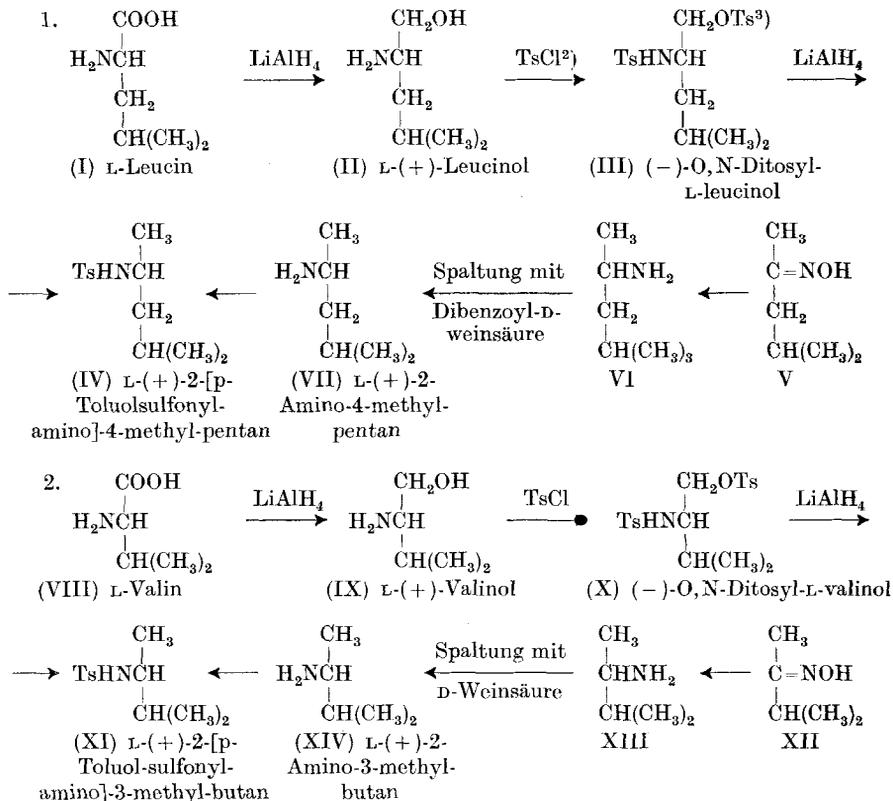


16. Konfigurationsbeweis für L-(+)-Valin und Konfigurationsermittlung von optisch aktivem 2-Amino-4-methyl-pentan und 2-Amino-3-methyl-butan

von P. Karrer und P. Dinkel.

(3. XII. 52.)

In Fortsetzung einer früheren Arbeit¹⁾, in welcher die Konfiguration einfacher, optisch aktiver Amine mit derjenigen optisch aktiver Aminosäuren von bekannter Konfiguration in Beziehung gesetzt wurde, haben wir jetzt den sterischen Bau der optisch aktiven Formen von 2-Amino-4-methyl-pentan (VII) und 2-Amino-3-methyl-butan (XIV) von der Konfiguration des L-Leucins und L-Valins abgeleitet. Die dazu benützten Wege ergeben sich aus folgenden Formelbildern:



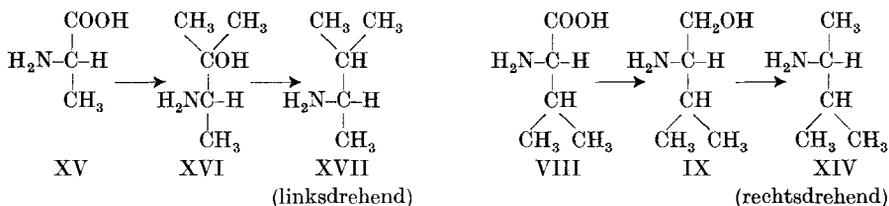
¹⁾ P. Karrer & K. Ehrhardt, Helv. **34**, 2202 (1951).

²⁾ TsCl = p-Toluol-sulfonsäurechlorid.

³⁾ Ts = p-Toluol-sulfonyl-.

Aus den vorstehenden Zusammenhängen ergibt sich, dass das rechtsdrehende 2-Amino-4-methyl-pentan und das rechtsdrehende 2-Amino-3-methyl-butan L-Konfiguration, d. h. die Konfiguration der natürlichen Aminosäuren, besitzen.

Nun hatten *F. Barrow & G. W. Ferguson*¹⁾ schon vor längerer Zeit linksdrehendes 2-Amino-3-methylbutan (XVII) aus L-(+)-Alanin (XV) hergestellt, indem sie dessen Ester durch Einwirkung von Methylmagnesiumjodid in 2-Amino-3-methyl-butanol-(3) (XVI) überführten, dessen Hydroxyl durch Chlor ersetzten und das Chloratom schliesslich reaktiv entfernten. Das erhaltene (–)-2-Amino-3-methyl-butan (XVII) war allerdings teilweise racemisiert ($[\alpha]_D$ des Hydrochlorids –1,35 bis –2,65°). Das von *Barrow & Ferguson* erhaltene 2-Amino-3-methyl-butan (XVII) zeigte somit entgegengesetzte optische Drehung wie das von uns aus L-(+)-Valin (VIII) über L-(+)-Valinol (IX) gewonnene L-(+)-2-Amino-3-methyl-butan (XIV), wie das nach ihren Konfigurationen zu erwarten ist, denn es handelt sich um Spiegelbildisomere. In diesen experimentell ermittelten Beziehungen liegt ein objektiver Beweis, dass L(+)-Alanin und L(+)-Valin die gleiche Konfiguration besitzen.



Eine gewisse Unsicherheit könnte bestehen, welches der beiden 2-Amino-3-methyl-butane (XVII und XIV) zur sterischen Reihe der L-Verbindungen zu zählen ist und welchem man die D-Konfiguration zuerteilen will, denn beide sind aus L-Aminosäuren entstanden.

*H. Reihlen, L. Knöpfle & W. Sapper*²⁾ haben folgenden Vorschlag gemacht: Enthält das betreffende Amin keine Carboxylgruppe, so sind alle Substituenten, die in Nachbarstellung zur Aminogruppe ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Halogenatom enthalten, unabhängig von der Zahl ihrer Kohlenstoffatome wie funktionelle Derivate der Carboxylgruppe zu behandeln; trägt jedoch das asymmetrische C-Atom 2 nicht substituierte Kohlenwasserstoffreste, soll die Verbindung so eingeordnet werden, wie wenn der kleinere, bei gleicher Zahl der C-Atome der verzweigtere oder cyclische Kohlenwasserstoffrest, an die Stelle der Carboxylgruppe getreten wäre.

Dieser Vorschlag führt aber zu unliebsamen Konsequenzen. Nach ihm wäre z. B. der Aminoalkohol XVI als L-Form, das aus ihm hergestellte Amin (XVII) als D-Form zu bezeichnen. Es erscheint

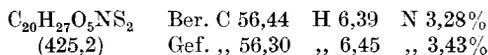
¹⁾ Soc. 1935, 410.

²⁾ A. 534, 247 (1938).

zweckmässiger, aus dem Vorschlag von *Reihlen* et al. nur jenen Teil anzunehmen, der bestimmt, dass die von der Aminosäure abgeleiteten Verbindungen so anzuordnen sind, wie wenn der kleinere Alkylrest an Stelle des Carboxyls getreten wäre. In diesem Fall kommen die Verbindungen XVI und XVII D-Konfiguration, den Verbindungen IX und XIV L-Konfiguration zu.

Experimenteller Teil.

Tosylierung von L-(+)-Leucinol¹⁾. 2,0 g L-(+)-Leucinol löste man in 8 cm³ abs. Pyridin und kühlte die Lösung in Eis. Unter ständigem Umschwenken tropfte man hierauf eine auf 0° gekühlte Lösung von 8,5 g (2,6 Mol) p-Toluolsulfosäurechlorid in 20 cm³ abs. Pyridin zu. Das Reaktionsgemisch blieb vorerst 2 Std. in Eis, dann ca. 60 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Die anfangs schwach gelbe Lösung verfärbte sich im Laufe der Zeit tief rot, und es kristallisierten lange Nadeln von Pyridinhydrochlorid aus. Das Pyridin destillierte man im Vakuum bei möglichst tiefer Temperatur (ca. 25–30°) ab und versetzte den Rückstand unter Eiskühlung mit 10 cm³ Wasser. Die Flüssigkeit wurde nun mit insgesamt 200 cm³ Essigester ausgeschüttelt; die vereinigten Extrakte wurden mit 0,1-n. HCl und mehrmals mit Wasser ausgewaschen. Nachdem der Extrakt mit Aktivkohle entfärbt worden war, wurde er im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende gelbe Öl nahm man in wenig Äther auf und kristallisierte das Ditosylderivat des Leucinols aus wenig Petroläther. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther und Trocknung der Substanz im Hochvakuum über P₂O₅ bei 50° zeigte sie folgende Daten: Smp. 103–104°.



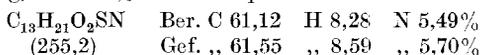
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = \frac{-0,905 \times 9,68}{1 \times 0,200 \times 0,79} = -55,4^{\circ} \text{ (in Äthanol)}$$

Ausbeute an O,N-Ditosyl-L-leucinol: 5,3 g, d. h. ca. 73% d. Th.

Reduktion der Ditosylverbindung. 5,0 g L-(+)-Leucinolditosylat löste man in 100 cm³ abs. Äther und tropfte die Lösung unter mechanischem Rühren zur Suspension von 0,65 g LiAlH₄ in 50 cm³ abs. Äther. Nach beendeter Zugabe hielt man das Reaktionsprodukt während 6 Std. unter Rückfluss am Sieden. Hierauf kühlte man den Kolben in Eis und zerstörte das überschüssige Hydrid durch vorsichtige Zugabe von 3 cm³ Wasser. Den Hydroxydniederschlag liess man sich absetzen und dekantierte die ätherische Lösung.

Nachdem der Niederschlag dreimal mit Äther ausgekocht worden war, trocknete man die vereinigten Lösungen über Natriumsulfat. Die Destillation ergab als Rückstand ein schwach gelbgefärbtes Öl, das bei –20° kristallisierte. Das Produkt, (+)-2-[p-Toluolsulfonylamino]-4-methyl-pentan wurde aus Leichtbenzin umkristallisiert und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet.

Ausbeute: 2,4 g, d. h. 80% d. Th. Smp. 62–63°.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{18} = \frac{+0,12 \times 7,7738}{1 \times 0,8106 \times 0,7911} = +1,4^{\circ} \text{ (in Alkohol)}$$

Synthese des (+)-2-[p-Toluolsulfonyl-amino]-4-methyl-pentans. 1. *Methyl-isobutyl-ketoxim*. Zu der Mischung von 40 g Methyl-isobutylketon und 30 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 40 cm³ Wasser wurde unter kräftigem Turbinieren eine Lösung von 23 g Kaliumhydroxyd in 40 cm³ Wasser langsam zugetropft. Nachdem man bei Zimmertemperatur während 3 Std. gerührt hatte, schüttelte man die obere ölige Schicht dreimal mit je 100 cm³ Äther aus. Die ätherische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet

¹⁾ Der Aminoalkohol wurde durch Reduktion des Leucin-isopropyl-esters mittels LiAlH₄ dargestellt. Vgl. *P. Karrer, P. Portmann & M. Suter, Helv.* **31**, 1620 (1948).

und bei gewöhnlichem Druck destilliert. Nach einem kleinen Vorlauf, bestehend aus unverändertem Keton, destillierte das Oxim zwischen 172—175°. Die Fraktion wog 38 g (82% d. Th.).

2. *Hydrierung des Ketoxims*. 20 g Ketoxim löste man in 40 cm³ abs. Äther und liess die Lösung unter Rühren zur Suspension von 4,5 g LiAlH₄ in 100 cm³ abs. Äther tropfen. Nach vollendeter Zugabe des Oxims hielt man 7 Std. lang im Sieden. Dann zerstörte man das überschüssige Hydrid durch sorgfältiges Zutropfen von 5 cm³ Wasser, liess den Hydroxydniederschlag sich absetzen und dekantierte die Ätherlösung. Der Niederschlag wurde dreimal mit Äther ausgekocht, die vereinigten ätherischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und der Äther über eine Kolonne abdestilliert. Die Ausbeute an Amin (Sdp. 104—106°) betrug 3,8 g. Das nicht reduzierte Oxim wurde durch Destillation zurückgewonnen und erneut der Reduktion unterworfen. Auf diese Art wurden insgesamt 8,1 g 2-Amino-4-methyl-pentan gewonnen.

3. *Spaltung des 2-Amino-4-methyl-pentans in optische Antipoden*. 7,0 g Amin wurden in 15 cm³ abs. Alkohol gelöst und in der Hitze mit 24,2 g Dibenzoyl-D-weinsäure in 200 cm³ abs. Alkohol versetzt. Die Lösung liess man bei Zimmertemperatur stehen. Am andern Tage hatte sich ein feinkristalliner Niederschlag gebildet, der abfiltriert wurde (10 g). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus abs. Alkohol war die optische Drehung konstant geworden.

$$\text{Smp. } 190^{\circ}; [\alpha]_{\text{D}}^{20} = \frac{-1,02 \times 7,8173}{1 \times 0,1113 \times 0,793} = -90,3^{\circ} \text{ (in Alkohol)}$$

Analyse: (berechnet für saures Salz):

C ₂₄ H ₂₉ O ₈ N	Ber. C 62,74	H 6,31	N 3,05%
(459,24)	Gef. ,, 62,65	,, 6,00	,, 3,39%

4. (+)-2-Amino-4-methyl-pentan. 5,7 g Dibenzoyl-D-weinsaures Salz löste man in der kleinstmöglichen Menge Wasser und überschichtete die Lösung mit Äther. Unter Umrühren und Kühlen in Eis gab man so viel Kaliumcarbonat zu, bis die wässrige Phase alkalische Reaktion zeigte. Die ätherische Schicht trennte man ab und schüttelte die wässrige Phase mehrmals mit Äther aus. Der Äther wurde nach Trocknung über Natriumsulfat über eine Kolonne abdestilliert. Den Rückstand fraktionierte man aus einem *Claisen*-Kolben. Ein stark nach Amin riechender Vorlauf ging schon bei 70—100° über. Die Fraktion zwischen 105—107° (0,9 g) wurde aufgefangen.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{19} = \frac{+0,09 \times 2,0654}{0,2 \times 0,3116 \times 0,703} = +4,2^{\circ} \text{ (in Methanol)}$$

5. *Tosylierung des Amins*. 0,5 g Amin löste man in 3 cm³ abs. Pyridin und kühlte die Lösung in Eis. Dann liess man langsam unter Umschütteln 1,2 g p-Toluolsulfosäurechlorid in 5 cm³ abs. Pyridin zutropfen. Die Lösung blieb vorerst 2 Std. in Eis, dann ca. 48 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Hierauf gab man zu der tiefroten Lösung — wiederum unter Eiskühlung — 5 cm³ Wasser und schüttelte sie mehrmals mit Essigester aus. Der Extrakt wurde mehrere Male mit Wasser ausgewaschen. Nach Entfärben mit Aktivkohle dampfte man zum Öl ein. Dieses liess sich bei guter Kühlung aus Petroläther kristallisieren. Nach mehrmaligem Umkristallisieren lag der Smp. bei 62—64°. Der Misch-Smp. mit dem aus L-Leucin gewonnenen (+)-2-[p-Toluolsulfonyl-amino]-4-methyl-pentan (IV) zeigte keine Depression.

C ₁₃ H ₂₁ O ₂ NS	Ber. C 61,12	H 8,28	N 5,49%
(255,2)	Gef. ,, 61,08	,, 8,39	,, 5,50%

$$[\alpha]_{\text{D}}^{17} = \frac{+0,19 \times 6,7864}{1 \times 0,7732 \times 0,792} = +2,1^{\circ} \text{ (in Äthanol)}$$

Tosylierung von L-(+)-Valinol¹⁾. Die Lösung von 3,7 g L-(+)-Valinol in 12 cm³ abs. Pyridin wurde in Eis gekühlt und tropfenweise unter Umschwenken mit einer Lösung von 18,5 g p-Toluolsulfosäurechlorid in 40 cm³ abs. Pyridin versetzt. Das Reaktionsgemisch, das sich augenblicklich rot färbte, blieb einige Std. in Eis, später 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Hierauf wurde die Masse auf wenig Eis gegossen und mehrmals mit

¹⁾ P. Karrer, P. Portmann & M. Suter, *Helv.* **32**, 1156 (1949).

Essigester ausgezogen. Den Extrakt wusch man mit 0,1-n. HCl pyridinfrei und hernach mit Wasser neutral. Nach Trocknung der Lösung über Natriumsulfat liess sich der Rückstand durch Umkristallisieren aus Alkohol reinigen. Ausbeute an L(+)-Valinol-ditosylat 7,8 g (52% d. Th.). Smp. 110—111°.

$$\begin{array}{rcccl} \text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{S}_2\text{N} & \text{Ber. C } 55,43 & \text{H } 6,12 & \text{N } 3,41\% \\ (411,3) & \text{Gef. ,, } 55,20 & \text{,, } 6,04 & \text{,, } 3,43\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{20} = \frac{-1,18 \times 14,9958}{1 \times 0,2084 \times 1,489} = -57,2^{\circ} & & & \text{(in Chloroform)} \end{array}$$

7,3 g des Ditosylates, gelöst in 100 cm³ trockenem Tetrahydro-furan, liess man unter Rühren zu einer Suspension von 3,5 g LiAlH₄ in 100 cm³ Tetrahydro-furan zutropfen und kochte nach beendeter Zugabe 3 Std. am Rückfluss. Nach der Zerstörung des überschüssigen Hydrids mit 3 cm³ Wasser wurde vom Niederschlag dekantiert und derselbe mit Essigester mehrmals ausgekocht. Der Rückstand der vereinigten Extrakte bestand aus einem gelben Öl (3,4 g), welches nach tagelangem Stehen bei -15° kristallisierte. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Leichtbenzin und Trocknung der Verbindung über P₂O₅ bei Zimmertemperatur zeigte sie folgende Daten: Smp. 44—46°.

$$\begin{array}{rcccl} \text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{SN} & \text{Ber. C } 59,70 & \text{H } 7,93 & \text{N } 5,81\% \\ (241,2) & \text{Gef. ,, } 60,03 & \text{,, } 8,17 & \text{,, } 6,17\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{20} = \frac{+0,49 \times 9,2463}{1 \times 0,2516 \times 0,793} = +22,6^{\circ} & & & \text{(in Äthanol)} \end{array}$$

Es handelt sich um das (+)-2-[p-Toluol-sulfonyl-amino]-3-methyl-butan.

Synthese des (+)-2-p-[Toluolsulfonyl-amino]-3-methyl-butans. *Druckhydrierung des Methyl-isopropyl-ketoxims*¹⁾. 25 g Methyl-isopropyl-ketoxim wurden in 300 cm³ Methanol gelöst und im Druckautoklaven in Gegenwart von ca. 7 g Raney-Nickel-Katalysator reduziert. Die Hydrierung erfolgte bei einem Druck von 50 Atm. und einer Temperatur von 70—80° während 6 Std. Die Lösung wurde während der Hydrierung mechanisch gerührt. Nach beendeter Reduktion wurde vom Katalysator abfiltriert und die alkoholische Aminlösung mit 5-n. HCl auf Methylrot titriert. Die schwachsaure Lösung dampfte man im Vakuum zur Trockene ein. Das Hydrochlorid wurde zur Entfernung von nicht hydriertem Ketoxim mit Äther ausgekocht, dann in möglichst wenig Wasser gelöst und unter Eiskühlung mit wasserfreier Pottasche zu einem Brei verrieben, den man mit insgesamt 400 cm³ Äther extrahierte. Nach Trocknung der Lösung über Natriumsulfat fraktionierte man den Äther über eine Kolonne. Die über 45° siedende Fraktion wurde aus einem *Claisen*-Kolben destilliert. Die zwischen 78—81° übergehende Hauptfraktion des 1-Amino-3-methyl-butans wog 15 g.

Spaltung des Amins in die optischen Antipoden. 10 g Amin löste man in 50 cm³ abs. Alkohol und versetzte die Lösung mit 17,2 g D-Weinsäure in 200 cm³ siedendem abs. Alkohol. Beim Erkalten begann ein voluminöser Niederschlag auszufallen, der am andern Tag auf einer Nutsche gesammelt wurde. Die ursprüngliche optische Drehung des Salzes von +15,3° stieg nach häufigem Umkristallisieren aus einer Mischung von Methanol und Aceton (2:1) auf +19,8°. Smp. 153°.

$$\begin{array}{rcccl} \text{C}_9\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N} & \text{Ber. C } 45,55 & \text{H } 8,07 & \text{N } 5,91\% \\ (237,16) & \text{Gef. ,, } 45,65 & \text{,, } 8,09 & \text{,, } 5,86\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{18} = \frac{+0,535 \times 10,0896}{1 \times 0,2714} = +19,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ} & & & \text{(in Wasser)} \end{array}$$

11,3 g des vorherbeschriebenen sauren Salzes des 2-Amino-3-methylbutans löste man in 10 cm³ Wasser und verrieb die Lösung mit wasserfreier Pottasche zu einem Brei. Dieser wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung zeigte das Amin ohne Lösungsmittel folgende Drehung:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{18} = \frac{-0,16}{0,25 \times 0,766} = -0,84^{\circ}$$

¹⁾ Methyl-isopropyl-ke-ton, Organic Syntheses, Bd. 13, S. 68, Methyl-isopropyl-ketoxim, Soc. 1935, 414.

(+)-2-[*p*-Toluolsulfonyl-amino]-3-methyl-butan. 1 g Amin löste man in 3 cm³ trockenem Pyridin und setzte tropfenweise unter Umschwenken in Eiswasser die Lösung von 2,8 g Tosylchlorid in 10 cm³ abs. Pyridin hinzu. Nachdem die Lösung eine Std. in Eis, dann 30 Std. bei Zimmertemperatur stehengeblieben war, wurde das Tosylat nach Zusatz von wenig Wasser zur Pyridinlösung mit Essigester ausgeschüttelt. Den Extrakt entfärbte man durch Kochen mit Aktivkohle und kristallisierte den Rückstand aus Ligroin. Die Substanz wurde am Hochvakuum über P₂O₅ bei Zimmertemperatur getrocknet. Der Smp. der Verbindung lag bei 45–47° und zeigte in Mischung mit (+)-2-[*p*-Toluolsulfonyl-amino]-3-methyl-butan aus L(+)-Valinol keine Depression.

C₁₂H₁₉O₂NS Ber. C 59,70 H 7,93 N 5,80%
(241,22) Gef. „ 59,23 „ 7,40 „ 5,60%

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+0,31 \times 7,701}{1 \times 0,180 \times 0,793} = +16,7^{\circ} \text{ (in Äthanol)}$$

Da die optische Aktivität des synthetisierten Produktes (+16,7°) diejenige des aus L-Valin gewonnenen (+22,6°) nicht erreicht, muss angenommen werden, dass ersteres nicht in optisch reiner Form vorlag.

Zusammenfassung.

Durch Überführung von L-Leucin in L-(+)-2-[*p*-Toluolsulfonyl-amino]-4-methyl-pentan (IV) und Darstellung derselben Verbindung aus (+)-2-Amino-4-methyl-pentan (VII) wird gezeigt, dass letzteres in seiner Konfiguration mit L-Leucin übereinstimmt, somit L-Konfiguration besitzt.

In analoger Weise wird bewiesen, dass (+)-2-Amino-3-methyl-butan (XIV) die Konfiguration des L-Valins hat, somit ebenfalls der L-Reihe angehört.

Gleichzeitig wird ein objektiver Beweis geleistet, dass die beiden natürlichen Aminosäuren (+)-Alanin und (+)-Valin die gleiche L-Konfiguration besitzen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

17. Ein weiterer Beitrag zur Konstitutionsaufklärung des Corynantheins

von P. Karrer und St. Mainoni.

(3. XII. 52.)

Beim Abbau des Tetrahydro-desmethoxy-corynanthein-alkohols (I) erhielten wir kürzlich¹⁾ u. a. 3,4-Diäthylpyridin (II), sowie das Pikrat einer zweiten Base, von der wir damals noch nicht sicher sagen konnten, ob es sich bei ihr um 3-Äthyl-4-isopropyl-pyridin (III) handelte.

Zur Abklärung dieser Frage haben wir 3-Äthyl-4-isopropyl-pyridin synthetisch hergestellt. β -Collidin (IV) wurde nach W.

¹⁾ P. Karrer, R. Schwyzer & A. Flam, Helv. 35, 851 (1952).