

Synthese von N-(Methyl-¹⁴C)-valin

Empfangen am 22. Oktober 1966.

ZUSAMMENFASSUNG

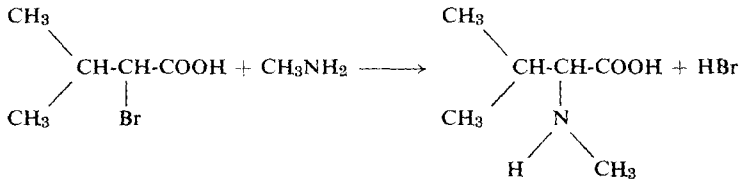
N-(Methyl-¹⁴C)-valin wurde durch Methylierung von N-Tosyl-valin mit Methyljodid-¹⁴C dargestellt. Die chemische Ausbeute bzw. radiochemische Ausbeute lag bei 44% bzw. 23%. Die spezifische Aktivität lag bei 0,125 mCi/mM. (=spezifische Aktivität der verwendeten Methyljodids).

ABSTRACT

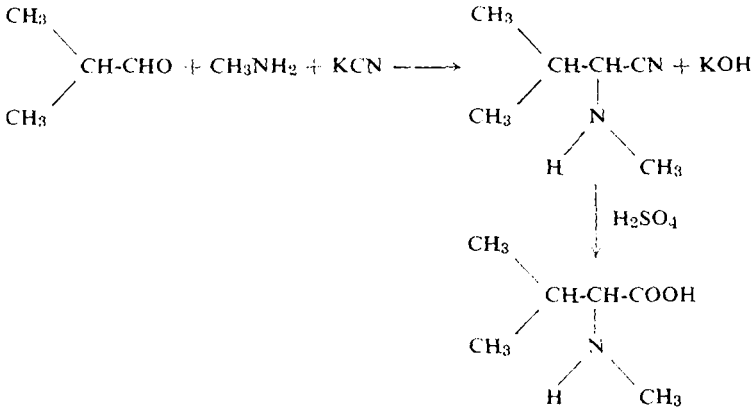
N-(Methyl-¹⁴C)-valine was prepared by methylation of N-Tosyl-valine with methyl-iodide-¹⁴C. The chemical yield and radiochemical yield was 44% and 23%, respectively. The specific activity was 0.125 mCi/mM. (=specific activity of the applied methyl iodide).

Für die Darstellung von inaktivem N-Methyl-valin sind in der Literatur drei Methoden ⁽¹⁻³⁾ angegeben, die in den Reaktionsschemata I-III skizziert sind :

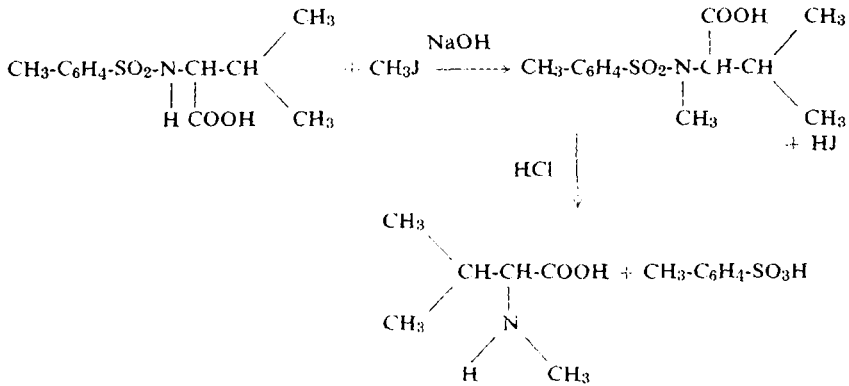
I:



II:



III:



Während die Darstellung von N-(Methyl- ^{14}C)-valin nach Methode I und Methode II mit Methylamin- ^{14}C erfolgt, wird bei Methode III Methyljodid- ^{14}C eingesetzt. Die Darstellung der Verbindungen α -(Methyl- ^{14}C)-Ornithin und N-(Methyl- ^{14}C)-phenylalanin durch $^{14}\text{CH}_3\text{J}$ -Methylierung der entsprechenden N-Tosylverbindungen gemäß Methode III wurde bereits beschrieben^(4, 5).

Nach eingehender Untersuchung der Darstellungsmethoden I-III wurde die Methode III wegen der besseren Ausbeute (bezogen auf die eingesetzte ^{14}C -Aktivität) für die Darstellung von N-(Methyl- ^{14}C)-valin ausgewählt.

Die Verbindungen N-Methyl-valin und Valin sind in ihrem Löslichkeitsverhalten in Wasser und organischen Lösungsmitteln sehr ähnlich. Wenn die Umsetzung von N-Tosyl-valin mit Methyljodid entsprechend Methode III nicht vollständig verläuft, erhält man bei der Spaltung des N-Methyl-N-tosyl-

valins ein Gemisch von N-Methyl-valin und Valin, das außerordentlich schwierig zu trennen ist. Es wurde deshalb im einzelnen untersucht, wie groß der Überschuß an Methyljodid sein muß, damit das eingesetzte N-Tosyl-valin vollständig methyliert wird. Es zeigte sich, daß bei einem Molverhältnis N-Tosyl-valin : CH₃J : NaOH = 1 : 1,9 : 3 innerhalb von 3 Stunden bei 70°C vollständige Methylierung des N-Tosyl-valins eintritt. Die Synthese von N-(Methyl-¹⁴C)-valin wurde deshalb bei diesem Molverhältnis durchgeführt.

Da die Spaltung des N-Methyl-N-tosyl-valins mit einem Überschuß an Salzsäure erfolgt, erhält man dabei das Hydrochlorid des N-Methyl-valins. Das freie N-Methyl-valin wurde daraus mit Hilfe eines schwach basischen Anionenaustauschers (OH-Form) isoliert. Bei einem Ansatz mit 1 mMol N-Tosyl-valin betrug die chemische Ausbeute an N-(Methyl-¹⁴C)-valin (bezogen auf N-Tosyl-valin) 44% und die radiochemische Ausbeute (bezogen auf ¹⁴CH₃J) 23%. Die radiochemische Reinheit der Verbindung wurde durch Radiodünnschichtchromatographie nachgewiesen.

Die spezifische Aktivität des N-(Methyl-¹⁴C)-valin wird durch die spezifische Aktivität des eingesetzten Methyljodids-¹⁴C bestimmt.

EXPERIMENTELLER TEIL

N-Tosyl-valin

11,7 g (0,1 Mol) Valin wurden in 200 ml 1n-NaOH gelöst und mit einer ätherischen Lösung von 19,06 g (0,1 Mol) *p*-Toluolsulfonylchlorid versetzt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 3-4 Stunden geschüttelt. Die ätherische Phase wurde abgetrennt; in der wäßrige Phase wurde durch Zusatz von Salzsäure ein pH-Wert von etwa 4 eingestellt. Danach kristallisierten sofort farblose Kristalle von N-Tosyl-valin aus, die in wenig 60% igem Äthanol umkristallisiert wurden. Die Ausbeute betrug 19,5 g (72,3% d.Th.). Der Schmelzpunkt lag bei 167°C.

N-(Methyl-¹⁴C)-N-tosyl-valin

0,271 g (1 mMol) N-Tosyl-valin wurden in 1,5 ml NaOH gelöst und in eine Ampulle gefüllt. 0,270 g (1,9 mMol) Methyljodid-¹⁴C (0,238 mCi; spezifische Aktivität = 0,125 mCi/mMol) wurden im Hochvakuum mit Hilfe von flüssiger Luft in diese Ampulle destilliert, die darauf abgeschmolzen wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei 70°C bis zur völligen Lösung des Methyljodids-¹⁴C geschüttelt und dann abgekühlt. Die Reaktionslösung wurde mit 5 n HCl angesäuert, bis sich N-(Methyl-¹⁴C)-N-tosyl-valin als zähes Öl abschied. Das Öl erstarrte beim Reiben zu farblosen Kristallen. Zur Reinigung wurden die Kristalle in einer Lösung von KHCO₃ gelöst, mit 5 n HCl wieder ausgefällt und abfiltriert. Schließlich wurde die Substanz aus der 50 fachen

Menge siedenden Wassers umkristallisiert und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Die Ausbeute betrug 0,159 g (56% d.Th.). Der Schmelzpunkt lag bei 83°C. Bei der Reinheitsüberprüfung durch Dünnschichtchromatographie (Sorptionsmittel : Kieselgel F der Fa.E.Merck; Fließmittel : Benzol/Methanol 75 : 25) zeigte es sich, daß das N-(Methyl- ^{14}C)-N-tosyl-valin weniger als 1% N-Tosyl-valin enthielt.

N-(Methyl- ^{14}C)-valin.

Das getrocknete N-(Methyl- ^{14}C)-N-tosyl-valin (0,159 g; 0,558 mMol) wurde mit 1,6 g konz.HCl ($D = 1,19$) versetzt und in einer Ampulle 15 Stunden auf 100°C erhitzt. Beim Abkühlen auf $-15^\circ C$ schied sich die abgespaltene *p*-Toluolsulfosäure ab; sie wurde abfiltriert. Beim Eindampfen des Filtrates im Hochvakuum blieb das ölige N-(Methyl- ^{14}C)-valinhydrochlorid zurück, das in wenig Wasser gelöst wurde. Die Lösung wurde auf eine Ionenaustauschersäule gegeben, die etwa 1 g schwach basischen Anionenaustauscher in der OH-Form enthielt (Ionenaustauscher II der Fa.E.Merck). Die freie Aminosäure wurde mit etwa 15 ml Wasser eluiert. Nach Eindampfen des Eluats wurde der Rückstand aus abs. Äthanol umkristallisiert. Aus der alkoholischen Mutterlauge wurde durch Zusatz von abs. Äther eine zweite Fraktion farbloses N-(Methyl- ^{14}C)-valin erhalten. Die Ausbeute betrug 57 mg (77,9% d.Th.). Der Sublimationspunkt lag bei 278°- 280°C. Durch Radiodünnschichtchromatographie (Sorptionsmittel : Kieselgel G der Fa.E.Merck, Fließmittel : 96% Äthanol/Chloroform/25% Ammoniaklösung 70 : 50 : 10; Messung mit einem 2π -Methan-durchflußzähler) wurde nachgewiesen, daß das N-(Methyl- ^{14}C)-valin keine ^{14}C -haltigen Verunreinigungen enthielt. Die spezifische Aktivität der Verbindung lag bei 0.125 mCi/mM.

H. ELIAS
W.S. CHANG

Lehrstuhl für Kernchemie der Technischen Hochschule Darmstadt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. DUVILLIER, M.E. — *Annales de Chimie et de Physique* (5), **21**, 434 (1880).
2. COOK, A.H. und COX, S.F. — *J. Chem. Soc. (London)*, 2334 (1949).
3. FISCHER, E. und LIPSCHITZ, W. — *Ber. dtsh. Chem. Ges.*, **48**, 360 (1915).
4. NEUMANN, D. und SCHROETER, H.B. — *Z. Chem.*, **5**, 385 (1965).
5. NAGAMATSU A. — *Journal of Biochemistry (Tokyo)*, **43**, 187 (1956).