER¹⁸⁾ isoliert worden. Sie neigen nicht zur Racemisierung, eine Tatsache, die schon von GULLAND & MEAD¹⁹⁾ sowie von TAGUCHI & ISHIDA²⁰⁾ beobachtet worden ist. Neuerdings ist Benzaldehyd auch zum Schutze der ϵ -Aminogruppe des Lysins angewendet worden²¹⁾, da er sich in saurer Lösung sehr leicht wieder hydrolytisch spalten lässt.

Verbindung II wird nicht isoliert, sondern entweder katalytisch oder mittels Natriumborhydrid *in situ* zur N-Benzylverbindung III reduziert. Die Isolierung der N-Benzyl-Aminosäuren gelingt sehr leicht dank ihrer geringen Wasserlöslichkeit am isoelektrischen Punkt. Zur Methylierung der Benzylverbindung III wird nach der Methode von LEUCKART-WALLACH verfahren²²⁾. Sie führt im allgemeinen glatt zum isolierbaren N-Benzyl-N-methyl-Derivat IV. Bei basischen und hydroxylhaltigen Aminosäuren sind indessen Nebenreaktionen möglich. So tritt z. B. bei N-Carbobenzoxy-N $^{\alpha}$ -benzyl-L-lysin teilweise Decarbobenzoylierung durch verlängerte Einwirkung heisser Ameisensäure ein, was zu partieller Methylierung der ϵ -ständigen Aminogruppe führen kann. Es ist hier deshalb nötig, dass eine minimale Reaktionszeit eingehalten und auf eine Isolierung der Verbindung IV verzichtet wird. Dasselbe gilt für das Nitroarginin- und das Serin-Derivat, bei denen als Folge zu langer Reaktionszeit Veränderungen unbekannter Natur eintreten. Die Art der angewendeten Methylierungsmethode bringt es jedoch mit sich, dass nach erfolgter hydrogenolytischer Debenzylierung die Monomethylaminosäure V salzfrei anfällt, selbst wenn Verbindung IV nicht isoliert werden kann. Bei dieser letzten Stufe ist zu berücksichtigen, dass weitere in der Molekel vorhandene hydrogenolysierbare Schutzgruppen ebenfalls entfernt werden (Va, Vb). Dies betrifft z. B. das Nitroarginin- und das N $^{\epsilon}$ -Carbobenzoxylysin-Derivat, bei denen man ohne Na in flüssigem

¹⁵⁾ G. SCHMITT-KASTNER & A. BOHNE (BAYER), Deutsch. Pat. 944395; Chem. Abstr. 52, 20914 (1958).

¹⁶⁾ Ein ähnliches Verfahren, das aber über die Aminosäureester führt, wurde von L. VELLUZ, G. AMIARD & R. HEYMÈS, Bull. Soc. chim. France 1954, 1012, beschrieben.

¹⁷⁾ M. BERGMANN, H. ENSSLIN & L. ZERVAS, Ber. deutsch. chem. Ges. 58, 1034 (1925); M. BERGMANN & L. ZERVAS, Z. physiol. Chem. 152, 282 (1926).

¹⁸⁾ TH. WIELAND & W. SCHÄFER, Liebigs Ann. Chem. 576, 104 (1952).

¹⁹⁾ J. M. GULLAND & TH. H. MEAD, J. chem. Soc. 1935, 210.

²⁰⁾ T. TAGUCHI & T. ISHIDA, Pharm. Bull. (Tokyo) 5, 181 (1957).

²¹⁾ B. BEZAS & L. ZERVAS, J. Amer. chem. Soc. 83, 719 (1961); B. WITKOP & TH. W. BEILER, *ibid.* 76, 5589 (1954).

²²⁾ H. T. CLARKE, H. B. GILLESPIE & S. Z. WEISSHAUS, J. Amer. chem. Soc. 55, 4571 (1933).

NH₃ zu den ungeschützten Methylaminosäuren gelangt, im Gegensatz zum N^ε-Tosylderivat.

Die spezifischen Drehungen der Ausgangsmaterialien, der Zwischenprodukte und der Endprodukte sind in der Tabelle zusammengestellt.

Spezifische Drehung der N-Methyl-Aminosäuren und ihrer Vorstufen (c = 1 in 6N HCl)

	Aminosäure	N-Benzyl-aminosäure	N-Benzyl-N-methyl-aminosäure	N-Methyl-aminosäure	Literatur	
Alanin	+ 13,5°	+ 3,9°	- 5,7°	+ 11,5° + 5,2°**)	- 11,0° (Antipode) ²³⁾ + 5,6° ²⁴⁾	
Valin	+ 28,8°	+ 20,2°	+ 27,3°	+ 33,1°	+ 30,0° ²⁾	
Leucin	+ 15,1°	+ 13,0°	+ 14,3°	+ 31,8° + 22,3°**)	+ 31,3° ²⁴⁾ + 21,0° ⁴⁾	
Phenylalanin	- 7,1°	+ 26,9°*)	+ 20,0°*)	+ 26,6° + 49,3°***)	+ 25,5° ⁶⁾ + 49,6° ⁸⁾	
Serin	+ 19,3°	+ 5,1°	- (Öl)	+ 8,0°	-	
Lysin	N ^ε -Tosyl-Derivat				+ 30,6°	+ 24,7° ²⁴⁾
	+ 14,4°	+ 15,3°*)	+ 11,7°*)	+ 16,8°		
	N ^ε -Carbobenzoxy-Derivat					
	+ 14,8°	+ 13,6°	-	-		
Arginin	ω-Nitro-Derivat				+ 32,9°	+ 29,5° ²⁴⁾
	+ 18,8°	+ 21,4°	- (Öl)	-		

*) in 6N HCl/Eisessig 1:1; **) c = 2, H₂O; ***) in 1N NaOH.

Experimenteller Teil²⁵⁾

Allgemeine Arbeitsvorschrift

1. *N-Benzyl-L-aminosäuren*. — *Methode A*: Man löst 0,1 Mol der Aminosäure in 50 ml 2N NaOH und setzt unter gutem Rühren 10,1 ml (0,1 Mol) frisch destillierten Benzaldehyd zu. Nach 15–20 Min. ist die Lösung homogen geworden. Danach fügt man in kleinen Portionen 1,14 g (0,03 Mol) Natriumborhydrid zu oder lässt eine wässrige Lösung desselben langsam zutropfen. Die Temperatur sollte hierbei unter 15° gehalten werden. Nach erfolgter Zugabe lässt man noch eine 1/2 Std. rühren und wiederholt dann die Prozedur unter Verwendung derselben Menge Benzaldehyd und Natriumborhydrid. Nach weiterem 2stündigem Rühren wird 2mal mit Äther gewaschen und unter kräftigem Rühren mit 1N HCl auf pH 6–7 neutralisiert. Die Benzylaminosäure fällt gewöhnlich sehr rasch aus, wird abgenutscht, gut mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Sie ist meist genügend rein für die weiteren Reaktionsschritte.

²³⁾ H. LEY & TH. TEMME, Ber. deutsch. chem. Ges. 59, 2712 (1926).

²⁴⁾ N. IZUMIYA, A. NAGAMATSU & S. OTA, Kyushu Mem. Med. Sci. 4, 1 (1953).

²⁵⁾ Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert. Die Drehungen wurden, sofern nicht anders angegeben, in 6N Salzsäure in einer Konzentration von 1 bestimmt. Die Analysenpräparate wurden 16 Std. über P₂O₅ im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Die Ausführung der Mikroanalysen verdanken wir unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. A. DIRSCHERL).

Methode B: Man löst 0,1 Mol der Aminosäure in 100 ml 1N Natronlauge und rührt nach Zugabe von 10,1 ml (0,1 Mol) frisch destilliertem Benzaldehyd bis zur Bildung einer homogenen Lösung. Darauf versetzt man mit 3 g 5-proz. Palladiumkohle und hydriert unter Normalbedingungen. Nach ca. 24 Std. ist 1 Äqu. Wasserstoff aufgenommen worden. Man filtriert vom Katalysator ab und stellt das Filtrat mittels 1N HCl auf pH 6-7, worauf die Benzylaminosäure ausfällt.

2. *N-Benzyl-N-methyl-L-aminosäuren.* 0,05 Mol der Benzylaminosäure werden fein gepulvert und mit einer Mischung von 5,6 ml (0,15 Mol) Ameisensäure und 5 ml (0,06 Mol) 38-40-proz. Formalinlösung auf dem Dampfbad erhitzt. Unter Aufschäumen geht die Benzylaminosäure in Lösung. Die Reaktionsdauer ist für die verschiedenen Aminosäurederivate unterschiedlich und variiert von 5 Min. bis 4 Std. Nach erfolgter Reaktion wird im Vakuum eingedampft. Der Rückstand lässt sich in den meisten Fällen kristallisieren.

3. *N-Methyl-L-aminosäuren.* Die Benzylmethylaminosäure wird in 90-proz. Essigsäure gelöst und mit 5-proz. Palladium auf Kohle hydriert. In gewissen Fällen (Lysin, Phenylalanin) ist aus Löslichkeitsgründen der Zusatz eines Äquivalents Säure nötig. Nach erfolgter Hydrierung wird vom Katalysator abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Die Isolierung und Kristallisation ist je nach Aminosäure verschieden.

Spezielle Aminosäurederivate

N-Benzyl-L-alanin. Nach Methode A. Ausbeute: 71%. Umkristallisierbar aus wenig Wasser oder aus Wasser/Alkohol. Smp. 255° (Zers.). Im Hochvakuum sublimierbar. $[\alpha]_D^{24} = +3,9^\circ$.

$C_{10}H_{13}O_2N$ (179,12) Ber. C 67,02 H 7,31 N 7,82% Gef. C 67,11 N 7,44 N 7,87%

N-Benzyl-N-methyl-L-alanin. Reaktionsdauer 1½ Std. Der Verdampfungsrückstand wird unter Aceton kristallin. Umkristallisiert aus Methanol/Äther. Ausbeute: 75%, Smp. 188°, sublimiert im Hochvakuum bei 150°. $[\alpha]_D^{22} = -5,7^\circ$.

$C_{11}H_{15}O_2N$ (193,24) Ber. C 68,36 H 7,82 N 7,25% Gef. C 68,57 H 8,05 N 7,25%

N-Methyl-L-alanin. In 90-proz. Essigsäure hydriert. Der Rückstand liefert aus Methanol/Äther in zwei Fraktionen 71% Methylalanin vom Smp. 270° (Zers.). Sublimierbar im Hochvakuum bei 180°. $[\alpha]_D^{23} = +11,5^\circ, +5,2^\circ$ ($c = 1$, Wasser).

$C_4H_9O_2N$ (103,12) Ber. C 46,59 H 8,80 N 13,58% Gef. C 46,59 H 8,84 N 13,58%

N-Benzyl-L-valin. Methode A: 86% Ausbeute. Methode B: 85% Ausbeute. Umkristallisierbar aus Dimethylformamid/Wasser. Smp. 275° (Zers.). Sublimierbar im Hochvakuum. $[\alpha]_D^{21} = +20,2^\circ$.

$C_{12}H_{17}O_2N$ (207,27) Ber. C 69,53 H 8,27 N 6,76% Gef. C 69,64 H 8,36 N 6,82%

N-Benzyl-N-methyl-L-valin. Reaktionsdauer 1½ Std. Der Rückstand kristallisiert aus Aceton/Äther. 92% Ausbeute. Smp. 153-155°. Sublimierbar im Hochvakuum bei 100°. $[\alpha]_D^{21} = +27,3^\circ$.

$C_{13}H_{19}O_2N$ (221,29) Ber. C 70,55 H 8,66 N 6,33% Gef. C 70,70 H 8,48 N 6,45%

N-Methyl-L-valin. In 90-proz. Essigsäure hydriert. Der Verdampfungsrückstand wird unter Aceton fest. Ausbeute nahezu quantitativ. $[\alpha]_D^{23} = +33,1^\circ$. Das Produkt schmilzt nicht bis 300°, es sublimiert oberhalb 150°. Umkristallisierbar aus Alkohol/Wasser.

$C_6H_{13}O_2N$ (131,17) Ber. C 54,94 H 9,99 N 10,68% Gef. C 55,04 H 9,71 N 10,94%

N-Benzyl-L-phenylalanin. Methode A. Ausbeute 90% aus Dimethylformamid. Smp. 255° (Zers.). $[\alpha]_D^{22} = +26,9^\circ$ ($c = 1$, 6N HCl/Eisessig 1:1), $+21,4^\circ$ ($c = 1$, 0,2N NaOH). Lit. ¹⁴⁾: $+18,0^\circ$ ($c = 1$, 0,2N NaOH).

$C_{16}H_{17}O_2N$ (255,30) Ber. C 75,27 H 6,71 N 5,49% Gef. C 75,11 H 6,78 N 5,52%

N-Benzyl-N-methyl-L-phenylalanin. Reaktionsdauer 4 Std., wobei die 3fache Menge der Reagenzien verwendet wird. Nach Eindampfen im Vakuum wird aus heissem Wasser umkristallisiert. Ausbeute 94%. Smp. 220-22° (Zers.). $[\alpha]_D^{24} = +20,0^\circ$ ($c = 1$, 6N HCl/Eisessig 1:1).

$C_{17}H_{19}O_2N$ (269,33) Ber. C 75,81 H 7,11 N 5,20% Gef. C 75,62 H 7,26 N 5,20%

N-Methyl-L-phenylalanin. In Eisessig unter Zusatz von 1 Äquivalent Perchlorsäure in Lösung gebracht und hydriert. Nach Filtration und Eindampfen im Vakuum wird in Wasser gelöst und mit gesättigtem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, worauf die Methylaminosäure ausfällt. Ausbeute nach Umkristallisation aus Wasser 75%. Smp. 260° (Zers.). $[\alpha]_D^{21} = +26,6^\circ, +49,3^\circ$ ($c = 1$, 1N NaOH).

$C_{10}H_{13}O_2N$ (179,21) Ber. C 67,02 H 7,31 N 7,82% Gef. C 66,88 H 7,34 N 7,83%

N-Benzyl-L-leucin. Methode A: 84% Ausbeute, Methode B: 73% Ausbeute. Umkristallisierbar aus Eisessig/Wasser. Smp. 255° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = +13,0^\circ$. Lit. ^{1b)}: +12,0° ($c = 2$, 6N HCl).

$C_{13}H_{19}O_2N$ (221,29) Ber. C 70,55 H 8,65 N 6,33% Gef. C 70,63 H 8,68 N 6,39%

N-Benzyl-N-methyl-L-leucin. Reaktionsdauer 1½ Std. Rückstand kristallisiert unter Aceton in 74-proz. Ausbeute. Umkristallisierbar aus Aceton/Wasser. Smp. 184–185°. $[\alpha]_D^{21} = +14,3^\circ$.

$C_{14}H_{21}O_2N$ (235,32) Ber. C 71,45 H 9,00 N 5,95% Gef. C 71,83 H 8,73 N 6,01%

N-Benzyl-L-leucin. In 90-proz. Essigsäure hydriert. Rückstand liefert aus Wasser/Aceton in 86-proz. Ausbeute ein Produkt, das bis 300° nicht schmilzt. Sublimation oberhalb 200°. $[\alpha]_D^{21} = +31,8^\circ$; +22,3° ($c = 1$, Wasser).

$C_7H_{16}O_2N$ (145,20) Ber. C 57,90 H 10,41 N 9,65% Gef. C 57,67 H 10,60 N 9,81%

N-Benzyl-L-serin. Methode A: Ausbeute 75%. Aus Wasser in zwei Fraktionen. Smp. 240° (Zers.). $[\alpha]_D^{21} = +5,1^\circ$.

$C_{10}H_{13}O_3N$ (195,09) Ber. C 61,52 H 6,71 N 7,18% Gef. C 61,54 H 7,02 N 7,33%

N-Methyl-L-serin. Reaktionsdauer der Methylierung 20 Min. Wird ohne einzudampfen (Benzylmethyl-L-serin kristallisiert nicht) mit Eisessig versetzt und hydriert. Der dunkelbraune Reaktionsrückstand wird unter Methanol kristallin. Man suspendiert in heissem Alkohol und setzt unter Rühren geradesoviel Wasser zu, bis Lösung eintritt. Dann fügt man Aceton zu, bis eine schwache Trübung entsteht. Nach Abkühlen kristallisieren 64% Methylserin vom Smp. 190° (Zers.). $[\alpha]_D^{21} = +8,0^\circ$.

$C_4H_9O_3N$ (119,12) Ber. C 40,33 H 7,62 N 11,76% Gef. C 40,31 H 7,39 N 11,94%

N-Benzyl-L-nitroarginin. Aus Nitroarginin²⁶⁾ nach Methode A in 74-proz. Ausbeute. Umkristallisierbar aus heissem Wasser. Smp. 210–212° (nach Umwandlung und anschliessender Zersetzung). $[\alpha]_D^{20} = +21,4^\circ$.

$C_{13}H_{19}O_4N_5$ (309,32) Ber. C 50,48 H 6,19 N 22,64% Gef. C 50,22 H 6,17 N 22,76%

N-Methyl-L-arginin. Reaktionsdauer der Methylierung nur 5 Min. Nach Eindampfen wird im Vakuum in Eisessig bei 60° hydriert, bis 5 Äqu. Wasserstoff absorbiert sind. Es wird vom Katalysator filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst, durch Kohle filtriert und auf Amberlit IRA 410 gegeben (20 g feuchtes Harz auf 0,01 Mol Ausgangsmaterial). Bis das Eluat neutral ist, wird mit Wasser eluiert. Dann wird im Vakuum eingedampft und aus 90-proz. Methanol/Aceton umkristallisiert. Ausbeute: 72%. Smp. 260° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = +32,9^\circ$ ($c = 1$, 6N HCl).

$C_7H_{16}O_2N_4$ (188,23) Ber. C 44,66 H 8,57 N 29,77% Gef. C 44,83 H 8,86 N 29,50%

N α -Benzyl-N ϵ -tosyl-L-lysin. Aus N ϵ -Tosyl-L-lysin²⁷⁾ nach Methode A. Umkristallisierbar aus Eisessig/Wasser in 94-proz. Ausbeute. Smp. 240–242°. $[\alpha]_D^{25} = +15,3^\circ$ ($c = 1$, 6N HCl/Eisessig 1:1).

$C_{20}H_{26}O_4N_2S$ (390,48) Ber. C 61,51 H 6,72 S 8,21% Gef. C 61,78 H 6,74 S 8,44%

N α -Benzyl-N α -methyl-N ϵ -tosyl-L-lysin. Reaktionsdauer 45 Min. Der Verdampfungsrückstand wird in Chloroform aufgenommen und von wenig Ungelöstem abfiltriert. Nach Zugabe von Aceton und mehrstündigem Stehenlassen bei 2–4° erhält man in 84-proz. Ausbeute ein Produkt vom Smp. 192–194°. $[\alpha]_D^{20} = +11,7^\circ$ ($c = 1$, 6N HCl/Eisessig 1:1). (Die Substanz löst sich – einmal kristallin – nicht mehr in Chloroform und muss, sofern nötig, aus Eisessig/Wasser umkristallisiert werden.)

$C_{21}H_{28}O_4N_2S$ (404,51) Ber. C 62,35 H 6,98 S 7,93% Gef. C 62,46 H 6,78 S 7,89%

N α -Methyl-N ϵ -tosyl-L-lysin. Hydrierung in Eisessig und 1 Äqu. 3N HCl. Der nach Filtration und Verdampfung im Vakuum erhaltene Rückstand wird in Wasser gelöst und mit 2N NaOH auf pH 6–7 eingestellt. Nach mehrstündigem Stehen bei 2–4° erhält man 87% Ausbeute an N α -Tosyl-N ϵ -methyl-lysin vom Smp. 234–235°. $[\alpha]_D^{20} = +16,8^\circ$.

$C_{14}H_{22}O_4N_2S$ (314,39) Ber. C 53,48 H 7,05 S 10,20% Gef. C 53,43 H 6,80 S 10,36%

²⁶⁾ H. O. VAN ORDEN & E. L. SMITH, J. biol. Chemistry 208, 751 (1954); M. BERGMANN, L. ZERVAS & H. RINKE, Z. physiol. Chem. 224, 40 (1934).

²⁷⁾ R. ROESKE, F. H. C. STEWART, R. J. STEDMAN & V. DU VIGNEAUD, J. Amer. chem. Soc. 78, 5883 (1956).

N α -Benzyl-*N* ϵ -carboboxy-L-lysin. Aus *N* ϵ -Carboboxy-L-lysin²⁸⁾ nach Methode A. Umkristallisiert aus Eisessig/Wasser in 70-proz. Ausbeute erhalten. Smp. 255° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = +13,6^\circ$ ($c = 1$, 6N HCl/Eisessig 1:1).

$C_{21}H_{28}O_4N_2$ (370,43) Ber. C 68,09 H 7,08 N 7,56% Gef. C 67,88 H 7,03 N 7,58%

N α -Methyl-L-lysin. 7,4 g (0,02 Mol) *N* α -Benzyl-*N* ϵ -carboboxy-L-lysin werden in 10 ml 100° warmer Ameisensäure gelöst und unter Rühren sofort mit 1,8 ml 38-proz. Formalinlösung versetzt. Nach 15 Min. wird abgekühlt und das 4fache Volumen 90-proz. Essigsäure zugesetzt. In Anwesenheit von 5% Palladium auf Kohle wird hydriert, wobei das entstehende CO₂ mittels Natronkalk absorbiert wird. Nach erfolgter Hydrierung wird mit 20 ml 1N HCl versetzt, filtriert, im Vakuum eingedampft und aus Methanol/Aceton kristallisiert. Man erhält 3 g (76%) Monohydrochlorid. Umkristallisierbar aus 95-proz. Methanol/Aceton. Smp. 250–253° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = +30,6^\circ$.

$C_7H_{17}O_2N_2Cl$ (196,68) Ber. C 42,75 H 8,71 Cl 18,03% Gef. C 42,95 H 8,49 Cl 17,73%

SUMMARY

A synthesis of optically active *N*-monomethylated amino acids (V) is described. It involves a three-step process, starting from optically active amino acids (I) which are converted into their benzyl derivatives (III), subsequently methylated (IV) and finally hydrogenolyzed. The reaction sequence proceeds without racemization.

Chemische Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel

²⁸⁾ A. NEUBERGER & F. SANGER, *Biochem. J.* 37, 515 (1943).

33. Über die Chemie des Vitamins E

1. Mitteilung¹⁾

Die Umkehrung der Konfiguration am Kohlenstoffatom 2 von natürlichem (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol

von P. Schudel, H. Mayer, J. Metzger, R. Rüegg und O. Isler

(7. XII. 62)

Das in verschiedenen pflanzlichen Ölen, insbesondere in Weizenkeimöl, vorkommende α -Tocopherol ist der biologisch wirksamste Vitamin-E-Faktor und weist die Struktur eines 6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2-trimethyltridecyl-chromans (I) auf²⁾. Drei verschiedene Asymmetriezentren an den Kohlenstoffatomen 2, 4' und 8'³⁾

¹⁾ Vgl. die vorläufige Mitteilung dieser Arbeit: P. SCHUDEL, H. MAYER, R. RÜEGG & O. ISLER, *Chimia* 16, 368 (1962).

²⁾ Zusammenfassende Darstellungen der Arbeiten zur Synthese und Konstitutionsaufklärung auf dem Vitamin-E-Gebiet finden sich u. a. bei: O. ISLER, P. SCHUDEL, H. MAYER, J. WÜRSCH & R. RÜEGG, *Vitamins and Hormones* 20, 389 (1962), und in: «The Vitamins, Chemistry, Physiology, Pathology», Bd. III, Herausgeber: W. H. SEBRELL & R. S. HARRIS, New York 1954; H. R. ROSENBERG, «Chemistry and Physiology of the Vitamins», New York 1945; «Chemistry of Carbon Compounds», Bd. IVB, S. 928, Herausgeber: E. H. RODD, New York, 1959; H. VOGEL, «Chemie und Technik der Vitamine», Bd. I, S. 231, Stuttgart 1950.

³⁾ Wir verwenden die von P. KARRER, H. KOENIG, B. H. RINGIER & H. SALOMON, *Helv.* 22, 1139 (1939), vorgeschlagene Bezifferung der Tocopherol-Seitenkette.