

RICHARD KUHN und JOHANNES C. JOCHIMS

Aminozucker-Synthesen, XXV¹⁾Über die Epimerisierung
N-substituierter 2-Amino-2-desoxy-hexonsäurenitrile

Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie

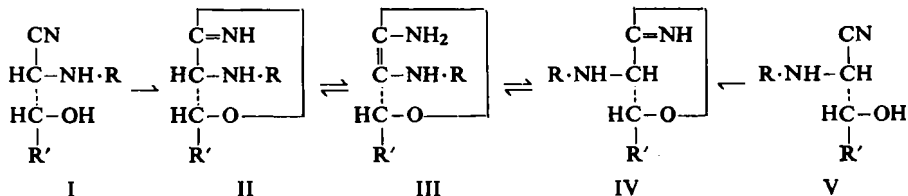
(Eingegangen am 8. Oktober 1962)

Die Epimerisierung von *N*-substituierten 2-Amino-2-desoxy-hexonsäurenitrilen beim Erwärmen in Alkoholen verläuft nicht über die Zwischenstufe eines Iminolactons, sondern beruht auf reversibler Abspaltung von HCN, wobei eine Schiffsche Base (Pentosimin) als Zwischenprodukt auftritt. Es werden Aminonitrile mit optisch aktivem α -C-Atom aus (+)-Dihydrocitronellal und aus (+)-4.8-Dimethyl-nonanon-(2) mit Aminen + HCN dargestellt. Diese Verbindungen racemisieren leicht in warmen Alkoholen nach dem Schema:



Die aus Pentosen + HCN + Aminen leicht erhältlichen *N*-substituierten 2-Desoxy-2-amino-hexonsäurenitrile²⁾ (I) werden durch Erwärmen in Alkoholen bis zu einem Gleichgewicht epimerisiert. Diese Beobachtung erschloß ergiebige Synthesen seltener Aminozucker^{3,4)}. Wir hatten die Vermutung geäußert, daß die Epimerisierung über ein Iminolacton (II) verläuft, welches mit einem Enamin (III) im tautomereren Gleichgewicht steht.

Hierfür sprachen Beobachtungen von R. KUHN, D. WEISER und H. FISCHER⁵⁾, die 2-Anilino-2-desoxy-hexonsäurenitrile in Methanol durch Zusatz von wenig Base in Iminolactone und diese weiter in Enamine umlagerten, deren Verseifung Gemische epimerer Anilinoxonsäuren lieferte. Ferner erhielten R. KUHN und W. KIRSCHENLOHR⁶⁾ durch Anlagerung von HCN an *N*-Benzyl-lyxosimin nicht das erwartete Nitril, sondern ein Iminolacton, und im Falle des *N*-Diphenylmethyl-lyxosimins gewannen wir mit HCN Gemische von echtem Nitril und isomerem Iminolacton⁴⁾.



1) XXIV. Mittell.: R. KUHN, G. KRÜGER, H. J. HAAS und A. SEELIGER, Liebigs Ann. Chem. 644, 122 [1961].

2) R. KUHN und W. KIRSCHENLOHR, Liebigs Ann. Chem. 600, 115 [1956].

3) R. KUHN und J. C. JOCHIMS, Liebigs Ann. Chem. 628, 172 [1959].

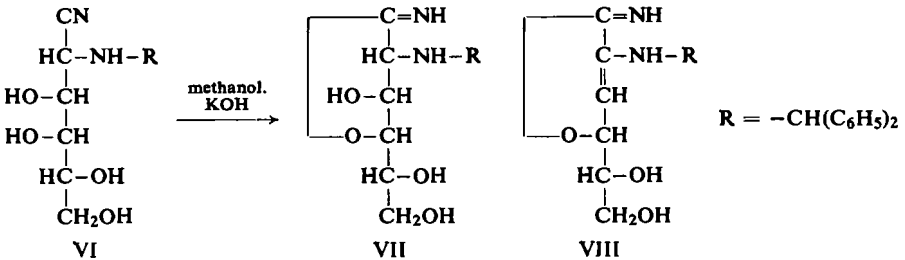
4) R. KUHN und J. C. JOCHIMS, Liebigs Ann. Chem. 641, 143 [1961].

5) Liebigs Ann. Chem. 628, 207 [1959].

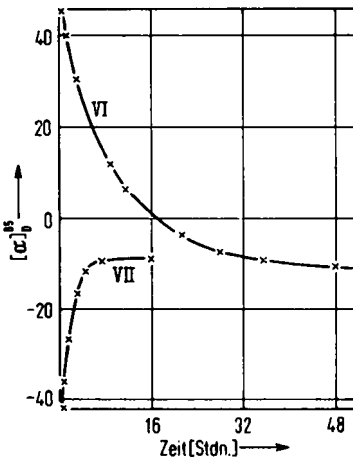
6) Liebigs Ann. Chem. 600, 126 [1956].

Wäre ein Iminolacton (II) Zwischenprodukt der Epimerisierung von I, so sollte es, eingesetzt unter den Umlagerungsbedingungen, zu einem Gleichgewichtsgemisch der Nitrile I und V führen.

Aus *N*-Diphenylmethyl-*D*-galaktosaminsäurenitril (VI), welches sich glatt epimerisieren läßt, konnten wir durch Behandeln mit 1-proz. methanolischem KOH eine isomere Verbindung gewinnen, die nach dem IR-Spektrum (keine Nitrilbande bei 2247/cm [4.45 μ], starke Bande bei 1681/cm [5.95 μ]), dem Drehvermögen und nach Vergleich mit bekannten Iminolactonen⁵⁾ ein *N*-Diphenylmethyl-*D*-galaktosaminsäure- γ -iminolacton (VII) ist.



Dieses Iminolacton zeigt in heißem Isopropylalkohol eine rasche Drehungsänderung, die etwa der Enddrehung der Epimerisierungskurve des echten Nitrils zustrebt (Abbild.). Läßt sich aber im Falle des offenkettigen Nitrils hinterher nahezu quantitativ ein kristallines Gemisch der epimeren Nitrile isolieren, so erhalten wir im Falle des γ -Iminolactons (VII) einen braunen Sirup, dessen IR-Spektrum keine Nitrilbande bei 2247/cm zeigt, und mit seinen charakteristischen Banden dem Spektrum des

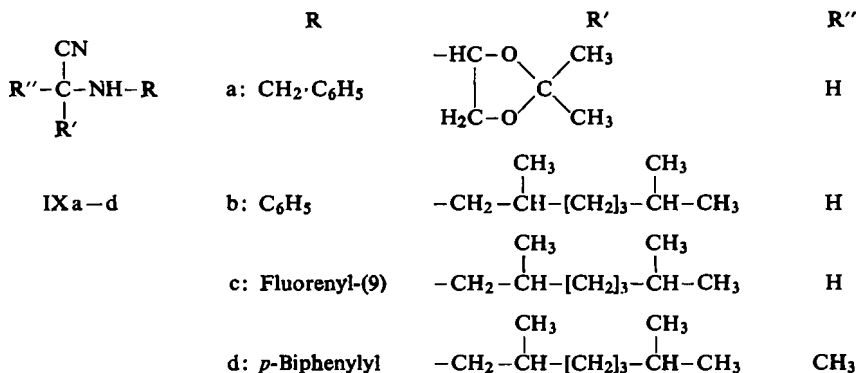


Änderung der spezif. Drehung von VI und VII in Isopropylalkohol bei 65°

„Endprodukts“ von KUH N, WEISER und FISCHER⁵⁾ (dort Abbild. 7, S. 220) entspricht. Es scheint demnach VIII entstanden zu sein. Das γ -Iminolacton ist also sicher nicht Zwischenprodukt der Epimerisierung von *N*-Diphenylmethyl-galaktosaminsäurenitril. Ein δ -Iminolacton konnten wir nicht erhalten.

Es galt nun zu prüfen, ob bei α -Aminonitrilen (Formel IX) die Reste R, R', R'' über induktive und sterische Effekte hinaus für die Racemisierbarkeit überhaupt bedeutsam sind. Das ist zu verneinen für den Rest R, der in unseren Fällen stets ein Kohlenwasserstoffrest war.

Auch freie OH-Gruppen des Zuckerrestes sind für die Epimerisierbarkeit, z. B. der Aminonitrile I, nicht notwendig, denn 2-Benzylamino-2-desoxy-3.4-isopropyliden-D-threonsäurenitril läßt sich durch 30stdg. Erwärmen in n-Propylalkohol auf 65° in ein Epimerengemisch überführen, welches überwiegend die *erythro*-Form IXa enthält.



Dieses Verfahren benutzen R. KUHN und H. FISCHER⁷⁾ zur Darstellung von Erythrosamin; die Epimerisierung verläuft, trotz abgedeckter OH-Gruppen, so glatt wie bei Aminozuckernitrilen mit freien OH-Gruppen.

Sauerstofffreie, optisch aktive α -Aminonitrile erhielten wir aus (+)-Dihydrocitronellal (im Citronellal wird mit Pd/BaSO₄-Katalysator⁸⁾ nur die CC-Doppelbindung hydriert) durch Anlagerung von Anilin, 9-Amino-fluoren oder 4-Aminobiphenyl und Blausäure. Durch fraktionierte Kristallisation der anfallenden Diastereomerengemische erhielten wir, am C-Atom 2 optisch aktiv, von IXb und c je einen optischen Antipoden. Diese Verbindungen lassen sich durch einfaches Erwärmen in Alkoholen epimerisieren. Wie ein Vergleich der Mutarotationskurve von IXb mit der unter gleichen Umständen gewonnenen Kurve für *N*-Phenyl-D-glucosaminsäurenitril lehrt, lagern sich die sauerstofffreien Nitrile sogar schneller um als die sauerstoffhaltigen. Die Halbwertszeit der Epimerisierung von *N*-Phenylglucosaminsäurenitril in Isopropylalkohol bei 65° beträgt 71 Std., die Halbwertszeit der Umlagerung von IXa unter den gleichen Bedingungen nur 18 Std.

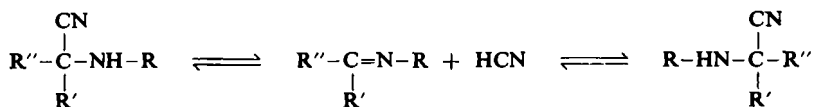
Der Rest R' reagiert also bei der Racemisierung von Aminonitrilen IX nicht chemisch. Der leicht erfolgende Übergang *N*-substituierter Hexosaminsäurenitrile in Iminolactone ist eine Nebenreaktion, die mit der Epimerisierung nichts zu tun hat. Auf Zucker beschränkt ist die Iminolactonbildung, während die Epimerisierbarkeit eine allgemeine Eigenschaft von *N*-substituierten α -Aminonitrilen ist.

⁷⁾ Liebigs Ann. Chem. 641, 152 [1961].

⁸⁾ R. KUHN und H. J. HAAS, Angew. Chem. 67, 785 [1955].

Auch ein H-Atom am α -C-Atom der Aminonitrile ist für die Racemisierbarkeit nicht notwendig. Wir synthetisierten IXd aus der Schiffschen Base des entsprechenden Methylketons durch Anlagerung von HCN und erhielten durch fraktionierte Kristallisation der Diastereomeren einen optischen Antipoden. Diese Verbindung, die CH_3 statt H am α -C-Atom trägt (R' in IX), epimerisiert besonders schnell. Umlagerungsmechanismen, die ein bewegliches H-Atom am Epimerisierungszentrum verlangen, z. B. Mechanismen über Ketenimine, sind also auszuschließen.

So weisen alle Befunde auf nur einen Weg der Umlagerung: *N*-substituierte optisch aktive α -Aminonitrile racemisieren, indem sie reversibel CN^\ominus bzw. HCN abspalten. Als Zwischenprodukte treten Blausäure und die Schiffsche Base auf:



Diese Gleichgewichtseinstellung läßt sich wie folgt nachweisen:

Eine Lösung von 1 g IXd in 100 ccm Isopropylalkohol wird bei 30° gehalten. Nach einigen Stunden bestimmt man die freie Blausäure (durch Eingabe eines aliquoten Teils in salpetersaure AgNO_3 -Lösung, Filtration des ausgefallenen AgCN und Rücktitration mit KSCN -Lösung). Man findet, daß ca. 33% des Nitrils in HCN + Schiffsche Base zerfallen sind. Erwärmt man nun die Nitrillösung auf 60°, so findet man eine HCN-Menge, die 58-proz. Dissoziation des Nitrils entspricht. Der Rest der Nitrillösung wird wieder auf 30° abgekühlt. Eine abermalige CN^\ominus -Bestimmung zeigt, daß die Dissoziation wieder auf 33% zurückgegangen ist. Analog wurden die anderen Werte der Tabelle bestimmt. Die salpetersaure AgNO_3 -Lösung beeinflusst, wie Blindversuche zeigten, die Dissoziation des Nitrils ein wenig. (Das Filtrat des AgCN trübt sich langsam.) Deshalb sind die folgenden Werte nicht genau. Sie zeigen jedoch deutlich, daß die Spaltung reversibel ist und daß das Dissoziationsgleichgewicht mit zunehmender Temperatur zugunsten der Dissoziationsprodukte verschoben wird⁹⁾.

Dissoziationsgrad der Aminonitrile (je 1 g in 100 ccm Isopropylalkohol)

(+)-2-Anilino-4.8-dimethyl-nonansäurenitril (IX b)

Temperatur	30°	60°	80°
Nitril dissoziiert	<1%	3%	4%

(-)-2-[4-Phenyl-anilino]-2.4.8-trimethyl-nonansäurenitril (IX d)

Temperatur	30°	45°	60°
Nitril dissoziiert	33%	50%	58%

N-Benzyl-D-glucosaminsäurenitril

Temperatur	40°	65°	80°
Nitril dissoziiert	6%	10%	15%

⁹⁾ E. W. DREW und P. D. RITCHIE, Chem. and Ind. 1952, 1104, erhitzten α -Alkyl- α -aminonitrile über ihren Schmelzpunkt, wobei HCN abgespalten wurde und die entsprechenden Schiffschen Basen zurückblieben.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

$[\alpha]_D$ -Bestimmungen in 2-dm-Rohren.

1-Imino-2-desoxy-2-diphenylmethylamino-D-galaktonsäurelacton-(1.4) (VII): 2 g *N-Diphenylmethyl-D-lyxohexosaminsäurenitril*-Gemisch⁴⁾ werden in 20 ccm absol. Methanol bei 25° gelöst. Nach Filtration versetzt man mit 50 ccm Äther + 100 ccm Benzin (30–40°), bewahrt 24 Stdn. bei –10° und saugt ab: 1.08 g von $[\alpha]_D^{25}$: +37° ($c = 1$, Pyridin). Nach Umkristallisation erhält man 0.85 g reines Nitril von $[\alpha]_D^{25}$: +43° ($c = 0.9$, Pyridin). 1 g reines Nitril suspendiert man in 4 ccm absol. Methanol, gibt 1 ccm *methanol. KOH* (1 g KOH in 20 ccm Methanol) hinzu und schüttelt bei 25°, wobei sich das Nitril löst. Dann wird 3 Stdn. bei –25° bewahrt, abgesaugt (0.9 g) und mit Äther gewaschen. Zur Reinigung wird in 10 ccm trockenem Pyridin gelöst, mit 50 ccm Äther versetzt und nach 15 Min. abgesaugt, noch einmal in Äther suspendiert und abgesaugt. 0.75 g feine Nadelchen von $[\alpha]_D^{25}$: –66° ($c = 1$, Pyridin). Schmp. 136–137°.

$C_{19}H_{22}N_2O_4$ (342.4) Ber. C 66.62 H 6.48 N 8.18 Gef. C 66.59 H 6.30 N 7.90

(+)-*Dihydrocitronellal*: 100 g (+)-*Citronellal*, α_D^{20} : +10.9°, werden mit 20 g *Pd/BaSO₄-Katalysator*⁸⁾ in 500 ccm 95-proz. Äthanol hydriert. Nach ca. 1½ Stdn. ist die Hälfte der berechneten H₂-Menge aufgenommen, und man gibt noch 10 g *Pd/BaSO₄* hinzu. Nach weiteren 4 Stdn. ist 1 Mol H₂ verbraucht und die Wasserstoffaufnahme beendet. Man zentrifugiert, verdampft i. Vak. und destilliert. Die Hauptfraktion (82 g; 81%) mit Sdp.₁₃ 79–82° zeigt α_D^{20} : +9.0°.

$C_{10}H_{20}O$ (156.3) Ber. C 76.83 H 12.89 Gef. C 76.58 H 12.76

(–)-*1-[Fluorenyl-(9)-imino]-3.7-dimethyl-octan*: 20 g (+)-*Dihydrocitronellal* werden mit 23.5 g *9-Amino-fluoren* (1 Moläquiv.) in 40 ccm Äther bis zur klaren Lösung gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit etwas Na₂SO₄ durchgeschüttelt, filtriert und i. Vak. verdampft. Die rohe Schiffsche Base wird in 80 ccm siedendem Pentan gelöst, in Eis gekühlt, nach 1 Stde. abgesaugt und so noch zweimal umkristallisiert. Dann löst man in 80 ccm siedendem Pentan und filtriert, wobei durch Verdunsten auf dem Filter viel auskristallisiert. Man löst diese Anteile in Pentan und so fort, bis nichts mehr auf dem Filter zurückbleibt. Die Pentanlösungen werden auf 60 ccm eingeeengt und in Eis gestellt. Nach 1 Stde. werden 20 g farblose, lange Nadeln abgesaugt. Eine 5 mal umkristallisierte Probe zeigt $[\alpha]_D^{25}$: –2° ($c = 2.3$, Pyridin). Schmp. 67–68°.

$C_{23}H_{29}N$ (319.5) Ber. C 86.47 H 9.15 N 4.38 Gef. C 86.40 H 9.06 N 4.36

(–)-*2-[Fluorenyl-(9)-amino]-4.8-dimethyl-nonansäurenitril* (IXc): 15 g der gereinigten *Schiffschen Base* aus (+)-*Dihydrocitronellal* und *9-Amino-fluoren* werden in 100 ccm absol. Äthanol gelöst und bei 0° mit 15 ccm wasserfreiem HCN versetzt. Nach 24 Stdn. bei –78° (Aceton/CO₂) werden 12.3 g (76%) Nitril abgesaugt. Man löst es in 50 ccm siedendem Pentan, filtriert und stellt in Eis. Nach 2 Stdn. werden 10.6 g Nitril abgesaugt. $[\alpha]_D^{25}$: –6° ($c = 1$, Pyridin).

Durch Lösen von 9.2 g des Racemates in 40 ccm Octanol-(2) unter schwachem Erwärmen und 24stdg. Bewahren bei –15° konnten in einem Fall 0.7 g Nitril von $[\alpha]_D^{20}$: –39° ($c = 1.3$, Pyridin) gewonnen werden. Nach Umkristallisieren aus 10 ccm Pentan: 0.42 g von $[\alpha]_D^{20}$: –48° ($c = 1.4$, Pyridin). Nach einer weiteren Kristallisation aus 5 ccm Pentan: 0.26 g von $[\alpha]_D^{20}$: –55° ($c = 1.1$, Pyridin). Nadeln vom Schmp. 64–66° (Sintern ab 58°).

$C_{24}H_{30}N_2$ (346.5) Ber. C 83.19 H 8.73 N 8.09 Gef. C 83.29 H 8.79 N 7.88

Die Spaltung in die optischen Antipoden war nicht reproduzierbar, auch nicht durch Animpfen mit dem Nitril $[\alpha]_D$: –55°.

(+)-2-Anilino-4.8-dimethyl-nonansäurenitril (IXb): 10 g Dihydrocitronellal werden mit 6.0 g Anilin (1 Moläquiv.) in 20 ccm absol. Äthanol kurz aufgeköcht. Man kühlt auf -10° , versetzt mit 10 ccm wasserfreiem HCN, bewahrt 24 Stdn. bei -10° und engt dann i. Vak. (Bad 25°) zu einem gelblichen Sirup ein, der im Laufe einer Woche bei -10° durchkristallisiert. Es wird auf Ton abgepreßt und i. Vak. getrocknet. 8.9 g (54%) gelbes, wachsiges Rohnitril. Dieses wird in 10 ccm handwarmem Pentan gelöst. Es wird filtriert und das Filter mit 5 ccm Pentan gewaschen. Man engt die Pentanlösung etwas ein, bis sich Kristalle abzuschneiden beginnen, bewahrt 1 Stde. bei -10° , saugt ab und wäscht mit einigen Tropfen eiskaltem Pentan: 6.65 g. Nach weiteren 6 Umkristallisationen durch Lösen in handwarmem Pentan (10 bis 30 ccm) und Abkühlen in Eis erhielten wir schließlich 1.07 g lange, farblose Nadeln vom Schmp. $62-64^{\circ}$ und $[\alpha]_D^{25}$: $+157^{\circ}$ ($c = 1.0$, Methanol), $[\alpha]_D^{20}$: $+164^{\circ}$ ($c = 1.5$, Pyridin). Nochmalige Umkristallisation änderte die Drehung nicht mehr.

$C_{17}H_{26}N_2$ (258.4) Ber. C 79.02 H 10.14 N 10.84 Gef. C 78.78 H 9.97 N 10.76

(-)-2-Benzylamino-4.8-dimethyl-nonansäurenitril-hydrochlorid: 5 g Dihydrocitronellal werden mit 3.43 g Benzylamin (1 Moläquiv.) und 10 ccm absol. Äthanol versetzt. Bei -10° gibt man 5 ccm wasserfreies HCN hinzu, bewahrt 24 Stdn. bei -10° und engt i. Vak. (Bad 25°) ein. Man löst den gelben Sirup in 80 ccm Äther, leitet unter Kühlung HCl-Gas ein und saugt ab: 8.65 g (88%) Aminonitril-hydrochlorid von $[\alpha]_D^{25}$: -1° ($c = 1.5$, Methanol). Es wird 5mal durch Lösen in etwa 40° warmem n-Propanol (10–20 ccm pro g Nitril) und Bewahren in Eis (2–3 Stdn.) umkristallisiert: 1.2 g kurze Prismen, Schmp. $123-128^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20}$: -16° ($c = 1.1$, Methanol), $[\alpha]_D^{20}$: $+62^{\circ}$ ($c = 2.0$, Pyridin). Die Drehung änderte sich durch weitere Umkristallisation nicht mehr.

$C_{18}H_{28}N_2 \cdot HCl$ (308.7) Ber. C 70.02 H 9.46 N 9.07 Gef. C 69.76 H 9.20 N 8.98

(+)-4.8-Dimethyl-nonanon-(2): 50 g Dihydrocitronellal in 50 ccm Äther werden mit Methylmagnesiumjodid (aus 50 g CH_3J und 10 g Mg in 100 ccm Äther) umgesetzt und aufgearbeitet. Das rohe Methylcarbinol wird i. Vak. fraktioniert: 47.6 g (86% vom Sdp.₁₃ $102-106^{\circ}$). 20 g dieses Alkohols werden auf einmal zu einer auf 30° erwärmten Lösung von 25 g $K_2Cr_2O_7$ in 20.5 g konz. Schwefelsäure und 125 ccm Wasser gegeben. Es wird gerührt, bis sich das Gemisch abgekühlt hat und dann 5mal ausgeäthert. Die Ätherauszüge werden mit wenig 2n NaOH, dann zweimal mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Äthers wird destilliert. 17.5 g (89%) vom Sdp.₁₂₋₁₄ $89-93^{\circ}$, α_D^{20} : $+3.02^{\circ}$ (1-dm-Rohr). Eine mittlere Fraktion vom Sdp.₁₂₋₁₄ $91.5-92^{\circ}$ zeigte α_D^{20} : $+3.07^{\circ}$ (1-dm-Rohr)¹⁰.

$C_{11}H_{22}O$ (170.3) Ber. C 77.58 H 13.02 Gef. C 77.62 H 12.98

(-)-2-[4-Phenyl-anilino]-2.4.8-trimethyl-nonansäurenitril (IXd): 2.5 g (+)-4.8-Dimethyl-nonanon-(2), α_D^{20} : $+3.02$, werden mit 2.6 g 4-Amino-biphenyl in 5 ccm Eisessig unter schwachem Erwärmen gelöst. Man gibt 1 g KCN in 1.5 ccm Wasser zu und schüttelt 2 Min. kräftig. Nach 10 Stdn. bei 10° ist die Lösung erstarrt. Man zerdrückt unter Eiswasser, saugt ab und wäscht mit etwas Eiswasser. 4.2 g (82%) von $[\alpha]_D^{20}$: -14° ($c = 1$, Pyridin). 7 g dieses Rohnitrils werden in 200 ccm Pentan und 50 ccm Hexahydrotoluol unter schwachem Erwärmen gelöst. Nach 1 Stde. bei -15° lassen sich 4.4 g absaugen. Man kristallisiert nun, wie beschrieben, zuerst aus 35 ccm und dann zweimal aus je 50 ccm n-Heptan/Hexahydrotoluol (2:3) um und erhält 1.55 g Nitril, die in 3 ccm $CHCl_3$ gelöst werden. Nach Zugabe von 10 ccm Pentan beginnt die Kristallisation. 2 Min. danach gibt man weitere 15 ccm Pentan hinzu und stellt 15 Min. in Eis. 1.3 g lange, seidige Nadeln vom Schmp. $98-100^{\circ}$ und $[\alpha]_D^{20}$: -41° ($c = 1.7$, Pyridin). Die Drehung bleibt bei weiteren Umkristallisationen konstant.

$C_{24}H_{32}N_2$ (348.5) Ber. C 82.71 H 9.26 N 8.04 Gef. C 82.61 H 9.10 N 8.31

¹⁰) P. C. JOCELYN und N. POLGAR, J. chem. Soc. [London] 1953, 132.

Bestimmung des Gleichgewichts Aminonitril \rightleftharpoons HCN + Schiffsche Base (Beispiel): Eine Lösung von 0.400 g 2-[4-Phenyl-anilino]-2.4.8-trimethyl-nonansäurenitril (IX d) in 40 ccm Isopropylalkohol wird 5 Stdn. im thermokonstanten Bad von 30° gehalten. 5 ccm der Lösung werden in überschüss., mit 0.25 n HNO₃ angesäuerte 0.01 n AgNO₃ pipettiert. Man filtriert vom ausgefallenen Silbercyanid ab und titriert sofort das überschüss. AgNO₃ im Filtrat mit 0.01 n KSCN und FeNH₄(SO₄)₂ als Indikator zurück. Wir finden, daß 0.0167 g Nitril (33% der eingesetzten Substanz) HCN abgespalten haben. Nimmt man die Rücktitration nicht sofort vor, so scheint mehr freies HCN vorzuliegen, da das Nitril langsam auch von der AgNO₃-Lösung angegriffen wird. Die Nitrillösung wird nun 20 Stdn. bei 45° aufbewahrt. Bestimmung des HCN-Gehaltes eines aliquoten Teils der Lösung zeigt 51-proz. Dissoziation. Nach 5 Stdn. bei 60° finden wir 58% gespaltenes Nitril. Kühlt man den Rest der Lösung nun wieder auf 30°, so finden wir wieder den Anfangswert (33-proz. Dissoziation). Die angegebenen Werte haben nur annähernde Bedeutung.
