

Neue aliphatische 2-Amino-3-hydroxysäuren, II¹

Von

Hermann Mix und Friedrich-Wilhelm Wileke

Aus dem Institut für Organische Katalyseforschung, Rostock, der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin (Direktor: Professor Dr. W. Langenbeck)

(Der Schriftleitung zugegangen am 22. August 1963)

Die Chelatisierung mit Metallionen verändert die Reaktivität aliphatischer Aminosäuren erheblich. Ein entscheidendes Merkmal dieser Wandlung besteht in einer verminderten Elektronendichte an der α -Methylengruppe, die daher besonders in Gegenwart von Basen zur Deprotonierung neigt. Das auf diese Weise gebildete Carbeniatanion ist infolgedessen befähigt, mit elektrophilen Substanzen zu reagieren. Im besonderen addiert sich das Aminosäure-Metallchelat verhältnismäßig leicht an entsprechend aktivierte Carbonylgruppen.

In neuerer Zeit gelang es, Kupferglycinat mit Aldehyden¹⁻⁴, Ketonen¹ und Oxosäuren⁵ zur Reaktion zu bringen und hierdurch eine Reihe von wichtigen 2-Amino-3-hydroxy-carbonsäuren in einfacher Weise und mit z. T. hervorragenden Ausbeuten zu gewinnen. Diese dem Prinzip der Aldoladdition analoge Umsetzung blieb nicht auf Glycin beschränkt, sondern konnte auch auf Alanin, α -Amino-buttersäure und Serin übertragen werden³. Die Ausbeute verminderte sich indessen beträchtlich, wenn man das Kupfer durch Kobalt⁴ ersetzte.

Anknüpfend an eine frühere Arbeit¹ wurde nunmehr eine Anzahl neuer 2-Amino-3-hydroxysäuren synthetisiert. Dabei wurde sowohl die Methyl- als auch die Carbonylkomponente variiert.

Während Acet-, Propion-, n-Butyr- und Isobutyraldehyd mit Alanin sowie Isovaleraldehyd außer mit Glycin auch mit Alanin kombiniert wurden, blieb der Einsatz von Phenylacetaldehyd, Acetophenon und Methylbenzylketon wegen ihrer geringeren Reaktionsfähigkeit auf Glycin beschränkt. Über die Versuchsergebnisse informiert die folgende Aufstellung.

¹ I. Mitteil.: H. Mix, diese Z. **327**, 41 [1961].

² M. Sato, K. Okawa u. S. Akabori, Bull. chem. Soc. Japan **30**, 937 [1957]; Y. Ikutani, T. Okuda u. S. Akabori, ebenda **33**, 582 [1960]; S. Akabori, T. T. Otani, R. Marshall, M. Winitz u. J. P. Greenstein, Arch. Biochem. Biophysics **83**, 1 [1959]; M. L. Kornguth u. H. J. Sallach, ebenda **91**, 39 [1960].

³ T. T. Otani u. M. Winitz, Arch. Biochem. Biophysics **90**, 254 [1960].

⁴ Y. Ikutani, T. Okuda, M. Sato u. S. Akabori, Bull. chem. Soc. Japan **32**, 203 [1959].

⁵ L. Benoiton, M. Winitz, R. F. Colman, S. M. Birnbaum u. J. P. Greenstein, J. Amer. chem. Soc. **81**, 1726 [1959].

Übersicht über die aus den Kupferchelaten des Alanins bzw. Glycins mit Oxo-
verbindungen durch alkalische Kondensation synthetisierten 2-Amino-3-hydroxy-
säuren.

Produkt	eingesetzte Oxoverbindung ^a	Ausb. [% d. Th.]	Zers.-P. [° C]	<i>R_F</i> -Werte ^b		
				M	B	P
2-Methyl-threonin	Acetaldehyd	76,5	263—264	16	32	66
3-Hydroxy-2-methyl- norvalin	Propionaldehyd	51,3	264—266	24	43	69
3-Hydroxy-2-methyl- norleucin	n-Butyraldehyd	75,0	270—278	35	55	73
<i>threo</i> -3-Hydroxy-2-methyl- leucin	Isobutyraldehyd	10,6	226	48	51	66
<i>erythro</i> -3-Hydroxy-2- methyl-leucin	Isobutyraldehyd	10,6	251	32	51	66
<i>threo</i> -3-Hydroxy-2-methyl- homoleucin	Isovaleraldehyd	17,0	231—232	44	58	69
<i>erythro</i> -3-Hydroxy- 2-methyl-homoleucin . .	Isovaleraldehyd	17,0	245—247	31	58	69
<i>threo</i> -3-Hydroxy-homo- leucin	Isovaleraldehyd	72,5	224—225	54	53	67
<i>erythro</i> -3-Hydroxy-homo- leucin	Isovaleraldehyd	72,5	246—247	41	53	67
<i>threo</i> -3-Benzyl-serin . . .	Phenylacetaldehyd	10,0	255	49	50	69
<i>erythro</i> -3-Benzyl-serin. . .	Phenylacetaldehyd	10,0	264	40	50	69
3-Methyl-3-phenyl-serin . .	Acetophenon	0,13	195	51	41	66
3-Methyl-3-benzyl-serin . .	Methylbenzylketon	0,1	212	55	58	71

^a Neben Brenztraubensäure bzw. Glyoxylsäure zugleich Reaktionsprodukt nach Perjodat-
oxydation.

^b *R_F*-Werte mit 100 multipliziert; aufsteigende Papierchromatographie in den Systemen
B: n-Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:1; M: Methyläthylketon/n-Butanol/konz. Ammoniak/Wasser
3:5:1:1²; P: Pyridin/Wasser 65:35.

Auffällig ist die sehr unvollkommene Reaktion zwischen Isobutyraldehyd und Alanin-Kupfer. Da das 3-Hydroxy-2-methyl-leucin bei der späteren Perjodatspaltung ein entsprechend abweichendes Verhalten zeigte, galt es, das theoretisch denkbare 4-Hydroxy-homoleucin zuverlässig auszuschließen. Deshalb wurde 3-Hydroxy-homoleucin hergestellt und anschließend durch Jodwasserstoffsäure/roten Phosphor zu Homoleucin reduziert. Durch papierchromatographischen Vergleich mit dem ebenso behandelten Reaktionsprodukt aus Isobutyraldehyd und Alanin wurde die Verschiedenheit beider Substanzen eindeutig bewiesen.

Beim Übergang von den Aldehyden zu den aromatisch substituierten Ketonen konnten wir wie erwartet nur einige 100 mg an 3-Methyl-3-phenyl-serin und 3-Methyl-3-benzyl-serin isolieren. Der weitaus größte Teil der Ausgangskomponenten wurde unverändert zurückerhalten.

Nach Möglichkeit sollten jeweils auch die reinen Diastereomeren isoliert werden. Dabei bestanden im Falle der beiden ketonaddierten Verbindungen wegen der geringen Ausbeuten nicht zu überwindende Schwierigkeiten. Ihre gehemmte Bildung ließ außerdem vermuten, daß

sich nur die sonst sterisch bevorzugte *threo*-Form gebildet hatte. Tatsächlich wurde im Papierchromatogramm immer nur eine einzige Anfärbung sichtbar, und zwar bei einem Lösungsmittelgemisch, das die epimeren Phenyl- und Benzylserinderivate einwandfrei getrennt hätte.

Mit Ausnahme der eben erwähnten aryl-alkyl- β -disubstituierten Serinderivate konnten alle anderen 2-Amino-3-hydroxysäuren in zwei Fraktionen zerlegt werden. Diese unterschieden sich zwar, wie aus dem Versuchsteil hervorgeht, jedesmal durch ihre Zersetzungstemperaturen, nicht alle aber durch ihre R_F -Werte im System M. In diesen Fällen ist in der Tabelle jeweils nur die hochschmelzende Fraktion angegeben.

Um die Struktur der neuen Verbindungen sicherzustellen, wurden diese mit Perjodat oxydativ abgebaut^{6, 7}. Die als Oxydationsprodukte primär entstehenden Oxoverbindungen wurden als Dinitrophenylhydrazone papierchromatographisch charakterisiert. Es zeigte sich, daß beim Abbau die jeweils zur Synthese verwendeten elektrophilen Reaktionspartner, die Aldehyde oder Ketone wiedererstanden waren. Dieser Befund war ausnahmslos gültig, erfuhr jedoch in zwei Fällen eine gewisse Einschränkung. 3-Hydroxy-2-methyl-leucin und das entsprechende Homoleucinderivat waren nämlich bei Zimmertemperatur gegenüber Perjodat absolut resistent. Erst in der Hitze erfolgte ein langsamer und nicht eindeutiger Abbau. Zwar konnten auch hier die erwarteten Reaktionsprodukte einwandfrei nachgewiesen werden, sie hatten sich jedoch nur in äußerst geringer Konzentration gebildet. Nur weitere Versuche können entscheiden, ob man es hier lediglich mit einer verzögerten Perjodatoxydation zu tun hat oder mit einem differenzierten und ungewöhnlichen Abbau.

Abschließend wurden noch einige Experimente zur Reduktion der Hydroxyaminosäuren angestellt. Ihr auffälligstes Merkmal war, daß die Verbindungen mit einem quartären α -Kohlenstoffatom überaus schwierig zu reduzieren waren. Selbst durch tagelanges Kochen unter Rückfluß mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor unter wiederholtem Erneuern des reduzierenden Gemisches wurden die Substanzen nur wenig angegriffen. Erst nach längerem Sieden in Eisessig wurde ein kleiner Teil umgewandelt. Die schließliche Behandlung im Druckrohr bei Temperaturen gegen 150°, bei der die OH-Gruppe von in α -Stellung unsubstituierten 2-Amino-3-hydroxysäuren stets weitgehend eliminiert wurde, hatte im Falle der 2-Methylderivate ein überraschendes Ergebnis. Hier erfolgte nämlich zugleich mit der Reduktion eine Spaltung der Molekeln, so daß regelmäßig nur Alanin als Abbauprodukt erhalten wurde.

Frau Hildegard Rath und Herrn Hans-Erich Meincke sind wir für fleißige Mitarbeit zu Dank verpflichtet. Fräulein Brigitte Kropp danken wir für die Ausführung der Mikroanalysen.

⁶ B. H. Nicolet u. L. A. Shinn, J. chem. Soc. [London] **61**, 1615 [1939].

⁷ L. Malaprade, Bull. Soc. chim. France [4] **39**, 325 [1926]; [4] **43**, 683 [1928]; [5] **1**, 833 [1934]; s. Houben-Weyl, Methoden d. organ. Chemie, Bd. II, S. 360/5, Verlag G. Thieme, Stuttgart 1953.

Beschreibung der Versuche

Allgemeines Verfahren

Ein unter Eiskühlung hergestelltes Gemisch aus 0,2 Mol Aminosäure-Kupferchelate, 100 cm³ 11,2proz. Kalilauge und 0,2 Mol frisch dest. Aldehyd wurde 48 Stdn. bei 0° und 24 Stdn. bei Zimmertemperatur intensiv gerührt. Während dieser Zeit wurde zweimal 0,1 Mol Aldehyd nachgegeben. Die Reaktionslösung wurde mit 500 cm³ Wasser verdünnt, mit Eisessig angesäuert und unter Wiederholung dieses Verfahrens im Vak. eingengt. Im allgemeinen war es zweckmäßig, zuvor den überschüssigen Aldehyd durch Ausäthern zu entfernen. Die Lösung wurde dann durch H₂S-Fällung vom Kupfer befreit und durch einen sauren Ionenaustauscher (Wofatit KPS 200) filtriert. Nach sorgfältigem Auswaschen wurden die Aminosäuren mit 2–3*n* Ammoniak eluiert. Das Eluat wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand wurde, gegebenenfalls nach Kohlebehandlung, aus Wasser/Äthanol umkristallisiert. War die Umsetzung hochgradig verlaufen, so konnte das Reaktionsprodukt durch 2- bis 3maliges Umkristallisieren in hoher Ausbeute isoliert werden. Überwog die nichtumgesetzte Aminosäure, dann ließ sich diese durch wiederholtes rasches Füllen mit Äthanol, Aceton oder Pyridin soweit eliminieren, daß eine beschränkte Anzahl von Fraktionierungen zur verlustarmen Abtrennung ausreichten. In minder günstigen Fällen gelang die Entfernung der unerwünschten Komponente mit Hilfe eines Unterschusses von Natrium in siedendem absol. Äthanol, wobei der Großteil des Ausgangsproduktes ungelöst zurückblieb.

Gelegentlich fiel vor der Behandlung mit H₂S ein großer Teil der Hydroxyaminosäure in Form ihres Kupferchelats aus. In diesem Falle wurde filtriert, der Rückstand mit Wasser und Äthanol gut ausgewaschen und durch H₂S zersetzt. Aus dem eingengten Filtrat kristallisierte unmittelbar ein sehr reines Reaktionsprodukt aus, wobei absol. Äthanol die Kristallabscheidung beschleunigte und vervollständigte.

Die Zersetzungspunkte sind nicht korrigiert.

2-Methyl-threonin: 24,2 g Kupferalaninat wurden durch insgesamt 17,6 g (0,4 Mol) Acetaldehyd zu 85% umgesetzt. Aus 25,2 g des Reaktionsgutes resultierten 20,4 g 2-Methyl-threonin vom Zersetzungspunkt 237–239°. Ausb. 76,5% d. Th. Durch vielfaches Umkristallisieren aus Wasser/Äthanol wurden zwei Fraktionen mit den konstanten Zersetzungspunkten 238° (a) und 263–264° (b) erhalten.

C ₅ H ₁₁ NO ₃ (133,2)	Ber. C 45,10	H 8,33	N 10,52
	a) Gef. C 45,16	H 8,26	N 10,70
	b) Gef. C 45,15	H 8,37	N 10,75

Hier, wie bei den folgenden 2-Methylverbindungen mit unverzweigter Kohlenstoffkette, muß die Frage, ob es sich um reine Diastereomeren handelt, einstweilen offenbleiben, da die jeweiligen Paare im Chromatogramm gleich schnell wanderten.

3-Hydroxy-2-methyl-norvalin: Aus 24,2 g Kupferalaninat und insgesamt 23,2 g (0,4 Mol) Propionaldehyd hatten sich in der vorgesehenen Zeit 20,7 g 3-Hydroxy-2-methyl-norvalin (70,3% d. Th.) gebildet, von denen 15,2 g rein gewonnen werden konnten. Ausb. auf eingesetztes Alanin bezogen 51,3%. Ausgehend von einem Produkt, das sich bei 250° zersetzte, gelangte man durch wiederholtes Umkristallisieren zu zwei Fraktionen, deren Zersetzungspunkte bei 246–247° (a) bzw. 264–266° (b) lagen.

C ₆ H ₁₃ NO ₃ (147,2)	Ber. C 48,96	H 8,90	N 9,52
	a) Gef. C 48,97	H 8,86	N 9,61
	b) Gef. C 48,97	H 8,78	N 9,47

3-Hydroxy-2-methyl-norleucin: Von 24,2 g Kupferalaninat hatten sich im Gemisch mit 28,8 g (0,4 Mol) n-Butyraldehyd nach 72 Stdn. 82% umgesetzt. Aus der mit Eisessig angesäuerten und stark eingengten Lösung kristallisierte ein hellblaues Kupferchelate aus; hieraus konnten unmittelbar nach der H₂S-

Zersetzung 20,3 g reines 3-Hydroxy-2-methyl-norleucin gewonnen werden. Aus der Restlösung wurden weitere 3,9 g Hydroxyaminosäure isoliert. Gesamtausbe. 75% d. Th.

Ein reines Ausgangsprodukt vom Zersetzungspunkt 256—258° wurde durch wiederholtes Rekrystallisieren in zwei Fraktionen zerlegt, eine sich bei 263° (a) zersetzend, die zweite zwischen 270 und 278° (b) sublimierend.

$C_7H_{15}NO_3$ (161,2)	Ber. C 52,15	H 9,38	N 8,69
	a) Gef. C 52,16	H 9,56	N 8,61
	b) Gef. C 52,02	H 9,33	N 8,62

3-Hydroxy-2-methyl-leucin: Die Verwendung von Isobutyraldehyd im vorangehenden Ansatz führte zu einer stark verringerten Ausbeute an Additionsprodukt. Die Trennung von Alanin war demzufolge mit Verlusten verknüpft. Mit 3,4 g reinem Syntheseprodukt betrug die auf eingegebenes Alanin bezogene Ausbeute 10,6%. Die in Nadeln kristallisierende Verbindung schmolz nach Zersetzung bei 212°.

Zum ersten Mal in dieser Synthesereihe erwies sich die Primärverbindung auch im Chromatogramm (Methyläthylketon/n-Butanol/Ammoniak/Wasser 3:5:1:1) als ein Gemisch von zwei diastereomeren Hydroxyaminosäuren. Überraschenderweise überwog hier die *erythro*-Form in etwa dem gleichen Maße (2:1) wie die *threo*-Verbindungen in der Reihe der α -unsubstituierten Homologen. Auch im vorliegenden Fall war eine Zerlegung in die Diastereomeren mit Hilfe ihrer Natriumsalze wegen der sehr ähnlichen Löslichkeiten nicht möglich. Immerhin konnte die wie üblich schwerer lösliche *erythro*-Form durch wiederholtes Rekrystallisieren direkt angereichert und schließlich chromatographisch einheitlich erhalten werden. 5,2 g Gemisch ergaben 2,8 g *erythro*-3-Hydroxy-2-methyl-leucin, Zersetzungspunkt 251° (a). Durch wiederholtes Fraktionieren der in der Mutterlauge verbliebenen Restsubstanz gelang die Isolierung von 0,65 g absolut reiner *threo*-Verbindung, Blättchen vom Zersetzungspunkt 226° (b).

$C_7H_{15}NO_3$ (161,2)	Ber. C 52,15	H 9,38	N 8,69
	a) Gef. C 52,25	H 9,57	N 8,68
	b) Gef. C 52,34	H 9,39	N 8,60

3-Hydroxy-2-methyl-homoleucin: Versuchsausführung mit insgesamt 34,5 g Isovaleraldehyd wie oben beschrieben. Durch die reduzierende Wirkung des Aldehyds wurde allerdings ein beträchtlicher Teil des Kupferalaninats auffallend schnell zerlegt und damit der Additionsreaktion entzogen. Hierdurch erklärt sich die relativ mäßige Ausbeute von 20—25% Syntheseprodukt sowie der Verlust von 15—20% Alanin. In einem Durchschnittsansatz wurden z. B. aus 18,96 g Substanzgemisch 5,95 g reines 3-Hydroxy-2-methyl-homoleucin isoliert, entsprechend einer Ausbeute von 17% d. Th. Der Zersetzungspunkt des Epimerengemisches mit Überwiegen der *erythro*-Komponente lag bei 222—223°.

Da auch hier die schwer lösliche *erythro*-Form im Überschuß vorhanden war, konnte diese relativ leicht rein kristallisiert werden, Blättchen vom Zersetzungspunkt 236—237°. Die *threo*-Verbindung wurde dagegen erst nach langdauerndem Fraktionieren epimerenfrei erhalten, Zersetzungspunkt 215°.

$C_8H_{17}NO_3$ (175,2)	Ber. C 54,83	H 9,78	N 7,99
	a) Gef. C 54,88	H 9,93	N 7,94
	b) Gef. C 54,97	H 9,90	N 8,03

3-Hydroxy-homoleucin: Es entstanden aus 23 g Glycin-Kupferchelat und 34,4 g Isovaleraldehyd 26,1 g Rohprodukt mit 25,3 g 3-Hydroxy-homoleucin. Nach Abtrennung des geringen Glycinanteils verblieben 23,4 g (72,5 % d. Th.) an reiner Hydroxyaminosäure vom Zersetzungspunkt 237—238°. Dieses aus etwa 2 Tln. *threo*- und 1 Tl. *erythro*-Verbindung bestehende Produkt wurde durch fraktionierte Kristallisation aus Wasser/Äthanol in die reinen Epimeren zerlegt. Das schwerer lösliche, im Chromatogramm langsamer wandernde, *erythro*-3-Hydroxy-homoleucin kristallisierte in Drusen und hatte einen Zersetzungs-

punkt von 242—243°, sein *threo*-Isomeres bildete nadelförmige Kristalle, die sich bei 222—223° zersetzen.

$C_7H_{15}NO_3$ (161,2) Ber. C 52,15 H 9,38 N 8,69

a) Gef. C 51,99 H 9,40 N 8,76

b) Gef. C 52,03 H 9,18 N 8,63

3-Benzyl-serin: 24 g (0,2 Mol) Phenylacetaldehyd (Sdp.₁₅ 85°), hergestellt nach Scheibler und Tutundzitsch⁸ aus Benzaldehyd und Chloressigester, wurden innerhalb 1 Stde. in die eisgekühlte Aufschlammung von 11,5 g Kupferglycinat in 100 cm³ 1*n* KOH eingetropft. Nach 48 Stdn. kräftigen Durchmischens wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet. Schon beim ersten Umkristallisieren aus viel Wasser blieb der große Überschuss an nichtumgesetztem Glycin in Lösung, während das Benzylserin nahezu quantitativ in Nadeln auskristallisierte, Ausb. 1,95 g (10% d. Th.). Wie das Papierchromatogramm zeigte, bestand dieses Produkt mit dem Zersetzungspunkt 261° aus etwa 1 Tl. *erythro*- und 2 Tln. *threo*-Benzylserin, das über die Natriumsalze⁹ in die Diastereomeren zerlegt werden konnte.

Bemerkenswert ist die glatte Reduktion des Benzylserins durch HJ/rot. P bei 150° im Bombenrohr; sie erlaubt, γ -Phenyl- α -aminobuttersäure mit hoher Ausbeute zu isolieren.

Eine Suspension von 3,6 mg Epimerengemisch in einer Lösung von 430 mg Natrium in 50 cm³ absol. Äthanol wurde 1/2 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Mit dem Ungelösten wurde die Heißextraktion unter Verwendung von frischem Äthanol so lange fortgesetzt, bis das Chromatogramm nurmehr einen Fleck aufwies. Mit Hilfe des Ionenaustauschers Wofatit KPS 200 wurde das *threo*-3-Benzyl-serin aus dem alkohollöslichen Natriumsalz ebenso freigesetzt wie die *erythro*-Verbindung aus dem vereinigten Extraktionsgut; *threo*-3-Benzyl-serin kristallisierte aus Wasser/Äthanol in Blättchen, Zersetzungspunkt 255° (a), *erythro*-Benzylserin aus Wasser in Nadeln, Zersetzungspunkt 264° (b).

$C_{10}H_{13}NO_3$ (195,2) Ber. C 61,52 H 6,71 N 7,18

a) Gef. C 61,41 H 6,61 N 7,27

b) Gef. C 61,73 H 6,84 N 7,16

3-Methyl-3-phenyl-serin: 23 g Kupferglycinat wurden nach dem üblichen Verfahren mit 48 g (0,4 Mol) Acetophenon umgesetzt, die Reaktionszeit bei Zimmertemperatur jedoch auf 4 Tage ausgedehnt. Außerdem wurde vor der weiteren Aufarbeitung ausgeäthert und auf diese Weise nicht verändertes Keton (über 90%) zurückgewonnen. Da nur äußerst wenig Additionsprodukt entstanden war, mußte sorgfältig fraktioniert werden. Es war zweckmäßig, den Hauptteil des Glycins mit Äthanol, die Restmenge mit Pyridin auszufällen. Rekristallisation des Rückstandes aus Wasser erbrachte 50 mg (0,13% d. Th.) an 3-Methyl-3-phenyl-serin vom Zersetzungspunkt 195°. Das fortgesetzte Auftreten eines einzigen Farbfleckes im Chromatogramm läßt vermuten, daß nur ein Epimeres vorliegt.

$C_{10}H_{13}NO_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (204,2) Ber. C 58,81 H 6,92 N 6,87

Gef. C 58,91 H 6,66 N 6,71

3-Methyl-3-benzyl-serin: Herstellung entsprechend dem vorhergehenden Präparat unter Verwendung von 54 g (0,4 Mol) Methylbenzyl-keton. Zur endgültigen Reinigung wurden letzte Glycinreste mit einem Minimum an Wasser herausgewaschen, der Rückstand in einer gerade ausreichenden Menge heißen Wassers gelöst und mit absol. Äthanol auf das fünffache verdünnt. Nach schließlicher Volumenverdoppelung durch Äther kristallisierten bei —20° innerhalb 24 Stdn. 40 mg (0,1% d. Th.) der reinen Hydroxyaminosäure vom Zersetzungspunkt 212° aus.

$C_{11}H_{15}NO_3$ (209,2) Ber. C 63,14 H 7,23 N 6,69

Gef. C 63,28 H 7,44 N 6,80

⁸ H. Scheibler u. P. S. Tutundzitsch, Ber. dtsh. chem. Ges. **64**, 2916 [1931].

⁹ K. Pfister, C. A. Robinson, A. C. Shabica u. M. Tishler, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1101 [1949].

Analysen

Zur Identifizierung der Aldehyde, Ketone und Oxosäuren wurde diese in die 2,4-Dinitro-phenylhydrazone überführt und gegen authent. Substanzproben chromatographiert.

Jeder Ansatz bestand aus 0,2 mMol 2-Amino-3-hydroxysäure, 50 cm³ 0,2*m* NaHCO₃-Lösung und 5 cm³ 0,2*m* NaJO₄. Mit Ausnahme des 3-Hydroxy-2-methyl-leucins und 3-Hydroxy-2-methyl-homoleucins, deren Lösungen 30 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt werden mußten, erfolgte der Abbau bei Zimmertemperatur innerhalb 5—6 Min. Nach dem Ansäuern mit 10 cm³ 4*n* H₂SO₄ und Zugabe von 100 cm³ 0,01*m* salzsaurer Dinitrophenylhydrazinlösung schieden sich augenblicklich die Dinitrophenylhydrazone aller bei der oxydativen Spaltung entstandenen Carbonylverbindungen ab. Danach wurde 3- bis 4mal ausgeäthert; die vereinigten Auszüge wurden zur Zerlegung in die sauren und neutralen Reaktionsprodukte mehrmals mit 2proz. Sodalösung behandelt. Aus dieser wurden die Hydrazone der Oxosäuren durch HCl wieder freigesetzt und von neuem mit Äther ausgeschüttelt. Beide Ätherlösungen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft.

Der die Oxosäuren enthaltende Rückstand wurde nach Cavallini und Mitarbeitern¹⁰ chromatographisch aufgetrennt und bestimmt; und zwar wurden die Substanzen auf nicht vorbehandeltem Papier durch die obere Phase eines Gemisches von *n*-Butanol/Äthanol/Wasser 4:1:5 in einer Laufzeit von 20 Stdn. aufsteigend entwickelt.

Bei der chromatographischen Analyse der Aldehyd- und Keton-Dinitrophenylhydrazone wurde nach Pritzkow und Mitarbeitern¹¹ verfahren, allerdings erschien es uns vorteilhafter, das Papier anstatt mit 20proz. methanol. Monomethylformamid mit einer entsprechenden Formamidlösung zu imprägnieren; Trockenzeit 1 Stde. an der Luft. Die Entwicklung, welche in 2½ Stdn. beendet war, erfolgte aufsteigend mit Benzin (Sdp. 100—110°), dem 3% Methanol zugesetzt war¹². Durch Ansprühen der fertigen Chromatogramme mit 10proz. methanol. KOH wurde die Unterscheidung der Komponenten nicht nur durch die stark vergrößerte Farbtiefe, sondern vor allem durch ihre verschiedenartige Färbung außerordentlich erleichtert.

Zusammenfassung

Durch Umsetzung von Acetaldehyd, Propionaldehyd, *n*-Butyraldehyd, Isobutyraldehyd und Isovaleraldehyd mit dem Kupferchelat des Alanins in alkalischer Lösung wurden als Resultat einer Aldoladdition 2-methyl-substituierte 2-Amino-3-hydroxysäuren erhalten. Weitere, 2-ständig nicht substituierte Beispiele dieser Verbindungsklasse wurden aus Isovaleraldehyd, Phenylacetaldehyd, Acetophenon, Methylbenzylketon und Kupferglycinat synthetisiert.

Die Verbindungen, die chromatographisch nicht homogen waren, konnten in die Diastereomeren zerlegt werden. Die Konstitution der 2-Amino-3-hydroxysäuren wurde durch Identifizierung der durch Perjodatabbau entstandenen Spaltprodukte sichergestellt. Versuche, die neuen Substanzen mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor zu reduzieren, wurden durchgeführt.

¹⁰ D. Cavallini, N. Frontali u. G. Toschi, Nature [London] **163**, 568 [1949]; ebenda **164**, 792 [1949].

¹¹ W. Pritzkow u. H. Schaefer, Chem. Ber. **93**, 2151 [1960]; W. Pritzkow u. I. Hahn, J. prakt. Chem. **16**, 287 [1962].

¹² R. Ellis, A. M. Gaddis u. G. T. Currie, Analyt. Chem. **30**, 475 [1958].

Summary

Acetaldehyde, propionaldehyde, n-butyraldehyde, isobutyraldehyde and isovaleraldehyde were reacted with the copper chelate of alanine in alkaline solution; aldol addition occurred to give 2-methyl substituted 2-amino-3-hydroxy acids. Further examples of this class of compound, unsubstituted at position 2, were synthesised from isovaleraldehyde, phenylacetaldehyde, acetophenone, methylbenzylketone and copper glycinate. Those compounds which were chromatographically not homogeneous could be resolved into their diastereomers. The constitution of the 2-amino-3-hydroxy acids was confirmed by identification of the products of degradation with periodate.

Attempts to reduce these new compounds with hydriodic acid and red phosphorus are reported.

Dr. H. Mix, Deutsche Akademie der Wissenschaften, Institut für organische Katalyseforschung, Rostock, Buchbinderstraße 5/6.
