

## SUMMARY

The structure of the antibiotic verrucarin E ( $C_7H_9O_2N$ ) is shown to be that of 2-hydroxymethyl-4-acetyl-pyrrole (1).

Institut für Organische Chemie  
der Universität Basel

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 9. Mitteilung: E. FETZ, B. BÖHNER & CH. TAMM, *Helv.* **48**, 1669 (1965).  
 [2] J. GUTZWILLER, R. MAULI, H. P. SIGG & CH. TAMM, *Helv.* **47**, 2234 (1964).  
 [3] J. GUTZWILLER & CH. TAMM, *Helv.* **48**, 157 (1965); W. ZÜRCHER, J. GUTZWILLER & CH. TAMM, *Helv.* **48**, 840 (1965).  
 [4] A. T. MCPHAIL & G. A. SIM, *Chem. Commun.* **1965**, 350.  
 [5] J. GUTZWILLER & CH. TAMM, *Helv.* **48**, 177 (1965).  
 [6] B. BÖHNER, E. FETZ, E. HÄRRI, H. P. SIGG, CH. STOLL & CH. TAMM, *Helv.* **48**, 1079 (1965).  
 [7] CH. TAMM *et al.*, spätere Mitteilung.  
 [8] E. HÄRRI, W. LOEFFLER, H. P. SIGG, H. STÄHELIN, CH. STOLL, CH. TAMM & D. WIESINGER, *Helv.* **45**, 839 (1962).  
 [9] W. O. GODTFREDSSEN & S. VANGEDAL, *Proc. chem. Soc.* **1964**, 188.  
 [10] M. E. RÜSCH & H. STÄHELIN, *Arzneimittel-Forschung* **15**, 893 (1965).  
 [11] Vgl. L.-J. BELLAMY, *The Infra-Red Spectra of Complex Molecules*, London, New York 1954, p. 212ff.  
 [12] J. COHEN, J. DALY & H. KNY, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 2184 (1960).  
 [13] Vgl. S. STERNHELL, *Rev. pure appl. Chemistry (Australia)* **14**, 15 (1964).  
 [14] A. TREIBS & H. SCHERRER, *Liebigs Ann. Chem.* **577**, 139 (1952); **589**, 188 (1954).  
 [15] H. FISCHER & J. KLARER, *Liebigs Ann. Chem.* **450**, 181 (1926); H. FISCHER & H. ORTH, *Die Chemie des Pyrrols*, Leipzig 1936, Bd. **7**, S. 46.  
 [16] H. FISCHER & G. STANGLER, *Liebigs Ann. Chem.* **459**, 81 (1927).  
 [17] A. R. KATRITZKY, *Quart. Rev.* **13**, 353 (1959).  
 [18] G. R. DUNCAN, *J. Chromatography* **8**, 27 (1962).  
 [19] Vgl. E. STAHL, «Dünnschichtchromatographie», Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1962; K. RANDEATH, «Dünnschichtchromatographie», Verlag Chemie, Weinheim 1962.  
 [20] G. LUZ, *Phytopathol. Z.* **7**, 589 (1934).  
 [21] Vgl. W. SIMON & W. TOMLINSON, *Chimia* **14**, 305 (1960); CH. CHYLEWSKI & W. SIMON, *Helv.* **47**, 515 (1964).  
 [22] D. COOK, *Canad. J. Chemistry* **41**, 8 (1963).

#### 41. Synthese und Eigenschaften von Aziridincarbonsäureestern

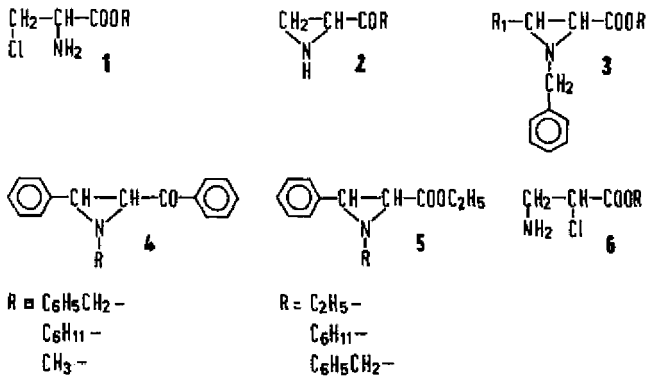
von E. Kyburz, H. Els, St. Majnoni, G. Englert, C. von Planta, A. Fürst  
und Pl. A. Plattner

(8. X. 65)

Vor mehreren Jahren ist von unserer Arbeitsgruppe eine einfache Synthese des Antibiotikums Cycloserin entwickelt worden, das direkt durch Einwirkung von Hydroxylamin auf  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäure-methylester (1, R = CH<sub>3</sub>) erhalten wurde [1]. Das Ausgangsmaterial 1 musste aber aus dem relativ schwer zugänglichen Serin über mehrere Stufen hergestellt werden.

Bei der Suche nach einfacheren Synthesen von 1 dachten wir an die Verwendung der 2-Aziridincarbonsäureester (2), die zu Beginn unserer Arbeiten noch unbekannt

waren<sup>1)</sup>. Beschrieben waren dagegen N-benzylierte Ester vom Typus **3**, die von STOLBERG [3], in Anlehnung an die Arbeiten von CROMWELL [4], hergestellt worden waren. CROMWELL seinerseits hatte in einer Reihe von Veröffentlichungen über die Herstellung und die Eigenschaften von aromatisch substituierten Aziridinketonen **4** berichtet, während entsprechende Ester **5** von MOUREU [5] eingehend untersucht worden sind.



ŠORM *et al.* [6] versuchten die Ester vom Typus **3** ( $\text{R}_1 = \text{H}$ ), die aus den leicht erhältlichen  $\alpha, \beta$ -Dibrompropionsäureestern hergestellt werden können, für die Synthese von Cycloserin zu benützen. Die Substituenten am N-Atom (Benzyl bzw. Benzhydryl) erwiesen sich jedoch als ungeeignet, denn sie liessen sich nicht ohne Zerstörung der Cycloserinmolekel entfernen. Erst die Verwendung des sauer leicht abspaltbaren Trityl-Restes führte zum Ziel, doch benötigte diese Variante wieder Serin als Ausgangsmaterial und war zudem stufenreich, denn der N-Trityl-aziridine-carbonsäure-methylester liess sich nicht ausgehend vom  $\alpha, \beta$ -Dibrompropionsäure-methylester herstellen. Die Verwendung der Aziridine-carbonsäureester scheint uns aber nur sinnvoll, wenn man diese unter Umgehung des Serins aus billigen Ausgangsmaterialien gewinnen kann.

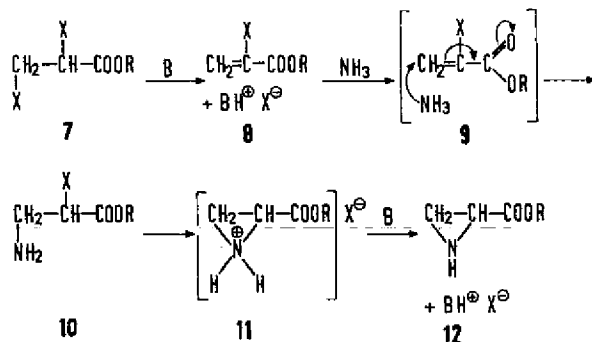
Etwa gleichzeitig mit unseren Arbeiten, die mit einer Patentanmeldung ihren Abschluss fanden [7], ist der 2-Aziridine-carbonsäure-äthylester von GUNDERMANN [2] erstmals beschrieben worden, wobei ein relativ umständlicher und wenig ergiebiger Syntheseweg, der über  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-propionsäureester (**6**) führt, besprochen wurde.

Bei der Planung der Experimente haben wir uns auf die Arbeiten von MOUREU [5] über den Verlauf der Reaktion von  $\alpha, \beta$ -Dibrom-dihydrozimtsäureestern mit primären Aminen, die zu den Aziridine-estern **5** führt, gestützt. Danach entsteht bei der Umsetzung von  $\alpha, \beta$ -Dihalogenpropionsäureestern (**7**) mit einer beliebigen Base durch  $\beta$ -Elimination zunächst der entsprechende  $\alpha$ -Halogen-acrylsäureester **8**, der ebenfalls als Ausgangsmaterial dienen kann. Die folgende Anlagerung von Aminen an das  $\beta$ -C-Atom ist mit einer Enolisierung des ungesättigten Esters verknüpft (**9**), die durch polare Lösungsmittel begünstigt werden kann. Eine solche Addition ist im allgemeinen exotherm, d. h. dass die besten Ausbeuten bei tiefen Temperaturen er-

<sup>1)</sup> Inzwischen ist der 2-Aziridine-carbonsäure-äthylester (**2**,  $\text{R} = \text{OC}_2\text{H}_5$ ), wie später erwähnt, von GUNDERMANN [2] beschrieben worden.

reicht werden. Das  $\alpha$ -Halogen- $\beta$ -amino-Derivat **10** wird anschliessend durch eine intramolekulare Substitution in eine Immonium-Verbindung **11** übergeführt, für deren Stabilisierung zum Aziridinderivat **12** durch Abspaltung eines Protons, eine Base vorhanden sein muss, die stärker ist als Aziridin. Ein Vergleich der  $pK_a$ -Werte zeigt, dass Aziridin eine relativ schwache Base ist: Anilin 4,58; Aziridin 8,01; Ammoniak fl. 9,25; Benzylamin 9,34; Cyclohexylamin 10,68; Triäthylamin 10,74.

Nach diesen Überlegungen schien in unserem Fall die Verwendung von flüssigem oder von konzentriertem wässrigem Ammoniak den Anforderungen am besten zu entsprechen. Beim Entschluss, flüssiges Ammoniak zu verwenden, spielte die bequeme Handhabung und leichte Regenerierbarkeit desselben eine Rolle.



Voraussetzung war natürlich, dass die Anlagerung von Ammoniak an den  $\alpha$ -Halogenacrylester bei  $-33^\circ$  noch schnell genug erfolgt. Einen positiven Hinweis dafür gaben die Arbeiten von MORSCH [8] und McELVAIN [9]. Diese Autoren haben Acrylsäure-methyl- und -äthylester mit flüssigem Ammoniak behandelt und dabei ein Gemisch sekundärer und tertiärer Amine erhalten. Auch in unserem Fall konnte die Bildung sekundärer und tertiärer Amine nicht *a priori* ausgeschlossen werden. Sie trat jedoch glücklicherweise nicht in Erscheinung.

Bei unseren Versuchen benutzten wir vorerst den käuflichen  $\alpha, \beta$ -Dichlorpropionsäure-methylester. Nach der Umsetzung desselben mit flüssigem Ammoniak (3 Std.) konnte nur  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-propionsäureamid isoliert werden. Das bedeutet, dass in flüssigem Ammoniak 1) die Methylestergruppe in eine Amidgruppe übergeführt wird und 2) die  $\beta$ -Elimination, sowie die Anlagerung des Ammoniaks an das  $\alpha$ -Chloracryl-Derivat stattgefunden hat, dass aber die interne nucleophile Substitution (Ringbildung) ausgeblieben ist. Da bekanntlich bei  $S_N2$ -Reaktionen primäre oder sekundäre Alkylchloride 30–40mal langsamer reagieren als die entsprechenden Bromide, verwendeten wir in den weiteren Versuchen den leicht zugänglichen  $\alpha, \beta$ -Dibrompropionsäure-methylester. Nach einer Reaktionszeit von 3–4 Std. wurde das Ammoniak unter leichter Erwärmung abgeblasen. Es gelang, den Aziridincarbonsäureester (**2**, R = OCH<sub>3</sub>) in schlechter Ausbeute (8%) zu isolieren. Daneben hatte sich vor allem das feste Amid **2** (R = NH<sub>2</sub>) gebildet, das nur schwer vom Ammoniumbromid getrennt werden kann. Durch Verwendung der Äthyl-, *n*-Butyl- bzw. Isopropyl-ester der  $\alpha, \beta$ -Dibrompropionsäure liess sich die Amidbildung weitgehend unterdrücken, so dass die entsprechenden Aziridincarbonsäureester in 35–45, 40 bzw. über 80% Ausbeute erhalten werden konnten. Diese Befunde stehen in Übereinstim-

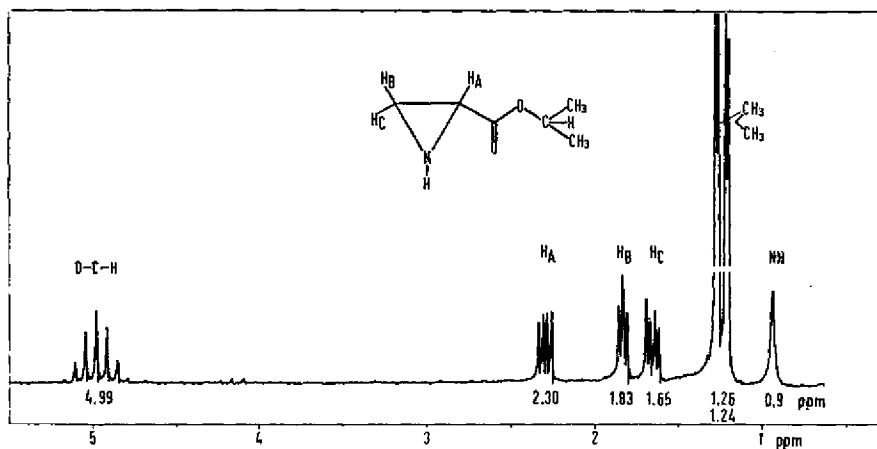
mung mit den Beobachtungen von GORDON [10] und McARNETT [11], welche die Ammonolyse von Milchsäureestern untersuchten.

Auf die gleiche Weise gelang die Herstellung des homologen 3-Methyl-2-aziridin-carbonsäure-äthylesters (Stereochemie nicht untersucht) in 44% Ausbeute aus  $\alpha,\beta$ -Dibrombuttersäure-äthylester.

Auf Grund der Erfahrungen mit den Bromestern wurde auch die Reaktion mit Chlorestern erneut überprüft. Durch Erhöhung der Temperatur liess sich die relative Trägheit des Chloratoms überwinden. Versuche im Autoklaven bei 30° ergaben auch aus  $\alpha,\beta$ -Dichlorpropionsäure-isopropylester in ca. 11% Ausbeute die Aziridin-Verbindung. Dies steht in Übereinstimmung mit den Resultaten GUNDERMANN's [2], der Aziridincarbonsäure-äthylester durch Erhitzen von  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-propionsäureester in Triäthanolamin mit ca. 20% Ausbeute erhielt. Im Laboratorium ist aber die vorher beschriebene Verwendung der viel leichter reagierenden Bromester vorzuziehen.

Verwendet man in Analogie zu den Arbeiten von STOLBERG [3] mit Ammoniak gesättigte Lösungsmittel wie Äther, Benzol, Chloroform, Tetrahydrofuran usw., so bleibt die Reaktion bei den  $\alpha$ -Chlor- bzw.  $\alpha$ -Brom-acrylestern stehen. Bei der Verwendung von polaren Lösungsmitteln wie Methanol, Alkohol und Wasser kann die Bildung des Aziridinringes in Übereinstimmung mit YUKAWA [12] zwar festgestellt werden, die Ausbeuten sind indessen sehr niedrig.

Die Aziridincarbonsäureester sind in den gebräuchlichen Lösungsmitteln leicht löslich, besonders in den lipophilen, mit denen sie aus wässrigen Lösungen extrahiert werden können. In reinem Zustand lassen sie sich auch bei gewöhnlichem Druck unzersetzt destillieren, neigen aber stark zur Polymerisation, die sehr heftig verlaufen kann. Sie kann durch katalytische Säuremengen induziert werden und tritt beim Destillieren in Gegenwart von salzhaltigen oder nicht vollständig umgesetzten Rückständen bei Temperaturen oberhalb 80° explosionsartig auf. (Auch das einfache



100 MHz Protonenresonanz-Spektrum von 2-Aziridincarbonsäure-isopropylester, aufgenommen an einem VARIAN-Kernresonanzspektrometer (Typ HA 100) in Hexachlorbutadien-Lösung, mit Tetramethylsilan als internem Standard.

Aziridin polymerisiert sich in Gegenwart von kleinen Mengen Chloräthylamin sehr heftig [13].)

Zur Bestätigung der Konstitution von Aziridincarbonsäureestern eignet sich das Kernresonanzspektrum besonders gut. Die Abbildung auf S. 362 zeigt als Beispiel das P. R.-Spektrum von **12** ( $R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

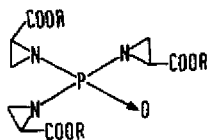
In Übereinstimmung mit der Konstitution wurden folgende Signale beobachtet: Isopropylgruppe: 4,99 ppm (1 H; Septett); 1,24 und 1,26 ppm (6 H; 2 Dubletts). Aziridinring: (*ABC*-Spektrum, vgl. Figur) 2,30 ppm (1 H; Quartett); 1,83 ppm (1 H; Quartett); 1,65 ppm (1 H; Quartett). NH: 0,9 ppm. Die Analyse 1. Ordnung des *ABC*-Spektrums ergab die folgenden Absolutwerte für die Kopplungskonstanten:  $J_{AB}$  (*cis*) =  $5,2 \pm 0,3$  Hz;  $J_{AC}$  (*trans*) =  $2,8 \pm 0,2$  Hz;  $J_{BC}$  (*gem*) =  $2,1 \pm 0,2$  Hz. Diese Werte liegen in der zu erwartenden Größenordnung, vgl. [14] [15]. Hinsichtlich der Vorzeichen der Kopplungskonstanten läge zunächst die Annahme nahe, dass die vicinalen Kopplungen  $J_{AB}$  und  $J_{AC}$  (positiv) umgekehrtes Vorzeichen besitzen wie die geminale Kopplung  $J_{BC}$  (negativ), wie dies für gesättigte organische Verbindungen mit  $sp^3$ -hybridisiertem Kohlenstoff bekannt ist. Durch Doppelresonanzexperimente («spin tickling») wurde jedoch neuerdings bewiesen [15] [16], dass bei Aziridinen und Oxiranen insofern ein Sonderfall vorliegt, als alle Kopplungskonstanten gleiches Vorzeichen aufweisen, die geminale Kopplung also vermutlich ebenfalls positiv ist.

Wir haben entsprechende Doppelresonanzexperimente an der genannten Verbindung durchgeführt, welche in Übereinstimmung mit den Literaturangaben eindeutig gleiche Vorzeichen der vicinalen und geminalen Kopplungen ergaben.

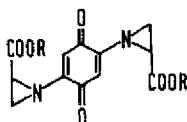
Das abgebildete Spektrum ist mit Ausnahme der Lage und Schärfe des NH-Signals zwischen  $30^\circ$  und  $120^\circ$  unabhängig von der Temperatur. Das gleiche gilt für das Spektrum in  $\text{CS}_2$  zwischen  $-40^\circ$  und  $30^\circ$ . Das bedeutet, dass die Stickstoffinversion im gesamten Temperaturbereich hinreichend schnell erfolgt.

Im UV.-Spektrum weist 2-Aziridincarbonsäure-isopropylester ein Absorptionsmaximum bei  $188,5 \pm 1$  nm,  $\epsilon = 4790 \pm 360$  ( $c = 1,5$  g/l in Cyclohexan)<sup>2)</sup> auf.

Da der Aziridinring in neutralem und alkalischem Milieu ziemlich beständig ist, lässt sich die Estergruppe selektiv zur Reaktion bringen. So erhielt man durch Verseifung des Isopropylesters mit Natriumäthylat das Natriumsalz der Aziridincarbonsäure, das aber wegen seiner starken Hygroskopizität nicht in ganz reiner Form isoliert werden konnte. Die Lithium- und Silber-Salze sind von GUNDERMANN [17] beschrieben worden. Ferner ergab die Behandlung des Methylresters mit methanolischer Ammoniaklösung praktisch quantitativ das bereits erwähnte Amid.



13



14

<sup>2)</sup> Aufgenommen mit einem BECKMAN-Spektrophotometer BK 2A unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre.

Auch die Substitution am N-Atom ist ohne Ringöffnung möglich, wie die Herstellung des N-Benzoyl-Derivates unter SCHOTTEN-BAUMANN-Bedingungen oder die Bildung des Phosphoramids **13** mit Phosphoroxychlorid in Gegenwart von Triäthylamin zeigen. Ebenfalls wie beim Aziridin selbst verläuft die Anlagerung der 2-Aziridincarbonsäure-ester an *p*-Benzochinon **14** [18].

Charakteristisch für den Aziridinring ist die überaus leichte Ringöffnung unserer Ester mit nucleophilen Reagentien in sauren Medien. Behandelt man den Äthylester **2** ( $R = OC_2H_5$ ) mit Salzsäure, so erhält man ein Gemisch von  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlorpropionsäure-äthylester (**1**,  $R = C_2H_5$ ) und  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-propionsäure-äthylester (**6**,  $R = C_2H_5$ ) dessen Zusammensetzung u. a. vom verwendeten Lösungsmittel abhängig ist (vgl. Tab. 1).

Tabelle 1. %-Gehalt an  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-propionsäure-äthylester<sup>3)</sup> (**6**,  $R = C_2H_5$ ) von mit HCl behandeltem 2-Aziridincarbonsäure-äthylester (**2**,  $R = OC_2H_5$ )

Lösungsmittel:	Petroläther	Benzol	Äther	Chloroform	Alkohol	Wasser (37% HCl)
% <b>6</b>	48	45	58	37	41	26

Die Ringöffnung kann als nucleophile Substitution entweder nach einem  $SN^1$ - oder nach einem  $SN^2$ -Mechanismus erfolgen. Als Zwischenstufe ist ein Äthylenimmonium-Ion (**11**) anzunehmen. Man kann sich vorstellen, dass im Falle der  $SN^1$ -Reaktion, die durch polare Lösungsmittel begünstigt wird, eher die von uns gewünschten  $\beta$ -Chlor-Verbindungen entstehen. Die Tabelle 1 zeigt, dass bei Verwendung wässriger Salzsäure tatsächlich am wenigsten  $\alpha$ -Chloresther **6** gebildet wird.

Wird der Aziridincarbonsäure-isopropylester (**2**,  $R = OCH(CH_3)_2$ ) mit Salzsäure behandelt, dann erhält man in unpolaren Lösungsmitteln weniger  $\alpha$ -Chlor-Derivat (siehe Tab. 2), was möglicherweise auf sterischer Hinderung durch die Estergruppe beruht (Unterdrückung der  $SN^2$ -Reaktion am  $\alpha$ -Kohlenstoff). Bemerkenswert ist jedenfalls, dass unter Bedingungen, welche die  $SN^1$ -Reaktion besonders begünstigen,

Tabelle 2. %-Gehalt an  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-propionsäure-isopropylester<sup>3)</sup> (**6**,  $R = CH(CH_3)_2$ ) von mit HCl behandeltem 2-Aziridincarbonsäure-isopropylester (**2**,  $R = OCH(CH_3)_2$ )

Lösungsmittel	% <b>6</b>	Papierchromatogramm <sup>5)</sup>
Petroläther	40	stark verunreinigt
Benzol	28–31	stark verunreinigt
Tetrachlorkohlenstoff	36	
Chloroform	24–31	verunreinigt
Methylenchlorid <sup>6)</sup>	30–33	
1,2-Dichloräthan	28	
Trichloräthan	55	
Alkohol	39–48	verunreinigt
Wasser (37% HCl)	38	ca. 2% Verseifung

<sup>3)</sup> Der Gehalt an **6** ( $R = C_2H_5$ ) wurde in einer Probe des rohen Gemisches nach CROMWELL [19] auf leicht modifizierte Weise bestimmt: 100 mg des trockenen Gemisches wurden in 10 ml Aceton-Alkohol-(1:1) gelöst, mit 0,6 ml 3N alkoholischer Salzsäure versetzt und nach Zugabe von 16 ml 0,2N Kaliumjodid-Lösung in Aceton-Alkohol-(1:1) 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Titration des freigesetzten Jodes erfolgte mit 0,03N Natriumthiosulfat-Lösung (1 ml entspricht 2,82 mg  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-propionsäure-äthylester-hydrochlorid).

nämlich bei der Reaktion mit Wasser in perchlorsaurer Lösung, der Isopropylester in ca. 90-proz. Ausbeute in Serin übergeführt werden konnte. Diese praktisch einheitliche Ringöffnung bedeutet eine einfache und ergiebige Synthese dieser Aminosäure<sup>4)</sup>.

Bei der Behandlung von 2-Azidincarbonsäure-äthylester mit Salzsäure bei 0° in Alkohol wurde ein kristallines Produkt vom Smp. 40° isoliert, welches als das Hydrochlorid des Azidincarbonsäureesters anzusehen ist. Es zersetzte sich spontan nach ca. 15 Min. Stehen im Exsikkator.

Mit der Synthese der Azidincarbonsäureester aus  $\alpha,\beta$ -Dibrompropionsäureestern und deren Ringöffnung zu  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäureestern ist es gelungen, die Synthese des racemischen Cycloserins auf ein 3stufiges, technisch gut durchführbares Verfahren zu reduzieren. Überdies sind die Azidincarbonsäureester dank ihrer leichten Zugänglichkeit und vielseitigen Reaktionsfähigkeit interessante Synthese-Bausteine.

### Experimenteller Teil

a) 2-Azidincarbonsäure-methylester und 2-Azidincarbonsäure-amid. In einem Sulfierkolben, versehen mit Rührwerk, Tropftrichter und Trockeneiskühler, wurden 1,2 l Ammoniak kondensiert. Nach Zugabe von 2,5 g N-Phenyl-2-naphtylamin als Stabilisator wurden 74 g  $\alpha,\beta$ -Dibrompropionsäure-methylester unter stetigem Rühren zugetropft. Dann wurde weiter gerührt, bis die totale Reaktionszeit 3 Std. betrug<sup>7)</sup>. Der Kühler wurde entfernt und das Ammoniak abgedampft, wobei das Reaktionsgefäß mit einem «Föhns» leicht erwärmt wurde. Der Eindampfrückstand wurde mit 600 ml Acetonitril extrahiert und durch Filtration vom Ammoniumbromid befreit. Das Filtrat wurde eingedampft (Vakuum, 40° Badtemperatur) und der Rückstand mit 2mal 200 ml Äther ausgezogen. Nach Eindampfen des Äthers wurden 5,3 g eines dünnflüssigen Öls erhalten, welches nach Zugabe von 100 mg N-Phenyl-2-naphtylamin unter Stickstoff destilliert wurde. Bei 65–75°/11 Torr destillierten 2,3 g (7,6%) eines fast farblosen Öles<sup>8)</sup>;  $d^{20} = 1,1181$ ;  $n_D^{20} = 1,4405$ ; Sdp. 142–143°/Atmosphärendruck.

$C_4H_7O_2N$  (101,10) Ber. C 47,52 H 6,98 N 13,86% Gef. C 47,61 H 7,00 N 13,83%

Der ätherunlösliche Rückstand kristallisierte aus Methanol-Äther, Smp. 116–118°.

$C_4H_8O_2N_2$  (102,10) Ber. C 41,85 H 7,02% Gef. C 41,80 H 6,77%

Nach der Entstehungsweise dürfte eindeutig das 2-Azidincarbonsäure-amid vorliegen. Bei der Umsetzung des Methylesters in methanolischer Ammoniaklösung ist die Amidbildung quantitativ.

b) 2-Azidincarbonsäure-äthylester. In einer Apparatur wie unter a) beschrieben wurde 1 l Ammoniak kondensiert. Nach Zugabe von 1 g N-Phenyl-2-naphtylamin wurde unter stetigem

<sup>4)</sup> Eine ähnlich verlaufende Ringöffnung von 1-Benzyl-3-methyl-2-azidincarbonsäure-isopropylester zu N-Benzyl-threonin und N-Benzyl-allothreonin wurde von PROSTENIK [20] beschrieben.

<sup>5)</sup> Laufmittel Butanol-Eisessig-Wasser-(4:1:1). Sichtbarmachung: Ninhydrin-Collidin-Reagens.

<sup>6)</sup> Präparativ günstig. Nach Eindampfen des flüssigen Ammoniaks kann der Rückstand damit ausgezogen werden, anschliessend wird gasförmiges HCl direkt eingeleitet. Zur präparativen Trennung der isomeren Hydrochloride kann die verschiedene Löslichkeit in Aceton ausgenützt werden. Das  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäure-isopropylester-hydrochlorid ist darin praktisch unlöslich.

<sup>7)</sup> Eine 3stdg. Reaktionszeit lieferte in einer Reihe von Versuchen die besten Ausbeuten. Die Variation der Eintropfzeit hatte keinen spürbaren Effekt auf die Ausbeuten. Sie betrug in der Regel 30–40 Min.

<sup>8)</sup> Der Rückstand darf nicht über 85° erhitzt werden, auch darf keine Luft in den noch heissen Kolben eintreten; es kann sonst zu einer heftigen Verpuffung kommen.

Rühren 80 g  $\alpha$ -Bromacrylester<sup>9)</sup> zugetropft (Eintropfzeit 25 Min.). Nach einer totalen Reaktionszeit von 5 Std. wurde der Kühler entfernt und wie unter a) zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde in 750 ml Äther und 150 ml gesättigter Kochsalzlösung aufgenommen. Die wässrige Phase wurde noch 2mal mit 250 ml Äther ausgezogen und die über Natriumsulfat getrockneten Auszüge bei 40° im Vakuum eingedampft. Es wurden 27 g eines dünnflüssigen Öls erhalten, welches unter Stickstoff destilliert wurde. Bei 53–54°/11 Torr destillierten 19,5 g (38%) eines farblosen Öls;  $d_{20}^{20} = 1,0592$ ;  $n_D^{20} = 1,4370$ ; Sdp. 159°/Atmosphärendruck.

$C_6H_9O_2N$  (115,12) Ber. C 52,16 H 7,88 N 12,17% Gef. C 51,96 H 7,81 N 12,39%

Pikrat: Smp. 90–91°.

$C_{11}H_{12}O_9N_4$  (344,22) Ber. C 38,38 H 3,51 N 16,28% Gef. C 38,78 H 3,39 N 16,08%

Das Hydrochlorid (Smp. ca. 40°) zersetzt sich spontan unter Bildung von ca. 60%  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-propionsäure-äthylester.

c) 2-Aziridincarbonensäure-propylester. Wie unter a) beschrieben wurden 2 l Ammoniak kondensiert. Nach Zugabe von 1,6 g N-Phenyl-2-naphtylamin wurde innert 45 Min. 191 g  $\alpha, \beta$ -Dibrompropionsäure-propylester zugetropft. Nach 3 Std. wurde wie unter a) beschrieben aufgearbeitet. Die Hauptfraktion von 10,5 g destillierte bei 70–71°/14 Torr (VIGREUX-Kolonnen);  $n_D^{20} = 1,4387$ .

$C_8H_{11}O_2N$  (129,15) Ber. C 55,78 H 8,59 N 10,85% Gef. C 55,80 H 8,59 N 11,04%

d) 2-Aziridincarbonensäure-isopropylester. – 1. Aus  $\alpha, \beta$ -Dibrompropionsäure-isopropylester. Wie unter a) beschrieben wurden 1,2 l Ammoniak kondensiert. Während 1 $\frac{1}{4}$  Std. wurden unter ständigem Rühren 82 g  $\alpha, \beta$ -Dibrompropionsäure-isopropylester zugetropft. Nach total 3 $\frac{1}{4}$  Std. wurde eingedampft und der Rückstand in 500 ml Äther und 200 ml gesättigter Kochsalzlösung aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit 2mal 500 ml Äther ausgezogen und die vereinigten Ätherextrakte über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen im Vakuum bei 40° verblieben 37 g Öl, welches nach Zugabe von 500 mg N-Phenyl-2-naphtylamin wie unter a) in Stickstoffatmosphäre destilliert wurde. Nach einem geringen Vorlauf (0,1 g, Sdp. 30–32°/12 Torr,  $n_D^{20} = 1,4348$ ) wurde als Hauptfraktion 29,4 g (76%) eines klaren, dünnflüssigen Öls erhalten, Sdp. 52–53°/12 Torr;  $n_D^{20} = 1,4350$ .

$C_8H_{11}O_2N$  (129,15) Ber. C 55,78 H 8,59 N 10,85% Gef. C 55,72 H 8,58 N 10,90%

2. Aus  $\alpha, \beta$ -Dichlorpropionsäure-isopropylester. In einem Autoklaven wurden 93 g  $\alpha, \beta$ -Dichlorpropionsäure-isopropylester und 1 l Ammoniak (100%) bei 30° 90 Min. geschüttelt. Dann wurde das Ammoniak so schnell wie möglich durch leichtes Erwärmen mit einem «Föhn» abgeblasen. Aufarbeitung wie unter a). Man erhielt 7,4 g (11%) 2-Aziridincarbonensäure-isopropylester, welcher gaschromatographisch identisch war mit dem unter d1) erhaltenen Produkt.

e) 2-Aziridincarbonensäure-n-butylester. In 500 ml flüssigem Ammoniak wurden unter Rühren während 20 Min. 40 g  $\alpha, \beta$ -Dibrompropionsäure-n-butylester eingetropft. Nach total 4 $\frac{1}{2}$  Std. wurde wie unter d) aufgearbeitet. Das erhaltene Öl wurde nach Zugabe von 100 mg N-Phenyl-2-naphtylamin unter Stickstoff destilliert. Bei 83–84°/13 Torr destillierten 8,7 g (44%) 2-Aziridincarbonensäure-n-butylester als farbloses Öl;  $n_D^{20} = 1,4400$ .

f) 3-Methyl-2-aziridincarbonensäure-äthylester. Es wurden wie unter a) 1,2 l Ammoniak kondensiert. Dazu wurden unter Rühren 82 g  $\alpha, \beta$ -Dibrombuttersäure-äthylester zugetropft (Eintropfzeit ca. 10 Min.). Nach 40 Min. wurde wie unter a) aufgearbeitet. Der ölige Rückstand wurde nach Zugabe von 500 mg N-Phenyl-2-naphtylamin unter Stickstoff destilliert. Bei 75–77°/12 Torr destillierten 17 g (44%) reiner 3-Methyl-2-aziridincarbonensäure-äthylester;  $d_{20}^{20} = 1,0562$ ;  $n_D^{20} = 1,4630$ .

$C_8H_{11}O_2N$  (129,15) Ber. C 55,78 H 8,59 N 10,85% Gef. C 55,37 H 8,48 N 10,14%

g) 1-Benzoyl-2-aziridincarbonensäure-äthylester. 11 g 2-Aziridincarbonensäure-äthylester wurden in 150 ml Wasser gelöst, mit 16,8 g Natriumhydrogencarbonat versetzt und auf 0° gekühlt. Darauf

<sup>9)</sup> Versuche, die mit  $\alpha, \beta$ -Dibrompropionsäure-äthylester ausgeführt wurden, gaben gleichwertige Ausbeuten. Da die Verwendung von  $\alpha$ -Bromacrylsäureestern keine Ausbeuteverbesserung brachte, wurden in späteren Versuchen immer die entsprechenden  $\alpha, \beta$ -Dibrompropionsäureester verwendet.



tropfte man unter Rühren 14 g Benzoylchlorid zu und rührte weitere 30 Min. bei 0°. Die Reaktionslösung wurde 3mal mit je 400 ml Äther ausgezogen, die vereinigten ätherischen Auszüge 2mal mit je 300 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der Äther im Vakuum abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde unter Stickstoff destilliert. Bei 98–102°/0,001 Torr destillierten 15,8 g (75%) reiner 1-Benzoyl-2-aziridincarbonensäure-äthylester;  $n_D^{21,5} = 1,5328$ .

$C_{12}H_{13}O_3N$  (219,22) Ber. C 65,74 H 5,98 N 6,39% Gef. C 65,70 H 6,01 N 6,56%

h) 1,1'-(3,6-Dioxo-1,4-cyclohexadien-1,4-ylen)-bis-(2-aziridincarbonensäure-äthylester) (14;  $R = C_2H_5$ ). 1 g *p*-Benzochinon und 1,1 g 2-Aziridincarbonensäure-äthylester wurden in 20 ml Alkohol gelöst und 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Die dunkelrote Lösung wurde gekühlt, 2 Std. bei 2° stehengelassen und dann filtriert. Es wurden 800 mg rote Kristalle erhalten, die nach 2maliger Kristallisation aus Essigester 200 mg analysenreines Produkt lieferten; Smp. 178–179° (Zers.).

$C_{16}H_{18}O_6N_2$  (334,32) Ber. C 57,48 H 5,43 N 8,38% Gef. C 57,55 H 5,30 N 8,38%

i) 1,1'-(3,6-Dioxo-1,4-cyclohexadien-1,4-ylen)-bis-(2-aziridincarbonensäure-isopropylester) (14,  $R = CH(CH_3)_2$ ). 54 g *p*-Benzochinon wurden in 1 l absolutem Alkohol gelöst und unter ständigem Rühren tropfenweise mit 64,5 g 2-Aziridincarbonensäure-isopropylester versetzt. Die Temperatur stieg dabei auf 35°, und die Lösung färbte sich dunkel. Über Nacht wurde sie im Kühlschrank bei 5° stehengelassen, der entstandene Niederschlag filtriert, heiss in 500 ml Essigester gelöst, mit Darco G-60 behandelt, durch Speedex filtriert und zur Kristallisation über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Es wurden 17,5 g reines, orange gefärbtes Produkt erhalten; Smp. 178–180°.

$C_{18}H_{22}O_6N_2$  (362,37) Ber. C 59,66 H 6,12 N 7,73% Gef. C 60,00 H 5,95 N 7,64%

k) 1,1',1''-Phosphinylidin-tris-(2-aziridincarbonensäure-isopropylester) (13,  $R = CH(CH_3)_2$ ). Zu einer Lösung von 7,7 g 2-Aziridincarbonensäure-isopropylester und 6,0 g Triäthylamin in 30 ml Benzol wurden im Verlaufe einer Std. unter ständigem Rühren 3 g Phosphoroxychlorid in 10 ml Benzol zugegeben. Nach weiteren 4 Std. wurde der sich bildende Niederschlag abgentscht. Er bestand aus Triäthylamin-hydrochlorid (8,8 g; Theorie 8,2 g). Das Filtrat wurde nun durch 2,9 g Aluminiumoxid (Akt. III, neutral) filtriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde 2 Tage bei 0,01 Torr getrocknet. Es wurden 6 g honigähnliche Substanz erhalten.

$C_{18}H_{30}O_7N_3P$  (431,43) Ber. P 7,19 N 9,74% Gef. P 7,34 N 9,58%

l) DL-Serin aus 2-Aziridincarbonensäure-isopropylester. 2,58 g 2-Aziridincarbonensäure-isopropylester wurden in 5 ml Wasser gelöst und zu 2,9 g 70-proz. Perchlorsäure in 20 ml Wasser getropft. Das Gemisch wurde 1½ Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand in Alkohol aufgenommen und die Lösung mit Lithiumhydroxidlösung auf pH 7 gestellt. Das sich anfänglich ausscheidende Harz wurde sofort entfernt, worauf sich ein hellbraunes, kristallines Pulver abschied. Es wurden 1,8 g Material erhalten, welches im Papierchromatogramm zur Hauptsache Serin anzeigte, mit geringen Mengen von Isoserin und Glycin als Verunreinigungen. Es wurden somit 86% DL-Serin aus 2-Aziridincarbonensäure-isopropylester gewonnen.

m)  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-propionsäure-amid-hydrochlorid und -methylester-hydrochlorid. In einer Apparatur wie unter a) beschrieben wurde 1 l Ammoniak kondensiert. Unter ständigem Rühren wurden 78 g  $\alpha$ , $\beta$ -Dichlorpropionsäure-methylester langsam zum Ammoniak getropft. Nach einer Reaktionszeit von 3 Std. wurde eingedampft. Bei 0° wurde der Rückstand mit 150 ml vorgekühlter, 20-proz. äthanolischer Salzsäure versetzt. Nach 15 Std. wurde das Reaktionsgemisch unter Rühren mit 250 ml absolutem Alkohol versetzt und anschliessend filtriert. Der Filterrückstand (hauptsächlich  $NH_4Cl$ ) wurde 3mal mit wenig siedendem absolutem Alkohol ausgezogen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Es wurden 44,2 g Rohprodukt erhalten, welches aus Alkohol 11,7 g  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-propionsäureamid-hydrochlorid, Smp. 145–146°, lieferte.

$C_3H_8ON_2Cl_2$  Ber. C 22,64 H 5,04 Cl- 22,28 Cl 44,55%  
(159,02) Gef. „ 22,56 „ 4,41 „ 22,03 „ 44,30%

Das obige Amid (32 g) wurde 4 Std. in 300 ml Methanol, unter fortwährendem Einleiten von Chlorwasserstoff, unter Rückfluss gekocht. Darauf wurde auf 150 ml eingengt und von ausgefallenem Ammoniumchlorid filtriert. Das Filtrat wurde zur Trockne eingengt, der Rückstand in 35 ml absolutem Methanol aufgenommen, filtriert und das Filtrat mit 300 ml absolutem Äther versetzt.

Beim Abkühlen auf  $-15^{\circ}$  schied sich 21 g (64%) kristallines  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-propionsäure-methylester-hydrochlorid ab; Smp.  $101-103^{\circ}$ .

$C_4H_9O_2NCl_2$  (174,04) Ber. C 27,59 H 5,21% Gef. C 27,56 H 5,18%

n)  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-propionsäure-amid-hydrochlorid aus  $\alpha$ -Chloracrylsäure-methylester. In einem 3,5-l-Sulfierkolben wurden 2 l Ammoniak kondensiert. Nun wurden innert 30 Min. 260 g  $\alpha$ -Chloracrylsäure-methylester zugegeben. Nach 3 Std. wurde das Ammoniak wie unter a) abgedampft. Der Rückstand wurde in 250 ml absolutem Alkohol suspendiert und nach Abkühlen auf  $0^{\circ}$  mit 570 ml 30-proz. alkoholischer Salzsäure versetzt. Es wurde noch 1 Std. auf  $0^{\circ}$  gekühlt, dann über Nacht stehengelassen und anschließend filtriert. Der Filtrückstand (180 g) wurde 2mal mit 400 ml absolutem Alkohol extrahiert. Die Filtrate wurden vereinigt und im Vakuum eingedampft. Es wurden 130 g  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-propionsäure-amid-hydrochlorid erhalten; Smp.  $130-142^{\circ}$ . Aus Alkohol umkristallisiert schmolz die Substanz bei  $145-146^{\circ}$ ; identisch mit dem unter m) beschriebenen Produkt.

o) 2-Aziridincarbonsäure-natriumsalz. 3,45 g 2-Aziridincarbonsäure-isopropylester wurden in 100 ml absolutem Äther gelöst und auf  $0^{\circ}$  gekühlt. Eine Lösung von 0,69 g Natrium in 10 ml absolutem Alkohol und 100 ml absolutem Äther wurde unter Eiskühlung langsam zugegeben. Darauf wurde 0,54 g Wasser unter ständigem Rühren eingetroffen. Es entstand eine sofortige Trübung. Nach 3 Std. wurde der weisse, flockige Niederschlag abfiltriert und sofort im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 2,5 g Ninhydrin-positive Substanz erhalten; Smp.  $155-157^{\circ}$ . Da die Substanz sehr hygroskopisch ist, wurde auf eine weitere Reinigung verzichtet.

p) Ringöffnung der 2-Aziridincarbonsäureester mit HCl in verschiedenen Lösungsmitteln. Bei den Ringöffnungen wurde allgemein wie folgt verfahren: 2 g des Aziridincarbonsäureesters wurden in 80 ml Lösungsmittel gelöst. Nun wurde bei  $0-10^{\circ}$  während 30 Min. trockenes Salzsäuregas eingeleitet. Darauf wurde bei  $30-40^{\circ}$  Badtemperatur im Vakuum eingedampft.

Wässrige Salzsäure: 2 g 2-Aziridincarbonsäureester wurden langsam zu 10 ml eisgekühlter konzentrierter Salzsäure getropft. Nach 30 Min. wurde wie oben eingedampft.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt.

#### SUMMARY

A simple synthesis of N-unsubstituted 2-aziridinecarboxylic acid esters is described. Ring opening of isopropyl 2-aziridine-carboxylate with dilute perchloric acid and saponification affords DL-serine in nearly 90% yield. Ring opening with hydrochloric acid yields isopropyl  $\alpha$ -amino- $\beta$ -chloropropionate as major product, which may be used as starting material in the synthesis of DL-cycloserine, described by PLATTNER *et al.* [1].

Chemische & Physikalische  
Forschungsabteilung der  
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG., Basel

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] PL. A. PLATTNER, A. BOLLER, H. FRICK, A. FÜRST, B. HEGEDÜS, H. KIRCHENSTEINER & MAJNONI, K. SCHLÄFFER & H. SPIEGELBERG, *Helv.* **40**, 1531 (1957).
- [2] K. D. GUNDERMANN & G. HOLTSMANN, *Chem. Ber.* **91**, 160 (1958).
- [3] M. A. STOLBERG, J. J. O'NEILL & TH. WAGNER-JAUREGG, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 5045 (1953).
- [4] N. H. CROMWELL, *Chem. Revs.* **38**, 100 (1946).
- [5] H. MOUREU, P. CHEVIN & L. PETIT, *Bull. Soc. chim. France* **1955**, 1573.
- [6] J. SMRT, J. BERÁNEK, J. SICHER & F. ŠORM, *Coll. czechoslov. chem. Commun.* **22**, 262 (1957).
- [7] Schweiz. Patent 362078.
- [8] K. MORSCH, *Mh. Chem.* **63**, 220 (1933).
- [9] S. M. McELVAIN & G. STORK, *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 1049 (1946).
- [10] M. GORDON, J. G. MILLER & A. R. DAY, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 1946 (1948).

- [11] E. MCC. ARNETT, J. G. MILLER & A. R. DAY, J. Amer. chem. Soc. 72, 5635 (1950).  
 [12] Y. YUKAWA & S. KIMURA, J. chem. Soc. Japan 78, 454 (1957).  
 [13] H. BESTIAN in HOUBEN-WEYL XI/2, 227 (G. Thieme-Verlag 1958); Y. MINOURA, M. TAKEBAYASHI & C. C. PRICE, J. Amer. chem. Soc. 81, 4689 (1959).  
 [14] F. S. MORTIMER, J. Mol. Spectr. 5, 199 (1960).  
 [15] S. L. MANATT, D. D. ELLEMAN & S. J. BROIS, J. Amer. chem. Soc. 87, 2220 (1965).  
 [16] D. D. ELLEMAN, S. L. MANATT & C. D. PEARCE, J. chem. Physics 42, 650 (1965).  
 [17] K. D. GUNDERMANN, G. HOLTSMANN, H. J. ROSE & H. SCHULZE, Chem. Ber. 93, 1632 (1960).  
 [18] G. DOMAGK, S. PETERSEN & W. GAUSS, Z. Krebsforsch. 59, 617 (1954); A. MARXER, Helv. 38, 1473 (1955).  
 [19] N. H. CROMWELL & R. A. WANKEL, J. Amer. chem. Soc. 70, 1320 (1948).  
 [20] M. PROSTENIK, N. P. SALZMAN & H. E. CARTER, J. Amer. chem. Soc. 77, 1856 (1955).

## 42. Synthesen in der Carotinoid-Reihe

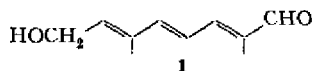
20. Mitteilung<sup>1)</sup>

### Neue Synthesen von Apocarotinoiden

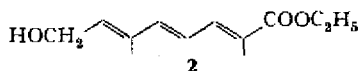
von U. Schwieter, H. Gutmann, H. Lindlar, R. Marbet, N. Rigassi, R. Rüegg,  
S. F. Schaeren und O. Isler

(8. X. 65)

Vor kurzem konnten wir über die Synthese von  $\delta$ -Carotin aus  $\gamma$ -Vitamin A berichten [2]. Als Zwischenprodukt verwendeten wir 8-Hydroxy-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-al (**1**). Nach einigen Verbesserungen der Synthese von **1** stand uns



**1**



**2**

dieser Baustein in grösserer Menge zur Verfügung. Wir haben darauf Arbeiten fortgesetzt, die wir vor einiger Zeit mit dem 8-Hydroxy-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-säure-äthylester (**2**) begonnen hatten [3] mit dem Ziel, neue Farbstoffe zu gewinnen und die Herstellung von Polyenen zu vereinfachen. Dank den zwei funktionellen Gruppen erwiesen sich die  $C_{10}$ -Verbindungen **1** und **2** sowie deren Vinyloge mit 7, 12 und 15 Kohlenstoffatomen für diesen Zweck als ausserordentlich geeignet. In dieser Mitteilung soll zunächst über einfache Synthesen der  $\beta$ -Apo-carotinal- und -carotinsäure-äthylester berichtet werden sowie von Polyen-dialdehyden und -dicarbonsäureestern, die äusserst intensiv rot bis violett färbende Farbstoffe darstellen.

**A. Die Herstellung der vinylogen  $C_7$ -,  $C_{10}$ -,  $C_{12}$ - und  $C_{15}$ -Verbindungen.** – Wie bei der Darstellung von 8-Hydroxy-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-al (**1**) [2] gingen wir bei der Synthese des Esters **2** von 3-Methyl-pent-2-en-4-in-1-ol (**3**) aus, einem Zwischenprodukt unserer Vitamin-A-Synthese [4]. Wir haben dabei meist die *trans*-isomere Verbindung **3** verwendet und sie in einer GRIGNARD-Reaktion mit Orthoameisensäure-triäthylester zum Acetal **4** umgesetzt. Nach der sauren Hydrolyse des durch Partialhydrierung mit LINDLAR-Katalysator [5] erhaltenen Acetals **5**

<sup>1)</sup> 19. Mitteilung: [1].