

Fritz Micheel und Walter Dammert

Kondensationsprodukte aus Fluor-trimesinsäure-trimethylester und α -Amino- β -hydroxy-Verbindungen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)

(Eingegangen am 4. Februar 1967)

Die Formeln des bei der Einwirkung von Diazomethan auf das Lacton des *N*-[6-Carboxy-2.4-bis-methoxycarbonyl-phenyl]-DL-serins (**5a**) entstehenden Pyrazolin- (**8**) und des daraus unter Stickstoffabspaltung gebildeten Cyclopropan-Derivates (**7**) konnten durch Abbau und unabhängige Synthesen erhärtet werden. — Es wurden weitere α -Amino- β -hydroxy-Verbindungen **1** mit Fluor-trimesinsäure-trimethylester (**12**) kondensiert und untersucht. Die aus den Kondensationsprodukten des DL-Threonins und des β -Phenyl-DL-serins hergestellten Esterlactone (**6b**, **6c**) gingen bei der Behandlung mit Diazomethan durch β -Eliminierung in *N*-substituierte α -Amino-crotonsäure- (**11b**) bzw. α -Amino-zimtsäureester (**11c**) über.

Im Laufe der Untersuchungen über die Kondensationsprodukte des Fluor-trimesinsäure-trimethylesters (**12**) mit Aminosäuren¹⁾ erhielten wir bei der Veresterung des Lactons des *N*-[6-Carboxy-2.4-bis-methoxycarbonyl-phenyl]-DL-serins (**5a**) oder bei der Umsetzung des Methylesters (**6a**) mit überschüssiger äther. Diazomethan-Lösung in Methanol überraschend ein Pyrazolin, das in siedendem Methanol unter Stickstoffabspaltung in ein Cyclopropan-Derivat überging; diesen beiden Verbindungen wurden die Formeln **8** und **7** zugeschrieben²⁾.

Struktur **8** konnte nun leicht durch Abbau und Identifizierung der Bruchstücke bewiesen werden. Durch Behandlung mit Chlorwasserstoff in ätherischer Lösung gelang die Eliminierung des 2.4.6-Tris-methoxycarbonyl-anilino-Restes und damit die Spaltung in Pyrazol-carbonsäure-(3)-methylester (**9**) und Amino-trimesinsäure-trimethylester (**10**). **9** war identisch mit synthetisiertem Material, dargestellt auf dem von *v. Auwers*³⁾ für den Äthylester angegebenen Weg aus Acrylsäure-methylester und Diazomethan über die Stufe des Pyrazolin-carbonsäure-(3)-methylesters. **10** entsprach der schon von *Quilico*⁴⁾ beschriebenen Verbindung. Die Struktur **7** wurde bewiesen durch Vergleich mit dem veresterten Kondensationsprodukt aus 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure-(1)-hydrochlorid (**4**) und Fluor-trimesinsäure-trimethylester (**12**).

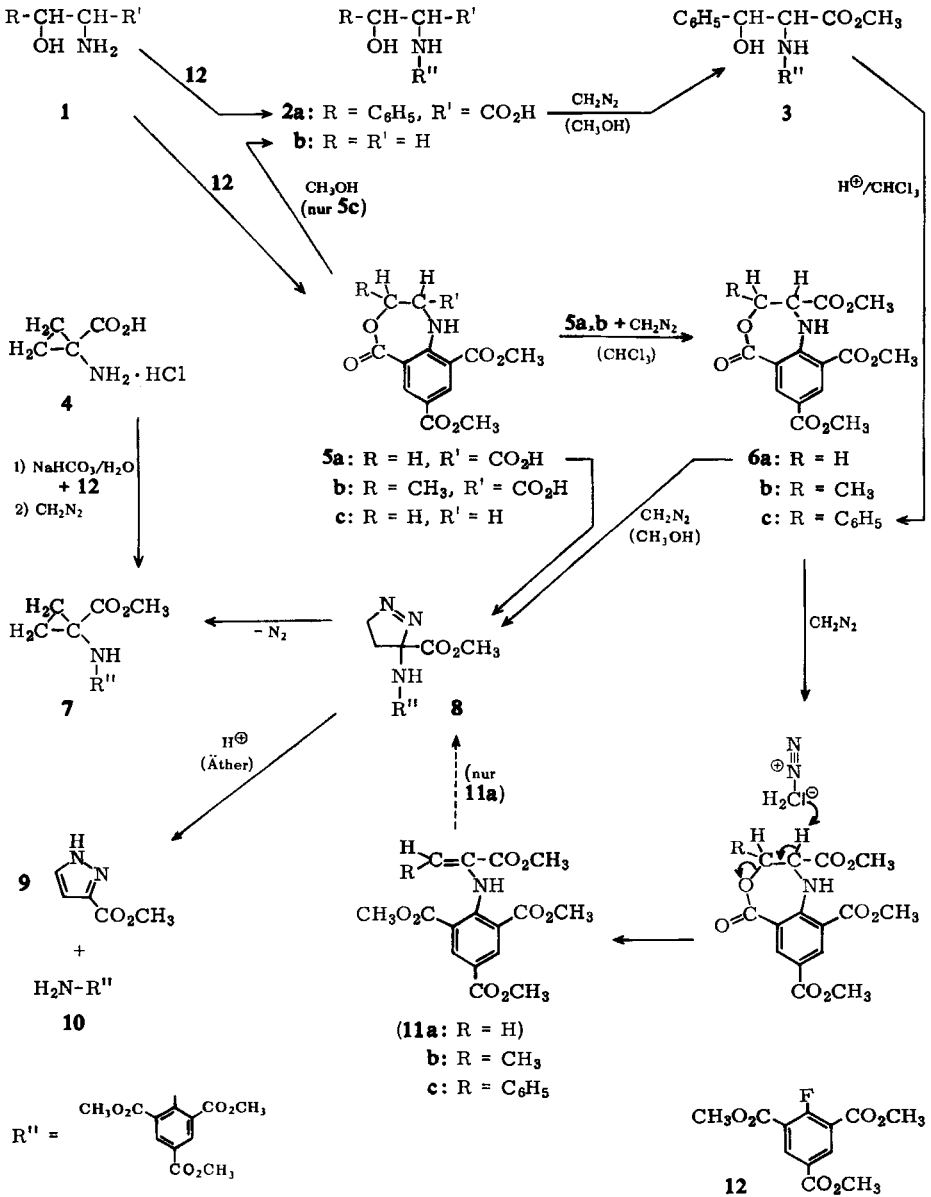
Um den bei der Einwirkung des Diazomethans auf Lactone von der Art des DL-Serin-Derivates **6a** vorliegenden Reaktionsablauf näher zu untersuchen, wurden verschiedene α -Amino- β -hydroxy-Verbindungen **1** mit **12** kondensiert. Neben dem schon beschriebenen Kondensationsprodukt mit DL-Threonin (**5b**)²⁾ stellten wir auch die Derivate des β -Phenyl-DL-serins und des Äthanolamins her.

1) F. Micheel und W. Busse, Chem. Ber. 90, 2049 (1957); 91, 985 (1958).

2) F. Micheel, O. Eickenscheidt und I. Zeidler, Chem. Ber. 98, 3520 (1965).

3) K. v. Auwers und E. Cauer, Liebigs Ann. Chem. 470, 285 (1929).

4) A. Quilico, C. Cardini und F. Piozzi, Gazz. chim. ital. 83, 179 (1953).



Während sich das Kondensationsprodukt mit Äthanolamin entsprechend den DL-Serin- und DL-Threonin-Verbindungen schon bei der Herstellung im alkalischen Medium zu **5c** lactonisierte, erfolgte bei der Umsetzung von β -Phenyl-DL-serin mit **12** keine Lactonisierung.

Es gelang jedoch, die entstandene β -Hydroxy-Verbindung (**2a**), nach Veresterung mit Diazomethan zu **3**, durch 14tägiges Aufbewahren in chlorwasserstoff-gesättigtem absol. Chloroform in das Lacton (**6c**) zu überführen.

Das aus **5b** durch Veresterung mit Diazomethan in Chloroform in Gegenwart von wenig Methanol erhaltene Lacton des *N*-[6-Carboxy-2.4-bis-methoxycarbonyl-phenyl]-DL-threonin-methylesters (**6b**) und die entsprechenden β -Phenyl-DL-serin- (**6c**) und Äthanolamin-Derivate (**5c**) wurden in Methanol oder Methanol/Chloroform bei Raumtemperatur mit einem Überschuß an Diazomethan umgesetzt.

Unter diesen Bedingungen trat bei **5c** eine solvolytische Aufspaltung des Lacton-Ringes ein. Die Methanolyse führte zur β -Hydroxy-Verbindung **2b**. Eine Mitwirkung des Diazomethans bei der Ringöffnung konnte ausgeschlossen werden, da die unter gleichen Bedingungen in absol. Methanol eintretende Solvolyse ebenfalls **2b** liefert.

Auch bei der Behandlung der DL-Threonin- (**6b**) und β -Phenyl-DL-serin-Derivate (**6c**) mit Diazomethan in Methanol/Chloroform kam es in langsamer Reaktion zur Öffnung des Lacton-Ringes. Es wurden jedoch keine β -Hydroxy-Verbindungen gebildet, sondern *N*-substituierte α -Amino-crotonsäure- (**11b**) und α -Amino-zimtsäure-ester (**11c**).

Die Struktur **11b** wurde bewiesen durch Hydrierung zu α -[2.4.6-Tris-methoxycarbonyl-anilino]-buttersäure-methylester und durch Abbau in verd. Natronlauge bei 100° zu α -Oxo-buttersäure und Amino-trimesinsäure (**10**).

Die Entstehung der ungesättigten Verbindungen **11b** und **11c** wird durch einen E2-Mechanismus gedeutet. Das nucleophile Diazomethan löst den zur Estergruppe α -ständigen Wasserstoff ab, während am β -Kohlenstoffatom gleichzeitig der anionische Substituent, das Lacton-Sauerstoffatom, austritt und methyliert wird.

Nimmt man bei dieser Betrachtungsweise auch für die Umsetzung des DL-Serin-Derivates **6a** mit Diazomethan zunächst die Bildung eines substituierten Acrylsäureesters an, so wird dieser mit überschüssigem Diazomethan in 1.3-dipolarer Addition zum entsprechenden Pyrazolin (**8**) weiterreagieren, während die substituierten Crotonsäure- und Zimtsäureester **11b**, **11c** wegen der β -Substituenten an ihren Doppelbindungen die 1.3-dipolare Addition nur sehr viel langsamer eingehen, so daß sie unter den gewählten Reaktionsbedingungen als Hauptprodukte isoliert werden können.

Das vom Äthanolamin abgeleitete Derivat **5c** ist wegen des Fehlens von acidem Wasserstoff einer β -Eliminierung nicht zugänglich; in absol. Methanol stellt sich ein Solvolyse-Gleichgewicht zwischen **5c** und **2b** ein.

Beschreibung der Versuche

Spaltung von 3-[2.4.6-Tris-methoxycarbonyl-anilino]- Δ^1 -pyrazolin-carbonsäure-(3)-methylester (8) in 9 und 10: In eine Suspension von 608 mg **8** in 100 ccm Äther wird bis zur Auflösung des Produktes *Chlorwasserstoff* eingeleitet (10–15 Min.). Man beläßt 1 Stde. bei Raumtemp., saugt dann den kristallinen Niederschlag ab und wäscht mit Äther. Aus Essigester/Äther/Petroläther (1 : 1 : 1) Schmp. 141.5–142.5°, Ausb. (Rohprodukt) 170 mg (88%) *Pyrazol-carbonsäure-(3)-methylester (9)*,

$C_5H_6N_2O_2$ (126.1) Ber. C 47.62 H 4.80 N 22.22 Gef. C 47.70 H 4.83 N 22.24

Aus dem Filtrat von **9** werden durch Abkühlen, Einengen usw. 5–6 Kristallfraktionen abgeschieden. Die Fraktionen mit einem Schmp. $> 180^\circ$ werden aus Methanol umkristallisiert. Farbloser kristalliner *Amino-trimesinsäure-trimethylester (10)*. Schmp. 190°, Ausb. 290 mg (68%).

$C_{12}H_{13}NO_6$ (267.2) Ber. N 5.24 Gef. N 5.18

1-[2.4.6-Tris-methoxycarbonyl-anilino]-cyclopropan-carbonsäure-(1)-methylester (7): 975 mg (3.6 mMol) *Fluor-trimesinsäure-trimethylester (12)*, 500 mg (3.6 mMol) *1-Amino-cyclopropan-carbonsäure-(1)-hydrochlorid (4)*⁵⁾ und 1.23 g (14.4 mMol) *NaHCO₃* werden in 36 ccm Methanol/Wasser (1 : 1) 6.5 Stdn. auf 65° erhitzt. Nach dem Einengen und Aufnehmen mit wenig Wasser fällt man mit verd. Salzsäure einen Sirup aus, der bald fest und aus Methanol umkristallisiert wird. Farbloses kristallines Produkt. Schmp. 187–189°. Ausb. 760 mg (60%).

500 mg der so dargestellten *Säure* werden in 30 ccm Methanol/Chloroform (1 : 2) mit äther. *Diazomethan*-Lösung verestert. Man arbeitet auf und kristallisiert dreimal aus Methanol um. Farbloses, gut kristallines Produkt, Schmp. 149°, Ausb. 360 mg (69%), identisch mit dem durch Zersetzung von **8** erhaltenen Produkt²⁾.

Lacton des 2-[6-Carboxy-2.4-bis-methoxycarbonyl-anilino]-äthanol-(1) (5c): 200 mg (3.3 mMol) *Äthanolamin*, 900 mg (3.3 mMol) **12** und 560 mg (6.6 mMol) *NaHCO₃* werden in 20 ccm Methanol/Wasser (1 : 1) unter Rühren 6.5 Stdn. auf 65° erhitzt. Nach dem Abkühlen im Eisbad saugt man das kristalline Produkt ab und kristallisiert aus Methanol/Chloroform (5 : 2) um. Gelbliche Nadeln, Schmp. 205–207°, Ausb. 690 mg (80%).

$C_{13}H_{13}NO_6$ (279.2) Ber. C 55.91 H 4.70 N 5.02 Gef. C 55.71 H 4.70 N 4.97

β -Phenyl-N-[2.4.6-tris-methoxycarbonyl-phenyl]-DL-serin (2a): 664 mg (3.3 mMol) *β -Phenyl-DL-serin*⁶⁾, 900 mg (3.3 mMol) **12** und 840 mg (10 mMol) *NaHCO₃* werden in 30 ccm Methanol/Wasser (1 : 1) unter Rühren 6.5 Stdn. auf 65° erhitzt. Man dampft zur Trockene ein, nimmt mit 15 ccm Wasser auf und säuert mit verd. Salzsäure an. Es fällt ein gelblicher Sirup, der langsam kristallin wird. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol/Chloroform (6 : 1) farbloses Pulver. Schmp. 196–198° (Zers.), Ausb. 500 mg (35%).

$C_{21}H_{21}NO_9$ (431.4) Ber. C 58.46 H 4.91 N 3.25 $3OCH_3$ 21.56
Gef. C 57.96 H 4.90 N 3.25 OCH_3 21.54

β -Phenyl-N-[2.4.6-tris-methoxycarbonyl-phenyl]-DL-serin-methylester (3): 2.0 g **2a** werden in 250 ccm absol. Methanol suspendiert, mit einer aus 10 g *N-Nitroso-N-methyl-harnstoff* bereiteten, destillierten und über KOH scharf getrockneten äther. *Diazomethan*-Lösung versetzt und bei 0° 12 Stdn. stehengelassen. Nach Aufarbeiten erhält man aus Methanol kleine würfelige Kristalle. Schmp. 149–150.5°, Ausb. 1.23 g (59%).

$C_{22}H_{23}NO_9$ (445.4) Ber. C 59.34 H 5.21 N 3.14 $3OCH_3$ 27.83
Gef. C 59.60 H 5.41 N 3.12 OCH_3 28.36

⁵⁾ C. Ingold, S. Sako und J. Thorpe, J. chem. Soc. [London] 1922, 1189.

⁶⁾ M. O. Forster und K. A. N. Rao, J. chem. Soc. [London] 1926, 1949.

Lacton des N-[6-Carboxy-2.4-bis-methoxycarbonyl-phenyl]-DL-threonin-methylesters (6b): Zu 6.4 g **5b**²⁾ in 315 ccm Chloroform/Methanol (20 : 1) fügt man eine aus 8 g *N*-Nitroso-*N*-methyl-harnstoff bereitete äther. *Diazomethan*-Lösung und läßt 12 Stdn. bei 0° stehen. Aus der Lösung des nach dem Aufarbeiten erhaltenen gelbbraunen Sirups in 350 ccm Methanol/Chloroform (6 : 1) kristallisiert **6b** in farblosen Nadeln. Schmp. 176—178°, Ausb. 5.3 g (80%).

C₁₆H₁₇NO₈ (351.3) Ber. C 54.70 H 4.88 N 3.99 3 OCH₃ 26.47

Gef. C 55.10 H 4.78 N 3.86 OCH₃ 26.43

Lacton des β-Phenyl-N-[6-carboxy-2.4-bis-methoxycarbonyl-phenyl]-DL-serin-methylesters (6c): Eine Lösung von 1.0 g **3** in 160 ccm absol. Chloroform wird mit *Chlorwasserstoff* gesättigt und 14 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Man engt dann zur Trockene ein, nimmt mit 30 ccm Äther auf und saugt nach 1 Stde. das ausgefallene Produkt ab. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Chloroform/Äther (5 : 1) erhält man **6c** als farbloses kristallines Pulver. Schmp. 204—205°, Ausb. 645 mg (69.4%).

C₂₁H₁₉NO₈ (413.4) Ber. C 61.01 H 4.63 N 3.39 3 OCH₃ 22.50

Gef. C 60.97 H 4.77 N 3.24 OCH₃ 22.19

2-[2.4.6-Tris-methoxycarbonyl-anilino]-äthanol-(1) (2b): 500 mg **5c** werden in 50 ccm absol. *Methanol* bei Raumtemp. mit dest. äther. *Diazomethan*-Lösung (aus 3 g *N*-Nitroso-*N*-methyl-harnstoff) und 2 Tage später erneut mit *Diazomethan*-Lösung (aus 10 g *N*-Nitroso-*N*-methyl-harnstoff) versetzt. Nach 2 Wochen wird zur Trockene eingeeengt und das Gemisch von **2b** und **5c** dünnschichtchromatographisch (Kieselgel H, Benzol/Cyclohexan/Pyridin/Chloroform (10 : 9 : 1 : 1)) aufgetrennt. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Chloroform/Methanol/Benzin (2 : 4 : 1) erhält man feine farblose Nadeln. Schmp. 128—129°, Ausb. 50 mg (9%).

C₁₄H₁₇NO₇ (311.3) Ber. C 54.02 H 5.51 N 4.50 Gef. C 53.89 H 5.45 N 4.56

α-[2.4.6-Tris-methoxycarbonyl-anilino]-crotonsäure-methylester (11b): Zu einer Suspension von 1.0 g **6b** in 150 ccm Methanol gibt man eine dest. äther. *Diazomethan*-Lösung (aus 12 g *N*-Nitroso-*N*-methyl-harnstoff). Die nach 20 Stdn. bei Raumtemp. entfärbte Lösung wird erneut mit der gleichen *Diazomethan*-Menge versetzt und 2 Tage stehengelassen. Nach Einengen kristallisiert man aus Methanol/Wasser (1 : 1) und löst anschließend aus Tetrachlorkohlenstoff/Ligroin um. Gelbe kugelige Kristallaggregate. Schmp. 94—96°, Ausb. 400 mg (38%).

C₁₇H₁₉NO₈ (365.3) Ber. C 55.89 H 5.24 N 3.83 4 OCH₃ 33.96

Gef. C 55.72 H 5.17 N 3.81 OCH₃ 34.00

α-[2.4.6-Tris-methoxycarbonyl-anilino]-zimtsäure-methylester (11c): Zu 200 mg **6c** in 60 ccm absol. Chloroform/absol. *Methanol* (1 : 1) wird an 2 Tagen je eine dest. äther. Lösung von *Diazomethan* aus 2.5 g *N*-Nitroso-*N*-methyl-harnstoff gegeben und anschließend der Ansatz noch 3 Tage bei 0° aufbewahrt. Man filtriert, engt zur Trockene ein und kristallisiert aus Cyclohexan/Benzol (1 : 1) um. Gelbes kristallines Pulver. Schmp. 164—166°, Ausb. 141 mg (68%).

C₂₂H₂₁NO₈ (427.4) Ber. C 61.81 H 4.95 N 3.28 4 OCH₃ 29.01

Gef. C 61.78 H 4.95 N 3.31 OCH₃ 28.51