

VOLKER FRANZEN

ASYMMETRISCHE KATALYSE DER INTRAMOLEKULAREN CANNIZZARO-REAKTION

Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg
(Eingegangen am 6. März 1957)

Die optisch aktiven Thiolamine I und II bewirken in methanol. Lösung die Bildung von (+)-Mandelsäure-methylester aus Phenylglyoxal. Die optische Ausbeute betrug maximal 7.7%. Analog der intramolekularen Cannizzaro-Reaktion in Gegenwart von OH-Ionen ist die Katalyse der intramolekularen Cannizzaro-Reaktion durch Thiolamine eine irreversibel verlaufende Reaktion.

Die intramolekulare Cannizzaro-Reaktion von α -Ketoaldehyden in Gegenwart von OH-Ionen ist eine irreversibel verlaufende Reaktion; der einseitige Ablauf der Hydridionen-Wanderung ist durch die Bildung des Carboxylat-Anions festgelegt. Der Übergang der Aldehydgruppe in das Carboxylat-Anion kann jedoch nicht die alleinige treibende Kraft der Cannizzaro-Reaktion sein, da die Reaktion auch in Gegenwart von Thiolaminen abläuft, wobei in Methanol keine freien Carbonsäuren, sondern Ester entstehen¹⁾. In diesem Falle kann ein vollständig irreversibler Verlauf der Hydridionen-Wanderung aber nicht ohne weiteres ausgeschlossen werden. Die enzymatische Umwandlung von Methylglyoxal in Milchsäure durch Glyoxalase I und II ist keine Gleichgewichtsreaktion; die rückläufige Reaktion konnte nicht beobachtet werden²⁾.

Beim Ablauf der intramolekularen Cannizzaro-Reaktion entsteht ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Eine Unterscheidung zwischen reversiblem und praktisch irreversiblem Verlauf der katalytischen Cannizzaro-Reaktion läßt sich dadurch auf einfache Weise mittels eines optisch aktiven Katalysators treffen. Bei allen reversibel verlaufenden asymmetrisch katalysierten Reaktionen muß die optische Ausbeute mit fortschreitender Reaktion ein Maximum durchlaufen; sie nähert sich zum Schluß wieder dem Wert Null³⁾. Eine irreversibel verlaufende asymmetrisch katalysierte Reaktion hingegen ergibt ein optisch aktives Endprodukt, die maximale Ausbeute ist mit dem Ende der Reaktion erreicht, sie bleibt, wenn sekundäre Isomerisierungen ausgeschlossen werden, beim weiteren Stehenlassen des Reaktionsansatzes unverändert. Durch Bestimmung der zeitlichen Änderung der optischen Ausbeute einer asymmetrisch katalysierten Reaktion läßt sich demnach zwischen einer reversibel verlaufenden Reaktion unterscheiden und einer solchen, bei der die Rückreaktion so langsam ist oder das Gleichgewicht dieser Rückreaktion so ungünstig liegt, daß sie praktisch einseitig und irreversibel abläuft.

Basische Thiole sind Fermentmodelle der Glyoxalase I⁴⁾. Bei der Einwirkung von Glyoxalase auf Methylglyoxal entsteht optisch aktive Milchsäure. Aus diesem Grunde

¹⁾ V. FRANZEN, Chem. Ber. **88**, 1361 [1955].

²⁾ R. KUHN und K. HECKSCHER, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **160**, 116 [1926].

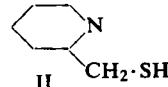
³⁾ W. KUHN, Experientia [Basel] **11**, 429 [1955]. ⁴⁾ V. FRANZEN, Chem. Ber. **89**, 1020 [1956].

war es von Interesse zu erfahren, ob ein optisch aktives Thiolamin analog der Glyoxalase die intramolekulare Cannizzaro-Reaktion asymmetrisch lenken kann.

Es wurde deshalb die Umwandlung von Phenylglyoxal in Mandelsäure-methylester in methanolischer Lösung in Gegenwart der beiden optisch aktiven Thiolamine (+)-*N*-Methyl-*N*-[α -methyl- β -phenyl-äthyl]-cysteamin (I) und (-)- α -Piperidyl-methyl-mercaptopan (II)

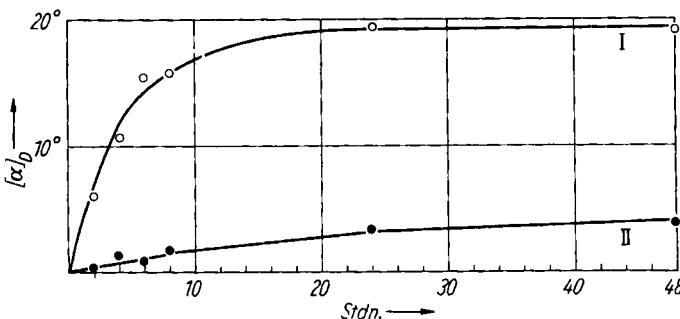


I



II

untersucht. Die Reaktion wurde nach bestimmten Zeitabschnitten unterbrochen und die optische Aktivität des gebildeten Mandelsäure-methylesters, der sich leicht in reiner krist. Form isolieren läßt, bestimmt. Um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, muß während der Reaktion für Sauerstoffausschluß gesorgt werden. Die Ergebnisse zeigt die Abbildung.



Zeitabhängigkeit der opt. Ausbeute bei der durch Thiolamin I und II katalysierten Umwandlung von Phenylglyoxal in Mandelsäure-methylester

In Gegenwart eines optisch aktiven Thiolamins entsteht optisch aktiver Mandelsäure-methylester. Es ist nicht notwendig, daß im Katalysator das Asymmetriezentrum zwischen der SH-Gruppe und der tert. Aminogruppe liegt; es genügt, wenn das asymmetrische C-Atom einer der beiden funktionellen Gruppen benachbart ist. Die optische Ausbeute scheint von der katalytischen Aktivität des Katalysators abhängig zu sein, denn (+)-*N*-Methyl-*N*-[α -methyl- β -phenyl-äthyl]-cysteamin zeigt eine höhere katalytische Aktivität als II und ergibt eine höhere optische Ausbeute.

Wie man aus der Abbild. erkennt, durchläuft die optische Ausbeute kein Maximum, sondern nähert sich mit fortschreitender Reaktion einem Grenzwert, der selbst nachdem alles Phenylglyoxal verschwunden ist, unverändert bleibt. Damit ist eindeutig nachgewiesen, daß die Hydridionen-Wanderung bei der katalytischen Cannizzaro-Reaktion einseitig und irreversibel abläuft; falls auch die rückläufige Reaktion möglich wäre, so müßte sie so langsam verlaufen, daß sie praktisch nicht beobachtet werden kann. Da die Hydridionen-Wanderung bei der intramolekularen Cannizzaro-Reaktion auch dann irreversibel verläuft, wenn kein Carboxylat-Anion entsteht, kann die treibende Kraft dieser Reaktion nicht der Übergang einer Aldehydgruppe in das Carboxylat-Anion sein.

Zugleich ist durch diese Versuche gezeigt, daß die Thiolamine nicht nur eine gleichartige chemisch katalytische Wirkung wie die Glyoxalase I zeigen, sondern darüber hinaus dieser auch in der Fähigkeit der stereospezifischen Katalyse gleichen.

Die asymmetrische Lenkung der intramolekularen Cannizzaro-Reaktion durch einen optisch aktiven Katalysator kann zwei Ursachen haben, zwischen denen sich bisher keine Entscheidung treffen läßt. Katalysator und Phenylglyoxal bilden ein Halbmercaptal; dabei entsteht aus dem C-Atom der Aldehydgruppe ein neues Asymmetriezentrum. Ein optisch aktives Thiolamin kann nun die bevorzugte Bildung eines Antipoden bedingen, was zur Folge hat, daß bei der intramolekularen Hydridionen-Wanderung eine der beiden stereoisomeren Formen des Mandelsäure-methylesters in größerer Menge entsteht. Die Ursache der asymmetrischen Katalyse kann aber auch in folgendem liegen. Die Wasserstoffverschiebung vollzieht sich innerhalb eines Halbmercaptal-Zwitterions⁵⁾. Das Asymmetriezentrum im Katalysator kann aus sterischen Gründen eine der möglichen gegenseitigen Anordnungen von positiver Ammoniumgruppe und negativ induzierter Keto-carbonyl-Gruppe begünstigen, so daß das Hydridion von einer Seite leichter angelagert werden kann als von der anderen. Die erste Möglichkeit erscheint als wahrscheinlicher.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

(+)-*N*-Methyl-*N*-(α -methyl- β -phenyl-äthyl)-cysteamin (I): 15 g (+)-2-Methylamino-1-phenyl-propan⁶⁾ werden mit 6 g Äthylensulfid im Bombenrohr 6 Stdn. auf 90° erhitzt. Nach dem Erkalten wird i. Vak. destilliert. *N*-Methyl-*N*-(α -methyl- β -phenyl-äthyl)-cysteamin siedet bei 146–147°/15 Torr; $[\alpha]_D$: +8.7° (c = 4.9, in Methanol). Ausb. 56% d. Th.

$C_{12}H_{19}NS$ (209.3) Ber. C 68.49 H 9.08 Gef. C 68.41 H 8.86

(-)-*a*-Piperidyl-methylmercaptan (II): 20 g (+)-Piperolinsäure-methylester, $[\alpha]_D$: +11.6° (c = 8.5, in Methanol), in 50ccm absol. Äther gelöst, gibt man unter Kühlung tropfenweise zu einer Lösung von 10g Lithiumaluminiumhydrid in 200ccm Äther. Nachdem alles zugegeben ist, läßt man noch 3 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen und arbeitet nach der Methode von M. L. MIHAJOVIĆ⁷⁾ auf. *a*-Piperidyl-methanol siedet bei 114°/14 Torr; $[\alpha]_D$: -10.7° (c = 14.8, in Methanol).

$C_6H_{13}ON$ (115.2) Ber. C 62.61 H 11.39 Gef. C 62.42 H 11.60

Man löst 22 g *a*-Piperidyl-methanol und 5 g Thioharnstoff in einer Mischung aus 40 ccm 66-proz. Bromwasserstoffsäure und 50ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure und kocht 10 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten läßt man in einer Stickstoffatmosphäre die Lösung von 41 g NaOH in 120ccm Wasser zutropfen, erhitzt unter Stickstoff noch weitere 2 Stdn., hebt dann die organische Schicht ab, äthert die wässr. Phase aus und vereinigt den Äther mit der organischen Phase. Nach dem Trocknen über KOH wird destilliert. *a*-Piperidyl-methylmercaptan siedet bei 104–105°/16 Torr; $[\alpha]_D$: -34.9° (c = 0.15, in Methanol).

$C_6H_{13}NS$ (131.2) Ber. C 54.92 H 10.00 Gef. C 54.70 H 10.13

Asymmetrische Katalyse: 6 Reaktionsansätze von jeweils 10g Phenylglyoxal, gelöst in 80 ccm Methanol, werden unter Reinstickstoff mit 3g Katalysator versetzt. Nach bestimmten Zeitschnitten wird einer der Reaktionsansätze mit 10ccm 2n H_2SO_4 versetzt und das Metha-

5) V. FRANZEN, Chem. Ber. 90, 623 [1957].

6) H. EMDE, Helv. chim. Acta 12, 365 [1929].

7) V. M. MIČOVIĆ und M. L. MIHAJOVIĆ, J. org. Chemistry 18, 1190 [1953].

nol i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen und mit Hydrogensulfatlösung durchgeschüttelt. Nach dem Trocknen wird die Ätherlösung fraktioniert destilliert. Mandelsäure-methylester siedet bei 134–135°/14 Torr; Schmp. 54°. Er wird in Schwefelkohlenstoff gelöst und die Drehung bestimmt ($c = 0.25$). (+)-*Mandelsäure-methylester*, $[\alpha]_D: +214^\circ$, in CS_2 .

Gefundene Werte von $[\alpha]_D$ mit den Katalysatoren I und II

Zeit (Stdn.)	2	4	6	8	24	48
I	+6.0°	+10.6°	+15.4°	+15.8°	+19.4°	+19.2°
II	+0.4°	+ 1.4°	+ 0.8°	+ 1.8°	+ 3.4°	+ 3.8°

KURT HEYNS, HANS PAULSEN, ROLF EICHSTEDT und MANFRED ROLLE

ÜBER DIE GEWINNUNG VON 2-AMINO-ALDOSEN DURCH UMLAGERUNG VON KETOSYLMINEN

Aus dem Chemischen Institut der Universität Hamburg

(Eingegangen am 25. März 1957)

Aus Ketosen und Ammoniak entstehende Ketosylamine wurden auf ihr Verhalten bei der Umlagerung zu 2-Amino-aldosen untersucht. L-Sorbosylamin ist erheblich schwerer umlagerungsfähig als D-Fructosylamin; D-Tagatosylamin lässt sich leichter umlagern, während D-Psicosylamin sich wie D-Fructosylamin verhält. — D-Fructosylamin liefert nur D-Glucosamin neben Spuren D-Mannosamin. Aus D-Tagatosylamin entsteht bevorzugt D-Galaktosamin neben wenig D-Talosamin. L-Sorbosylamin ergibt mit Oxalsäure als Umlagerungskatalysator gleiche Teile L-Gulosamin und L-Idosamin, die an Kohle-Celite-Säulen präparativ getrennt und bezüglich ihrer Konfiguration zugeordnet werden konnten. D-Psicosylamin liefert D-Allosamin und D-Altrosamin.

Aldosen unterscheiden sich in ihrem Reaktionsvermögen gegenüber aromatischen und aliphatischen Aminen erheblich von Ketosen. Eine Glykosylamin-Bildung findet in beiden Fällen statt, jedoch bei der Folgereaktion — der Amadori-Umlagerung der N-Glykoside — zeigt sich ein unterschiedliches Verhalten. Aldosylamine von aromatischen Aminen lagern sich glatt bei Gegenwart katalytischer Mengen von Säure zu 1-Desoxy-1-arylamino-ketosen um¹⁾, während bei aliphatisch N-substituierten Aldosylaminen nur unter besonderen Bedingungen unter dem Einfluß von aktiven Methylengruppen²⁾, Oxalsäure³⁾ oder intramolekular gebundenen Carboxylgruppen⁴⁾ Umlagerungsprodukte isolierbar sind. Ketosen verhalten sich im Vergleich dazu gegenüber. Ketosylamine von aliphatischen Aminen lagern sich meist leicht, zum

1) F. WEYGAND, Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 1259 [1940].

2) J. E. HODGE und C. E. RIST, J. Amer. chem. Soc. 75, 316 [1953].

3) B. HELFERICH und A. PORCK, Liebigs Ann. Chem. 582, 233 [1953].

4) A. ABRAMS, P. H. LOWY und H. BORSOOK, J. Amer. chem. Soc. 77, 4794 [1955]; 78, 3175 [1956]; A. KLEMER und F. MICHEEL, Chem. Ber. 89, 1242 [1956].