

Kurt Heyns und Wolfgang Beilfuß

Ketosylamin-Umlagerung bei der Umsetzung von *D*-threo-Pentulose (*D*-Xylulose) mit α -Aminosäuren¹⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg
(Eingegangen am 14. Mai 1970)

D-threo-Pentulose (**1**) reagiert mit Glycin (**2a**), *L*- α -Alanin (**2b**) oder *L*-Valin (**2c**) zum Gemisch der *D*-Xylose- und *D*-Lyxose-Aminosäuren, aus dem sich durch Säulenchromatographie die *D*-Xylose-Aminosäuren (**4a–c**) rein gewinnen lassen. 2-*L*- α -Alanino-2-desoxy-*D*-lyxose (**5b**) und 2-*L*-Valino-2-desoxy-*D*-lyxose (**5c**) werden durch Kristallisation erhalten. Die Reaktion der *D*-Xylulose (**1**) mit Glycin (**2a**) wird quantitativ verfolgt.

Ketosylamine Rearrangement of *D*-threo-Pentulose (*D*-Xylulose) with α -Amino Acids¹⁾

D-threo-Pentulose (**1**) reacts with glycine (**2a**), *L*- α -alanine (**2b**) or *L*-valine (**2c**) to give mixtures of the *D*-xylose- and *D*-lyxose-amino acids, from which the *D*-xylose-amino acids (**4a–c**) can be obtained pure by chromatography. 2-*L*- α -alanino-2-desoxy-*D*-lyxose (**5b**) and 2-*D*-valino-2-desoxy-*D*-lyxose (**5c**) are obtained by crystallization. The reaction of *D*-xylulose and glycine is investigated quantitatively.

Die Reaktion der Keto-hexosen mit Ammoniak²⁾, Aminen³⁾ oder Aminosäuren⁴⁾, die über das Ketosylamin **3** unter Umlagerung zu den 2-Amino-2-desoxy-aldosen (**4**, **5**) bzw. den *N*-substituierten Verbindungen führt, ist an zahlreichen Beispielen untersucht worden. Von den präparativ schwieriger zugänglichen Ketopentosen ist vor kurzem die Ketosylamin-Umlagerung der *D*-Xylulose mit Cyclohexylamin, β -Alanin und ϵ -Amino-capronsäure beschrieben worden⁵⁾. Über die Umlagerung der *D*-Xylulose mit den α -Aminosäuren Glycin, *L*- α -Alanin und *L*-Valin berichtet die vorliegende Untersuchung.

Aminosäuren mit ω -ständiger Aminogruppe reagieren besonders leicht mit Ketosen. Um eine Ketosylamin-Umlagerung auch mit den weniger reaktiven α -Aminosäuren durchzuführen, müssen entweder drastischere Reaktionsbedingungen angewendet werden oder die Reaktionszeit muß verlängert werden. Beide Bedingungen führen zu einem raschen Abbau der empfindlichen *D*-Xylulose und der Umlagerungsprodukte und verbunden damit zu starker Bräunung der Reaktionsansätze⁵⁾. Eingehende Unter-

¹⁾ Vorhergehende Mitteil.: K. Heyns, K.-W. Pflughaupt und D. Müller, Chem. Ber. 101, 2807 (1968).

²⁾ K. Heyns, H. Paulsen, R. Eichstedt und M. Rolle, Chem. Ber. 90, 2039 (1957).

³⁾ K. Heyns, R. Eichstedt und K. H. Meinecke, Chem. Ber. 88, 1551 (1955); J. F. Carson, J. Amer. chem. Soc. 77, 1881, 5957 (1955); 78, 3728 (1956).

⁴⁾ K. Heyns, H. Breuer und H. Paulsen, Chem. Ber. 90, 1374 (1957); K. Heyns und H. Breuer, ebenda 91, 2750 (1958); K. Heyns, G. Müller und H. Paulsen, Liebigs Ann. Chem. 703, 202 (1967).

⁵⁾ K. Heyns, K.-W. Pflughaupt und H. Paulsen, Chem. Ber. 101, 2800 (1968).

positive Drehwerte als die darauf folgenden Mischfraktionen und sollten deshalb *D*-xylo-Konfiguration aufweisen. Bei den β -Alanin-Verbindungen (**4d**, **5d**) ließ sich die stärker positiv drehende Substanz NMR-spektroskopisch als „*D*-Xylose- β -Alanin“ zuordnen⁵⁾.

Die *L*-Valin-Verbindung (**5c**), die aus dem Gemisch der epimeren Zuckeramino-säuren auskristallisierte, zeigte eine geringere positive Drehung als **4c** und konnte NMR-spektroskopisch zugeordnet werden. Man findet für 1-H ein Dublett bei τ 4.78 mit $J_{1,2}$ 7.9 Hz. 2-H gibt bei τ 6.77 ein Quartett mit $J_{1,2}$ 7.9 und $J_{2,3}$ 3 Hz. Strahlt man die Resonanzfrequenz des Signals von 2-H ein, so wird das Dublett von 1-H in ein Singulett umgewandelt. Aus den Kopplungskonstanten ergibt sich, daß 1-H und 2-H axial stehen und 3-H äquatorial angeordnet sein muß. Diesen Bedingungen genügt von den acht möglichen Formen der „*D*-Xylose-“ bzw. „*D*-Lyxose-Aminosäure“ in den jeweiligen α - und β -Formen sowie der C1- und 1C-Konformation nur die α -*D*-Lyxosamin-Verbindung (**5c**) in der 1C-Konformation. Die β -Form liegt in wäßriger Lösung nur in geringem Maße vor. Für sie findet man ein Dublett bei τ 4.59 mit $J_{1,2}$ 3 Hz.

Verfolgt man die Reaktion der *D*-Xylulose mit Glycin mit Hilfe des Aminosäure-analysators quantitativ^{4,8)}, so findet man, daß die Bildungsgeschwindigkeit des „*D*-Lyxose-Glycins“ größer ist als die des „*D*-Xylose-Glycins“, während beim Abbau der Zuckeramino-säuren ein umgekehrtes Verhältnis gefunden wird. Wie im Falle der Umlagerung von *L*-Sorbitose⁸⁾ und *D*-Fructose⁴⁾ mit Glycin werden also auch hier die Zuckeramino-säuren in einer kinetisch kontrollierten Reaktion gebildet und in einer thermodynamisch kontrollierten Reaktion abgebaut. Die Umlagerungstendenz mit Glycin nimmt in der Reihenfolge *L*-Sorbitose < *D*-Fructose < *D*-Xylulose zu. In der gleichen Reihenfolge nimmt auch die Konzentration der Furanoseformen in der Gleichgewichtslösung der Ketosen zu, so daß man also eine schon früher postulierte Annahme bestätigt findet, daß nämlich furanoide Ketosylamine stärker zur Umlagerung neigen als pyranoide^{2,3,4,9)}. Ob diese Tendenz auf die leichtere Ringöffnung der Ketofuranosylamine gegenüber den Ketopyranosylaminen zurückzuführen ist — und damit der Mechanismus von *Kuhn* und *Weygand*¹⁰⁾, der über das acyclische Imonium-Ion verläuft, Gültigkeit hat — oder ob die Ketosylamin-Umlagerung ausgehend vom Ketofuranosylamin unter synchroner Verschiebung von Elektronen⁹⁾ zu den epimeren Aminoaldopyranosen verläuft, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Beschreibung der Versuche

Die NMR-Spektren wurden in D_2O mit TMS als innerem Standard mit den Varian-Geräten HA 100 und A 60 aufgenommen. Der Doppelresonanzversuch wurde nach der „frequency sweep“-Methode vorgenommen. Die *D*-Xylulose wurde wie früher dargestellt⁵⁾.

2-Glycino-2-desoxy-D-xylose („*D*-Xylose-Glycin“) (**4a**): 1.2 g *D*-Xylulose (wasserfreier Sirup) und 0.3 g Glycin werden in 120 ccm absol. Methanol suspendiert und 5 Tage bei 40° gerührt. Die dunkelbraune Lösung wird filtriert, bei Raumtemp. zum Sirup eingengt und mit 20 ccm Wasser versetzt. Man gibt die Lösung auf eine Kationenaustauschersäule (50 \times 3 cm)

⁸⁾ J. Heukeshoven, Diplomarb., Univ. Hamburg 1967.

⁹⁾ K.-W. Pflughaupt, Dissertat., Univ. Hamburg 1967.

¹⁰⁾ F. Weygand, Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 1259 (1940).

Amberlite CG 120 I (H^{\oplus} -Form) und wäscht mit 1.5 l Wasser. Das Gemisch der Zuckeramino-säuren **4a** und **5a** wird mit 0.2*n* Trichloressigsäure eluiert. Das Eluat wird zur Entfernung der Trichloressigsäure erschöpfend mit Äther perforiert und dann bei Raumtemp. zum Sirup eingengt. Man löst den Sirup in wenig Methanol und fällt mit Aceton. Nach Trocknen i. Vak. erhält man eine farblose, amorphe Substanz, die sich in feuchtem Zustand an der Oberfläche braun färbt. Ausb. **4a** + **5a** 0.15 g (18%, bezogen auf Glycin).

2-Glycino-2-desoxy-pentoalose-Gemisch: $C_7H_{13}NO_6$ (207.2)

Ber. C 40.58 H 6.32 N 6.80 Gef. C 40.17 H 6.31 N 6.62

0.1 g des Gemischs (**4a** + **5a**) werden in wenig Wasser zur Feintrennung auf eine Kationenaustauschersäule (120 × 1.5 cm) Amberlite CG 120 II (H^{\oplus} -Form) gegeben. Eluiert wird mit 15 ccm/Stde. 0.2*n* Trichloressigsäure. Die Fraktionen, die nur eine Substanz enthalten, werden vereinigt, mit Äther perforiert und bei Raumtemp. zum Sirup eingengt. Man fällt den farblosen Sirup aus wenig Methanol mit Aceton. Ausb. 12 mg **4a**, Schmp. 115–117° (Zers.), $[\alpha]_D^{25}$: +22.0° ($c = 0.3$; Wasser).

2-Glycino-2-desoxy-D-Lyxose (**5a**) läßt sich auf diesem Wege nicht chromatographisch rein erhalten, es ist stets durch **4a** verunreinigt.

2-L- α -Alanino-2-desoxy-D-xylose („D-Xylose-L- α -Alanin“) (**4b**) und 2-L-Valino-2-desoxy-D-xylose („D-Xylose-L-Valin“) (**4c**) werden wie **4a** dargestellt.

Gemisch **4b** + **5b**: $C_8H_{15}NO_6$ (221.2)

Ber. C 43.44 H 6.84 N 6.37 Gef. C 42.89 H 6.87 N 5.91

Ausb. **4b** + **5b** 0.17 g (19%, bez. auf L- α -Alanin); Ausb. an reinem **4b** 9 mg; $[\alpha]_D^{25}$: +26.5° ($c = 0.3$; Wasser).

Gemisch **4c** + **5c**: $C_{10}H_{19}NO_6$ (249.3)

Ber. C 48.18 H 7.68 N 5.65 Gef. C 47.63 H 7.65 N 5.27

Ausb. **4c** + **5c** 0.21 g (21%, bez. auf L-Valin); Ausb. an reinem **4c** 12 mg; $[\alpha]_D^{25}$: +21.2° ($c = 0.3$; Wasser).

2-L- α -Alanino-2-desoxy-D-Lyxose („D-Lyxose-L- α -Alanin“) (**5b**) und 2-L-Valino-2-desoxy-D-Lyxose („D-Lyxose-L-Valin“) (**5c**): Aus einer methanolischen Lösung des Gemisches **4b** + **5b** bzw. **4c** + **5c** kristallisiert auf Zusatz von etwas Aceton nach ca. 14 Tagen **5b** bzw. **5c** aus. Nach einmaliger Umkristallisation aus Methanol/Aceton werden 20 mg **5b**, Schmp. 105–108° (Zers.), $[\alpha]_D^{25}$: +11° ($c = 0.3$; Wasser) und 55 mg **5c**, Schmp. 90–92° (Zers.), $[\alpha]_D^{25}$: +12.4° ($c = 0.3$; Wasser) erhalten.

Quantitative Untersuchung der Reaktion

Jeweils 100.0 mg (0.67 mMol) D-Xylulose und 20 mg (0.27 mMol) Glycin werden in 10 ccm absol. Methanol suspendiert und bei Raumtemp., $40 \pm 1^\circ$ und $65 \pm 1^\circ$ magnetisch gerührt. Zur Analyse werden 0.5 ccm Lösung entnommen, mit 0.5 ccm Wasser versetzt, im Rotationsverdampfer bei Raumtemp. eingedampft und der Rückstand mit 1 ccm Wasser versetzt. 0.5 ccm dieser Lösung, die bis zur Analyse im Kühlschrank aufbewahrt wird, werden auf die analytische Säule gegeben.

Die Analysen nach Stein und Moore werden auf einem Eigenbau-Aminosäureanalysator (Säulenlänge 150 cm) durchgeführt. Für 2-Glycino-2-desoxy-D-xylulose sind folgende Bedingungen am vorteilhaftesten: 0.4*n* Natriumcitratpuffer, pH 2.18, Puffergeschwindigkeit 34 ccm/Stde., Säulentemperatur 57°.