

Über Aminosäuren und Peptide, XXI¹⁾

Über Dehydroaminosäuren, VIII²⁾

N-Acyl- α,β -dehydroaminosäuren durch Umlagerung von *N*-Acyl- α -iminosäuren

Hans Poisel

Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien,
Währinger Str. 38, A-1090 Wien

Eingegangen am 3. März 1976

Durch Acetylierung von 2-Iminoisovaleriansäureester **1** wird die Acetyliminoverbindung **2** erhalten. Addition von nucleophilen Reagentien führt zu den α -substituierten Valinestern **5** und **6**, basenkatalysierte Umlagerung zu Acetyl- α,β -dehydrovalinester **7**. Letztere Reaktion eröffnet einen allgemeinen Weg zu Boc- α,β -Dehydroaminosäuren **11 a–d** und ihren Estern **9 a–d**.

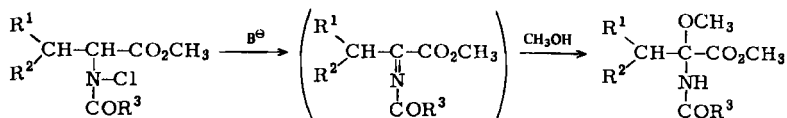
On Amino Acids and Peptides, XXI¹⁾

On Dehydro Amino Acids, VIII²⁾

N-Acyl- α,β -dehydro Amino Acids by Rearrangement of *N*-Acyl- α -imino Acids

Acetylation of 2-iminoisovaleric acid ester **1** gives the acetyl imino derivative **2**. By addition of nucleophilic reagents the α -substituted valine esters **5** and **6** are obtained; base catalyzed rearrangement affords acetyl- α,β -dehydrovaline ester **7**. The latter reaction opens a general approach to Boc- α,β -dehydroamino acids **11 a–d** and esters **9 a–d**.

N-Acyl- α -iminosäuren sind in früheren Arbeiten^{1,3)}, in welchen über die Synthese von *N*-Acyl- α,β -dehydroaminosäurederivaten berichtet wurde, als reaktive Zwischenstufen postuliert worden.



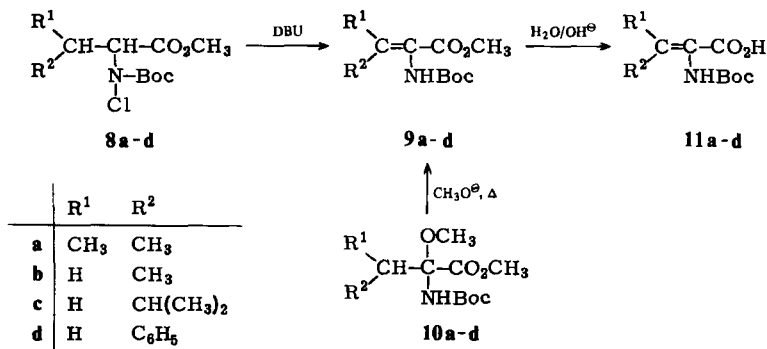
Durch Acetylierung von 2-Iminoisovaleriansäureester **1**³⁾ gelang es nun, **2** als Vertreter dieses Verbindungstyps zu erhalten und die erwartete hohe Reaktivität zu bestätigen. Die Acetylierung von **1** mit Acetylchlorid in Gegenwart von Triäthylamin bei tiefer Temperatur läuft wahrscheinlich nach einem Additions-Eliminierungsmechanismus⁴⁾ ab; die Acetyliminoverbindung ist das Produkt der kinetisch gelenkten Reaktion. Bei

¹⁾ XX. Mittel.: H. Poisel, Chem. Ber. 110, 942 (1977), vorstehend.

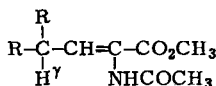
²⁾ VII. Mittel., s. l. c.¹⁾.

³⁾ H. Poisel und U. Schmidt, Chem. Ber. 108, 2547 (1975).

⁴⁾ H. Poisel und U. Schmidt, Chem. Ber. 108, 2917 (1975).



Bei diesen Umsetzungen erhält man **9b–d** nicht als *Z/E*-Gemische, sondern es entsteht jeweils nur das thermodynamisch stabilere Isomere. Vergleich mit den ¹H-NMR-Spektren der analogen *N*-Acetylverbindungen **12** und **13**⁷⁾, wo beide Isomeren untersucht werden konnten, macht bei **9b** und **c** die *Z*-Konfiguration wahrscheinlich:



	R
12	H
13	CH ₃

δ-Werte der γ-Protonen

	Z	E
12	1,76	2,04
9b	1,80	-
13	2,63	3,21
9c	2,73	-

Durch alkalische Verseifung der Ester **9a–d** sind die Säuren **11a–d** in guter Ausbeute erhältlich, wodurch deren Einbau in Peptide ermöglicht wird. Als Beispiel wurde **11a** mit Alaninmethylnamid nach der Methode der gemischten Anhydride umgesetzt, wobei das entsprechende Dehydridpeptid mit 57% Ausbeute isoliert werden konnte.

Zur Aufnahme der meisten ¹H-NMR-Spektren diente ein XL-100-NMR-Spektrometer, welches aus Mitteln des *Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* angeschafft wurde.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Heizmikroskop nach Kofler bestimmt und sind nicht korrigiert. NMR-Spektren: Spektrometer der Fa. Varian, Modell A 60-A und XL-100, CDCl₃ als Lösungsmittel und TMS als innerer Standard, wenn nicht anders angeführt.

2-(Acetylimino)isovaleriansäure-methylester (2): 1.31 g (10.0 mmol) Valin-methylester wurden, wie früher beschrieben³⁾, mit 1.08 g (10.0 mmol) *tert*-Butylhypochlorit und anschließend mit 1.52 g (10.0 mmol) DBU zum Iminoderivat umgesetzt. Nach dem Absaugen des DBU-HCl kühlt man die Lösung auf –20°C ab, setzt 1.0 g (10.0 mmol) Triäthylamin zu und tropft langsam 0.78 g (10.0 mmol) Acetylchlorid ein. Man entfernt das Kühlbad und läßt 2 h bei Raumtemp. stehen. Anschließend saugt man vom ausgefallenen Triäthylaminhydrochlorid ab, dampft den Äther i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in Chloroform auf, wäscht mit wenig Wasser und trocknet. Nach Entfernen des

⁷⁾ l. c.³⁾, Fußnote S. 2551.

Lösungsmittels wird das zurückbleibende Öl destilliert. Sdp. 48–50°C/1 Torr, Ausb. 1.1 g (64%). — ¹H-NMR: δ = 1.16 ppm (d, *J* = 7 Hz, 6H), 2.22 (s, 3H), 3.02 (sept, *J* = 7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

α-Amino-α-methoxyisovaleriansäure-methylester (3): In eine Lösung von 2.62 g (20.0 mmol) Valinmethylester in 20 ml absol. Äther tropft man unter Außenkühlung mit Wasser 2.20 g (20.3 mmol) *tert*-Butylhypochlorit und anschließend eine Lösung von 0.47 g (20.3 mmol) Na in 20 ml Methanol. Nach 10 min saugt man vom ausgeschiedenen NaCl ab, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und destilliert den Rückstand im Kugelrohr, Badtemp. 60°C/1 Torr. Man erhält 2.30 g eines Öles, welches Iminoester 1 und Methanoladdukt 3 zu etwa gleichen Anteilen enthält.

¹H-NMR-Signale von 3: δ = 0.84 ppm (d, *J* = 6 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 1.78–2.52 (m, 1H), 2.20 (breites s, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

α-Amino-α-(methylthio)isovaleriansäure-methylester (4): 1.0 g frisch bereiteter Iminoester 1 in 5 ml Äther wird mit 2.0 ml Methylmercaptan versetzt. Man läßt 1 h bei Raumtemp. stehen, engt dann i. Vak. ein und destilliert den Rückstand im Kugelrohr (Badtemp. 80°C/1 Torr). Man erhält 0.6 g (44%) als Öl, welches in der Tiefkühltruhe kristallisiert. Meist enthält das so gewonnene Produkt wenige Prozente des Iminoesters.

¹H-NMR: δ = 0.95 ppm (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1.93 (breites s, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.98–2.70 (m, 1H), 3.80 (s, 3H).

α-Acetylamino-α-mercaptoisovaleriansäure-methylester (5): In eine Lösung von 0.86 g 2 in 30 ml Äther leitet man ca. 1 h Schwefelwasserstoff ein. Man dampft den Äther i. Vak. ab und verreibt den kristallinen Rückstand mit Äther. Zur weiteren Reinigung kann i. Hochvak. sublimiert werden. Farblose Kristalle, Schmp. 93–95°C, Ausb. 0.9 g (87%).

¹H-NMR: δ = 1.0 ppm (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.20–2.70 (m, 1H), 3.50 (s, 1H, leicht austauschbar mit D₂O), 3.78 (s, 3H), 6.90 (breites s, 1H).

C₈H₁₅NO₃S (205.2) Ber. C 46.82 H 7.37 N 6.83 Gef. C 47.10 H 7.28 N 6.76

α-Acetylamino-α-methoxyisovaleriansäure-methylester (6): 100 mg 2 in 10 ml Methanol werden mit 2 Tropfen einer 1proz. Lösung von Na in Methanol versetzt. Nach 30 min wird i. Vak. eingengt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit Wasser durchgeschüttelt. Nach Abziehen des Chloroforms kristallisierten 110 mg (93%) 6. (In Schmp., DC-Verhalten und NMR übereinstimmend mit bereits beschriebener Probe³¹.)

Isomerisierung der Acetyliminoverbindung 2 in die Acetylenaminoverbindung 7: 0.20 g 2 werden in 10 ml Benzol gelöst und mit 1 Tropfen DBU versetzt. Man läßt 1 h bei 35°C stehen, engt i. Vak. ein, nimmt in Chloroform auf und wäscht mit verd. Salzsäure, gefolgt von gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung. Nach Trocknen und Abdampfen des Chloroforms wird mit Petroläther verrieben. Man isoliert 0.18 g 7, welches in allen Eigenschaften mit einer authentischen Probe³¹ übereinstimmt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Boc-α,β-Dehydroaminosäureester 9a–d und der Säuren 11a–d: Zu einer Lösung von 8.0 mmol Boc-Aminosäure-methylester in 40 ml absol. Äther fügt man unter Eiskühlung und Rühren 1.40 g (13.0 mmol) *tert*-Butylhypochlorit und dann tropfenweise eine Lösung von 0.03 g (1.3 mmol) Natrium in 2.0 ml Methanol. Nach beendeter Zugabe entfernt man das Eisbad, rührt 15 min nach und dampft das Lösungsmittel i. Vak. ab. Man nimmt in Chloroform auf, wäscht zweimal mit wenig Wasser und trocknet. Nach Abziehen des Chloroforms erhält man die *N*-Chlororderivate als farblose Öle. 5.0 mmol des nicht weiter gereinigten Öles werden in 50 ml Äther gelöst und nach Zugabe von 0.76 g DBU zum Sieden erhitzt. Nach 2 h läßt man abkühlen, saugt vom ausgefallenen DBU-HCl ab und engt ein. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen und mit sehr verd. Salzsäure, gefolgt von gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung, durchgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ wird i. Hochvak. im Kugelrohr destilliert.

4.0 mmol des Boc- α,β -Dehydroaminosäureesters werden, in 7.0 ml Dioxan gelöst, in eine Lösung von 0.4 g (10.0 mmol) NaOH in 15.0 ml Wasser eingerührt. Man erwärmt 2 h auf 40°C, entfernt das Dioxan i. Vak. und säuert vorsichtig mit 1 N HCl an. Die Boc- α,β -Dehydroaminosäuren werden durch Filtration bzw. Extraktion mit Chloroform isoliert.

Boc- α,β -Dehydrovalin-methylester (9a)

a) Nach oben beschriebenem Verfahren: Farblose Kristalle, Schmp. 75–77°C (Petroläther), Ausb. 83%. – ¹H-NMR: δ = 1.46 ppm (s, 9H), 1.86 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.98 (breites s, 1H).

C₁₁H₁₉NO₄ (229.3) Ber. C 57.62 H 8.35 N 6.11 Gef. C 57.67 H 8.47 N 6.24

b) 5.22 g (20.0 mmol) **10a** werden mit einer Lösung von 0.46 g (20 mmol) Natrium in 100 ml Methanol 24 h zum Sieden erhitzt. Man entfernt das Methanol i. Vak., nimmt in Chloroform auf und wäscht mit wenig Wasser. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ und Abziehen des Chloroforms verreibt man den Rückstand mit Petroläther und erhält so 81% **9a**.

Boc- α,β -Dehydrovalin (11a): Farblose Kristalle, Schmp. 192–194°C, Ausb. 78%. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.40 ppm (s, 9H), 1.72 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 8.20 (breites s, 1H), 12.20 (breites s, 1H).

C₁₀H₁₇NO₄ (215.2) Ber. C 55.80 H 7.96 N 6.51 Gef. C 55.51 H 7.86 N 6.49

Boc- α,β -Dehydroaminobuttersäure-methylester (9b): Farblose Kristalle, Schmp. 70–72°C (Petroläther), Ausb. 75%. – ¹H-NMR: δ = 1.48 ppm (s, 9H), 1.80 (d, J = 7 Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.20 (breites s, 1H), 6.66 (q, J = 7 Hz, 1H).

C₁₀H₁₇NO₄ (215.2) Ber. C 55.80 H 7.96 N 6.51 Gef. C 55.86 H 7.67 N 6.70

Boc- α,β -Dehydroaminobuttersäure (11b): Farblose Kristalle, Schmp. 133–136°C (Petroläther), Ausb. 68%. – ¹H-NMR: δ = 1.44 ppm (s, 9H), 1.84 (d, J = 7 Hz, 3H), 6.52 (breites s, 1H), 6.80 (q, J = 7 Hz, 1H), 11.48 (breites s, 1H).

C₉H₁₅NO₄ (201.2) Ber. C 53.72 H 7.51 N 6.96 Gef. C 53.61 H 7.55 N 7.12

Boc- α,β -Dehydroleucin-methylester (9c): Farblose Kristalle, Schmp. 72–76°C (Petroläther), Ausb. 87%. – ¹H-NMR: δ = 1.06 ppm (d, J = 7 Hz, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.50–2.96 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 6.16 (breites s, 1H), 6.36 (d, J = 10 Hz, 1H).

C₁₂H₂₁NO₄ (243.3) Ber. C 59.24 H 8.70 N 5.76 Gef. C 59.36 H 8.80 N 5.84

Boc- α,β -Dehydroleucin (11c): Farblose Kristalle, Schmp. 133–137°C (Petroläther), Ausb. 91%. – ¹H-NMR: δ = 1.04 ppm (d, J = 7 Hz, 6H), 1.46 (s, 9H), 2.44–3.02 (m, 1H), 6.44 (breites s, 1H), 6.48 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.66 (breites s, 1H).

C₁₁H₁₉NO₄ (229.3) Ber. C 57.62 H 8.35 N 6.11 Gef. C 57.80 H 8.13 N 6.33

Boc- α,β -Dehydrophenylalanin-methylester (9d): Farblose Kristalle, Schmp. 77–79°C (Petroläther), Ausb. 75%. – ¹H-NMR: δ = 1.40 ppm (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 6.22 (breites s, 1H), 7.12–7.70 (m, 6H).

C₁₅H₁₉NO₄ (277.3) Ber. C 64.96 H 6.91 N 5.05 Gef. C 65.00 H 6.79 N 4.81

Boc- α,β -Dehydrophenylalanin (11d): Farblose Kristalle, Schmp. 172–174°C (Essigester/Petroläther), Ausb. 88%. – ¹H-NMR: δ = 1.38 ppm (s, 9H), 6.74 (breites s, 1H), 7.10–7.76 (m, 6H), 10.64 (breites s, 1H).

C₁₄H₁₇NO₄ (263.3) Ber. C 63.86 H 6.51 N 5.32 Gef. C 64.18 H 6.22 N 5.68

Boc- α,β -Dehydrovalinyl-alaninmethylamid: Eine Lösung von 1.1 g (5.1 mmol) **11a** in 20 ml Chloroform wird bei -10°C unter Rühren mit 0.6 g (6.0 mmol) Triäthylamin und anschließend mit 0.68 g (5.0 mmol) Chlorameisensäure-isobutylester versetzt. Nach 10 min werden 0.51 g (5.0 mmol) Alaninmethylamid zugegeben. Man läßt über Nacht bei Raumtemp. stehen, schüttelt dann zur Entfernung nicht umgesetzter Ausgangsstoffe mit verd. Salzsäure, gefolgt von gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung aus, und dampft nach Trocknen mit Na_2SO_4 ein. Der Rückstand kristallisiert beim Digerieren mit Äther. Ausb. 0.85 g (57%), Schmp. $196-198^{\circ}\text{C}$ (Essigester).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.42$ ppm (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.78 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.76 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 4.32–4.76 (m, 1H), 6.30 (breites s, 1H), 6.44 (breites d, 1H), 7.36 (breites s, 1H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ (299.4) Ber. C 56.17 H 8.42 N 14.04 Gef. C 56.35 H 8.30 N 14.24

[84/76]