

# CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN

Vol. 8 No. 11

November 1960

UDC 547.435

155. Takeshi Toyoda, Tadashi Suyama, und Seizo Kanao :  
Homoleucinolderivat. I.

(Zentral-Forschungslaboratorium, Ajinomoto A.G.\*<sup>1</sup>)

Schon früher ist von Levene und Steiger,<sup>1)</sup> und Dakin und West<sup>2)</sup> die Einführung der Acetylgruppe anstatt des Carboxyls in die  $\alpha$ -Aminosäure gelungen. Neuerdings ist die gleiche Einführung von Propionyl bzw. Benzoyl untersucht worden.<sup>3~5)</sup> Hierbei wurde immer das entsprechende Säureanhydrid in Gegenwart von Pyridin einwirken gelassen. Solche Reaktion scheint ursprünglich in zwei Phasen zu verlaufen; die erste gibt ein Kohlendioxyd ab, dann findet die Acetylführung statt. Die Decarboxylierung der  $\alpha$ -Aminosäure ist von uns schon früher eingehend erklärt worden,<sup>6)</sup> wobei man sowohl durch Verwendung eines Wärmeträger als auch von Solvat gute Erfolge erzielte, und zwar dann wenn Tetralin, dem Safrol und dem Cyclohexanol vorgezogen wurde. Wenn man dieselbe Idee für die oben erwähnte Reaktion verwendete, so könnte sie analog verlaufen. Für solches Verfahren stand die Einführung von Acetyl mit Tetralin und Essigsäureanhydrid zur Verfügung. So liess sich 5-Methyl-3-acetamidohexanon-(2) beim L-Leucin gewinnen, wobei eine Racemisierung hervorgerufen wurde. Die Ausbeute betrug 50~80% der Theorie.

Dieses aus Acetamidoketon erhaltene Aminoketon wurde mit Raney Nickel im Wasserstoff reduziert, dann weiter diäthylirt, *p*-nitrobenzoyliert und schliesslich katalytisch reduziert. Der so erhaltene *p*-Aminobenzoessäureester wirkt fast gleich wie Nupercain, wobei der erstere aber in der Toxizität vorteilhafter ist.<sup>7)</sup>

5-Methyl-3-acetamidohexanon-(2) (I) gab das Semicarbazon vom Schmp. 178°; bei der Verseifung von (I) mit 1.5*N* Salzsäure, das 5-Methyl-3-aminohexanon-(2)-hydrochlorid (IV), Schmp. 163°, zu dem Erlenmeyer<sup>5)</sup> den Schmp. 154~155° angegeben hat. Dessen Semicarbazon vom Schmp. 202.5°, Pikrat vom Schmp. 159° und *N*-Benzoylderivat vom Schmp. 69° sind zugänglich. Dessen freie Base, Sdp<sub>3</sub> 106~112°,  $n_D^{25}$  1.4790, ist infolge der Labilität wahrscheinlich im Dihydropyrazinkörper kondensiert worden. Das Acetamidoketon verwandelt sich durch Entwässerungsmittel in 2,5-Dimethyl-4-isobutyloxazol (VI), dessen Pikrat gut kristallisierbar ist.<sup>8)</sup> Das Acetamidoketon wird durch Lithiumaluminiumhydrid zu *N*-Äthylhomoleucinol (V) reduziert, welches Nitroso- und Kupferoxid-Reaktion aufweist.

\*<sup>1</sup> Kawasaki, Kanagawa-ken (豊田 猛, 須山 正, 金尾清造).

1) P. A. Levene, R. E. Steiger : J. Biol. Chem., **74**, 689(1927); **79**, 95(1928).

2) H. D. Dakin, R. West : *Ibid.*, **78**, 91, 745, 757(1928); J. Attenburrow, G. Penny, D. Elliot : J. Chem. Soc., **1948**, 310.

3) R. H. Wiley, O. H. Borm : J. Am. Chem. Soc., **70**, 2005(1948).

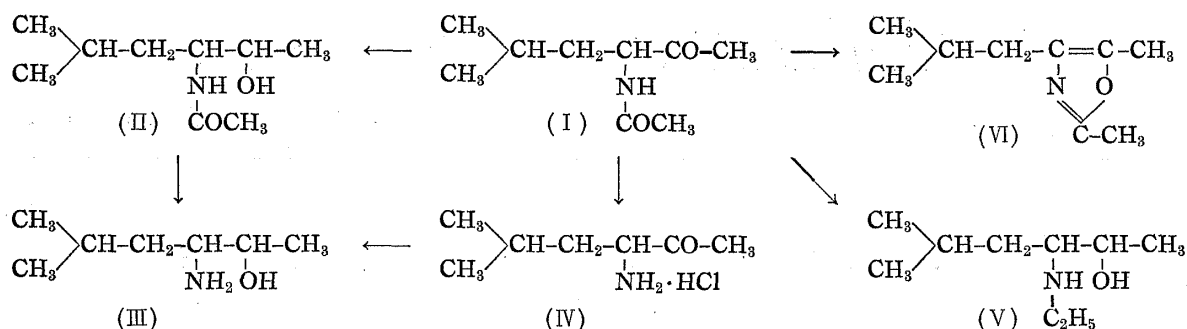
4) G. H. Cleland, C. Niemann : *Ibid.*, **71**, 841(1949).

5) H. Erlenmeyer, *et al.* : Helv. Chim. Acta, **33**, 1217(1950).

6) Japan. Pat. 107,864(1934), 111, 775(1935); Yakugaku Zasshi, **67**, 218, 243(1947).

7) N. Katsuda : Folia Pharmacol. Japon., **48**, 81(1952); T. Fukuda, N. Katsuda : *Ibid.*, **49**, 1(1953).

Zwar ist das acetylfreie Aminoketon katalytisch leicht reduzierbar, wobei die Ausbeute 90~95% beträgt; jenes Acetamidoketon aber lässt sich bei gewöhnlichem Druck katalytisch schwer reduzieren.



Das so erhaltene Homoleucinol ( $\alpha$ , III) siedet bei 198~202°. Dagegen erhielt man ein isomeres Homoleucinol ( $\beta$ ) durch Hochdruckreduktion (Raney Nickel) des Acetamidoketons und durch Verseifung mit verdünnter Salzsäure; die Ausbeute beträgt 76%. Die beiden Homoleucinole geben folgende Salze oder Derivate:

	Homoleucinol, Schmp. (°C)	
	( $\alpha$ )	( $\beta$ )
Base	Sdp. 198~202	Sdp. 196~198
Oxalat	202	217
CuO-Verb.	185	—
N- <i>p</i> -Nitrobenzoylderivat	148	116~117
<i>p</i> -Aminobenzoat-HCl	183~184	205~206

Die beiden N-*p*-Nitrobenzoylhomoleucinole werden durch Thionylchlorid oder Chlorwasserstoff nur einfach in jedes entsprechende *p*-Nitrobenzoat verwandelt. Die *p*-Nitrobenzoate werden durch Ammoniak in die N-*p*-Nitrobenzoylhomoleucinole rückverwandelt.

Die Diäthylbase der beiden Homoleucinole gibt auch folgende zwei Formen.

	N-Diäthylhomoleucinol, Schmp. (°C)	
	( $\alpha$ )	( $\beta$ )
Base	Sdp. 218, $n_D^{20}$ 1.4393	Sdp. 215~216, $n_D^{20}$ 1.4375
Hydrochlorid	139~140	125
Pikrat	Schwer kristallisierbar	135

Die Infrarot-Absorptionsspektren der beiden N-Diäthylhomoleucinole werden im Fig. 1 und Tabelle I gezeigt. Nach Stuart und Sutherland<sup>9)</sup> wurde mitgeteilt, dass die Absorptionsbande von sekundären Alkoholen bei 1410, 1330 und 1100 cm<sup>-1</sup> liegen. Es wurde hier beobachtet, dass bei  $\alpha$ - sowie  $\beta$ -Formen die entsprechenden Banden vorhanden sind, aber die betreffende Absorptionsbande in der Nähe von 1100 cm<sup>-1</sup> der C-O + C-C Schwingung, und dessen Stärke nach beurteilt, könnte man vermuten, dass die Bande am 1062 cm<sup>-1</sup> der C-O Schwingung beteiligt sei.

Obschon  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form sehr ähnliche Spektren zeigen, kann man doch geringe Verschiedenheiten zwischen den beiden feststellen. Auf diese Tatsache stützen wir die Auffassung, dass  $\alpha$ - und  $\beta$ -Isomeren der *erythro*- und *threo*-Form sind.

Ausserdem könnten wir bestätigen, dass die OH-Bande in der Nähe von 1410 cm<sup>-1</sup> und die Banden von C-H im Bereich von 1100~1300 cm<sup>-1</sup> liegen, und dass gerade bei letzteren der Unterschied zwischen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Forme zu beobachten ist.

8) Siehe II. Mitt. vgl. R. H. Wiley, O. H. Borm: J. Am. Chem. Soc., **70**, 2005(1948).

9) A. V. Stuart, G. B. B. M. Sutherland: J. Chem. Phys., **24**, 559(1956).

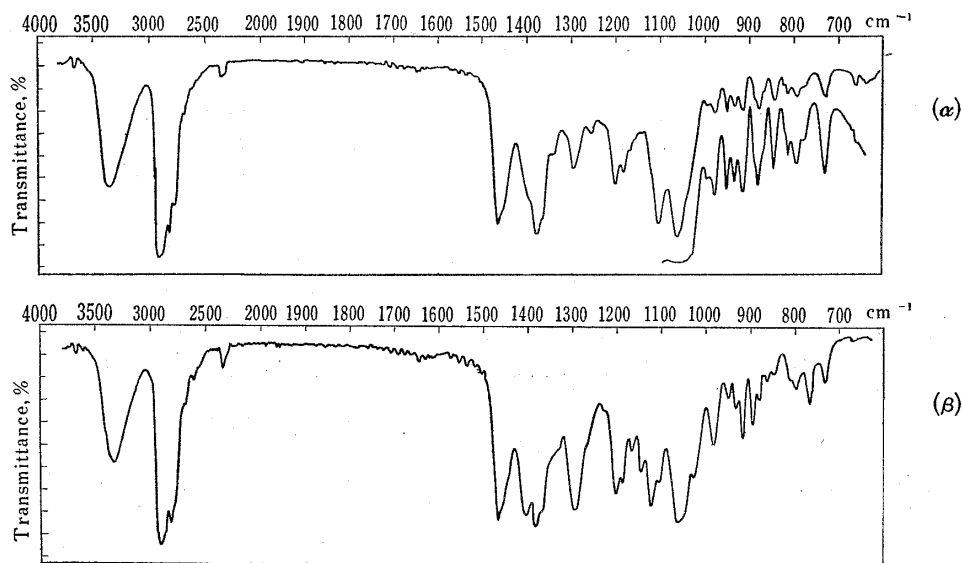


Fig. 1. Infrarot-Spektren von N-Diäthylhomoleucinol ( $\alpha$ ) und ( $\beta$ ) (Öl)  
(Perkin-Elmers Infrarot-Spektrophotometer Model 21)

TABELLE I. Infrarot-Frequenzen (in  $\text{cm}^{-1}$ ) von N-Diäthylhomoleucinole

	( $\alpha$ ) in der Nähe von	( $\beta$ ) in der Nähe von
-OH Schwingung längs der Bindung	3400	3400
C-H "	3000~2800	3000~2800
CH <sub>3</sub> (Winkel) Deformationsschwingung	1467	1467
CH <sub>2</sub> "	1450	1450
OH-Assoziationsband <sup>9)</sup>	(1400) Schulter <sup>a)</sup>	1407
CH <sub>3</sub> Deformationsschwingung	1380	1385
OH Assoziationsband <sup>9)</sup>	1340	1330
Band entsprechend der	1295	1295
CH <sub>2</sub>	1260	—
Winkel-Deformation	1200	1200
C-H	1185	1185
C-O Schwingung + C-C Schwingung <sup>9)</sup>	1105	1102
	1062	1065
Eine charakteristische Schwingung	845	—

a) Die Erhöhung der Schulter wird sichtbar, aber keine richtige Absorption ist zu beobachten. Sonst sind  $\alpha$  und  $\beta$  ganz ähnlich.

Bolhofer, *et al.*<sup>10)</sup> betonen, dass die *erythro*-Formen von Threonin- sowie Phenylserin-Verbindungen eine Absorptionsbande bei  $845\sim 840\text{ cm}^{-1}$  haben. Der  $\alpha$ -Körper des Homoleucinols ergibt auch eine Absorptionsbande bei  $845\sim 840\text{ cm}^{-1}$ . Es ist höchst wahrscheinlich dass der  $\alpha$ -Körper, wie Threonin und Phenylserin, als *erythro*-Form auszudrücken ist.

Durch katalytische Hydrierung mit Platinoxid geben die beiden *p*-Nitrobenzoesäureester die entsprechende *p*-Aminobenzoesäureester mit einer Ausbeute von über 90%.

N-Diäthylhomoleucinol-*p*-aminobenzoesäureester

	( $\alpha$ ) Schmp. (°C)	( $\beta$ ) Schmp. (°C)
Base	51	—
Hydrochlorid	222	218
Sulfat	178	143
Phosphat	172	128~129
Chloroplatinat	234~235	schwer krist.

10) W. A. Bolhofer, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., **76**, 1322(1954).

## Experimentelles

1) **5-Methyl-3-acetamidohexanon-(2) (I)**—a) 13.1 g (0.1 Mol) L-Leucin, 130 ccm Tetralin und 60 g  $\text{Ac}_2\text{O}$  wurden unter Rühren 5 Std. lang auf  $145\sim 160^\circ$  erhitzt, wodurch sich  $\text{CO}_2$  entwickelte. Man rektifizierte das Produkt, welches  $\text{Sdp}_5$   $125\sim 127^\circ$ ,  $d_4^{23}$  0.9804,  $n_D^{23}$  1.4570, ergab. Ausbeute: 50%.

b) Man erhielt 9.5 g (I) aus 9.8 g L-Leucin, 39 g Picolin und 64 g  $\text{Ac}_2\text{O}$  (auf dem Wasserbad). Ausbeute: 74%.

c) Man erhielt (I) aus 25.9 g (0.15 Mol) Acetyl-L-leucin, 78 g Pyridin und 130 g  $\text{Ac}_2\text{O}$  (4 Std. auf dem Wasserbad). Ausbeute: 80%. Schwach gelbliche, zähe Flüssigkeit, die in der Kälte erstarrte, optisch inaktiv. Sie gab purpurrot mit Nitroprussidnatrium und  $\text{N NaOH}$ , rot mit  $\text{NaClO}$  und Pyridin.<sup>11)</sup>  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$ —Ber.: C, 63.10; H, 10.01; N, 8.18. Gef.: C, 62.94; H, 10.11; N, 8.26.

**5-Methyl-3-acetamidohexanon-(2)-semicarbazon**—Beim Stehenlassen eines Gemisches von 1.8 g (ca. 0.01 Mol) (I), 1.4 g Semicarbazidhydrochlorid, 1.4 g  $\text{AcONa}$  und 6 ccm warmem Wasser schieden dicke Prismen des Semicarbazons vom Schmp.  $178^\circ$  aus.  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_4$ —Ber.: C, 52.59; H, 8.83; N, 24.55. Gef.: C, 52.95; H, 8.99; N, 24.82.

2) **5-Methyl-3-aminoxhexanon-(2) (IV)**—62 g (I) wurden mit 600 ccm 1.5N  $\text{HCl}$  6 Std. auf dem Wasserbad digeriert und im Vakuum eingedampft. Der kristallinische Rückstand ergab bei zweimaligem Umlösen aus  $\text{Me}_2\text{CO}$  farblose Nadeln vom Schmp.  $163^\circ$ . 38 g. Ausbeute: 62%.  $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{ON}\cdot\text{HCl}$ —Ber.: C, 50.73; H, 9.75; N, 8.46; Cl, 21.41. Gef.: C, 50.73; H, 10.09; N, 8.37; Cl, 21.44. Freie Base:  $\text{Sdp}_3$   $108\sim 112^\circ$ ,  $n_D^{21}$  1.4790.

Pikrat: Gelbe Rhomboeder (aus wasser), Schmp.  $159^\circ$ .

Semicarbazon: Farblose Blättchen (aus Wasser), Schmp.  $203^\circ$ .

Beim Erhitzen der  $\text{H}_2\text{O}$ -Lösung ergab sich intensiv gelbes.  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{ON}_4\cdot\text{HCl}$ —Ber.: C, 43.12; H, 8.60; N, 25.15. Gef.: C, 42.47; H, 8.74; N, 24.46.

N-Benzoylderivat: Farblose Nadeln (aus Ligroin), Schmp.  $69^\circ$ .  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$ —Ber.: N, 6.01. Gef.: N, 6.11.

3) **Homoleucinol (III)  $\alpha$ -Körper**—a) Katalytische Reduktion durch  $\text{PtO}_2$ : 10 g (0.06 Mol) (IV) in 140 ccm 65%  $\text{EtOH}$  wurden mit 0.12 g  $\text{PtO}_2$  katalytisch hydriert. Die  $\text{H}_2$ -Aufnahme betrug ca. 1460 ccm (Ber. 1452 ccm). Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und  $\text{KOH}$  alkalisch ausgeäthert. Die  $\text{Et}_2\text{O}$  Lösung wurde mit ethanolischer Oxalsäure neutralisiert. Man erhielt 10 g Oxalat (aus dehyd.  $\text{EtOH}$ ). Ausbeute: 94%. Die flüssige Base siedete bei  $198\sim 202^\circ$ ,  $d_4^{29.5}$  0.8876,  $n_D^{29.5}$  1.4443.  $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{ON}$ —Ber.: C, 64.05; H, 13.06; N, 10.67. Gef.: C, 63.72; H, 13.08; N, 10.77.

Oxalat: Tafeln (aus  $\text{EtOH}$ ), Schmp.  $202^\circ$  (Zers.).  $(\text{C}_7\text{H}_{17}\text{ON})_2\cdot\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ —Ber.: C, 54.50; H, 10.29. Gef.: C, 54.06; H, 10.46.

$\text{CuO}$ -Verbindung: Violette Tafeln (aus 50%  $\text{MeOH}$ ), Schmp.  $185^\circ$  (Zers.).  $(\text{C}_7\text{H}_{17}\text{ON})_2\cdot\text{CuO}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ —Ber.: Cu, 16.82. Gef.: Cu, 17.12.

b) Katalytische Reduktion durch Raney-Ni: 5.5 g (0.03 Mol) (IV) wurden auf 70%  $\text{EtOH}$  suspendiert und mit 2 ccm Raney-Ni katalytisch hydriert (880 ccm anstatt 800 ccm  $\text{H}_2$  in 2 Std.). 5.4 g Oxalat, Ausbeute: 93%.

**Isomere  $\beta$ -Körper**—5 g (0.03 Mol) 5-Methyl-3-acetamidohexanon-(2) (I), 70 ccm 70%  $\text{EtOH}$  und 3 ccm Raney-Ni wurden im Autoklav hydriert. Bei 35 Atm. und  $40^\circ$  wurde es geschüttelt, wobei es bis  $46\sim 50$  Atm. stieg. Nach 4 Std. wurde das Filtrat (II) mit 10 ccm konz.  $\text{HCl}$  3 Std. auf dem Wasserbad digeriert, im Vakuum eingedampft, und  $\text{KOH}$  alkalisch ausgeäthert. Die so erhaltene Base wurde als Oxalat aus dehyd.  $\text{EtOH}$  gereinigt. Schmp.  $217^\circ$ . Ausbeute: 3.9 g (76%).  $(\text{C}_7\text{H}_{17}\text{ON})_2\cdot\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ —Ber.: C, 54.50; H, 10.29. Gef.: C, 54.21; H, 10.81.

Die freie Base siedet bei  $196\sim 198^\circ$ ,  $\text{Sdp}_{12}$   $90\sim 91^\circ$ ,  $n_D^{21}$  1.4483.  $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{ON}$ —Ber.: C, 64.05; H, 13.06; N, 10.67. Gef.: C, 63.76; H, 13.03; N, 10.83.

4) **N-p-Nitrobenzoyl-homoleucinol ( $\alpha$ -Körper)**—Man liess eine  $\text{Et}_2\text{O}$  Lösung von 12 g (0.064 Mol) p-Nitrobenzoylchlorid zu einer Lösung von 616 g (0.05 Mol)  $\alpha$ -Homoleucinol und 70 ccm  $\text{Et}_2\text{O}$  unter Rühren innerhalb einer Stunde zutropfen und versetzte mit 10 ccm 30%  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung. Die fast neutrale  $\text{Et}_2\text{O}$ -schicht wurde abgetrennt und die  $\text{Et}_2\text{O}$  Lösung eingedampft. Die kristallinische Masse, aus Benzol umgelöst, gab schwach gelbe Blättchen vom Schmp.  $148^\circ$ . Ausbeute: 85%.  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$ —Ber.: C, 59.96; H, 7.19; N, 9.99. Gef.: C, 59.35; H, 6.55; N, 9.98.

**Einwirkung von  $\text{HCl}$  auf N-p-Nitrobenzoyl-homoleucinol**—Leitete man trockenes  $\text{HCl}$ -Gas unter Rückfluss durch ein Gemisch von 0.5 g N-p-Nitrobenzoylderivat ( $\alpha$ ) und 10 ccm Benzol, so schied eine zähe Masse aus, welche aus dehyd.  $\text{EtOH}$  als Blättchen kristallisiert wurde. Das  $\alpha$ -Homoleucinol-p-nitrobenzoesäurehydrochlorid schmilzt bei  $183^\circ$ .  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2\cdot\text{HCl}$ —Ber.: C, 53.07; H, 6.69; N, 8.84; Cl, 11.21. Gef.: C, 52.84; H, 6.60; N, 9.00; Cl, 11.11.

Die wässrige Lösung des  $\alpha$ -Homoleucinol-p-nitrobenzoesäureesterhydrochlorids trübte sich mit

11) J. Adachi: Anal. Chem., **23**, 1491(1951).

NH<sub>3</sub>, dann schieden in verd. Säure unlösliche Kristalle aus, die nach Umlösen aus verd. EtOH bei 146° schmolzen. Eine Mischprobe mit obigem N-*p*-Nitrobenzoyl-homoleucinol schmolz bei 148°.

**Isomere  $\beta$ -Körper**—Man erhielt Säulen vom Schmp. 116~117° (Benzol) aus  $\beta$ -Homoleucinol nach der obigen Vorschrift. C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>—Ber.: C, 59.96; H, 7.19; N, 9.99. Gef.: C, 59.09; H, 6.91; N, 10.35.

Aus der Benzollösung des obigen  $\beta$ -Körpers schieden durch Einwirkung von HCl schmale Säulen vom Schmp. 205° aus. Nach dem Umlösen aus dehyd. Et<sub>2</sub>O-EtOH schmolzen diese bei 205~206°. C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>·HCl—Ber.: C, 53.07; H, 6.69; N, 8.84. Gef.: C, 52.90; H, 6.64; N, 8.90.

Eine Lösung von 5.6 g (0.02 Mol)  $\beta$ -N-*p*-Nitrobenzoylhomoleucinol und 20 ccm SOCl<sub>2</sub> liess man in Raumtemp. anderthalb Stunden stehen und im Vakuum eindampfen, wobei die erhaltene Rückmasse aus dehyd. EtOH, bei 205~206° schmelzend  $\beta$ -*p*-Nitrobenzoat-hydrochlorid auskristallisierte. Dabei wurde noch etwas Ur-Stoff regeneriert. C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>·HCl—Ber.: Cl, 11.21. Gef.: Cl, 10.99.

Durch NH<sub>3</sub> trübte sich die wässrige Lösung dieses Hydrochlorids, dann fielen die Kristalle aus, die bei 117° schmelzen. Daneben bildeten sich bei etwa 132~133° schmelzende Prismen.

**5) N-Äthylhomoleucinol (V)**—Man liess eine Lösung von 8.55 g (0.05 Mol) (I) in 50 ccm dehyd. Et<sub>2</sub>O zu einer Lösung von 2.8 g LiAlH<sub>4</sub> in 150 ccm dehyd. Et<sub>2</sub>O unter Rühren und Eiskühlen innerhalb einer Stunde zutropfen und setzte noch eine Stunde lang das Rühren fort. Man fügte 20 ccm Wasser zu, ätherte die Masse aus. Die Et<sub>2</sub>O Lösung wurde über KOH getrocknet und destilliert. Zähflüssigkeit vom Kp. 193~200°. Ausbeute: 50%. C<sub>9</sub>H<sub>21</sub>ON—Ber.: N, 8.80. Gef.: N, 8.70.

**6) Diäthylhomoleucinol**—a) 2.6 g (0.02 Mol) (III $\alpha$ ), 2.0 g (0.04 Mol) frisch destilliertes Acetaldehyd, und 32 ccm 70% EtOH wurden mit 1.7 ccm Raney-Ni katalytisch reduziert (1150 ccm anstatt 1202 ccm H<sub>2</sub> in 4~5 Std.). Base, Sdp. 190~217°. Ausbeute: 2.3 g (62%).

b) 26.2 g (0.2 Mol) (III $\alpha$ ), 70 ccm 65% EtOH, 93.6 g EtI und 33.6 g KOH wurden 10 Std. auf dem Wasserbad erwärmt, bis keine Nitrosoreaktion mehr erfolgte. Es wurde mit HCl neutralisiert, im Vakuum eingedampft und KOH alkalisch ausgeäthert. Sdp. 212~215°. Ausbeute: 30.7 g (82%).

c) 13.1 g (0.1 Mol) (III $\alpha$ ), 40 ccm 20% NaOH und 15.4 g Et<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurden 10 Std. auf dem Wasserbad digeriert und wie oben verarbeitet. Hydrochlorid, Schmp. 114~115°. Ausbeute: 9.8 g (43%).

$\alpha$ -Körper: Beim Umkristallisieren des Hydrochlorids aus Me<sub>2</sub>CO schied der schwer lösliche  $\alpha$ -Körper aus, während der  $\beta$ -Körper in Lösung blieb. Rhomboeder, Schmp. 139~140°, die sich bis zu 2.08% (20°) in Me<sub>2</sub>CO lösen können. C<sub>11</sub>H<sub>25</sub>ON·HCl—Ber.: Cl, 15.85. Gef.: Cl, 15.50.

Freie Base: Sdp. 218°,  $d_4^{20}$  0.8496,  $n_D^{20}$  1.4393. C<sub>11</sub>H<sub>25</sub>ON—Ber.: C, 70.51; H, 13.46; N, 7.48. Gef.: C, 70.41; H, 13.72; N, 7.48.

$\beta$ -Körper: Hydrochlorid: Hygroskopische Prismen aus Me<sub>2</sub>CO vom Schmp. 125°, die zu 11% (20°) in Me<sub>2</sub>CO löslich sind. Freie Base: Sdp. 215~216°,  $n_D^{20}$  1.4375. C<sub>11</sub>H<sub>25</sub>ON—Ber.: C, 70.51; H, 13.46; N, 7.48. Gef.: C, 70.61; H, 13.79; N, 7.49. Pikrat: Gelbe kurze Prismen vom Schmp. 135° (aus EtOH). C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>O<sub>8</sub>N<sub>4</sub>—Ber.: N, 13.46. Gef.: N, 13.58.

**7) N-Diäthylhomoleucinol-*p*-nitrobenzoesäureester**— $\alpha$ -Körper: Die aus 6.7 g (0.03 Mol) N-Diäthylhomoleucinol( $\alpha$ )-hydrochlorid in Freiheit gesetzte Base wurde mit der Et<sub>2</sub>O Lösung von 6.1 g *p*-Nitrobenzoylchlorid geschüttelt und dann mit 30% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung nachgeschüttelt. Die abgetrennte schwach alkalische Et<sub>2</sub>O Lösung wurde mit HCl neutralisiert. So erhaltenes Hydrochlorid gibt schwach gelbe Prismen (EtOH-Et<sub>2</sub>O), Schmp. 175°, die in Wasser schwer, in EtOH leicht löslich sind. Ausbeute: 8.95 g (80%).

Die freie Base gibt schwach gelbe Tafeln aus verd. EtOH, Schmp. 59°. C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>—Ber.: C, 64.24; H, 8.31; N, 8.33; mol. Gew., 336. Gef.: C, 64.43; H, 8.14; N, 8.46; mol. Gew. (Rast mit kamphor), 337.

Chloroplatinat: Orangegelbe Prismen vom Schmp. 205° (Zers.) (aus EtOH). (C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>)<sub>2</sub>·HCl·PtCl<sub>4</sub>—Ber.: Pt, 18.03. Gef.: Pt, 18.21.

Dioxalat: Rosetten vereinigte Nadeln (aus verd. EtOH), Schmp. 142~143°. C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub>N<sub>2</sub>—Ber.: N, 6.57. Gef.: N, 6.80.

Pikrat: Gelbe Säulen (aus Me<sub>2</sub>CO), Schmp. 156~157°. C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>O<sub>11</sub>N<sub>5</sub>—Ber.: N, 12.39. Gef.: N, 12.73.

$\beta$ -Körper: Aus 6.93 g N-Diäthylhomoleucinol( $\beta$ )-hydrochlorid wurden 6.2 g Tafeln vom Schmp. 202° (aus AcOEt) nach der oben erwähnten Vorschrift erhalten. C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>·HCl—Ber.: C, 57.97; H, 7.85; N, 7.51; Cl, 9.51. Gef.: C, 57.77; H, 7.92; N, 7.58; Cl, 9.13. Die freie Base: Öl.

Dioxalat: Würfeln vom Schmp. 124°.

**8) N-Diäthylhomoleucinol-*p*-aminobenzoesäureester**— $\alpha$ -Körper: 28 g (0.075 Mol) obiges *p*-Nitrobenzoesäureester-hydrochlorid wurde in 40 ccm dehyd. EtOH suspendiert und mit 0.2 g PtO<sub>2</sub> katalytisch hydriert. Nach der Aufnahme des berechneten H<sub>2</sub> (5422 ccm bei 20°) wurde die Lösung von Pt-Schwarz abgetrennt, das Filtrat im Vakuum verdunstet. Farblose Prismen (aus EtOH), Schmp. 222°. Löslich in EtOH, Me<sub>2</sub>CO, CHCl<sub>3</sub>, und in Wasser zu 1.32% (20°). C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>·HCl—Ber.: C, 63.02; H, 9.11; N, 8.17; Cl, 10.34. Gef.: C, 63.64; H, 8.74; N, 8.25; Cl, 10.52.

Freie Base: Schmp. 51° (aus Cyclohexanol). Hydrobromid: Prismen (aus H<sub>2</sub>O), Schmp. 88~89°. Sulfamat: Sechseckige Tafeln, Schmp. 178°. C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub>S—Ber.: C, 53.56; H, 8.26; N, 10.44. Gef.:

C, 53.30; H, 8.09; N, 10.42. Nitrat: Rhomboeder (dehyd. EtOH). Schmp. 156°. Chloroplatinat: Orange Blättchen, Schmp. ca. 234~235° (Zers.).  $C_{18}H_{30}O_2N_2 \cdot 2HCl \cdot PtCl_4$ —Ber.: Pt, 27.29. Gef.: Pt, 27.02.

$\beta$ -Körper: 45 g (ca. 0.12 Mol)  $\beta$ -*p*-Nitrobenzoesäureester-hydrochlorid wurde in 450 ccm MeOH suspendiert und mit 0.4 g  $PtO_2$  katalytisch hydriert. Man löste aus dehyd. EtOH und MeOH um Tafeln vom Schmp. 217~218°. Ausbeute: 30 g. Diese sind zu 2.27% in Wasser (20°) löslich.  $C_{18}H_{30}O_2N_2 \cdot HCl$ —Ber.: C, 63.02; H, 9.11; N, 8.17; Cl, 10.34. Gef.: C, 62.71; H, 8.93; N, 8.24; Cl, 10.54. Freie Base: Öl. Sulfamat: Schmp. 143°. Phosphat: Schmp. 128~129° (aus dehyd. EtOH).

Der selige Herr Vize-Präsidenten Shin'ichi Hori drücken die Verfasser den herzlichen Dank für seine Unterstützung und Förderung dieser Arbeit aus; den Herren Prof. Dr. Tokushi Fukuda, Rektor der Universität Kagoshima, a. o. Prof. Nobuo Katsuda (Univ. Kurume), Prof. Dr. Bunzaburo Nuki (Univ. Kyushu), und Herrn Tadao Takenishi sind die Verfasser für die pharmakologische Untersuchung und die Aufnahme der Infrarot-Absorptionsspektren zu bestem Dank verpflichtet.

### Zusammenfassung

Die Verfasser stellten 5-Methyl-3-acetamidohexanon-(2) (I) her, durch Decarboxylierung von Leucin in Gegenwart von Tetralin und Essigsäureanhydrid. Diese Reaktion haben die Verfasser schon vor kurzem vorgenommen, zu der das Verfahren von Dakin und West herangezogen wurde. (I) wurde mit Salzsäure in das Aminoketon (IV) hydrolysiert. Durch katalytische Reduktion mit Raney Nickel, bei gewöhnlichem Druck, gab (IV) hauptsächlich das Homoleucinol ( $\alpha$ ) und bei hohem Druck gab (I) den  $\beta$ -Körper. Die Infrarot-Absorptionsspektren der beiden N-Diäthylhomoleucinole ( $\alpha$  und  $\beta$ ) wurden gemessen, woraus höchstwahrscheinlich zu vermuten ist, dass von den beiden Körpern der  $\alpha$ -Körper der *erythro*-Form (d. h. durch seine charakteristische Schwingung von 845~840  $cm^{-1}$ ) entspricht.

(Eingegangen am 30. Juni, 1959)