

Synthese der 1-Aminocyclopropan-1-carbonsäure

Von

I. Bregovec und T. Jakovčić

Aus dem Chemischen Laboratorium, Naturwissenschaftliche Fakultät,
Universität Zagreb (Strossmayerov trg 14), Jugoslawien

(Eingegangen am 11. Februar 1971)

The Synthesis of 1-Aminocyclopropane-1-carboxylic Acid

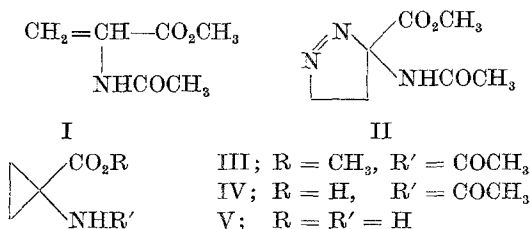
A new synthesis of 1-aminocyclopropane-1-carboxylic acid has been achieved using the addition of diazomethane to methyl α -acetamido acrylate (I) and subsequent pyrolysis of the resulting pyrazoline.

Durch Addition von Diazomethan an α -Acetamidoacrylsäuremethylester (I) und Pyrolyse des erhaltenen Pyrazolins wurde eine neue Synthese der 1-Aminocyclopropan-1-carbonsäure gefunden.

Ingold und Mitarb.¹ berichteten über die erste siebenstufige Synthese der 1-Aminocyclopropan-carbonsäure (V) über das entsprechende Hydantoinderivat. Sie gingen von der früher beschriebenen^{2, 3} Kondensation von Äthylenbromid mit Malonester aus und wandelten anschließend den Cyclopropan-1,1-dicarbonsäurediäthylester in das entsprechende Cyclopropanspirohydantoin um. Hydrolyse dieser Verbindung führte zur gewünschten Aminosäure V. Dieser Syntheseweg wurde später wiederholt^{4, 7}.

1957 berichteten zwei Arbeiten^{4, 5}, daß 1-Aminocyclopropan-1-carbonsäure als natürlich vorkommende Aminosäure isoliert wurde. Kürzlich fanden die physiologischen Eigenschaften⁶ dieser Verbindung steigendes Interesse.

In der vorliegenden Arbeit wird eine neue Synthese der 1-Aminocyclopropan-1-carbonsäure beschrieben. Der Weg besteht in der Addition von Diazomethan an α -Acetamidoacrylsäuremethylester (I) in ätherischer Lösung und anschließender Pyrolyse des erhaltenen 3-Acetamido-3-carbomethoxy-pyrazolins (II) bei Atmosphärendruck zum 1-Acetamido-1-carbomethoxycyclopropan (III). Es handelt sich im Prinzip um eine gut bekannte Methode⁸ zur Erzeugung von Cyclopropanderivaten.



Partielle Hydrolyse von III in methanolischem Alkali bei Zimmertemperatur ergab 1-Acetamidocyclopropan-1-carbonsäure (IV), während vollständige Hydrolyse von III (mit Salzsäure) zum Endprodukt (V) führte, das den gleichen Schmelzpunkt besitzt, wie V aus früher beschriebenen Synthesen.

Wir danken Professor Z. Štefanac für wertvolle Vorschläge und die Deutung der Spektren. Weiters gilt unser Dank Prof. K. Balenović für wertvolle Diskussionen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Arbeitsweise

Dünnschichtchromatographie erfolgte auf Silicagel G- und Silicagel HF₂₅₄-Platten (Merck). Zur Sichtbarmachung diente UV-Licht, KMnO₄-Lösung und konz. Schwefelsäure.

Für die Säulenchromatographie verwendeten wir Silicagel Merck (0,08 bis 0,2 mm) als Adsorbens. Um die Polarität des Eluenten zu erhöhen, wurde während der Elution nach und nach Methanol zugegeben.

Die NMR-Spektren wurden auf einem Varian A-60 Spektrometer in CDCl₃ aufgenommen (TMS diente als innerer Standard).

Die Verbindungen IV und V sind in gängigen deuterierten Lösungsmitteln nicht löslich; daher konnten keine NMR-Spektren dieser Verbindungen aufgenommen werden.

Die IR-Spektren wurden durchwegs von KBr-Preßlingen mit einem Perkin-Elmer-Infracord oder Modell 257 aufgenommen.

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

3-Acetamido-3-carbomethoxy-pyrazolin (II)

Acrylsäureester (I) (358 mg, 2,5 mMol) wurde in 5 ml CH₂Cl₂ gelöst, zu einer gekühlten äther. Lösung von überschüss. CH₂N₂ (15 mMol) gegeben und über Nacht bei Zimmertemp. stehengelassen.

Entfernung des Lösungsmittels im Vak. ergab 440 mg eines farblosen, dünn-schichtchromatographisch einheitlichen öligen Rückstands.

Das NMR-Spektrum bewies, daß das erwartete Produkt (II) vorlag: δ 7,23 ppm (1H, breit): NH-Proton der Amidgruppe an C-3; δ 4,55 ppm (2H, Multipllett): Methylenprotonen an C-5, gekoppelt mit den Methylenprotonen an C-4; δ 3,56 ppm (3H, Singulett): Methylprotonen der Estergruppe an C-3; δ 1,93 ppm (2H, Multipllett): Methylenprotonen an C-4, gekoppelt mit den Methylenprotonen an C-5; δ 1,91 ppm (3H, Singulett): Methylprotonen des Amids.

1-Acetamido-1-carbomethoxy-cyclopropan (III)

Das Pyrazolin II (700 mg) wurde bei Atmosphärendruck auf 90—95° erhitzt, bis die N₂-Entwicklung aufhörte (2,5 Stdn.).

570 mg des öligen Produktes wurden dann durch präparative Dünnschichtchromatographie an Silicagel mit CHCl₃—Methanol (9 : 1, *v/v*) isoliert und durch wiederholte Chromatographie über eine Silicagelsäule mit CHCl₃—Methanol (95 : 5, *v/v*) als farblose kristalline Verbindung, Schmp. 82—84°, isoliert.

C₇H₁₁NO₃. Ber. C 53,49, H 7,05. Gef. C 53,30, H 7,06.

Im IR-Spektrum fanden sich Absorptionsbanden des Cyclopropanringes^{9, 10} bei 3050 cm⁻¹ und 1015 cm⁻¹. Weitere Banden: bei 3300 cm⁻¹ ν NH des sekundären Amids; 1660 cm⁻¹: Amid-I-Bande und 1535 cm⁻¹: Amid-II-Bande; 1730 cm⁻¹: ν CO der Estercarbonylgruppe; 1355 cm⁻¹: ν_{as} und 1170 cm⁻¹: ν_s der Ester -C—O—C-Gruppierung.

NMR-Spektrum: δ 7,09 ppm (1H, breit): Amid NH; δ 3,43 ppm (3H, Singulett): Methylprotonen des Esters; δ 1,85 ppm (3H, Singulett): Methylprotonen des Amids; δ 1,42 ppm (2H, Multiplett) und δ 1,09 ppm (2H, Multiplett): Protonen der beiden Methylengruppen im 1,1-disubstituierten Cyclopropanring.

1-Acetamidocyclopropan-1-carbonsäure (IV)

Eine Lösung des Cyclopropanderivats III (194 mg, 1,24 mMol) in 2 ml Methanol wurde mit der äquimol. Menge wäbr. 0,35N-KOH bei Zimmertemp. stehengelassen, bis kein Ausgangsmaterial mehr im Dünnschichtchromatogramm sichtbar war.

Das Reaktionsgemisch wurde über eine Kationenaustauschersäule laufen gelassen (Dowex-50, 2,5 g, Mesh 200—400). Durch Abdampfen des Eluats im Vak. erhielten wir 175 mg (99%) einer farblosen kristallinen Verbindung (IV), Schmp. 151—155°, die durch IR-Spektroskopie identifiziert wurde. Die charakteristischen Cyclopropanabsorptionsbanden lagen bei 3045 und 1020 cm⁻¹. Die Carboxylgruppe wurde durch eine Gruppe schmaler Banden im Bereich 3000—2500 cm⁻¹ und eine sehr starke, der Streckschwingung der sauren Carboxylgruppe zuzuschreibenden Bande nachgewiesen. 3300 cm⁻¹: ν NH des sekundären Amids; 1660 cm⁻¹: Amid-I-Bande und 1530 cm⁻¹: Amid-II-Bande, beide sind durch die Acetamidogruppe verursacht.

1-Aminocyclopropan-1-carbonsäure (V)

Das Acetylderivat IV (170 mg) wurde in 2 ml Wasser + 1 ml konz. HCl 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt.

Das Reaktionsgemisch wurde im Vak. zur Trockene eingedampft, der kristalline Rückstand in Wasser gelöst und über eine Anionenaustauschersäule (IR-4B, 10 g, Mesh 20—50) laufen gelassen.

Eindampfen des Eluats im Vak. ergab 87 mg (73%) farbloses, kristallines V; aus Wasser—Alkohol, Schmp. 229—231°.

C₄H₇NO₂. Ber. C 47,52, H 6,98. Gef. C 47,80, H 7,13.

Im IR-Spektrum dieser Verbindung war die Absorptionsbande des Cyclopropanrings bei 3050 cm⁻¹ durch die Absorption der NH₃⁺-Gruppe im Bereich 3050—2800 cm⁻¹ verdeckt. 2600—2400 cm⁻¹ und 2100 cm⁻¹: NH₃⁺;

eine sehr starke und breite Bande (1540—1650 cm^{-1}) beinhaltet die asymmetrische Knickschwingung von NH_3^+ , die asymmetrische Streckschwingung von COO^- und die symmetrische Knickschwingung von NH_3^+ ; 1410 cm^{-1} : COO^- symmetrische Streckschwingung; 1260 cm^{-1} : NH_3^+ -Klappschwingung; 1040 cm^{-1} : Cyclopropanring.

Literatur

- ¹ *C. K. Ingold, S. Sako und J. F. Thorpe, J. Chem. Soc.* **121**, 1177 (1922).
- ² *W. H. Perkin, Chem. Ber.* **17**, 54 (1884).
- ³ *A. W. Dox und L. Yoder, J. Amer. Chem. Soc.* **43**, 2097 (1921).
- ⁴ *L. F. Burroughs, Nature* **179**, 360 (1957).
- ⁵ *M. L. Vähätalo und A. I. Virtanen, Acta Chem. Scand.* **11**, 741 (1957).
- ⁶ *T. A. Connors, L. A. Elson, A. Haddow und W. C. J. Ross, Biochem. Pharmacol.* **5**, 108 (1960).
- ⁷ *R. J. W. Cremllyn, J. Chem. Soc.* **1962**, 3977
- ⁸ *R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Vol. 5, S. 72. New York: Wiley. 1957.*
- ⁹ *S. E. Wiberley und S. C. Bunce, Anal. Chem.* **24**, 623 (1952).
- ¹⁰ *J. D. Roberts und V. C. Chambery, J. Amer. Chem. Soc.* **73**, 5053 (1951).