

Eine vorteilhafte Äbänderung der Synthese des d,l-Serins aus Acrylsäure-aethylester nach V. du Vigneaud, zugleich ein Beispiel für Reaktionslenkung.*

(Über Azidoverbindungen, 4. Mitteilung¹.)

Von

H. Bretschneider, N. Karpitschka und G. Piekarski.

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck.

(Eingelangt am 16. Juli 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Okt. 1953.)

Für die von *du Vigneaud* beschriebene Darstellung von α -Brom- β -äthoxypropionsäureäthylester aus α,β -Dibrompropionsäureester und Na-Äthylat wurde die Anwesenheit von katalytischen Mengen Hg(II)-salzen im Reaktionssystem neben Verwendung höchstprozentigen Alkohols als nötig erkannt. Andernfalls wird die Bildung des α -Bromacrylsäureesters in praktisch präparativem Ausmaß zur Hauptreaktion. Nach Ersatz der Brom- gegen die Azido- und schließlich Aminogruppe ergab die saure Verseifung des Esters Serin in einer Ausbeute von 61%, bezogen auf Acrylsäureester.

Auf der Suche nach einer billigen und bequemen Synthese von d,l-Serin, wozu der letzte Beitrag von *King*² geleistet wurde, dessen Arbeit auch eine gute Literaturzusammenstellung bringt, stießen wir auf die uns am geeignetsten erscheinende Synthese von *du Vigneaud* und *Wood*³. Diese Autoren gelangten von dem billig käuflichen Acrylsäureäthylester (Formelreihe I über IIIa bis VI) in einer Ausbeute von 47% d. Th. zu Serin. Leider mußten wir zunächst feststellen, daß eine sichere Darstellung des α -Brom- β -äthoxypropionsäure-äthylesters (II) aus dem entsprechenden α,β -Dibrompropionsäureester (I) nicht möglich

* Auszugsweise vorgetragen beim Chemikertreffen in Innsbruck am 31. III. 1953.

¹ a) 1. Mitt. Mh. Chem. 84, 1021 (1953); b) 2. Mitt. *ibid.* 84, 1033 (1953); c) 3. Mitt. *ibid.* 84, 1043 (1953).

² J. A. King, J. Amer. Chem. Soc. 69, 2738 (1947).

³ V. du Vigneaud und J. L. Wood, J. Biol. Chem. 134, 413 (1940).

war; die von den genannten Autoren angegebenen Ausbeuten konnten trotz vielfacher Variation der Versuchsbedingungen nicht reproduziert werden und schwankten von 0 bis 40%, auch als mit höchstprozentigem Alkohol nach *Lund*⁴ gearbeitet wurde. Als Hauptprodukt der Reaktion resultierte stets α -Bromacrylsäure-äthylester (VII), das heißt, das Natriumalkoholat hatte nicht substituierend, sondern bromwasserstoff-eliminierend gewirkt. Die Verhältnisse sind derart, daß damit eine rationelle Herstellung des α -Bromacrylsäureäthylesters (VII), der bisher mit Hilfe von Chinolin⁵ gewonnen wurde, möglich sein dürfte (Versuch 7). Erst ein Versuch unter Zugabe von katalytischen Mengen Mercuriacetat (*N. K.*) steigerte die Ausbeute auf 84% d. Th. (Versuch 2), so daß die Annahme naheliegt, die von *du Vigneaud* erzielten Ausbeuten seien durch Quecksilberspuren, wie sie leicht bei der zweimaligen Verwendung von Rührapparaten mit Quecksilberverschluß vorkommen können, verursacht worden. In Gegenwart von katalytischen Quecksilbermengen gelingt die Darstellung des α -Brom- β -äthoxy-propionsäure-äthylesters (II) jedenfalls sicher und es lassen sich auch mit nur CaO-getrocknetem Alkohol Ausbeuten von 80% sicher erreichen. In 96%igem Alkohol [und Hg(II)-salz] sinken die Ausbeuten an (II) aber sehr stark ab und beträchtliche Mengen (VII) werden gebildet.

Es läßt sich somit im System Dibrompropionsäureester—Natrium-äthylat (in Alkohol) eine deutliche Reaktionslenkung erzielen, wobei Hg(II)-salze, aber auch der Wassergehalt des Mediums entscheidende Faktoren sind.

In einer Tabelle des Versuchsteiles sind die aus Dibrompropionsäureester (I) und Natriumäthylat erzielten Ausbeuten an α -Bromacryl-ester (VII) bzw. α -Brom- β -äthoxypropionsäureester (II) in Abhängigkeit von der Anwesenheit von Mercuriacetat und Feuchtigkeit zusammengestellt.

Nach Überwindung dieser Schwierigkeit schien es uns wünschenswert, den unangenehmen Ersatz des Broms gegen die Aminogruppe durch die Druckreaktion mit konz. Ammoniak bei 100° in der Synthese nach *du Vigneaud* zu umgehen. Die schon von anderer Seite bei der Synthese von Aminosäuren^{6, 7}, von uns bei der Synthese von Phenylalkanon- und -alkanol-aminen^{1a-1c} brauchbar erkannte Umsatzfolge: Bromverbindung \rightarrow Azidoverbindung \rightarrow Aminoverbindung, ließ uns dieses Ziel sehr gut erreichen. Aus (II) konnte der Azidoester (III) durch Erwärmen

⁴ *H. Lund*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 3188 (1952).

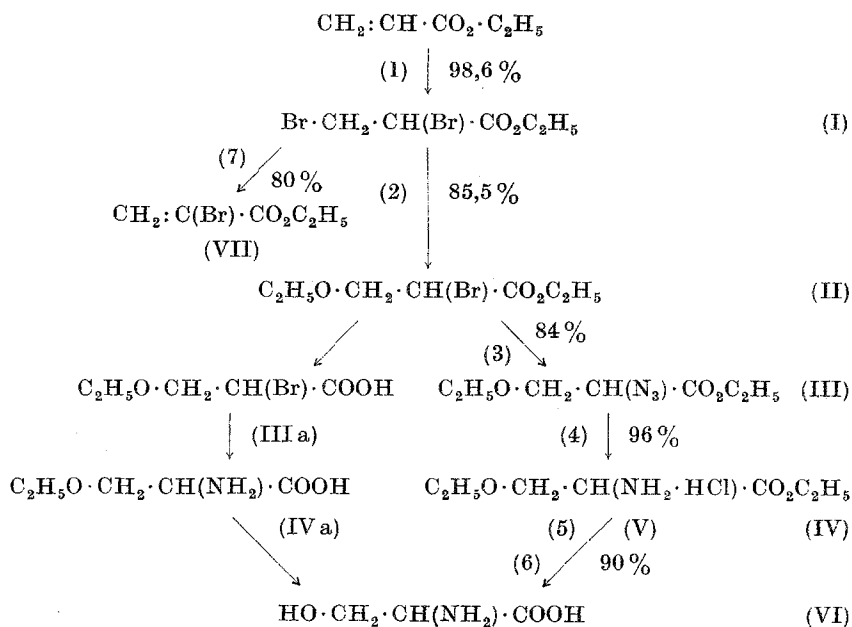
⁵ *C. S. Marvel* et al., J. Amer. Chem. Soc. **62**, 3495 (1940).

⁶ *K. Freudenberg*, *H. Eichel* und *F. Leutert*, Ber. dtsh. chem. Ges. **65**, 1183 (1932).

⁷ *A. Bertho* und *J. Maier*, Ann. Chem. **498**, 50 (1932).

mit einer alkoholisch-wäßrigen Lösung von Natriumazid in 84% Ausbeute gewonnen (Versuch 3) und durch katalytische Hydrierung bei Atmosphärendruck in 96% Ausbeute in das α -Amino- β -äthoxypropion-säure-äthylester-hydrochlorid (IV) übergeführt werden (Versuch 4). Eine Probe der Verbindung wurde durch alkalische Verseifung in das freie, durch eine Arbeit von *H. Leuchs* und *W. Geiger*⁸ bekannte O-Äthylserin übergeführt. Die Hauptmenge lieferte beim Kochen mit konz. Bromwasserstoffsäure rohes, kristallisiertes Serin-hydrobromid (Versuch 5), aus dem in üblicher Weise reinstes Serin gewonnen wurde (Versuch 6). Unsere Ausbeuten liegen mit 61% d. Th. noch etwas höher als die von *du Vigneaud* angegebenen und wir glauben, daß mit dem besprochenen Reaktionsweg das Ziel einer einfachen und billigen Serin-synthese weitgehend erreicht wurde.

Formelübersicht.



Arabische Ziffern in Klammern = Versuchsnummern; Prozentzahlen = Ausbeuten; römische Ziffern = Formelnummern.

Reaktionsbedingungen: I—II $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ in abs. Alkohol, Hg(II) -salz,
 I—VII wie I—II ohne Hg(II) -salz,
 II—III NaN_3 in W. u. A.,
 III—IV $\text{H}_2/\text{Pd/C}$; IV—V—VI HBr konz., dann NH_3 .

⁸ *H. Leuchs* und *W. Geiger*, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 2467 (1906).

Experimenteller Teil.

(Versuche von N. Karpitschka und G. Piekarski.)

Versuch 1: α,β -Dibrompropionsäure-äthylester (I). 100 g Acrylsäure-äthylester (1 Mol) wurden in einem 250-ccm-Dreihalskolben unter Rühren und Kühlung mit Eiswasser tropfenweise mit 160 g Brom (1 Mol) versetzt (Innentemp. + 5 bis + 10°). Zur Vollendung der Reaktion wurde noch 5 Stdn. bei Zimmertemp. weitergerührt. Hierauf wurde das Reaktionsprodukt im Wasserstrahlvak. destilliert; es wurden bei 12 Torr 256 g (I) als ein bei 91 bis 91,5° (Badtemp. 120 bis 125°) übergehendes Öl vom $n_D^{21} = 1,5012$ gewonnen. Ausbeute 98,6% d. Th.

Versuch 2: Umsatz von (I) mit Na-Äthylat in absol. Alkohol und Hg(II)-acetat als Katalysator zu α -Brom- β -äthoxypropionsäure-äthylester (II). 130 g (I) (0,5 Mol) wurden in einem 500-ccm-Dreihalskolben, welcher mit Rührwerk, Tropftrichter und CaCl_2 -Rohr versehen war, tropfenweise unter Eiswasser-Außenkühlung und heftigem Rühren mit einer Lösung von 12 g Na (0,52 Grammatome) in 200 ccm absol. Alkohol, der nach *H. Lund*⁴ bereitet worden war, versetzt. Bei der Bereitung der Na-Äthylatlösung sowie bei der Durchführung der Reaktion wurde auf peinlichsten Feuchtigkeitsausschluß besonderer Wert gelegt. Nach Zugabe der ersten 10 Tropfen Na-Äthylatlösung zu (I) wurden noch 4 g Hg(II)-acetat (p. a.) (0,0125 Mol) als Katalysator zugesetzt. Die Dauer des Zutropfens betrug 3 Stdn.; während der Reaktion fiel NaBr aus. Nach dem Zutropfen wurde unter Entfernung des Eisbades noch so lange weitergerührt, bis das Reaktionsgemisch Zimmertemp. erreicht hatte, außerdem wurde während dieser Zeit das überschüssige Alkali durch Einleiten von CO_2 -Gas neutralisiert. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch mit 250 ccm Äther versetzt, filtriert und das Salz mit 30 ccm 96%igem Alkohol (zweckmäßiger Äther) gewaschen. Der im Vak. (Badtemp. 50°) hergestellte Trockenrückstand wurde in 30 ccm Wasser

Tabelle 1. Reaktionslenkung im System Dibrompropionsäure-ester und Natriumäthylat in Alkohol (Versuchsbedingungen wie Versuch 2).

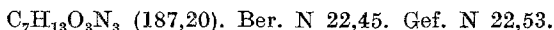
Nr.	Alkohol	Hg(II)-acetat	Ausbeute an	
			α -Bromacrylsäure-ester	α -Brom- β -äthoxypropionsäure-ester
a ⁹	25 ccm nach <i>Lund</i>	—	7,15 g = 80% $n_D^{21} = 1,4678$	—
b	13 g (I) (0,05 Mol) und 25 ccm nach <i>Lund</i>	200 mg	Spuren	9,2 g = 82%
c	1,2 g Natrium (0,052 Grammatom) 25 ccm über CaO getrocknet	200 mg	0,97 g	9,0 g = 80%
d	25 ccm 96%ig	200 mg	4,42 g = 49,3% $n_D^{20} = 1,4691$	3,4 g = 30% $n_D^{20} = 1,4510$

⁹ Als Versuch 7 beschrieben.

und 100 ccm Äther aufgenommen, die Unterschicht mit verd. Salzsäure auf kongosauer gestellt und mit Äther erschöpft (60 ccm). Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit 25 ccm gesättigter CaCl_2 -Lösung und dann mit 20 ccm Wasser gewaschen. Die getrockneten Extrakte wurden im Vak. destilliert. Bei einem Sdp. = 98 bis 101° (20 Torr) wurden 96 g (II) (85,5% d. Th.) vom $n_D^{20} = 1,4506$ erhalten. Das Produkt ist für die weiteren Umsetzungen rein genug.

Versuch 3: α -Azido- β -äthoxypropionsäure-äthylester (III). In einem 250-ccm-Rundkolben wurden 45 g (II) (0,2 Mol), 50 ccm Wasser, 35 ccm Alkohol und 22,8 g Natriumazid (0,35 Mol) vermischt und unter Rückflußkühlung 5 Stdn. am siedenden Wasserbad erwärmt. Gegen Ende der Reaktion war das Gemisch (stets 2 Phasen) etwas bräunlich verfärbt. Das Äthanol wurde im Wasserstrahlvak. bei Zimmertemp. größtenteils entfernt und das Öl-Wasser-Gemisch nach Zugabe von 60 ccm Wasser 3mal mit je 50 ccm Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Abziehen des Lösungsmittels verblieben 33,6 g (90% d. Th.) eines bräunlich gefärbten Öles. Die Destillation (Sdp. = 102 bis $104^\circ/11$ bis 13 Torr, Badtemp. 140 bis 145°) ergab 31,4 g öliges (III), $n_D^{21} = 1,4398$. Ausbeute 84% d. Th.

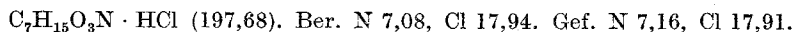
Die erhaltene Azidoverbindung verhält sich gegen Brom (in Chloroform) und alkalische Kaliumpermanganatlösung in Äthanol gesättigt. Mit konz. Schwefelsäure tritt in der Kälte keine sichtbare Zersetzung ein, während konz. Lauge beim gelinden Erwärmen heftige NH_3 -Entwicklung verursacht (Azido-essigester zeigt dieselben Zersetzungserscheinungen).



Bei der wiederholten Darstellung des Azidokörpers war nie eine Spontanzerersetzung zu bemerken; immerhin sei auf Grund einer Explosion bei der Darstellung einer anderen Azidoverbindung dringend vor dem Einbringen von Metallspuren in den Ansatz, z. B. durch Metallrührer und Metallrührerhülsen, gewarnt.

Versuch 4: Reduktion von (III) zu α -Amino- β -äthoxypropionsäure-äthylester-HCl (IV). In einem Dreihalskolben, welcher mit einem KPG-Rührwerk versehen war, wurden 37,4 g (III) (0,2 Mol) in 150 ccm absol. Alkohol, in dem 8 g trock. HCl-Gas (0,22 Mol) gelöst waren (Gewichtszunahme) und 5 g 10%ige Pd-Kohle vermischt und der Ansatz im langsamen Wasserstoffstrom 2 Stdn. unter Eis-Wasser-Außenkühlung und dann weitere 4 Stdn. bei Zimmertemp. kräftig gerührt. Das Katalysatorfiltrat wurde zur Sirupdicke eingeeengt. Mit absol. Äther-Petroläther (Sdp. 30 bis 50°) und Zusatz von 3 Tropfen reinem Aceton wurde das Hydrochlorid kristallin erhalten. Nach Verreiben des Kristallisats mit absol. Äther wurde abgesaugt und im Exsikkator über $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{KOH}$ getrocknet. 37,9 g (IV) (96% d. Th.) vom Schmp. 109 bis 114° .

Aus Essigester/absol. Äther (1:1) umkristallisiert, wurde ein Schmp. von 112 bis 114° erreicht. Die hygroskopischen Kristallnadeln sind leicht löslich in Wasser, Alkohol und heißem Essigester, unlöslich in absol. Äther. Positive Reaktionen auf Stickstoff, ionogenes Chlor, Estergruppe (nach *F. Feigl*¹⁰) und Ninhydrinreaktion sowie die Analyse sichern die angenommene Struktur.



¹⁰ *F. Feigl*, Qualitative Analysis by Spot Tests (1947).

Zur weiteren Sicherstellung wurde aus (IV) die von *H. Leuchs* und *W. Geiger*⁸ beschriebene β -Äthoxy- α -aminopropionsäure dargestellt: Eine mit einigen Tropfen 1 n NaOH auf pH 10 gebrachte wäbr. Lösung von (IV) wurde 3 Min. bei 50° und weitere 5 Min. bei Zimmertemp. gehalten. Nach Ansäuern mit verd. HCl und Neutralisieren mit Ammoniak wurde der Vakuum-eindampfest hergestellt. Extraktion des letzteren mit 96%igem Alkohol lieferte Kristalle, die in bezug auf Löslichkeit, Ninhydrinreaktion und Zersp. (240 bis 247°) mit der von *Leuchs* und *Geiger* beschriebenen Verbindung übereinstimmt.

Versuch 5: Spaltung und Verseifung von (IV) zum d,l-Serin-HBr (V). 37,9 g (IV) (0,192 Mol) wurden in einem vorher tarierten Kolben mit 100 ccm 48%iger Bromwasserstoffsäure unter Rückfluß während einer Dauer von 5 Stdn. gerade kochend erhalten. Sodann wurde die überschüssige HBr im Wasserstrahlvak. (Eisverdampfung) bei zirka 60° größtenteils entfernt, hierauf der Eindampfest zur vollständigen Entfernung der HBr 4mal mit je 50 ccm Wasser versetzt und wieder zur Trockene und Gewichtskonstanz eingedampft (Eisverdampfung). Der nach mehrstündigem Einstellen in Eis-Kochsalz kristallin erstarrende Eindampfest wog 36,4 g, ein um 2% höheres Gewicht, als theoretisch für das Serin-HBr erforderlich gewesen wäre (35,7 g).

Versuch 6: Isolierung des d,l-Serins (VI) aus (V). Der kristalline Rückstand von (V) wurde in 20 ccm Wasser gelöst und die klare Lösung — (bei geringer Trübung wurde eine Spur Kohle zugesetzt, geschüttelt und filtriert) — mit 25%igem Ammoniak tropfenweise und unter Schütteln bis zur neutralen Reaktion (pH = 7 bis 7,5) versetzt. Hierauf wurden 190 ccm absol. Alkohol zugegeben und durch Kratzen die Kristallisation des Serins hervorgerufen. Das gut verschlossene Gefäß wurde über Nacht in den Eiskasten gestellt; dann wurde filtriert und mit wenig kaltem 96%igem Alkohol gewaschen. Unter Einbezug der aus der Mutterlauge erhaltenen Menge konnten 18,1 g [90% d. Th., bezogen auf das eingesetzte (IV)], reines Serin erhalten werden. Zersp. 236 bis 242°. Die Ausbeute an Serin, bezogen auf (I), beträgt 61%.

Die Verbindung ist gänzlich halogenfrei und gibt eine positive Ninhydrinreaktion. Zur weiteren Identifizierung wurde das Serin in das Äthylesterhydrochlorid nach *D. F. Elliot*¹¹ überführt, wobei aus 387 mg rohem (VI) 582 mg Rohkristallinat vom Schmp. 85 bis 100° erhalten wurden, die nach Umkristallisation aus absol. Alkohol/Äther 543 mg vom Schmp. 98 bis 102° ergaben (84% d. Th.), ident nach Mischprobe mit einem aus Serin anderer Herkunft bereitetem Äthylesterhydrochlorid.

Versuch 7: α -Bromacrylsäure-äthylester (VII). 13 g (I) (0,05 Mol) wurden in einem Dreihalskolben, der mit einem Tropftrichter, Rührwerk (kein Quecksilberschluß) und CaCl₂-Rohr versehen war, tropfenweise unter Eis-Wasser-Außenkühlung und heftigem Rühren mit einer Lösung von 1,2 g Na (0,052 Grammatome) in 25 ccm absol. Alkohol (nach *Lund*) versetzt. Alle Operationen wurden unter denselben Vorsichtsmaßnahmen wie bei Versuch 2 durchgeführt. Die Dauer des Zutropfens betrug 1½ Stdn.; während der Reaktion fiel NaBr aus. Nach Beendigung des Zutropfens wurde noch solange gerührt, bis das Reaktionsgemisch Zimmertemp. erreicht hatte und außerdem wurde während dieser Zeit CO₂-Gas eingeleitet, um das überschüssige Alkali zu neutralisieren. Nach Aufnahme des Reaktionsgutes in 40 ccm Äther wurde das ausgeschiedene NaBr filtriert und dieses mit 15 ccm Alkohol

¹¹ J. Chem. Soc. London 1949, 592.

(zweckmäßiger Äther) gewaschen. Der bei 40 bis 45° Badtemp. und 12 Torr hergestellte Eindampfrest wurde zwischen kongosauer gehaltenem Wasser (10 ccm) und Äther verteilt und mit diesem extrahiert. Die vereinigten, kurz mit Wasser gewaschenen und getrockneten Ätherextrakte hinterließen ein die Augen heftig angreifendes Öl, aus welchem bei 12 Torr und einem Sdp. von 55 bis 65° 7,15 g rohes, öliges (VII) (80% d. Th.) erhalten wurden, $n_D^{20} = 1,4678$ (nach Literatur¹²: 1,4660). Wenn nicht vor und nach der Destillation mit Hydrochinon stabilisiert wird, polymerisiert der Ester binnen wenigen Stunden.

Zum Beweis der Identität wurde der Ester noch durch Schütteln mit verd. Natronlauge bei Zimmertemp. verseift. Aus der angesäuerten Lösung konnte die α -Bromacrylsäure, Schmp. 70 bis 71° in einer Ausbeute von 68% d. Th. isoliert werden¹².

Für die verschiedentliche Förderung dieser Arbeit durch die Hoffmann-La Roche A. G., Wien, sprechen wir auch an dieser Stelle unseren Dank aus.

¹² C. H. Nield, J. Amer. Chem. Soc. **67**, 1145 (1945).