

Notiz zur Darstellung von *N*-substituierten Aminoglycerinaldehyden*

Michael Angrick**

Kulzer & Co GmbH, D-6393 Wehrheim, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 30. August 1984. Angenommen 3. Oktober 1984)

Note on the Preparation of N-substituted Aminoglyceraldehydes

O-Benzyl-*N*-(benzyloxycarbonyl)-*DL*-serine methyl ester (**1 a**) and peptides **1 b-d** with C-terminal *O*-benzylserine ester have been reduced with diisobutylaluminium hydride to yield the *N*-substituted aminoglyceraldehydes **2 a-d**. Using lithium tetrahydridoaluminate as the reducing agent the corresponding alcohols **3 a-d** have been obtained.

(*Keywords: Maillard reaction; N-Substituted aminoglyceraldehydes*)

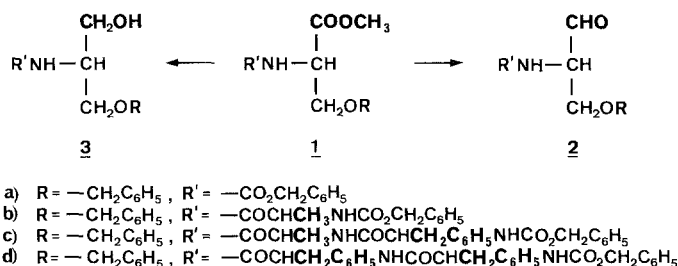
Eine reizvolle synthetische Aufgabe stellt die Substitution einer OH-Gruppe durch eine Aminogruppe an einem Kohlenhydratmolekül dar¹. Eine spezielle Möglichkeit, beim Glycerinaldehyd zu solchen Verbindungen zu gelangen, ist die Reduktion von *N*-(Benzyloxycarbonyl)serinmethylester (**1**) zum entsprechenden Aldehyd **2**, dabei wird der Alkohol **3** als Nebenprodukt gebildet.

Als Reduktionsmittel bietet sich Diisobutylaluminiumhydrid (*Dibal*) an, mit dessen Hilfe einem japanischen Arbeitskreis² die Darstellung einer Reihe von *Z*-Aminoaldehyden aus den entsprechenden *Z*-Aminosäureestern gelang. Die Reduktion der *N*-geschützten Aminosäureester mit Lithium-tetrahydridoaluminat hingegen sollte zu Verbindungen des Typs **3** führen.

Bevor diese Reduktionsmethode zur Darstellung von *Z*-Serinaldehyd und *Z*-Peptiden mit C-terminalem Serinaldehyd eingesetzt wurde, sollte sie erst an einem literaturbekannten Beispiel — der Darstellung des *N*-

* Herrn Dr. *Albert Groß* (Fa. Kulzer) zum 60. Geburtstag gewidmet.

** Neue Adresse: Abteilung Innere Medizin/Gastroenterologie, Universitätsklinikum Steglitz, D-1000 Berlin 45.



Benzyloxycarbonyl-*L*-alaninals² – getestet werden. Nach erfolgter Reduktion konnten die erhaltenen Verbindungen NMR- und massenspektroskopisch vermessen werden³. Die weitere Umsetzung zum bereits beschriebenen 2,4-Dinitrophenylhydrazon erbrachte ein offenbar desaminiertes und umgelagertes Produkt, wovon an anderer Stelle berichtet werden soll⁴.

Das Arbeiten mit Diisobutylaluminiumhydrid erfordert unpolare Lösungsmittel wie Toluol⁵. Daher können nur *O*-benzyliertes *Z*-Serin und *Z*-Peptide mit *O*-Benzylserin als C-Terminus eingesetzt werden.

O-Benzyl-*N*-benzyloxycarbonyl-*DL*-serin wurde nach Lit.⁶ dargestellt und mit Diazomethan zu **1 a** verestert. Die Peptide **1 b–d** wurden nach der *DCC*-Methode dargestellt. Die reduzierten Verbindungen **2 a–d** wurden durch die ¹H-NMR-Spektren sowie die Molmassenbestimmung mittels Massenspektroskopie eindeutig identifiziert. Durch den Einsatz von racemischem Serin komplizieren sich die ¹H-NMR-Spektren erheblich.

Bei der Reduktion von **1** mit Diisobutylaluminiumhydrid fällt **3** als Nebenprodukt (5–12%) an. **3** läßt sich aber aus **1** mit Lithiumtetrahydroaluminat in fast 90% Ausbeute als Hauptprodukt erhalten. Die Verbindungen **3** könnten für Untersuchungen bei Bräunungsreaktionen als Modellsubstanzen von Interesse sein⁷.

Die spektroskopischen Untersuchungen sowie ein Großteil der präparativen Arbeit wurden im *Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin* durchgeführt.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Apparat nach *Tottoli* (Fa. Büchi). ¹H-NMR-Spektren: WH 270 (Bruker), Standard: *TMS*. Massenspektren: Varian-MAT CH-5-DF (70 eV). Elementaranalysen: Perkin-Elmer-240-Elemental-Analyser. Dünnschichtchromatographie: Kieselgelbeschichtete Aluminiumkarten mit Fluoreszenzindikator 254 nm (Schichtdicke 0,2 mm) (Fa. Riedel-de Haën). Als stationäre Phase bei der Säulenchromatographie diente Kieselgel mit der Korngröße 63–200 μm der Fa. Woelm.

Darstellung von **1b–d**

Allgemeine Vorschrift: Eine Lösung von 5 mmol *O*-Benzyl-*DL*-serin-methylester-hydrochlorid⁶ der N-geschützten Aminosäure und einer äquimolaren Menge gereinigtem Triethylamin in 15 ml dest. Dichlormethan wird bei -10°C mit Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 17–25 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von weiteren 30–50 ml Dichlormethan wird der gebildete Niederschlag von Dicyclohexylharnstoff abgesaugt. Das Filtrat wird mit verd. Citronensäure ausgeschüttelt, die klare Lösung wird eingengt, die wäßrige Phase dekantiert und der Rückstand über P_2O_5 i. Vak. getrocknet. Die Daten von **1b–d** sind in Tab. 1 aufgeführt.

Tabelle 1. *Physikalische und analytische Daten von 1b–d*

1	Verbindung	Schmp.	R_F -Wert ^a	Mol- masse ^b	Analyse			
		[$^{\circ}\text{C}$]			C	H	N	
b	Z-Ala-Ser(OBzl)(OMe)	98–105	0,77	414	Ber.	63,76	6,32	6,76
					Gef.	63,45	6,45	6,97
c	Z-Ala-Phe-Ser(OBzl)(OMe)	112	0,55	561	Ber.	66,30	6,28	7,48
					Gef.	65,71	6,22	8,15
d	Z-Phe-Phe-Ser(OBzl)(OMe)	115–119	0,82	637	Ber.	69,33	5,98	6,74
					Gef.	69,32	6,39	6,67

^a Chloroform/Ethylmethylketon (3 : 1).

^b Massenspektrometrisch.

Reduktion von 1 mit Diisobutylaluminiumhydrid

Allgemeine Vorschrift: Zu einer entgasten und mit trockenem Argon durchspülten Lösung von 4–6 mmol der jeweiligen Ausgangsverbindung **1** in ca. 50 ml wasserfreiem Toluol wird bei -50°C eine äquimolare Menge an Diisobutylaluminiumhydrid, in *n*-Hexan gelöst, unter heftigem Rühren zutropft. Nach dem Zutropfen wird noch weitere 20–30 min gerührt, und dann werden 60–80 ml 20% Citronensäure zugesetzt. Man läßt auf 0°C erwärmen. Die organische Phase wird mit Essigester extrahiert, mit Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Dann wird i. Vak. eingengt und sogleich auf eine gekühlte Chromatographiesäule (Kieselgel) aufgetragen und mit Chloroform eluiert. Dabei läuft der nichtumgesetzte Ester **1** vor dem Aldehyd **2**, dieser vor dem Alkohol **3**. Die Aldehydfraktion wird sofort spektroskopisch untersucht, Daten in Tab. 2.

Reduktion von 1 mit Lithium-tetrahydridoaluminat

Allgemeine Vorschrift: Zu einer Suspension von 0,01 mol LiAlH_4 in 300 ml wasserfreiem Ether tropft man unter Rühren eine Suspension von 0,008 mol **1** in 300 ml Ether so zu, daß das Gemisch bei gelindem Sieden gehalten wird. Nach 18 h Stehen bei Raumtemp. tropft man unter Kühlung zunächst 200 ml Wasser, dann 50 ml verd. Schwefelsäure zu. Die wäßrige Phase wird mehrfach mit Ether extrahiert und die Etherphase mit Natriumsulfat getrocknet. Das nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhaltene Öl wird an Kieselgel chromatographiert.

Tabelle 2. Spektrometrische Daten von **2 a–d**

2	Verbindung	Mol- masse ^a	¹ H-NMR ^b (δ -Werte)
a	3- <i>O</i> -Benzyl-2-(benzyloxycarbonylamino)- <i>DL</i> -glyceraldehyd	313 ^d	9,78 (1 H, diastereomerenbedingte Signalverdopplung, CHO) ^c
b	3- <i>O</i> -Benzyl-2-[<i>N</i> -(benzyloxycarbonylamino)- <i>L</i> -alanyl]- <i>DL</i> -glyceraldehyd	366 ^d	1,23–1,34 (3 H, m, CH ₃ von Ala), 7,11–7,30 (10 H, m, Aromaten-H), 9,42 (1 H, diastereomerenbedingte Signalverdopplung, CHO) ^c
c	3- <i>O</i> -Benzyl-2-[<i>N</i> -(benzyloxycarbonylamino)- <i>L</i> -alanyl- <i>L</i> -phenylalanyl]- <i>DL</i> -glyceraldehyd	513 ^d	1,29 (3 H, mc, CH ₃ von Ala), 6,98–7,39 (15 H, m, Aromaten-H), 9,49 (1 H, diastereomerenbedingte Signalverdopplung, CHO) ^c
d	3- <i>O</i> -Benzyl-2-[<i>N</i> -(benzyloxycarbonylamino)- <i>L</i> -phenylalanyl- <i>L</i> -phenylalanyl]- <i>DL</i> -glyceraldehyd	589 ^d	7,23 (20 H, mc, Aromaten-H), 9,53 (1 H, diastereomerenbedingte Signalverdopplung, CHO) ^f

^a Massenspektrometrisch.

^b Nur ausgewählte Signale.

^c In CDCl₃.

^d *M*⁺-H₂O.

^e In CCl₄.

^f In Aceton-*d*₆.

(R,S)-1-*O*-Benzyl-2-(benzyloxycarbonylamino)-1,3-propandiol (**3 a**)

Ausbeute 2,3 g (94%). Farbloses Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,21 (5 H, mc, 1-H, 2-H, 3-H), 4,93 (2 H, s, CO₂CH₂), 5,03 (2 H, s, OCH₂), 6,41 (1 H, d, *J* = 6 Hz, NH), 6,94 (10 H, mc, Aromaten-H).

(R,S)-1-*O*-Benzyl-2-*N*-(benzyloxycarbonylamino)-*L*-alanyl-1,3-propandiol (**3 b**)

Ausbeute 2,6 g (87%). Farbloses Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,21–1,31 (8 H, m, CH₃ von Ala sowie 1-H, 2-H und 3-H), 7,13 (10 H, mc, Aromaten-H) (ausgewählte Signale).

(R,S)-1-*O*-Benzyl-2-*N*-(benzyloxycarbonylamino)-*L*-alanyl-*L*-phenylalanyl-1,3-propandiol (**3 c**)

Ausbeute 3,1 g (72%). Gelbliches Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,25 (8 H, mc, CH₃ von Ala sowie 1-H, 2-H und 3-H), 4,81 (1 H, mc, α -H von Phe), 7,18 (15 H, mc, Aromaten-H) (ausgewählte Signale).

(R,S)-1-O-Benzyl-2-N-(benzyloxycarbonylamino)-L-phenylalanyl-L-phenylalanyl-1,3-propanediol (3d)

Ausbeute 1,6 g (67% bez. auf 0,004 mol **1d**). Gelbliches Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,23 (5 H, mc, 1-H, 2-H und 3-H), 7,22 (20 H, mc, Aromaten-H) (ausgewählte Signale).

Bis auf **3d** ergaben die Verbindungen befriedigende Elementaranalysen.

Literatur

- ¹ *Lehmann J.*, Chemie der Kohlenhydrate. Stuttgart: G. Thieme. 1976.
- ² *Ito A., Takahashi R., Baba Y.*, Chem. Pharm. Bull. **23**, 3081 (1975).
- ³ *Angrick M.*, Dissertation, Freie Universität Berlin, 1982.
- ⁴ *Angrick M.*, Poster Communication, 5th Intern. Conf. on Org. Synthesis, Freiburg, 1984.
- ⁵ *Fieser L., Fieser M.*, Reagents for Organic Synthesis, Bd. 1, S. 260. New York: Wiley. 1967.
- ⁶ *Grassmann W., Wunsch E., Deufel P., Zwick A.*, Chem. Ber. **91**, 538 (1958).
- ⁷ a) *Angrick M., Rewicki D.*, Chem. Unserer Zeit **14**, 149 (1980). b) *Angrick M.*, Z. Naturforsch., Teil B **38**, 530 (1983).