

HANS GEIPEL, JÖRG GLOEDE¹⁾,
KLAUS-PETER HILGETAG²⁾ und HANS GROSS

Über α -Aminosäuren, I

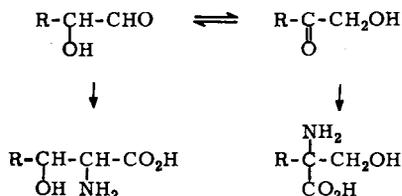
Eine einfache Synthese für β -Hydroxy- α -aminosäuren

Aus dem VEB Berlin-Chemie und dem
Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften,
Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 9. Dezember 1964)

Aus 1-Alkoxy-1.2-diacetoxy-alkanen bzw. 1.1.2-Triacetoxy-äthan („Glykolaldehydtriacetat“) wurden ohne vorherige saure Hydrolyse nach den Methoden der STRECKER-Synthese die β -Hydroxy- α -aminosäuren in sehr guten Ausbeuten dargestellt. — Bei Verwendung von Aminen an Stelle von Ammoniak wurden *N*-alkylierte Serine erhalten.

α -Aminosäuren sind aus den um 1 C-Atom niedrigeren Aldehyden darstellbar. Am gebräuchlichsten ist die Umsetzung des Aldehyds mit HCN/NH₃ nach A. STRECKER³⁾ und Hydrolyse des α -Aminonitrils. E. FISCHER und H. LEUCHS⁴⁾ verwendeten als Aldehydkomponente für die STRECKER-Synthese den Glykolaldehyd und erhielten wie erwartet Serin, allerdings nur zu 9%. Ganz allgemein sollten aus den höheren α -Hydroxyaldehyden die höheren Homologen des Serins entstehen. Einer präparativen Ausnutzung dieser Möglichkeit stand bisher die schwierige Zugänglichkeit der Hydroxyaldehyde sowie die im alkalischen Medium leicht erfolgende Umlagerung zu α -Hydroxyketonen im Wege⁵⁾: Aus dem Isomerengemisch der Hydroxycarbonyl-Verbindungen könnten dann zwei strukturisomere β -Hydroxyaminosäuren entstehen:



Die Synthese von Threonin und seiner Homologen mit Hilfe der STRECKER-Synthese wurde bisher nicht beschrieben.

Wir fanden, daß man für die Darstellung von Serin nach STRECKER an Stelle des Glykolaldehyds auch dessen „Triacetat“ (1.1.2-Triacetoxy-äthan) oder 1-Alkoxy-1.2-

¹⁾ Teil der geplanten Dissertat. J. GLOEDE, Humboldt-Universität Berlin.

²⁾ Teil der geplanten Dissertat. K.-P. HILGETAG, Humboldt-Universität Berlin.

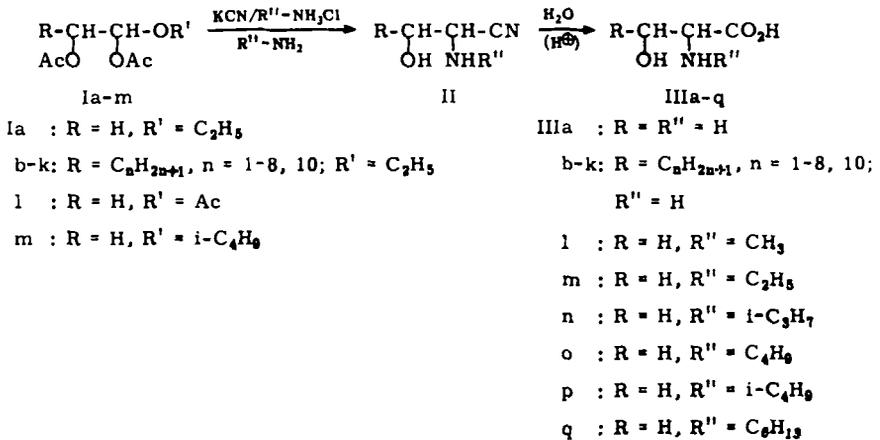
³⁾ Liebigs Ann. Chem. **75**, 27 [1850]; **91**, 349 [1854].

⁴⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 3787 [1902].

⁵⁾ H. v. EULER und B. EISTERT, Chemie und Biochemie der Reduktone und Reduktonate, S. 20, Ferdinand-Enke-Verlag, Stuttgart 1957.

diacetoxy-alkane einsetzen kann. Analoge Derivate höherer Hydroxyaldehyde, die entsprechend der vorstehenden Mitteilung⁶⁾ bequem dargestellt werden konnten, waren der gleichen Reaktion zugänglich.

Hierzu wurden „Glykolaldehydtriacetat“ (I) oder 1-Alkoxy-1.2-diacetoxy-alkane (Ia–k, m) ohne vorherige saure Hydrolyse⁷⁾ mit Ammoniumchlorid und Kaliumcyanid in wäßrigem Ammoniak zu den β -Hydroxy- α -aminonitrilen (II) umgesetzt, die sich ohne vorherige Isolierung mit konz. Salzsäure zu den β -Hydroxy-aminosäuren (IIIa–k) hydrolysieren ließen. Die Ausbeute an DL-Serin (IIIa) aus I/ betrug 87.5%⁸⁾ und lag hiermit wesentlich höher als nach der erwähnten Synthese von E. FISCHER und H. LEUCHS⁴⁾ aus freiem Glykolaldehyd und auch höher als die im allgemeinen bei STRECKER-Synthesen erhaltenen Ausbeuten⁹⁾.



Bei den Homologen des Serins entstanden jeweils racemische Gemische der *allo*- (*erythro*-) und *threo*-Formen der β -Hydroxy- α -aminosäuren. Papierchromatographisch fand man für DL-Allothreonin zu DL-Threonin etwa 3:7. Eine präparative Trennung wurde nicht durchgeführt. Es wurden keine Umlagerungen der α -Hydroxy-aldehyde zu α -Hydroxy-ketonen bzw. keine der nach obigem Schema zu erwartenden Nebenreaktionen beobachtet (Bildung von α -Alkyl-serinen).

Während nach bisher bekannten präparativen Methoden^{10,11)} die Ausbeuten an β -Hydroxy- α -aminosäuren (III) mit steigendem C-Gehalt stark abfallen, entstanden

6) H. GROSS, K.-P. HILGETAG, J. GLOEDE und H. GEIPEL, Chem. Ber. 98, 1673 [1965], vorstehend.

7) Aldehyd-Derivate vom Typ I sind im Gegensatz zu Acetalen mit verd. Laugen oder wäßr. Ammoniak spaltbar. Siehe auch O. BAYER in Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. VII/1, S. 444, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1954.

8) Für die Serindarstellung konnte rohes „Glykolaldehydtriacetat“ (I) ohne jede Reinigung eingesetzt werden. Das Serin ist somit praktisch ohne Isolierung bzw. Reinigung von Zwischenstufen aus Vinylacetat in einer einfachen Reaktionsfolge mit 74% Ausbeute zugänglich.

9) J. P. GREENSTEIN und M. WINITZ, Chemistry of the Amino Acids, Bd. 3, S. 2217, J. Wiley & Sons, Inc., New York 1961.

10) H. HELLMANN und H. PIECHOTA, Hoppe-Seyler's Z. f. physiol. Chem. 318, 66 [1960].

11) H. MIX, Hoppe-Seyler's Z. f. physiol. Chem. 327, 41 [1961].

nach dem hier beschriebenen Verfahren auch die höheren Homologen in guten Ausbeuten.

Mit primären Aminen und dem Aminalsalz an Stelle von Ammoniak/Ammoniumchlorid erhielten wir aus „Glykolaldehydtriacetat“ auch die *N*-alkylsubstituierten Serine III/–q).

Eine Übersicht über die dargestellten Verbindungen zeigt die Tabelle.

Nach der klassischen STRECKER-Synthese ist aus einem Aldehyd die um ein C-Atom höhere α -Aminosäure zugänglich. Die hier beschriebene Variante ermöglicht nun auch die Darstellung von β -Hydroxy- α -aminosäuren aus Aldehyden über α,β -Dibromäther und Hydroxyaldehyd-Derivate.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

(Ausbeuten, physikalische Daten usw. siehe Tabelle)

DL- β -Hydroxy- α -aminosäuren IIIa–k: Zu einer Lösung von 0.10 Mol KCN und 0.11 Mol NH_4Cl in 35 ccm konz. Ammoniak (rund 25-proz.) wurden unter Rühren und Kühlen (bis 30°) 0.10 Mol α -Hydroxy-aldehyd-Derivat I in 75 ccm Methanol gegeben. Dann wurde 18 Stdn. bei 30° gerührt, mit 55 ccm konz. Salzsäure angesäuert, bei 60° i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit 55 ccm konz. Salzsäure aufgenommen, die Mischung 15 Stdn. stehen gelassen, mit 55 ccm Wasser verdünnt und 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit 50 ccm Äthanol extrahiert, die alkohol. Lösung mit Diäthylamin neutralisiert und die hierbei ausgeschiedenen Rohprodukte aus wäbr. Äthanol umkristallisiert.

Die β -Hydroxy-aminosäuren wurden chromatographisch auf Schleicher & Schüll-Papier mit Butanol/Methyläthylketon/Wasser/Ammoniak (5 : 3 : 1 : 1) getrennt und mit Ninhydrin entwickelt. Zur quantitativen Bestimmung des Verhältnisses von *DL*-Allothreonin zu *DL*-Threonin wurden die Ninhydrinflecken eluiert und kolorimetrisch ausgewertet.

Mit Butanol/Essigsäure/Wasser (4 : 1 : 1) konnten die diastereomeren Aminosäuren nicht getrennt werden.

DL-Serin (IIIa): Zu einer Mischung von 0.1 Mol rohem *Vinylacetat*, 30 ccm Acetanhydrid und 0.2 Mol wasserfreiem Natriumacetat wurde unter Rühren und Eiskühlung 0.1 Mol *Brom* getropft (0–10°). Nach 1 stdg. Rühren bei Raumtemperatur wurde 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht, nach dem Abkühlen CH_2Cl_2 zugefügt, das ausgefallene NaBr abgetrennt und mit CH_2Cl_2 gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden i. Vak. vom Lösungsmittel und Acetanhydrid befreit. Der erhaltene dunkle Rückstand („Glykolaldehydtriacetat“, I) wurde in 70 ccm Methanol gelöst, unter Rühren und Kühlen zu einer Lösung von 85 mMol KCN und 94 mMol NH_4Cl in 35 ccm konz. Ammoniak gegeben und der Ansatz nach 18stdg. Stehenlassen wie vorstehend hydrolysiert und aufgearbeitet. Zur Neutralisation wurde an Stelle von Diäthylamin auch Ammoniak verwendet.

N-alkylsubstituierte Serine (III/–q): Zu einer Lösung von 0.10 Mol KCN und 0.11 Mol Alkylaminhydrochlorid (Alkyl = R') in 60 ccm Alkylamin (Alkyl = R'; für R' = Methyl wurde eine 20-proz. Methylaminlösung eingesetzt) wurden unter Rühren 0.10 Mol II in 75 ccm Methanol gegeben. Nach 18stdg. Stehenlassen wurde wie vorstehend hydrolysiert und aufgearbeitet.

$$\beta\text{-Hydroxy-}\alpha\text{-amino-carbonsäuren } R-\text{CH}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$$

$$\text{OH NHR''}$$

Verbindung	R	R''	aus	% Ausb. *)	Schmp. (Zers.)	R_{FA}^{**}	Physikalische Daten R_{FB}^{**} <i>allo</i> <i>threo</i>	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen C H N		
Serin (IIIa)	H	H	I/ (***) Ia Ib	87,5 87 51	243–244° (Lit. 10.; 246°)			$C_3H_7NO_3$ (103,1)	Ber. 34,3 Gef. 34,3	6,7 6,7	13,5 13,1
Threonin (IIIb)	CH ₃	H	Ib	83	228–229° (Lit. 10.; 234°)	0,28	0,11	$C_4H_9NO_3$ (119,1)	Ber. 40,3 Gef. 40,4	7,6 7,7	11,8 11,7
β -Hydroxy-norvalin (IIIc)	C ₂ H ₅	H	Ic	74	225° (Lit. 11.; 229°)	0,39	0,29	$C_5H_{11}NO_3$ (133,2)	Ber. 45,1 Gef. 45,3	8,3 8,4	10,5 10,6
β -Hydroxy-norleucin (III d)	C ₃ H ₇	H	Id	67	228–229° (Lit. 11.; 228° 10)	0,50	0,40	$C_6H_{13}NO_3$ (147,2)	Ber. 48,9 Gef. 49,0	8,8 9,0	9,5 9,5
α -Amino- β -hydroxy- önanthensäure (III e)	C ₄ H ₉	H	Ie	63	234° (Lit. 10.; 223°)	0,63	0,52	$C_7H_{15}NO_3$ (161,2)	Ber. 52,2 Gef. 52,3	9,3 9,4	8,7 8,6
α -Amino- β -hydroxy- caprylsäure (III f)	C ₅ H ₁₁	H	If	54	236° (Lit. 10.; 221°)	0,74	0,65	$C_8H_{17}NO_3$ (175,2)	Ber. 54,8 Gef. 54,8	9,7 9,8	8,0 7,9
α -Amino- β -hydroxy- pelargonsäure (III g)	C ₆ H ₁₃	H	Ig	61	233° (Lit. 11.; 224°)	0,77 0,74	0,74	$C_9H_{19}NO_3$ (189,3)	Ber. 57,2 Gef. 57,7	10,1 10,2	7,4 7,3
α -Amino- β -hydroxy- caprinsäure (III h)	C ₇ H ₁₅	H	Ih	57	239° (Lit. 10.; 202°)	0,81	0,81	$C_{10}H_{21}NO_3$ (203,3)	Ber. 59,0 Gef. 59,0	10,2 10,5	6,9 7,0
α -Amino- β -hydroxy- undecansäure (III i)	C ₈ H ₁₇	H	Ii	46	237°	0,86	0,87	$C_{11}H_{23}NO_3$ (217,3)	Ber. 60,9 Gef. 61,4	10,6 10,6	6,5 6,5
α -Amino- β -hydroxy- tridecansäure (III k)	C ₁₀ H ₂₁	H	Ik	52	234–236°			$C_{13}H_{27}NO_3$ (245,4)	Ber. 63,7 Gef. 63,5	10,6 10,4	5,7 5,7
N-Methyl-serin (III l)	H	CH ₃	Il	27	207–209° (Lit. 12.; 210°)			$C_4H_9NO_3$ (119,1)	Ber. 40,3 Gef. 40,2	7,6 7,7	11,8 12,0
N-Äthyl-serin (III m)	H	C ₂ H ₅	Ii	32	225–230°			$C_5H_{11}NO_3$ (133,2)	Ber. 45,1 Gef. 44,7	8,3 8,3	10,5 10,7
N-Isopropyl-serin (III n)	H	i-C ₃ H ₇	Ii	30	229–232°			$C_6H_{13}NO_3$ (147,2)	Ber. 48,9 Gef. 49,2	8,8 8,7	9,5 9,3
N-Butyl-serin (III o)	H	C ₄ H ₉	Ii	47	226–228°			$C_7H_{15}NO_3$ (161,2)	Ber. 52,2 Gef. 51,8	9,3 9,4	8,7 8,9
N-Isobutyl-serin (III p)	H	i-C ₄ H ₉	Ii	43	232–233°			$C_7H_{15}NO_3$ (161,2)	Ber. 52,2 Gef. 52,1	9,3 9,3	8,7 8,6
N-Hexyl-serin (III q)	H	C ₆ H ₁₃	Ii	42	215–217°			$C_9H_{19}NO_3$ (189,3)	Ber. 57,2 Gef. 56,9	10,1 10,1	7,4 7,3

*) Gemisch von *allo*- und *threo*-Form. **) R_{FA} Butanol/Essigsäure/Wasser (4 : 1); R_{FB} Butanol/Methyläthylketon/Wasser/Ammoniak (5 : 3 : 1:1). ***) Rohprodukt.

12) E. ROTHSTEIN, J. chem. Soc. [London] 1949, 1971.