

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 307-311 (1982)

Synthese β -substituierter Serin- und Isoserinnitrile

Peter Tinapp

Pharmazeutisches Institut der Universität, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn 1
Eingegangen am 9. April 1981

Die Isoserine **4** werden ausgehend von den α -Aminonitrilen **2** durch partielle Hydrierung mit anschließender Cyanhydrinsynthese hergestellt. Die Reaktion gelingt ohne Isolierung der intermediär gebildeten α -Aminoaldehyde **3**. Eine verbesserte Methode zur Darstellung der Serine **6** aus Glycerinsäurenitrilen wird beschrieben. Die spektroskopischen Eigenschaften von **4** und **6** werden diskutiert.

Synthesis of β -Substituted Nitriles of Serine and Isoserine

The isoserines **4** are prepared from α -aminonitriles (**2**) by partial hydrogenation followed by cyanohydrine synthesis. The reaction succeeds without isolation of the intermediate α -aminoaldehyde **3**. An improved method for the synthesis of the serines **6** from glyceronitriles is described. The spectroscopic properties of **4** and **6** are discussed.

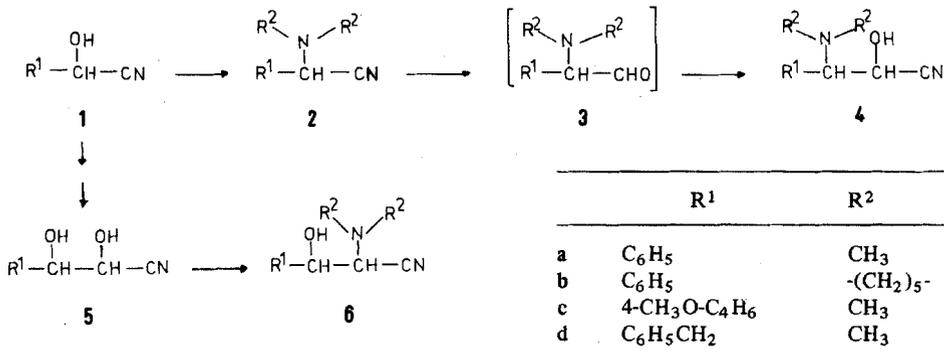
Zur Auswertung von Aminolyseversuchen an 3-substituierten 2.3-Epoxy-nitrilen war es notwendig, auf unabhängigem Wege eine Reihe von Vergleichsverbindungen zu synthetisieren. Als mögliche Aminolyseprodukte wurden neben anderen Komponenten Nitrile mit Serin- bzw. Isoserinstruktur erwartet, deren eindeutige Identifizierung wegen ihres ähnlichen spektroskopischen Verhaltens durch Vergleich mit authentischem Material wesentlich erleichtert wird. Besonderes Interesse an diesen Verbindungen bestand auch hinsichtlich ihrer biologischen Prüfung auf mögliche Antimetaboliteneigenschaften im Aminosäurestoffwechsel, wie sie für gewisse substituierte Serine und Isoserine beobachtet werden¹⁾.

Stehen die entsprechenden Aldehyde zur Verfügung, dann gelingt die Darstellung von N- oder O- α -substituierten Nitrilen sehr einfach durch Cyanhydrin- bzw. Streckersynthese. Um die hier angestrebten Serin- und Isoserinnitrile zu synthetisieren, wären α -Aminoaldehyde bzw. α -Hydroxyaldehyde erforderlich. Versuche, α -Aminoaldehyde herzustellen, führen im allgemeinen zu den isomeren α -Aminoketonen²⁾. Nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen gelingt es, die reinen Aldehyde in Form der freien Base zu isolieren. Als Salze in wäßriger Lösung sind diese Verbindungen hingegen längere Zeit stabil³⁾.

Zur Synthese von α -Aminoaldehyden kann man prinzipiell zwei Wege einschlagen: 1. Einführung der Aminfunktion in eine geeignete Aldehydvorstufe; 2. partielle Reduktion von α -Aminocarbonsäurederivaten. Während die Reduktion von α -Aminocarbonsäureestern oder -amiden zu α -Aminoaldehyden in einigen Fällen gelungen ist⁴⁾, sind verschiedene Versuche, die besonders leicht zugänglichen N,N-dialkylierten α -Aminonitrile partiell zu reduzieren, bisher ohne Erfolg geblieben⁵⁾.

Vor einiger Zeit hatten wir über die Möglichkeit berichtet, durch partielle Hydrierung von Cyanhydrinen die entsprechenden α -Hydroxyaldehyde zu gewinnen⁶⁾. Die günstigen Ergebnisse, die wir dabei erhalten hatten, veranlaßten uns jetzt, dieses Verfahren auch zur Reduktion der α -Aminonitrile **2a-d** zu verwenden.

Es war beabsichtigt, mittels der im stark sauren Milieu durchgeführten Hydrierung schließlich eine Lösung der in der protonierten Form stabilen α -Aminoaldehyde **3a-d** zu erhalten, um diese dann in einer „Eintopf“-Reaktion – ohne den freien Aldehyd zu isolieren – direkt mit Alkalicyanid in das entsprechende Cyanhydrin **4a-d** umzuwandeln.



Die als Startmaterial notwendigen α -Aminonitrile können auf verschiedenen Wegen aus Aldehyden hergestellt werden⁷⁾. Methodisch besonders einfach ist nach unseren Erfahrungen die direkte Umsetzung der leicht zugänglichen Cyanhydrine⁶⁾ **1a-d** mit Aminen. Die Reaktion verläuft mit den hier verwendeten aliphatischen Aminen stark exotherm, und man erhält im allgemeinen in guter bis sehr guter Ausbeute die reinen α -Aminonitrile **2a-d** (Tab. 1).

Die Hydrierung der α -Aminonitrile **2a-d** wurde unter den beschriebenen Bedingungen⁶⁾ durchgeführt, wobei lediglich die Schwefelsäurekonzentration wegen der hier erfolgenden Salzbildung entsprechend erhöht werden mußte. Der beobachtete Wasserstoffverbrauch (1.3–1.4 Moläquiv.) zeigte an, daß die Hydrierung eine geringere Selektivität besitzt als in den früher beschriebenen Fällen. So findet man nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge noch entsprechende Anteile der α -Aminonitrile **2a-d**. Erst in dem aushydrirten Reaktionsansatz ist **2a-d** nicht mehr feststellbar. Der Mehrverbrauch an Wasserstoff läßt sich nach vorläufiger Analyse der Reaktionsgemische unter anderem mit dem vermehrten Auftreten von Hydrogenolyseprodukten erklären. Auf eine genaue Untersuchung einschließlich einer Optimierung der Reaktion haben wir in diesem Zusammenhang zunächst verzichtet. Hierüber soll nach Abschluß der noch laufenden Untersuchung berichtet werden.

Am Beispiel von **2b** wurde der Versuch unternommen, den α -Aminoaldehyd **3b** aus dem Hydrieransatz zu isolieren. Wir haben uns dabei weitgehend an die in der Literatur beschriebene Arbeitsweise gehalten³⁾. Nur bei sorgfältigem Einhalten tiefer Temperaturen und schnellem Arbeiten gelang es, den Aldehyd **3b** in 20–30proz. Ausbeute zu gewinnen.

Zur Darstellung der Ioserrinnitrile **4a-d** wurde die saure von nicht basischen Produktanteilen befreite Lösung des Aminoaldehyds **3a-d** bei möglichst tiefer Temperatur mit Alkalicyanid neutralisiert. Vorsichtige Aufarbeitung mit Hydrogencarbonat ergab die gewünschten Produkte **4a-d** in 30–40proz. Ausbeute (Tab. 1).

Tab. 1: Experimentelle Daten der Verbindungen 2, 4 und 6

Verbdg.	2		4			6		
	Ausb. % Schmp.:°	Sdp./Torr n_D/t°	Ausb. % ^{a)} Schmp.:°	O-Acetyl- derivat Ausb. Schmp.:°		Ausb. % ^{b)} Schmp.:°	O-Acetyl- derivat Ausb. Sdp./Torr	
a	80 —	74–75/0.17) 1.5129/23	35 84–85 ^{c)}	— —		90 74–75 ⁸⁾ 96–97 ^{a)}	— —	
b	95 62–63	108–109/0.47) —	39 93–94 ^{c)}	88 82		88 78–80 ⁸⁾	86	126–129/0.2
c	79 —	108–109/0.9 ¹⁰⁾ 1.5212/23	30 94–95 ^{c)}	— —		95 (roh) flüssig	80	132–136/0.1
d	81 —	90–93/0.4 ^{c)} 1.5185/24	30 82–84 ^{c)}	— —		90 100–104	— —	

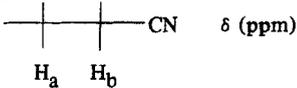
a) reines Diastereomer; b) Diastereomergemisch; c) Die elementaranalytische Bestimmung von N liefert befriedigende Werte ($N \pm 0.28$).

Die spektroskopische Analyse von **4a–d** läßt erkennen, daß hier überwiegend oder ausschließlich nur eines der möglichen Diastereomere isoliert wird. Die als Hauptprodukte gebildeten Diastereomere **4a–c** besitzen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die größere der beiden beobachteten Kopplungskonstanten und können somit als threo-Formen angesehen werden (Tab. 2). Bei Raumtemperatur zersetzen sich **4a–d** wie viele Cyanhydrine langsam unter Abspaltung von HCN. Durch Acetylierung entstehen stabile destillierbare Verbindungen (Tab. 1).

Über die Darstellung von Serinnitrilen des Typs **6** wurde schon an anderer Stelle berichtet⁸⁾. Sehr viel bessere Ausbeuten werden jedoch auch hier erzielt, wenn man die Glycerinsäurenitrile **5a–d**⁹⁾ direkt mit den entsprechenden Aminen umsetzt (Tab. 1). Man erhält etwa 1:1 Diastereomergemische. Auch mit reinem erythro-**5c** entsteht ein Gemisch der Diastereomere von **6c**. Ein stereospezifischer Austausch der Hydroxylfunktion findet also nicht statt.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weisen die Diastereomere von **6a–d** und die isomeren Verbindungen **4a–d** ähnliche δ -Werte und Kopplungskonstanten auf (Tab. 2). Eine spektroskopische Unterscheidung der Isomere ist also nicht ohne Weiteres möglich. Es fällt jedoch auf, daß bei den Aminoverbindungen **4a–c** die Signale der aromatischen Protonen stärker aufgespalten sind als bei **6a–c**.

Tab. 2: $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Verbindungen 4 und 6

Verbdg.				NCH ₃	Acetat	OCH ₃
	H _a	H _b	J _{a,b} (Hz)			
4a	3.76	4.70	10	2.21		
	3.62	4.86	6	2.30		
4b	3.81	4.75	10			
	—	—	—			
O-Acetyl- derivat	3.76	6.02	9		2.10	
4c	3.70	4.64	10	2.18		3.77
	—	—	—	—		—
4d	3.0	4.05	6	2.50		
	—	—	—	—		
6a	4.60	3.36	10	2.43		
	4.78	3.62	7	2.30		
6b	4.65	3.28	10			
	4.87	3.55	6.5			
O-Acetyl- derivat	5.99	3.73	10		2.10	
	5.93	3.73	8		2.10	
6c	4.61	3.41	10	2.45		3.78
	4.77	3.63	7	2.30		3.78
O-Acetyl- derivat	5.95	3.70	10	2.85	2.10	3.80
	5.90	3.70	8	2.60	2.10	3.80
6d	4.05	3.35	8	2.36		
	—	—	—	—		

Experimenteller Teil

Schmp.: Schmelzpunktgerät nach Gallenkamp, uncorr.; $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (Tab. 2): Varian A 60 A; Elementaranalysen: Chemisches Institut der Universität Bonn; Pascher, Bonn

α -Aminonitrile 2a-d

Allgemeine Arbeitsvorschrift (vergl. Tab. 1)

0.5 mol des Cyanhydrins 1a-d, hergestellt nach⁶⁾, werden im gleichen Vol. Methanol gelöst und mit 0.5 mol desamins (Dimethylamin wurde als 40proz. wäßrige Lösung verwendet) gemischt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird noch 1 h auf dem Wasserbad erwärmt oder 24 h bei Raumtemp. stehengelassen. Festprodukte werden mit kaltem 60–70proz. Methanol nachgewaschen. Zur Gewinnung der flüssigen Produkte nimmt man den Reaktionsansatz in Ether auf, wäscht mit Wasser und destilliert i. Feinvak.

Isoserinnitrile 4a-d*Allgemeine Arbeitsvorschrift* (vergl. Tab. 1)

0.05 mol des α -Aminonitrils **2a-d** werden in einer eiskalten Mischung von 8 g konz. Schwefelsäure und 25 ml Ethanol gelöst. In Gegenwart von 4 g Raney-Nickel wird gemäß⁶⁾ hydriert. Nach Aufnahme von 1.3 bis 1.4 Moläquiv. Wasserstoff (6–8 h) verdünnt man mit der dreifachen Menge Wasser, filtriert vom Katalysator ab und engt zur Entfernung des Ethanols i. Vak. auf ein Drittel des Vol. ein. Die wäßrig saure Lösung wird zur Entfernung nicht basischer Produkte mehrmals mit wenig Ether gewaschen. (Durch vorsichtige Neutralisation mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung bei -10° bis -15° läßt sich an dieser Stelle gemäß³⁾ der α -Aminoaldehyd **4b** erhalten.) Zur Gewinnung der Isoserinnitrile **4a-d** wird die wäßrige Lösung nach Verdünnen mit einem gleichen Vol. gesättigter NaCl -Lösung und Zugabe von 30 ml Ether auf -10° bis -15° gekühlt. Bei dieser Temp. tropft man unter starkem Rühren eine Lösung von 6 g KCN in 20 ml Wasser hinzu bis das Reaktionsgemisch neutral reagiert. Dann wird mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung schwach alkalisch gemacht, und man läßt die Temperatur auf 5° ansteigen. Nach 2 h wird der Ether abgetrennt und die Extraktion noch zweimal wiederholt. Der nach Verdampfen des Ethers zurückgebliebene Sirup kristallisiert spontan oder nach Anreiben mit einem Glasstab. Man kristallisiert aus Diisopropylether oder Cyclohexan um.

Serinnitrile 6a-d*Allgemeine Arbeitsvorschrift* (vergl. Tab. 1)

0.05 mol des Glycerinsäurenitrils **5a-d**, hergestellt gemäß⁹⁾, werden analog der Arbeitsvorschrift für α -Aminonitrile (s.o.) mit einer äquiv. Menge des entsprechendenamins umgesetzt. Die Darstellung der *O*-Acetylderivate von **4b**, **6b** und **6c** erfolgt gemäß⁹⁾ mit Acetylchlorid/Acetanhydrid (vergl. Tab. 1).

Literatur

- 1 L. Dickinson und M.J. Thompson, Br. J. Pharmacol. Chemother. 12, 66 (1957); W.D. Kuradin, M.L. Robbins und P.K. Smith, Virology 7, 1 (1959); M.W. Pons und W.S. Preston, Virology 15, 164 (1961); K. Eisele, Z. Naturforsch. 30c, 538, 541 (1975); K. Kato, T. Saino, R. Nishizawa, T. Takita und H. Umezawa, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1980, 1618.
- 2 D. Dietrich in Houben-Weyl-Müller, Methoden d. Org. Chemie, Bd. VII/2a Teil 1, S. 1061, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.
- 3 A. Kirrmann, L. Duhamel und P. Duhamel, Bull. Soc. Chim. Fr. 1966, 1732.
- 4 P. Duhamel, L. Duhamel und P. Siret, C.R. Acad. Sci. Ser. C 270, 1750 (1970).
- 5 M. Chastrette, Ann. Chim. (Paris) 1962, 7, 643; T.D. Perrine und E.L. May, J. Org. Chem. 19, 773 (1954); J.J. Riehl, Thèse Sciences Physiques, Strasbourg 1963.
- 6 P. Tinapp, Chem. Ber. 104, 2266 (1971).
- 7 L.A. Yanovskaya et al., Tetrahedron 24, 4677 (1968); P. Kurtz in Houben-Weyl-Müller, Methoden d. Org. Chemie, Bd VIII/3, S. 279, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952.
- 8 J. Lehmann, P. Tinapp und F. Zymalkowski, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 524 (1977).
- 9 W. Althoff, R. Karsdorf und P. Tinapp, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 518 (1981).
- 10 G.F. Morris und C.R. Hauser, J. Org. Chem. 26, 4741 (1961).