

Reduktion von Aminosäuren zu Aminoalkoholen mittels Lithiumaluminiumhydrid.

II. Mitteilung.

Von
O. Vogl* und **M. Pöhm.**

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien und dem Pharmakognostischen Institut der Universität Wien.

(Eingelangt am 16. Juli 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 22. Okt. 1953.)

Durch Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran wurde eine Anzahl freier Aminosäuren zu den entsprechenden Aminoalkoholen reduziert. Der Anwendungsbereich der Methode wird an Hand von Beispielen erläutert.

Vor einiger Zeit konnten wir zeigen, daß sich bei Verwendung von absol. Tetrahydrofuran (THF) als Lösungsmittel eine Reihe von Aminosäuren mittels Lithiumaluminiumhydrid (LAH) direkt zu den entsprechenden Aminoalkoholen reduzieren lassen¹. Wir haben diese Reduktion, bei der keine sterischen Veränderungen auftreten, zur Herstellung von L-(+)-Alaninol, DL-Valinol, L-(+)-Leucinol, DL-Prolinol und DL-Phenylalaninol verwendet. Hingegen konnten wir aus Glycin kein Colamin erhalten.

Um den Anwendungsbereich der von uns angegebenen Methode festzustellen, haben wir eine Anzahl weiterer Aminosäuren der Behandlung mit LAH in THF unterworfen. Folgende Aminosäuren ließen sich ohne Schwierigkeiten zu den Aminoalkoholen reduzieren: α -Aminobuttersäure, α -Aminoisobuttersäure, Norleucin, Isoleucin, α -Aminocaprylsäure, Methionin, α -Aminophenylelessigsäure und Tryptophan.

* Derzeitige Adresse: University of Michigan, Department of Chemistry, Ann Arbor, Michigan, USA.

¹ O. Vogl und M. Pöhm, Mh. Chem. **83**, 541 (1952).

Erhaltener Aminoalkohol	in g	Angewandte Aminosäure	in g
DL-2-Aminobutanol-(1)	0,30	DL- α -Aminobuttersäure	0,40
2-Amino-2-methyl-propanol-(1)	0,23	α -Aminoisobuttersäure	0,30
DL-2-Aminohexanol-(1)	0,32	DL- α -Aminocaprönsäure (Norleucin)	0,40
DL-2-Amino-3-methyl-pentanol-(1)	0,26	DL-Isoleucin	0,35
DL-2-Aminoöctanol-(1)	0,33	DL- α -Aminocaprylsäure	0,40
DL-Methioninol	0,26	DL-Methionin	0,31
DL-2-Phenyl-2-aminoöthanol-(1)	0,31	DL- α -Aminophenylessigsäure	0,50
DL-Tryptophanol	0,13	DL-Tryptophan	0,20

Aus- beute %	Erhitzungs- dauer Stdn.	Torr/Sdp.	Derivate	
			Schmp.	Analysendaten Ber. Gef.
87	2	10/90—95°	Neutrales Oxalat	
			aus Alkohol-Äther 178°	Lit.-Schmp. 176°
88	2	10/90—95°	Neutrales Oxalat: $2 C_4H_{11}ON \cdot C_2H_2O_4$	
			aus Alkohol 254—255° (unter Zers.)	N 10,44 N 10,62
			Saures Oxalat: $C_4H_{11}ON \cdot C_2H_2O_4$	
			aus Alkohol 165° (unter Zers.)	N 7,82 N 7,83
92	2	10/115—120°	Saures Oxalat: $C_6H_{15}ON \cdot C_2H_2O_4$	
			aus Alkohol 155—156°	N 6,76 N 6,97
86	2	10/120—125°	Neutrales Oxalat: $2 C_6H_{15}ON \cdot C_2H_2O_4$	
			aus Alkohol 191—192° (Zers.)	N 8,64 N 8,69
91	2	10/125—130°	Neutrales Oxalat: $2 C_8H_{19}ON \cdot C_2H_2O_4$	
			aus Alkohol 203—204°	N 7,36 N 7,31
			Saures Oxalat: $C_8H_{19}ON \cdot C_2H_2O_4$	
			aus Alkohol 160—162°	N 5,95 N 6,06
91	2	12/115—120°	Neutrales Oxalat: $2 C_5H_{13}ONS \cdot C_2H_2O_4$	
			aus Alkohol 196°	N 7,77 N 7,64
68	2	0,01/100—105°	Neutrales Oxalat: $2 C_8H_{11}ON \cdot C_2H_2O_4$	
			aus Alkohol Blättchen 209—210°	N 7,69 N 7,55
			Saures Oxalat: $C_8H_{11}ON \cdot C_2H_2O_4$	
			aus Alkohol Nadeln 182°	N 6,17 N 6,18
70	1	0,1/180—185°	Neutrales Oxalat: $2 C_{11}H_{14}ON_2 \cdot C_2H_2O_4$	
			aus Alkohol 209—210° (Zers.)	Amino- Amino- N 5,96 N 6,08

Erhaltener Aminoalkohol	in g	Angewandte Aminosäure	in g
3-Aminopropanol-(1)	0,19	β -Alanin	0,30
N-Methylcolamin	0,20	Sarkosin	0,28
N-Äthylcolamin	0,32	N-Acetylglycin	0,50
N-Phenylcolamin	0,49	N-Phenylglycin	0,60

Beim Einbringen der Aminosäure in die Lösung von LAH in THF tritt in exothermer Reaktion in dem Maße, als die Aminosäure in Lösung geht, eine mehr oder weniger lebhaftere Wasserstoffentwicklung ein; diese bekannte Umsetzung von Verbindungen mit aktiven H-Atomen kann zur Bestimmung des aktiven Wasserstoffes herangezogen werden². Freie, nicht substituierte Aminosäuren enthalten naturgemäß wenigstens drei aktive Wasserstoffatome, die mit dem Lithiumaluminiumhydrid analog wie mit einer *Grignardschen* Verbindung unter Bildung von Metallverbindungen reagieren; maßgebend für die Reduktion der freien Aminosäuren mit LAH ist nun eine — wenn auch geringe — Löslichkeit dieser Umsetzungsprodukte in dem Lösungsmittel.

Auf Grund unserer Erfahrungen glauben wir uns zu dem Schluß berechtigt, daß alle α -Aminosäuren, die außer einer Carboxyl- und einer Aminogruppe keine weiteren funktionellen Gruppen mit aktiven H-Atomen besitzen, nach der von uns angegebenen Methode reduziert werden können. Eine Ausnahme bildet nur die einfachste Aminosäure, nämlich das Glycin. Das Glycin reagiert beim Eintragen in die Lösung von LAH in THF kaum; erst nach mehrstündigem Kochen geht das als schwerer weißer Bodensatz deutlich erkennbare Glycin in die graue flockige Metallverbindung über; eine weitere Umsetzung, das heißt Reduktion zum Colamin erfolgt nicht. Beim Zersetzen der Metallver-

² J. A. Krynitsky, J. E. Johnson und H. W. Carhart, J. Amer. Chem. Soc. 70, 486 (1948). — H. Lieb und W. Schöniger, Mikrochem. 35, 400 (1950).

Ausbeute o/o	Erhitzungs- dauer Stdn.	Torr/Sdp.	Derivate	
			Schmp.	Analysendaten Ber. Gef.
75	5	10/85—90°	Saures Oxalat: $C_3H_3ON \cdot C_2H_2O_4$	
			aus Alkohol Blättchen 104—105°	N 8,48 N 8,48
84	3	10/75—80°	Pikrat	
			Nadeln aus Alkohol 148—149°	Lit.-Schmp. 148—150°
84	2	10/90—95°	Pikrat	
			aus Alkohol 125—126°	Lit.-Schmp. 125—127°
89	1	0,1/120°	Pikrat: $C_8H_{11}ON \cdot C_6H_3O_7N_3$	
			aus Alkohol 125—126°	N 15,30 N 15,44

bindung wird — wie wir papierchromatographisch festgestellt haben — das Glycin nahezu quantitativ zurückgebildet.

Anders als das Glycin verhalten sich seine N-substituierten Derivate, aus denen ohne Schwierigkeiten die entsprechenden substituierten Colamine erhalten werden. Aus N-Acetylglycin bildet sich erwartungsgemäß das N-Äthyl-colamin.

Der Anwendungsbereich der Methode ist jedoch nicht nur auf α -Aminosäuren beschränkt; wir haben auch das β -Alanin untersucht und festgestellt, daß es wie das α -Alanin wohl eine längere Reaktionszeit als die höheren Aminosäuren zur Reduktion benötigt, ansonst jedoch in guter Ausbeute zum 3-Aminopropanol-(1) reduziert wird.

Für solche Aminosäuren, die außer einer Carboxyl- und einer Aminogruppe noch weitere funktionelle Gruppen mit aktiven Wasserstoffatomen enthalten, muß die von uns angegebene Methode in jedem speziellen Falle hinsichtlich ihrer Brauchbarkeit überprüft werden. So ließen sich unter den von uns im allgemeinen angewandten Bedingungen aus Tyrosin, Lysin, Histidin und Glutaminsäure nicht die entsprechenden Aminoalkohole gewinnen.

Experimenteller Teil.

Die feingepulverten Aminosäuren wurden zu einer Lösung von LAH in THF unter Kühlung in kleinen Portionen zugegeben und danach unter Rückfluß gekocht. Nach Beendigung der Reaktion wurde gekühlt und die

Alkoholate mit Wasser zersetzt; eine genaue Arbeitsvorschrift wurde bereits in der ersten Mitteilung gegeben.

Zur Reinigung wurden die Aminoalkohole aus einem Kugelrohr im Vak. destilliert; die angegebenen Siedetemperaturen sind die Luftbadtemperaturen. Die Schmelzpunkte wurden im Mikroschmelzpunktsapparat nach *Kofler* bestimmt und sind korrigiert.

Die Verbindungen mit einer primären Aminogruppe wurden nach der Bestimmungsmethode von *G. Kainz*³ analysiert.

Die Mikroanalysen wurden von Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

³ Mikrochim. Acta (Wien), im Druck.