

badtemperatur) und 0,01 mm übergelenden, fast farblosen Öles, das auf Grund des Brechungsindex $n_D^{14,2} = 1,6304$ und der Analyse (gef. N 7,66; 7,59%) ein Gemisch von Diphenylamin und N-Äthylidiphenylamin darstellte. Durch Kristallisation bei tiefer Temperatur wurde ein Teil des Diphenylamins abgetrennt und durch Analyse, Schmelz- und Mischmp. identifiziert.

Zusammenfassung.

Aus 3,4,5-Trimethoxy- ω -diazacetophenon wurden in guter Ausbeute 3,4,5-Trimethoxy-phenylessigsäureamid und das entsprechende N-Mono- und Dimethylamid hergestellt. Diese Amide führten bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zu Mezcalin, N-Methylmezcalin und N-Dimethylmezcalin (Trichocerein).

Bei der Behandlung von N-acylierten Indolen mit LiAlH_4 wird der Säurerest reduktiv abgespalten.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

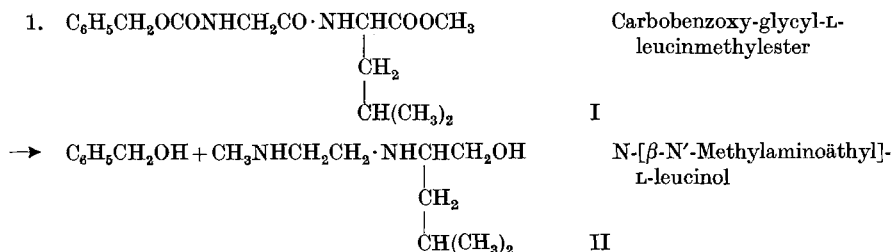
199. Reduktionen einiger einfacher Peptide mit Lithiumaluminiumhydrid

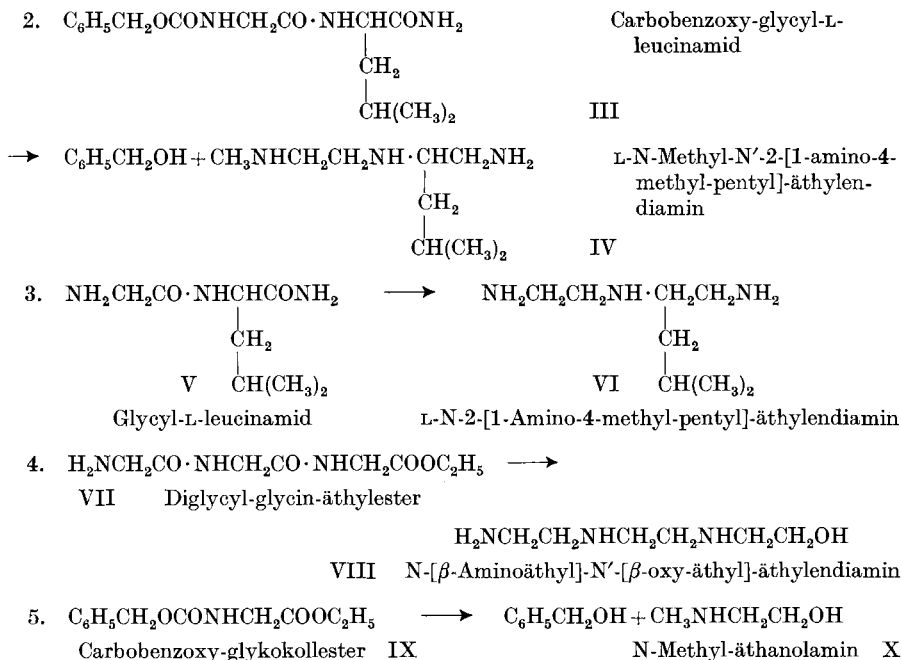
von P. Karrer und B. J. R. Nicolaus.

(13. VI. 52.)

Im Anschluss an unsere früheren Arbeiten über die Reduktion von Aminocarbonsäureestern zu Aminoalkoholen mittels Lithiumaluminiumhydrid haben wir einige einfache Peptide und Carbobenzoxy-peptide derselben Reduktionsmethode unterworfen. Hierbei wurden die Peptide erwartungsgemäss zu Polyaminen reduziert; die Carbobenzoxy-peptide erfuhren gleichzeitig eine reduktive Spaltung zwischen dem Benzyl- und dem Kohlensäurerest, wobei letzterer zu einer Methylgruppe reduziert wurde, so dass N-Methylderivate der Aminoalkohole entstanden. Dieser Weg kann daher allgemein zur Gewinnung von N-Monomethylaminen dienen.

Alle Reduktionen führten wir in Tetrahydro-furan bei Gegenwart eines Überschusses an Reduktionsmittel aus. Anschliessend werden die folgenden Reaktionen beschrieben:





Experimenteller Teil.

Reduktion von Carbobenzoxy-glycyl-L-leucinmethylester (I): 10,0 g trockener Carbobenzoxy-glycyl-L-leucinmethylester¹⁾ wurden in 25 cm³ absolutem Tetrahydro-furan gelöst. Diese Lösung wurde unter starkem Turbinieren und äusserer Kühlung zu einer Aufschlammung von 10,0 g fein gepulvertem Lithiumaluminiumhydrid in 30 cm³ Tetrahydro-furan getropft. Hierauf erhitze man das Reaktionsgemisch 14 Std. zum Sieden (Badtemperatur 76—80°), kühlte dann ab, fügte 250 cm³ Äther hinzu und setzte das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid vorsichtig mit wenig mehr als der eben nötigen Menge Wasser. Man trocknete nach erfolgter Filtration die Lösung über Magnesiumsulfat und verdampfte das Lösungsmittel. Es hinterblieben ca. 6,5 g Öl.

Das Reduktionsprodukt wurde mit 3-n. Salzsäure bis zur sauren Reaktion versetzt und dreimal ausgeäthert. Die saure wässrige Phase machte man mit ca. 6-n. Natronlauge alkalisch und schüttelte sie einige Male mit Äther aus; die ätherische Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und der Äther verdampft. Der Rückstand bestand aus ca. 4,2 g eines gelblichen Öles mit stark basischer Reaktion, welches im Hochvakuum fraktioniert wurde. Der Hauptanteil ging im Kugelrohr bei 0,001 mm Druck und 70—75° Badtemperatur als farbloses Öl über. Das Reduktionsprodukt löst sich spielend in Wasser, Alkohol und Äther, ist mit Wasserdampf flüchtig und stark hygroskopisch. Es handelt sich um N-[β -N'-methylaminoäthyl]-L-leucinol (II).

$\text{C}_9\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ Ber. C 62,00 H 12,74 N 16,08 CH_3 (an N geb.) 8,62%
 (174,2) Gef. „ 62,22 „ 12,60 „ 15,75 „ (an N geb.) 8,80%

Der oben erwähnte Ätherauszug ergab ca. 1,7 g eines hellen Öles, welches durch Destillation im Vakuum der Wasserstrahlpumpe gereinigt wurde. K_{p12} 98—100°. Es handelte sich um Benzylalkohol.

$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}$ (108,06) Ber. C 77,75 H 7,44% Gef. C 77,85 H 7,40%

¹⁾ E. L. Smith & N. B. Slonim, J. Biol. Chem. **176**, 835 (1948).

Er wurde zur weiteren Charakterisierung in den kristallisierten Phenylcarbaminsäure-benzylester übergeführt.

Reduktion von Carbobenzoxy-glycyl-L-leucinamid (III): 10,0 g trockenes Carbobenzoxy-glycyl-L-leucinamid¹⁾ wurden in 70 cm³ absolutem Tetrahydro-furan gelöst und unter starkem Rühren und Kühlung vorsichtig zu einer Aufschlammung von 7,0 g LiAlH₄ in 70 cm³ Tetrahydro-furan getropft. Man erhitze alsdann während 10 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss (Badtemperatur 70–80°), kühlte nachher ab, versetzte das Reaktionsgemisch mit 250 cm³ Äther und zersetzte das überschüssige LiAlH₄ mit wenig mehr als der eben nötigen Menge Wasser. Man filtrierte, trocknete die Lösung über Magnesiumsulfat und verdampfte das Lösungsmittel. Das rohe Reduktionsprodukt wog 8,6 g. Man löste es in 3-n. Salzsäure und ätherte dreimal aus. Hierauf wurde die saure, wässrige Phase mit ca. 6-n. Natronlauge alkalisch gemacht und einige Male mit Äther ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und der Äther im Vakuum verdampft. Der Rückstand wog 3,5 g und war ein farbloses Öl mit stark basischer Reaktion und Amingeruch; es ist spielend löslich in Wasser, Alkohol und Äther, lässt sich aber aus den nicht zu verdünnten wässrigen Lösungen mit starker NaOH oder Kaliumcarbonat aussalzen.

Man fraktionierte das Reduktionsprodukt, das L-N-Methyl-N'-2-[1-amino-4-methylpentyl]-äthylendiamin (IV), im Vakuum, wobei der Hauptanteil bei 70–80° Badtemperatur und 0,001 mm Druck oder bei 110–115° und 12 mm Druck als leicht bewegliches Öl überging.

C ₉ H ₂₃ N ₃	Ber. C 62,36	H 13,27	N 24,25%
(173,2)	Gef. „ 62,49	„ 13,50	„ 23,92%

Die Base wurde zur weiteren Charakterisierung in ätherischer Lösung in das Pikrat verwandelt und dieses aus Äthanol zweimal umkristallisiert, wobei sich lange, hellgelbe Nadeln vom Smp. 166–168° ausschieden. Man trocknete bei 90–95° Badtemperatur und 10 mm Druck über P₂O₅.

C ₉ H ₂₃ N ₃ , 2 C ₆ H ₅ N ₃ O ₇	Ber. C 39,90	H 4,63	N 19,96%
(631,5)	Gef. „ 39,79	„ 4,65	„ 20,29%

Das Pikrat wurde in 50-proz. Methanol gelöst und an einer Säule von „Amberlit I.R.A. 400“ (beladen mit Cl⁻) in das Hydrochlorid verwandelt. Das in quantitativer Ausbeute erhaltene Hydrochlorid haben wir mit Äther überschichtet, durch wenig 33-proz. Natronlauge zersetzt, die ätherische Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel verdampft und die Base im Kugelrohr destilliert; sie ging unter 0,001 mm Druck bei 80° Badtemperatur über.

C₉H₂₃N₃ Ber. C 62,36 H 13,27 N 24,25 CH₃ (an N geb.) 8,66 N in NH₂ (*v. Slyke*) 8,08% (173,2) Gef. „ 62,61 „ 12,96 „ 24,03 „ (an N geb.) 9,6 N in NH₂ (*v. Slyke*) 7,64%

Die oben erwähnte Ätherlösung, welche die Neutralanteile der bei der Reaktion entstandenen Produkte enthielt, gab bei der Aufarbeitung Benzylalkohol (ber. C 77,77 H 7,40%; gef. C 77,65 H 7,38%). Der Alkohol wurde ausserdem durch den kristallisierten Phenylcarbaminsäure-benzylester charakterisiert.

Reduktion von Glycyl-L-leucinamid-hydrochlorid (V): 8,0 g trockenes Glycyl-L-leucinamid-hydrochlorid²⁾ wurden in 50 cm³ absolutem Tetrahydro-furan aufgeschlamm und unter starkem Rühren und äusserer Kühlung mit 8,0 g fein pulverisiertem LiAlH₄ versetzt. Man erhitze alsdann während 8 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss (Badtemperatur 75–80°), versetzte nachher das Reaktionsgemisch in der Kälte mit 200 cm³ Äther und zerstörte das überschüssige LiAlH₄ vorsichtig mit etwas mehr als der eben nötigen Menge Wasser. Der Niederschlag wurde abfiltriert, der Rückstand einige Male mit Äther ausgekocht und die vereinigten Auszüge über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels blieben 3,9 g eines

¹⁾ M. A. Stahmann, J. S. Fruton & M. Bergmann, J. Biol. Chem. **164**, 753 (1946); E. L. Smith & N. B. Slonim, J. Biol. Chem. **176**, 835 (1948).

²⁾ E. L. Smith & N. B. Slonim, J. Biol. Chem. **176**, 835 (1948); M. A. Stahmann, J. S. Fruton & M. Bergmann, J. Biol. Chem. **164**, 753 (1946).

basischen Öles zurück. Dieses ist äusserst hygroskopisch und besitzt starken Amingeruch. Es wurde im Vakuum der Wasserstrahlpumpe im Kugelrohr destilliert, wobei der Hauptanteil bei 100—110° Badtemperatur übergang. Die Verbindung ist das L-N-2-[1-Amino-4-methyl-pentyl]-äthylendiamin (VI).

$C_8H_{21}N_3$	Ber. C 60,30	H 13,31	N 26,38%
(159,3)	Gef. „ 60,15	„ 13,33	„ 25,94%

Die Base wurde zur weiteren Charakterisierung in das Dipikrat verwandelt: man löste sie in wenig Äther und versetzte sie mit Pikrinsäure in Äther. Das Pikrat wurde aus wenig Äthanol zweimal umkristallisiert, wobei sich kleine Kristalldrüsen ausschieden, Smp. 176—177°. Man trocknete bei 10 mm und 90° über Phosphorpentoxyd.

$C_8H_{21}N_3 \cdot 2 C_6H_3N_3O_7$	Ber. C 38,86	H 4,42	N 20,40%
(617,5)	Gef. „ 38,97	„ 4,38	„ 20,27%

Das Pikrat haben wir in 50-proz. Methanol gelöst, an einer Säule von „Amberlit I.R.A. 400“ (beladen mit Cl⁻) in das Hydrochlorid verwandelt, und aus letzterem die Base in üblicher Weise regeneriert. Sie ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Äther, lässt sich aus den nicht zu verdünnten wässrigen Lösungen mit starkem Alkali aussalzen und ist sehr stark hygroskopisch.

$C_8H_{21}N_3$	Ber. C 60,30	H 13,31	N 26,38	N in NH_2 (<i>van Slyke</i>) 17,59%
(159,2)	Gef. „ 60,54	„ 13,39	„ 26,11	„ in NH_2 (<i>van Slyke</i>) 16,82%

Synthese von essigsäurem Diglycyl-glycin-äthylester (VII): Der Carbobenzoxy-diglycyl-glycin-äthylester wurde nach der etwas abgeänderten Vorschrift von *J. S. Fruton et al.*¹⁾ dargestellt. Dabei zogen wir vor, das Carbobenzoxy-glycyl-glycin mit Diazomethan in seinen Methylester zu überführen, anstatt es mit Salzsäure und Äthanol zu verestern. Dieser Weg weist den Vorteil einer quantitativen Ausbeute und einer beträchtlichen Zeitersparnis auf. Man führte die Methylierung in Alkohol-Äther-Gemisch aus. Die Abspaltung des Carbobenzoxy-Restes geschah nach der üblichen Methode von *Bergmann* bei Gegenwart von Essigsäure mit Wasserstoff und Palladium als Katalysator. Der essigsäure Diglycyl-glycin-äthylester schmilzt bei 128—130°, worauf er wieder erstarrt, um erst über 200° ein zweites Mal zu schmelzen. Er ist spielend löslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol, unlöslich in unpolaren Lösungsmitteln. Man kristallisierte ihn aus 97-proz. Methanol unter Zusatz von Äther um. Die Verbindung wurde bei 10 mm und 60° während einer Std. über P_2O_5 getrocknet.

$C_{10}H_{19}N_3O_6$	Ber. C 43,29	H 6,91	N 15,16	OC_2H_5 16,23%
(277,17)	Gef. „ 43,75	„ 6,87	„ 15,48	„ 16,02%
N in NH_2 (<i>van Slyke</i>) Ber. 5,15 Gef. 5,05%				

Reduktion von essigsäurem Diglycyl-glycin-äthylester (VII): 6,25 g reiner, feinpulverisierter essigsaurer Diglycylglycin-äthylester wurden in 150 cm³ Tetrahydro-furan aufgeschlämmt und unter starkem Rühren und äusserer Kühlung mit 10 g feingepulvertem $LiAlH_4$ in kleinen Portionen versetzt. Man erhitzte 30 Std. unter Feuchtigkeitsschluss am Rückfluss (Badtemperatur 75—77°), versetzte nach dem Erkalten das Reaktionsgemisch mit 250 cm³ Alkohol und etwas Wasser, filtrierte den Niederschlag ab, kochte ihn dreimal mit je 100 cm³ Alkohol aus und trocknete die vereinigten Auszüge über Magnesiumsulfat. Nach dem Verjagen des Lösungsmittels wurde das zurückgebliebene viskose Öl in Wasser gelöst und mit einer Lösung von Pikrinsäure bis zur deutlich sauren Reaktion versetzt. Nach einigem Stehen konnte man den kristallinen Niederschlag abtrennen und ihn aus 50-proz. Äthanol umkristallisieren. Ausbeute: 7,9 g analysenreines Pikrat in kleinen, zu Büscheln vereinigten Nadeln vom Smp. 212—215° (unter Zersetzung). Man trocknete das Salz 2 Std. bei 10 mm und 65—70° über Phosphorsäureanhydrid. Die Verbindung ist das Tripikrat des N-[β-Aminoäthyl]-N'-[β-oxyäthyl]-äthylendiamins (VIII).

$C_6H_{17}N_3O \cdot 3 C_6H_3N_3O_7$	Ber. C 34,53	H 3,15	N 20,13	N in NH_2 (<i>van Slyke</i>) 1,76%
(834,3)	Gef. „ 34,37	„ 3,36	„ 19,86	N in NH_2 (<i>van Slyke</i>) 1,73%

1) J. Biol. Chem. **173**, 467 (1948).

N-[β -Aminoäthyl]-N'-[β -oxyäthyl]-äthylendiamin-trihydrochlorid (VIII): 3 g des vorbeschriebenen Tripikrates wurden mit 25 cm³ 2-n. HCl zersetzt und die Lösung erschöpfend ausgeäthert. Die wässrige Phase hinterliess beim Eindampfen im Vakuum (Badtemperatur: 35–40°) ein farbloses Öl, welches bald erstarrte und aus 97-proz. Methanol unter Äther-Zusatz umkristallisiert wurde. Kleine weisse Drusen, die sehr hygroskopisch sind; Ausbeute 860 mg der im Titel genannten Verbindung. Man trocknete sie bei 10 mm und 100° über P₂O₅.

C ₆ H ₂₀ N ₃ OCl ₃	Ber. C 28,05	H 7,84	N 16,37	Cl 41,49%
(256,66)	Gef. „ 28,16	„ 7,60	„ 16,56	„ 41,14%

Tetra-p-nitrobenzoyl-Derivat des N-[β -Aminoäthyl]-N'-[β -oxyäthyl]-äthylendiamins: 300 mg des vorbeschriebenen Trihydrochlorids wurden mit 3,3 g p-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin schwach erwärmt und die Lösung 12 Std. stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung bekam man 800 mg des Tetra-p-nitrobenzoyl-Derivates, das sich aus Toluol-Eisessig, Äthylcellösolve und Butanol umkristallisieren liess. Es ist ein farbloses, mikrokristallines Pulver; Smp. 190–192°. Es wurde bei 80° und 10 mm über P₂O₅ getrocknet.

C ₃₄ H ₂₈ N ₇ O ₁₃	Ber. C 54,89	H 3,94	N 13,20%
(743,3)	Gef. „ 54,71	„ 3,92	„ 12,98%

Reduktion von Carbobenzoxo-glykokoll-äthylester (IX): 23,7 g Carbobenzoxo-glykokoll-äthylester wurden in 100 cm³ Tetrahydrofuran aufgeschlämmt und unter starkem Turbinieren und äusserer Kühlung mit 13 g fein pulverisiertem LiAlH₄ in kleinen Portionen versetzt. Man erhitze 21 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss (Badtemperatur 76°) und verdünnte das Reaktionsgemisch nach dem Erkalten mit 250 cm³ Äther. Hierauf zerstörte man das überschüssige Reduktionsmittel durch Zusatz von etwas mehr als der eben nötigen Menge Wasser, filtrierte den Niederschlag ab und extrahierte ihn dreimal mit je 100 cm³ Äther. Die über Magnesiumsulfat getrockneten Auszüge hinterliessen 17 g basisches Öl (93% d. Th.). Das Reduktionsprodukt wurde mit 3-n. HCl bis zur sauren Reaktion versetzt und die Lösung dreimal ausgeäthert (neutraler Anteil); die saure wässrige Phase machte man mit ca. 6-n. Natronlauge alkalisch und schüttelte sie einige Male mit Äther aus; die ätherische Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Rückstand ca. 6 g basisches Öl, welches durch Destillation im Vakuum gereinigt wurde. Das N-Methyl-äthanolamin (XI) destillierte in der Kugelhöhre unter 10 mm Druck bei 60–70° Badtemperatur.

C ₃ H ₉ NO	Ber. C 47,93	H 12,00	N 18,64	CH ₃ an N geb. 19,97%
(75,1)	Gef. „ 47,87	„ 12,04	„ 18,46	CH ₃ an N geb. 19,82%

Aus der Verbindung wurde das Pikrat hergestellt, das in seinen Eigenschaften mit N-Methyl-äthanolamin-pikrat übereinstimmte (Smp., Misch-Smp., Löslichkeit).

Der bei der Reduktion erhaltene „neutrale Anteil“ war Benzylalkohol (Überführung in den Phenylcarbaminsäurebenzylester, Bestimmung des Schmelz- und Mischschmelzpunktes).

Zusammenfassung.

Es wurden Reduktionen einiger einfacher Peptide und Carbobenzoxypeptide mittels Lithiumaluminiumhydrid beschrieben. Dabei wurden reduziert: Carbobenzoxo-glycyl-L-leucinmethylester zu N-[β -N'-Methylaminoäthyl]-L-leucinol, Carbobenzoxo-glycyl-L-leucinamid zu L-N-Methyl-N'-2-[1-amino-4-methylpentyl]-äthylendiamin, Glycyl-L-leucinamid zu L-N-2-[1-Amino-4-methylpentyl]-äthylendiamin, Diglycyl-glycin-äthylester zu N-[β -Aminoäthyl]-N'-[β -oxyäthyl]-äthylendiamin, Carbobenzoxo-glykokollester zu N-Methyl-äthanolamin.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.