

α -Ketoester aus α -Aminosäureestern

Hans Poisel

Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien,
Währingerstr. 38, A-1090 Wien

Eingegangen am 22. Dezember 1977

Die säurekatalysierte Spaltung von α -Acetylamino- α -methoxycarbonsäureestern **3** und α -Iminocarbonsäureestern **7**, welche durch *N*-Chlorierung/Dehydrochlorierung von Aminosäurederivaten **1** bzw. **8** zugänglich sind, bietet eine einfache Möglichkeit, Aminosäuren in α -Ketoester **5** bzw. α -Ketosäuren **6** umzuwandeln.

α -Keto Esters from α -Amino Esters

The acid-catalyzed cleavage of α -acetylamino- α -methoxy esters **3** and of α -imino esters **7**, which are obtained from amino acid derivatives **1**, **8** by *N*-chlorination/dehydrohalogenation, represents a simple way to prepare α -keto esters **5** and α -keto acids **6** from the corresponding amino acids.

Zum Aufbau von α -Ketosäuren bzw. deren Estern sind verschiedene Möglichkeiten bekannt¹⁾. Oftmals sind diese jedoch nicht allgemein anwendbar oder erfordern mehrstufige Reaktionen. Eine Alternative besteht in der oxidativen Umwandlung von α -Aminosäuren, die vielfach als billige Racemate zur Verfügung stehen. Zur präparativen Darstellung von α -Ketosäuren auf diesem Wege benutzte Meister²⁾ Aminosäureoxidasen aus Schweinenieren oder Schlangengift. Bergmann und Stern³⁾ und später Price und Greenstein⁴⁾ erhielten durch Umsetzung von Chloracetylamino-säuren mit Acetanhydrid die Azlactone der entsprechenden α,β -Dehydroamino-säuren, die, als Derivate von Enamiden, in Keto- und Aminokomponente hydrolysiert werden können. Ein anderer Zugang zu ungesättigten Oxazolinonen besteht in der Erlenmeyer-Synthese, wobei jedoch nur aromatische Aldehyde gute Ausbeuten liefern⁵⁾. Weygand et al.^{6a)} haben die aus Aminosäuren mit Trifluoracetanhydrid erhältlichen 2-Trifluormethyl-4-alkyl-3-oxazolin-5-one^{6b)} zu α -Ketosäuren und Trifluoracetaldehyd hydrolysiert.

Über eine einfache Methode, α -Ketosäuren bzw. deren Ester ausgehend von α -Aminosäuren darzustellen, wird hier berichtet.

In früheren Arbeiten⁷⁾ ist die Oxidation von α -Aminosäurederivaten durch *N*-Chlorierung, gefolgt von Dehydrochlorierung beschrieben worden. Beispielsweise wurden

¹⁾ J. Anatol und A. Médète, *Synthesis* **1971**, 538; E. Vogel und H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* **33**, 116 (1950), sowie dort zitierte Literatur.

²⁾ A. Meister, *J. Biol. Chem.* **190**, 269 (1951), **197**, 309 (1952); *Biochem. Prep.* **3**, 66 (1953).

³⁾ M. Bergmann und F. Stern, *Liebigs Ann. Chem.* **448**, 20 (1926).

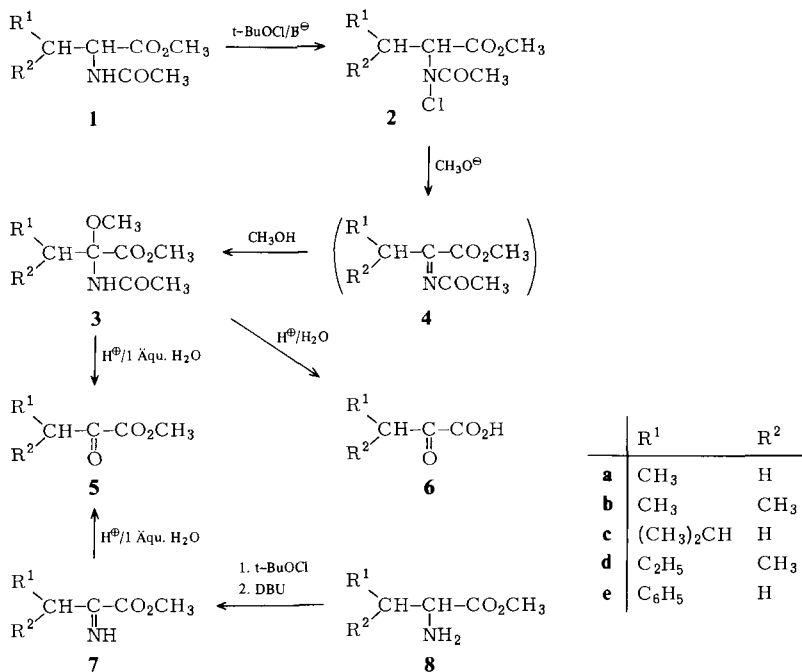
⁴⁾ V. E. Price und J. P. Greenstein, *Arch. Biochem. Biophys.* **18**, 383 (1948).

⁵⁾ Übersicht: H. E. Carter, *Org. React.* **3**, 198 (1946).

^{6a)} F. Weygand, W. Steglich und H. Tanner, *Liebigs Ann. Chem.* **658**, 128 (1962). — ^{6b)} F. Weygand, W. Steglich, D. Mayer und W. v. Philipsborn, *Chem. Ber.* **97**, 2023 (1964).

^{7a)} H. Poisel und U. Schmidt, *Chem. Ber.* **108**, 2547 (1975). — ^{7b)} H. Poisel, ebenda **110**, 948 (1977). — ^{7c)} H. Poisel, ebenda **110**, 942 (1977).

N-Acetylaminosäure-methylester mit *tert*-Butylhypochlorit in Gegenwart katalytischer Mengen Base zu *N*-Acetyl-*N*-chloraminosäureestern **2** umgesetzt. Zugabe eines Äquivalents methanolischer Methylatlösung zum Reaktionsgemisch führte direkt zu α -Acetyl-amino- α -methoxycarbonsäureestern **3**, da die durch Chlorwasserstoff-Abspaltung gebildeten α -(Acetyl-imino)carbonsäureester **4** spontan Methanol addierten.



Die Verbindungen **3** stellen nun maskierte α -Ketoester dar, die durch Abspaltung der Schutzgruppen freigesetzt werden können. Die besten Ausbeuten (76–87%) werden bei der Behandlung von **3** mit etwas mehr als 1 Äquivalent Wasser in etherischer H₂SO₄-Lösung erhalten. Von Interesse ist, daß 3-Methyl-2-oxovaleriansäure (**6d**) (nach pH-kontrollierter Verseifung des ausgehend von *L*-Isoleucin dargestellten Esters **5d** als Na-Salz isoliert) racemisierungsfrei erhalten wird (die spezifische Drehung ist um 18% höher, als in der Literatur^{2, 6)} beschrieben), wodurch sowohl bei der Eliminierung/Addition (**2** → **3**) als auch bei der sauren Spaltung von **3** eine Beteiligung des β -C-Atoms (Enamid, Enol) ausgeschlossen werden kann.

Durch Erwärmen mit 1 N HCl werden aus **3** die freien α -Ketosäuren **6** gebildet. Niedermolekulare, wasserlösliche α -Ketosäuren werden allerdings einfacher nach Verseifung der Ester als Na-Salz isoliert.

Durch *N*-Chlorierung/Dehydrochlorierung von freien Aminosäureestern **8** werden α -Iminocarbonsäureester **7**^{a, c)} (und teilweise auch die tautomeren α, β -Dehydroaminosäureester) gebildet, die ebenfalls zu α -Ketoestern hydrolysiert werden können. Diese als Eintopfreaktion durchführbare Umsetzung liefert ausgehend von Valin-, Leucin- oder *L*-Isoleucinester höhere Ausbeuten an Ketoester als die oben beschriebene Reak-

tionsfolge **1** → **3** → **5** (bezogen auf eingesetzte Aminosäure), erfordert aber rasches Arbeiten, da die α -Iminoester leicht zu Imidazolidonon^{7c)} dimerisieren, die sich nur schwer spalten lassen. Der sterisch weniger gehinderte α -Aminobuttersäureester **8a** — bei dem in früheren Versuchen die Isolierung des entsprechenden Iminoesters nicht gelungen war — läßt sich auf diesem Wege erwartungsgemäß nur mit geringer Ausbeute zu **5a** umsetzen. Die α -Acetylamino- α -methoxyester **3** sind dagegen stabile und lagerfähige Verbindungen.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Heizmikroskop Kofler, nicht korrigiert. — ¹H-NMR-Spektren: Varian EM 360 Spektrometer, Lösungsmittel CDCl₃, 1% TMS. — Alle Reaktionen wurden durch DC verfolgt (Merck Kieselgelplatten 60 F 254, Laufmittel CHCl₃/Methanol 9:1, Sichtbarmachung der Flecken durch Iod-Dampf). Die Einheitlichkeit der α -Ketoester wurde auch durch GC überprüft (25-m-Glaskapillarsäule, SE-30).

2-Acetylamino-2-methoxyester 3a–e: Zu einer Lösung von 70 mmol D,L- oder L-Acetylamino-säure-methylester in 60 ml Methanol fügt man 8.32 g (77 mmol) *tert*-Butylhypochlorit und tropft anschließend unter Rühren und Außenkühlung mit Eis 1.77 g (77 mmol) Natrium in 30 ml Methanol zu. Man entfernt das Kühlbad, rührt noch 30 min nach und dampft das Methanol i. Vak. ab. Der Rückstand wird in 100 ml Chloroform aufgenommen, und die Lösung mit 1 N HCl, gefolgt von gesätt. NaHCO₃-Lösung, durchgeschüttelt. Nach Trocknen und Abziehen des Chloroforms wird umkristallisiert bzw. im Kugelrohr destilliert.

2-Acetylamino-2-methoxybuttersäure-methylester (3a)^{7a)}: Ausb. 61%, Schmp. 88–89°C (Ether/Petrolether).

2-Acetylamino-2-methoxyisovaleriansäure-methylester (3b)^{7a)}: Ausb. 80%, Schmp. 81–82°C (Petrolether/Essigester).

2-Acetylamino-2-methoxy-4-methylvaleriansäure-methylester (3c)^{7a)}: Ausb. 77%, Schmp. 96–100°C (Petrolether/Essigester).

2-Acetylamino-2-methoxy-3-methylvaleriansäure-methylester (3d): Aus *N*-Acetyl-L-isoleucin-methylester; Ausb. 73%, Öl, Badtemp. bei Kugelrohrdest. (1 Torr) 130°C. — ¹H-NMR: δ = 0.57–2.43 (m, 8H), 2.05 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.76 (breites s, 1H).

C₁₀H₁₉NO₄ (217.3) Ber. C 55.28 H 8.82 N 6.45 Gef. C 55.07 H 8.76 N 6.56

2-Acetylamino-2-methoxy-3-phenylpropionsäure-methylester (3e): Ausb. 86%, Schmp. 107 bis 108°C (Petrolether/Essigester). — ¹H-NMR: δ = 2.05 (s, 3H), 3.27–3.93 (AB-System, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.40 (breites s, 1H), 6.90–7.50 (m, 5H).

C₁₃H₁₇NO₄ (251.3) Ber. C 62.14 H 6.82 N 5.57 Gef. C 62.35 H 6.85 N 5.45

α -Ketosäure-methylester 5a–e

a) Aus **3**: 10 mmol 2-Acetylamino-2-methoxyester **3** werden in einer Mischung von 20 ml Ether und 10 ml THF nach Zusatz von 1.0 g konz. Schwefelsäure und 0.24 g (13.3 mmol) Wasser 2.5 h unter Rühren zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand in 20 ml Methylenchlorid aufgenommen und die Lösung 2 mal mit gesätt. Kochsalzlösung durchgeschüttelt. Nach Trocknen (Na₂SO₄) und Abdampfen des Methylenchlorids wird im Kugelrohr destilliert.

b) Aus **8**: Zu 30.0 mmol Aminosäure-methylester **8a–d** in 40 ml Ether werden unter Rühren und Kühlen mit Eis 3.24 g (30.0 mmol) *tert*-Butylhypochlorit getropft. Nach 5 min wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen und die

Lösung, mit 0.1 N HCl und gesätt. Kochsalzlösung durchgeschüttelt. Nach Trocknen und Abziehen des Methylenchlorids bleiben 95–100% öligler *N*-Chloraminosäureester zurück. 25.0 mmol dieses Rohproduktes werden in 60 ml Ether aufgenommen und unter kräftigem Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit 3.80 g (25.0 mmol) 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en (DBU) versetzt. Man rührt 10 min nach, saugt rasch vom abgeschiedenen DBU·HCl ab und versetzt das Filtrat mit 2.5 g konz. Schwefelsäure in 20 ml Ether, gefolgt von 0.50 g (27.8 mmol) Wasser in 40 ml THF. Es wird 1.5 h zum Sieden erhitzt und anschließend, wie unter a) beschrieben, zum α -Ketoester aufgearbeitet.

2-Oxobuttersäure-methylester (5a): Ausb. a) 76%, b) 17%, Badtemp. bei Kugelrohrdestillation (11 Torr) 80°C. — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.13$ (t, $J = 7$ Hz, 3H), 2.90 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).

2-Oxoisovaleriansäure-methylester (5b): Ausb. a) 81%, b) 73%, Badtemp. (11 Torr) 90°C. — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.17$ (d, $J = 7$ Hz, 6H), 3.27 (sept., $J = 7$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

4-Methyl-2-oxovaleriansäure-methylester (5c): Ausb. a) 87%, b) 71%, Badtemp. (11 Torr) 110°C. — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.97$ (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.80–2.57 (m, 1H), 2.70 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H).

(+)-3-Methyl-2-oxovaleriansäure-methylester (5d): Ausb. a) 76%, b) 69%, Badtemp. (11 Torr) 100°C, $[\alpha]_D^{21} = +36.2^\circ$ (aus *L*-Isoleucin-methylester nach a), $+32.5^\circ$ (nach b, $c = 3$, CHCl_3). — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.67$ –2.20 (m, 5H), 1.12 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 2.83–3.47 (m, 1H), 3.87 (s, 3H).

2-Oxo-3-phenylpropionsäure-methylester (5e): Ausb. a) 84%, b) 56%, Badtemp. (1 Torr) 90°C. — $^1\text{H-NMR}$, Enol-Anteil (ca. 20%): $\delta = 3.87$ (s, 3H), 6.53 (s, 1H), 6.53 (breites s, 1H, austauschbar mit D_2O), 7.07–8.03 (m, 5H), Keto-Anteil (ca. 80%): $\delta = 3.80$ (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 7.27 (s, 5H).

Spaltung von **3** zu α -Ketosäuren

2-Oxo-3-phenylpropionsäure (6e): 2.51 g (10.0 mmol) **3e** werden mit 40 ml 1 N HCl 1.5 h zum Sieden erhitzt. Man läßt über Nacht im Kühlschrank stehen, wobei 1.1 g (67%) **6e** auskristallisieren. Schmp. 155°C (CHCl_3).

4-Methyl-2-oxovaleriansäure (6c): 3.26 g (15.0 mmol) **3c** werden mit 60 ml 1 N HCl 1.5 h unter Rückfluß gekocht. Man sättigt mit Kochsalz und trennt die Oxosäure durch kontinuierliche Etherextraktion ab. Die Etherphase wird getrocknet (Na_2SO_4) und anschließend i. Vak. fraktioniert. Ausb. 1.35 g (69%), Sdp. 79°C/11 Torr.

(+)-3-Methyl-2-oxovaleriansäure (6d), *Na-Salz*: 0.94 g (6.5 mmol) **5d** werden in 2 ml Methanol + 2 ml Wasser unter pH-Kontrolle ($\text{pH} \leq 7.5$) mit 1 N NaOH versetzt, bis kein Verbrauch mehr stattfindet. Das Methanol wird i. Vak. entfernt und die wäbr. Lösung nach mehrfachem Ausschütteln mit Ether lyophilisiert. Man erhält 0.91 g (92%) kristallines Na-Salz von **6d**. $[\alpha]_D^{23} = +37.1^\circ$, nach Umkristallisieren aus wäbr. Aceton $[\alpha]_D^{23} = +37.8^\circ$ ($c = 1$, Wasser) (Lit. ^{6a}) $[\alpha]_D^{23} = +32.0^\circ$, $c = 1$, Wasser).