

Über Aminosäuren und Peptide, XIV¹⁾

Über Dehydroaminosäuren, II^{1a)}

Dehydroaminosäuren aus Aminosäuren

Hans Poisel und Ulrich Schmidt*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien,
A-1090 Wien IX, Währinger Straße 38

Eingegangen am 27. Januar 1975

α -Iminocarbonsäurederivate, wie Ester (6) und Amide (7), wurden durch *N*-Chlorierung und Dehydrochlorierung aus ihren Aminosäureverbindungen gewonnen. – α -Acylaminosäureverbindungen ließen sich unter Alkoholatkatalyse *N*-chlorieren. Alkoholat in Alkohol führte über Dehydrochlorierung und Alkoholaddition zu α -*N*-Acyl- α -alkoxy-aminosäureverbindungen (z. B. 16). Ohne protonenhaltiges Lösungsmittel mit Diazabicycloundecen entstand die *N*-Acyl- α , β -dehydroverbindung 17, die sich auch aus der α -Alkoxy- α -acylaminoverbindung 16 mit Säure bildete. – Die Reaktionsreihe 13 \rightarrow 17 bietet einen einfachen Weg von der Aminosäure zur Dehydroaminosäure, z. B. *N*-Acetyldehydrovalinester (17), *N*-Acetyldehydroleucinester (18) und α -Acetylaminocrotonsäureester (19). Weder neben den α -Iminoverbindungen noch neben den *N*-Acyl-enaminen haben wir die Tautomeren registriert.

On Amino Acids and Peptides, XIV¹⁾

On Dehydro Amino Acids, II^{1a)}

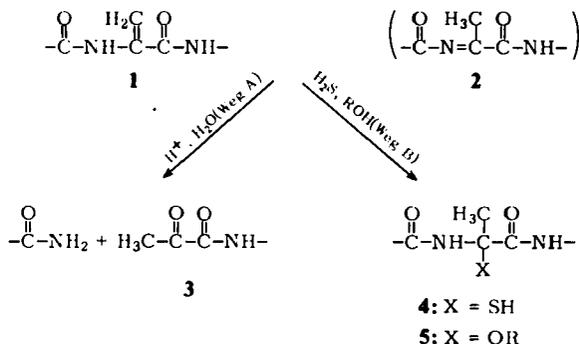
Dehydro Amino Acids from Amino Acids

Derivatives of α -imino carboxylic acids like esters (6) and amides (7) can be obtained by *N*-chlorination and dehydrochlorination of their amino acid compounds. – α -Acylamino acid compounds were *N*-chlorinated by alcoholate catalysis. Alcoholate in alcohol leads to *N*-acyl- α -alkoxyamino acid compounds (e. g. 16) via dehydrochlorination and addition of alcohol. Using diazabicycloundecene without proton containing solvents we obtained the *N*-acyl- α , β -dehydro compound 17. This is also formed by the reaction between α -alkoxy- α -acylamino compounds (e. g. 16) with acids. – The reaction sequence 13 \rightarrow 17 represents a simple way to prepare the dehydroamino acid from the amino acid, e. g. *N*-acetyldehydrovaline ester (17), *N*-acetyldehydroleucine ester (18), and α -acetyl amino crotonic acid ester (19). We found no tautomers, neither with the α -imino compounds, nor with the *N*-acylenamines.

Mikroorganismen vermögen Aminosäuren in der Peptidkette – möglicherweise über *N*-Hydroxylierung und Wasserabspaltung oder über eine β -Eliminierung – zu dehydrieren. α , β -Dehydroaminosäuren bilden deshalb oft Komponenten antibiotischer

¹⁾ XIII. Mitteil.: U. Schmidt und A. Nikiforov, Monatsh. Chem., im Druck. – ^{1a)} I. Mitteil.: U. Schmidt, A. Perco und E. Öhler, Chem. Ber. 107, 2816 (1974).

Peptide²⁾. α,β -Dehydropeptide (1) sind auch wahrscheinlich Zwischenstufen der Biosynthese von Lanthioninpeptiden³⁾ sowie der Penicilline und Cephalosporine⁴⁾. – In naher Beziehung zu diesen α,β -Dehydropeptiden stehen Pyruvoylpeptide (3), α -Mercaptopeptide (4) und α -Alkoxypeptide (5). Die Brenztraubensäureverbindungen 3 bilden sich nämlich leicht durch Hydrolyse (auch im biologischen System?) aus den Dehydroverbindungen (Weg A). Die α -substituierten Peptide 4 und 5 können durch Schwefelwasserstoff- bzw. Alkoholaddition an die Enamide 1 oder Acylimine 2 entstehen (Weg B). Dieser Strukturtyp der α -Mercaptopeptide (4) und α -Hydroxy- bzw. α -Alkoxypeptide (5) ist in Pilzmetaboliten mehrfach aufgefunden worden^{5, 6)}.



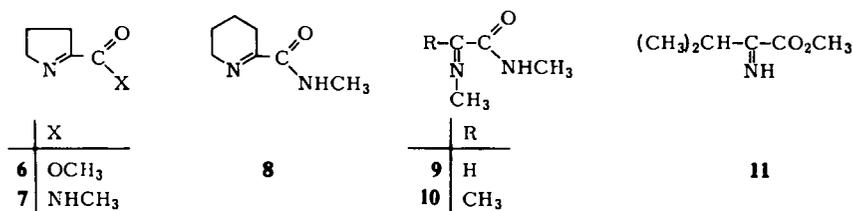
- ²⁾ z. B.: E. Gross, H. H. Kiltz und E. Nebelin, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **354**, 810 (1973); E. Gross und J. L. Morell, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 4634 (1971); D. H. Rich und P. Mathiaparanam, Tetrahedron Lett. **1974**, 4037; A. S. Khokhlov und G. B. Lokshin, ebenda **1963**, 1881; J. C. Sheehan, D. Mania, S. K. Nakamura, J. A. Stock und K. Maeda, J. Amer. Chem. Soc. **90**, 462 (1968); G. R. Delpierre, F. W. Eastwood, G. E. Gream, D. G. J. Kingston, P. S. Sarin, Lord Todd und D. H. Williams, J. Chem. Soc. C **1966**, 1653; T. Wieland und K. Mannes, Angew. Chem. **69**, 280 (1957); A. L. Demain in: J. F. Snell, Biosynthesis of Antibiotics, Academic Press, London, New York 1966; M. Bodansky, A. Bodansky und G. G. Marconi, J. Antibiot. **22**, 40 (1969); W. L. Meyer, L. F. Kuyper, D. W. Phelps und A. W. Kordes, J. C. S. Chem. Commun. **1974**, 339; B. W. Bycroft in: Amino-Acids, Peptides and Proteins, Vol. 3, S. 2, und Vol. 5, S. 357, The Chemical Society, London 1971 und 1974; T. Kitagawa, T. Miura, Y. Sawada, K. Fujiwara, R. Ito und H. Tanijama, Chem. Pharm. Bull. **22**, 8, 1827 (1974).
- ³⁾ M. Friedmann, The Chemistry and Biochemistry of the Sulfhydryl Group in Amino Acids, Peptides and Proteins, Pergamon Press, Oxford, New York, Toronto, Sidney, Braunschweig 1973; L. Zervas und N. Federigos, Experientia **29**, 262 (1973).
- ⁴⁾ Zusammenfassungen: H. R. V. Arnstein und P. T. Grant, Bact. Rev. **20**, 133 (1956); K. Ganapathi, Experientia **13**, 172 (1957); P. A. Lemke und D. R. Brannon in E. H. Flynn, Cephalosporins and Penicillins, S. 370, Academic Press, New York 1972; A. L. Demain und J. F. Snell, Biosynthesis of Antibiotics 29, Academic Press, London, New York 1966.
- ⁵⁾ M. R. Bell, J. R. Johnson, B. Wyldi und R. B. Woodward, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 1001 (1958); R. Hodges, J. W. Ronaldson, A. Taylor und E. P. White, Chem. Ind. (London) **1963**, 42; R. Nagarajan, L. L. Huckstep, D. H. Lively, D. C. Delong, M. M. Marsh und N. Neuss, J. Amer. Chem. Soc. **90**, 2980 (1968); K. Katagiri, K. Sato, S. Hayrakawa, T. Matsushima und H. Minato, J. Antibiot. **23**, 420 (1970); D. Hauser, H. P. Weber und H. P. Sigg, Helv. Chim. Acta **53**, 1061 (1970); A. Kato, T. Saeki, S. Suzuki, K. Ando, G. Tamura und K. Arima, J. Antibiot. **22**, 322 (1969).
- ⁶⁾ R. Nagarajan, C. D. Boeck, M. Gorman, R. L. Hamill, C. E. Higgins, M. M. Hoehn, W. M. Stark und J. G. Whitney, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 2308 (1971); A. Stoll und A. Hoffmann in R. H. F. Manske, The Alkaloids, Bd. 8, Akademik Press, London, New York 1965; E. O. Stepley, D. Hendlin, S. Hernandez, M. Jackson, J. M. Mata, A. K. Miller, H. B. Woodruff, R. W. Miller, G. Albers Schonberg, B. H. Arison und J. L. Smith, Abstracts, XIth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, S. 8, Atlantic City, N. Y. 1971.

Wir haben uns mit Aufbau und „in vitro“-Modellreaktionen der α,β -Dehydropeptide und Pyruvoylpeptide befaßt und teilen im folgenden eine einfache Herstellung von α,β -Dehydroaminosäuren und ihren Derivaten aus den entsprechenden Aminosäureverbindungen mit.

α -Iminosäuren

Von α -Iminosäuren bzw. α -Alkyliminosäuren sind u. W. bisher lediglich die Derivate der Essigsäure und der Isovaleriansäure bekannt. Diese sind aus den entsprechenden α -Ketosäuren und Aminen, bzw. Phosphiniminen leicht zugänglich^{7,8)}. Dieses direkte Verfahren ist jedoch nur möglich, wenn keine reaktionsfähige Methylengruppe neben dem Ketocarbonyl zu Autokondensationsreaktionen führt. Ist letztere Komplikation zu erwarten, so ist die *N*-Chlorierung und Dehydrochlorierung des entsprechenden Aminosäurederivates vorzuziehen, die man am günstigsten mit *tert*-Butylhypochlorit und Natriummethylat oder 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en (DBU) erreicht. Insbesondere Ester und Amide der cyclischen Aminosäuren Prolin und Pípecolinsäure liefern stabile Dehydroverbindungen (6, 7, 8). Da eine Aminogruppe wesentlich stärker nucleophil ist als eine Amidfunktion, führt die *N*-Chlorierung von Aminosäureamiden und Peptiden selektiv zur Chlorierung der Aminogruppe und die folgende Chlorwasserstoffabspaltung zum Dehydroaminosäureamid (7, 8, 9, 10). Auch Derivate primärer Aminosäuren lassen sich auf diesem Wege in Iminosäuren (wie z. B. 11) umwandeln. In diesem Fall ist für die Dehydrochlorierung DBU in Äther besonders geeignet, da sich protonenhaltige Lösungsmittel an die H-Iminosäuren addieren. — α -Iminoisovaleriansäure-methylester (11) wurde so durch Chlorierung und Dehydrochlorierung von Valin-methylester leicht erhalten.

In allen von uns auf diesem Wege hergestellten Iminosäurederivaten (6–11) war NMR-spektroskopisch kein Anteil an tautomerem Enamin zu erkennen. Bei 9, 10 und 11 wurden scharfe NMR-Signale registriert, so daß kein Hinweis für das Vorliegen von *syn-anti*-Mischungen besteht.



N-Acyl- α,β -dehydroaminosäuren

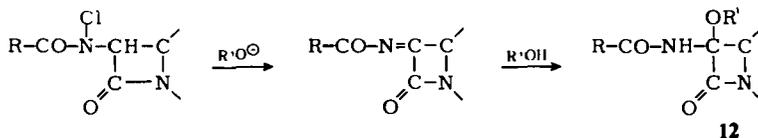
N-Acyl- α,β -dehydroaminosäuren und ihre Derivate waren bisher zugänglich durch β -Eliminierung⁹⁾ aus den entsprechenden Serin- und Cysteinverbindungen oder mit Hilfe von nucleo-

⁷⁾ J. C. Fiaud und H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1813.

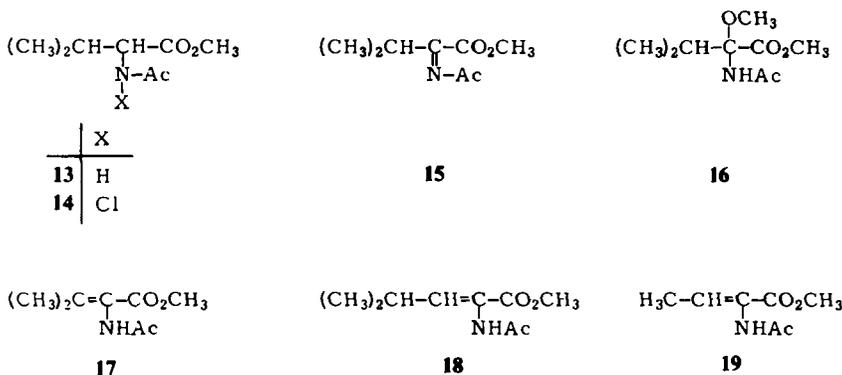
⁸⁾ Chung-gi Shin, Mitsuo Masaki und Masaki Ohta, *Bull. Chem. Soc. Japan* **44**, 1657 (1971).

⁹⁾ D. H. Rich, J. Tam, P. Mathiwaranam, J. A. Grant und C. Mabuni, *J. C. S. Chem. Commun.* **1974**, 897; I. Photaki, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 1123 (1963); A. Patchornik und M. Sokolovsky, ebenda **86**, 1206 (1964).

philen Ringöffnungsreaktionen ungesättigter Oxazolinone¹⁰⁾. Letztere stellt man in der aromatischen Reihe leicht durch Erlenmeyersche Synthese her. Ungesättigte aliphatische Oxazolinone bereitet man nach *Bergmann* und *Stern*¹¹⁾. Zu TFA-Dehydroaminosäurederivaten haben *Steglich* und *Müller* einen praktischen Weg erschlossen¹²⁾. Er führt über die Bromierung und Dehydrobromierung von Trifluormethyl-3-oxazolinonen, gefolgt von nucleophiler Ringöffnung. Die *N*-Chlorierung und Dehydrochlorierung von *N*-Acylaminosäuren ist in der Penicillin- und Cephalosporinreihe benutzt worden zur Bereitung der pharmakologisch wichtigen 6- bzw. 7-Alkoxyverbindungen (z. B. **12**)¹³⁾. Die primär wohl entstehenden Acyliminoverbindungen werden dabei nicht isoliert, sondern addieren Alkohol zu den Alkoxyverbindungen.



Die *N*-Chlorierung und Dehydrochlorierung einfacher Acylaminosäurederivate als einen Weg zu *N*-Acyl- α,β -dehydroaminosäuren haben wir am Valin untersucht: *N*-Acetylvalin-methylester (**13**) läßt sich mit Hilfe von *tert*-Butylhypochlorit in Gegenwart katalytischer Mengen Kalium-*tert*-butylat in absolutem Toluol ohne Schwierigkeiten am Stickstoff zu **14** chlorieren. Die Chlorwasserstoffabspaltung gelingt mit Natrium-methylat in Methanol oder mit DBU in Methanol und führt ohne Isolierung der Dehydroverbindung **15** durch Addition des Lösungsmittels zum α -Acetylamino- α -methoxyisovaleriansäureester (**16**). Diese Eliminierung mit Hilfe von Natriumalkoholat ließ sich nur in Gegenwart eines additionsfähigen Alkohols erzwingen. Mit Kalium-*tert*-butylat in *tert*-Butylalkohol war keine Reaktion zu beobachten. Ohne protonenhaltiges Lösungsmittel war aber die Halogenwasserstoffabspaltung mit DBU erreichbar. Die zuerst gebildete Acyliminoverbindung **15**^{*)} lagert sich im basischen Medium in *N*-Acetyl-



¹⁰⁾ D. G. Doherty, J. E. Tietzmann und M. Bergmann, J. Biol. Chem. **147**, 617 (1943).

¹¹⁾ M. Bergmann und F. Stern, Liebigs Ann. Chem. **448**, 20 (1926).

¹²⁾ Dissertation L. Müller, Techn. Univ. München 1971.

¹³⁾ G. A. Koppel und R. E. Koehler, J. Amer. Chem. Soc. **95**, 2404 (1973); R. A. Firestone und B. G. Christensen, J. Org. Chem. **38**, 1436 (1973); J. E. Baldwin, F. J. Urban, R. D. G. Cooper und F. L. Jose, J. Amer. Chem. Soc. **95**, 2401 (1973).

^{*)} Diese Acetyliminoverbindung war auf anderem Weg zugänglich, worüber später berichtet wird. Sie lagert sich bei Behandlung mit DBU leicht in die α,β -Dehydroverbindung um.

α,β -dehydroalinderester **17** um. In besserer Ausbeute erhält man diese Verbindung, wenn man die *N*-Chlorverbindung **14** mit Methanolat in Methanol zuerst zum α -Acetylamino- α -methoxyisovaleriansäureester (**16**) umsetzt und aus diesem mit Chlorwasserstoff in Äther Methanol abspaltet. Die Reaktionsfolge **13** \rightarrow **14** \rightarrow **16** \rightarrow **17** bietet einen einfachen Zugang zu *N*-Acetyl- α,β -dehydroaminosäurederivaten. Ohne Schwierigkeiten sind so auch *N*-Acetyl- α,β -dehydroleucinester (**18**) und α -Acetylaminoacronsäureester **19** zugänglich. In den beiden letzteren Fällen erhält man bei kurzer Reaktionszeit *cis-trans*-Gemische, die sich bei längerer Einwirkung von HCl in Äther in das thermodynamisch stabile Isomere umlagern; dessen Konfiguration wurde nicht bestimmt*).

Über Additionsreaktionen an α -Iminosäuren und Enaminosäuren wird später berichtet.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Heizmikroskop nach Kofler bestimmt und sind nicht korrigiert. Die NMR-Spektren wurden auf Spektrometern der Fa. Varian, Modell A 60-A und XL-100, aufgenommen. Wenn nicht anders angeführt, wurde CDCl_3 als Lösungsmittel und TMS als innerer Standard verwendet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der N-alkylierten Iminosäurederivate 6–10: In eine Lösung bzw. Suspension von 0.01 mol Aminosäureester bzw. Aminosäure-methylamid in 30 ml trockenem Äther tropft man unter Rühren und Außenkühlung mit Wasser 0.01 mol *tert*-Butylhypochlorit. Man rührt kurze Zeit nach und läßt dann rasch eine Lösung von 0.01 mol Natrium in 30 ml trockenem Methanol einlaufen. Nach 30 min wird vom gebildeten NaCl abgesaugt oder abzentrifugiert. Nun wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und zweimal mit wenig Wasser durchgeschüttelt. Nach Trocknen und Abdampfen des Chloroforms wird im Kugelrohr destilliert.

1,2-Dehydroprolin-methylester (6): Farbloses Öl, Sdp. $52^\circ\text{C}/1$ Torr, Ausb. 71%. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ 5.67–6.10 (m, 2H); 6.14 (s, 3H); 6.92–7.35 (m, 2H); 7.69–8.32 (m, 2H).

$\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2$ (127.1) Ber. C 56.68 H 7.14 N 11.02 Gef. C 56.41 H 7.00 N 11.03

N-Methyl-1,2-dehydroprolinamid (7): Farblose Kristalle, Schmp. $81–83^\circ\text{C}$ (Äther/Petroläther), Ausb. 84%. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ 2.59 (s, 1H); 5.75–6.17 (m, 2H); 7.12 (d, 3H); 6.88–7.18 (m, 2H); 7.70–8.34 (m, 2H).

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (126.2) Ber. C 57.11 H 7.99 N 22.21 Gef. C 57.20 H 7.92 N 22.04

N-Methyl-1,2-dehydropeicolinsäureamid (8): Farbloses Öl, Badtemp. bei Kugelrohrdestillation $70^\circ\text{C}/1$ Torr, Ausb. 69%. — $^1\text{H-NMR}$: τ 2.58 (s, 1H); 6.22–6.42 (m, 2H); 7.14 (d, 3H); 7.38–7.60 (m, 2H); 8.10–8.38 (m, 4H).

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (140.2) Ber. C 59.97 H 8.63 N 19.99 Gef. C 59.57 H 8.55 N 19.60

*¹) *Ergänzung b. d. Korr.* (4.3.75): Gleichzeitig mit unserem Manuskript traf bei der Redaktion die III. Mitteilung über Reaktionen von Aminosäuren mit Trifluoressigsäureanhydrid von Prof. Steglich¹⁴⁾ als Manuskript ein, das der Autor uns freundlicherweise zur Verfügung stellte. Überträgt man die dort aus den $^1\text{H-NMR}$ -Daten getroffene Konfigurationszuordnung der Ringöffnungsprodukte des (*Z*-) und (*E*-) 2-Trifluormethyl-4-(3,3,3-trifluor-1-methyl-2-trifluoroacetoxy-propyliden)-2-oxazolin-5-ons auf die verwandten Verbindungen **18** und **19**, so folgt, daß in den kinetisch bevorzugten Isomeren der β -Alkylrest und die Methoxycarbonylgruppe *cis* zueinander stehen. Die α -H des Alkylrestes werden durch die Estergruppe stärker entschirmt als im *trans*-Isomeren.

¹⁴⁾ V. Austel und W. Steglich, Chem. Ber. **108**, 2361 (1975).

N-Methyl-2-(methylimino)acetamid (9): Farblose Kristalle, Schmp. 51–55°C, Ausb. 54%. – ¹H-NMR: τ 2.38 (q, 1H); 2.86 (s, 1H); 6.54 (d, 3H); 7.1 (d, 3H).

C₄H₈N₂O (100.1) Ber. C 47.98 H 8.05 N 27.98 Gef. C 48.01 H 8.01 N 27.80

N-Methyl-2-(methylimino)propionamid (10): Zerfließliche Kristalle, Schmp. 30–32°C, Ausb. 73%. – ¹H-NMR: τ 2.60 (s, 1H); 6.76 (q, 3H); 7.16 (d, 3H); 7.94 (q, 3H).

C₅H₁₀N₂O (114.2) Ber. C 52.61 H 8.83 N 24.54 Gef. C 52.42 H 8.59 N 24.68

2-Imino-3-methylbuttersäure-methylester (11): Zu einer Lösung von 1.31 g (10.0 mmol) Valin-methylester in 10 ml Äther tropft man 1.08 g (10.0 mmol) *tert*-Butylhypochlorit. Man rührt noch kurze Zeit nach und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Es verbleibt die rohe *N*-Chlorverbindung als farbloses Öl. – ¹H-NMR: τ 5.23 (d, 1H); 6.17 (s, 3H); 6.37–6.78 (m, 1H); 7.65–8.38 (m, 1H); 8.98 (d, 3H); 9.02 (d, 3H).

Zur Abspaltung von Chlorwasserstoff wird das nicht weiter gereinigte Öl in 30 ml absol. Äther gelöst und 1.52 g (10.0 mmol) DBU unter kräftigem Rühren eingetropft, wobei die Mischung zu sieden beginnt. Nach beendeter Zugabe rührt man 10 min nach, saugt vom gebildeten DBU-Hydrochlorid ab und engt i. Vak. teilweise ein. Anschließend werden verbleibendes Lösungsmittel und Reaktionsprodukt i. Hochvak. in eine Kühlfalle destilliert. Fraktionierung dieses Destillates liefert 0.95 g farbloses Öl (73%) vom Sdp. 42°C/11 Torr. – ¹H-NMR: τ 1.07 (s, 1H); 6.12 (s, 3H); 6.87 (sept, 1H); 8.81 (d, 6H).

C₆H₁₁NO₂ (129.2) Ber. C 55.79 H 8.58 N 10.85 Gef. C 55.92 H 8.50 N 11.00

α-Acetyl-amino-*α*-methoxyisovaleriansäure-methylester (16): In eine Lösung von 3.46 g (20.0 mmol) *N*-Acetylvalin-methylester (13) in 30 ml absol. Äther tropft man 2.16 g (20.0 mmol) *tert*-Butylhypochlorit und anschließend eine Lösung von 0.46 g (20.0 mmol) Natrium in 30 ml Methanol. Man rührt 15 min nach, saugt vom NaCl ab und engt ein. Der Rückstand wird in Chloroform gelöst und mit verd. Salzsäure sowie gesätt. Natriumcarbonatlösung durchgeschüttelt. Nach Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels verbleibt ein Öl, das beim Verreiben mit Petroläther kristallisiert. Ausb. 3.25 g (80%), Schmp. 81–82°C. – ¹H-NMR: τ 3.33 (s, 1H); 6.22 (s, 3H); 6.68 (s, 3H); 7.59 (m, 1H); 7.91 (s, 3H); 8.98 (d, 3H); 9.07 (d, 3H).

C₉H₁₇NO₄ (203.2) Ber. C 53.19 H 8.43 N 6.89 Gef. C 53.20 H 8.31 N 7.17

N-Acetyl-2,3-dehydrovalin-methylester (17)

a) Über die *N*-Chlorverbindung 14: In eine Lösung von 1.73 g (10.0 mmol) *N*-Acetylvalin-methylester (13) in 15 ml absol. Toluol tropft man 1.08 g (10.0 mmol) *tert*-Butylhypochlorit. Man fügt eine Spatelspitze Kalium-*tert*-butylat zu, rührt 30 min, zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in Chloroform auf und schüttelt 2 mal mit Wasser durch. Nach Trocknen und Abdampfen des Chloroforms verbleiben 1.80 g (87%) *N*-Chlorverbindung 14 als farbloses Öl, das in der Tiefkühltruhe kristallisiert. – ¹H-NMR: τ 5.10 (d, 1H); 6.24 (s, 3H); 7.36–7.86 (m, 1H); 7.70 (s, 3H); 8.94 (d, 3H); 9.04 (d, 3H).

C₈H₁₄ClNO₃ (207.7) Ber. Cl 17.07 Gef. Cl 16.71

2.08 g (10.0 mmol) des vorstehenden Öls in 15 ml absol. Benzol werden tropfenweise mit 1.52 g (10.0 mmol) DBU versetzt. Unter Erwärmung scheidet sich kristallines DBU·HCl aus. Nach 15 min saugt man vom Niederschlag ab, entfernt das Benzol i. Vak., nimmt in Chloroform auf und schüttelt mit verd. Salzsäure, danach mit gesätt. NaHCO₃-Lösung. Nach dem Trocknen wird das Chloroform entfernt, und man erhält 1.16 g (68%) 17 vom Schmp. 88–89°C.

b) Man löst 2.03 g 16 in 20 ml absol. Äther und leitet trockenen Chlorwasserstoff bis zur Sättigung ein. Man läßt über Nacht stehen, dampft das Lösungsmittel i. Vak. ab und reinigt den Rück-

stand durch Aufnehmen in Chloroform und Waschen mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung. Nach Trocknen und Abdampfen des Chloroforms verbleiben 1.49 g (87%) kristallines 17. — $^1\text{H-NMR}$: τ 2.56 (s, 1H); 6.26 (s, 3H); 7.86 (s, 3H); 7.92 (s, 3H); 8.16 (s, 3H).

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (171.2) Ber. C 56.12 H 7.65 N 8.18 Gef. C 55.90 H 7.52 N 8.38

α -Acetylamino- α -methoxyisocaproensäure-methylester: 3.74 g (20.0 mmol) *N*-Acetylleucin-methylester werden umgesetzt, wie unter 16 beschrieben. Man erhält 3.34 g (77%) farblose Kristalle vom Schmp. 96–100°C. — $^1\text{H-NMR}$: τ 3.28 (s, 1H); 6.19 (s, 3H); 6.78 (s, 3H); 7.50–8.62 (m, 3H); 7.94 (s, 3H); 9.12 (d, 3H); 9.14 (d, 3H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (217.2) Ber. C 55.28 H 8.82 N 6.45 Gef. C 55.00 H 8.67 N 6.56

N-Acetyl- α,β -dehydroleucin-methylester (18): Die Abspaltung von Methanol aus der Methoxyverbindung wird vorgenommen wie unter 17 beschrieben. Wird die Reaktion nach 2 h abgebrochen, so erhält man ein öliges *cis/trans*-Gemisch von 18, wobei das unter kinetischer Lenkung entstandene Isomere überwiegt. Läßt man 24 h reagieren, so erhält man das thermodynamisch stabilere Isomere als farblose Kristalle vom Schmp. 73–75°C (Petroläther). Ausb. 83%.

$^1\text{H-NMR}$: Kinetisch bevorzugtes Isomeres: τ 8.93 (d, 6H); 7.94 (s, 3H); 6.48–7.10 (m, 1H); 6.18 (s, 3H); 3.46 (d, 1H); 2.30 (s, 1H). — Thermodynamisch stabileres Isomeres: τ 8.93 (d, 6H); 7.90 (s, 3H); 7.10–7.64 (m, 1H); 6.24 (s, 3H); 3.48 (d, 1H); 2.30 (s, 1H).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (185.2) Ber. C 58.36 H 8.16 N 7.56 Gef. C 58.58 H 8.20 N 7.74

α -Acetylamino- α -methoxybuttersäure-methylester: Aus 3.18 g (20.0 mmol) α -Acetylamino-buttersäure-methylester werden wie bei 16 2.31 g (61%) der α -Methoxyverbindung erhalten. Schmp. 88–89°C (Äther/Petroläther). — $^1\text{H-NMR}$: τ 2.94 (s, 1H); 6.16 (s, 3H); 6.70 (s, 3H); 7.46–8.38 (m, 2H); 7.91 (s, 3H); 9.15 (t, 3H).

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (189.2) Ber. C 50.78 H 7.99 N 7.40 Gef. C 50.55 H 8.04 N 7.27

α -Acetylaminoacetoensäure-methylester (19): Bei der Methanolabspaltung aus der α -Methoxyverbindung erhält man ähnlich wie bei 18 nach 2 h ein Isomerengemisch. Nach 24 h isoliert man das thermodynamisch stabilere Isomere in 79% Ausb. als Öl. Badtemp. bei Kugelrohrdestillation 80°C.

$^1\text{H-NMR}$: Kinetisch bevorzugtes Isomeres: τ 7.96 (d, 3H); 7.92 (s, 3H); 6.17 (s, 3H); 3.16 (q, 1H); 2.32 (s, 1H). — Thermodynamisch stabileres Isomeres: τ 8.24 (d, 3H); 7.89 (s, 3H); 6.25 (s, 3H); 3.24 (q, 1H); 2.32 (s, 1H).

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (157.2) Ber. C 53.49 H 7.05 N 8.91 Gef. C 53.27 H 6.99 N 8.95

[24/75]