

134. Chemie von α -Aminonitrilen¹⁾

Aziridin-2-carbonitril, ein Vorläufer von *rac*-*O*³-Phosphoserinnitril und Glycolaldehyd-phosphat

von Ernst Wagner²⁾, Yi-Bin Xiang³⁾, Karl Baumann⁴⁾, Jürgen Gück⁵⁾ und Albert Eschenmoser*

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

(5. IV. 90)

Chemistry of α -Aminonitriles. Aziridine-2-carbonitrile, a Source of Racemic *O*³-Phosphoserinenitrile and Glycolaldehyde Phosphate

Racemic aziridine-2-carbonitrile (*rac*-1) in MeCN solution reacts regioselectively (> 90%) with 2 equiv. of TsOH at room temperature to form the hydrotosylate of racemic *O*³-tosylserinenitrile (*rac*-2) via a β -ring opening (Scheme 2). A similar regioselective reaction takes place between *rac*-1 and H₃PO₄ to produce racemic *O*³-phosphoserinenitrile (*rac*-3) which is in turn a source of glycolaldehyde phosphate (= formylmethyl dihydrogenphosphate) under the conditions of a 'retro-Strecker' reaction in aqueous solution (Scheme 6). These experiments document a close structural relationship between the simplest of the sugar phosphates and an α -aminonitrile precursor. The English Footnotes (*) referring to Schemes 1–7 are intended to provide an extension of this summary.

Einleitung. – Unser Interesse an der Chemie des 2-Aminopropennitrils und seines cyclischen Isomeren, des Aziridin-2-carbonitrils, rührt aus dem spezifischen strukturellen Zusammenhang her, der zwischen diesen beiden C₃H₄N₂-Verbindungen und dem Strukturtyp der α -Aminonitrile besteht. Seit dem klassischen Experiment von Miller [4] zur potentiell präbiologischen Entstehung proteinogener α -Aminosäuren sieht man in deren Nitril-Formen die ursprünglich generellen Vorläufer der Protein-Bausteine. Über die schwierige Frage nach den unter den Bedingungen des Millerschen Typs beschrittenen Reaktionswegen zu den α -Aminosäuren ist wenig Sicheres bekannt [5]; kaum ein Zweifel besteht indessen darüber, dass dem Reaktionsgeschehen, welches der seit mehr als hundert Jahren bekannten Streckerschen Aminosäure-Synthese [6] zugrunde liegt, bei den Millerschen Aminosäure-Bildungen die zentrale Rolle zukommt [5]. Es gibt indessen auch experimentelle Befunde (vgl. z. B. [5] [7]), die auf die Existenz potentiell präbiologischer Reaktionswege hinweisen, welche vom üblichen Streckerschen Typus der Bildung von α -Aminonitrilen verschieden sind. Eine retrosynthetische Analyse des Strukturtyps der α -Aminonitrile – und zwar auch innerhalb eines einschränkenden Rahmens potentiell präbiologischer Synthesevoraussetzungen – legt die Existenz solcher Wege ohnehin nahe.

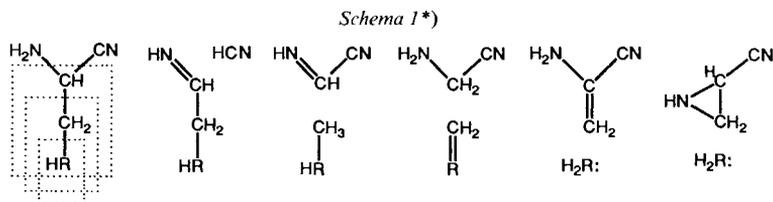
¹⁾ 3. Mitteilung über die Chemie von α -Aminonitrilen. 2. Mitteilung: [1].

²⁾ Postdoktorand ETH Zürich, 1985–87.

³⁾ Vgl. [2].

⁴⁾ Postdoktorand ETH Zürich, 1984–86.

⁵⁾ Vgl. [3].



- *) No less than 16 of the 20 proteinogenic amino acids bear a CH_2 group β to the COOH function. Retrosynthetic analysis of the members of this subgroup in their nitrile forms leads to – besides the normal *retro-Strecker* fragments and other dissection paths – the $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$ compounds 2-aminopropenenitrile and aziridine-2-carbonitrile.

Unter den zum *Strecker*schen Zugang zu α -Aminonitrilen komplementären Bildungswegen beanspruchen vor allem jene unser Interesse, welche der auffallenden strukturformalen Tatsache entsprechen, wonach von den 20 proteinogenen α -Aminosäuren nicht weniger als deren fünfzehn β -monosubstituierte Derivate des Alanins sind, d. h. das zur COOH -Funktion β -ständige C-Atom als unsubstituierte CH_2 -Gruppe tragen (*Schema 1*). Die retrosynthetische Zergliederung dieser Untergruppe innerhalb der α -Aminonitril-Formen der proteinogenen Aminosäuren führt – nebst der üblichen *retro-Strecker*schen Zerlegung natürlich – auch zu den beiden eingangs erwähnten $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$ -Verbindungen, 2-Aminopropennitril und Aziridin-2-carbonitril (*Schema 1*).

Mit orientierender Zielsetzung durchgeführte Versuche an 2-Aminopropennitril hatten uns zu Beginn der Untersuchungen gezeigt, dass β -Additionen von Nucleophilen an die $(\text{C}=\text{C})$ -Bindung, wie sie auf Grund der Acrylonitril-Struktur der Verbindung formal erwartet werden könnten, unter üblichen Reaktionsbedingungen nicht ablaufen bzw. durch raschere Konkurrenzreaktionen (Tautomerisierung und HCN -Elimination) verhindert werden [2] [8] [9]⁶). Die Doppelbindung des 2-Aminopropennitrils reagiert generell bevorzugt im Sinne einer Enamin-Doppelbindung, wiewohl (plausiblerweise) deren nukleophiler Enamincharakter sich als merklich abgeschwächt erweist.

Diese Erfahrungen haben die Ausdehnung unserer Untersuchungen auf das Aziridin-2-carbonitril (*rac-1*) veranlasst, dessen cycloisomere Struktur formal ein ähnliches Synthesepotential aufweisen sollte wie 2-Aminopropennitril. In der Literatur war zu Beginn unserer Arbeit von *N*-alkylierten Derivaten dieser Verbindung bekannt, dass sie mit HF in Pyridin unter Öffnung des Ringes reagieren und dabei mehrheitlich Derivate von α -Alkylamino- β -fluoronitrilen ergeben [11]⁷). In unseren eigenen Untersuchungen hat sich das unsubstituierte Aziridin-2-carbonitril als tatsächlich ergiebige Quelle für Vertreter des Strukturtyps der α -Aminonitrile erwiesen; diese entstehen durch regioselektive substitutive Öffnung des (*N*-protonierten) Aziridin-Ringes in β -Stellung zur CN -

⁶) Elektrophile Reaktivität der $(\text{C}=\text{C})$ -Bindung von 2-Aminopropennitril ist in entsprechenden *N*-Acyl-Derivaten beobachtbar. So z. B. reagiert Indol mit 2-(Benzoylamino)- oder 2-(Formylamino)propennitril in MeCN in Gegenwart von *Montmorillonit* auf ca. 110° erhitzt zu den entsprechenden *N*-Acyl-Derivaten des Tryptophan-nitrils [10].

⁷) Die regioselektive Öffnung des Aziridin-Ringes von Aziridin-2-carbonsäure-Derivaten, die sich von *L*-Serin herleiten, ist ein präparativ geeignetes Verfahren zur Synthese enantiomerenreiner α -Aminosäuren, vgl. z. B. [12].

Gruppe in Gegenwart von Säuren. Überraschend war dabei, wie leicht diese Ringöffnung auch mit einem so schwach nukleophilen Anion wie das Tosylat-Anion eintritt. Dies hat uns zur Umsetzung des Aziridin-2-carbonitrils mit Phosphorsäure geführt, womit sich ein von uns schon früher erfolglos ausgehend vom 2-Aminopropennitril gesuchter Weg zum Glycolaldehyd-phosphat eröffnete. Wir beschreiben hier einige unserer Erfahrungen über die Chemie des racemischen Aziridin-2-carbonitrils (*rac*-1), soweit sie solche Ringöffnungen betreffen; die Reaktion mit H_3PO_4 steht dabei im Vordergrund, indem sie einen Zusammenhang mit dem Inhalt der nachstehenden Arbeit [13] herstellt.

Der hier angesprochene Zusammenhang des Aziridin-2-carbonitrils mit Glycolaldehyd-phosphat ist für die Nitril-Form der Aziridin-2-carbonsäure spezifisch. Die Säure selbst könnte zwar die substitutive Ringöffnung mit H_3PO_4 wohl ebenfalls eingehen (vgl. [12a] und *Fussnote* 7), doch ist es nur die Nitril-Form des Ringöffnungsprodukts, d. h. die Nitril-Form des O^3 -Phosphoserins, welche unter hydrolytischen Bedingungen einfach und direkt in Glycolaldehyd-phosphat übergehen kann⁸⁾. Dieser Zusammenhang ist ein Beispiel dafür, inwiefern den Nitril-Formen der α -Aminosäuren in dem hier interessierenden Zusammenhang ein höheres Synthesepotential zuzuschreiben ist als ihren Hydrolyseprodukten, den α -Aminosäuren, wie dies in einer Einführung zu dieser Untersuchungsreihe [14] dargelegt worden war. Dort wurden allerdings auch Rahmenvoraussetzungen unserer Untersuchungen über α -Aminonitrile definiert, von denen eine in der vorliegenden Arbeit über Glycolaldehyd-phosphat nicht eingehalten ist, nämlich das Arbeiten unter Ausschluss von H_2O . Dass diese Beschränkung zu fallen hat, wenn es um die Frage eines strukturellen Zusammenhanges zwischen α -Aminonitrilen und Zuckerphosphaten geht (vgl. nachstehende Arbeit), versteht sich von selbst.

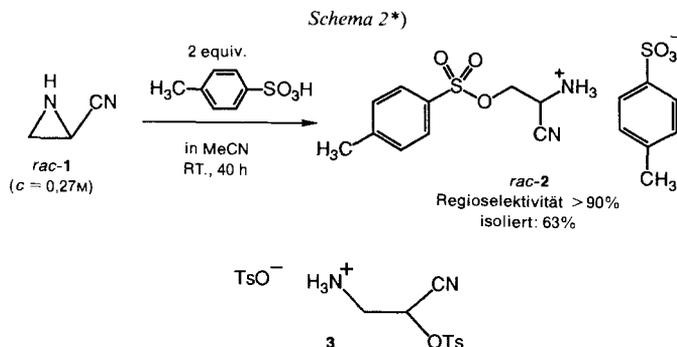
Resultate und Diskussion. – Aziridin-2-carbonitril (*rac*-1; *Schema* 2) ist erstmals von *Burzin* und *Enderer* [15] durch Umsetzung von 2,3-Dibrompropannitril mit (flüssigem) NH_3 in Gegenwart von Et_3N hergestellt worden⁹⁾. Das in unserer Arbeit verwendete *rac*-1 wurde nach dieser Methode hergestellt; im *Exper. Teil* finden sich Bemerkungen über die Durchführung der nicht ganz harmlosen Umsetzung.

Eine Lösung von *rac*-1 in MeCN, mit 2 mol-equiv. wasserfreiem TsOH versetzt, ergab nach 40 h Stehenlassen bei RT. bei blosser Einengen der Reaktionslösung und Kristallisation 1H -NMR-spektroskopisch einheitliches O^3 -Tosylserinnitril-hydrotosylat (*rac*-2, *Schema* 2) in 63% Ausbeute¹⁰⁾. Die Konstitutionszuordnung des Produktes ruht – nebst verbrennungsanalytischen und MS-Daten – auf den die isomere Konstitution eines

⁸⁾ Würde man den Kreis der Reaktionsbedingungen und Reaktionspartner weiter ziehen, so verlöre diese Aussage ihre Unbedingtheit: Der Übergang von O^3 -Phosphoserin in Glycolaldehyd-phosphat entspräche einer oxidativen Decarboxylierung mit anschliessender Hydrolyse. Analoga eines solchen Prozesses finden sich unter den Reaktionen, die in der Natur durch Pyridoxal-phosphat vermittelt werden. In diesem Zusammenhang ist interessant, dass der strukturell wohl einfachste Reaktionspartner, von welchem die Fähigkeit einer Simulation der Pyridoxal-Funktionen erwartet werden könnte, das aus Glycerinaldehyd-3-phosphat (= 2-Formyl-2-(hydroxyethyl)-dihydrogenphosphat) leicht entstehende Methylglyoxal (= 2-Oxopropanal) ist.

⁹⁾ Eine chemisch interessante Herstellungsmethode besteht nach *Jähnisch et al.* [16] in der thermisch induzierten NH-Übertragung von 3,3-Pentamethylen-oxaziridin auf Acrylonitril. Nach einem Patent von *Kitagawa et al.* [17] lasse sich *rac*-1 aus 2,3-Dichlorpropannitril in einer (NH_3/i -PrOH)-Lösung (60°, 4 h) in 78% Ausbeute herstellen.

¹⁰⁾ In einem frühen Versuch zur Bereitung des Tosylats des *N*-protonierten Aziridin-2-carbonitrils liess sich dieses Salz zwar gewinnen, es zersetzte sich aber in fester Form rasch in ein Material, das 2 enthält.



- *) *rac-1* in MeCN solution was found to react with TsOH with unexpected ease and with high regioselectivity to yield *rac-2*, the *O*-tosyl derivative of racemic serinenitrile (crystallized as its hydrotosylate salt). Only traces of two side-product signals which could be interpreted as resulting from the isomer **3** were observed in an experiment run in CD₃CN and monitored by ¹H-NMR spectroscopy (see Fig. 1, *Exper. Part*). Thus, the regioselectivity of the reaction *rac-1* → *rac-2* must be greater than 90%.

α-(Tosyloxy)-β-alaninnitril-hydrotosylats (**3**) ausschliessenden chemischen Verschiebungen, welche die CH₂- und CH-Signale im ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum zeigen (vgl. Tab.). Würde es sich um das Isomere **3** handeln, so müssten im ¹H-NMR-Spektrum die Signale der CH₂-Protonen bei 3,2–3,5 ppm (statt bei 4,3 ppm, vgl. Tab.) und das CH-Signal bei 5,2–5,6 ppm (statt bei 4,91 ppm) auftreten; im ¹³C-NMR-Spektrum wäre das CH₂-Signal bei 30–40 ppm (statt bei 66,1 ppm) und das CH-Signal bei 55–65 ppm (statt bei 40,3 ppm) zu erwarten [18]. Die ¹H-NMR-spektroskopische Zuordnung wird durch den Vergleich

Tabelle. ¹H- und ¹³C-NMR-Daten (in ppm) von α-Aminonitril-hydrotosylaten in (D₆)DMSO

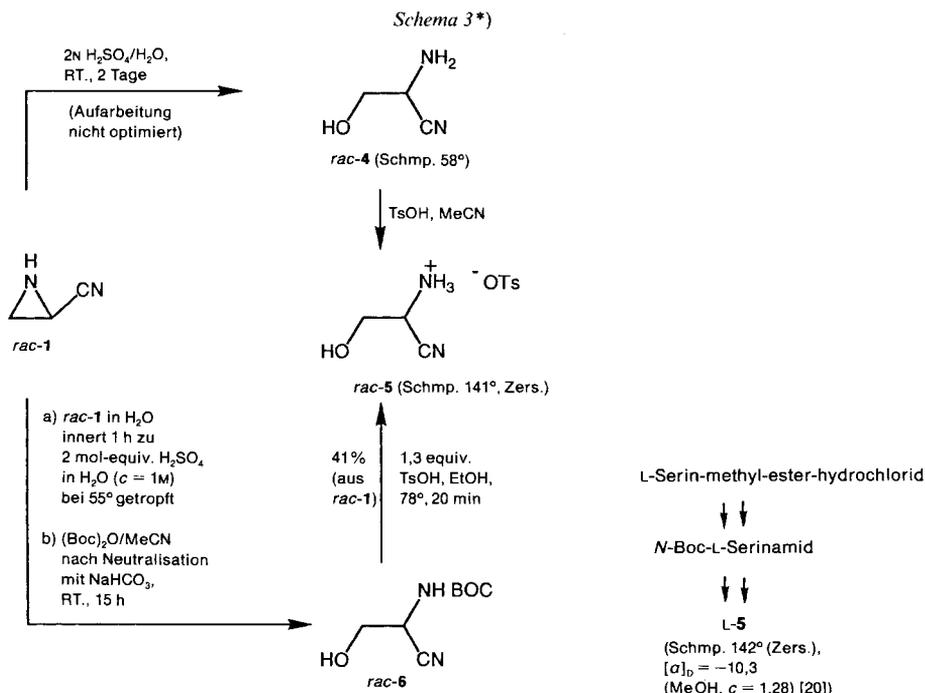
Verb. bzw. Lit.	R	¹ H-NMR		¹³ C-NMR	
		CH ₂ (β)	CH (α)	CH ₂ (β)	CH (α)
<i>rac-2</i> (ex1)	TsO	4,24, 4,42 (AB, <i>J</i> = 10,7, 4,5, 4,1)	4,91 (pseudo- <i>t</i> , <i>J</i> ≈ 4,3)	66,1 (<i>t</i>)	40,3 (<i>d</i>)
<i>rac-5</i> (ex1)	OH	3,73, 3,80 (AB, <i>J</i> = 11,3, 4,4, 4,8)	4,57 (pseudo- <i>t</i> , <i>J</i> ≈ 4,7)	59,2 (<i>t</i>)	42,8 (<i>d</i>)
L-5 (ex L-Serin) [20], S.163	OH	3,75, 3,79 (AB, <i>J</i> = 11,3, 4,6, 4,8)	4,58 (pseudo- <i>t</i> , <i>J</i> ≈ 4,7)	59,2 (<i>t</i>)	42,8 (<i>d</i>)
[2], S. 155	CN		5,01 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 6,5, 7,3)		40,7 (<i>d</i>) ^{a)}
[14]	CH ₂ CN		4,60 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 8,2, 6,7) ^{b)}		40,0 (<i>d</i>) ^{a)}
[2], S. 222	(CH ₃) ₂ CH		4,53 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 9,9, 5,5)		41,4 (<i>d</i>) ^{b)}

^{a)} In D₂O. ^{b)} In CD₃OD.

der beobachteten ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten mit jenen des Serinnitril-hydrotosylats (*rac*-5) sowie einiger anderer α -Aminonitril-hydrotosylate (vgl. *Tab.*) bestärkt.

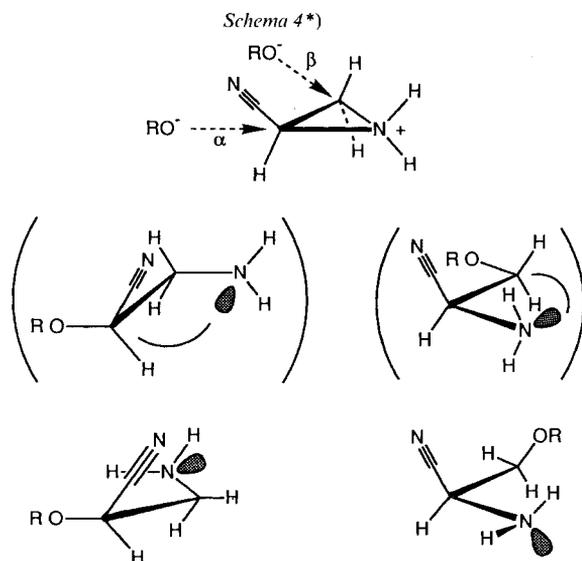
Die Regioselektivität der Ringöffnung von *rac*-1 mit Tosylat-Anionen ist weit höher, als dies die Ausbeute des in kristallisierter Form isolierten *rac*-2 andeutet. Dies zeigte sich in einem Versuch, der in CD_3CN durchgeführt und direkt ^1H -NMR-spektroskopisch verfolgt wurde ($c = 0,27\text{M}$; vgl. *Fig. 1* im *Exper. Teil*). Danach war die Reaktion nach 20 h zu *ca.* 75% fortgeschritten, und nach 74 h waren nur noch *ca.* 3% Ausgangsmaterial und nur Spuren von Nebenprodukten (Signale bei 3,57, 3,95 und 5,60 ppm) erkennbar. Nach Lage und Integrationsverhältnis könnten die Signale bei 3,95 und 5,60 ppm vom konstitutionsisomeren Ringöffnungsprodukt **3** stammen; in diesem Falle würde dieses Isomer – wenn überhaupt – zu weniger als 10% vorliegen. Die Regioselektivität der Reaktion *rac*-1 \rightarrow *rac*-2 beträgt demnach über 90%.

In einem (bezüglich des Isolierungsverfahrens und der Ausbeute nicht optimierten) Experiment haben wir als Produkt 2tägigen Stehens von *rac*-1 in 2N H_2SO_4 nach Einengen der (schwach basisch gestellten) Reaktionslösung, Extraktion des Rückstandes mit MeCN, Chromatographie und Kristallisation, ^1H - und ^{13}C -spektroskopisch einheitliches



*) *rac*-1 in acidic aqueous solution formed racemic serinenitrile (*rac*-4), which was identified as its crystalline hydrotosylate *rac*-5 by comparison with the L-enantiomer L-5, prepared from L-serine methyl ester hydrochloride. The yield of isolated *rac*-5 in these experiments was low, reasons being in part the high solubility and instability of *rac*-4 in aqueous solution. Furthermore, unprotonated *rac*-1 can itself act as a nucleophile in the ring opening of protonated *rac*-1, leading to dimerization (see *Scheme 5*). Therefore, the reaction was also run with inverse addition and isolation via the N-Boc derivative *rac*-6.

(labiles) *rac*-Serinnitril (*rac*-4) isoliert¹¹⁾, und dieses in Form seines kristallinen Hydrotosylats *rac*-5 mit einer aus L-Serin hergestellten Vergleichsprobe von L-Serinnitril-hydrotosylat (L-5) [20]¹²⁾ ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopisch konstitutionell identifiziert (*Schema 3*). In einer unter Einsatz von nur 2 mol-equiv. H₂SO₄ bei erhöhter Temperatur und dafür kürzerer Reaktionszeit durchgeführten Umsetzung, bei welcher zudem *rac*-1 sukzessive zugeführt wurde (vgl. unten, Diskussion zu *Schema 4*), erzielte man durch Isolierung des Produkts als *N*-(*tert*-Butyloxy)carbonyl-Derivat *rac*-6 und anschließende Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit TsOH in EtOH einheitliches Hydrotosylat *rac*-5 in 41% Ausbeute. Wir haben für diese Bildung von *rac*-Serinnitril aus *rac*-1 weder die Frage nach der Regioselektivität der (hydrolytischen) Ringöffnung *rac*-1→*rac*-4,



*) Regarding mechanism, one would give strongest consideration to a reaction path with high S_N2 character, for the carbocation in an S_N1 route would be either primary (β -ring opening) or CN-substituted secondary (α -ring opening). Of the S_N2 routes, β -opening faces less steric hindrance. On the other hand, electrophilic π -substituents at the substitution center are known to accelerate S_N2 reactions (see, e.g., [21]). However, the iminium group of *N*-protonated *rac*-1 constitutes an intrinsically better leaving group for β -opening than for α -opening; in β -opening, the departure of the iminium group leads to an α -aminonitrile, while the product of α -opening is a β -aminonitrile. α -Aminonitriles are weaker bases than β -aminonitriles by 2 to 3 pK units [22]. Thus, the β -ring-opening mode of *rac*-1 is consistent with generalized experience: the more weakly basic (in its 'departed condition') substituent is the better leaving group. (In connection with the basicity of α -aminonitriles, see the preferred solid state conformations **A** and **B** in *Footnote 13* for a related manifestation of the anomeric effect.)

¹¹⁾ In einem Patent beschrieben neulich *Kitagawa et al.* [19] die Herstellung von *rac*-Serin durch Erhitzen von *rac*-1 mit 5% wässriger NaOH- und anschliessend verd. H₂SO₄-Lösung. Diese Reaktionsbedingungen dürften *rac*-5 via Aziridin-2-carboxamid als Zwischenprodukt erzeugen.

¹²⁾ Die von *Steiger* [20] in unserem Laboratorium ausgearbeiteten Stufen der Umwandlung L-Serin→L-Serinnitril (L-5) sind: Veresterung zu L-Serin-methyl-ester, Schutz der NH₂-Gruppe als Boc-Derivat, Ammonolyse zum Amid, Dehydratisierung der Amid-Gruppe zur CN-Gruppe mit Oxalyl-chlorid, Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit TsOH in EtOH (exper. Einzelheiten vgl. [20], S. 159–165).

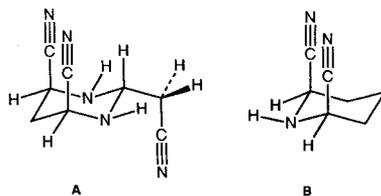
noch jene nach der Entstehung von Nebenprodukten auf anderen Wegen partieller Hydrolyse weitergehend untersucht.

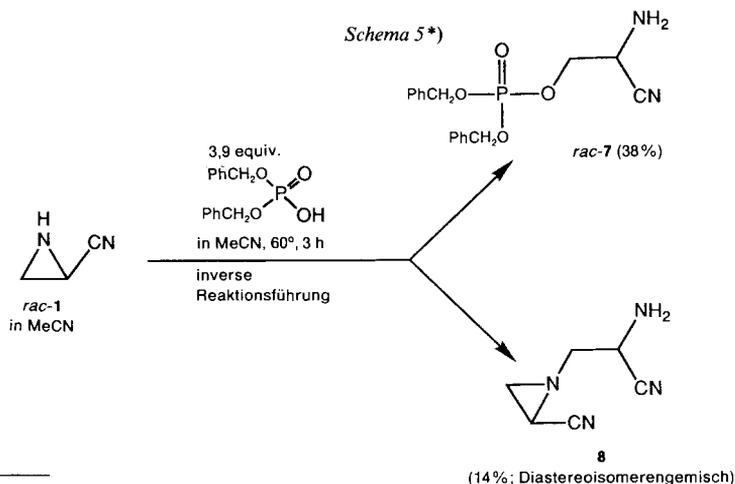
Die für die Ringöffnung von *rac*-**1** mit Tosylat-Ionen direkt beobachtete (und vermutlich auch für die Reaktion mit anderen Nukleophilen zutreffende) hohe Regio-selektivität ist bemerkenswert, präparativ wertvoll (vgl. auch *Fussnote* 7) und in theoretischer Hinsicht keineswegs trivial.

A priori würde man einem Reaktionsweg mit hohem S_N2 -Charakter den Vorzug geben, denn ein S_N1 -Weg würde entweder die Bildung eines primären Carbeniumions (β -Ringöffnung) oder dann eines zwar sekundären, jedoch mit einer CN-Gruppe substituierten Carbeniumions (α -Ringöffnung) voraussetzen (*Schema 4*). Auf dem S_N2 -Weg dürfte die β -Ringöffnung zwar auf geringe sterische Behinderung stossen, doch ist andererseits bekannt, dass elektrophile π -Substituenten (C=O, C \equiv N) S_N2 -Reaktionen an deren α -Stellungen sehr effektiv zu beschleunigen vermögen (vgl. z. B. [21]). Im Rahmen der hiermit angesprochenen Gesichtspunkte lässt sich qualitativ keine Interpretation (geschweige denn eine Voraussage) der Regioselektivität geben. Von besonderem Interesse ist deshalb der zusätzliche und für den vorliegenden Fall spezifische Gesichtspunkt, wonach die Iminium-Gruppe des *N*-protonierten Aziridin-2-carbonitrils für die β -Ringöffnung eine intrinsisch bessere Abgangsgruppe darstellen sollte als für die α -Ringöffnung. Dies ist aus der Tatsache herzuleiten, dass bei der β -Ringöffnung der Abgang der Iminium-Gruppe zu einem α -Aminonitril führt, während das Produkt der α -Ringöffnung ein β -Aminonitril darstellt. α -Aminonitrile sind um zwei bis drei p*K*-Einheiten schwächere Basen als β -Aminonitrile [22]¹³⁾. Damit entspricht der bevorzugte β -Ringöffnungsmodus von *rac*-**1** der generellen (und innerhalb einer Reihe konstitutionell vergleichbarer Abgangsgruppen relevanten) Erfahrung, dass der im abgegangenen Zustand schwächer basische (weniger nukleophile) Substituent die bessere Abgangsgruppe ist.

In orientierenden Versuchen, die Ringöffnung an *rac*-**1** unter den bei der Umsetzung mit TsOH bewährten Bedingungen auf das (ebenfalls einbasige) Dibenzyl-hydrogenphosphat zu übertragen (2 mol-equiv. in MeCN, RT., 2 Tage), beobachtete man anstelle der erhofften Reaktion zu **7** (*Schema 5*) im wesentlichen nur die Bildung eines Produkts, dem die Konstitution der Aziridin-Dimeren **8** (Diastereoisomerengemisch) zuzuschreiben ist. Ähnliches wurde auch festgestellt, als man *rac*-**1** unter analogen Bedingungen in Gegenwart von (nur) 0,6 mol-equiv. H₂SO₄ in MeCN bei RT. während 2 Tagen umsetzte. Dies legte nahe, dass für Ringöffnungsreaktionen von *rac*-**1** eine vollständige *N*-Protonierung des Edukt-aziridin-Ringes anzustreben ist, ansonst – je nach Natur, Reaktivität und Konzentration des Nukleophils – unprotoniertes Aziridin-2-carbonitril dessen Rolle als substituiertes Agens übernehmen kann. Dementsprechend erwies sich generell eine Reaktionsführung der sukzessiven Zugabe einer verdünnten Lsg. von *rac*-**1** zu einem die Säure

¹³⁾ α -Aminonitrile sind zudem bis zu 6 p*K*-Einheiten weniger basisch als entsprechende CN-unsubstituierte Amine [23] [22]. *rac*-Alaninnitril zeigt in Methylcellosolve/H₂O 4:1 einen p*K*_{MCS}-Wert von 5,2 (vgl. [20], S. 231), während der entsprechende Wert eines normalen primärenamins um 9,5 liegt [24]. Für die Deutung dieses Basizitätsunterschiedes ist vor allem auch die experimentell begründete Erwartung zu berücksichtigen, dass die CN-Gruppe in α -Aminonitrilen einen konformationellen Anomer-Effekt auslöst [25]. Die in unserem Laboratorium in einem anderen Zusammenhang hergestellten Imino-dinitrile **A** und **B** [26] weisen nach Röntgenstrukturanalysen von *Darling* [27] im Kristall diaxiale Konformation der CN-Gruppe auf (vgl. [2] S. 49–53). Man beachte auch die von der Röntgenstrukturanalyse gezeigte, formal *gauche*-Effekt-konforme Anordnung der Seitenkette in **A**. Bei der Aziridinnitril-Ringöffnung würde ein S_N2 -Rückseitenangriff in β -Stellung allerdings nicht unmittelbar in eine Anomer-Effekt-konforme Produktkonformation einmünden; letztere würde eine gleichzeitige Rotation entlang der Substitutionsachse um 60° verlangen (vgl. *Schema 4*). Die dynamische Struktur eines solchen S_N2 -Substitutionsweges könnte wohl recht komplex sein.





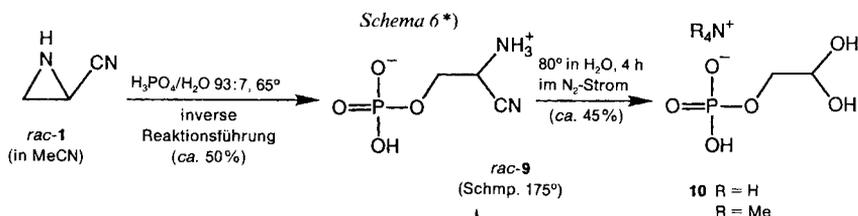
- *) In preliminary attempts to prepare O^3 -phosphoserinenitrile *via* its protected derivative *rac-7*, it was found that *rac-1*, when it was treated with dibenzyl hydrogenphosphate in MeCN, gave mostly the dimeric material **8**; but inverse addition of *rac-1* to 4 equiv. of dibenzyl hydrogenphosphate acid gave *rac-7* in moderate yield.

im Überschuss enthaltenden Reaktionsmedium als vorteilhaft¹⁴⁾). In einem Folgeversuch, bei dem man *rac-1* mit 3,9 mol-equiv. Dibenzyl-hydrogenphosphat in MeCN mit nunmehr inverser Reaktionsführung umsetzte (vgl. *Schema 5*), bildete sich nebst nur noch wenig Dimerisierungsgemisch **8** die Zielverbindung *rac-7* als Hauptprodukt, wenn auch (nach chromatographischer Isolierung) in präparativ mässiger Ausbeute. Die konstitutionsrelevanten chemischen Verschiebungen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Hydrotosylats von *rac-7* entsprechen ziemlich genau den im Spektrum des O^3 -Tosylserinnitril-hydrotosylats (*rac-2*) beobachteten Werten (vgl. *Exper. Teil*).

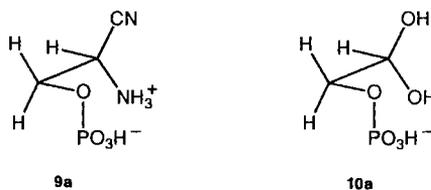
Schema 6 zeigt zwei Umsetzungsvarianten, mit welchen O^3 -Phosphoserinnitril (*rac-9*) durch Öffnung des Aziridin-Rings von *rac-1* mit H_3PO_4 erhalten wurde. Die Isolierung von *rac-9* gestaltet sich am einfachsten, wenn man eine Lösung von *rac-1* in MeCN langsam und unter Rühren auf ein auf 65° erwärmtes Gemisch von $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{O}$ 93:7 tropft, und dann das Produkt direkt mit H_2O und EtOH ausfällt (Ausbeute 50% nach Umkristallisation; s. *Exper. Teil*).

Orientierende Versuche zeigten, dass sich (wenig) *rac-9* u. a. auch in einem (1:1)-Gemisch von $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{PO}_4$ und H_2O (pH *ca.* 3) bei 85° bildet; im DC erschien es dabei jedoch mit dem Hydrolyseprodukt *rac-O^3*-Phosphoserinamid verunreinigt (keine Isolierung). Reines *rac-9* wurde indessen in Experimenten isoliert, die ebenfalls von einem wasserlöslichen Phosphorsäure-Salz ausgingen, bei denen man jedoch als Reaktionsmedium die Oberfläche von Kieselgel (*Schema 6*) verwendete. Dabei wurde $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{PO}_4$ (oder $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$) aus wässriger Lösung auf Kieselgel aufgetragen, dieses nach Belegung im Vakuum trocken auf 190° erhitzt (Abspaltung von NH_3 unter Freisetzung von H_3PO_4 auf Kieselgel), und das behandelte Kieselgel bei -5° mit *rac-1* aus einer CH_2Cl_2 -Lösung belegt ($\text{H}_3\text{PO}_4/\text{rac-9}$ 2,5:1 (mol-equiv.)). Die Reaktion wurde durch Erwärmen auf 65° ausgelöst (3 h). Elution der Reaktionsprodukte mit H_2O und anschliessende Ionenaustausch-Chromatographie an Dowex (Formiat-Form, Elution mit 0,5→1,0M wässr.

¹⁴⁾ Vgl. auch eine der beiden Varianten der Umsetzung von *rac-1* zu *rac*-Serinnitril in *Schema 3*.



- (NH₄)₂HPO₄ auf Silicagel
oder
(NH₄)₂HPO₄ auf Silicagel
- Erhitzen auf 190°/0,1 Torr, 6 h
 - Belegen mit 0,4 mol-equiv. **1**
 - Erhitzen auf 65°, 3 h, unter N₂
 - Produktextraktion vom Silicagel (H₂O) und Chromatographie an Ionenaustauschern
- (14%, bzgl. *rac-1*)



- *) Inverse addition of *rac-1* in MeCN to H₃PO₄, followed by precipitation from H₂O/EtOH, gave *O*³-phosphoserinenitrile (*rac-9*). The same product was also obtained with ammonium salts, either (NH₄)₂HPO₄ or (NH₄)₂HPO₄, deposited on silica gel and then thermally activated. The phospho derivative *rac-9* has the latent functionality of glycolaldehyde phosphate. When a stream of N₂ was blown through a warmed aqueous solution of *rac-9*, glycolaldehyde phosphate (characterized as its crystalline 2,4-dinitrohydrazone derivative) was formed as its hydrate **10** (a 'retro-Strecker' reaction). The values of the ¹H-NMR-H,H coupling constants (D₂O) of *rac-9* (4.0 and 4.4 Hz) and **10** (4.4 Hz) correspond to conformers **9a** and **10a** (which, interestingly, are those which the *gauche* effect would favor).

HCOOH) lieferte nebst geringen Mengen von Nebenprodukten (vgl. unten) DC-einheitliches *rac-9* (Schmp. 177°). Relevant an diesem Versuchstyp ist nicht so sehr die geringe Ausbeute (14% bzgl. *rac-1*; keine systematischen Optimierungsversuche), sondern vielmehr die Tatsache, dass dabei *O*³-Phosphoserinnitril anscheinend recht einheitlich gebildet wird bzw. leicht in reiner Form isolierbar ist.

Die Konstitutionszuordnung *rac-9* stützt sich auf die Elementaranalyse (C₃H₇N₂O₄P), die ¹H- und ¹³C-NMR- und die FAB(negativ und positiv)-Massenspektren sowie schliesslich auch auf die (weiter unten erörterte) Tatsache, dass das Produkt hydrolytisch in Glycolaldehyd-phosphat überföhrbar ist.

Im ¹H-NMR-Spektrum (D₂O) von *rac-9* liegt das als AB-Teil eines ABMX-Systems auftretende CH₂-Signal bei 4,28 ppm, mit *J*(H, P) = 6,3 und 5,8 Hz. Demgegenüber zeigt das tripplett-artige CH-Signal bei 4,80 ppm (*M*-Teil des ABMX-Systems) kraft des grösseren Abstandes vom P-Atom mit diesem nur eine schwache Kopplung (*J* ≈ 1 Hz); sie deutet sich in einer Verbreiterung der Signal-Äste an. Im *Exper. Teil* ist in Fig. 2 das für *rac-9* beobachtete ¹H-NMR-Spektrum (D₂O) einem PANIC-Simulationsprogramm¹⁵⁾, dem die genannten Kopplungs-

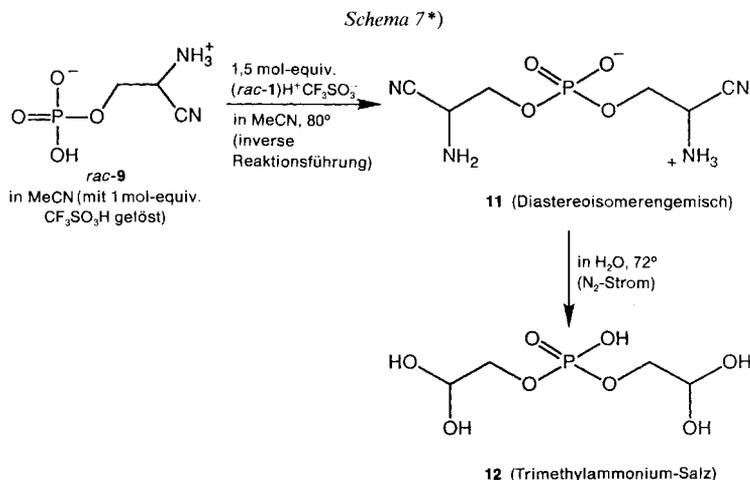
¹⁵⁾ ¹H-NMR-Simulationsprogramm PANIC der Firma Bruker. Wir danken Herrn PD Dr. E. Pretsch (Arbeitsgruppe Prof. W. Simon) für seine freundliche, in diesem Zusammenhang J.G. erwiesene Hilfe.

daten entstammen, gegenübergestellt. Die beiden Konstanten für die (H,H)-Kopplung des CH-Protons mit den beiden diastereoisotopen CH₂-Protonen betragen 4,0 und 4,4 Hz. Grössenordnung und Ähnlichkeit dieser beiden Werte stützen die Voraussage, die man bezüglich der Frage nach der bevorzugten Konformation des O³-Phosphoserinnitrils mit qualitativen Argumenten machen würde: sowohl nach dem 'gauche-Effekt' im Sinne eines verallgemeinerten Anomer-Effekts¹⁶⁾, als auch aus simplen elektrostatischen Gründen sollte **9a** das bevorzugte Konformer sein.

Der Übergang von O³-Phosphoserinnitril (*rac*-**9**) in Glycolaldehyd-phosphat, formal eine 'retro-Strecker'-Reaktion, liess sich folgendermassen bewerkstelligen. Durch eine 2,5 · 10⁻³ M (schwach saure) wässrige Lösung von *rac*-**9** bei ca. 80° wurde solange ein kräftiger N₂-Strom durchgeleitet, bis das DC kein Edukt mehr anzeigte. Mittels des N₂-Stromes wurde das sich reversibel bildende HCN sukzessive entfernt. Das dabei durch Hydrolyse und Hydratisierung entstandene Monoammonium-Salz **10** (R = H; Schema 6) wurde in das entsprechende Dihydrogenphosphat übergeführt (Kontakt mit Ionenaustauscher bei 3°). Chromatographie an Cellulose (MeCN/H₂O 9:1 → 4:1) ergab DC-einheitliche Produktfraktionen, die nach Titration mit Me₄N⁺OH⁻ auf pH ca. 7,5 (→ **10** (R = Me)) einen ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmten Produktgehalt aufwiesen, der einer Reaktionsausbeute von ca. 45% entsprach.

Das ¹H-NMR-Spektrum (D₂O) des Bis(tetramethylammonium)-Salzes von **10** (R = Me) zeigt (nebst dem Me-Signal) ein *Doppeldublett* für die mit dem P-Atom koppelnden, nunmehr enantiotopen CH₂-Protonen bei 3,7 ppm (*J*(H,P) = 7,7 Hz; *J*(H,H) = 4,4 Hz) und das *Triplet* des CH-Protons der hydratisierten Aldehyd-Gruppe bei 5,08 ppm (*J*(H,H) = 4,4 Hz). Der Wert von *J*(H,H) entspricht den für *rac*-**9** beobachteten Werten und darf auch hier als Stütze der Konformationszuordnung **10a** gelten.

Durch Umsetzung von **10** (R = M) mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurde ein kristallines Derivat erhalten, das sowohl verbrennungsanalytisch als auch spektroskopisch



*) Further reaction of *rac*-**9** with *rac*-**1** led, in low yield, to the diastereoisomeric mixture of diesters **11**, which also underwent the 'retro-Strecker' reaction to form the dihydrate **12**.

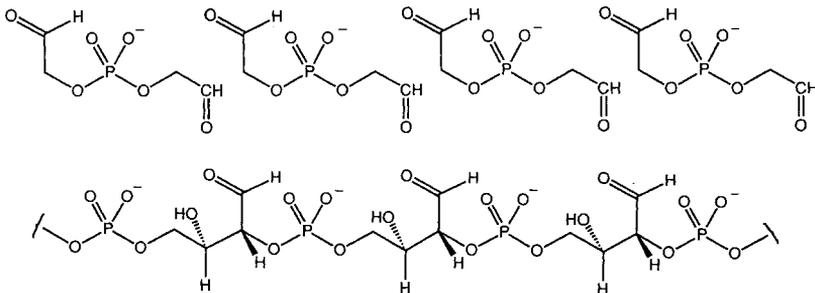
¹⁶⁾ Im Konformer **9a** stehen sämtliche (C–H)-Bindungen antiperiplanar zu elektronegativen Substituenten. Zur Interpretation des *gauche*-Effekts als verallgemeinerter Anomer-Effekt vgl. [28].

charakterisiert wurde (s. *Exper. Teil*). Im übrigen hat sich (später) gezeigt, dass das chromatographische Verhalten (DC) und die ¹H-NMR-Daten des Ozonolyseprodukts von Salzen des Phosphorsäure-monoallylesters (vgl. nachstehende Arbeit [13]) mit den Daten des Produkts **10** der 'retro-Strecker'-Reaktion von *rac*-**9** übereinstimmen.

Von den (im wesentlichen zwei) Nebenprodukten, die in den Versuchen zur *O*³-Phosphoserinnitril-Bildung an Kieselgel (s. *Schema 6*) im DC beobachtet wurden, konnte eines (infolge seiner Labilität) zwar nicht isoliert, jedoch als *O*³,*O*³-Phosphinocobis(serinnitril) (**11**; Diastereoisomerengemisch) erkannt werden. Dieser Diester entsteht durch Weiterreaktion von *rac*-**9** mit *rac*-**1**, wie wir bereits vorher aus eigens mit dieser Zielsetzung durchgeführten Versuchen¹⁷⁾ wussten. Danach wurde *rac*-**9** in MeCN mit 1,5 mol-equiv. *rac*-**1** in Gegenwart von 2,5 mol-equiv.¹⁸⁾ CF₃SO₃H zu **11** umgesetzt, das isoliert und charakterisiert wurde (*Schema 7*). Diester-Derivate der Konstitution **11** (Diastereoisomerengemisch) sind in isolierter Form labiler und schwieriger zu handhaben als *O*³-Phosphoserinnitril; in Anbetracht der Tatsache, dass in einem neutralen inneren Salz des Typs **11** nur eine der beiden α-Aminonitril-Funktionen protoniert ist, erscheint dies verständlich. Bedingungen der 'retro-Strecker'-Reaktion führten **11** in die Dihydrat-Form **12** des entsprechenden Dialdehyds über. In dieser Versuchsreihe waren die Reinigungs- und Isolierungsausbeuten mit den (labilen) Diester-Derivaten **11** und **12** durchwegs gering (10–20%).

Ausblick. – Die hier mitgeteilten Beobachtungen über die Bildung von Glycolaldehyd-phosphat aus Aziridin-2-carbonitril *via rac*-Phosphoserinnitril betrachten wir vorab als eine experimentelle Dokumentation des bemerkenswerten, strukturellen Zusammenhangs zwischen dem einfachsten Zucker-phosphat und einer C₃H₄N₂-Verbindung, welche das Potential eines generellen Vorläufers des Strukturtyps von α-Aminonitrilen, und damit auch von α-Aminosäuren, besitzt. Die Frage nach der Relevanz dieses Zusammenhangs für die präbiotische Chemie ruft nach gezielten experimentellen Untersuchungen in mehreren Richtungen. Solche wären vor allem der Nachweis potentiell präbiotischer (vorzugsweise atmosphärischer) Bildungsweisen des Aziridin-2-carbonitrils, des

¹⁷⁾ Im Hintergrund dieser und anderer Versuche [29] steht ein bemerkenswerter strukturformaler Zusammenhang zwischen *O*²,*O*²-Phosphinocobis(glycolaldehyd) (= 'Bis(glycolaldehyd)-phosphat') und dem Rückgrat von Oligonucleotiden:



¹⁸⁾ *rac*-*O*³-Phosphoserinnitril (*rac*-**9**) ist in organischen Lösungsmitteln (z. B. MeCN) nur nach Zusatz von Säure löslich. Nach *Trinks* [31] ist das Hydrotrifluormethansulfonat von *rac*-**1** in CD₃CN (zumindest) soweit stabil, dass es ohne Schwierigkeit ¹H-NMR-spektroskopisch charakterisiert werden kann ([31], S. 279).

Azirins und des 2-Aminopropennitrils, sowie die Abklärung der Variationsbreite in den Reaktionsbedingungen der O^3 -Phosphoserinnitril-Bildung aus Aziridin-2-carbonitril und Phosphaten, insbesondere von Bildungsvarianten an mineralischen Oberflächen. Darüber ist praktisch noch nichts bekannt. Was indessen die Frage nach der Bedeutung des Glycolaldehyd-phosphats in diesem Zusammenhang anbelangt, darüber gibt die nachstehende Arbeit Bescheid [13].

Diese Arbeit wurde vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung*, der *Ciba-Geigy AG*, Basel, sowie der Firma *Firmenich SA*, Genf, unterstützt. Wir danken Herrn Dr. E. Zass für seine Hilfe bei der Fertigstellung des Manuskripts und Prof. Dr. C. Wintner für seine Mitarbeit bei der Abfassung des 'Summary' in Englisch.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Eindampfen i. RV. bei RT./ca. 20 Torr, sofern nicht anders angegeben. DC: *Merck*-DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F_{254} , Schichtdicke 0,25 mm, Entwicklungshöhe 5 cm; wässr. oder ameisen-saure Lsgn. wurden aufgetragen, mit Pressluft trockengeblasen, 0,5 cm hoch entwickelt, wieder mit Pressluft trockengeblasen und vollständig entwickelt; DMSO-Lsgn. wurden vor dem Entwickeln 1 h i. HV. getrocknet; Tauchreagenzien: Ninhydrin: 0,2% Ninhydrin in 5% AcOH/BuOH, kurzzeitiges Erhitzen der eingetauchten Platte auf einer ca. 150° heissen Heizplatte; *Hanes*-Nachweis für Phosphat (Lsg. I: 0,5 g Ammoniummolybdat in 5 ml H_2O gelöst, 1,5 ml 25% HCl- und 2,5 ml 70% $HClO_4$ -Lsg. dazu, auf RT. abkühlen lassen, mit 50 ml Aceton verdünnen, 1 Tag stehen lassen; Lsg. II: 1% $SnCl_2$ in 10% HCl-Lsg.), Platte brennen, d.h. auf einer Keramikplatte mit der blauen Bunsenbrennerflamme so lange erhitzen, bis die durch Pyrolyse verursachten braunen Flecken wieder verschwunden sind. Platte langsam abkühlen lassen, in Lsg. I tauchen, bei RT. trocknen und in Lsg. II tauchen, Phosphat-Test positiv bei Blaufärbung. Säulenchromatographie: in allen Fällen als 'flash'-Chromatographie, N_2 -Druck 0,55 bar; *Fluka*-Kieselgel 60 oder *Merck* Kieselgel 60, beide Korngrösse 0,040–0,063 mm, 230–400 mesh ASTM; Aluminiumoxid, *Woelm*, Akt. I (neutral (= N)), wurde nach Herstellerangaben in Akt. III überführt. Anionenaustausch-Chromatographie: unter Normaldruck; *Dowex* 1 \times 8, Cl^- -Form (*Fluka*); Korngrösse 200–400 mesh; Herstellung der OH^- -Form: auf Glasfilternutsche mit MeCN, MeOH und H_2O , dann mit 10N NaOH und schliesslich mit H_2O bis zur neutralen Reaktion des Filtrats gespült, nach Waschen mit MeCN 1 Tag i. HV. getrocknet, $HCOO^-$ -Form: gespült mit 1,5N $HCOOH$ bis zur sauren Reaktion des Eluates und mit H_2O gewaschen bis neutral; auf gleiche Weise wurde *Amberlyst A-21* (20–50 mesh, *Fluka*) behandelt. Molekularsieb 3Å (*Union Carbide*; $1/16$ "-Stäbchen) 3 h bei 300° i. HV. dehydratisiert; Molekularsieb 4 Å (*Uetikon*; 4-A-82, Kugeln) 3 h bei 300° i. HV. dehydratisiert. Schmp.: in i. HV. abgeschmolzenen Röhrchen, nicht korrigiert. Für Angaben über UV-, IR-, 1H - und ^{13}C -NMR- und Massen-Spektren vgl. [1].

Aziridin-2-carbonitril (rac-1). Das in [15] beschriebene Verfahren wurde dahingehend abgewandelt, dass die Destillation des Rohgemisches in Anwesenheit von ca. 20 Gew.-% fein verriebenem K_2CO_3 (bei höchstens 50°) durchgeführt wurde. Dadurch wurde die akute Gefahr heftiger Zersetzungsreaktionen bei der Destillation (durch HBr-Abspaltung aus noch vorhandenem Edukt) vermindert. Zur weiteren Reinigung wurde das Destillat bei 0° mit CH_2Cl_2/Et_2O 1:1 an Kieselgel (unterschichtet mit Alox N, Akt. III) chromatographiert und dann bei 30–55°/0,02 Torr im Kugelrohr (ohne K_2CO_3) destilliert: ca. 30% farbloses Öl. Sdp. ca. 40°/0,05 Torr. (Über eine angeblich effizientere Herstellungsweise vgl. [17] und *Fussnote* 9.) Die spektroskopischen Eigenschaften von *rac-1* wurden von *U. Trinks* bestimmt (vgl. [31], S. 91 und 275). 1H -NMR (300 MHz, CD_3CN ; Invertomerenverhältnis 3:1). Signale des Hauptinvertomeren (vermutlich *trans*): 2,59 (*X* von *AMNX*, $J(X,A) = 9,4$, $J(X,M) = 3,1$, $J(X,N) = 6,4$, CH); 2,10 (*N* von *AMNX*, $J(N,A) = 9,7$, $J(N,M) \approx 0,6$, $J(N,X) = 6,4$, CH_2); 1,85 (*M* von *AMNX*, $J(M,A) \approx 8,7$, $J(M,N) < 1$, $J(M,X) \approx 3,0$, CH_2); 1,35 (*A* von *AMNX*, br., NH); Signale des Nebeninvertomeren: 2,25–2,32 (*m*, CH_2 ; schlecht aufgelöst); 1,87–1,83 (verdeckt, CH); 1,42 (br., NH); Abb. in [31], S. 277. ^{13}C -NMR (75 MHz, CD_3CN): 121,4 (*s*, CN); 26,4 (*t*, CH_2); 15,6 (*d*, CH). MS (*Hitachi RMU-6D*, 70 eV): 68 (10, M^+), 67 (30), 41 (72, [$M - HCN$] $^+$), 40 (35), 39 (13), 28 (100).

Exper. zu Schema 2. – *rac-O³-Tosylserinnitril-hydrotosylat (rac-2).* In 15 ml abs. MeCN wurden 270 mg (4,0 mmol) **1** und 1,38 g (8,0 mmol) wasserfreies TsOH gelöst, 40 h bei RT. unter Ar stehen gelassen und dann bis auf ca. 5 ml eingengt, worauf *rac-2* auskristallisierte. Die farblosen Kristalle wurden abgenutscht und nacheinander 2mal

mit je ca. 0,7 ml MeCN und je 3 ml Et₂O gewaschen: 820 mg (50%) *rac*-2. Schmp. 152°. Der Einengungsrückstand der Mutterlauge ergab nach Kristallisation aus MeCN weitere 210 mg (13%) ¹H-NMR-reines *rac*-2. Gesamtausbeute: 1,030 g (63%). IR (KBr; Abb. in [2], S. 107): u. a. 3300–2300 (br.), 1598*m*, 1530*m*, 1390*m*, 1370*s*, 1192*s*, 1178*s*, 1122*s*, 1032*s*, 1010*s*, 678*s*, 562*s*. ¹H-NMR (300 MHz, (D₆)DMSO; Abb. in [2], S. 11): 2,29, 2,45 (2*s*, 2 CH₃); 3,42 (br., NH₃⁺); 4,24, 4,42 (2*dd*, *J* = 10,7, 4,5, 4,1, CH₂); 4,91 (*t*, *J* = 4,3, CH); 7,11, 7,48 (2*d*, *J* = 7,7, 4 arom. CH); 7,54, 7,84 (2*d*, *J* = 7,8, 4 arom. CH). ¹³C-NMR (75 MHz, (D₆)DMSO; Abb. in [2], S. 11): 20,75, 21,10 (2*q*, 2 CH₃); 40,26 (*d*, CH); 66,11 (*t*, CH₂); 114,15 (*s*, CN); 125,44, 127,87, 128,20, 130,32 (4*d*, 8 arom. CH); 130,90, 138,29, 144,49, 145,75 (4*s*, 4 arom. C). FAB-MS (Glycerin-Matrix, *M* = *O*³-Tosylserinnitril): 481 *m* (M₂H⁺), 319*w*, 241*s* (MH⁺). Zur Verbrennungsanalyse wurde eine Probe aus MeCN umkristallisiert und 20 h bei RT./HV. getrocknet. Anal. ber. für C₁₇H₂₀N₂O₆S₂: C 49,50, H 4,89, N 6,79, S 15,55; gef.: C 49,46, H 4,91, N 6,63, S 15,45.

¹H-NMR-spektroskopische Verfolgung von *rac*-1 → *rac*-2: In einem trockenen NMR-Röhrchen wurde eine Lsg. von 9,0 mg (0,13 mmol) *rac*-1 in 0,25 ml CD₃CN mit einer Lsg. von 46,0 mg (0,27 mmol) TsOH (durch 2malige Kugelrohrdestillation i. HV. bei ca. 170° vom Kristallwasser befreit) in 0,25 ml CD₃CN durchmischt und gut

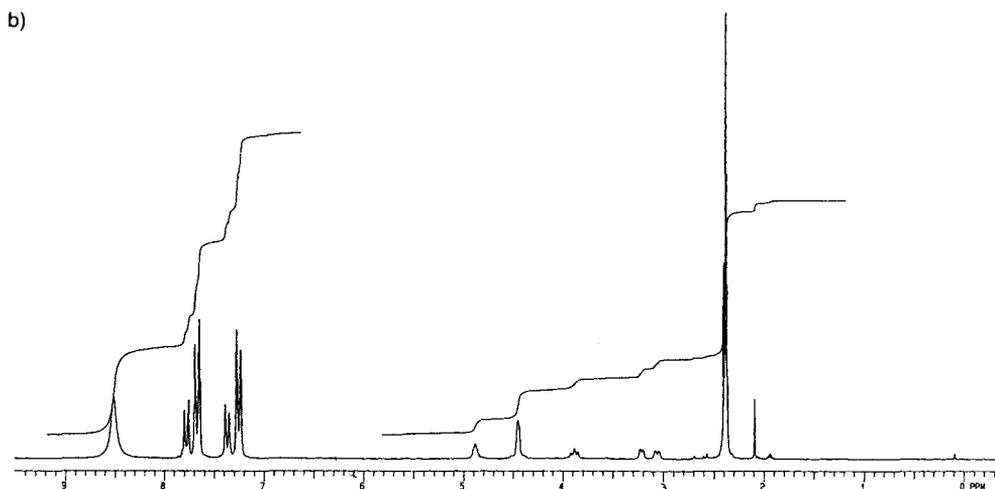
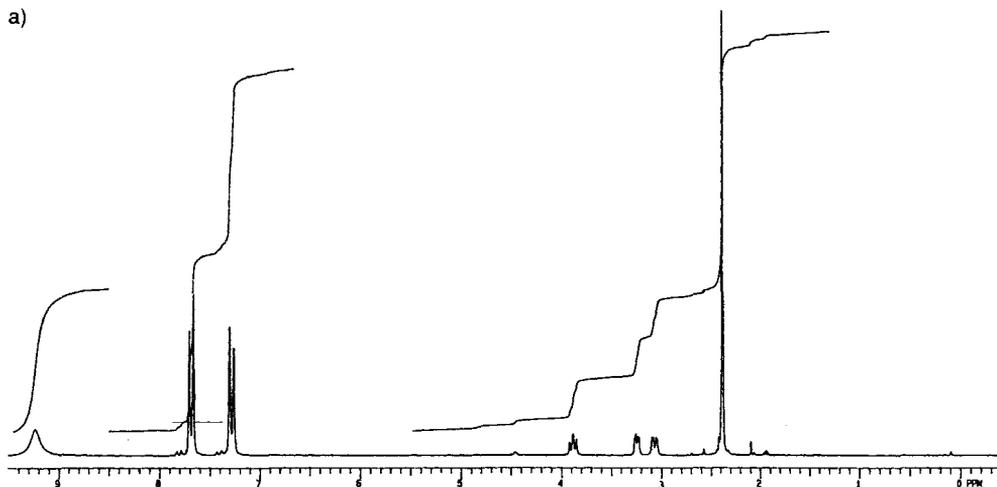
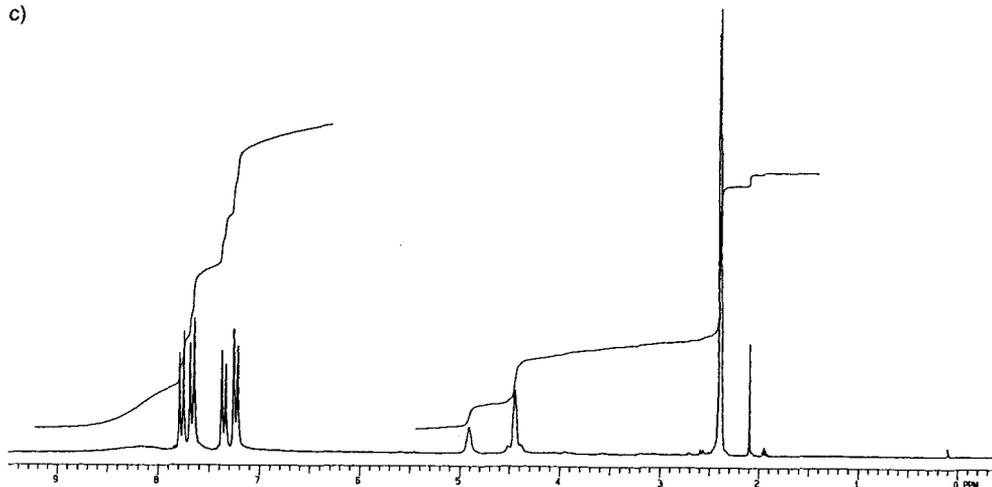


Fig. 1a, b. ¹H-NMR spektroskopische (200 MHz, CD₃CN) Verfolgung der Ringöffnung *rac*-1 → *rac*-2. a) Nach 1 h: *rac*-1, TsOH und Spuren von *rac*-2; b) nach 20 h.

c)



d)

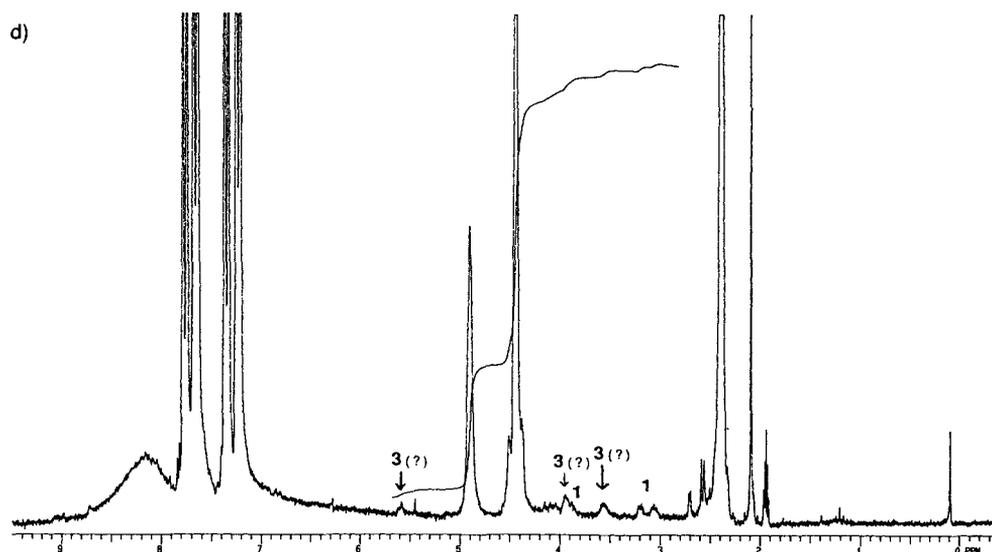


Fig. 1c, d. c) Nach 74 h; d) Verstärkung des Spektrums c.

verschlossen im Dunkeln bei RT. stehengelassen. Nach 1 h (a), 20 h (b) und 74 h (c) wurden die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der farblosen, klaren Lsg. aufgenommen, die die Abnahme von *rac*-1 und TsOH zugunsten von *rac*-2 zeigten (Fig. 1a–d). $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3CN): *rac*-1 und TsOH: 2,38 (s, CH_3 von TsOH); 3,07 (dd, $J \approx 8,3$), 3,25 (dd, $J \approx 7,3$; CH_2 von *rac*-1); 3,89 (t, CH von *rac*-1); 7,29, 7,70 (2d, $J \approx 8$, H arom. von TsOH); 9,25 (br., TsOH, NH von *rac*-1). *rac*-2: 2,38, 2,39 (2s, CH_3 von Ts); 4,45 (t, CH_2); 4,91 (br., CH); 7,24 (d, $J \approx 8$, 2 arom. H von TsO^-); 7,36 (d, $J \approx 8$, 2 arom. H von $\text{TsO-C}(3)$); 7,66 (d, $J = 8$, 2 arom. H von TsO^-); 7,77 (d, $J \approx 8$, 2 arom. H von $\text{TsO-C}(3)$); 8,2 (sehr br., NH_3^+).

Exper. zu Schema 3. – *rac*-Serinnitril (*rac*-4). Eine Lsg. von 340 mg (5 mmol) *rac*-1 in 5 ml 2N H_2SO_4 wurde 2 Tage bei RT. gerührt. Mit ca. 12 ml ges. Na_2CO_3 -Lsg. stellte man auf pH 9, zog i. RV. das H_2O ab und extrahierte den Rückstand 4mal mit je 15 ml MeCN. Eindampfen der vereinigten Extrakte und Chromatographie des Rückstandes (Kieselgel, 16×2 cm, AcOMe) ergaben 120 mg (28%) schwach gelbliches Rohprodukt. Kristallisation aus AcOEt ergab 61 mg *rac*-4 mit Schmp. $58,5^\circ$. Eindampfen der Mutterlauge und Kristallisation aus dem

gleichen Lsgm. lieferten weitere 14 mg (DC einheitlich). Das Erstkristallisat zeigte folgende Daten: DC (Kieselgel, AcOEt, Ninhydrin): R_f 0,13. IR (KBr): 3650–2400 (br.), 3340s, 3290s, 3190s, 3150s (br.), 2940s, 2850s (br.), 2640m, 2500w, 2240m (CN), 1610s, 1480m, 1460m, 1390m, 1340w, 1255w, 1185w, 1130m, 1068s, 1040s, 1000m, 960s, 820m, 610w, 570w, 490w, 445m. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , 300 MHz; Abb. in [2], S. 103): 1,83 (br. s, NH_2); 3,36 (br. s, OH); 3,60 (m, CH_2); 3,73 (t, $J = 5,3$, CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, (D_6) DMSO; Abb. in [2], S. 103): 45,62 (d, CH); 63,37 (t, CH_2); 122,34 (s, CN).

rac-Serinnitril-hydrotosylat (rac-5): a) *Aus rac-4*. Zu einer Lsg. von 55 mg (0,64 mmol) *rac-4* in 2 ml abs. MeCN wurde eine Lsg. von 110 mg (0,64 mmol) wasserfreiem TsOH in 2 ml MeCN gegeben. Man liess die Lsg. bei RT. 2 min stehen und führte dann in 50 ml Et_2O über, wobei sofort eine milchige Suspension entstand. Daraus kristallisierten nach 20 h 86 mg (58%) *rac-5*. Schmp. 141°. IR (KBr): 3650–2400 (br.), 3440m (br.), 2950s (br.), 1595m, 1510m, 1495m, 1465w, 1455w, 1395w, 1328w, 1215s, 1205s, 1172s, 1120s, 1105s (sh), 1075s, 1068s, 1032s, 1010s, 962w, 840w, 815m, 800w, 708w, 682s, 565s, 488w, 395w, 368w. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, (D_6) DMSO; Abb. in [2], S. 105): 2,29 (s, CH_3); 3,73, 3,80 (d, AB, $J = 4,4, 4,8$, $J(A,B) = 11,3$, CH_2); 4,57 (t, $J = 4,7$, CH); 6,03 (br. s, OH); 7,11–7,48 ($A'A''B''B''$, $J = 5,8, 4$ arom. H); 8,78 (br. s, NH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, (D_6) DMSO; Abb. in [2], S. 105): 20,75 (q, CH_3); 42,83 (d, CH); 59,19 (t, CH_2); 115,98 (s, CN); 125,44, 128,15 (2d, arom. C); 138,11, 144,78 (2s, 2 arom. C).

b) *Aus rac-1* via *rac-6*: Zu einer auf 55–60° erwärmten Lsg. von 3,2 ml (59 mmol, 2 mol-equiv.) konz. H_2SO_4 in 50 ml H_2O wurde eine Lsg. von 2,0 g (29,4 mmol) *rac-1* in 15 ml H_2O inert 1 h mit der Dosierpumpe unter Rühren zutropft und das Gemisch bei 55–60° 30 min weitergerührt. Nach Abkühlen auf RT. verdünnte man mit 70 ml MeCN, stellte mit festem NaHCO_3 auf pH 7,5–8 ein, setzte eine Lsg. von 9,62 g (44 mmol, 1,5 mol-equiv.) $(\text{Boc})_2\text{O}$ (*Fluka purum*) in 50 ml MeCN zu und rührte 15 h bei RT. Dann wurde bei 0–5° mit einer 10 Gew.-% Lsg. von NaHSO_4 pH 2,5–3 eingestellt, 4mal mit je ca. 100 ml AcOEt extrahiert und die vereinigte org. Phase 2mal mit je 50 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 4:1) erhielt man 3,25 g (59%) DC-reines *rac-6* als farbloses Öl. $^1\text{H-NMR}$: ca. 5% AcOEt, sonst einheitlich.

Aus 1,75 g dieses Materials entfernte man die Reste AcOEt durch 2maliges Eindampfen mit je 10 ml EtOH, nahm dann in 25 ml EtOH auf, versetzte mit 2,3 g (12,2 mmol, 1,3 mol-equiv.) TsOH· H_2O und erhitzte (genau) 20 min unter Rückfluss. Hierauf engte man bei RT. auf 10 ml ein, setzte portionenweise soviel Et_2O zu, dass die Trübung letztlich gerade noch verschwand. Durch Kristallisation im Kühlschrank gewann man nach Waschen mit AcOEt/ Et_2O 1:10 und Trocknen i. HV. (15 h, RT.) 1,61 g *rac-5* als farblose Kristalle (Schmp. 143°) und aus der Mutterlauge weitere 92 mg (Schmp. 140°) mit praktisch gleichem IR und $^1\text{H-NMR}$. Totalausbeute 41%. Erstkristallisat: Gleiches $^1\text{H-}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ wie oben. FAB-MS (Glycerin-Matrix; positiv): 517 (schwach, $[2M + 1]^+$), 431 (schwach, $[259 + \text{TsOH}]^+$), 351 (schwach, $[259 + \text{Glycerin}]^+$), 259 (schwach, $[M + 1]^+$), 179 (mittel, $[87 + \text{Glycerin}]^+$), 87 (100, $[M + 1 - \text{TsOH}]^+$). Korrekte Elementaranalyse.

Exper. zu Schema 5. – *rac-O*³-*Dibenzyl*oxyphosphorylserinnitril (*rac-7*). Zu einer Lsg. von 3,2 g (11,5 mmol) Dibenzylhydrogenphosphat [32] in 8 ml MeCN wurde bei 80° unter N_2 und unter Rühren innert 75 min eine Lsg. von 200 mg (2,94 mmol) *rac-1* getropft (Dosierpumpe). Hierauf rührte man bei 80° 105 min weiter, dampfte die Lsg. ein und chromatographierte den Rückstand an Kieselgel (AcOMe/Hexan 1:1 bis 5:1). Die weniger polare Fraktion enthielt *rac-7* nebst überschüssigem Dibenzylhydrogenphosphat, die polarere das Salz von **8** mit Dibenzylhydrogenphosphat. Man verteilte die weniger polare Fraktion zwischen 100 ml CH_2Cl_2 und 75 ml zu zwei Dritteln ges. NaHCO_3 -Lsg., gewann *rac-7* aus der CH_2Cl_2 -Lsg. und reinigte dasselbe durch nochmalige Chromatographie an Kieselgel (AcOMe/Hexan 2:1 bis 4:1): 387 mg (38%) *rac-7*. Farbloses Öl. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN): 1,80–2,12 (br., NH_2); 3,92–4,12 (m, CH_2O , CHN); 5,07 (d, $J = 8,4$, 2 PhCH₂); 7,38 (s, 10 arom. H). $^{13}\text{C-NMR}$ (25,2 MHz, CD_3CN): 44,19 (d, $J(C,P) = 9$, CHN); 68,66 (d, $J(C,P) = 6$, CH_2O); 69,79 (d, $J(C,P) = 6$, Ph(CH₂)); 120,7 (s, CN); 128,5, 129,1 (arom. CH); 136,5 (d, $J(C,P) = 6$, arom. C).

Behandeln von *rac-7* in MeCN mit 1,0 mol-equiv. Dibenzylhydrogenphosphat in MeCN ergab *rac-7*·(PhCH₂O)₂HPO₂. FAB-MS (Glycerin; positiv): 625 (2,3, $[M + 1 + (\text{PhCH}_2\text{O})_2\text{HPO}_2]^+$), 347 (3,5, $[M + 1]^+$), 320 (1,5, $[M + 1 - \text{HCN}]^+$).

rac-3-(2-Cyanoaziridin-1-yl)alaninnitril (**8**) wurde aus der polaren Fraktion als DC-einheitliches Öl (170 mg, 14%) erhalten. Kristallisation aus AcOMe/Hexan ergab 22 mg farblose Nadeln. Schmp. 126°. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN): 2,28 (d, $J = 3,2$, 1 H); 2,35 (dd, $J = 6,5, 3,2$, 1 H); 2,59–2,72 (ABX, A bei 2,68, B bei 2,63, $J(A,B) = 12,6$, $J(A,X) = 5,9$, $J(B,X) = 5,3$, 2 H); 3,07 (br. s, NH_3 , H_2O); 4,06 (t, $J = 5,6$, 1 H); 4,94 (d, $J = 7,5, 4$ H, 2 PhCH₂); 7,33 (br. s, 10 arom. H); ein Aziridin-H-Signal um 1,9 ppm ist vom Lsgm.-Signal teilweise überdeckt.

Exper. zu Schema 6. – *rac-O*³-*Phosphoserinnitril (rac-9)*: a) *Umsetzung mit H₃PO₄ in MeCN*. Zu 30 g wässr. 93% H_3PO_4 -Lsg. (285 mmol) wurde bei 65° innerhalb 100 min eine Lsg. von 2,0 g (29,4 mmol) *rac-1* in 10 ml

MeCN unter kräftigem Rühren mittels Dosierspritze getropft und dann das Gemisch 35 min bei 65° gerührt. Hierauf gab man 40 ml H₂O und 500 ml EtOH zu, liess über Nacht bei 0° stehen, dekantierte vom Niederschlag ab und trocknete diesen i. HV. bis zur Gewichtskonstanz: 3,35 g (68%) farbloses Pulver. Dieses wurde in 200 ml H₂O (ca. 60°) gelöst, die Lsg. mit 400 ml heissem EtOH versetzt und bei RT. stehengelassen. Nach 2 Tagen wurde das ausgefallene Produkt abfiltriert und i. HV. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet (2,00 g). Die Mutterlauge wurde eingedampft, in 3 ml warmem H₂O aufgenommen und mit 6 ml EtOH versetzt; dadurch wurden weitere 0,36 g erhalten. Total 2,36 g (48%) *rac*-9. DC-reines, farbloses Pulver. Davon wurden 265 mg in 37 ml H₂O bei 95° gelöst, die Lsg. filtriert und mit 40 ml EtOH versetzt. Langsames Abkühlen und 20 h Stehenlassen bei 0° ergaben 112 mg

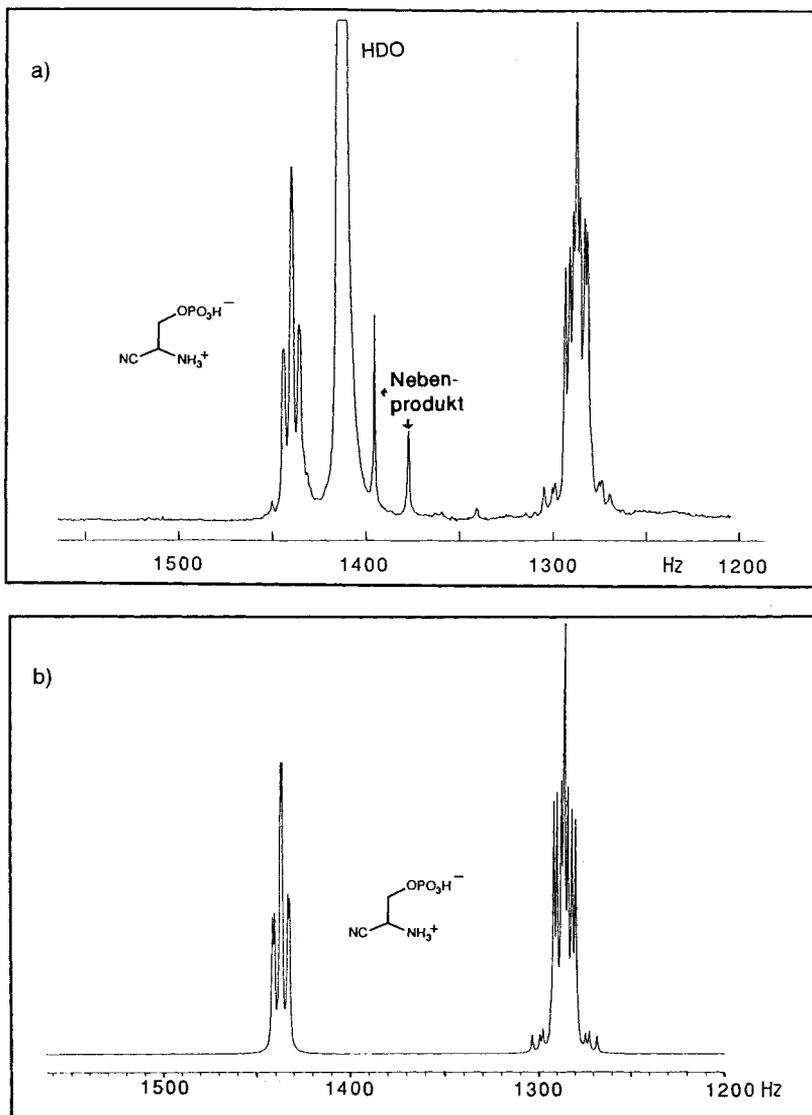


Fig. 2. a) ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, D₂O) von *rac*-9 (Umsetzung mit H₃PO₄ auf Kieselgel) und b) PANIC-¹H-NMR-Simulationsspektrum (300 MHz) von *rac*-9

rac-9. Farblose Kristalle. Schmp. 175–177° (Zers.). DC(H₂O/EtOH/AcOEt 1:2:2): *R_f* 0,3 (mit Ninhydrin beige-braun; mit *Hanes*-Reagens hellblau). IR (KBr): 3500–2200 (br., darin 3430 br., 2970, 2920, 2660), 2145m, 1630s, 1525s, 1450w, 1365m, 1335w, 1275w, 1220s, 1160m, 1110m, 1080m, 1055s, 995s, 965s, 930m, 850m, 760m, 665s, 575w, 560w, 500s, 405w, 365m. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN; mit 2 mol-equiv. CF₃SO₃H; Abb. in [3], S. 112): 4,59 (*AB* von *ABMX*, *A* bei 4,62, *B* bei 4,58, *J*(*A,B*) = 11,7, *J*(*A,M*) = 4,7, *J*(*B,M*) = 3,6, CH₂); 4,76 (*m*, *M* von *ABM*, CH); 7,51 (br. s, NH₃⁺); 12,7 (br. s, acides H). ¹H-NMR (300 MHz, D₂O; Abb. in [3], S. 112): 4,28 (*AB* von *ABMX*, *A* bei 4,30, *B* bei 4,27, *J*(*A,B*) = 11,7, *J*(*A,M*) = 6,3, *J*(*B,M*) = 5,8, *J*(*A,X*) = 4,4, *J*(*B,X*) = 4,0, CH₂); 4,79 (*dt*, *M* von *ABMX*, *J_d* = 1,0, *J_t* = 4,2, CH); s. Fig. 2 (Probe aus unten beschriebenem Ansatz). ¹³C-NMR (25 MHz, CD₃CN; mit 1,2 mol-Äquiv. CF₃SO₃H; Index: Kopplung mit Heteroatom): 42,2 (*d_{p,d}*, *J_p* = 9,1, C(2)); 63,1 (*d_{p,t}*, *J_p* = 2,5, C(3)); 112,2 (*s*, CN); 119,8 (*q_{F,s}*, *J_F* = 318, CF₃). FAB-MS (Glycerin/Thioglycerin-Matrix; positiv; Abb. in [3], S. 114): 167 (*MH*⁺). FAB-MS (Thioglycerin-Matrix; negativ; Abb. in [3], S. 115): 165 (*[M – H]*[–]). Anal. ber. für C₃H₇N₂O₄P·0,18 H₂O: C 21,28, H 4,38, N 16,54, P 18,29; gef.: C 21,06, H 4,26, N 16,46, P 18,51.

b) *Umsetzung mit H₃PO₄ auf Kieselgel*: In 400 ml H₂O wurden 10,35 g (90 mmol) (NH₄)H₂PO₄ bei RT. gelöst. In dieser Lsg. wurden 100 g Kieselgel aufgeschlämmt. Dann wurde das H₂O bei ca. 50° eingedampft und das weisse Pulver (104,5 g) 6 h bei ca. 1 Torr auf 190° erhitzt; 98,28 g leicht braunstichiges Pulver, dessen Suspension in H₂O einen pH von 2 aufwies. Belegungsgrad: 0,92 mmol H₃PO₄-equiv./g Reagens. Zu 102 mg (1,5 mmol) *rac-1* in 20 ml CH₂Cl₂ gab man bei –5° unter Rühren und unter N₂ langsam 4,0 g H₃PO₄/SiO₂-Reagens (entsprechend 3,7 mmol H₃PO₄). Man rührte noch 5 min weiter und zog dann bei 5°/ca. 30 Torr das CH₂Cl₂ von der weissen Suspension unter Rühren ab. Das erhaltene Pulver wurde darauf 3 h bei 600 Torr N₂ auf 65° erwärmt und dann mit 250 ml H₂O in einer D3-Fritte in kleinen Portionen extrahiert (eine weitere Elution des Rückstands in einer Soxhlet-Apparatur mit 3% AcOH setzte keine mit Ninhydrin färbende Substanz frei). Der gelbliche Extrakt wurde fast zur Trockene eingedampft, in wenig H₂O auf eine Anionenauschersäule (2 cm × 20 cm, Dowex 1 × 8, HCOO[–]-Form) aufgetragen und mit einem HCOOH-Gradienten (*a–c*) eluiert; *a*) 120 ml H₂O: anfangs gelbstichige Fraktionen, die gemäss DC (AcOEt/EtOH/H₂O/AcOH 70:60:30:1; *Hanes*-Reagens) kein Phosphat enthalten; *b*) 160 ml 0,5M HCOOH: die ersten 100 ml zeigten im DC Flecken, die einem Gemisch von *rac-O³,O³-Phosphinocobis*(*serininitril*) (**11**; *R_f* ~ 0,5; in diesem Ansatz nicht isoliert) und *rac-9* (*R_f* ~ 0,25) entsprachen, die folgenden 60 ml enthielten nach DC reines *rac-9*; *c*) 1,0M HCOOH: die ersten 80 ml Eluat enthielten nach DC reines *rac-9*, danach eluierte 1,0M HCOOH keine *Hanes*- oder Ninhydrin-aktive Substanzen mehr. Die *rac-9* enthaltenden Fraktionen wurden eingedampft und über Nacht bei RT./HV. getrocknet: 47 mg bräunlicher Schaum, der aus 4 ml H₂O/EtOH 1:3 kristallisierte (gelöst bei 35°, langsam auf 4° abgekühlt). Innert 3 Tagen schieden sich 20 mg *rac-9* (8,6% bzgl. *rac-1*) als farblose Kriställchen vom Schmp. 177 ± 1° (Zers.) ab. Teilweises Eindunsten der Mutterlauge bei RT. innerhalb 4 Wochen lieferte weitere 13 mg (5,4%) leicht bräunliche Kristalle vom Schmp. 176 ± 1° (Zers.). DC, IR (KBr) und ¹H-NMR (300 MHz, D₂O) des Erstkristallisates: mit den oben beschriebenen Daten übereinstimmend. ¹³C-NMR (75 MHz, D₂O; Abb. in [3], S. 120): 44,7 (*d*, *J*(C,P) = 8,9, CH); 64,8 (CH₂); 116,9 (CN). FAB-MS (Glycerin-Matrix; negativ; Abb. in [3], S. 121): 165 (35, [*M – H*][–]), 129 (10), 97 (70, H₂PO₄[–]).

Hydrat des Glycolaldehyd-phosphats 10 (= Ammonium-(2,2-dihydroxyethyl)-hydrogenphosphat; R = H) durch 'retro-Strecker'-Reaktion aus *rac-9*. In eine Lsg. von 100 mg *rac-9* in 150 ml H₂O wurde bei ca. 80° ein mittelstarker N₂-Strom geleitet, wobei man das Flüssigkeitsvolumen durch gelegentliche Zugabe von H₂O auf dem Ausgangswert hielt. Nach 4 h (DC: vollständiger Umsatz) gab man zur auf ca. 3° abgekühlten Lsg. von **10** (R = R' = H) 10 g Ionenaustauscher Amberlite IR 120 (H⁺-Form; Entzug der NH₄⁺-Ionen), filtrierte nach 15 min und wusch den Austauschere mit H₂O nach. Das Filtrat wurde bei ca. 3° nochmals mit 10 g Ionenaustauscher filtrierte. Man dampfte die Lsg. ein, nahm den Rückstand in wenig MeCN/H₂O 3:1 auf und chromatographierte an Cellulose mit MeCN/H₂O 9:1 → 4:1. Die beiden Produktfraktionen wurden eingedampft, der Rückstand je in H₂O aufgenommen und bei ca. 3° mit 55,3 µM Me₄NOH-Lsg. auf pH 7–8 titriert (Gehalte 0,30 und 0,44 mmol). Man dampfte darauf die Lsgn. bei RT. ein, trocknete 3 h i. HV. und bestimmte den Gehalt an **10** (R = Me) ¹H-NMR-spektroskopisch mit Me₄N⁺ als internem Standard. Die beiden Proben waren danach zu ca. 75 bzw. 85% rein und enthielten zusammen 265 µmol (44%) **10**. DC (H₂O/EtOH/AcOEt 1:2:2): *R_f* 0,5. ¹H-NMR (300 MHz, D₂O): 3,19 (Me₄N⁺); 3,74 (*dd*, *J* = 7,7, 4,4, CH₂O); 5,08 (*t*, *J* = 4,4, OCHO) nebst scharfem HDO-Signal bei 4,71 und schwachen Verunreinigungssignalen um 2,0 und 3,0 ppm.

2,4-Dinitrophenylhydrazon des 10 entsprechenden (Formylmethyl)-dihydrogenphosphats. In einem analog durchgeführten Ansatz wurden wie oben beschrieben 100 mg (0,60 mmol) *rac-9* umgesetzt. Die nach der Chromatographie an Cellulose erhaltene Produktfraktion wurde bei RT. eingedampft und sogleich mit einer Lsg. von 127 mg (ca. 0,48 mmol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin (*Fluka*, mit 33% H₂O befeuchtet) in 3 ml DMSO versetzt. Nach 1 h zog man i. RV. vorerst bei RT., dann bei 40° ab, nahm den öligen Rückstand in 2 ml warmem MeCN auf, filtrierte und versetzte mit wenig Et₂O: 76 mg (40%) 2,4-Dinitrophenylhydrazon als gelbes, im DC und ¹H-NMR praktisch einheitliches Pulver (Schmp. ca. 145°). Davon wurden 32 mg in 0,2 ml DMSO gelöst und mit 5 ml warmem MeCN

versetzt. Die Lsg. wurde filtriert und über Nacht durch isotherme Destillation mit Et₂O kristallisiert: 32 mg feine gelbe Nadeln, Schmp. 105–106° (1 mol-equiv. DMSO enthaltendes 2,4-Dinitrophenylhydrazon des **10** entsprechenden Formylmethyl-dihydrogenphosphats). ¹H-NMR (300 MHz, (D₆)DMSO); 2,54 (s, DMSO); 4,58 (dd, *J* = 9,0, 5,0, CH₂O); 7,89 (*J* = 9,6, 1 arom. H); 8,10 (*t*, *J* = 5,0, CH=N); 8,37 (dd, *J* = 9,6, 2,6, 1 arom. H); 8,84 (*d*, *J* = 2,6, 1 arom. H); 11,50 (s, NH); gemäss Spektrum ca. 4% eines Diastereoisomeren enthaltend. Anal. ber. für C₈H₉N₇O₈P · C₂H₆O₈ (22 h bei RT./0,03 Torr getrocknet): C 30,16, H 3,80, N 14,70; gef.: C 30,18, H 3,73, N 14,19.

Exper. zu Schema 7. – rac-O³,O³-Phosphinicobis(*serininitril*) (**11**, Diastereoisomerengemisch). In 8 ml MeCN wurden 300 mg (1,81 mmol) *rac*-**9** durch Zugabe von 271 mg (1,81 mmol) CF₃SO₃H und leichtem Erwärmen und Rühren unter N₂ gelöst. Dazu wurde bei 79° unter gutem Rühren innert 100 min mit Dosierspritze eine Lsg. von 2,72 mmol *rac*-1 · CF₃SO₃H in 3 ml MeCN (hergestellt aus 185 mg (2,72 mmol) *rac*-1 und 415 mg (2,77 mmol) CF₃SO₃H bei 0°) getropft. Nach weiteren 60 min Rühren bei 79° wurde abgekühlt, mit 15 ml H₂O verdünnt, über eine Ionenaustauschersäule (*Amberlyst A-21*, AcO⁻-Form) filtriert und diese mit 10% wässr. AcOH nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand (DC: hauptsächlich *rac*-**9** und **11** nebst nicht näher definierten Produkten) wurde chromatographiert (DEAE-Cellulose, AcO⁻-Form; MeOH/H₂O 7:3 mit einem Gradienten von 0–3,5% AcOH; **11** mit 2–3% AcOH). Die nach DC saubere Produktfraktion wurde eingedampft und 5 h i. HV. getrocknet: 71 mg **11** als Öl (16%; nach NMR korrigiert auf AcOH-Gehalt). DC (H₂O/EtOH/AcOEt 1:2:2 + 0,3% AcOH): *R_f* 0,5 (vgl. *R_f* (*rac*-**9**) 0,2). NMR (300 MHz, D₂O): 4,15–4,30 (Signalhaufen, CH₂); 4,48–4,54 (Signalhaufen CH). FAB-MS (Glycerin-Matrix, H₂O, TsOH): 235 (30, *MH*⁺), 173 (37, TsOH + H⁺) etc.

O²,O²-Phosphinicobis(*glycolaldehyd*)-dihydrat (= *Bis*(2,2-dihydroxyethyl)-hydrogenphosphat; **12**) durch 'retro-Strecker'-Reaktion von **11**. Durch eine Lsg. von 110 mg (0,47 mmol) **11** in 110 ml H₂O wurde bei ca. 70° ein mittelstarker N₂-Strom geleitet und dabei das Flüssigkeitsvolumen durch gelegentliche Zugabe von H₂O auf dem Ausgangswert gehalten. Nach 2,5 h war **11** vollständig umgesetzt (DC). Man kühlte auf 3° ab, versetzte die Lsg. mit 15 g *Amberlite IR 120* (H⁺-Form), filtrierte und wiederholte mit dem Filtrat die Behandlung mit dem Ionenaustauscher. Hierauf titrierte man die saure Lsg. mit 55,3 μM Me₄NOH bis pH ca. 4,5 (5,4 ml, entsprechend 0,30 mmol) und dampfte bei RT. ein. Der Rückstand (nach DC vorwiegend **10** und **12** enthaltend) wurde an DEAE-Cellulose (AcO⁻-Form) chromatographiert, wobei man mit H₂O mit steigendem (Me₃NH)OAc-Gehalt (0–0,05M) eluierte. Bei 0,03–0,04M Konzentration wurde nach DC einheitliches **12** · Me₃N erhalten. Diese Fraktion wurde durch Einengen auf exakt 3,0 ml gebracht, von 1,0 ml davon das Lsgm. i. V. vollständig entfernt und die Zusammensetzung des Rückstandes (12 mg) im ¹H-NMR bestimmt (Ausbeute an **12** · Me₃N 18%). Im DC und ¹H-NMR identisches Verhalten wie eine Probe, die (später) von Müller [30] durch Ozonolyse von Diallyl-hydrogenphosphat hergestellt wurde. DC (H₂O/EtOH/AcOEt 1:3:3): *R_f* 0,60 (cf. *R_f* (**10**) 0,25; Anfärbung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin). ¹H-NMR (300 MHz, D₂O): 2,02 (s, 1,93 H, Acetat-CH₃); 2,92 (s, 15,9 H, Me₃NH⁺); 3,83 (dd, *J* = 6,7, 4,9, 4 H, CH₂O); 5,19 (*t*, *J* = 4,8, 2 H, OCH₂O).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Susanne Drenkard, J. Ferris, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1373.
- [2] Yi-Bin Xiang, 'Beiträge zur Chemie der α-Aminonitrile', Dissertation Nr. 7993, ETH Zürich, 1986.
- [3] J. Gück, 'Zur Chemie des Aziridin-2-carbonitril', Dissertation Nr. 9027, ETH Zürich, 1989.
- [4] S. L. Miller, *Science* **1953**, *117*, 528; S. L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2351.
- [5] S. L. Miller, *Biochim. Biophys. Acta* **1957**, *23*, 480; S. L. Miller, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1957**, *69*, 260; G. Schlesinger, S. L. Miller, *J. Mol. Evol.* **1983**, *19*, 376.
- [6] A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27.
- [7] a) J. P. Ferris, W. J. Hagan, Jr., *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1093 (Review); b) C. Ponnampuruma, F. Woeller, *Curr. Modern Biol.* **1967**, *1*, 156; c) P. B. Shevlin, D. W. McPherson, P. Melius, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 488; d) F. M. Devienne, J. Goudour, *C. R. Séances Acad. Sci., Ser. 2* **1989**, 1419.
- [8] G. Bold, 'Zur Chemie des 2-Amino-propennitrils', Dissertation Nr. 7702, ETH Zürich, 1984.
- [9] G. Ksander, unveröffentlichte Arbeiten in unserem Laboratorium (Arbeitsbericht 1981).
- [10] K. Baumann, unveröffentlichte Arbeiten in unserem Laboratorium (Arbeitsbericht 1986).
- [11] A. I. Ayi, R. Guedj, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 2045; vgl. auch S. Apparao, G. Singh, H. Ila, H. Junjappa, *Indian J. Chem., Sect. B* **1984**, *23*, 15.
- [12] a) K.-D. Gundermann, G. Holtmann, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 160; b) K.-D. Gundermann, G. Holtmann, H.-J. Rose, H. Schulze, *ibid.* **1960**, *93*, 1632; c) K. Nakajima, M. Neya, S. Yamada, K. Okawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 3049 (und vorgängige Arbeiten); d) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, N. G. Robinson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 153; e) K. Sato, A. P. Kozikowski, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 4073.

- [13] D. Müller, S. Pitsch, A. Kittaka, E. Wagner, C. E. Wintner, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1410.
- [14] G. Ksander, G. Bold, R. Lattmann, C. Lehmann, T. Früh, Yi-Bin Xiang, K. Inomata, H.-P. Buser, J. Schreiber, E. Zass, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1115.
- [15] K. Burzin, K. Enderer, *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 108; *ibid. Int. Ed.* **1972**, *11*, 151.
- [16] K. Jähnisch, E. Schmitz, E. Gründemann, *J. Prakt. Chem.* **1979**, *321*, 712.
- [17] S. Kitagawa, M. Minafuji, T. Yokoi, *Technol. Res. Ass.*, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP61/140561, 27. 6. 86; vgl. (CA: **1987**, *106*, 50009n).
- [18] E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon, 'Tabellen zur Strukturaufklärung org. Verbindungen mit spektroskopischen Methoden', Springer Verlag, Berlin, 1976.
- [19] S. Kitagawa, M. Minafuji, T. Yokoi, *Technol. Res. Ass.*, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP61/140551, 27. 6. 86; vgl. (CA: **1987**, *106*, 120227h).
- [20] A. Steiger, 'Oligomerisation von Dipeptidnitrilen', Dissertation Nr. 8367, ETH Zürich, 1987.
- [21] J. B. Conant, W. R. Kirner, R. E. Hussey, *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 488; P. D. Bartlett, E. N. Trachtenberg, *ibid.* **1958**, *80*, 5808.
- [22] G. Stevenson, D. Williamson, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5943; S. Soloway, A. Lipschitz, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 613.
- [23] A. Marxer, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 166.
- [24] W. Simon, E. Kováts, L. H. Chopard-dit-Jean, E. Heilbronner, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1872; W. Simon, G. H. Lyssy, A. Mörikofer, E. Heilbronner, 'Zusammenstellung von scheinbaren Dissoziationskonstanten im Lösungsmittelsystem Methylcellosolve-Wasser', Eds. P. F. Sommer und W. Simon, Juris Verlag, Zürich, 1959; Band II, 1961.
- [25] M. Petrzilka, D. Felix, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2950; M. Riediker, W. Graf, *ibid.* **1979**, *62*, 2056.
- [26] D. M. B. Hickey, Yi-Bin Xiang, S. Darling, A. Eschenmoser, unveröffentlichte Arbeiten in unserem Laboratorium.
- [27] S. Darling, unveröffentlicht (University of Akron, OH, USA) (vgl. [2] S. 49–53).
- [28] G. Baddeley, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1645; N. D. Epiotis, R. L. Yates, J. R. Larson, C. R. Kirmaier, F. Bernardi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8379; T. K. Brunck, F. Weinhold, *ibid.* **1979**, *101*, 1700; A. J. Kirby, 'The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen', Springer Verlag, Berlin, 1983.
- [29] M. Göbel, E. Pombo-Villar, unveröffentlichte Arbeiten in unserem Laboratorium.
- [30] D. Müller, 'Aldomerisierung von Glykolaldehydphosphat zu *rac*-Hexose-2,4,6-triphosphaten', Dissertation ETH Zürich, in Vorbereitung.
- [31] U. Trinks, 'Zur Chemie der Aminopyrimidine', Dissertation Nr. 8368, ETH Zürich, 1987.
- [32] F. Cramer, G. Weimann, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 996.