

GÜNTHER DREFAHL und HEINZ ZIMMERMANN

Aminoalkohole, XVII¹⁾Zur Konstellation diastereomerer α -Amino- β -hydroxysäure-ester

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena

(Eingegangen am 16. Januar 1961)

Durch IR-Untersuchungen im 3μ -Gebiet lassen sich Aussagen zum Konstellationsproblem der Hydroxy-aminosäureester machen.

Diastereomere α -Amino- β -hydroxysäuren bzw. ihre Ester zeigen bei verschiedenen chemischen Reaktionen ähnliche Unterschiede, wie sie von den 1,2-Aminoalkoholen bekannt sind. So reagiert Threonin schneller als Allothreonin bei der Oxydation mit Blei(IV)-acetat²⁾. *erythro*- β -Phenylserinester kann durch Oxazolinbildung in die *threo*-Verbindung übergeführt werden³⁾; in umgekehrter Richtung verläuft die Reaktion nur zu etwa 10 Prozent. Dagegen lassen sich leicht die diastereomeren Threoninester über die Oxazoline wechselseitig ineinander überführen⁴⁾. Die Konstellationsmöglichkeiten, die sich aus der Konfiguration und den intramolekularen Wechselwirkungen ergeben, bestimmen auch bei den α -Amino- β -hydroxysäureestern den Verlauf dieser Cyclisierungen.

Besonders die IR-Spektren im 3μ -Bereich können bei dieser Verbindungsklasse für Konstellationsbetrachtungen herangezogen werden. Auf das Ausmaß der Wasserstoffbrückenbildung zwischen der OH-Gruppe und der NH₂-Gruppe der Diastereomeren, und damit auf ihre relative Stellung zueinander, kann aus der Wellenzahldifferenz der gebundenen und der freien OH-Gruppe geschlossen werden⁵⁾.

Bei der Anwendung physikalischer und chemischer Methoden der Konstellationsanalyse sollten jedoch die prinzipiellen Unterschiede zwischen beiden Methoden nicht übersehen werden. Während bei den physikalischen Untersuchungen das von außen nahezu unbeeinflusste Molekül erfaßt wird, läßt sich bei chemischen Reaktionen nicht immer entscheiden, wieweit die Konstellation des Grundzustandes oder die eines Übergangszustandes für den Reaktionsverlauf bestimmend ist. Es ist möglich, daß nicht einmal der Grundzustand bei beiden Methoden identisch ist, da bei physikalischen Messungen meist in unpolaren, bei chemischen Reaktionen meist in polaren Lösungsmitteln gearbeitet wird. Beide Methoden ergänzen sich, man darf jedoch nicht von der Konstellation eines Moleküls schlechthin sprechen.

Unterschiede in den IR-Spektren der Epimeren des Threonins und des Phenylserins wurden schon von W. A. BOLHOFER beschrieben. Er fand in der *erythro*-Reihe eine Bande bei 11.90μ bis 11.95μ ($840-836/\text{cm}$), die in der *threo*-Reihe nicht auftrat⁶⁾.

1) XVI. Mitteil.: G. DREFAHL und H.-H. HÖRHOLD, Chem. Ber. **94**, 1657 [1961].

2) M. PESEZ, Bull. Soc. chim. France [5] **21**, 520 [1954]; M. PESEZ, J. MATHIEU und A. ALLAIS, Analytica chim. Acta [Amsterdam] **20**, 291 [1959].

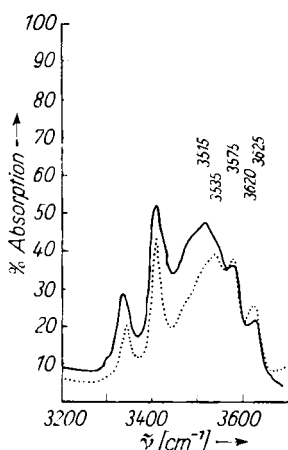
3) W. A. BOLHOFER, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5459 [1952].

4) J. ATTENBURROW, D. F. ELLIOTT und G. F. PENNY, J. chem. Soc. [London] **1948**, 310; D. F. ELLIOTT, ebenda **1949**, 589.

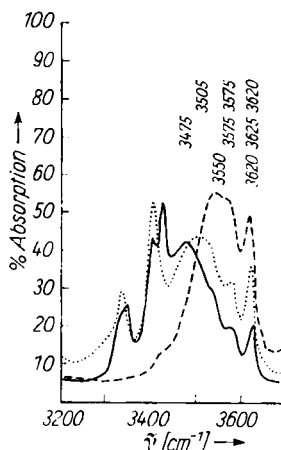
5) T. KANZAWA, Bull. chem. Soc. Japan **29**, 398, 479, 604 [1956]; J. SICHER, Collect. czechoslov. chem. Commun. **24**, 2727 [1959]; G. DREFAHL und G. HEUBLEIN, Chem. Ber. **94**, 915 [1961].

6) J. Amer. chem. Soc. **76**, 1322 [1954].

Die vorliegenden Untersuchungen sollen sich mit dem für $\text{OH} \cdots \text{NH}_2$ -Wechselwirkungen charakteristischen 3μ -Bereich befassen. Die IR-Spektren der α -Amino- β -hydroxysäure-ester wurden bei Konzentrationen von 0.02 Mol/l und 0.004 Mol/l aufgenommen. Die Spektren sind bei beiden Konzentrationen gleich, so daß intermolekulare Wechselwirkungen ausgeschlossen werden können. In Abbild. 1 zeigt Threonin-methylester, wie zu erwarten war, einen höheren $\Delta\tilde{\nu}$ -Wert seiner Hydroxylbanden (110/cm) als Allothreonin-methylester (*erythro*-Verbindung) (85/cm) und damit eine größere Annäherung der OH- und NH_2 -Gruppen. Andererseits ist die Differenz zwischen beiden $\Delta\tilde{\nu}$ -Werten relativ gering, so daß im *erythro*-Isomeren die Entfernung der beiden funktionellen Gruppen nur wenig größer sein kann als im Threonin-methylester. Zum Unterschied von den Spektren vergleichbarer 1.2-Aminoalkohole ist in Abbild. 1 eine weitere Bande bei 3575/cm festzustellen.



Abbild. 1. IR-Spektren.
 — Threonin-methylester,
 Allothreonin-methylester



Abbild. 2. IR-Spektren.
 — *threo*- β -Phenylserin-methylester,
 *erythro*- β -Phenylserin-methylester,
 - - - β -Phenyl- β -hydroxypropionsäure-äthylester

Der Gedanke liegt nahe, diese Bande auf eine $\text{OH} \cdots \text{O}$ -Wasserstoffbrückenbindung zwischen der OH-Gruppe und der Carbomethoxygruppe zurückzuführen.

Auch die IR-Spektren von *threo*- und *erythro*- β -Phenylserin-methylester in Abbild. 2 zeigen neben der Bande bei 3475/cm bzw. 3505/cm, die der $\text{OH} \cdots \text{N}$ -Wasserstoffbrücke zuzuordnen ist, noch eine Bande bei 3575/cm. Daher wurde zum Vergleich das Spektrum des β -Phenyl- β -hydroxypropionsäure-äthylesters unter gleichen Bedingungen aufgenommen. Die breite Bande bei 3550/cm beweist, daß die Hydroxygruppe in β -Stellung zur Carbonylgruppe eine $\text{OH} \cdots \text{O}$ -Wasserstoffbrücke bilden kann, deren Bildungsenthalpie fast so groß ist wie die der $\text{OH} \cdots \text{N}$ -Wasserstoffbrückenbindung im Allothreonin-methylester. Die begünstigte sterische Situation des Pseudo-Sechsrings, der durch die $\text{OH} \cdots \text{O}$ -Wasserstoffbrücke gebildet wird, gegenüber dem Pseudo-Fünfring der $\text{OH} \cdots \text{N}$ -Brücke der 1.2-Aminoalkoholgruppierung kommt hierbei zur

Auswirkung. Dadurch wird die auf Grund der stärkeren Basizität des Stickstoffs höhere Bindungsenergie der $\text{OH} \cdots \text{N}$ -Bindung zu einem Teil ausgeglichen. Man muß deshalb mit einer weitgehenden Überlagerung beider Banden rechnen.

Tab. 1. IR-Banden (Wellenzahlen in cm^{-1})

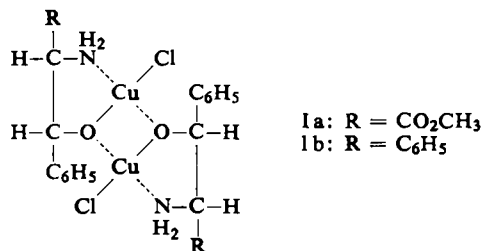
	<i>Threonin-methylester</i>		<i>β-Phenylserin-methylester</i>	
	<i>threo</i>	<i>erythro</i>	<i>threo</i>	<i>erythro</i>
OH frei	3625	3620	3625	3620
1. OH geb.	3575	3575	3575	3575
2. OH geb.	3515	3535	3475	3505
1. $\Delta\bar{\nu}$	50	45	50	45
2. $\Delta\bar{\nu}$	110	85	150	115
	<i>β-Phenyl-β-hydroxy-propionsäure-äthylester</i>			
OH frei	3620			
OH geb.	3550			
$\Delta\bar{\nu}$	70			

Bei den α -Amino- β -hydroxysäure-estern kommt demnach zu den Faktoren, die bei den 1.2-Aminoalkoholen als konstellationsbestimmend diskutiert werden, noch die Wechselwirkung der Hydroxygruppe mit der Estergruppierung durch Wasserstoffbrückenbindung hinzu.

Ohne den Versuch einer quantitativen Deutung zu machen, ergibt sich bei dieser Verbindungsklasse ein Nebeneinander von Rotationsisomeren mit beiden Typen von Wasserstoffbrücken und auch ungebundener Hydroxylgruppe. Der sterische Einfluß eines großen Substituenten in β -Stellung soll erwähnt werden, bedarf jedoch weiterer Untersuchungen.

Bei den 1.2-Aminoalkoholen waren Konstellationsbetrachtungen auf Grund des unterschiedlichen Verhaltens der Diastereomeren bei der Komplexbildung mit Kobalt(II)-chlorid in absol. und in 98-proz. Methanol möglich⁷⁾. Die diastereomeren α -Amino- β -hydroxysäure-ester reagierten jedoch alle gleichartig unter Bildung sehr leichtlöslicher rotvioletter Komplexverbindungen. Selbst in 90-proz. Methanol ließ sich kein basisches Kobaltchlorid ausfällen.

Es wurde daher geprüft, ob sich Unterschiede im Komplexbildungsvermögen gegenüber Kupfer(II)-chlorid zeigen, wie sie an Tropanolen beobachtet werden konnten⁸⁾. Beide Diastereomeren reagierten jedoch auch mit Kupfer(II)-chlorid unter Komplexbildung. Bei der Umsetzung von *erythro*- β -Phenylserin-methylester mit Kupferchlorid im Verhältnis 2 : 1 wurde in fast quantitativer Ausbeute ein dunkelgrüner Komplex gebildet, dem auf Grund der Analyse



⁷⁾ G. DREFAHL und H. ZIMMERMANN, Chem. Ber. 93, 1809 [1960]; G. DREFAHL und K. GEHRKE, ebenda 93, 509 [1960].

⁸⁾ G. DREFAHL und K. BRAUN, Chem. Ber. 93, 514 [1960].

und durch Vergleich der Eigenschaften mit den von F. HEIN und W. BEERSTECHEr beschriebenen Komplexverbindungen⁹⁾ wohl die Struktur Ia zuzuschreiben ist.

Auch mit *threo*- β -Phenylserin-methylester¹⁰⁾ wurde in geringer Menge eine grüne Komplexverbindung gleicher Zusammensetzung gebildet. Der größte Teil des Esters wurde jedoch bei längerem Stehen der Reaktionslösung unter Bildung von Benzaldehyd zersetzt. Als die Reaktionslösung schon nach wenigen Stunden mit Äther versetzt wurde, kristallisierte eine blaue Komplexverbindung der Zusammensetzung (*threo*- β -Phenylserin-methylester)₂CuCl₂ aus (Ber. N 5.34 Cu 12.11 Cl 13.51; Gef. N 5.63 Cu 12.07 Cl 13.58). Hierbei handelt es sich um eine Additionsverbindung. Zum Vergleich wurde noch das Verhalten von *DL*-*threo*- und *erythro*-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol gegenüber Kupfer(II)-chlorid untersucht. Beide Diastereomeren reagierten völlig gleich. Sowohl die *threo*- als auch die *erythro*-Verbindung bildeten bei der Reaktion mit Kupferchlorid im Verhältnis 2 : 1 grüne Komplexverbindungen der Struktur Ib, bei der Umsetzung im Verhältnis 4 : 1 chlorfreie Innerkomplexe der Zusammensetzung [(2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol-H)₂Cu]. Da beide Diastereomeren, die gegenüber Kobalt(II)-chlorid ein verschiedenes Reaktionsverhalten zeigen, mit Kupfer(II)-chlorid gleichartig reagieren, ist es nicht verwunderlich, daß die epimeren β -Phenylserin-ester ebenfalls keine Unterschiede zeigen. Die Kupfer-Komplexverbindungen der diastereomeren Threonin-methylester wurden nicht isoliert.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die IR-Spektren wurden in CCl₄ bei einer Konzentration von 0.004 Mol/l und einer Schichtdicke von 2 cm mit dem Ultrarot-Spektralphotometer UR-10 des VEB CARL ZEISS, Jena, aufgenommen.

[(*DL*-*erythro*- β -Phenylserin-methylester-H)₂Cu₂Cl₂]: 1.95 g *DL*-*erythro*- β -Phenylserin-methylester¹¹⁾ werden in 100 ccm Methanol gelöst und 50 ccm 0.1 *m* methanol. CuCl₂-Lösung zugegeben. Nach wenigen Minuten beginnt die Abscheidung grüner Kristalle, die nach 2 Tagen abgesaugt und mit Methanol gewaschen werden. Die Komplexverbindung wird i. Vak. über Calciumchlorid getrocknet.

C₂₀H₂₄Cl₂Cu₂N₂O₆ (586.5) Ber. Cl 12.09 Cu 21.68 N 4.78
Gef. Cl 12.08 Cu 21.56 N 4.91

[(*DL*-*threo*-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol-H)₂Cu₂Cl₂/CH₃OH]: 2.13 g *DL*-*threo*-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol¹²⁾ werden in 100 ccm Methanol gelöst und 50 ccm 0.1 *m* methanol. CuCl₂-Lösung zugegeben. Nach wenigen Min. beginnt die Kristallisation eines feinkristallinen, hellgrünen Niederschlages. Die Komplexverbindung wird nach mehreren Tagen abgesaugt, mit Methanol gewaschen und i. Vak. über Calciumchlorid getrocknet.

C₂₉H₃₂Cl₂Cu₂N₂O₃ (654.6) Ber. Cl 10.83 Cu 19.42 N 4.28
Gef. Cl 10.65 Cu 19.70 N 4.34

[(*DL*-*threo*-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol-H)₂Cu]2CH₃OH: 4.26 g *DL*-*threo*-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol werden in 100 ccm Methanol gelöst und mit 50 ccm 0.1 *m* methanol. CuCl₂-Lösung versetzt. Tags darauf werden zu der blauen Reaktionslösung 500 ccm Wasser gegeben, wobei ein violettblauer Niederschlag ausfällt. Nach mehreren Stdn. wird der Niederschlag abgesaugt, getrocknet und mit Äther gewaschen. Nach der Umkristallisation aus Methanol werden die violettblauen Kristalle i. Vak. über Calciumchlorid getrocknet.

C₃₀H₃₆CuN₂O₄ (552.2) Ber. Cu 11.51 N 5.07 Gef. Cu 11.74 N 5.10

⁹⁾ Z. anorg. allg. Chem. **282**, 93 [1955]. ¹⁰⁾ W. S. FONES, J. org. Chemistry **17**, 1534 [1952].

¹¹⁾ E. ERLNMEYER JR., Liebigs Ann. Chem. **307**, 70 [1899].

¹²⁾ E. ERLNMEYER JR., Liebigs Ann. Chem. **307**, 70 [1899]; **337**, 319 [1904].

[(DL-erythro-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol-H)₂Cu₂Cl₂): 2.13 g DL-erythro-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol¹³⁾ werden in 200 ccm Methanol gelöst und mit 50 ccm 0.1 m methanol. CuCl₂-Lösung versetzt. Aus der Reaktionslösung kristallisiert im Laufe mehrerer Tage die dunkelgrüne Komplexverbindung aus, die nach dem Absaugen mit Methanol gewaschen und i. Vak. über Calciumchlorid getrocknet wird.

C₂₈H₂₈Cl₂Cu₂N₂O₂ (622.6) Ber. Cl 11.39 Cu 20.42 N 4.50
Gef. Cl 11.27 Cu 20.62 N 4.56

[(DL-erythro-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol-H)₂Cu]CH₃OH: 4.26 g DL-erythro-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol werden in 100 ccm Methanol gelöst und 50 ccm 0.1 m methanol. CuCl₂-Lösung zugegeben. Die blaue Reaktionslösung wird nach 24 Stdn. mit 500 ccm Wasser versetzt. Der dabei ausgefallene graugelbe Niederschlag wird nach mehreren Stdn. abgesaugt, getrocknet und mit Äther gewaschen. Nach der Umkristallisation aus Methanol werden die grau-violetten Nadeln i. Vak. über Calciumchlorid getrocknet.

C₂₉H₃₂CuN₂O₃ (520.1) Ber. Cu 12.22 N 5.39 Gef. Cu 12.36 N 5.41

¹³⁾ J. WEILARD, K. PFISTER, E. F. SWANEZY, C. A. ROBINSON und M. TISHLER, J. Amer. chem. Soc. 73, 1216 [1951].

GÜNTHER DREFAHL und SIEGFRIED HUNECK

Über die Herstellung von Acetylglycyrrhetinsäure und deren Curtius-Abbau

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena
(Eingegangen am 16. Januar 1961)

Es wird die Acetolyse von Glycyrrhizinsäure zur Acetylglycyrrhetinsäure sowie deren Curtius-Abbau zum 3β-Acetoxy-11-oxo-20β-amino-noroleanen-(12) beschrieben.

Für die Darstellung der Glycyrrhetinsäure (I) sind folgende Verfahren beschrieben:

- a) Hydrolyse des Rohglykosides aus *Glycyrrhiza glabra* mit verdünnter wäßriger Salzsäure oder Schwefelsäure bei Normaldruck¹⁻⁴⁾,
- b) Hydrolyse des Glykosides in Methanol mit Salzsäure^{3,5-8)} und
- c) Hydrolyse der gereinigten Glycyrrhizinsäure bzw. des Kalium- oder Ammoniumsalzes mit Schwefelsäure unter Druck^{5,9-13)}.

- 1) A. TSCHIRCH und H. CEDERBERG, Arch. Pharmaz. 245, 97 [1907].
- 2) L. RUZICKA und H. LEUENBERGER, Helv. chim. Acta 19, 1402 [1936].
- 3) L. RUZICKA, M. FURTER und H. LEUENBERGER, Helv. chim. Acta 20, 312 [1937].
- 4) J. M. BEATON und F. S. SPRING, J. chem. Soc. [London] 1956, 2417.
- 5) W. VOSS, P. KLEIN und H. SAUER, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 122 [1937].
- 6) W. VOSS und J. PFIRSCHKE, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 132 [1937].
- 7) W. VOSS und G. BUTTER, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 1212 [1937].
- 8) P. BILHAM, G. A. R. KON und W. C. J. ROSS, J. chem. Soc. [London] 1942, 535.
- 9) A. TSCHIRCH und S. GAUCHMANN, Arch. Pharmaz. 246, 545 [1908].
- 10) P. KARRER, W. KARRER und J. C. CHAO, Helv. chim. Acta 4, 100 [1921].
- 11) F. BERGMANN, Biochem. Z. 267, 296 [1933].
- 12) E. BERGMANN und F. BERGMANN, Helv. chim. Acta 20, 207 [1937].
- 13) E. J. COREY und E. W. CANTRALL, J. Amer. chem. Soc. 81, 1745 [1959].