

Eine einfache Synthese von 1-Amino-cyclopropan-1-carbonsäure

Peter Strazewski, Christoph Tamm*

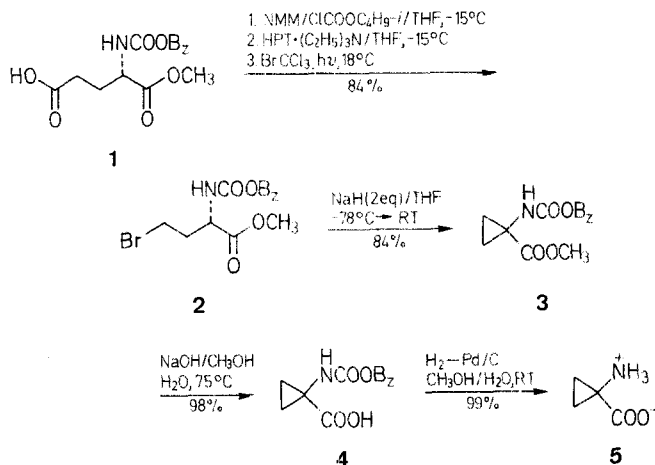
Institut für Organische Chemie der Universität, St. Johannis-Ring 19, CH-4056 Basel, Switzerland.

A Simple Synthesis of 1-Aminocyclopropane-1-carboxylic acid

Conversion of *N*-Carbobenzyloxy-*L*-glutamic acid α -methyl ester (*Z*-*L*-glu(OH)OCH₃, **1**) into the bromo derivative **2** and subsequent γ -elimination by the use of sodium hydride leads to the fully protected synthon **3** in good yields. Deprotection by sodium hydroxide and hydrogenolysis yields almost quantitatively the key substance **5**.

Aufgrund ihrer biologischen Aktivität, insbesondere als Zwischenprodukt der Biosynthese des pflanzlichen Wachstums- und Reifehormons Ethylen¹ hat die 1-Amino-cyclopropan-1-carbonsäure (**5**) in letzter Zeit große Aufmerksamkeit erweckt und ist deshalb schon mehrmals synthetisiert worden. Die meisten Synthesen erfolgen entweder durch eine Carben-Addition an Acryl-Derivate,² die Alkylierung von Glycin-Derivaten³ oder eine γ -Eliminierung.⁴ Eine Ausnahme bildet die neulich publizierte Synthese von D. Seebach und R. Häner,⁵ die den Cyclopropan-Ring schon im Ausgangsstoff enthält, und deren Schlüsselschritt die Nitrierung eines Esterenolates ist.

Unsere Synthese gehört zum Typ der γ -Eliminierung. Sie geht von dem leicht zugänglichen und billigen *N*-Carbobenzyloxy-*L*-glutaminsäure- α -methyl ester (*Z*-*L*-glu(OH)OCH₃, **1**)⁶ aus.



Bz = Benzyl

HPT = *N*-Hydroxypyridin-2-thion

NMM = *N*-Methylmorpholin

Eine oxidative Decarboxylierung dieser Säure nach D. H. R. Barton et al.⁷ liefert das Bromid **2**, das anschließend mit Natriumhydrid deprotoniert wird und bei Raumtemperatur glatt durch Eliminierung in das ringgeschlossene Produkt **3** übergeht. Dies ist ein vollgeschütztes Synthon für die Herstellung von **5**. Je nach Bedarf erhält man durch Hydrogenolyse von **3** 1-Amino-cyclopropan-1-carbonsäuremethylester als Aminokomponente zur Peptidverknüpfung, oder wie in unserem Falle, durch Hydrolyse von **3** mit Natriumhydroxid und anschließender Hydrogenolyse **5** in einer Gesamtausbeute bezogen auf **1**, von 68%. Die hier beschriebene Synthese dürfte eines der einfachsten und ergiebigsten Verfahren sein.

4-Brom-2-carbobenzyloxyamino-buttersäuremethylester (**2**):

Der Glutaminsäureester **1** (5.024 g, 17.0 mmol) wird in Tetrahydrofuran (85 ml) bei -15°C zuerst mit *N*-Methylmorpholin (1.90 ml, 17.0 mmol) und dann mit Chlorameisensäureisobutylester (2.33 ml, 17.0 mmol) behandelt. Nach 5 min wird zum gemischten Anhydrid eine Lösung von *N*-Hydroxypyridin-2-thion⁷ (2.60 g, 20.4 mol) und Triethylamin (2.85 ml, 20.4 mol) in Tetrahydrofuran (68 ml) langsam zugetropft, so daß die Temperatur bei -15°C bleibt. Nach 30 min Rühren wird die kalte Lösung filtriert und bei 30 bis 35°C am Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das gelbe Öl wird in entgastem⁸ Bromtrichlormethan aufgenommen und in ein Photolysegefäß übergeführt (total ca. 250 ml). Dann wird unter Wasserkühlung die Lösung sichtbarem Licht einer Quecksilber-Hochdruckdampflampe unterworfen, nach 25 min wird das Lösungsmittel abgedampft und das resultierende bräunliche Öl chromatographisch gereinigt (Eluens: Ether/Pentan 4:6 → 6:6). 4.9 g des erhaltenen, chromatographisch praktisch reinen Öls werden durch Warten oder Impfen in Diisopropylether/Pentan (4:1) bei -30°C kristallisiert; farblose Kristalle; Ausbeute: 4.7 g (84%); Schmp. 60–61°C/1 torr.

C₁₃H₁₆BrNO₄ ber. C 47.28 H 4.88 N 4.24
(330.2) gef. 47.07 4.96 4.25

IR (KBr): $\nu = 3305$ (vs), 1740 (vs), 1690 (vs), 1540 (vs), 1300 (vs), 1275 (vs), 1230 (s), 1210 cm⁻¹ (s).

¹H-NMR (CDCl₃/TMS): $\delta = 2.0$ –2.7 (pseudononett \times d, 2H, *J* = 7 und 2 Hz, β -H), 3.43 (t, 2H, *J* = 7 Hz, γ -H), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.52 (dt, 1H, α -H, *J* = 6 und 8 Hz), 5.12 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 5.2–5.5 (breites d, 1H, *J* = 6 Hz, NH), 7.34 ppm (s, 5H_{arom}).

MS (EI 70 eV): *m/e* = 332/330 (M⁺ + 1); 331/329 (M⁺); 273/271 und 272/270 (-COOCH₃); 240/238; 228/226 (7%); 109: 108 (44); 107; 92; 91 (C₇H₇⁺, 100); 79 (Br⁺); 77; 65.

1-Carbobenzyloxyamino-cyclopropan-1-carbonsäuremethylester (**3**):

Zu vorgelegtem 55 bis 60%igem Natriumhydrid (258 mg, mindestens 5.9 mmol) wird nach zweimaliger Hexan-Spülung Tetrahydrofuran (40 ml) zugegeben, und die Suspension auf -78°C gekühlt; dazu wird **2** (969.5 mg, 2.94 mmol) in Tetrahydrofuran (10 ml) während 35 min zugetropft. Innerhalb von 1 h wird die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt (langsame Gasentwicklung). Danach wird das Reaktionsgut auf gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (100 ml) gegossen und mit Dichlormethan (3 \times 50 ml) extrahiert. Nach Eindampfen und (zwecks vollständigerer Kristallisation) Filtration über eine kurze Kieselgel-Säule (Eluens: Essigsäureethylester) wird ein Öl erhalten, das in Diisopropylether bei -30°C auskristallisiert; Ausbeute: 612 mg (84%); farblose Nadeln, die bei 69°C in kubische Kristalle umlagern. Schmp. 99.0–99.5°C.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS): $\delta = 1.0$ –1.35 (m, 2H, 2CHH); 1.4–1.7 (m, 2H, 2CHH); 3.64 (s, 3H, OCH₃); 5.10 (s, 2H, C₆H₅CH₂); 5.25–5.5 (breites s, 1H, NH); 7.31 ppm (s, 5H, H_{arom}).

MS (CI, NH₃): *m/e* = 267 ([M + NH₄]⁺, 14%); 250 (M⁺ + 1, 23); 206 (28); 159 (44); 141 (7); 126 (17); 116 (26); 114 (10); 109 (9); 108 (C₇H₁₀N⁺, 100); 106 (11); 91 (16); 56 (7); 46 (10).

1-Carbobenzyloxyamino-cyclopropan-1-carbonsäure (**4**):

Verbindung **3** (590 mg, 2.37 mmol) wird in Methanol (6 ml) suspendiert, 1 N Natronlauge (2.6 ml, 2.6 mmol) hinzugefügt und 1 h bei 75°C gerührt. Danach wird die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser (5 ml) verdünnt, das Methanol im Vakuum entfernt und mit Dichlormethan (2 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird danach bei 0°C mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2 eingestellt und mit Essigsäureethylester (4 \times 5 ml) extrahiert. Nach Trocknung mit Natriumsulfat und Eindampfen verbleiben farblose Nadeln; Ausbeute: 545 mg (98%), die ohne Reinigung eingesetzt werden können. Eine Probe wurde in Wasser umkristallisiert; Schmp. 153–158°C.

¹H-NMR (D₂O/1,3-Dioxan): $\delta = 0.85$ –1.15 (m, 2H, 2CHH), 1.15–1.4 (m, 2H, 2CHH), 5.07 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 7.37 ppm (s, 5H, H_{arom}).

MS (CI, NH₃): *m/e* = 253 ([M + NH₄]⁺); 236 (M⁺ + 1); 192 (-CO₂); 145 (C₇H₇⁺, 100%); 126 (13); 108 (28); 102 (22); 91 (6); 86 (13); 58 (8); 56 (11).

1-Aminocyclopropan-1-carbonsäure (**5**):

Verbindung **4** (503.2 mg, 2.14 mmol) wird in Methanol (5 ml) und Wasser (5 ml) gelöst; anschließend wird der Katalysator (10% Pd auf C, ca. 50 mg; zugegeben und unter Atmosphärendruck hydriert. Nach Filtration und Eindampfen verbleiben farblose Plättchen; Ausbeute: 215 mg (99%); Schmp. 235–236°C. Eine Probe, die umkristallisiert ist

(Lösen in Minimalmenge konzentriertem Ammoniak, Zugabe von Ethanol, Erwärmen auf 75°C), hat einen Schmp. von 240–241°C. Beide Proben schmelzen unter Zersetzung (auch in zugeschmolzenen Kapillaren).

C₄H₇NO₂ ber. C 47.52 H 6.98 N 13.86
 (101.1) gef. 46.90 7.27 13.62

¹H-NMR (*d*₆-DMSO/TMS): δ = 0.65–0.95 (m, 2H, 2CHH), 0.95–1.20 (m, 2H, 2CHH), 2.65–5.4 ppm (breites s, NH₃⁺).

¹³C-NMR (D₂O/1,3-Dioxan): δ = 12.73 (2CH₂), 36.38 (α-C), 176.11 ppm (COO⁻).

MS (Cl, NH₃): *m/e* = 119 ([M + NH₄]⁺, 13%); 102 (M⁺ + 1, 100); 86 (NH₂, 7); 58 (6); 56 (7).

Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt.

Eingang: 10. April 1986
 (Revidierte Form: 25. Juni 1986)

- (1) Honma, M., Shimomura, T. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 1825.
 Lürssen, K., Naumann, K., Schröder, R. *Z. Pflanzenphysiol.* **1979**, *92*, 285.
 Adams, D.O., Yang, S.F. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1979**, *76*, 170.
 Konze, J.R., Kende, H. *Planta* **1979**, *146*, 293.
 Adlington, R.M., Aplin, R.T., Baldwin, J.E., Rawlings, B.J., Osborne, D.J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1086.
 Adlington, R.M., Baldwin, J.E., Rawlings, B.J. *ibid.* **1983**, 290.
 Pirrung, M.C., Mc Geehan, G.M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5143.
 Pirrung, M.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7207.
 Hill, R.K., Prakash, S.R., Wiesendanger, R., Angst, W., Martinioni, B., Arigoni, D., Liu, H.-W., Walsh, C.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 795.
 Liu, H.-W., Anchus, R., Walsh, C.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5335.
 Baldwin, J.E., Jackson, D.A., Adlington, R.M., Rawlings, B.J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 206.
- (2) Ingold, C.K., Sako, S., Thorpe, J.F. *J. Chem. Soc.* **1922**, *121*, 1177.
 Bregovec, I., Jakovčić, T. *Monatsh. Chem.* **1972**, *103*, 288.
 Hiyama, T., Kai, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2103.
- (3) Schöllkopf, U., Harms, R., Hoppe, D. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 611.
 Schöllkopf, U., Hoppe, D., Jentsch, R. *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 1580.
 O'Donnell, M.J., Bruder, W.A., Eckrich, T.M., Shullenberger, D.F., Staten, G.S. *Synthesis* **1984**, 127.
- (4) Rinderknecht, H., Niemann, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4259.
 Rich, D.H., Tam, J.P. *Synthesis* **1978**, 46.
 Gallenkamp, B. *European Patent* 0 025 141 B1 (1982) Bayer AG.
- (5) Häner, R., Seebach, D. *Chimia* **1985**, *39*, 356.
- (6) Freie Säure käuflich bei Senn Chemicals (Schweiz).
- (7) Barton, D.H.R., Hervé, Y., Potier, P., Thierry, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1298.
- (8) Um optimale Ausbeuten zu erhalten, wird während der Pyridin-2-thion-*N*-yl- γ -glutamat-Synthese das Bromthrichloromethan im Photolysegefäß mit sauerstofffreiem (d.h. mit 5% Pyrogallol in 45% Kaliumhydroxid gewaschenem) und trockenem (Blaugel) Stickstoff-Gas gespült.