

122. Über proteinogene Aminoalkohole und Choline.

(Ein Beitrag zur erschöpfenden Methylierung)

von W. Enz und H. Leuenberger.

(1. VI. 46.)

*Karrer*¹⁾ hat in seiner ersten Mitteilung über proteinogene Aminoalkohole und Choline berichtet, dass es für die Reduktion der Aminosäure-ester zu Aminoalkoholen nach *Bouveault-Blanc* nicht nötig ist, die Aminogruppe zu schützen. Die Ausbeuten an Aminoalkohol sind aber bei ungeschützter Aminogruppe sehr schlecht.

In einer längeren Studie über die Reduktion von *Bouveault-Blanc* ist es uns gelungen, dieses Verfahren wesentlich zu verbessern, so dass auch bei ungeschützter Aminogruppe der Aminoalkohol in sehr guter Ausbeute erhalten wird. Wir beabsichtigen, über dieses verbesserte Reduktionsverfahren später zusammenhängend zu berichten und möchten uns deshalb in dieser Mitteilung damit begnügen, zu erwähnen, dass wir neben bekannten Aminoalkoholen (Colamin aus Glykokoll) in guter Ausbeute auch das Tyrosinol, das Histidinol und das Tryptophanol aus den entsprechenden Aminosäuren und ohne die Aminogruppe zu schützen gewinnen konnten. Diese unseres Wissens bisher noch unbekannten Aminoalkohole sind damit ebenfalls direkt aus den natürlichen Aminosäuren zugänglich geworden.

Den Gegenstand dieser Mitteilung bilden unsere Versuche zur Darstellung der Choline des Tyrosinols und des Histidinols durch Methylierung der Aminoalkohole sowie die Acetylierung dieser Choline.

*Trier*²⁾ hat bereits mit Erfolg das Colamin zum Cholin methyliert, und *Karrer* (l. c.) hat später auch die Methylierung des *l*-Leucinols, das er durch Reduktion des Acetyl-leucin-äthylesters dargestellt hatte, durchgeführt, dabei aber nur eine sehr geringe Ausbeute an Cholin erhalten. Er macht deshalb über das so erhaltene *l*-Leucin-cholin keine Angaben, beschreibt dann aber ein Leucin-cholin, das er aus stark racemisierter *l*- α -Brom-isocaproensäure gewinnt. Wir hielten es deshalb für wünschenswert, die Methylierung des *l*-Leucinols zu wiederholen. Schliesslich haben wir im Hinblick auf die Methode auch das Colamin nochmals der Methylierung unterworfen.

Sowohl *Trier* wie *Karrer* geben zu der methanolischen Lösung des Aminoalkohols abwechselnd und in zeitlichen Abständen Methyljodid und Kaliumhydroxyd. Während *Griess*, der als erster Amino-

¹⁾ Helv. **4**, 76 (1921).

²⁾ Z. physiol. Ch. **80**, 409 (1912).

säuren mit Methyljodid und Kaliumhydroxyd nach der Methode von *Hofmann* methyliert hat, noch das gesamte Methyljodid auf einmal zugibt und nur das Kaliumhydroxyd in zeitlichen Abständen portionsweise, findet man in späteren Arbeiten die alternierende oder doch eine ähnliche Arbeitsweise¹⁾. Leider enthalten diese Arbeiten nur selten Angaben über die Ausbeuten. Immerhin erwähnt z. B. *Willstätter* eine quantitative Ausbeute an diquaternärem Ammoniumsalz bei der Methylierung von 1,4-Diaminobutan nach der alternierenden Arbeitsweise. Dieser Methode ist offenbar der Vorzug zu geben, zumal wenn bei Gegenwart von Wasser gearbeitet wird (Methylierung der Aminosäuren), wegen der Verseifung des Methyljodids.

Wir haben die Methylierung der Aminoalkohole *l*-Tyrosinol, *d,l*-Histidinol, *l*-Leucinol und Colamin durchgeführt und dabei die Methode in einer grossen Zahl von Versuchen einer eingehenden Prüfung unterzogen. Dabei arbeiteten wir zunächst ebenfalls alternierend, meistens in der Wärme und mit ziemlich langen Methylierungszeiten.

Neben der üblichen Arbeitsweise mit Methyljodid und Kaliumhydroxyd (Natriumhydroxyd) haben wir vor allem auch noch Versuche mit Methyljodid und Soda durchgeführt. Dabei erwies sich das Arbeiten mit Soda demjenigen mit Kaliumhydroxyd als bedeutend überlegen. Unseres Wissens sind bis jetzt bei der Methylierung der Aminogruppe die Alkalicarbonate nicht verwendet worden. Beim Histidinol führte praktisch überhaupt nur die Methylierung unter Anwendung von Soda zum Ziel, während beim Leucinol das Arbeiten mit Soda noch eine um 32 % und beim Tyrosinol eine um 20 % bessere Ausbeute an Cholin lieferte als das Arbeiten mit Kaliumhydroxyd. Einzig beim Colamin ergaben beide Methoden praktisch dieselbe Ausbeute von ca. 74 % an Cholin, doch bietet das Arbeiten mit Soda auch hier grössere Vorteile.

Die Ausbeuten sind nach der Soda-Methode die folgenden: Tyrosin-cholin 80 %, Leucin-cholin 77 %, Cholin 74 % und Histidin-cholin 55 %. Bei der erschöpfenden Methylierung des Histidinols ist aber noch zu berücksichtigen, dass hier nebeneinander zwei verschiedene Körper von der Zusammensetzung eines Pentamethylhistidinol-dijodids entstehen. Von diesen beiden Körpern ist in der Ausbeute nur der eine berücksichtigt, weil der andere schwer isolierbar war und nur in kleiner Menge erhalten wurde.

Bei der Methylierung des Tyrosinols, Leucinols und Colamins haben wir endlich feststellen können, dass man mit der Soda-Methode genau dieselben Ausbeuten an Cholin erhält, gleichgültig, ob man alternierend arbeitet oder aber das gesamte Material gleichzeitig zusammenbringt. Beim Histidinol haben wir einen entsprechenden Versuch aus Mangel an Substanz nicht mehr durchgeführt.

¹⁾ Siehe z. B. *E. Fischer*, B. **40**, 5004 (1907), und *Willstätter*, B. **40**, 3980 (1907).

Das Methylieren mit Methyljodid und Soda statt Kaliumhydroxyd bietet also den doppelten Vorteil der besseren Ausbeute und der einfacheren Arbeitsmethode.

Endlich haben wir auch noch mit Natriumhydrogencarbonat wenige Versuche durchgeführt, deren Resultate weiter unten erwähnt werden.

Was das Mengenverhältnis der zur Reaktion gebrachten Substanzen betrifft, so haben wir auf ein Mol freien Aminoalkohol stets vier bis fünf Mol Methyljodid (also einen Überschuss von ein bis zwei Mol) und zwei Mol Kaliumhydroxyd bzw. ein Mol Soda angewendet. Die Verwendung von drei Mol Kaliumhydroxyd auf ein Mol Aminoalkohol (analog wie bei der Methylierung der Aminosäuren) führt zu Komplikationen, wie weiter unten bei der Methylierung des Tyrosinols noch ausgeführt wird. Die geringe Ausbeute, die *Karrer* bei der Methylierung des Leucinols erhalten hat, dürfte wohl von dem verwendeten Überschuss an Kaliumhydroxyd herrühren.

Wir haben uns durch besondere Versuche überzeugt, dass Soda und Methyljodid unter den von uns bei der Methylierung gewählten Bedingungen nur etwas mehr als halb so rasch miteinander unter Verseifung des Methyljodids reagieren als Kaliumhydroxyd und Methyljodid. Darin ist der eine Grund für die bessere Ausbeute beim Arbeiten mit Soda zu erblicken, und es lässt sich erwarten, dass die von uns erhaltenen Ausbeuten sich nochmals etwas verbessern lassen, wenn man nicht nur mit einem Überschuss an Methyljodid, sondern auch mit einem solchen an Soda arbeitet. Nach einem von uns beim Tyrosin-cholin-jodid durchgeführten Versuch ist aber ein anderer Grund wahrscheinlich noch der, dass das Kaliumhydroxyd aus dem Cholin-jodid die quaternäre Base freimacht, die sich langsam zersetzt.

Über die zur Methylierung verwendeten Aminoalkohole mögen in diesem Zusammenhang einige kurze Angaben genügen.

Das durch Reduktion von *l*-Tyrosin-äthylester gewonnene *l*-Tyrosinol (freie Base) schmilzt bei 91,4–92,1°¹⁾. Das *l*-Tyrosinolhydrochlorid schmilzt bei 167,0–167,6° und besitzt die spez. Drehung $[\alpha]_D^{17} = -18,1^\circ$ (in Wasser). Ein Pikrat des Tyrosinols liess sich nicht gewinnen.

Durch Reduktion des *d,l*-Histidin-methylesters erhielten wir das *d,l*-Histidinol-dihydrochlorid, das bei 192,5–195,5° unter Abspaltung von Chlorwasserstoff schmilzt, und das *d,l*-Histidinol-dipikrat, das bei 207–208° unter Zersetzung schmilzt.

Das *l*-Leucinol²⁾ wurde durch Reduktion von *l*-Leucin-äthylester und das Colamin durch Reduktion von Glykokoll-äthylester hergestellt.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Im Gegensatz zum *l*-Leucinol von *Karrer*, welches schwach linksdrehend war, zeigte unser *l*-Leucinol eine schwache Rechtsdrehung von $[\alpha]_D^{21} = +1,1^\circ$. Wir haben allerdings Grund, diesem Wert kein besonderes Gewicht zuzulegen.

Die Methylierung des *l*-Tyrosinols in der Wärme lieferte, wie bereits erwähnt, unter Anwendung von Soda 80 % und unter Anwendung von Kaliumhydroxyd 60 % Cholin, wobei sich mit Soda die alternierende Arbeitsweise erübrigt. In Versuchen mit Natriumhydrogencarbonat erhielten wir durchschnittlich 70 % Cholin. Das Cholin wurde in allen diesen Versuchen als Pikrat isoliert.

Bei Raumtemperatur lieferte die Methylierung des Tyrosinols ebenfalls Cholin, und es ist uns nicht gelungen, irgendwelche Zwischenprodukte zu fassen.

Mit dem von *Karrer* bei der Methylierung des Leucinols verwendeten Verhältnis von drei Mol Kaliumhydroxyd auf ein Mol Aminoalkohol erhielten wir beim Tyrosinol überraschenderweise nicht das Cholin-jodid, sondern eine Molekelverbindung aus einem Mol Tyrosin-cholin mit einem Mol Tyrosin-cholin-jodid, die bei 179,5° unter Aufschäumen schmilzt, basisch reagiert und mit Jodwasserstoff das Cholin-jodid liefert. Ein Überschuss an Alkali kompliziert also die Verhältnisse, indem dann aus dem quaternären Ammoniumsalz die quaternäre Base wenigstens bis zu einem Gleichgewicht in Freiheit gesetzt wird. Mit dem normalen Ansatz von zwei Mol Kaliumhydroxyd auf ein Mol Tyrosinol haben wir dagegen stets nur das Cholin-jodid erhalten.

Das *l*-Tyrosin-cholin-jodid ist rechtsdrehend und schmilzt bei 154,2–155,2°. Das von *Karrer*¹⁾ gewonnene *d,l*-Tyrosin-cholin-jodid schmilzt bei 176°, also höher als unsere *l*-Form, und ist deshalb ein Racemat (racemische Verbindung).

Für die Aufarbeitung des Tyrosin-cholins eignet sich besonders das Pikrat, das aus der wässrigen Lösung nach Zugabe der Pikrinsäure sofort praktisch rein erhalten wird. Es schmilzt bei 181,5–182,5°.

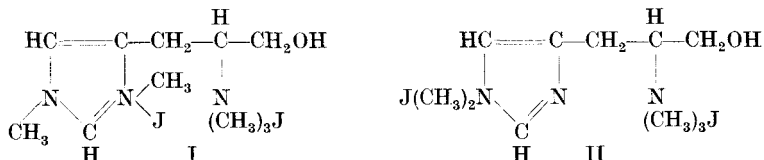
Von diesem Pikrat beobachteten wir gelegentlich noch eine niedriger, bei 166–167°, schmelzende Form. In einem Fall erhielten wir diese Form beim Umkrystallisieren der höher schmelzenden aus Wasser, und sie verwandelte sich dann beim nochmaligen Umkrystallisieren wieder in die höher schmelzende. Sie bildete sich gelegentlich auch, wenn die höher schmelzende Form fünf bis zehn Minuten auf Schmelztemperatur gehalten und dann wieder zum Erstarren gebracht wurde. Diese Methoden spielten aber gleichsam nur zufällig und keineswegs regelmässig, so dass wir kein zuverlässiges Verfahren für die Verwandlung der beiden Formen ineinander angeben können. Die beiden Formen dürften polymorph sein.

Aus dem *l*-Tyrosin-cholin-pikrat wurde auch noch das *l*-Tyrosin-cholin-chlorid gewonnen, das bei 246,1–246,6° unter Aufschäumen schmilzt. *Karrer* (l. c.) gibt von seinem *d,l*-Tyrosin-cholin-chlorid keinen Schmelzpunkt an.

¹⁾ Helv. 5, 485 (1922).

Beim Histidinol ergab die Methylierung unter Anwendung von Soda 55 % praktisch reines Cholin-jodid, während mit Kaliumhydroxyd nur etwa 10 % ziemlich unreines und mit Natriumhydrogencarbonat merkwürdigerweise nur eine Spur besonders unreines Produkt erhalten wurde.

Das durch Methylierung in der Wärme erhaltene Cholin-jodid ist ein erschöpfend methyliertes Histidinol. Es ist, wie zu erwarten war, ein Pentamethyl-histidinol-dijodid. Neben einem Hauptprodukt von dieser Zusammensetzung und vom Smp. 212,5—213,5°, das sich leicht isolieren lässt, erhielten wir nun aber in viel kleinerer Menge noch ein Nebenprodukt von gleicher Zusammensetzung und vom Smp. 190—191°, das sich nur sehr mühsam rein darstellen liess. Berücksichtigt man, dass die Anlagerung von Halogenalkyl an N-Alkylimidazole stets am noch nicht alkylierten Stickstoffatom erfolgt, so dürfte dem Hauptprodukt die Formel I und dem Nebenprodukt die Formel II zukommen:



Möglicherweise entsteht ein entsprechendes Nebenprodukt auch in kleiner Menge bei der erschöpfenden Methylierung des Imidazols¹⁾.

Vom Nebenprodukt wurden auch noch das Pikrat und das Chlorid hergestellt, die sich vom Pikrat und vom Chlorid des Hauptproduktes ebenfalls unterscheiden (siehe experimenteller Teil).

Die bekannte Neigung der Choline zur Komplexbildung erschwert ihre völlige Reinigung für die Analyse erheblich. Durch wiederholtes Umkrystallisieren des Histidin-cholin-jodids (Hauptprodukt) gelang uns die Herstellung eines analysenreinen Produktes nicht. Auch das aus dem Cholin-jodid gewonnene Pikrat hinterliess beim Verbrennen etwas Asche, ergab aber im übrigen ein gutes Analysenresultat, und dasselbe gilt auch für das Cholin-jodid, welches wir aus dem Pikrat mit Jodwasserstoff zurückgewonnen haben. Erst das aus dem Pikrat gewonnene Chlorid erwies sich als völlig rein. Aus dem Chlorid konnte dann endlich auch das Pikrat und aus diesem wiederum das Jodid in völlig reiner Form gewonnen werden.

Die Überführung von Cholin-jodid in Cholin-chlorid wurde auch nach der üblichen Methode durch Schütteln mit frisch gefälltem Silberchlorid durchgeführt und die Überführung des Chlorids in das Jodid durch Umsetzung mit Natriumjodid in abs. äthanolischer Lösung. Besonders die zuletzt erwähnte Methode ist aber natürlich für die Darstellung von analysenreinem Jodid ungeeignet.

¹⁾ Siehe dazu eine Bemerkung von O. Wallach, B. 15, 649 (1882).

Ausser den beiden durch Methylierung in der Wärme erhaltenen Cholin des Histidins wurde durch Methylierung von Histidinol mit Soda und Methyljodid bei Raumtemperatur ein bei 196,8—197,1° schmelzendes Jodid erhalten, das wir zwar noch nicht ganz rein in Händen hatten, das aber nach der Analyse nur ein Trimethylhistidinol-jodid sein kann. Dieses Jodid konnte dann in das reine Trimethylhistidinol-chlorid vom Smp. 183,0—183,4° übergeführt werden.

Die Methylierung des Leucinols mit der theoretischen Menge Kaliumhydroxyd und nach der alternierenden Arbeitsweise lieferte eine Ausbeute von 45 % an Leucin-cholin-jodid, während mit Soda, gleichgültig, ob alternierend oder nicht alternierend gearbeitet wurde, eine Ausbeute von 77 % an Cholin-jodid erhalten wurde.

Das *l*-Leucin-cholin-jodid schmilzt bei 150—150,7° und ist rechtsdrehend. Das von *Karrer* aus stark racemisierter *l*- α -Brom-isocapronsäure gewonnene Leucin-cholin-jodid schmilzt bei 138—139° und dürfte die *d,l*-Form sein.

Aus dem *l*-Leucin-cholin-jodid wurden noch das *l*-Leucin-cholin-chlorid und das *l*-Leucin-cholin-pikrat hergestellt (siehe experimenteller Teil).

Bei der Methylierung des Colamins haben wir ebenfalls direkt das Cholin-jodid aufgearbeitet. Quantitativ bietet bei diesem Aminoalkohol die Methylierung mit Soda mit etwa 74 % Ausbeute gegenüber dem Arbeiten mit Kaliumhydroxyd kaum einen Vorteil; das Cholinjodid ist aber nach der Soda-Methode wesentlich reiner und das Aufarbeiten einfacher. Mit Kaliumhydroxyd und nach der nicht alternierenden Arbeitsmethode war die Ausbeute 20 % geringer.

Der Schmelzpunkt des Cholin-jodids, den wir in der Literatur nicht auffinden konnten, liegt bei 258° unter Zersetzung. Vom Cholin-chlorid findet man je nach Autor Schmelzpunkte, die zwischen 220° und 290° liegen. Wir fanden einen Schmelzpunkt von 307° unter lebhafter Zersetzung. Das mit Substanz beschickte Schmelzpunktsröhrchen wurde während drei Stunden am Hochvakuum im Wasserbad auf 75° erwärmt und dann zugeschmolzen.

Wir haben endlich die Chloride des Tyrosin-cholins und des Histidin-cholins noch der Acetylierung unterworfen. *Baeyer*¹⁾ und *Nothnagel*²⁾ haben die Acetylierung des Cholin-chlorids durchgeführt, *Baeyer* in der Kälte und *Nothnagel* durch Erwärmen. *Karrer*³⁾ hat ebenfalls bereits Acetylverbindungen von Cholin hergestellt, u. a. diejenige des Tyrosin-cholins. Er macht aber über ihre Darstellung und ihre Eigenschaften, mit Ausnahme der pharmakologischen, keine näheren Angaben.

¹⁾ *Baeyer*, A. **142**, 325 (1867).

²⁾ *Nothnagel*, Arch. pharm. **232**, 266 (1894).

³⁾ *Karrer*, Helv. **5**, 474 (1922).

Weder durch Einwirkung von Acetylchlorid auf Tyrosin-cholin-chlorid während 40 Std. bei Raumtemperatur, noch durch Einwirkung während mehrerer Tage und darauffolgendes Erwärmen während 24 Std. auf 50° ist es uns gelungen, das reine Acetylderivat herzustellen. Dasselbe gilt für mehrere Versuche, bei denen wir mit Essigsäure-anhydrid unter Erhitzen bis zum Sieden arbeiteten, obgleich diese Methode beim Tyrosinol ohne Schwierigkeiten zum Ziel führt.

Die Acetylierung verläuft dagegen glatt mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin unter Zusatz einer dem Pyridin äquivalenten Menge Essigsäure. Man kann auch mit kleineren Zusätzen von Essigsäure arbeiten; aber ohne Essigsäure verläuft die Reaktion sehr schlecht. Es wurde so das Diacetyl-*l*-tyrosin-cholin-chlorid erhalten, das bei 188,9–189,4° unter langsamer Zersetzung schmilzt.

Beim Histidin-cholin-chlorid (Hauptprod. vom Smp. 204°) hatten wir in mehreren Versuchen mit Acetylchlorid ebenfalls keinen Erfolg, weder bei Raumtemperatur noch in der Wärme. Das Resultat war nur verunreinigtes Ausgangsmaterial. Mit Essigsäure-anhydrid in der Wärme wurde das Acetat zwar erhalten, doch ist nach unserer Erfahrung auch hier die Acetylierung mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin am besten geeignet, wobei sich, im Gegensatz zur Acetylierung des Tyrosin-cholins, ein Zusatz von Essigsäure erübrigt. Es wurde so ein Dihydrat des Acetyl-*d,l*-pentamethyl-histidinol-dichlorids erhalten, welches bei 111–113,5° schmilzt.

Experimenteller Teil.

(alle Schmelzpunkte sind korrigiert)

Methylierung von *l*-Tyrosinol mit Methyljodid und einem Überschuss von Kaliumhydroxyd — Molekelverbindung: Tyrosin-cholin-Tyrosin-cholin-jodid.

1 g Tyrosinol (1 Mol), in 10 cm³ absolutem Methanol gelöst, wurde mit 5 cm³ einer absoluten methanolischen Methyljodidlösung, die 4 g Methyljodid (4,7 Mol) in 15 cm³ Lösung enthält, versetzt und hierauf 5 Stunden auf dem Wasserbad bei einer Badtemperatur von 50–55° gehalten. Nach dem Abkühlen wurden 7 cm³ einer absoluten methanolischen Kaliumhydroxydlösung, die 1 g Kaliumhydroxyd (3 Mol) in 21 cm³ Lösung enthielt, zugegeben und eine halbe Stunde auf dem Drahtnetz unter Rückfluss gekocht. Das Zugabe der Methyljodid- und Kaliumhydroxydlösungen und das darauffolgende Erwärmen wurde noch zweimal mit den gleichen Mengen und in gleicher Weise wiederholt, wobei aber nach dem Zugabe der Methyljodidlösung jeweils nur noch drei Stunden erwärmt wurde.

Hierauf wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit absolutem Äthanol unter Erwärmen ausgezogen. Der äthanolische Auszug wurde dann erneut im Vakuum zur Trockene eingedampft, was einen Rückstand von 2,5 g lieferte. Jetzt wurde aus 15 cm³ absolutem Äthanol umkrystallisiert, wobei sich zunächst Kaliumjodid abschied, von welchem abgenutscht wurde. Beim Kratzen krystallisierte die Molekelverbindung aus. Sie wurde noch dreimal, bis zur Konstanz des Schmelzpunktes, aus absolutem Methanol mit absolutem Äther gefällt.

Die Substanz bildet zu Drusen vereinigte, schiefwinklige Platten und schmilzt bei 180,5° unter Aufschäumen. Ihre wässrige Lösung rötet Phenolphthalein. Die Verbindung lässt sich mit Jodwasserstoff in *l*-Tyrosin-cholin-jodid überführen.

3,924 mg Subst. gaben 7,318 mg CO₂ und 2,561 mg H₂O
 5,502 mg Subst. verbrauchten 2,936 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃
 $C_{12}H_{20}O_2NOH + C_{12}H_{20}O_2NJ = C_{24}H_{41}O_5N_2J$ Ber. C 51,06 H 7,32 J 22,48%
 Gef. „ 50,89 „ 7,30 „ 22,59%

Methylierung von *l*-Tyrosinol mit Methyljodid und Soda.

a) Nach der alternierenden Arbeitsmethode.

1,22 g Tyrosinol-hydrochlorid (1 Mol), in 10 cm³ absolutem Methanol gelöst, wurden mit 0,32 g fein pulverisierter Soda (0,5 Mol) versetzt und während einer halben Stunde am Rückfluss zum gelinden Sieden erhitzt, um aus dem Tyrosinol-hydrochlorid das Tyrosinol in Freiheit zu setzen. Nach dem Erkalten wurden 6 cm³ einer absoluten methanolischen Lösung, die 4,2 g Methyljodid (5 Mol) in 18 cm³ Lösung enthielt, zugegeben und während 9 Stunden im Wasserbad bei einer Badtemperatur von 55° erwärmt. Jetzt wurden 0,32 g Soda zugefügt und während einer halben Stunde auf dem Drahtnetz zum gelinden Sieden erhitzt. Das Zugeben der Methyljodidlösung und der Soda sowie das darauffolgende Erwärmen wurde dann mit den gleichen Mengen und in gleicher Weise nochmals wiederholt. Zum Schluss wurden noch die letzten 6 cm³ der Methyljodidlösung zugegeben und 24 Stunden im Wasserbad auf 55° erwärmt.

Hierauf wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit 10 cm³ und dann noch ein zweites und drittes Mal mit je 5 cm³ absolutem Äthanol warm ausgezogen. Der äthanolische Auszug wurde wieder im Vakuum zur Trockene eingedampft und ergab einen Rückstand von 4,07 g. Dieser wurde in 30 cm³ Wasser gelöst, mit etwas Kohle entfärbt und mit 130 cm³ einer kalt gesättigten Pikrinsäurelösung versetzt. Das Pikrat, welches sofort ausfällt, wurde abgenutscht und mit wenig Wasser gewaschen, was 1,95 g lieferte. Die Mutterlauge von dieser ersten Pikratfällung ergab nach nochmaligem Zusatz von 30 cm³ gesättigter Pikrinsäurelösung noch 0,15 g Pikrat.

Das erhaltene Pikrat war praktisch rein. Ausbeute 80%.

b) Nicht alternierende Arbeitsmethode.

0,61 g Tyrosinol-hydrochlorid wurden in 5 cm³ absolutem Methanol in einer Druckflasche gelöst, 0,16 g Soda zugefügt und während einer halben Stunde am Rückfluss auf dem Wasserbad zum gelinden Sieden erhitzt, um das Tyrosinol in Freiheit zu setzen. Nach dem Erkalten wurden 0,32 g Soda und eine Lösung von 2,1 g Methyljodid in 9 cm³ absolutem Methanol zugefügt und nun in der verschlossenen Druckflasche während 72 Stunden im Wasserbad auf 55° Badtemperatur erwärmt.

Aufgearbeitet wurde analog a), und es wurde genau dieselbe Ausbeute an Pikrat erhalten.

l-Tyrosin-cholin-pikrat.

Das Pikrat wurde noch zweimal, bis zur Konstanz des Schmelzpunktes, aus Wasser umkrystallisiert. Es bildet gelbe Nadelchen vom Smp. 181,5—182,5° nach vorherigem Sintern. Gelegentlich wurde noch eine niedriger schmelzende Form dieses Pikrates vom Smp. 166—167° beobachtet. Beim Verbrennen hinterliess die Substanz 0,7% Asche, die bei der C,H-Bestimmung in Abzug gebracht wurde.

3,632 mg Subst. gaben 6,557 mg CO₂ und 1,618 mg H₂O
 2,199 mg Subst. gaben 0,255 cm³ N₂ (16°, 718 mm)
 $C_{18}H_{22}O_9N_4$ Ber. C 49,31 H 5,06 N 12,78%
 Gef. „ 49,27 „ 4,98 „ 12,94%

l-Tyrosin-cholin-jodid.

Das *l*-Tyrosin-cholin-jodid wurde sowohl aus der oben erwähnten Molekelverbindung als auch aus dem Pikrat durch Behandlung mit Jodwasserstoff gewonnen. Ausserdem haben wir zwei Methylierungsversuche, bei denen mit der theoretischen Menge Kaliumhydroxyd (zwei Mol Kaliumhydroxyd auf ein Mol Tyrosinol) gearbeitet worden war, direkt auf Tyrosin-cholin-jodid aufgearbeitet. Nach der Methylierung wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit absolutem Äthanol warm ausgezogen und die äthanolische Lösung eingeeengt. Das so erhaltene Tyrosin-cholin-jodid war nach nochmaligem Umkrystallisieren aus absolutem Äthanol bereits ziemlich rein.

Die Darstellung eines analysenreinen Produktes bereitete zunächst Schwierigkeiten. Wiederholtes weiteres Umkrystallisieren aus absolutem Äthanol und aus absolutem Äthanol durch Fällen mit absolutem Äther lieferte noch kein völlig reines Analysenprodukt. Auch aus dem Pikrat konnte kein völlig reines Jodid gewonnen werden. Schliesslich führte aber wiederholtes Fällen aus Methanol mit Essigester zum Ziel.

Aus Methanol mit Essigester gefällt, bildet der Körper glänzende Blättchen oder Prismen, die bei 154,2—155,2° ohne Zersetzung schmelzen. Er ist rechtsdrehend.

3,741 mg Subst. gaben 5,864 mg CO₂ und 2,011 mg H₂O

6,662 mg Subst. verbrauchten 5,902 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

C₁₃H₂₀O₂NJ Ber. C 42,74 H 5,98 J 37,64%

Gef. „ 42,78 „ 6,02 „ 37,48%

$[\alpha]_D^{14} = +17,7^\circ$ (in Alkohol)

l-Tyrosin-cholin-chlorid.

2 g Tyrosin-cholin-pikrat wurden in 14 cm³ Wasser suspendiert, mit 14 cm³ konz. Salzsäure versetzt und die Pikrinsäure mit Äther ausgeschüttelt. Die Lösung wurde mit etwas Kohle entfärbt und unter Zusatz von absolutem Äthanol im Vakuum zur Trockene eingedampft. Das Chlorid wurde noch zweimal aus absolutem Methanol mit Essigester und hierauf noch zwei weitere Male aus absolutem Methanol mit absolutem Äther gefällt.

Der Körper bildet dickprismatische bis säulenförmige Krystalle, die nicht hygroscopisch sind und die bei 246,2—246,9° unter lebhaftem Aufschäumen und unter Bräunung schmelzen.

3,695 mg Subst. gaben 7,925 mg CO₂ und 2,708 mg H₂O

7,350 mg Subst. gaben 4,292 mg AgCl

C₁₂H₂₀O₂NCl Ber. C 58,65 H 8,20 Cl 14,43%

Gef. „ 58,55 „ 8,20 „ 14,45%

Diacetyl-*l*-tyrosin-cholin-chlorid.

Ein Gemisch von 0,1 g Tyrosin-cholin-chlorid, 4 g getrocknetem und frisch destilliertem Pyridin, 3 g Eisessig und 2 cm³ Essigsäure-anhydrid wurde im verschlossenen *Erlenmeyer* im Wasserbad bei 80° Badtemperatur während 40 Minuten erwärmt. Nach 15 Minuten hatte sich das Tyrosin-cholin-chlorid gelöst. Nach dem Erkalten wurde mit 40 cm³ absolutem Äther in Portionen gefällt, wobei schon nach Zugabe von 10 cm³ Äther das Diacetat zu krystallisieren begann. Es wurden so 0,1221 g analysenreines Diacetat erhalten, was einer Ausbeute von 91% entspricht. Nochmaliges Fällen aus absolutem Äthanol mit absolutem Äther erhöhte den Schmelzpunkt nur noch unwesentlich.

Der Körper bildet schöne, sechseckige, oft zu Drusen vereinigte, nicht hygroscopische Tafeln, die bei 188,9—189,4° unter langsamer Zersetzung schmelzen.

3,660 mg Subst. gaben 7,807 mg CO₂ und 2,402 mg H₂O

5,604 mg Subst. gaben 2,450 mg AgCl

C₁₆H₂₄O₄NCl Ber. C 58,26 H 7,33 Cl 10,75%

Gef. „ 58,21 „ 7,34 „ 10,83%

Methylierung von Histidinol mit Methyljodid und Soda in der Wärme.

Es wurde zuerst aus dem Histidinol-dihydrochlorid das freie Histidinol wie folgt hergestellt: 1 g Histidinol-dihydrochlorid (1 Mol) wurde in wenig Wasser gelöst und mit 0,5 g Soda versetzt. Die Lösung wurde nun bei 30° im Vakuum zur Trockene eingedampft unter Zusatz von absolutem Äthanol und der Rückstand zweimal mit je 5 cm³ absolutem Äthanol warm ausgezogen. Die äthanolische Lösung wurde schliesslich noch auf ein kleines Volumen eingengt und mit 10 cm³ absolutem Methanol verdünnt.

Zur Methylierung wurde nun mit 5 cm³ einer absoluten methanolischen Lösung, die 4,7 g Methyljodid (7 Mol, das ist ein Überschuss von 2 Mol) in 15 cm³ Lösung enthielt, versetzt und während 7 Stunden im Wasserbad bei 60° Badtemperatur am Rückfluss erwärmt. Dann wurden 0,37 g fein pulverisierte Soda (0,75 Mol) zugefügt und während einer halben Stunde auf dem Drahtnetz zum gelinden Sieden erhitzt. Das Zugeben der Methyljodidlösung und der Soda sowie das darauffolgende Erwärmen wurde dann mit den gleichen Mengen und in gleicher Weise nochmals wiederholt. Zum Schluss wurden noch die letzten 5 cm³ Methyljodidlösung zugegeben und während 17 Stunden im Wasserbad auf 60° erwärmt. Es war jetzt bis auf eine kleine Menge Substanz alles in Lösung, und nach mehreren Stunden begann die Krystallisation des Histidin-cholin-jodids.

Ohne die abgeschiedenen Krystalle abzunutschen, wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand zuerst zweimal mit je 10 cm³ absolutem Äthanol kalt ausgezogen, was eine Lösung I und einen Rückstand I lieferte.

Der Rückstand I wurde nun viermal mit je 20 cm³ absolutem siedendem Äthanol am Rückfluss ausgezogen und löste sich dabei bis auf Spuren. Die äthanolische Lösung wurde dann auf 10 cm³ eingengt und lieferte so 1,25 g Pentamethyl-histidinol-dijodid. Die Substanz wurde dann noch aus 15 cm³ absolutem Methanol mit 60 cm³ Essigester gefällt, was 1,17 g praktisch reines Cholin-jodid lieferte vom Smp. 213,1—213,7°, entsprechend einer Ausbeute von 54%.

Ausser diesem Hauptprodukt wurde in einem besonderen Versuche aus dem äthanolischen Auszug, welcher der oben erwähnten Lösung I entspricht, noch ein Nebenprodukt isoliert, das sich nach mehrmaligem Umkrystallisieren ebenfalls als Pentamethyl-histidinol-dijodid erwies.

d,l-Pentamethyl-histidinol-dijodid (Hauptprodukt).

Wie bereits im allgemeinen Teil erwähnt wurde, konnte ein analysenreines Jodid nur aus dem Chlorid über das Pikrat gewonnen werden.

Die analysenreine, durch Fällen aus absolutem Methanol mit Essigester umkrystallisierte Substanz schmilzt etwas weniger hoch als die noch mit Natriumjodid verunreinigten Produkte, die ohne die Reinigung über das Chlorid erhalten werden, nämlich bei 212,5—213,5° unter langsamer Gasentwicklung, und bildet glänzende, sechseckige Tafeln oder gelegentlich auch weissliche Rosetten.

3,765 mg Subst. gaben 3,909 mg CO₂ und 1,663 mg H₂O

4,582 mg Subst. gaben 4,616 mg AgJ

C₁₁H₂₃ON₃J₂ Ber. C 28,28 H 4,96 J 54,34%

Gef. „ 28,33 „ 4,94 „ 54,46%

d,l-Pentamethyl-histidinol-dijodid (Nebenprodukt).

Das Nebenprodukt wurde wiederholt durch Fällen aus einem Gemisch von gleichen Teilen absolutem Methanol und Aceton mit absolutem Äther umkrystallisiert. Es bildet blattartige oder stengelige Krystalle ohne deutliche Flächenentwicklung, die bei 190—191° unter mässiger Bräunung schmelzen. Der Körper hinterliess beim Verbrennen eine Spur Asche, die von der eingewogenen Substanzmenge der C,H-Bestimmung bereits in Abzug gebracht ist. Die Analysenwerte genügen aber auch ohne diese Korrektur.

3,828 mg Subst. gaben 3,952 mg CO₂ und 1,721 mg H₂O

4,546 mg Subst. gaben 4,580 mg AgJ

C₁₁H₂₃ON₃J₂ Ber. C 28,28 H 4,96 J 54,34%

Gef. „ 28,17 „ 5,03 „ 54,46%

d,l-Pentamethyl-histidinol-dipikrat.

Hauptprodukt: Das aus dem *d,l*-Pentamethyl-histidinol-dijodid durch Umsetzung mit Pikrinsäure in wässriger Lösung hergestellte Dipikrat ergab nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Wasser zwar gute Analysenwerte, hinterliess aber beim Verbrennen 0,2% Asche. Ein völlig reines Pikrat liess sich nur aus dem Chlorid gewinnen. Es bildet ein zitronengelbes Pulver vom Smp. 183,1—184,1° nach stärkerem Sintern.

3,896 mg Subst. gaben 5,889 mg CO₂ und 1,449 mg H₂O

C₂₃H₃₇O₁₅N₉ Ber. C 41,26 H 4,07%

Gef. „ 41,25 „ 4,08%

Nebenprodukt: Das Dipikrat des Nebenproduktes, schmilzt bei 171,5—173,0° nach stärkerem Sintern. Vom Nebenprodukt wurde nur das Dijodid analysiert (s. o.)

d,l-Pentamethyl-histidinol-dichlorid.

Hauptprodukt: Aus dem Pikrat wurde in üblicher Weise das *d,l*-Pentamethyl-histidinol-dichlorid hergestellt und dieses noch dreimal aus absolutem Äthanol mit Essigester gefällt. Es bildet stark hygroskopische Nadelchen, die nach fünfstündigem Trocknen im Hochvakuum bei 60—70° im zugeschmolzenen Röhrchen sehr scharf und fast ohne Sintern bei 204° schmolzen. Die Schmelze ist gelbbraun und zeigt langsame Gasentwicklung.

Für die Analyse wurde das Produkt 8 Stunden bei 100° im Vakuum getrocknet.

3,978 mg Subst. gaben 6,762 mg CO₂ und 2,912 mg H₂O

4,644 mg Subst. gaben 4,682 mg AgCl

C₁₁H₂₃ON₃Cl₂ Ber. C 46,48 H 8,16 Cl 24,95%

Gef. „ 46,39 „ 8,19 „ 24,94%

Nebenprodukt: Das *d,l*-Pentamethyl-histidinol-dijodid (Nebenprodukt) wurde durch Schütteln mit frisch gefälltem Silberchlorid in das entsprechende Dichlorid verwandelt und dieses dann noch viermal aus absolutem Äthanol mit Essigester gefällt. Es bildet Nadelchen, die nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 70—80° während 1 bis 2½ Stunden mässig hygroskopisch sind und bei 177,3—178,0° schmelzen. Eine Analyse wurde nicht durchgeführt.

Acetyl-*d,l*-pentamethyl-histidinol-dichlorid.

0,06 g Histidin-cholin-chlorid, 0,3 g Pyridin und 3 cm³ Essigsäure-anhydrid wurden im verschlossenen *Erlenmeyer* während 30 Minuten im Wasserbad bei einer Badtemperatur von 50° erwärmt, wobei das Histidin-cholin-chlorid nach 10 Minuten in Lösung gegangen war. Dann wurden 22 cm³ absoluter Äther in Portionen zugefügt, was eine ölige Fällung ergab. Für die Analyse wurde die Substanz dann noch viermal durch Lösen in 2 cm³ absolutem Äthanol und Fällen mit 20 cm³ Essigester umkrystallisiert, wobei schon beim ersten Fällen Krystallisation eintrat. Es wurde so ein Dihydrat des Histidin-cholin-chlorid-acetates erhalten, welches schöne schiefwinklige Platten oder Prismen bildet, die bei 111—113,5° nach stärkerem Sintern schmelzen.

3,758 mg Subst. gaben 5,935 mg CO₂ und 2,731 mg H₂O

5,410 mg Subst. gaben 4,258 mg AgCl

C₁₃H₂₅O₂N₃Cl₂ · 2 H₂O Ber. C 43,09 H 8,07 Cl 19,57%

Gef. „ 43,11 „ 8,13 „ 19,47%

Bei längerem Aufbewahren dieser Substanz im evakuierten Exsikkator verwitterte sie unter Abgabe von Wasser. Nach achtestündigem Erhitzen bei 80° im Vakuum stimmten die Analysenwerte ziemlich gut auf ein Monohydrat. Nach dreistündigem Erhitzen im Hochvakuum bei 80° fanden wir einen Schmelzpunkt von 94,5—95,5°, vermutlich der Schmelzpunkt des Monohydrates. Der Tropfen bleibt dabei an der Wand hängen, wie das bei Fettsäure-estern von Cholin bekannt ist.

Methylierung von Histidinol mit Methyljodid und Soda bei Raumtemperatur. Trimethyl-histidinol.

Bis auf die noch zu erwähnenden Unterschiede wurde genau gleich gearbeitet wie in dem bereits oben beschriebenen Versuch über die Methylierung von Histidinol mit Methyljodid und Soda in der Wärme.

Es wurde nicht erwärmt, auch nicht nach Zugabe der Soda. Die Reaktionszeiten betragen je 24 Stunden nach Zugabe der beiden ersten Portionen Methyljodid und 140 Stunden nach Zugabe der letzten Portion. Ferner wurde nach der Zugabe der beiden Portionen Soda während der Methylierung zunächst einige Zeit häufig und dann noch gelegentlich geschüttelt.

Nach dem Eindampfen im Vakuum zur Trockene wurde der Rückstand wieder zuerst zweimal mit je 10 cm³ absolutem Äthanol kalt ausgezogen und der jetzt noch verbleibende Rückstand noch zweimal mit je 20 cm³ siedend ausgezogen, wobei er bis auf Spuren in Lösung ging. Dieser letzte äthanolische Auszug lieferte beim Einstellen in Eis 0,4 g Substanz, die noch zweimal aus absolutem Methanol mit reichlich Essigester gefällt wurde.

Es wurde so ein Körper vom Smp. 196,8—197,1° erhalten, dessen Analyse annähernd auf ein Trimethyl-histidinol-jodid stimmte.

Zur weiteren Prüfung wurde die Substanz durch Schütteln mit frisch gefälltem Silberchlorid in das Chlorid übergeführt. Dieses wurde zwei Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet und schmolz nun bei 183,0—183,4°. Nach der Analyse ist der Körper von diesem Schmelzpunkt noch ein Monohydrat des Trimethyl-histidinol-chlorids. Durch sechsständiges Trocknen bei 100° im Vakuum verliert er das Wasser und geht in Trimethyl-histidinol-chlorid über.

3,487 mg Subst. gaben 6,274 mg CO₂ und 2,587 mg H₂O

4,710 mg Subst. gaben 3,100 mg AgCl

C₉H₁₈ON₃Cl Ber. C 49,20 H 8,26 Cl 16,14%

Gef. „ 49,10 „ 8,30 „ 16,28%

Es ist zu erwarten, dass dieses Trimethyl-histidinol auch durch nicht alternierende Methylierung mit Soda erhalten wird.

Methylierung von Leucinol mit Soda in der Wärme (nicht alternierend). *l*-Leucin-cholin.

0,5 g Leucinol (1 Mol), 3,0 g Methyljodid (5 Mol) und 0,45 g Soda (1 Mol), fein pulverisiert, wurden in einer Druckflasche zusammen mit 13 cm³ absolutem Methanol während 72 Stunden auf dem Wasserbad bei ca. 55° Badtemperatur erhitzt. Die Lösung wurde dann im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit 10 cm³ und nochmals mit 5 cm³ absolutem Äthanol bei 70° ausgezogen, wobei nur ein geringer Rückstand ungelöst blieb. Der äthanolische Auszug wurde nun im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand zweimal aus wenig absolutem Äthanol umkrystallisiert. Aus den Mutterlaugen konnten durch Fällen mit absolutem Äther weitere, etwas weniger reine Fraktionen gewonnen werden, die vereinigt und erneut aus wenig absolutem Äthanol unter Zusatz von etwas Äther umkrystallisiert wurden. Es konnten so insgesamt 0,95 g praktisch reine Substanz gewonnen werden, was einer Ausbeute von 77% entspricht.

Das reine, durch Umkrystallisieren aus absolutem Äthanol gewonnene *l*-Leucin-cholin-jodid bildet flache, stengelige, etwas gelbliche Krystalle, schmilzt bei 150,0—150,7° und zeigt die spez. Drehung $[\alpha]_D^{14,5} = +17,7^\circ$ (in Wasser).

Aus dem *l*-Leucin-cholin-jodid wurde durch Schütteln mit frisch gefälltem Silberchlorid das *l*-Leucin-cholin-chlorid hergestellt. Aus absolutem Äthanol mit absolutem Äther gefällt, bildet es feine, hygroskopische Nadeln vom Smp. 198,3—199,4° unter lebhafter Gasentwicklung. Karrer gibt für das Leucin-cholin-chlorid (aus stark racemisierter *l*- α -Brom-isocaproensäure hergestellt) den Smp. 173° an.

Endlich haben wir aus dem *l*-Leucin-cholin-jodid auch noch das *l*-Leucin-cholin-pikrat gewonnen, welches bei 127,4—128,4° schmilzt, während das von *Karrer* beschriebene Pikrat bei 136° schmilzt und demnach wohl das Racemat darstellt.

Der *Haco Gesellschaft AG.*, Gümligen (Bern), möchten wir für die Unterstützung dieser Arbeit unseren wärmsten Dank aussprechen. Einige der vorstehenden Versuche wurden unter Mitarbeit der HH. *M. Feurer*, *K. Meier*, *W. Köppel*, *L. Ruesch*, *H. Ritter* und *E. Studer* durchgeführt. Die Mikroanalysen sind im Mikrolaboratorium der E.T.H. von den HH. Dr. *H. Gubser* und *W. Manser* durchgeführt worden.

St. Gallen, Chemisches Laboratorium der Kantonsschule.

123. A propos de ma communication intitulée:

Sur l'évaluation des alcools tertiaires dans les huiles essentielles¹⁾

par Y.-R. Naves.

(4 VI 46)

En adoptant et en utilisant systématiquement les méthodes par lesquelles j'ai étudié l'action de l'amidure de sodium sur les alcools, *Palfray*, *Sabetay* et *Gordon*²⁾ ont reconnu la valeur des critiques que j'ai élevées contre la prétention affirmée par deux d'entre eux³⁾ de faire de cette action une méthode générale d'évaluation des alcools. Ils ont fini par admettre que «le procédé à l'amidure ne peut être utilisé, comme méthode de dosage, que dans quelques cas particuliers».

Toutefois, loin de souligner cette évolution de leur point de vue, ces auteurs ont présenté leurs travaux récents comme le développement conséquent de leur communication de 1943.

En outre, ils affirment avoir mentionné dans cette communication leur intention de poursuivre leurs travaux et ils m'accusent de n'avoir pas tenu compte de cette annonce en publiant mon travail dans *Helv.*

Cette attitude discourtoise m'est imputée dans un esprit nettement diffamatoire, car il est inexact que cette annonce ait été faite. Ma publication établissait, selon les règles usuelles de la critique scientifique, la non-valeur des conclusions adoptées par *Palfray*, *Sabetay* et *Mlle Garry* deux ans auparavant.

Je rappelle qu'à deux reprises déjà j'ai dû m'élever ici même contre des déclarations inexactes de *Sabetay* et de *Palfray*⁴⁾.

Laboratoires Scientifiques de *L. Givaudan et Cie. S.A.*,
Vernier-Genève.

¹⁾ *Helv.* **28**, 278 (1945).

²⁾ *C. r.* **222**, 1235 (1946).

³⁾ *Bl.* [5] **10**, 131 (1943).

⁴⁾ *Helv.* **25**, 698 (1942); **27**, 626 (1944).