

FRITZ MICHEEL, OTTO EICKENSCHEIDT \*)  
und INGEBORG ZEIDLER \*\*)

**Umwandlung des Serins  
in ein Pyrazolin- und ein Cyclopropan-Derivat**

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

(Eingegangen am 3. Mai 1965)

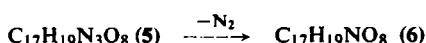
Das Lacton des *N*-[6-Carboxy-2,4-dimethoxycarbonyl-phenyl]-DL-serins geht bei der Behandlung mit Diazomethan in ein Pyrazolin-Derivat über, aus dem beim Erhitzen unter Stickstoffabspaltung ein Derivat der 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure-(1) entsteht.

Frühere Untersuchungen mit *Busse*<sup>1)</sup> zeigten die Verwendbarkeit des 1-Fluorbenzol-tricarbonsäure-(2.4.6)-trimethylesters (Fluor-trimesinsäure-trimethylester) zur Kondensation mit Aminosäuren unter Bildung von *N*-[2,4,6-Trimethoxycarbonyl-phenyl]-Derivaten. Im Laufe dieser Arbeiten stellten wir auch, wie schon berichtet<sup>2)</sup>, das entsprechende Derivat des DL-Serins her, das sich als das Lacton 1 des *N*-[2,6-Dicarboxy-4-methoxycarbonyl-phenyl]-DL-serins erwies.

Später erhielten wir dann durch geringfügige Änderungen der Reaktionsbedingungen bei der Umsetzung von DL-Serin mit Fluor-trimesinsäure-trimethylester das Lacton 1a des *N*-[6-Carboxy-2,4-dimethoxycarbonyl-phenyl]-DL-serins, das als Pyridiniumsalz in besonders reiner Form erhalten wurde.

Die Veresterung der freien Carboxylgruppen in 1 und 1a mit ätherischer Diazomethan-Lösung in Chloroform in Gegenwart geringer Mengen Methanol führte zum Trimethylester (2).

Bei dem Versuch, die Veresterung von 1 bzw. 1a nicht in Chloroform, sondern in Methanol mit Diazomethan vorzunehmen, entstand unter Aufnahme zweier weiterer N-Atome ein Stoff, der nach Elementaranalyse und chemischem Verhalten sehr wahrscheinlich ein Pyrazolin-Derivat (5) ist. Folgender Reaktionsmechanismus erscheint dafür im polaren Lösungsmittel wahrscheinlich: das Proton wird vom  $\alpha$ -ständigen C-Atom abgelöst (3) und wandert zum O-Atom des Lactons unter Bildung einer Carboxylgruppe, die sofort methyliert (4) wird. Ein weiteres Molekül Diazomethan bildet in dipolarer 1,3-Addition den Pyrazolinring (5). Beim Schmelzen von 5 wie auch beim Kochen seiner methanolischen Lösung werden zwei Stickstoff-Atome abgespalten:



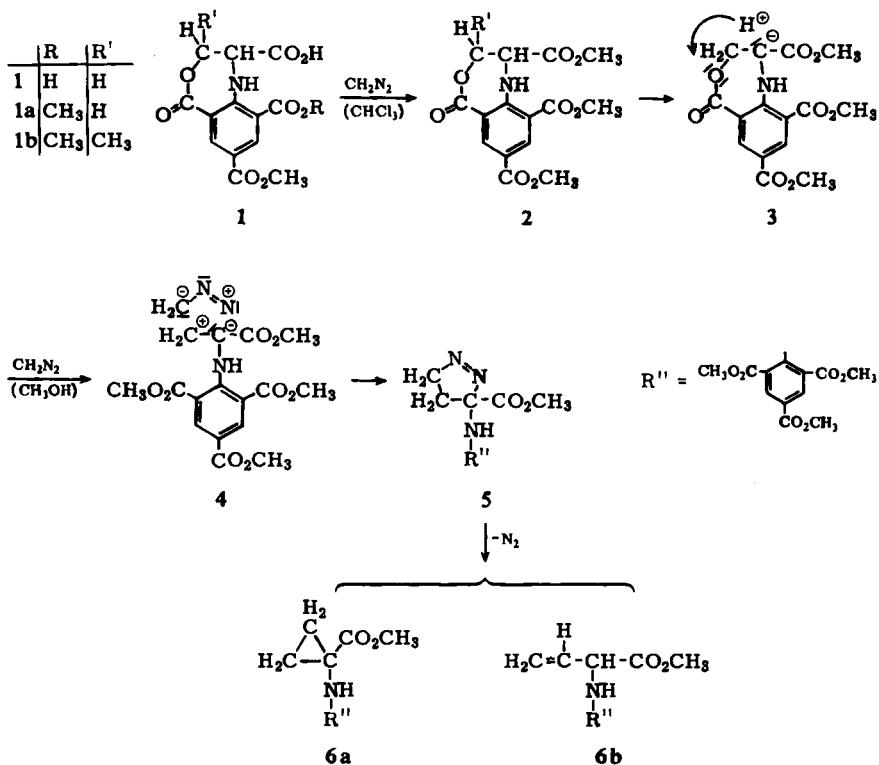
\*) Dipl.-Chem. *O. Eickenscheidt* verstarb am 4. 7. 1959 an einer Infektionskrankheit.

\*\*) Dipl.-Chem. *Ingeborg Opitz*, geb. *Zeidler*, verunglückte zusammen mit ihrem Ehemann Dr. *W. Opitz*, meinem früheren Doktoranden, bei einem Verkehrsunfall im November 1963 tödlich. — Diese Veröffentlichung ist dem Andenken dieser begabten Mitarbeiter gewidmet.

1) *F. Micheel und W. Busse*, Chem. Ber. **90**, 2049 (1957).

2) *F. Micheel und W. Busse*, Chem. Ber. **91**, 985 (1958).

Schon *Buchner*<sup>3)</sup> hatte bei der Zersetzung von Pyrazolininen die Entstehung ungesättigter Säuren neben Cyclopropan-Derivaten beobachtet, so daß für **6** also zwei Strukturen (**6a** und **b**) in Frage kämen.



Da sich **6** gegenüber Brom-Addition, katalytischer Hydrierung und Permanganat-Oxydation als völlig resistent erwies, ist Formel **6a** als die wahrscheinlichste anzusehen. Die Formeln für **5** und **6** sollen durch unabhängige Synthesen erhärtet werden.

Schon früher begonnene, den oben beschriebenen analogen Umsetzungen mit *DL*-Threonin konnten nicht beendet werden (s. \*) und \*\*) S. 3520). Dargestellt wurde bisher das Lacton des *N*-[6-Carboxy-2,4-dimethoxycarbonyl-phenyl]-*DL*-threonins (**1b**) aus Fluor-trimesinsäure-trimethylester und *DL*-Threonin.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Lacton des N*-[6-Carboxy-2,4-dimethoxycarbonyl-phenyl]-*DL*-serins (**1a**): 2.7 g Fluor-trimesinsäure-trimethylester, 1.05 g *DL*-Serin und 2.52 g *NaHCO*<sub>3</sub> werden in einem Gemisch von 50 ccm Wasser und 50 ccm Dioxan 7 Stdn. auf 60–70° erhitzt. Darauf dampft man i. Vak. zur Trockene, löst den Rückstand in 30 ccm Wasser und säuert mit verd. Salzsäure an. Es fällt ein gelblicher Sirup, der schnell kristallisiert. Der Niederschlag wird abgesaugt,

<sup>3)</sup> *E. Buchner*, Liebigs Ann. Chem. 273, 214 (1893).

mehrere Male mit Wasser gewaschen und anschließend i. Vak. über  $P_2O_5$  getrocknet. Schmelzbereich 120–140° (Zers.), Ausb. 2.74 g (85%).

Die potentiometrische Titration zeigt das Vorliegen einer einbasischen Säure an.

$C_{14}H_{13}NO_8$  (323.3) Ber. C 52.02 H 4.05 N 4.33 2 OCH<sub>3</sub> 19.2  
Gef. C 51.87 H 4.21 N 5.11 OCH<sub>3</sub> 18.4

**Pyridiniumsalz von 1a:** Die Lösung des Lactons 1a in wenig wasserfreiem Pyridin wird so lange mit trockenem Benzin versetzt, bis eine in der Hitze nicht wieder verschwindende Trübung entsteht. Beim Abkühlen kristallisiert das **Pyridiniumsalz** aus. Schmp. 150–151°, Ausb. 82%.

$C_5H_6N[C_{14}H_{12}NO_8$  (402.4) Ber. C 56.71 H 4.51 N 6.96 2 OCH<sub>3</sub> 15.49  
Gef. C 56.56 H 4.53 N 6.84 OCH<sub>3</sub> 15.36

**Lacton des N-[6-Carboxy-2,4-dimethoxycarbonyl-phenyl]-DL-serinmethylesters (2):** 250 mg 1a werden in 5 ccm Methanol gelöst, mit 45 ccm Chloroform und anschließend mit 50 ccm Äther. **Diazomethan-Lösung** (aus ca. 4 g *N*-Nitroso-*N*-methyl-harnstoff) versetzt. Die Lösung wird über Nacht gekühlt und anschließend i. Vak. zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mehrfach aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 173°. Ausb. 0.1 g (38%).

$C_{15}H_{15}NO_8$  (337.3) Ber. C 53.41 H 4.48 N 4.16 3 OCH<sub>3</sub> 27.6  
Gef. C 53.90 H 4.77 N 4.17 OCH<sub>3</sub> 27.0

**3-[2,4,6-Trimethoxycarbonyl-anilino]-pyrazolin-carbonsäure-(3)-methylester (5):** 1.0 g 1a wird in 30 ccm Methanol mit 100 ccm Äther. **Diazomethan-Lösung** (aus 8 g *N*-Nitroso-*N*-methyl-harnstoff) versetzt. Nach 2–3 stdg. Stehenlassen im Eisbad scheidet sich das Reaktionsprodukt in farblosen Kristallen ab, die abgesaugt und mit kaltem Äther gewaschen werden. Zur Reinigung wird in kaltem Benzol gelöst und durch Zugabe der fünffachen Menge Petroläther gefällt. Schmp. 115° (Zers.), Ausb. 0.78 g Rohprodukt (65.5%).

$C_{17}H_{19}N_3O_8$  (393.4) Ber. C 51.91 H 4.87 N 10.68 4 OCH<sub>3</sub> 31.55  
Gef. C 51.99 H 4.82 N 10.88 OCH<sub>3</sub> 30.93

**1-[2,4,6-Trimethoxycarbonyl-anilino]-cyclopropan-carbonsäure-(1)-methylester (6a):** Das Pyrazolin-Derivat (5) wird in Methanol 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend destilliert man das Lösungsmittel i. Vak. ab und kristallisiert mehrere Male aus siedendem Äther um: große, farblose Kristalle, Schmp. 150°, Ausb. 60–70%. Die gleiche Reaktion tritt beim trockenen Erhitzen ein.

$C_{17}H_{19}NO_8$  (365.3) Ber. C 55.89 H 5.24 N 3.83 4 OCH<sub>3</sub> 33.97  
Gef. C 56.15 H 5.15 N 3.54 OCH<sub>3</sub> 33.80

**Lacton des N-[6-Carboxy-2,4-dimethoxycarbonyl-phenyl]-DL-threonins (1b):** 2.7 g *Fluor-trimesinsäure-trimethylester*, 1.19 g *DL-Threonin* und 2.52 g *NaHCO*<sub>3</sub> werden in 30 ccm Wasser und 30 ccm Methanol 7 Stdn. auf 60–70° erhitzt. Darauf dampft man i. Vak. zur Trockene, löst den Rückstand in 50 ccm Wasser und säuert mit verd. Salzsäure an. Der sich dabei abscheidende gelbliche Sirup wird rasch kristallin. Nach Absaugen wird mehrere Male mit Wasser gewaschen und anschließend i. Vak. über  $P_2O_5$  getrocknet. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol erhält man farblose Kristalle. Schmp. 152° (Zers.), Ausb. 2.65 g (78.5%).

$C_{15}H_{15}NO_8$  (337.3) Ber. C 53.41 H 4.48 N 4.15 2 OCH<sub>3</sub> 18.50  
Gef. C 51.78 H 5.06 N 4.48 OCH<sub>3</sub> 18.20