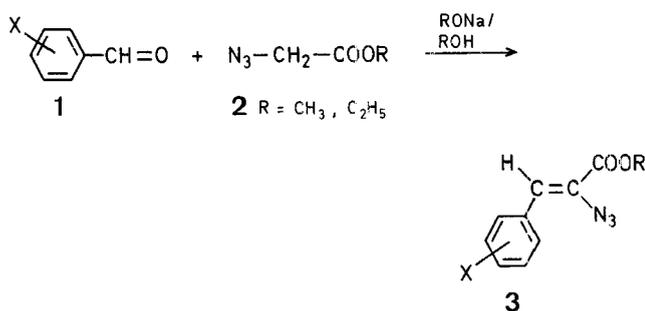


Verbesserte Synthese von α -Azidozimtsäure-estern und 2H-Azirinen

Dierk KNITTEL

Institut für Physikalische Chemie der Universität Hamburg, Laufgraben 24, D-2000 Hamburg 13

Arbeiten von Hemetsberger et al.¹ zeigten, daß durch die alkoxid-katalysierte Kondensation von aromatischen Aldehyden **1** mit Azidoessigsäure-ethylester (**2**; R = C₂H₅) in einstufiger Reaktion mit guten Ausbeuten α -Azidozimtsäure-ethylester **3** zugänglich sind (Schema A). Eine vierstufige Synthese, die in letzter Stufe sehr gute Ausbeuten liefert, ist später von Shin et al.² bekannt geworden.



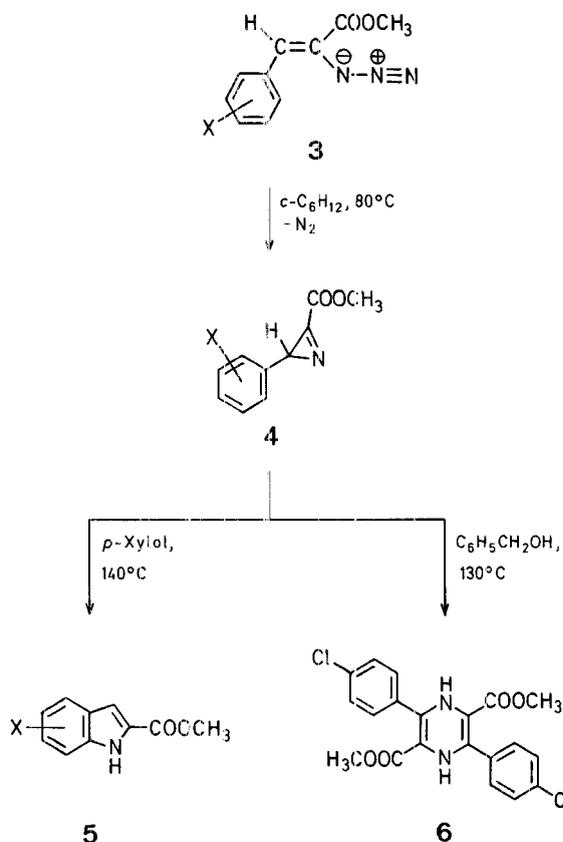
Schema A

Die ursprüngliche Reaktionsführung¹ ist wegen einer Reihe von Nebenreaktionen mit Schwierigkeiten behaftet: Das Carbanion von **2** (R = C₂H₅) spaltet in einer raschen, exothermen Reaktion Stickstoff ab, weshalb der Ester **2** in vierfacher Menge eingesetzt werden muß. Die oxidativen Eigenschaften der Azido-Gruppe im Edukt **2** und im Produkt **3** sind für die gleichfalls exotherme Bildung des Enolats des Acetaldehyds aus Ethanol verantwortlich. Aufgrund dieser exothermen Nebenreaktionen muß im Kühlbad (-20°C) gearbeitet werden, um die Reaktionsführung stets unter der zulässigen Temperatur von 10°C zu halten. Andererseits muß die Umsetzung in etwa 30 min zu Ende geführt sein, da sonst die basen-katalysierte Addition des Enolats an die Azido-Gruppe (Dimroth-Reaktion) eine drastische Ausbeuteminderung bewirkt. Die angeführten Gründe erschweren eine Maßstabsvergrößerung über 0.05 mol.

Um für elektrolytische Untersuchungen größere Mengen an Azidozimtsäure-estern zu erhalten, haben wir nach einer Verbesserung der Reaktionsbedingungen gesucht. Wir fanden, daß die Verwendung von Azidoessigsäure-methylestern (**2**; R = CH₃) in Natriummethoxid/Methanol wesentliche Vorteile bietet. Der Überschuß an Azidoester **2** kann auf das 2- bis 2.5-fache begrenzt werden. Die Umsetzung verläuft nur noch schwach exotherm, so daß Reaktionstemperaturen zwischen 10 und 25°C zulässig sind. Die Produkte **3** sind im Reaktionsmedium praktisch stabil. Dadurch werden größere Ansätze möglich; ferner ist das Aufarbeiten erleichtert, da weniger Nebenprodukte anfallen. Schließlich lassen sich mit dieser Variante auch Nitro-substituierte α -Azidozimtsäure-methylester **3f-h** herstellen. Wegen der Oxidationswirkung der Nitro-Gruppe in Natriumethoxid/Ethanol bzw. Kalium-*t*-butoxid/*t*-Butanol würde in diesem Reaktionsmedium eine Zerstörung des Aldehyds erfolgen.

Die Thermolyse von Azidozimtsäure-estern in Cyclohexan führt zu 2H-Azirinen, die bisher nur in Lösung nachgewiesen wurden³. Ausgehend von den Methylestern **3** (R = CH₃)

konnten wir erstmals 2-Aryl-3-methoxycarbonyl-2H-Azirine (**4**) in Reinsubstanz isolieren (Schema B). Die isomeren 3-Aryl-2-methoxycarbonyl-2H-Azirine erhielten Nishiwaki et al. durch Thermolyse von Methoxyisoxazolen⁴.



Schema B

Die Thermolyse in siedendem *p*-Xylol führt wie bei den entsprechenden Ethylestern³ in fast quantitativer Ausbeute zu Indol-2-carbonsäure-methylestern (**5**), daneben lassen sich auch durch Dimerisierung der intermediären 2H-Azirine 1,4-Pyrazin-Derivate **6** nachweisen⁵.

Versuche aliphatische Aldehyde und Ketone mit α -H-Atomen mit **2** zu kondensieren, führten unter den stark basischen Bedingungen zur Selbstkondensation der Carbonyl-Verbindungen. Ferner muß die Ausbildung der Doppelbindung in **3** offensichtlich durch Konjugation begünstigt sein, um eine Stickstoff-Abspaltung zu vermeiden. Daher ergibt auch der Umsatz von Trimethylacetaldehyd mit **2** kein azidhaltiges Produkt. Auch Versuche zur Übertragung der Reaktion auf Benzophenone verliefen aus bisher noch unbekanntenen Gründen erfolglos.

α -Azidozimtsäure-methylester 3a-h; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer Lösung von Natrium (2.3 g, 0.10 mol) in Methanol (50 ml) wird bei 10–20°C ein Gemisch aus Aldehyd **1** (0.05 mol) und Azidoessigsäure-methylester (**2**, R = CH₃; 11.5 g, 0.10 mol) innerhalb von 20 min zugegeben. Schwerlösliche Aldehyde, z. B. **1f**, werden zuvor in Methanol gelöst. Unter gelegentlichem Kühlen (zur Vermeidung von Temperaturen > 30°C) beläßt man 2–3 h bei Raumtemperatur und destilliert dann das Lösungsmittel im Vakuum bei maximal 40°C ab. Nach Neutralisation des Rückstandes mit verdünnter Salzsäure wird das Produkt mit Ethylacetat extrahiert. Von den schwerlöslichen Nitro-Produkten **3f-h** kann der Hauptteil auf dieser Stufe als schwerlösliche Kristalle abfiltriert werden. Nach Trocknen des Extraktes mit Calciumchlorid und Abziehen des Lösungs-

Tabelle 1. Hergestellte α -Azidozimtsäure-methylester (3, R = CH₃)

Produkt Nr.	X	Ausbeute ^a [%]	F [°C]	Summenformel ^b	M.S. (70 eV) <i>m/e</i> (rel. Int. %)	¹ H-N.M.R. (CDCl ₃) ^c δ_{-CH} [ppm]
3a	H	62	38–39°	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₂ (203.2)	203 (M ⁺ , 20); 175 (17); 143 (22); 131 (38); 116 (83); 89 (100)	6.80
3b	4-H ₃ C	60	64–65°	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂ (217.2)	217 (M ⁺ , 6); 189 (8); 157 (10); 130 (100); 103 (41); 59 (39)	6.45
3c	4-H ₃ CO	58	89°	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂ (233.2)	233 (M ⁺ , 2); 205 (15); 146 (100); 103 (12)	6.83
3d	4-Cl	74	47–48°	C ₁₀ H ₈ ClN ₃ O ₂ (237.7)	239 (M ⁺ , 1); 237 (M ⁺ , 3); 165 (14); 152 (34); 150 (100); 139 (41); 123 (26)	6.73
3e	2,6-di-Cl ₂	55	73–74°	C ₁₀ H ₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ (272.1)	273 (M ⁺ , 1); 271 (M ⁺ , 3); 243 (5); 201 (63); 199 (100); 186 (61); 184 (96); 157 (42); 123 (80); 114 (73); 59 (80)	6.83
3f	4-O ₂ N	55	128° (Zers.)	C ₁₀ H ₈ N ₄ O ₄ (248.2)	248 (M ⁺ , 3); 220 (4); 189 (4); 146 (13); 115 (23); 89 (32); 59 (100)	6.82
3g	3-O ₂ N	80	138° (Zers.)	C ₁₀ H ₈ N ₄ O ₄ (248.2)	248 (M ⁺ , 8); 176 (10); 171 (9); 115 (49); 89 (32); 59 (100)	6.80
3h	2-O ₂ N	6	99° (Zers.)	C ₁₀ H ₈ N ₄ O ₄ (248.2)	220 (M ⁺ – N ₂ , 1); 161 (7); 135 (59); 91 (45); 59 (89)	

^a Die Ausbeuten beziehen sich auf eingesetzten Aldehyd **1** und sind nicht optimiert.

^b Die Mikroanalysen zeigten folgende maximale Abweichungen von den berechneten Werten: C \pm 0.13, H \pm 0.10, Cl \pm 0.14, N \pm 0.37.

^c Angegeben werden nur die charakteristische Resonanzen der olefinischen Protonen. Die übrigen Werte entsprechen ebenso wie die I.R.-Spektren den Erwartungen; vgl. Ref.¹.

Tabelle 2. Hergestellte 2-Aryl-3-methoxycarbonyl-2*H*-azirine (**4**)

Produkt Nr.	X	Ausbeute [%]	F [°C]	Summenformel ^a	M.S. (70 eV) <i>m/e</i> (rel. Int. %)	I.R. (KBr) $\nu_{C=N}$ [cm ⁻¹]	¹ H-N.M.R. (CDCl ₃) ^b δ [ppm]
4a	H	15	Öl ^c	C ₁₀ H ₉ NO ₂ (175.2)	175 (M ⁺ , 5); 131 (17); 116 (100); 89 (51); 59 (34)	1760	3.40
4b	4-H ₃ C	74	62–64°	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ (189.2)	189 (M ⁺ , 3); 145 (12); 130 (100); 103 (38)	1750	3.40
4d	4-Cl	54	49–51°	C ₁₀ H ₈ ClNO ₂ (209.6)	211 (M ⁺ , 3); 209 (M ⁺ , 9); 167 (6); 165 (20); 152 (5); 150 (100); 89 (36); 59 (41)	1750	3.40
4e	2,6-di-Cl ₂	78	69–71°	C ₁₀ H ₇ Cl ₂ NO ₂ (244.1)	245 (M ⁺ , 2); 243 (M ⁺ , 2); 201 (24); 199 (38); 186 (66); 184 (100); 125 (11); 123 (62); 114 (37); 59 (86)	1750	3.63

^a Die Mikroanalysen zeigten folgende maximale Abweichungen von den berechneten Werten: C \pm 0.12, H \pm 0.12, Cl \pm 0.19, N \pm 0.14.

^b Angegeben sind nur die charakteristischen Resonanzen der 2*H*-Azirin-Protonen.

^c $n_D^{20} = 1.5388$, Kp. 50°C/1 torr.

Tabelle 3. Hergestellte Indol-2-carbonsäure-methylester (**5**)

Produkt Nr.	X	Ausbeute [%]	F [°C]	Summenformel ^a or Lit. F [°C]	M.S. (70 eV) <i>m/e</i> (rel. Int. %)	¹ H-N.M.R. (CDCl ₃) δ [ppm]
5a	H	93	150–151°	151–152° ^b	175 (M ⁺ , 98); 144 (67); 143 (98); 115 (100); 89 (92); 62 (27).	9.1 (NH); 7.7–7.0 (mc, 4H)
5b	6-H ₃ C	95	128–129°	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ (189.2)	189 (M ⁺ , 99); 158 (43); 157 (100); 129 (87); 103 (51); 77 (28).	8.93 (NH); 7.7–6.9 (mc, 4H)
5c	6-H ₃ CO	90	117–118°	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃ (205.2)	205 (M ⁺ , 92); 174 (22); 173 (100); 145 (44); 119 (24); 102 (20); 76 (19).	8.93 (NH); 7.6–6.7 (mc, 4H)
5d	6-Cl	97	180–181°	C ₁₀ H ₈ ClNO ₂ (209.6)	211 (M ⁺ , 29); 209 (M ⁺ , 100); 179 (30); 177 (95); 151 (16); 149 (40); 125 (27); 123 (76); 114 (84); 87 (37).	9.0 (NH); 7.7–6.9 (mc, 4H)

^a Die Mikroanalysen zeigten folgende maximale Abweichungen von den berechneten Werten: C \pm 0.10, H \pm 0.09, Cl \pm 0.11, N \pm 0.10.

^b Nur NH—, —CH= und Aromatenprotonen.

mittels filtriert man über eine Säule aus Kieselgel (50 g). Die Säule wird mit Petrolether (Kp. 70°C) eluiert, der zwischen 10 (im Falle von **3a**) und 50% Benzol (im Falle der am schwersten löslichen Produkte **3f–h**) enthält. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man reine Produkte, die durch Umkristallisation aus Petrolether (Kp. 70°C)/Methanol weiter gereinigt werden können (Tabelle 1).

Die α -Azidozimtsäure-methylester (**3a–h**) sind bis $\sim 70^\circ\text{C}$ kurzzeitig ohne Zersetzung belastbar. Am Licht erfolgt langsame Zersetzung.

2-Aryl-3-methoxycarbonyl-2H-azirine (4a, b, d, e; allgemeine Arbeitsvorschrift:

α -Azidozimtsäure-methylester **3** (5 mmol) in Cyclohexan (100 ml) werden 4 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels werden kristalline Produkte durch Sublimation oder Kristallisation aus Petrolether (Kp. 70°C)/Methanol gereinigt. Ölige Produkte werden im Vakuum (1 torr) aus dem Rückstand herausdestilliert. Die erhaltenen Produkte sind bei 0°C unzersetzt lagerfähig (Tabelle 2).

Indol-2-carbonsäure-methylester 5a–d; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Thermolyse der Produkte **3** (5 mmol) in siedendem *p*-Xylol (100 ml) führt nach 20 min nahezu quantitativ zu den Estern **5** (Tabelle 3).

2,5-Dimethoxycarbonyl-3,6-bis[4-chlorophenyl]-1,4-pyrazin (6d):

Verbindung **3d** (4.76 g, 0.02 mol) wird in kristalliner Form bei 130°C in Benzylalkohol gegeben. Ausbeute: 140 mg (3.3%); F. 225°C (Zers.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$	ber.	C 57.57	H 3.38	Cl 16.99	N 6.71
(417.2)	gef.	57.70	3.28	16.85	6.80

M.S. (70 eV): *m/e* (rel. Int. %) = 418 (M^+ , 67); 416 (M^+ , 100); 360 (23); 358 (42); 356 (15); 163 (56); 149 (11); 111 (24); 59 (48).

$^1\text{H-N.M.R.}$ (CDCl_3): δ = 3.60 (s, 6H); 7.50 ppm (A_2B_2 , 8H).

Eingang: 13. März 1984

(geänderte Fassung: 18. Juni 1984)

- ¹ H. Hemetsberger, D. Knittel, H. Weidmann, *Monatsh. Chem.* **100**, 1599 (1969).
- ² C. Shin, Y. Yonezawa, J. Yoshimura, *Chem. Lett.* **1976**, 1063.
- ³ H. Hemetsberger, D. Knittel, H. Weidmann, *Monatsh. Chem.* **101**, 161 (1970).
- H. Hemetsberger, D. Knittel, *Monatsh. Chem.* **103**, 205 (1972).
- ⁴ T. Nishiwaki, T. Kitamura, A. Nakano, *Tetrahedron* **26**, 453 (1970).
- ⁵ V. Nair, in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 42/1, John Wiley & Sons, New York, 1983.
- G. B. Barlin, in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 41; John Wiley & Sons, New York, 1982.
- ⁶ G. Ciamician, C. Zatti, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **21**, 1931 (1888).