

**43. Eine stereospezifische Synthese
von *erythro*-2-Amino-1,3,4-trihydroxy-butan¹⁾**

von J. Kiss²⁾ und F. Sirokmán

(4. XII. 59)

Die Struktur des Sphingosins als *D*-(+)-*erythro*-1,3-Dihydroxy-2-Amino-4-*trans*-octadecen wurde einerseits durch Abbauversuche³⁾, andererseits durch die stereospezifische Synthese von GROB & GADIENT⁴⁾ bewiesen.

In einem der Abbauversuche wurde Triacetylsphingosin ozonisiert und dabei neben anderen Produkten das 3-Amino-2-hydroxy- γ -butyrolacton-hydrochlorid (VI) isoliert^{3c)}.

VI liess sich über Pd-Kohle zum Aldehyd bzw. zu dem schwach linksdrehenden 2-Amino-1,3,4-trihydroxy-butan (V) hydrieren. Dasselbe Aminobutantriol wurde durch katalytische Druckhydrierung aus *D*-*erythro*-2-Amino-3-hydroxy- γ -butyrolacton-hydrochlorid dargestellt. Auf Grund dieser Ergebnisse gehört das Sphingosin als sekundärer Alkohol der Reihe der *D*-Erythrose, als Amin der Reihe der *D*-Aminosäuren an.

Ein weiterer Beweis für die *erythro*-Raumstruktur des Sphingosins würde eine stereospezifische Synthese des Abbauproduktes VI darstellen. Wir beabsichtigten daher, VI folgendermassen aufzubauen: γ -substituierte Crotonsäureabkömmlinge (Ester, Amid, Alkyl-, Dialkyl-amid, Morpholid, ferner γ -Aminocrotonsäurelactam) sollten in ein Epoxyd übergeführt und dieses durch Ammonolyse in die entsprechenden α - und β -Aminosäurederivate übergeführt werden. Die Epoxidierung liess sich jedoch nicht unter milden Bedingungen verwirklichen, weshalb diese Synthese nicht weiterverfolgt wurde.

Es wurde danach versucht, das *erythro*-2-Amino-1,3,4-trihydroxy-butan stereospezifisch aufzubauen. Zu diesem Zweck musste *trans*-1,4-Dihydroxy-2-butene hergestellt werden. Diese Verbindung wollten wir durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid⁵⁾ aus Acetylendicarbonsäure, Fumarsäureester oder γ -Acetoxycroton-säureester gewinnen. Sie entstand aber dabei nur als Nebenprodukte, während 1,4-Dihydroxybutan und ein Polymeres in über 90% Ausbeute isoliert wurden.

¹⁾ Vorgetragen an der Winterversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft, Bern, 28. Februar 1959, Chimia 13, 114 (1959). Die Versuche wurden im Jahre 1954–1955 ausgeführt. Veröffentlicht laut besonderem Beschluss des Redaktionskomitees.

²⁾ Gegenwärtige Adresse: Forschungslaboratorium der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co., AG., Basel.

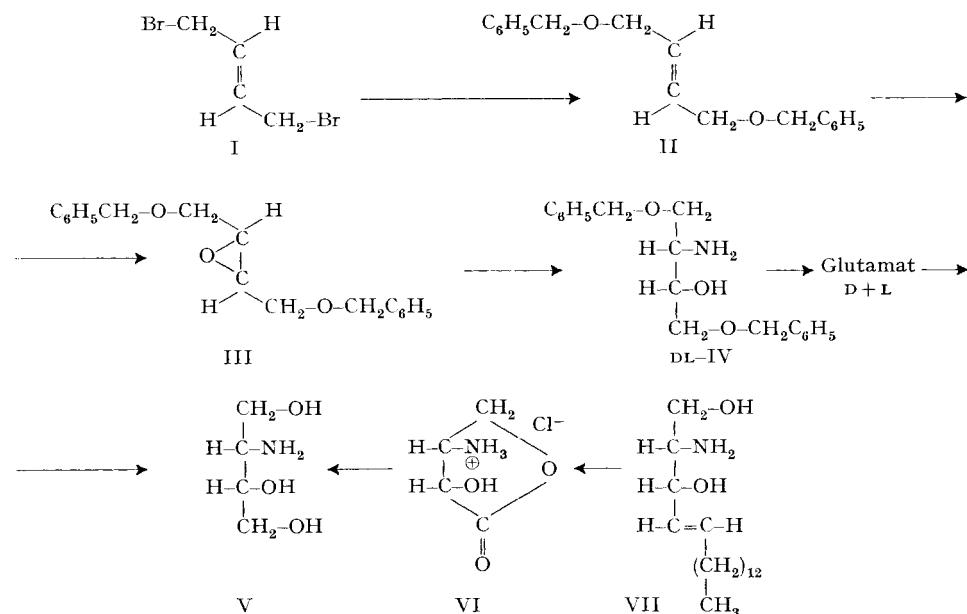
³⁾ a) H. E. CARTER, F. J. GLICK, W. P. NORRIS & G. E. PHILLIPS, J. biol. Chemistry 142, 449 (1942); 170, 285 (1947); b) K. ONO, J. Japan. biochem. Soc. 19, 133 (1947); Chim. acta 44, 10752 (1950); c) J. Kiss, G. FODOR & D. BÁNFI, Helv. 37, 1471 (1954); d) E. KLENK & H. FAILLARD, Z. physiol. Chem. 209, 48 (1955).

⁴⁾ C. A. GROB & F. GADIENT, Helv. 40, 1145 (1957).

⁵⁾ E. BENEDICT & R. RUSSEL, J. Amer. chem. Soc. 73, 5444 (1951).

Durch partielle katalytische Hydrierung mit LINDLAR-Katalysator⁶⁾ entstand aus 1,4-Dihydroxy-2-buten das energiereichere *cis*-1,4-Dihydroxy-2-butens. Den sterischen Verlauf der Reduktion konnte man nicht beeinflussen, weder durch Variation von Substanz-Konzentration, Druck, Temperatur oder Katalysator, noch durch Einführung verschiedener raumerfüllender Substituenten an den Hydroxylgruppen. Aus dem *cis*-1,4-Dihydroxy-2-butens wurde deshalb mittels Phosphortribromid das *cis*-1,4-Dibrom-2-butens hergestellt und dieses thermisch nach PRÉVOST und VALLETT⁷⁾ zu dem gut kristallisierten *trans*-1,4-Dibrom-2-butens isomerisiert.

Aus dem *trans*-Dibromid I wurden das *trans*-2-Butylendiacetat, das Dibenzoat und das Diol dargestellt⁸⁾. Diese Verbindungen zeigten die selbe Resistenz gegen Epoxidierung wie die Crotonsäureabkömmlinge. Die entsprechenden *cis*-1,4-Dihydroxy-1-butens-Derivate konnten auch nicht unter milden Bedingungen mit Phtalmonopersäure oder Benzopersäure epoxydiert werden.



Es wurde nun versucht, die Hinderung der Oxiran-Ringbildung durch Einführung von Äthergruppen auszuschalten. Zu diesem Zweck wurde aus dem *trans*-1,4-Dibrom-2-butens mit Natriumbenzylat der Dibenzyläther des *trans*-1,4-Dihydroxy-2-butens (II) hergestellt. Er konnte leicht mit Phtalmonopersäure bei 0° epoxydiert werden. Das Epoxid III gab mit Ammoniak *d,l*-*erythro*-2-Amino-1,3,4-trihydroxybutan-

⁶⁾ H. LINDLAR, Helv. 35, 446 (1952).

⁷⁾ A. VALLETT, Ann. chim. [12] 3, 644 (1948); C. PRÉVOST & A. LUTZ, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 198, 2264 (1934); 222, 326 (1946).

⁸⁾ Die *trans*-Struktur des Dibenzoates wurde durch Mischkristallbildung mit dem entsprechenden gesättigten Derivat nach BRUNI⁹⁾ wahrscheinlich gemacht.

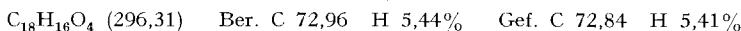
⁹⁾ G. BRUNI & F. GORNI, Atti R. Accad. Lincei, 12 I., 454 (1899); H. KELLER, R. PASTERNAK & H. v. HALBAN, Helv. 29, 512 (1946).

1,4-dibenzyläther¹⁰⁾. Das Racemat ist mit L-Glutaminsäure spaltbar¹¹⁾. Der aus dem bei 186° schmelzenden Glutamat freigesetzte Dibenzyläther (Smp. 61–62°) ergibt nach der katalytischen Debenzylierung dasselbe D-*erythro*-2-Amino-1,3,4-trihydroxybutan vom sp. Drehwert -- 1,92°, welches einerseits aus dem 3-Amino-2-hydroxy-γ-butyrolacton aus Triacetylsphingosin, andererseits aus D-*erythro*-2-Amino-3-hydroxy-γ-butyrolacton durch Reduktion erhalten wurde.

Diese Ergebnisse der stereospezifischen Synthese sind eine weitere Stütze für die Annahme, dass das Sphingosin eine *erythro*-Raumanordnung hat¹²⁾.

Experimenteller Teil¹³⁾

trans-1,4-Dibenzoyloxy-2-butene. 4,28 g (0,02 Mol) *trans*-1,4-Dibrom-2-butene wurden in 150 ml abs. Toluol gelöst und unter Röhren mit 8,64 g (0,06 Mol) fein pulverisiertem, über Phosphorpentoxid getrocknetem Natriumbenzoat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Dampfbad 4 Std. unter Röhren erwärmt. Die abgenutzte Lösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 5,3 g. Smp. 99,5–100°¹⁴⁾.



Das *cis*-1,4-Dibenzoyloxy-2-butene wurde auf demselben Weg aus *cis*-1,4-Dibrom-2-butene und Natriumbenzoat dargestellt. Smp. 67–68°¹⁴⁾.

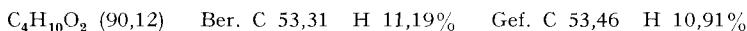


Das 1,4-Dibenzoyloxybutan wurde durch katalytische Hydrierung aus *cis*- bzw. *trans*-1,4-Dibenzoyloxy-2-butene, ferner aus 1,4-Dibenzoyloxy-2-buten, dargestellt. Smp. 82°¹⁴⁾.



trans-Dibenzoyloxy-2-butene gibt, in verschiedenen Mengenverhältnissen mit 1,4-Dibenzoyloxybutan vermischt, das zwischen 82° und 100° schmelzende Eutektikum; dagegen geben die Gemische von *cis*-1,4-Dibenzoyloxy-2-butene und 1,4-Dibenzoyloxybutan zwischen 54° und 62° schmelzende Mischungen⁹⁾.

Reduktion von γ-Acetoxycrotonsäure-äthylester mit Lithiumaluminiumhydrid. 17,2 g (0,1 Mol) γ-Acetoxycrotonsäure-äthylester¹⁵⁾ wurden in 300 ml abs. Äther mit 3,8 g Lithiumaluminiumhydrid 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 10 ml Essigester wurde das Gemisch im Vakuum eingedampft und der Rückstand unter Eiskühlung mit 100 ml 20-proz. Schwefelsäure versetzt; nach Zugabe von 5 ml ges. Ferrrosulfatlösung wurde die wässrige Lösung im Soxhlet-Apparat 24 Std. mit Äther extrahiert. Die über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft und der Rückstand destilliert. Sdp. 102–105°/2 Torr. Ausbeute 1,5 g. $n_D^{20} = 1,4382$. Auf Grund der Brumtitration enthält die Substanz 5–8% Butendiol. Die Hauptmenge ist 1,4-Dihydroxybutan.



Durch weitere Soxhlet-Extraktion mit Äther konnte ein undestillierbares Polymeres aus der wässrig-alkalischen Lösung erhalten werden. Das obige 1,4-Dihydroxybutan ergibt mit Benzoylchlorid in Pyridinlösung das bei 82° schmelzende 1,4-Dibenzoyloxybutan.

Durch Variierung von Konzentration, Lösungsmittel, Temperatur usw., konnte die Ausbeute an Dihydroxybuten nicht erhöht werden. Ähnliche Reduktionsprodukte wurden aus Acetylenedicarbonsäure und Fumarsäureester mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten.

γ-Bromcrotonsäure-dipropylamid. 13,1 g (0,075 Mol) Crotonsäure-dipropylamid (dargestellt aus Crotonsäurechlorid und Dipropylamin in abs. Toluol) wurden in 50 ml Tetrachlormethan

¹⁰⁾ E. L. ELIEL, Steric Effects in Org. Chemistry, S. 112, 1956; E. F. JENNY & C. A. GROB, Helv. 36, 1454 (1953).

¹¹⁾ F. H. RADKE, R. B. REARING & S. W. FOX, J. Amer. chem. Soc. 76, 2801 (1954).

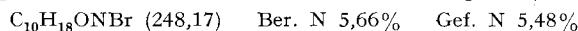
¹²⁾ H. E. CARTER, D. SHAPIRO & J. B. HARRISON, J. Amer. chem. Soc. 75, 1007, 4705 (1953).

¹³⁾ Alle Sdp. und Smp. sind nicht korrigiert.

¹⁴⁾ J. HAMONET, Bull. Soc. chim. France [3] 33, 523 (1905).

¹⁵⁾ N. J. LEONARD & E. H. BURK, J. Amer. chem. Soc. 72, 2542 (1950).

gelöst und mit 13,8 g (0,077 Mol) N-Bromsuccinimid versetzt. Nach 4 Std. Kochen unter Rückfluss wurde die Lösung auf 0° gekühlt, das ausgeschiedene Succinimid abgenutscht und mit 20 ml Tetrachlormethan nachgewaschen. Die vereinigten Tetrachlormethan-Lösungen wurden mit wenig Wasser ausgewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum abgedampft und das zurückbleibende Öl destilliert. Sdp. 128°/5 Torr. Ausbeute 7,1 g.



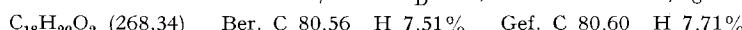
γ-Phtalimidocrotonsäure-äthylester. 18,4 g (0,1 Mol) Phtalimidkalium und 21,6 g (0,1 Mol) γ-Bromcrotonsäure-äthylester wurden in 150 ml Isoamyläther 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Das ausgeschiedene Kaliumbromid wurde abgenutscht und die Lösung im Vakuum auf ca. 40 ml eingedampft. Bei 0° schied sich ein Öl aus, welches mit Benzol extrahiert wurde. Die Benzol-lösung wurde eingedampft und der Rest aus Diamyläther umkristallisiert. Ausbeute 12,5 g. Glänzende Blättchen, Smp. 94–95°.



γ-Aminocrotonsäure-lactam. 4,72 g (0,02 Mol) γ-Phtalimidocrotonsäure-äthylester und 2 g (0,04 Mol) Hydrazinhydrat wurden in 50 ml Methanol 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Zu der abgekühlten Lösung wurden 50 ml 1N Salzsäure gegeben und 30 Min. weitererwärm. Nach dem Filtrieren wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum auf ca. 30 ml eingedampft und bei 0° stehengelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute 0,89 g. Farblose Nadeln. Smp. 83–84°. Die Substanz löst sich spontan in 1N Natriumhydroxyd. Bei 105° verliert sie ihr Kristallwasser und der Smp. erhöht sich auf 142°¹⁶⁾.



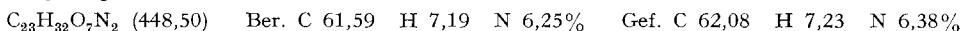
trans-1,4-Dibenzoyloxy-2-but-en. 4,6 g (0,2 Atom) Natrium wurden in 40 ml abs. Benzylalkohol gelöst und mit 50 ml abs. Dioxan verdünnt. Zu dieser Lösung wurden 21,4 g (0,1 Mol) *trans*-1,4-Dibrom-2-but-en gegeben. Nach dem Ablauf der exothermen Reaktion wurde das Reaktionsgemisch 3 Std. auf 100° erwärmt, rasch abgekühlt und das ausgeschiedene Kaliumbromid abgenutscht. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 100 ml Tetrachlormethan gelöst und mit Wasser ausgewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels destilliert die Substanz als farbloses Öl bei 203–205°/5 Torr. $n_{D}^{20} = 1,5519$. Ausbeute 25,6 g.



trans-1,4-Dibenzoyloxy-2-but-en-epoxyd. 8,1 g (0,03 Mol) *trans*-1,4-Dibenzoyloxy-2-but-en wurden in 120 ml Äther gelöst, welcher 10,6 g Phtalmonopersäure enthielt. Die Lösung wurde bei 0° stehengelassen und die Verminderung der Persäure titrimetrisch verfolgt. Nach 60 Std. war die Persäurekonzentration konstant geworden. Die ausgeschiedene Phtalsäure wurde abgenutscht und die Lösung mit 100 ml 15-proz. Natriumhydrogensulfat-Lösung und danach dreimal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Die Lösung wurde über Calciumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und das zurückbleibende Rohprodukt im Vakuum destilliert. Farbloses Öl, Sdp. 236 bis 238°/2 Torr. $n_{D}^{20} = 1,5480$.



dl-erythro-2-Amino-1,3,4-trihydroxybutan-1,4-dibenzyläther. 5,8 g (0,021 Mol) *trans*-1,4-Dibenzoyloxy-2-but-en-epoxyd wurden mit 30 ml 14-proz. methanolischem Ammoniak 3 Std. im Bombenrohr auf 100° erwärmt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde im Vakuum eingedampft; 3,1 g des Rohproduktes wurden in 40 ml Methanol gelöst und in der Wärme mit einer Lösung von 1,47 g L-Glutaminsäure in 30 ml heissem Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Min. unter Rückfluss gekocht, dann mit Tierkohle entfärbt. Die Lösung wurde bei Zimmertemperatur 14 Std. stehengelassen und die ausgeschiedenen Glutaminsäurekristalle abgenutscht. Das Filtrat wurde im Vakuum bei 40° eingedampft und der Rückstand durch Eindampfen mit abs. Alkohol entwässert. Das zurückbleibende Öl wurde in 30 ml heissem Methanol gelöst und die ungelöste Glutaminsäure abgenutscht. Nach Eindampfen der Methanol-Lösung blieb ein Öl zurück, welches mit 40 ml kaltem Äther digeriert wurde. Die ausgefallenen weissen Kristalle wurden abgenutscht und mit eiskaltem Methanol und Äther gewaschen. Ausbeute 0,8 g. Smp. 140–176°.



¹⁶⁾ W. LANGENBECK & H. BOER, Chem. Ber. 84, 526 (1951).

Das Diastereomerengemisch wurde in 20 ml heissem Methanol gelöst und 20 ml Äther zugegeben. Nach ca. 10 Min. begann die Ausscheidung von weissen Kristallen. Die Lösung wurde 24 Std. bei 0° stehengelassen, die Kristalle abgenutscht und mit einigen ml Äther nachgewaschen. Ausbeute 0,32 g, Smp. 186–190°. Dieses Produkt erwies sich als ein Gemisch von Glutaminsäure und Glutamat. Es ist nur teilweise in Methanol löslich (die Glutaminsäure ist unlöslich in Methanol). Nach Zugabe von Äther zerfällt das Glutamat wieder teilweise.

Die erste Methanol-Äther-Mutterlauge wurde im Vakuum eingedampft und das zurückbleibende Öl mit Äther verrieben. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgenutscht und mit Äther gewaschen. 0,38 g weisse Kristalle vom Smp. 145–147°.

$C_{23}H_{32}O_7N_2$ (448,50) Ber. C 61,59 H 7,19 N 6,25% Gef. C 61,63 H 7,34 N 6,39%

Die Äther-Waschlauge wurden vereinigt und im Vakuum auf ca. 2–3 ml eingedampft. Die ausgeschiedenen glänzenden Tafeln wurden abgenutscht und aus Äther umkristallisiert. Ausbeute 76 mg, Smp. 61–62°, $[\alpha]_D^{20} = +4,32^\circ$ ($c = 0,3$ in Alkohol).

$C_{18}H_{22}O_3N$ (301,37) Ber. C 71,73 H 7,69 N 4,65% Gef. C 71,52 H 7,64 N 4,70%

Katalytische Debenzylierung. 75 mg der Substanz von Smp. 61–62° wurden in 30 ml abs. Methanol gelöst und mit 0,1 g Pd-Kohle hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Wassermenge wurde die Lösung abfiltriert und das zurückbleibende Öl aus dem Kugelrohr destilliert. Ausbeute 23,1 mg. Sdp. 220–225° (Badtemperatur)/2 Torr. $[\alpha]_D^{20} = -1,92^\circ$ ($c = 0,03$ in 1N HCl).

$C_4H_{11}O_3N$ (121,14) Ber. C 39,66 H 9,15 N 11,56% Gef. C 39,47 H 9,40 N 11,49%

Die *Analysen* wurden in der Mikroanalytischen Abteilung des Organisch-chemischen Institutes der Universität Szeged ausgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

Das linksdrehende *erythro*-2-Amino-1,3,4-trihydroxy-butan wurde auf folgendem stereospezifischen Weg synthetisiert: Das aus dem *trans*-1,4-Dibenzylloxy-2-buten (II) dargestellte *trans*-Epoxyd III gibt durch Ammonolyse *dl-erythro*-2-Amino-1,3,4-trihydroxy-butan-1,4-dibenzyläther (IV), welcher mit L-Glutaminsäure gespalten wurde. Das durch Hydrogenolyse gebildete *D-erythro*-2-Amino-1,3,4-trihydroxybutan ist identisch mit dem aus Triacetylsphingosin durch Ozonabbau und nachfolgende Reduktion erhaltenen Präparat.

Organisch-chemisches Institut der Universität Szeged (Ungarn).

44. Selektive Reduktionen mit Lithium-*tri-tert.-butoxy-aluminiumhydrid* in der Cardenolid- und der Bufadienolid-Reihe

6. Mitteilung über Reaktionen mit Mikroorganismen¹⁾

von Ch. Tamm

(4. XII. 59)

Bei den Cardenoliden und Bufadienoliden stößt die selektive Reduktion von C=C-Doppelbindungen und Carbonylgruppen, die sich am Steroidgerüst befinden, auf erhebliche Schwierigkeiten, da die üblichen Reduktionsmittel sowohl den Butenolidring (α,β -ungesättigtes γ -Lacton) wie auch den Hexadienolidring ($\alpha,\beta; \gamma,\delta$ -ungesättigtes δ -Lacton) in der Regel bedeutend rascher angreifen. Aus diesem Grunde sind

¹⁾ 5. Mitt.: Ch. TAMM & A. GUBLER, Helv. 42, 473 (1959).