

Methyl-di-methylmercapto-tocol (XXIV?) aus Di-methylmercapto-toluhydrochinon H (Smp. 67—69°).

Die Mischung von 2 g Di-methylmercapto-toluhydrochinon H, 3,5 g Phytol und 15 cm<sup>3</sup> wasserfreier Ameisensäure wurde unter denselben Bedingungen, wie sie vorstehend für die Kondensation der Mono-methylmercapto-hydrochinone angegeben worden sind, zur Reaktion gebracht. Auch die Aufarbeitung erfolgte analog. Aus der oberen Zone des Chromatogramms gewann man 3,6 g eines viscosen Öls, dessen Acetyl derivat unter 0,02 mm bei 230—235° in der Kugelröhre als viscose, fast farblose Flüssigkeit destillierte. Ausbeute 3,3 g.

$C_{32}H_{54}O_3S_2$  (550,4) Ber. C 69,76 H 9,88% Gef. C 69,80 H 9,90%

### Zusammenfassung.

In der vorliegenden Untersuchung werden beschrieben: 2 isomere 2-Methylmercapto-hydrochinone, 2 isomere 2-Methyl-methylmercapto-hydrochinone, die zugehörigen isomeren Methyl-methylmercapto-p-benzoquinone, Di-methylmercapto-toluquinon, Di-methylmercapto-toluhydrochinon, 2 Methylmercapto-methyltocoole sowie 2 aus den letzteren Substanzen durch Entfernung der schwefelhaltigen Reste dargestellte Methyl-tocoole.

Die Untersuchung zeigt einen neuen Weg zur intermediären Blockierung bestimmter Stellungen in aromatischen Kernen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

### 272. Reduktion von Aminocarbonsäureestern zu Aminoalkoholen.

#### Konfigurationsbeweis für L(-)-Prolin

von P. Karrer und P. Portmann.

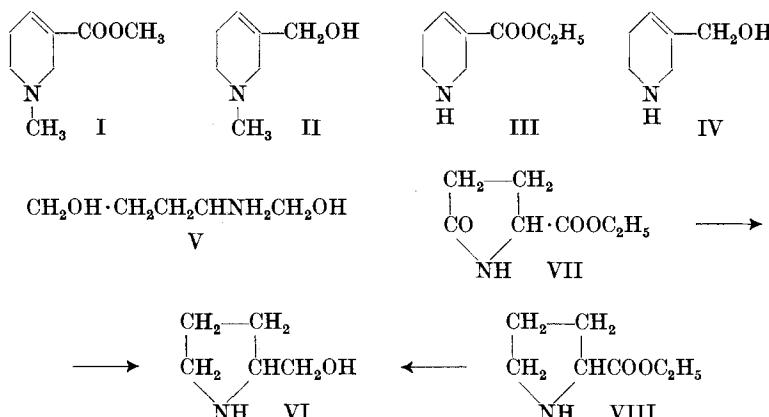
(19. X. 48.)

In Fortführung unserer Arbeiten<sup>1)</sup> über die Reduktion von Aminocarbonsäureestern und Aminoalkoholen mittels Lithiumaluminiumhydrid haben wir Arecolin (I) zum 1-Methyl-3-oxymethyl-tetrahydropyridin (II), ferner Guvacinäthylester (III) zum 3-Oxymethyl-tetrahydropyridin (IV) reduziert und die neuen Aminoalkohole durch die krystallisierten Oxalate charakterisiert.

Bei der Reduktion von L-Glutaminsäure-diäthylester mit LiAlH<sub>4</sub> wurden zwei Verbindungen erhalten: als Hauptprodukt L-2-Amino-pentandiol-(1,5) (V), als Nebenprodukt L-2-Oxymethylpyrrolidin (VI). Letztere Verbindung musste sich aus dem sog. L-Pyrrolidon-carbonsäureäthylester (VII), der aus Glutaminsäureester leicht entsteht, gebildet haben. Daher haben wir auch den reinen L-Pyrrolidon-carbonsäureester VII der Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> unterworfen und hierbei

<sup>1)</sup> P. Karrer, P. Portmann und M. Suter, Helv. 31, 1617 (1948).

das L-2-Oxymethylpyrrolidin (VI) erhalten. Dieselbe Substanz hatten wir früher<sup>1)</sup> auch aus L-Prolinester (VIII) durch Reduktion dargestellt. Die beiden Präparate erwiesen sich auf Grund der Schmelzpunkte ihrer Oxalate und der gleichen spezifischen Drehungen identisch.



A. Uffer und E. Schlittler haben kürzlich<sup>2)</sup> gezeigt, dass Carbonsäureamide durch  $\text{LiAlH}_4$  zu Aminen mit gleicher Anzahl von Kohlenstoffatomen reduziert werden, eine Reaktion, die auch in unserem Laboratorium beobachtet worden ist. Die Reduktion des Pyrrolidonesters zum Oxymethyl-pyrrolidin zeigt nun, dass auch Lactame einer analogen Reduktion unterliegen.

Die Konfiguration des natürlichen, linksdrehenden Prolins war bisher nicht streng bewiesen. Zwar sprachen verschiedene frühere Beobachtungen dafür, dass (–)-Prolin die auch den anderen Eiweissaminosäure zukommende L-Konfiguration besitzt. Dafür spricht u. a. die Feststellung von P. Pfeiffer und W. Christelet<sup>3)</sup>, dass der Cotton-Effekt von Prolin-Kupfer analog jenem der Kupfersalze anderer Eiweissaminosäuren ist, d. h. die „Cotton-Kurve“ nimmt den auch bei anderen Aminosäuren-Kupfersalzen beobachteten Verlauf. Ferner spricht dafür, dass d-Aminosäureoxydase nur den Antipoden (+)-Prolin, nicht (–)-Prolin abbaut<sup>4)</sup>, während l-Aminosäureoxydase aus *Proteus vulgaris*<sup>5)</sup>, sowie aus tierischen Extrakten<sup>6)</sup> nur (–)-Prolin angreift. Schliesslich entspricht auch die Drehungsänderung, die ein Alkalizusatz in Prolinlösung hervorruft jener, die bei anderen L-Amino-

<sup>1)</sup> P. Karrer, P. Portmann und M. Suter, Helv. **31**, 1617 (1948).

<sup>2)</sup> Helv. **31**, 1397 (1948).

<sup>3)</sup> Z. physiol. Ch. **245**, 197 (1937).

<sup>4)</sup> Krebs, Enzymologia **7**, 53 (1939).

<sup>5)</sup> Stumpf und Green, J. Biol. Chem. **153**, 387 (1944).

<sup>6)</sup> Blanchard, Green, Nocito und Ratner, J. Biol. Chem. **155**, 421 (1944).

carbonsäuren beobachtet wird<sup>1)</sup>). Dagegen konnte die Angabe von *Kaneko*<sup>2)</sup>, der (—)-Oxy-N-acetylprolin zu L(+)-Asparaginsäure abgebaut haben will, nicht bestätigt werden<sup>3)</sup>. Andere Schlussfolgerungen desselben Autors<sup>3)</sup> bezüglich der Konfiguration des (—)-Prolins sind unsicher, weil sie sich auf *Walden*'sche Umkehrungen stützen, deren Verlauf unbewiesen ist.

Durch die oben mitgeteilte Reduktion des L-Pyrrolidoncarbonats zum L(+) -2-Oxymethyl-pyrrolidin, das auch durch Reduktion des L(—)-Prolinesters entsteht, wird der strenge Beweis erbracht, dass (—)-Prolin (aus Eiweiss) dieselbe Konfiguration wie L(+) -Glutaminsäure besitzt, d. h. die L-Konfiguration. Da es schon vor Jahren<sup>4)</sup> gelang, die Konfigurationen des natürlichen l-Nicotins, der l-Hygrinsäure und des l-Stachhydrins mit derjenigen des L(—)-Prolins zu identifizieren, so ist jetzt auch für diese Alkaloide der Beweis erbracht, dass sie sterisch der L-Reihe angehören.

	Smp. des neutralen Oxalates	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> des neutralen Oxalates
1-Methyl-3-oxymethyl-tetrahydropyridin . . .	165°	—
3-Oxymethyl-tetrahydropyridin . . . . .	167—169°	—
L-2-Aminopentandiol-(1,5) . . . . .	112—114°	+10,3°
L-2-Oxymethyl-pyrrolidin . . . . .	158—159°	+22°

Zur Ausführung dieser Arbeit konnten teilweise Mittel aus dem Bundeskredit zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung Verwendung finden, wofür wir unseren besten Dank aussprechen.

Der eine von uns (P.P.) dankt außerdem der Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie für das ihm gewährte Stipendium.

## Experimenteller Teil.

### Reduktion von Arecolin.

3 g Arecaidin wurden mit Methanol und Salzsäuregas verestert und dabei 2,7 g Arecolin vom Sdp. 94—98°/12 mm gewonnen.

2,7 g Arecolin, gelöst in 30 cm<sup>3</sup> trockenem Äther, wurden unter mechanischem Rühren zu einer Lösung von 1,1 g Lithiumaluminiumhydrid in 40 cm<sup>3</sup> Äther zugetropft, die Mischung 15 Minuten weiter gerührt und darauf unter Röhren mit 3 cm<sup>3</sup> Wasser zersetzt. Die Ätherlösung wurde abfiltriert und der Niederschlag mit Alkohol extrahiert. Im Filtrat wurde das gelöste Lithiumhydroxyd mit Äther gefällt. Hierauf haben wir die vereinigten Filtrate eingedampft und den Rückstand im Vakuum destilliert. Nach zweimaliger Destillation wurden 1,75 g reines 1-Methyl-3-oxymethyl-tetrahydropyridin als leicht gelblich gefärbtes Öl vom Sdp. 120°/10 mm erhalten. Die Ausbeute betrug 80% der Theorie.

<sup>1)</sup> *Lutz und Jirgensons*, B. **64**, 1221 (1931).

<sup>2)</sup> J. Chem. Soc. Japan **61**, 207 (1940); Chem. Abstr. **37**, 117 (1943).

<sup>3)</sup> *A. Neuberger*, Soc. **1945**, 429.

<sup>4)</sup> *P. Karrer und R. Widmer*, Helv. **8**, 364 (1925).

$C_7H_{13}ON$  Ber. C 66,11 H 10,30 N 11,01%  
(127,18) Gef. „ 65,91 „ 10,16 „ 11,11%

Mikrohydrierung: 0,03066 g Substanz nahmen  $7,35 \text{ cm}^3$  Wasserstoff bei  $23,7^\circ$  und 728 mm auf.

Ber.  $5,4 \text{ cm}^3$  ( $0^\circ$  760 mm) Gef.  $6,41 \text{ cm}^3$  ( $0^\circ$  760 mm).

Es wurden 1,2 Mol Wasserstoff aufgenommen.

Neutrales Oxalat: Wir haben 0,13 g der vorgenannten Base mit 0,063 g kryst. Oxalsäure in Alkohol neutralisiert und das Oxalat durch Ätherzusatz zur Krystallisation gebracht. Aus Alkohol unter Zugabe von Äther umkristallisiert, erhält man das Oxalat als weisses, hygroskopisches Kristallpulver, das bei  $165^\circ$  unter Zersetzung schmilzt.

$(C_7H_{13}ON)_2, C_2H_2O_4$  Ber. C 55,80 H 8,2 N 8,1%  
(344,4) Gef. „ 55,46 „ 8,09 „ 8,1%

#### Reduktion von Guvacin-äthylester.

3 g Guvacin-hydrochlorid wurden mit Alkohol und HCl verestert: Ausbeute 1,8 g Ester vom Sdp.  $116\text{--}118^\circ/10 \text{ mm}$ .

Eine Lösung von 1,8 g Guvacin-äthylester in  $20 \text{ cm}^3$  trockenem Äther wurde zu einer Lösung von 1 g Lithiumaluminiumhydrid in  $50 \text{ cm}^3$  Äther zugetropft und das Reaktionsgemisch nach vierstündigem Röhren mit  $4 \text{ cm}^3$  Wasser zersetzt. Den Niederschlag haben wir abfiltriert, mit heißem Äthanol extrahiert, durch Ätherzugabe zum Extrakt das Lithiumhydroxyd gefällt und die vereinigten Filtrate eingeengt. Der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert. Zwischen  $125\text{--}140^\circ$  ging bei 12 mm ein farbloses, viskoses Öl über, das man nochmals im Kugelrohr destillierte. Die Ausbeute an 3-Oxy-methyl-tetrahydropyridin betrug 0,78 g (60% der Theorie). Sdp.  $135^\circ$  bei 12 mm.

$C_6H_{11}ON$  Ber. C 63,71 H 9,80 N 12,39%  
(113,1) Gef. „ 63,72 „ 9,74 „ 12,31%

Neutrales Oxalat: Dieses wurde durch die berechnete Menge Oxalsäure in alkoholischer Lösung hergestellt. Aus Alkohol unter Zugabe von Äther umkristallisiert erhält man es als farbloses, hygroskopisches Krystallpulver, das bei  $167\text{--}169^\circ$  unter Zersetzung schmilzt.

$(C_6H_{11}ON)_2, C_2H_2O_4$  Ber. C 53,17 H 7,65 N 8,85%  
(316,23) Gef. „ 53,29 „ 7,74 „ 8,47%

#### Reduktion von L-Glutaminsäure-diäthylester.

4 g L-Glutaminsäure wurden mit Alkohol und HCl verestert und der Ester im Hochvakuum destilliert. 4,32 g vom Sdp.  $100\text{--}105^\circ/0,025 \text{ mm}$ .

4,32 g L-Glutaminsäure-diäthylester in  $20 \text{ cm}^3$  trockenem Äther wurden zu einer Lösung von 2,5 g Lithiumaluminiumhydrid in  $100 \text{ cm}^3$  Äther zugetropft und das Reaktionsgemisch 15 Minuten weitergerührt. Hierauf hat man tropfenweise  $5 \text{ cm}^3$  Wasser zugesetzt, den Äther abfiltriert und den Hydroxydniederschlag mit heißem Alkohol extrahiert. Die vereinigten Filtrate wurden eingeengt, der Rückstand in wenig Methanol aufgenommen und mit Oxalsäure angesäuert. Das ausgefallene Lithiumoxalat wurde abfiltriert, das Filtrat zur Trockene verdampft und das 2-Aminopentandiol-(1,5) aus dem Rückstand mit wässriger Bariumhydroxydlösung in Freiheit gesetzt. Den Rückstand des Filtrates haben wir im Hochvakuum destilliert. Nach einem kleinen Vorlauf gingen bei  $130\text{--}140^\circ/0,1 \text{ mm}$  (Kugelrohr) 1,45 g L-2-Aminopentandiol-(1,5) über. Ausbeute 58% der Theorie.

Zur Analyse wurde es nochmals in das Oxalat übergeführt und aus dem reinen Oxalat mit Bariumhydroxyd in Freiheit gesetzt. Unter einem Druck von 0,05 mm destillierte das reine L-2-Aminopentandiol-(1,5) im Kugelrohr bei  $125\text{--}135^\circ$  als farbloses, viskoses Öl.

$C_5H_{13}O_2N$  Ber. C 50,31 H 10,99 N 11,75%  
(119,16) Gef. „ 50,23 „ 10,96 „ 11,31%

Neutrales Oxalat: 1,45 g L-2-Aminopentandiol-(1,5) wurden in 5 cm<sup>3</sup> Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 0,7632 g kryst. Oxalsäure in 5 cm<sup>3</sup> siedendem Äthanol versetzt. Der Niederschlag liess sich aus trockenem Äthanol umkristallisieren. Das Oxalat bildet farblose, hygroskopische Plättchen, die bei 112—114° schmelzen.

$$(C_5H_{13}O_2N)_2, C_2H_2O_4 \quad \text{Ber. C } 43,90 \quad \text{H } 8,59 \quad \text{N } 8,53\% \\ (328,35) \quad \text{Gef. , , } 43,98 \quad , , 8,63 \quad , , 8,65\%$$

Optische Drehung: 0,3000 g des Oxalates in 10 cm<sup>3</sup> Wasser zeigten bei einer Rohrlänge von 1 dm die Drehung +0,31°.

$$[\alpha]_D^{18} = + \frac{0,31 \cdot 100}{3 \cdot 1 \cdot 1} = + 10,34^0$$

Aus dem Destillationsvorlauf des L-2-Aminopentandiols-(1,5) entstand ein neutrales Oxalat, das bei 156—157° schmolz und mit dem neutralen Oxalat des 2-Oxymethylpyrrolidins keine Schmelzpunktdepression ergab. Es wurde deshalb zur weiteren Untersuchung α-Pyrrolidon-carbonsäureäthylester reduziert.

#### Reduktion des L-2-Carboxy-pyrrolidon-(5)-äthylesters.

1,9 g Pyrrolidon-carbonsäureäthylester aus L-Glutaminsäure, gelöst in 40 cm<sup>3</sup> trockenem Äther, wurden zu einer Lösung von 1,15 g Lithiumaluminiumhydrid in 40 cm<sup>3</sup> Äther unter Röhren zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Minuten weitergerührt und dann mit 3 cm<sup>3</sup> Wasser zersetzt. Den Niederschlag haben wir dreimal mit heißem Alkohol extrahiert und die Filtrate mit der Ätherlösung vereinigt. Die filtrierte Lösung wurde eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Zwischen 90—140°/10 mm gingen 0,38 g farbloses Öl über. Dieses wurde in Äthanol gelöst und mit der berechneten Menge Oxalsäure versetzt. Es kristallisierten feine, verfilzte Nadelchen aus, die bei 156—157° schmolzen. Sie wurden nochmals aus Äthanol umkristallisiert und im Vakuum bei 100° getrocknet. Das Oxalat schmolz dann bei 158—159° und war in allen Eigenschaften mit der aus Prolin-äthylester durch Reduktion erhaltenen Verbindung identisch. Der Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression.

Optische Drehung des Oxalates: 0,100 g in 10 cm<sup>3</sup> Wasser zeigten die optische Drehung  $\alpha = +0,22^0$ .

$$[\alpha]_D^{18} = + \frac{0,22 \cdot 100}{1 \cdot 1} = + 22^0$$

#### Zusammenfassung.

Durch Reduktion mit Aluminium-lithium-hydrid wurde aus Arecolin 1-Methyl-3-oxymethyl-tetrahydro-pyridin, aus Guvacin-äthylester 3-Oxymethyl-tetrahydropyridin, aus L-Glutaminsäure-ester L-2-Aminopentandiol-(1,5) und aus L-Pyrrolidon-carbonsäure-ester L-2-Oxymethyl-pyrrolidin erhalten. Die letztgenannte Verbindung (L-2-Oxymethyl-pyrrolidin) erwies sich identisch mit der früher aus L-(—)-Prolinester erhaltenen Verbindung. Dadurch wird bewiesen, dass L-(+)-Glutaminsäure und (—)-Prolin dieselbe L-Konfiguration besitzen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.