

222. Über einen neuartigen synthetischen Zugang zu β,γ -ungesättigten α -Aminocarbonsäuren¹⁾

von Franz Heinzer und Daniel Belluš

Zentrale Forschungslaboratorien der Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

(21. VIII. 81)

A New Synthetic Route to β,γ -Unsaturated α -Amino Acids

Summary

A versatile new synthetic pathway for the preparation of β,γ -unsaturated α -amino acids (**1**) is presented. Cu(I)-catalyzed addition of ethyl isocyanoacetate (**2**) to α -chloro carbonyl compounds (**3**) gives 5-chloroalkyl-2-oxazolin-4-carboxylates (**4**) in high yields. A reductive elimination on **4** by means of zinc yields the *N*-formyl derivatives of β,γ -unsaturated α -amino carboxylates (**5**), which on acid hydrolysis lead to the free amino acids **1**. The five different β,γ -dehydro- α -amino acids **1b–1f** have been prepared by this method.

1. Einleitung. – Das Interesse an β,γ -ungesättigten α -Aminocarbonsäuren gründet sich auf der biologischen Aktivität verschiedener Vertreter dieser Substanzklasse als Aminosäure-Antagonisten (vgl. z. B. die Übersichtsartikel [1–3]). Wie Rando [3] fand, stellen β,γ -ungesättigte α -Aminosäuren sog. «suicide-substrates» für Flavin- und Pyridoxalphosphat-abhängige Enzyme dar. Der detaillierte Reaktionsmechanismus dieser irreversiblen Hemmung wurde in verschiedenen Veröffentlichungen beschrieben [3][4]. Einige natürlich vorkommende β,γ -ungesättigte Aminosäuren sind als spezifische Enzym-Inhibitoren bekannt: Beispielsweise Rhizobitoxin ((*E*)-L-2-Amino-4-(2'-amino-3'-hydroxypropoxy)-3-butensäure) als irreversibler β -Cystathionasehemmer [5] oder (*E*)-L-2-Amino-3-methoxy-3-butensäure als Inhibitor der Pyridoxalphosphat-abhängigen Aspartat-Aminotransferase [6]. Aufgrund seiner Untersuchungen postulierte Rando, dass β,γ -ungesättigte Aminosäuren *allgemein* potente Inhibitoren von Pyridoxalphosphat-abhängigen Enzymen sein sollten.

In der Natur sind bereits eine ganze Reihe von β,γ -ungesättigten α -Aminocarbonsäuren gefunden worden, deren biologische Aktivität jedoch erst in wenigen Fällen untersucht wurde (vgl. Zusammenstellungen in [2] und [7]). In diese Substanzklasse gehören beispielsweise als cyclische Vertreter auch die wichtigen Inhaltsstoffe aus *Amanita muscaria* (Fliegenpilz), Ibotensäure und Muscazon [8] [9]. Vor kur-

1) Vorgetragen an der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft am 16. Oktober 1981 in Bern.

zem erschien eine Mitteilung japanischer Autoren, die 2-Amino-3-butinsäure als antibiotisch wirksamen Inhaltsstoff von *Streptomyces catenulae* beschreibt [10]. Neben Naturstoffen sind auch *synthetische* β,γ -ungesättigte α -Aminosäuren als biologisch aktiv beschrieben worden. In diversen neuen Patenten sind beispielsweise α -Vinyl- und α -Ethinyl-Derivate verschiedener Aminosäuren geschützt, die als Enzym-Inhibitoren antihypertensive oder cytostatische Wirkung zeigen sollen [11–13]. Trotz dieses offenkundigen Interesses an β,γ -ungesättigten α -Aminosäuren sind nur wenige, zudem nicht allgemein anwendbare Wege zu deren Herstellung bekannt.

Im folgenden sind beispielhaft die Schlüsselschritte einiger neuerer Synthesemethoden aufgezählt: Verschiedene Veröffentlichungen beschreiben die kinetisch kontrollierte Dekonjugation von α -Halo- oder α -N-substituierten (Nitro-, Formylamino-, Isocyano-) α,β -ungesättigten Estern als geeigneten Zugang zu β,γ -ungesättigten α -Aminosäuren [14–19]. Die *Strecker*-Aminosäuresynthese ist mit α,β -ungesättigten Aldehyden nur begrenzt anwendbar [20]; einzig Vinylglycin konnte auf diese Weise hergestellt werden [15]. Die Synthese von Rhizobitoxin und dessen einfacheren Abkömmlingen erfolgte durch Pyrolyse von γ -Acetyloxy- α -aminosäurederivaten [21] [22]. Dehydroglutaminsäurederivate wurden durch basenkatalysierte Addition von Acetaminomalonestern an Propargylester oder β -Bromacrylester hergestellt [23] [24]. Interessant ist die Pd-katalysierte oxydative Addition von Acetaminomalonestern an Äthylen [25], die jedoch bereits im Fall von Propylen versagt.

In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir einen neuen vielseitigen synthetischen Zugang zu dieser Verbindungsklasse ausgehend von α -Chlorcarbonylverbindungen (**3**) und Isocyanessigsäure-äthylester (**2**). Die Anwendungsbreite und Regioselektivität der Synthese wird durch die Herstellung der fünf β,γ -ungesättigten β -Aminosäuren **1a–1f** illustriert (s. *Schema 1*)²⁾.

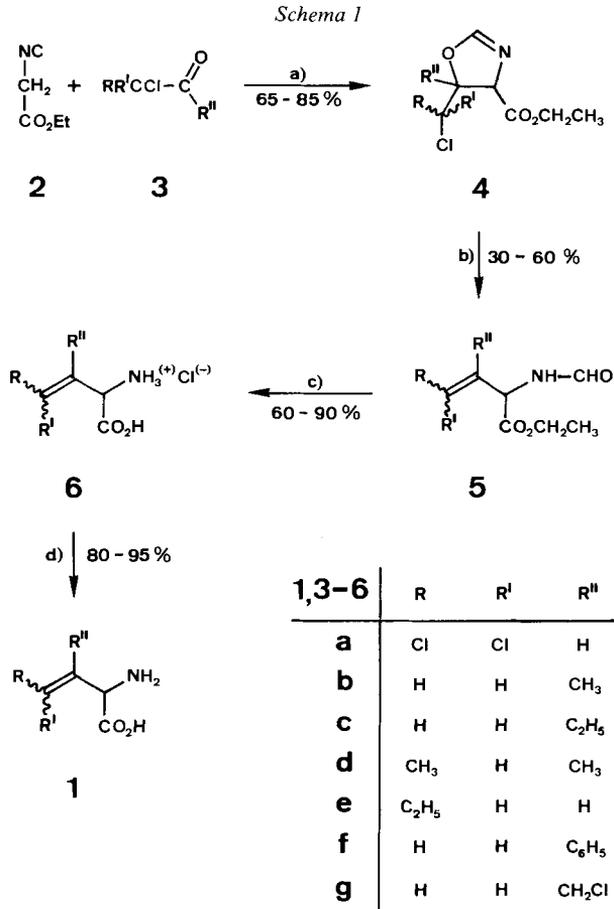
Die Aminosäuren **1a** [28], **1b** [15], **1c** [20] und **1f** [14] waren bereits früher auf un-abhängigem Weg synthetisiert worden, **1c** wurde zudem als Inhaltsstoff des Pilzes *Lactarius Helvus* beschrieben [20]. Die Aminosäure **1e** ist unseres Wissens nicht bekannt; **1d** wurde im Zusammenhang mit der Strukturaufklärung der natürlich vorkommenden (*E*)-2-Amino-3-hydroxymethyl-3-pentensäure erwähnt, jedoch ohne Angabe analytischer Daten [29].

2. Diskussion des Syntheseweges. – In *Schema 1* ist der neue Syntheseweg im Überblick dargestellt. Die Ausbeuten für die einzelnen Beispiele **a–g** sind in der *Tabelle 1* zusammengestellt. Ausgehend von Isocyanessigsäure-äthylester und den entsprechenden α -Chlorcarbonylverbindungen **3** sind die gewünschten Aminosäuren **1b–1f** in Gesamtausbeuten von 20–30% über alle vier Stufen erhältlich. Zudem lassen sich auf diesem Weg β,γ -ungesättigte α -Aminosäuren in Mengen von 10 g und darüber leicht herstellen, was für eine detaillierte Untersuchung der biologischen Aktivität dieser Verbindungen von Wichtigkeit ist.

Die beiden wichtigsten Schritte des Syntheseweges von *Schema 1* sind *a* und *b*. In der Stufe *a* werden in prinzipiell bekannter Weise aus Isocyanessigester (**2**) und den Carbonylverbindungen **3** unter Verknüpfung von C(4) und C(5) die Oxazoline vom Typ **4** aufgebaut [30] [31]. Neu an diesem Schritt ist die Verallgemeinerung auf α -Chlorcarbonylverbindungen (siehe unten). Grundsätzlich neu hingegen³⁾ ist der Schlüsselschritt **4** \rightarrow **5**: Durch Zink-induzierte, reduktive Eliminierung des zu C(5)

2) Die Anwendung eines Isocyanessigsäureesters zur in dieser Mitteilung beschriebenen Synthese von β,γ -ungesättigten α -Aminocarbonsäuren über die Oxazoline **4** ist neu; hingegen wurde dieser Ester von Schöllkopf et al. [26] [27] als wertvolle Relaisverbindung zur Herstellung einer ganzen Serie α -substituierter α -Aminosäuren verwendet.

3) Während der Durchführung unserer Synthesen erschien eine Mitteilung, die eine verwandte Zink-induzierte, reduktiv-eliminierende Ringöffnung von 5-Brommethyl-2-isoxazolinen beschreibt [32].



a) Cu₂O/Toluol RT./2 Std. b) 1) Zn/DMF/100%/1 Std.; 2) H₃O⁺/0°. c) 6 N HCl/100%/1 Std.
 d) Propenoxid/CH₃OH/RT./2 Std.

vicinalen Cl-Atomen aus der Seitenkette der 5-Chloralkyloxazolin-carbonsäureester **4** werden unter gleichzeitiger Ringöffnung direkt die β,γ -ungesättigten α -Formylaminocarbonsäure-äthylester **5** erhalten.

Der Vorteil unseres in *Schema 1* dargestellten Syntheseweges liegt vor allem darin, dass durch Wahl der geeigneten α -Chlorcarbonylverbindung **3** die Doppelbindung in den gebildeten ungesättigten Aminosäuren gezielt und eindeutig nur in die gewünschte β,γ -Stellung eingeführt wird. Dies ist ein entscheidender Vorteil gegenüber allen Synthesewegen, die die β,γ -Stellung der Doppelbindung durch kineti-

Tabelle 1. Ausbeuten (%) der Synthesestufen in Schema 1

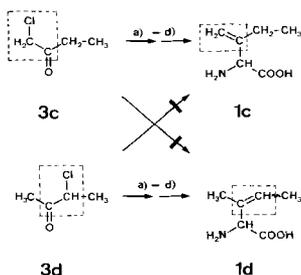
R, R', R''	2 + 3 → 4 ^{a)}	4 → 5 ^{c)}	5 → 6 ^{f)}	6 → 1 ⁱ⁾	Struktur von 1a–1g (s. Formeln in Schema 1)
a R = R' = Cl, R'' = H	40 ^{b)}	86	– ^{g)}	–	1a
b R = R' = H, R'' = CH ₃	80	30	94	97	1b
c R = R' = H, R'' = C ₂ H ₅	75	49	74	93	1c
d R = R'' = CH ₃ , R' = H	83	73	– ^{h)}	50 ^{j)}	1d
e R = C ₂ H ₅ , R' = R'' = H	63	60	74	82 ^{k)}	1e
f R = R' = H, R'' = C ₆ H ₅	82	52 ^{d)}	64	88	1f
g R = R' = H, R'' = CH ₂ Cl	65	– ^{e)}	–	–	1g

- a) Die angegebenen Ausbeuten verstehen sich für destillierte Oxazoline. Die *cis/trans*-Isomerieverhältnisse in **4** sind in *Tabelle 2* zusammengestellt.
- b) Verbindung **4a** wird mit Vorteil nach [30] hergestellt (Ausbeute 75%).
- c) Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf säulenchromatographisch gereinigtes Material mit einem Gehalt an **5** von 75–90%. Als wichtigstes Nebenprodukt ist jeweils das Isomere mit der Doppelbindung in 2,3-Stellung (s. exper. Teil) vorhanden.
- d) Ausbeute bezüglich **3f**.
- e) Es wurde kein **5g** erhalten. In einer Ausbeute von ca. 15% konnte **5b** im Produktgemisch nachgewiesen werden.
- f) Die Ausbeuten beziehen sich auf Rohprodukte.
- g) Hydrolyse zu **6a** bzw. **1a** wurde nicht durchgeführt, da **1a** von uns bereits früher auf unabhängigem, noch einfacherem Wege hergestellt wurde [28].
- h) Die Ausbeute wurde nicht bestimmt.
- i) Die Ausbeuten für kristalline, analysenreine Aminosäuren.
- j) Ausbeute bezogen auf **5d**; für **1d** beträgt das *E/Z*-Verhältnis 85:15.
- k) Nur (*E*)-Isomeres nachweisbar.

sche Dekonjugierung eines β,β -unsymmetrisch disubstituierten Acrylates erreichen [16][17⁴).

Eine wichtige Voraussetzung für eine vielseitige Anwendbarkeit eines Syntheseweges ist die Verfügbarkeit der Ausgangsmaterialien. Neben Isocyanessigsäure-äthylester (**2**), der käuflich ist oder leicht selbst hergestellt werden kann [33], ist in unserem Fall vor allem die einfache Zugänglichkeit zu α -Chlorcarbonylverbindungen von Wichtigkeit. Die breite Palette der Synthesemethoden für diese Verbindungsklasse ist gerade in letzter Zeit um einige neue, teilweise regioselektive Methoden bereichert worden [34].

- 4) Beispielhaft ist dafür die regio-spezifische Synthese von **1c** aus **3c** bzw. **1d** aus **3d**, die vollständig isomerenrein anfallen.



a)–d) Vgl. Bemerkungen zu *Schema 1*.

2.1. *Herstellung der 5-Chloralkyl-2-oxazolin-4-carbonsäureester 4*. Die Synthese von 5-Alkyl-2-oxazolin-4-carbonsäureestern ausgehend von Isocyanessigester **2** und den entsprechenden Carbonylverbindungen wurde von *Schöllkopf* [31] detailliert beschrieben. Die in [31] beschriebenen Reaktionsbedingungen (katalytische Mengen von NaCN in Äthanol) versagten jedoch beim Einsatz von α -Chlorcarbonylverbindungen **3** als Carbonylkomponenten⁵⁾.

Zu Beginn unserer Arbeit war als einziger Vertreter eines in 5-Stellung *chloralkylierten* Oxazolins unseres Wissens nur die Verbindung **4a** bekannt, welche ausgehend von Chloral (**3a**) und Isocyanessigsäure-äthylester (**2**), mit Triäthylamin in Toluol in hoher Ausbeute erhalten werden kann [30]. Auch diese Bedingungen liessen sich jedoch nicht auf beliebige α -Chlorcarbonylverbindungen anwenden. Erfolg brachte dann schliesslich die Katalyse mit Cu(I)-oxid nach *Saegusa* [35], welche auch mit α -Chlorcarbonylverbindungen die gewünschten Oxazoline **4** in sehr guten Ausbeuten (60–85%) lieferte. Genauere Untersuchungen zum Mechanismus dieser echt katalytischen (1 mol-% Cu(I)), z. T. unter erheblichen Wärmetönungen (Temperaturanstieg bis auf 60°) verlaufenden Reaktion wurden nicht angestellt⁶⁾. Möglicherweise komplexiert das Cu(I)-Ion die Isonitrilgruppe und labilisiert somit ausreichend die α -ständige, C,H-Bindung des Isocyanessigesters für eine Deprotonierung durch das *basische* Cu₂O⁷⁾⁸⁾.

Wie es sich schon bald zeigte, sind die 5-Chloralkyloxazoline **4** sehr *hydrolyseempfindlich*. Diese Verbindungen zersetzen sich z. T. bereits bei wässriger Aufarbeitung oder bei der Chromatographie auf Kieselgel. Auch bei längerem Aufbewahren bei Raumtemperatur können sich bei nicht vollständigem Feuchtigkeitsausschluss die oft als kristalline Ausscheidungen erkennbaren Hydrolyseprodukte **7** bilden (s. *Schema 2*). Durch die gezielte Hydrolyse von **4b** ((3:2)-Diastereomergemisch) nach der Methode von *Schöllkopf* [31] wurde in stereospezifischer Reaktion der erwartete *N*-Formyl- β -hydroxy- α -aminosäureester **7b** wiederum als ~ (65:35)-Isomergemisch erhalten (s. *Schema 2*). Überraschenderweise fiel das überwiegend gebildete Diastereomere von **7b** kristallin an und konnte somit leicht isomerenrein erhalten werden (s. *exper. Teil*).

Die bei der Cu(I)-katalysierten Reaktion mögliche, *wasserfreie* Aufarbeitung (Filtration und Destillation) ist deshalb eine wesentliche Voraussetzung für die hydrolysefreie Isolierung der Oxazoline **4**. Bei den höher siedenden Vertretern (vor allem bei **4f**) wurde aber bei der Destillation grösserer Mengen thermische Zersetzung beobachtet. In diesen Fällen empfiehlt es sich, für die Folgestufe direkt das nach Abtrennen der Cu-Salze und Einengen des Filtrates erhaltene Rohprodukt einzusetzen (s. *Arbeitsvorschrift im exper. Teil*).

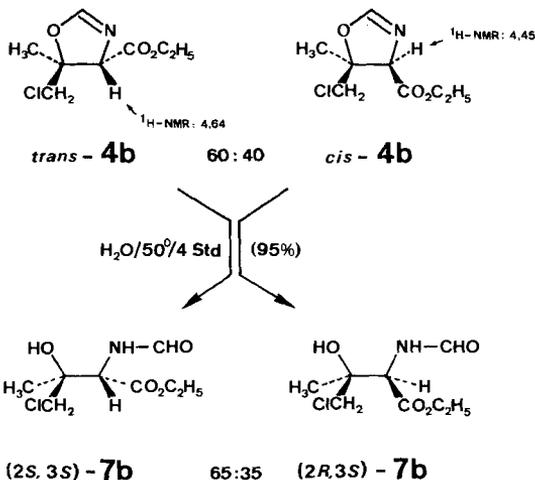
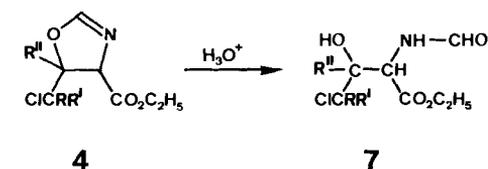
5) Es wurden nicht zu reinigende Produktgemische erhalten, in denen die gewünschten Oxazoline **4** nur in geringen Anteilen vorhanden waren. Die α -Chlorcarbonylverbindungen reagierten primär in Substitutions- bzw. Eliminierungsreaktionen mit dem eingesetzten NaCN ab.

6) In diesem Zusammenhang sind vielleicht unsere bisher misslungenen Versuche, α -Bromketone für die Cu-katalysierte Addition an Isocyanessigester einzusetzen, von Interesse. Untersucht worden sind Phenacylbromid und 1,1,1-Trifluor-3-bromaceton: Beide Verbindungen liefern bei der Umsetzung nach *a* in *Schema 1* nicht identifizierbare Gemische, aus denen keine Oxazoline vom Typ **4** isoliert werden konnten.

7) Nach [35] sind das nicht basische Cu(I)-Acetat und die Cu(I)-Halide katalytisch inaktiv.

8) Eine andere mechanistische Hypothese wurde von *Saegusa* vorgeschlagen [35].

Schema 2



2.2. *Konfiguration der Oxazoline 4.* – Ausgehend von α -Chloraldehyden (**3**, $R'' = \text{H}$) und unsymmetrischen α -Chlorketonen ($R'' \neq \text{ClCRR}'$) wurden die Oxazoline **4** als *cis/trans*-Isomergemische⁹⁾ erhalten. In der Regel konnten die *cis*- und *trans*-Isomeren destillativ nicht getrennt werden, in verschiedenen Fällen liess sich in den höher siedenden Fraktionen eine Anreicherung des *trans*-Isomeren feststellen. Die Quantifizierung des Isomerenverhältnisses gelang sehr leicht mit Hilfe der Glaskapillar-Gas-Chromatographie; die Zuordnung von *cis*- bzw. *trans*-Konfiguration konnte bei allen bisher hergestellten Oxazolinen vom Typ **4** mit Hilfe des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums erfolgen: Das Signal für $\text{H-C}(4)$ liegt für die *cis*-Konfiguration bei 4,3–4,5 ppm, während es für die *trans*-Konfiguration nach tieferem Feld verschoben ist (4,6–4,8 ppm) (s. z. B. *cis-4b* und *trans-4b* in *Schema 2* und Zusammenstellung in *Tabelle 2*).

Eine schöne Bestätigung dieser Zuordnung lieferte das ausgehend von symmetrischem 1,3-Dichloraceton erhaltene Oxazolin **4g**: Die chemische Verschiebung

⁹⁾ Die Angabe *cis* bzw. *trans* bezieht sich im Rahmen dieser Mitteilung auf die räumliche Beziehung der 4-Äthoxycarbonylgruppe und der 5-Chloralkylgruppe bezogen auf die Ringebene (s. *Schema 2*).

Tabelle 2. *cis/trans*^{a)}-Isomerenverhältnisse in **4**

4	R, R', R''	Isomeren- verhältnis <i>trans</i> : <i>cis</i>	δ von H–C(4) im ¹ H-NMR.-Spektrum		Bemerkungen
			<i>trans</i> - 4	<i>cis</i> - 4	
a	R = R' = Cl, R'' = H	> 99: 1	4,76	–	Identisch mit Resultaten in [30]
b	R = R' = H, R'' = CH ₃	60:40	4,64	4,45	
c	R = R' = H, R'' = C ₂ H ₅	55:45	4,67	4,50	
d	R = R'' = CH ₃ , R' = H	90:10	4,73 und 4,77	4,43	Total 3 Isomeren: <u>65</u> : <u>25</u> : 10 <i>trans cis</i>
e	R = C ₂ H ₅ , R' = R'' = H	88:11	4,66	~ 4,3	Total 3 Isomeren: <u>66</u> : <u>22</u> : 11 <i>trans cis</i>
f	R = R' = H, R'' = C ₆ H ₅	66:33	(4,88)	(4,88)	H–C(4) von <i>cis</i> - Isomer verschoben wegen Entschirmung durch Phenylring
g	R = R' = H, R'' = CH ₂ Cl	–		4,74	Keine Isomerie möglich

a) S. Fussnote 9).

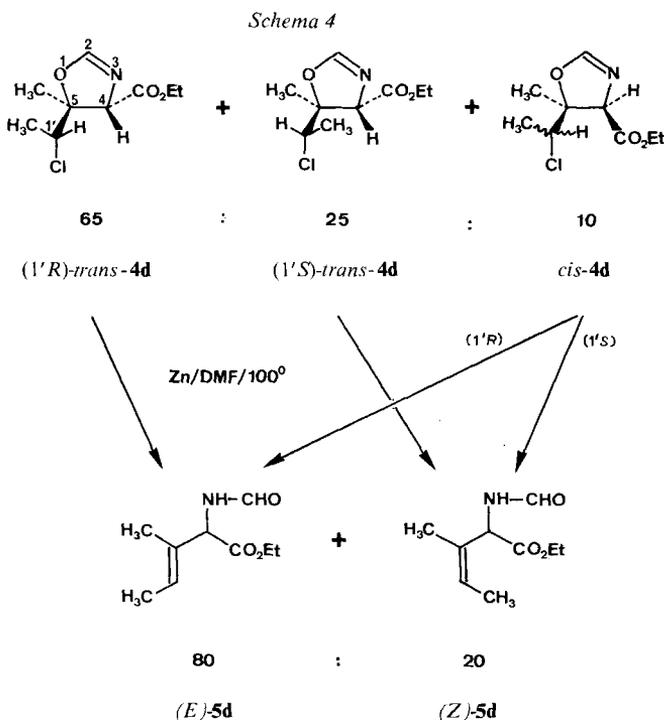
des in diesem Fall notwendigerweise *cis* zu einer Chlormethylgruppe stehenden H–C(4) beträgt 4,74 ppm. Bei den Oxazolinen **4b**, **4d** und **4e** wurde zusätzlich mit Hilfe von ¹³C-NMR.-Spektroskopie in unabhängiger Weise die *cis*- bzw. *trans*-Konfiguration zugeordnet und so unsere ¹H-NMR.-Resultate bestätigt. Eine Betrachtung der Isomerenverhältnisse in *Tabelle 2* zeigt, dass – wie bereits bei der basenkatalysierten Oxazolinbildung beobachtet wurde [30] [31] – auch bei der Cu(I)-katalysierten Bildung von **4** der sterisch anspruchsvollere Substituent an C(5) bevorzugt *trans* zur Äthoxycarbonylgruppe an C(4) steht. In den Fällen **4d** und **4e** (wo R ≠ R' ist) erhält man durch das asymmetrische C-Atom der Seitenkette an C(5) ein zusätzliches Isomerenpaar. Die Ermittlung der Seitenkettenkonfiguration war mit Hilfe der ¹H-NMR.- und ¹³C-NMR.-Spektroskopie nicht möglich eine tentative Zuordnung konnte später aus den Isomerenverhältnissen in **5d** bzw. **5e** abgeleitet werden (s. Abschnitt 2.4 und *Schema 4*).

2.3. *Herstellung der β,γ -ungesättigten α -Formylaminocarbonsäureester 5*. Die Stufe *b* in *Schema 1* stellt den Schlüsselschritt in unserem neuen Zugang zu β,γ -ungesättigten α -Aminosäuren dar. Den Beginn unserer Arbeit markierte die Idee, unter reduktiver Eliminierung eines Cl-Atoms im bekannten Oxazolin **4a** [30] eine Ringöffnung zu erreichen, und so zu **5a** als Derivat einer β,γ -ungesättigten α -Aminosäure zu gelangen. Bereits der erste mit **4a** durchgeführte Modellversuch verlief erfolgreich: Mit Zinkstaub in DMF bei 0° wurde auf Anhieb das gewünschte **5a**¹⁰⁾

¹⁰⁾ Die Struktur dieser Verbindung und insbesondere die β,γ -Stellung der Doppelbindung wurden durch spektroskopische Daten gesichert. Die entsprechende freie Aminosäure **1a** war uns aus früheren Arbeiten bekannt [28].

Durch den Ersatz von Zink durch Übergangsmetalle niedriger Oxydationsstufen wie z. B. Cr(II)- und Ti(II)-Salze [37] [38] konnte keine höhere Ausbeute an **5** erreicht werden. Auch der Versuch, **5** über den Umweg einer reduktiven Eliminierung der vicinalen Chlorhydringruppe [38] in den leicht zugänglichen Hydrolyseprodukten **7** zu erhalten, scheiterte. Durch Optimierung der Zn/DMF-Methode (Temperatur, Reaktionsdauer, Aufarbeitung) konnten schliesslich die Ausbeuten an **5** auf die in *Tabelle 1* angegebenen Werte gesteigert werden. Sehr wichtig war vor allem die Aufarbeitungsmethode: Die zwar aufwendigere Chromatographie erwies sich gegenüber der Destillation (Zersetzungserscheinungen!) als vorteilhaft. Durch einfache Filtrationschromatographie an der 10fachen Menge Kieselgel mit Toluol/Essigester 1:1 konnten die β,γ -ungesättigten α -Formylaminosäureester **5b–5f** in Reinheiten von 80–90% erhalten werden, was für die weitere Verarbeitung voll- und lauffähig genügt. Die Verbindungen **5b–5f** fielen durchwegs als hochviskose Öle an. Genaue Untersuchungen der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **5b–5f** zeigten, dass diese Verbindungen durchwegs als \sim (9:1)-Gemische bezüglich der *syn*- bzw. *anti*-Form der Formamidgruppe vorlagen¹²⁾.

2.4. *Stereochemischer Verlauf der reduktiven Eliminierung.* Das durch reduktive Eliminierung des (65:25:10)-Isomerengemisches des Oxazolins **4d** (s. *Schema 4*)



¹²⁾ $^1\text{H-NMR}$ -Daten der beiden Formen: *syn* $\delta(\text{CHO}) = 8,2\text{--}8,3$ ppm, $J = 1,5$ Hz; *anti* $\delta(\text{CHO}) = 8,0\text{--}8,1$ ppm, $J = 12$ Hz.

erhaltene Gemisch wurde detailliert auf seine Isomerenzusammensetzung hin untersucht. Glaskapillar-Gas-Chromatographie zeigte, dass **5d** als (4:1)-Isomeregemisch vorlag (total 75%); neben kleineren Anteilen weiterer Komponenten konnte noch die Verbindung **8c** nachgewiesen werden. Sorgfältige Trennung dieses Gemisches mit präparativer Niederdruckflüssigchromatographie und Untersuchung mit 360-MHz-¹H-NMR.-Spektroskopie ermöglichte es, der Hauptkomponente von **5d** die (*E*)-Konfiguration und der Nebenkomponente die (*Z*)-Konfiguration zuzuordnen. Man erhielt somit folgende Produktzusammensetzung: (*E*)-**5d** (60%), (*Z*)-**5d** (15%), **8b** (15%), diverse Nebenprodukte (total 10%).

Die Annahme eines stereoselektiven Reaktionsverlaufs **4** → **5** und einer *anti*-periplanaren Konformation als Voraussetzung für eine Eliminierung ermöglicht eine tentative Zuordnung der Strukturen der isomeren Oxazoline **4d** gemäss *Schema 4*. Man ersieht, dass das in der Seitenkette an C(5) (*1'S*)-konfigurierte Isomere *cis*-**4d** nur schwieriger (wegen der sterischen Hinderung der Methylgruppe) als das entsprechende (*1'R*)-konfigurierte Isomere die *anti*-periplanare Konformation einnehmen kann. Demnach wird (*1'S*)-*cis*-**4d** bei der Eliminierung gegenüber dem (*1'R*)-*cis*-**4d** diskriminiert (4:1)-Verhältnis von *E/Z* in **5d** gegenüber 3:1 (*1'R*)/(*1'S*) in **4d**; s. *Schema 4*). Eine noch grössere sterische Hinderung im Falle des (*1'S*)-konfigurierten **4e** könnte die Erklärung dafür sein, dass im resultierenden Produkt nur noch (*E*)-**5e** beobachtet werden kann (s. exper. Teil).

2.5 *Hydrolyse von 5 und Freisetzung der β,γ-ungesättigten α-Aminosäuren 1*. Die gleichzeitige Hydrolyse der Formylaminogruppe und der Estergruppe sowie die Reinigung der Aminosäurehydrochloride **6** wurde nach der von uns bereits früher [28] beschriebenen Methode durchgeführt¹³). Die Freisetzung der Aminosäuren gelang in allen Fällen sehr gut durch Behandlung einer methanolischen Lösung der Hydrochloride **6** mit Propenoxid (vgl. [28]). Beide Stufen boten keine besonderen Schwierigkeiten, wie die allgemein guten Ausbeuten in *Tabelle 1* dokumentieren.

3. *Eigenschaften der Aminosäuren 1*. – Die β,γ-ungesättigten α-Aminosäuren **1b–1f** wurden als farblose kristalline Verbindungen erhalten. Sie schmelzen unter Zersetzung zwischen 210 und 240° (mit Ausnahme von **1f**: Smp. 165–166°). Im Kühlschrank können sie unzersetzt längere Zeit aufbewahrt werden. Alle Vertreter dieser Gruppe ergaben beim Besprühen mit Ninhydrin auf DC.-Platten charakteristische gelb- oder braunorange Färbungen. Die Aminosäuren **1** sind mässig wasserlöslich (> 5% unter Erwärmen).

3.1. *Physikalische und spektroskopische Daten von 1b–1f*. – *Vergleich mit Literaturdaten*. Die spektroskopischen Daten von **1b**, welches auf zwei unabhängigen Wegen bereits früher synthetisiert wurde [15][17], sind in Übereinstimmung mit den Literaturwerten.

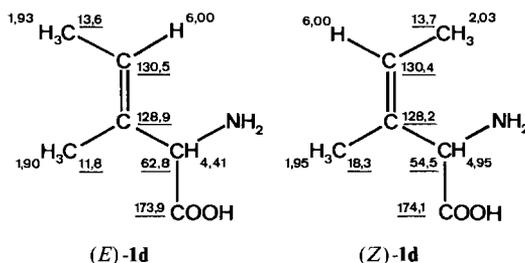
Die L-Form der Aminosäure **1c** wurde 1968 als Inhaltsstoff des Pilzes *Lactarius helvus* isoliert [20] (Smp. 183–185°). In der gleichen Arbeit wurde eine *Strecker*-

¹³) Die selektive Hydrolyse der Formamidgruppe kann durch Behandlung mit 2*N* HCl in Dioxan bei 50° erreicht werden.

Synthese, ausgehend von α -Äthylacrolein beschrieben, welche racemisches **1c** in «1% Ausbeute ergab (Smp. 204–205°). Der von uns gemessene Schmelzpunkt betrug 232° für analysenreines Material. Die Struktur **1c** wurde von uns zusätzlich durch IR., $^1\text{H-NMR}$ -, $^{13}\text{C-NMR}$ - und Massenspektroskopie bestätigt.

Die Strukturen der Aminosäuren (*Z*)- und (*E*)-**1d** und (*E*)-**1e**, die bisher in der Literatur nicht beschrieben sind, wurden durch Elementaranalyse und spektroskopische Methoden gesichert. Wie im exper. Teil detailliert beschrieben ist, konnte die Isomerenzusammensetzung bzw. Isomerenreinheit von **1d** und **1e** durch Glaskapillar-Gas-Chromatographie ihrer *N*-Trifluoracetyl-*O*-butylester-Derivate genau untersucht werden. Die (*E*)-Konfiguration von **1e** ist durch die grosse Kopplungskonstante ($J=15$ Hz) der beiden olefinischen H-Atome gesichert. Die wichtigsten Unterschiede der Kernresonanzspektroskopiedaten von (*E*)- und (*Z*)-**1d** sind in *Schema 5* zusammengestellt.

Schema 5. $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$. (unterstrichene Zahlen)-Daten (in ppm), für das (*E*)- bzw. (*Z*)-**1d**



Die auffälligsten Unterschiede im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zeigen die Methylgruppen an C(3), sowie das C-Atom C(2); im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist die Tieffeldlage von H-C(2) des (*Z*)-Isomeren (4,95 ppm) gegenüber 4,41 ppm des (*E*)-Isomeren auffallend. Diese Unterschiede könnten darauf zurückzuführen sein, dass die im Falle des (*Z*)-Isomeren durch die C(5)-Methylgruppe zusätzlich eingebrachte sterische Hinderung durch eine Rotation der Carboxyl- und Aminogruppe um die C(2), C(3)-Bindung minimalisiert wird.

Die physikalischen Daten der Aminosäure **1f** decken sich im wesentlichen mit den Literaturwerten [14]. Die systematische Verschiebung unserer $^1\text{H-NMR}$ -Signale nach tieferem Feld um 0,35 ppm gegenüber den Werten in [14] dürfte auf die Verwendung verschiedener Standards (in [14] fehlt leider die entsprechende Angabe) zurückzuführen sein.

3.2. *Biologische Eigenschaften.* Die Aminosäuren **1b–1f** waren in unseren biologischen Standard-Screenings praktisch wirkungslos; lediglich bei der Mikrobiologie-Prüfung konnte bei **1b–1e** eine geringe Wachstumshemmung einiger Bakterienstämme auf Minimalmedium beobachtet werden. Die in diese Substanzklasse gesetzten Hoffnungen auf biologische Aktivität durch Hemmung spezifischer Enzyme liessen sich jedenfalls anhand der untersuchten Beispiele bisher nicht bestätigen.

Für die Hilfe bei der Interpretation von 360-MHz- $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren danken wir Herrn Dr. T. Winkler. Herrn Paul Oehler danken wir für seine sorgfältige experimentelle Mitarbeit. Für die Aufnahme der Spektren sowie für die Ausführung der Mikroanalyse danken wir unseren physikalischen Abteilungen.

Experimenteller Teil

1. Allgemeines. – Die Aufnahme und Beschreibung der Spektren, die verwendeten Abkürzungen sowie die üblichen chromatographischen Bedingungen sind in [28] angegeben. Präparative *reversed phase*-Flüssigchromatographie: Opti Präp. UP C12, 63–125 μ (Antec AG, Bannwil) in Wright-Säulen verschiedener Dimensionen (Bender & Hobein AG, Zürich), LC-Pumpe 410 (Kontron AG, Zürich), UV-Detektor Uvikon 725 (Kontron AG, Zürich) mit Durchflussküvette.

2. Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von 5-Chloralkyl-2-oxazolin-4-carbonsäureestern 4. In 500 ml Toluol wurden bei RT. 0,5 mol Isocyanessigsäure-äthylester (**2**) und 0,5 mol α -Chlorcarbonylverbindung **3** gelöst. Dann wurden 5 mmol rotes Kupfer(I)-oxid zugegeben (exotherme Reaktion). Falls notwendig, wurde die Temperatur des Gemisches durch Eiskühlung unter ca. 50° gehalten. Nach Abklingen der Exothermie wurde noch 2 Std. bei RT. gerührt. Zur Abtrennung des Kupfersalzes wurde durch *Celite* filtriert und das Filtrat i. RV. eingedampft. Destillation i. HV. lieferte die reinen Oxazoline **4**.

2.1. *Herstellung von 5-Trichlormethyl-2-oxazolin-4-carbonsäure-äthylester (4a).* Ausgehend von 14,7 g (0,1 mol) Chloral (**3a**) wurden nach der allgemeinen Vorschrift 10,1 g (40%) **4a** erhalten. Die niedrige Ausbeute ist im wesentlichen auf Zersetzungen bei der Reinigungsdestillation zurückzuführen. Verbindung **4a** wurde auch basenkatalysiert in 75% Ausbeute (nach [30]) hergestellt. Die spektroskopischen Daten der Produkte aus den beiden verschiedenen Verfahren stimmen überein und sind in [30] beschrieben.

2.2. *Herstellung von 5-Chlormethyl-5-methyl-2-oxazolin-4-carbonsäure-äthylester (4b).* Nach der allgemeinen Vorschrift wurden aus 55,2 g (0,6 mol) Chloraceton (**3b**) 98,6 g (80%) **4b** erhalten. Das so erhaltene Material erwies sich als *cis/trans*-Isomergemisch⁹⁾ im Verhältnis 40:60. Sdp. 72–74°/0,05 Torr. GC. (20 m OV 1 Glaskapillare, H₂=0,25 at, 100°→200° (5°/Min.)): t_R=4,1 Min. (39%, *cis*-Isomeres) und 4,6 Min. (61%, *trans*-Isomeres). – IR. (CHCl₃): u. a. 3000m, 1755s, 1640s, 1450m, 1390m, 1370m, 1340m, 1300m, 1270s, 1190s, 1140s, 1080s, 1050s. – ¹H-NMR.: 1,33 und 1,34 (je t, 3H, CH₂CH₃ beider Isomeren); 1,45 und 1,57 (je s, total 3H, H₃C–C(5) von *trans*- bzw. *cis*-Isomer); 3,55–3,85 (AB-System, 2H, CH₂Cl beider Isomeren); 4,25 (qa, 2H, OCH₂ beider Isomeren); 4,45 und 4,64 (je d, J=2,5 total 1H, H–C(4) von *cis*- bzw. *trans*-Isomer); 6,95 (d, J=2,5 1H, H–C(2) beider Isomeren). – ¹³C-NMR. (protonenkoppelt, jeweils Signale der beiden Isomeren): 14,0 und 14,2 (CH₃CH₂); 19,5 und 25,3 (CH₃–C(5)); 46,7 und 50,2 (CH₂Cl); 61,6 und 61,8 (OCH₃); 72,5 und 75,0 (C(4)); 85,7 und 86,0 (C(5)); 155,8 und 155,9 (C(2)); 168,9 und 169,0 (C=O). – MS.: u. a. 174 (M⁺–OCH₃), 150, 132, 131, 85.

C ₈ H ₁₂ ClNO ₃	Ber.	C 46,73	H 5,88	Cl 17,24	N 6,81	O 23,34%
(205,64)	Gef.	„ 46,55	„ 5,76	„ 17,17	„ 6,84	„ 23,79%

2.3. *Herstellung von 5-Äthyl-5-chlormethyl-2-oxazolin-4-carbonsäure-äthylester (4c).* Ausgehend von 8,0 g (0,075 mol) 1-Chlor-2-butanon (**3c**) [39] wurden nach der allgemeinen Vorschrift 12,6 g (76%) **4c** erhalten, die ein destillativ nicht trennbares *cis/trans*-Gemisch (ca. 1:1)⁹⁾ darstellen; Sdp. 75–80°/0,2 Torr. – GC. (22 m Ucon HB 5100 Glaskapillare, H₂=0,3 at, 100°→220° bei 10°/Min.): t_R=5,0 und 5,5 Min. (Intensität 45:55). – IR. (CHCl₃): u. a. 3000m, 1755s, 1650s, 1475m, 1380m, 1275m, 1200s, 1150s. – ¹H-NMR.: 0,95–1,15 (m, 3H, CH₂CH₃); 1,36 (t, 3H, OCH₂CH₃); 1,7–2,15 (m, 2H, CH₃CH₂–C(5)); 3,55–3,90 (2 AB-Systeme, 2H, CH₂Cl); 4,26 (qa, 2H, OCH₂); 4,50 und 4,67 (je d, J=2 je ca. ½ H, H–C(4) von *cis*- bzw. *trans*-Isomer); 6,98 (br. s, 1H, H–C(2)).

C ₉ H ₁₄ ClNO ₃	Ber.	C 49,21	H 6,42	Cl 16,14	N 6,38%
(219,67)	Gef.	„ 49,20	„ 6,40	„ 15,82	„ 6,50%

2.4. *Herstellung von 5-(1-Chloräthyl)-5-methyl-2-oxazolin-4-carbonsäure-äthylester (4d).* Aus 21,3 g (0,20 mol) 3-Chlor-2-butanon (**3d**) wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift (nach Destillation) 36,4 g (83%) **4d** erhalten: farbloses Öl, welches ein nicht getrenntes Gemisch dreier Isomeren im Verhältnis 65:25:10¹⁴⁾ darstellte; Sdp. 55–57°/0,02 Torr. – GC. (20 m OV 1 Glaskapillare, H₂=0,4 at, 100°→200° (5°/Min.)): t_R=3,0 Min. (10%, *cis*-Isomeres), t_R=3,7 Min (90%, beide *trans*-Isomeren, nicht

¹⁴⁾ Die beiden Hauptkomponenten sind *trans*-konfiguriert bezüglich der Äthoxycarbonyl- und der 1'-Chloräthyl-Gruppe an C(4) bzw. C(5) des Oxazolinringes, unterscheiden sich jedoch in der Konfiguration am C(1'). Gesamthaft ergibt sich somit ein *cis/trans*-Verhältnis⁹⁾ von 1:9 (s. auch Tab. 2). Die Seitenkettenkonfiguration des *cis*-Isomeren (10%) konnte nicht geklärt werden (s. Schema 4).

aufgetrennt). – IR. (CHCl₃): u. a. 3000*m*, 1750*s*, 1640*s*, 1450*m*, 1380*m*, 1370*m*, 1270*m*, 1190*s*, 1100*s*. – ¹H-NMR. (360 MHz): 1,31 (*t*, 3,3 H, CH₂CH₃ (alle Isomeren) und H₃C–C(5) (*cis*-Isomer)); 1,40 und 1,42 (je *s.*, total 2,7 H, H₃C–C(5) (beide *trans*-Isomeren)); 1,54–1,60 (3*d*, *J*=7, total 3H, CH₃CHCl (alle Isomeren)); 4,10–4,20 (3 *qa*, total 1H, CHCl); 4,20–4,30 (*m*, 2H, OCCH₂CH₃); 4,43 (*d*, *J*=2, 0,1 H, H–C(4) (*cis*-Isomer)); 4,73 und 4,77 (je *d*, *J*=2, 0,25 bzw. 0,65 H, H–C(4) (beide *trans*-Isomeren)); 6,97 (2 br. *d*, *J*=2, total 1H, H–C(2) (alle Isomeren)). – ¹³C-NMR. (Protonen-entkoppelt, jeweils Signale dreier Isomeren): 13,9 und 14,2 (CH₂CH₃); 18,1; 18,6; 19,2; 20,0 und 20,7 H₃C–C(5) und H₃C–CHCl); 61,5; 61,7 und 62,0 (CHCl und CH₂O); 72,0 und 72,6 (C(4)); 88,3; 88,6 und 89,0 (C(5)); 155,6; 155,7 und 155,9 (C(2)); 169,3 und 169,4 (OC=O).

C ₉ H ₁₄ ClNO ₃	Ber.	C 49,21	H 6,42	Cl 16,14	N 6,38	O 21,85%
(219,67)	Gef.	„ 49,30	„ 6,48	„ 15,74	„ 6,33	„ 22,38%

2.5. Herstellung von 5-(1-Chlorpropyl)-2-oxazolin-4-carbonsäure-äthylester (**4e**). Aus 37,3 g (0,35 mol) α -Chlorbutyraldehyd (**3e**)¹⁵ wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 48,0 g (63%) **4e** erhalten: gelbliches viskoses Öl, das sich bei der Destillation teilweise zersetzte. Das so erhaltene Produkt stellte ein (6:2:1)-Isomerenmisch¹⁶ dar, Sdp. 70–75°/0,01 Torr. – GC. (20 m SE 54, H₂=0,3 at; 80°→200° (5°/Min.)): t_R=12,1 Min. (11% *cis*-Isomeres); t_R=12,6 (67%) und 13,0 Min. (22%) (beide *trans*-Isomeren). – IR. (CHCl₃): u. a. 3000*m*, 1760*s*, 1650*s*, 1470*m*, 1380*m*, 1120*s*, 1040*m*. – ¹H-NMR. (360 MHz): 1,05–1,15 (*m*, 3H, CH₂CH₃ aller Isomeren); 1,30–1,35 (3 *t*, 3H, COOCH₂CH₃ aller Isomeren); 1,65–1,8 und 1,8–2,0 (je *m*, total 2H, CH₂CHCl); 3,95–4,02 (*m*, 1H, CHCl zweier Isomeren); 4,20–4,30 (*m*, 2,5H, OCH₂, CHCl eines Isomeren und H–C(4) des *cis*-Isomeren); 4,63–4,70 (*m*, 1H, H–C(4) der *trans*-Isomeren); 4,8–4,9 (*m*, 1H, H–C(5) aller Isomeren); 6,93; 6,95 und 6,99 (je *d*, *J*=2,5, total 1H, H–C(2) der drei Isomeren). – ¹³C-NMR. (Protonen-entkoppelt; jeweils Signale dreier Isomeren; oft nur z. T. aufgelöst): 9,9; 10,6 und 11,2 (CH₃CH₂CHCl); 14,0 und 14,1 (COOCH₂CH₃); 27,0; 27,6 und 28,2 (CH₂CHCl); 60,0; 62,0; 64,0 und 64,5 (CHCl und CH₂O); 69,5; 70,0 und 70,5 (C(4)); 82,4; 82,5 und 82,8 (C(5)); 155,9; 156,1 und 156,8 (C(2)); 170,3 (COOC₂H₅).

C ₉ H ₁₄ ClNO ₃	Ber.	C 49,21	H 6,42	Cl 16,14	N 6,38	O 21,85%
(219,67)	Gef.	„ 49,30	„ 6,68	„ 16,30	„ 6,44	„ 22,08%

2.6. Herstellung von 5-Chlormethyl-5-phenyl-2-oxazolin-4-carbonsäure-äthylester (**4f**). Aus 7,75 g (0,05 mol) Phenacylchlorid (**3f**) wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 11,0 g (82%) **4f** als dickflüssiges hochviskoses Öl erhalten. Oftmals – vor allem in grösseren Ansätzen – traten bei der Destillation Zersetzungen auf, die zu erheblichen Substanzverlusten führten. Es empfiehlt sich deshalb, für die folgenden Stufen direkt das ungereinigte Rohprodukt¹⁷ einzusetzen (vgl. Kap. 5.6). Destilliertes **4f** stellt ein Isomerenmisch *trans/cis*⁹ ~2:1 dar; Sdp. 120°/0,04 Torr. – GC. (20 m SE 54 Glaskapillare, H₂=0,4 at, 100°→220° (10°/Min.)): t_R=11,5 Min. (70%, *trans*-Isomeres); t_R=11,9 Min. (30%, *cis*-Isomeres). – IR. (CHCl₃): u. a. 3000*m*, 1760*s*, 1650*s*, 1500*m*, 1460*m*, 1380*m*, 1270*m*, 1200*s*, 1130*s*. – ¹H-NMR. (360 MHz): 0,86 (!) und 1,40 (je *t*, total 3H (Intensität 2:1), CH₃ von *trans*- (δ =0,86 wegen Abschirmung durch vicinalen *cis*-ständigen Phenylring) bzw. *cis*-Isomer); 3,4–4,5 (*m*, total 4H, OCH₂ und CH₂Cl beider Isomeren); 4,88 (*d*, *J*=2, 1H, H–C(4) beider Isomeren); 7,10 und 7,20 (je *d*, *J*=2, total 1H (Intensität 1:2), H–C(2) von *cis*- bzw. *trans*-Isomer); 7,25–7,65 (*m*, 5H, arom. H). – ¹³C-NMR. (Protonen-entkoppelt, *trans*-Isomeres jeweils mit (t) bezeichnet: 13,4 (t), und 13,9 (CH₃); 48,4 und 50,2 (t) (CH₂Cl); 61,2 (t) und 62,1 (OCH₂); 75,3 (t) und 75,7 (C(4)); 89,1 (C(5)); 124,8; 125,5; 128,3; 128,7; 128,9; 135,9 und 141,1 (Phenyl-C); 154,9 und 156,1 (t) (C(2)); 168,0 und 169,0 (t) (COO). – MS. (70°C): u. a. 267 (M⁺), 218, 157, 155, 131, 113, 85 etc.

C ₁₃ H ₁₄ ClNO ₃	Ber.	C 58,33	H 5,27	Cl 13,2	N 5,23	O 17,93%
(267,71)	Gef.	„ 58,22	„ 5,21	„ 13,58	„ 5,14	„ 18,10%

¹⁵) Hergestellt nach [40] (ca. 90%iges Material, nach GC.- und ¹H-NMR.-Analyse).

¹⁶) Laut Untersuchungen mit GC., ¹H-NMR. und ¹³C-NMR. weisen die beiden Hauptisomeren *trans* Konfiguration am Oxazolin-Ring auf, das *cis/trans*-Verhältnis⁹ ist somit ca. 1:8 (s. Tab. 2).

¹⁷) Das Rohprodukt wurde in Ausbeuten von 90–95% erhalten. Laut IR.-Spektrum und Gas-Chromatogramm waren keine wesentlichen Verunreinigungen enthalten. Wegen der Anwesenheit von Cu-Spuren (paramagnetisch!) konnte das ¹H-NMR-Spektrum nur beschränkt zur Gehaltsprüfung eingesetzt werden.

2.7. *Herstellung von 5,5-Bis-(chlormethyl)-2-oxazolin-4-carbonsäureester (4g)*. Nach der allgemeinen Vorschrift (jedoch 10 Std. Rühren bei RT.) wurden aus 12,7 g (0,10 mol) 1,3-Dichloracetone 15,4 g (65%) **4g** erhalten, Sdp. 88–89%/0,04 Torr. – GC. (20 m OVI, $H_2=0,4$ at, $70^\circ \rightarrow 200^\circ$ (5%/Min.)): $t_R=11,2$ Min. – IR. (flüssig): u. a. 3000m, 1760s, 1650s, 1200s, 1120s, 1025m. – 1H -NMR.: 1,37 (t, 3H, CH_3); 3,7–4,0 (2 AB-Systeme mit je s bei 3,85 und 3,88, total 4H CH_2Cl); 4,27 (qa, 2H, OCH_2); 4,74 (d, $J=2$, H–C(4)); 6,99 (d, $J=2$, H–C(2)).

$C_8H_{11}Cl_2NO_3$	Ber.	C 40,02	H 4,62	Cl 29,53	N 5,84%
(240,09)	Gef.	„ 40,18	„ 4,72	„ 29,42	„ 6,02%

3. *Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der β,γ -ungesättigten α -Formylaminocarbonsäure-äthylester 5*. – Bei RT. wurden 0,2 mol Oxazolin **4** in 800 ml trockenem DMF gelöst und mit 0,60 mol aktiviertem¹⁸⁾ Zinkstaub versetzt. Dann wurde die Suspension unter N_2 auf 100° erhitzt. In der Regel war die Reaktion nach 2 Std. bei 100° beendet; das Auftreten einer grünstichigen Farbe diente als Hinweis für das Ende der Reaktion. Mit Vorteil wurde jedoch der Reaktionsverlauf gas-chromatographisch verfolgt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung abgekühlt und das Zink bzw. die Zinksalze abfiltriert. Das klare Filtrat wurde direkt auf ca. 1 l eiskaltes 0,5N HCl gegossen und 4mal mit je 200 ml $CHCl_3$ extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen und mit $MgSO_4$ getrocknet. Einengen der org. Phase i. RV. lieferte als Rohprodukt ein viskoses dunkles Öl, welches das gewünschte Produkt **5** im Regelfall zu etwa 50% oder mehr enthielt (bestimmt durch 1H -NMR.-Spektroskopie). Die Reinigung erfolgte im allgemeinen durch eine Chromatographie an SiO_2 oder auch durch Destillation i. HV. (im Einzelfall jeweils angegeben). Das so erhaltene mindestens 75proz. Material war genügend rein, um für die Hydrolyse zur entsprechenden Aminosäure eingesetzt zu werden.

3.1. *Herstellung von 4,4-Dichlor-2-formylamino-3-buten-carbonsäure-äthylester (5a)*. Eine Lösung von 6,7 g (26 mmol) **4a** in 80 ml trockenem DMF wurde auf 0° gekühlt und mit 5,0 g (ca. 75 mmol) aktivierten Zinkstaub¹⁸⁾ versetzt. Die Temp. begann rasch anzusteigen und wurde durch Eiskühlung auf $<20^\circ$ gehalten. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion wurde das Eisbad entfernt und noch 30 Min. bei RT. weitergerührt. Aufarbeitung nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift ergab ein dunkelbraunes Öl als Rohprodukt (6,6 g), welches durch rasche Chromatographie an 80 g SiO_2 mit Toluol/Essigester gereinigt wurde; 5,0 g (86%) gelbliche Kristalle vom Smp. 62–68°. Zur Charakterisierung wurde eine Probe aus heissem Äther umkristallisiert: Smp. 68–72°. – DC. (SiO_2 , CH_2Cl_2 /Äther 1:1): Rf 0,5. – GC. (20 m SE 54, $H_2=0,4$ at, $120^\circ \rightarrow 200^\circ$ (5%/Min.)): $t_R=7,2$ Min. – IR. ($CHCl_3$): u. a. 3420w, 2990w, 1740s, 1690s, 1625w, 1490m, 1305m, 1190m, 1020w, 895m. – 1H -NMR.: 1,33 (t, 3H, CH_3); 4,22 (qa, 2H, OCH_2); 5,32 (d x d, $J=9,5$ und $7,5$, 1H, H–C(2)); 5,89 (d, $J=9,5$, 1H, H–C(3)); 6,65 (br., 1H, NH); 8,20 (d, $J=1$, 1H, CHO). – MS. (35°): u. a. 225 (M^+), 192, 190, 156, 154, 152, 126, 124, 118

$C_7H_9Cl_2NO_3$	Ber.	C 37,19	H 4,01	Cl 31,37	N 6,20%
(226,06)	Gef.	„ 37,22	„ 4,04	„ 31,40	„ 6,28%

3.2. *Herstellung von 2-Formylamino-3-methyl-3-buten-säure-äthylester (5b)*. Ausgehend von 10,0 g (0,049 mol) **4b** wurden nach der allgemeinen Vorschrift 7,1 g rohes, dunkles Öl erhalten, welches laut 1H -NMR. **5b** zu ca. 45% enthielt. Säulenchromatographie an 160 g SiO_2 mit Toluol/Essigester 1:1 lieferte 2,6 g (31%) analysenreines **5b** als viskoses Öl, Sdp. $\sim 72^\circ/0,02$ Torr. – DC. (SiO_2 , Toluol/Essigester 1:1): Rf 0,27. – GC. (20 m SE 54, Glaskapillare, $H_2=0,4$ at, $100^\circ \rightarrow 200^\circ$ (5%/Min.)): $t_R=5,3$ Min. – IR. ($CHCl_3$): u. a. 3450m, 3030m, 2900w, 1750s, 1700s, 1510m, 1380m, 1200s, 1030m, 920m. – 1H -NMR.: 1,30 (t, 3H, CH_2CH_3); 1,83 (d, $J=2$, 3H, $H_3C-C(3)$); 4,25 (qa, 2H, OCH_2); 4,64 (d, $J=8$, $\approx 0,1H$ (?), H–C(2) des anti-Rotameren); 5,0–5,2 (m, 3H, H–C(2) des syn-Rotameren und 2H–C(4)); 7,75 (br., 1H, NH); 8,10 (d, $J=12$, $\approx 0,1H$, CHO des anti-Rotameren); 8,25 (d, $J=1$, $\approx 0,9H$, CHO des syn-Rotameren). – MS. (15°): u. a. 171 (M^+), 125, 99, 98, 70.

$C_8H_{13}NO_3$	Ber.	C 56,13	H 7,66	N 8,18	O 28,04%
(171,20)	Gef.	„ 56,07	„ 7,90	„ 8,39	„ 28,14%

Bei der Chromatographie des Rohproduktes wurden neben **5b** noch die Verbindungen **8b** [10%, im GC.: $t_R=7,4$ Min. (exper. Bedingungen wie **5b**), im DC.: Rf 0,18 (exper. Bedingungen wie **5b**)] und **9**

¹⁸⁾ Nach Standardmethode 2 Min. mit wässrigem 2N HCl aktiviert, dann mit organischen Lösungsmitteln gewaschen.

[5%, im GC.: $t_R = 9,0$ Min. im DC.: Rf 0,5] isoliert und identifiziert. Die analytischen Daten von **8b** sind in [36] beschrieben, die von **9** im Anschluss.

Daten von 2-Äthoxycarbonylamino-3-methyl-2-butensäure-äthylester (**9**). – IR. (CHCl_3): 3450w, 3010w, 1740s, 1500m, 1240s, 1100m, 1060m. – $^1\text{H-NMR.}$: 1,26 und 1,30 (je *t*, total 6H, 2 CH_2CH_3); 1,90 und 2,16 (je *s*, je 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C} =$); 4,16 und 4,23 (je *qa*, total 4H, OCH_2); 6,0 (br., 1H, NH). – MS. (15°): 215 (M^+), 169, 141, 114, 113, 68.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4$	Ber.	C 55,80	H 7,96	N 6,51	O 29,73%
(217,25)	Gef.	„ 55,62	„ 8,24	„ 6,74	„ 29,88%

3.3. Herstellung von 2-Formylamino-3-methylenpentensäure-äthylester (**5c**). Aus 35,1 g (0,16 mol) **4c** wurden nach der allgemeinen Vorschrift 28,2 g dunkles Öl als Rohprodukt erhalten, welches laut DC., GC. und $^1\text{H-NMR.}$ ca. 65% **5c**, ca. 10% **8c** und weitere Nebenprodukte in geringen Anteilen enthielt. Destillation i. HV. lieferte 14,6 g (49%) **5c** als viskoses Öl (Gehalt 90%), Sdp. $95^\circ/0,03$ Torr. – GC. (20 ml OV 1, $\text{H}_2 = 0,25$ at, $100^\circ \rightarrow 200^\circ$ (5%/Min.)): $t_R = 4,9$ Min. – DC. (SiO_2 , Toluol/Essigester 1:1): Rf 0,43. – IR. (CHCl_3): u. a. 3450w, 3000m, 1740s, 1700s, 1500m, 1370m, 1190m, 1020w, 915w. – $^1\text{H-NMR.}$: 1,11 (*t*, 3H, 3H-C(5)); 1,30 (*t*, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 1,95–2,40 (*m*, 2H, 2H-C(4)); 4,22 (*qa*, 2H, OCH_2); 5,0–5,2 (*m*, 3H, $\text{CH}_2 =$ und H-C(2)); 6,65 (br., 1H, NH); 8,09 (*d*, $J = 12$, $\approx 0,1\text{H}$, CHO des *anti*-Rotameren); 8,22 (*d*, $J = 1,5$, $\approx 0,9\text{H}$, CHO des *syn*-Rotameren).

Als etwas höher siedende Komponente konnte von **5c** die Verbindung **8c** abgetrennt und durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Toluol/Essigester 1:2) gereinigt werden. Die Struktur von **8c** wurde durch unabhängige Synthese bestätigt.

Die Verbindung **8c** entsteht als Isomerengemisch (ca. 2:1 nach GC.), Sdp. $99\text{--}102^\circ/0,1$ Torr. – GC. (20 m OV 1, $\text{H}_2 = 0,25$ at, $100^\circ \rightarrow 200^\circ$ (5%/Min.)): $t_R = 6,7$ Min. (40%) und 7,2 Min. (60%). – DC. (SiO_2 , Toluol/Essigester 1:1): Rf 0,25. – IR. (flüssig): 3300m, 3000m, 1730s, 1690s, 1520m, 1390m, 1310s, 1220s, 1100m. – $^1\text{H-NMR.}$: (total 4 Isomere: E/Z mit jeweils *syn*- und *anti*-Konformation der Formylamino-gruppe): 1,0–1,25 (*m*, total 3H, 3H an C(5)); 1,32 (*t*, 3H, Ester- CH_3); 1,86; 1,96; 2,16 und 2,21 (je *s*, $\text{CH}_3\text{-C} =$, überlagert von *m* bei 2,1–2,7, 2H an C(4), total 5H); 4,21 (*qa*, 2H, OCH_2); 6,8–7,4 (*b*, 1H, NH); 7,96 (*d*, $J = 12$, $\approx 1/2\text{H}$, CHO *anti*-Rotameren); 8,19 (*m*, $J \approx 1$, $\sim 1/2\text{H}$, CHO *syn*-Rotameren).

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$	Ber.	C 58,36	H 8,16	N 7,56	O 25,92%
(185,22)	Gef.	„ 58,30	„ 7,90	„ 7,28	„ 26,14%

3.4. Herstellung von 2-Formylamino-3-methyl-3-pentensäure-äthylester (**5d**). Aus 87,8 g (0,40 mol) **4d** wurden nach der allgemeinen Vorschrift 70,7 g dunkles Öl erhalten. Durch Raschchromatographie an 250 g Kieselgel mit Toluol/Essigester 5:1 wurden die polaren Nebenprodukte abgetrennt, und es wurden 54,0 g (73%) oranges Öl erhalten, welches einen Gehalt von 75% an **5d** ($E/Z \approx 80:20$ nach GC.) aufwies. Neben weiteren unidentifizierten Komponenten konnte noch **8c** (ca. 13%) identifiziert werden. Dieses Gemisch wurde ohne weitere Reinigung zu **6d** hydrolysiert (siehe Kap. 4.4). Durch Destillation einer Probe von 75proz. **5d** im Kugelrohr i. HV. (Ofentemperatur $120^\circ/0,02$ Torr) wurde **8c** abgetrennt und gas-chromatographisch reines **5d** ($E/Z \approx 85:15$) erhalten. Durch präparative LPLC. (SiO_2 -Lobar-Fertigsäule, CH_2Cl_2 /Essigester 1:1, 2,5 ml/Min.) dieses Isomerengemisches gelang es, neben einer grossen Mischfraktion die (*E*-) und (*Z*-) Isomeren je zu $\geq 98\%$ isomerenrein zu erhalten und zu charakterisieren. – GC. (20 m OV 1, $\text{H}_2 = 0,25$ at, $100^\circ \rightarrow 200^\circ$ (5%/Min.)): $t_R = 4,7$ Min. (*Z*-Isomer); $t_R = 5,3$ Min. (*E*-Isomer). – DC. (SiO_2 , Toluol/Essigester 1:1): Rf $\approx 0,3$ (beide Isomeren). – IR. (CHCl_3 , *E* und *Z* nicht unterscheidbar): u. a. 3500w, 3030w, 1760s, 1700s, 1510m, 1400m, 1380m, 1330m, 1200m. – $^1\text{H-NMR.}$ (360 MHz, (*E*-) Isomeres, *syn/anti* = 8:1): 1,28 (*t*, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 1,60–1,70 (*m*, 6H, 3H-C(5) und $\text{H}_3\text{C-C}(3)$); 4,20 (*m*, 2H, OCH_2); 4,56 (*d*, $\sim 0,15$ H, H-C(2) der *anti*-Form); 5,03 (*d*, 0,85H, H-C(2) der *syn*-Form); 5,6–5,7 (*m*, 1H, H-C(4)); 6,40 (br., 1H, NH); 8,05 (*d*, $J = 12$, 0,1 H, *anti*-CHO); 8,21 (*d*, $J = 2$, 0,9 H, *syn*-CHO). – $^1\text{H-NMR.}$ (360 MHz, (*Z*-) Isomeres, *syn/anti* $\sim 9:1$): 1,28 (*t*, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 1,62 (*qi*, $J = 1,5$, 3H, $\text{H}_3\text{C-C}(3)$); 1,81 (*d* ($J = 7$) \times *qa* ($J = 1,5$), 3H, 3H-C(5)); 4,18–4,28 (*m*, 2H, OCH_2); 5,48–5,60 (*m*, 2H, H-C(4) und H-C(2)); 6,3–6,55 (br., 1H, NH); 8,03 (*d*, $J = 12$, 0,1, *anti*-CHO); 8,28 (*d*, $J \sim 1,5$, 0,9H, *syn*-CHO).

3.5. Herstellung von 2-Formylamino-3(E)-hexensäure-äthylester (**5e**). Aus 40,0 g (0,182 mol) **4e** wurden nach der allgemeinen Vorschrift 46,0 g dunkles Öl als Rohprodukt erhalten. Rasche Säulenchromatographie an 400 g Kieselgel mit Toluol/Essigester 1:1 und Vereinigung der produkthaltigen Fraktionen

ergaben 20,2 g (60%) **5e**¹⁹) als oranges Öl (Gehalt an **5e**: 80%). – GC. (20 m SE 54, H₂=0,4 at, 120°→200° (5%/Min.)): t_R=5,0 Min. – DC. (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1): R_f 0,35. – IR. (CHCl₃): u. a. 3400_w, 3000_m, 1770_s, 1720_s, 1520_m, 1380_w, 1340_m, 1200_s, 975_w. – ¹H-NMR. (360 MHz): 0,99 (t, 3H, 3H-C(6)); 1,29 (t, 3H, COOCH₂CH₃); 2,0–2,15 (m, 2H, 2H-C(5)); 4,16–4,30 (m, 2H, OCH₂); 5,13 (m, 1H, H-C(2)); 5,47 (d (J=15,5) × d (J=6) × d (J=1,5), 1H, H-C(3)); 5,83 (d (J=15,5) × t (J=6,5) × d (J=1,5), 1H, H-C(4)); 6,35 (br., 1H, NH); 8,24 (d, J=1, 1H, CHO). – MS.: 184 (M⁺-1), 131, 85.

C ₉ H ₁₅ NO ₃	Ber.	C 58,36	H 8,16	N 7,56	O 25,92%
(185,22)	Gef.	„ 57,48	„ 8,20	„ 7,68	„ 26,02%

3.6. Herstellung von 2-Formylamino-3-phenyl-3-butensäure-äthylester (**5f**). Aus 64,0 g (ca. 0,24 mol) rohem **4f** wurden nach der allgemeinen Vorschrift 62 g dunkelbraunes Öl aus Rohprodukt erhalten, welches durch Filterchromatographie an 450 g Kieselgel mit Toluol/Essigester 1:1 vorgereinigt wurde (41,0 g dunkles Öl). In einer zweiten Säulenchromatographie an 1200 g Kieselgel (Laufmittel: 1) Toluol (1,0 l), 2) Toluol/Essigester 1:1) wurden 29,4 g **5f** (52% bezogen auf Phenacylchlorid) in 90 proz. Reinheit erhalten. – DC. (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1): R_f 0,35. – GC. (20 m SE 54, H₂=0,4 at, 150°→250° (5%/Min.)): t_R=8,1 Min. – IR. (CHCl₃): u. a. 3460_w, 3020_w, 1754_s, 1710_s, 1510_m, 1200_m, 1030_w, 920_w. – ¹H-NMR.: 1,21 (t, 3H, CH₃); 4,17 (qa, 2H, OCH₂); 5,38 und 5,47 (je s gehörig zu AB-System, 2H, 2H-C(4)); 5,61 (d, 1H, H-C(2)); 6,65 (br., 1H, NH); 7,2–7,5 (m, 5H, arom. H); 8,18 (br. s, 1H, CHO). – MS. (45°): 233 (M⁺), 205, 160, 132, 117, 103, 77.

C ₁₃ H ₁₅ NO ₃	Ber.	C 66,94	H 6,48	N 6,01	O 20,58%
(233,27)	Gef.	„ 67,49	„ 6,63	„ 6,35	„ 19,83%

4. Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der β,γ-ungesättigten Aminosäuren **1** bzw. der entsprechenden Hydrochloride **6**. – Ein Gemisch von 50 mmol *N*-Formylaminoester **5** und 150 ml 6*N* HCl wurde 1 Std. auf 100° erhitzt. Die resultierende braune Lösung wurde abgekühlt und 4mal mit je 25 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Anschliessend wurde die Wasserphase eingedampft. Noch vorhandene lipophile Verunreinigungen im Eindampfrückstand wurden durch Digerieren und Waschen mit ca. 50 ml CH₂Cl₂ entfernt; es bleiben die im allg. kristallinen Aminosäurehydrochloride **6** zurück.

Die Freisetzung der Aminosäuren vom Typ I erfolgte durch Behandlung der entsprechenden Hydrochloride **6** mit Propenoxid (s. dazu [28]): Das jeweilige Aminosäurehydrochlorid **6** (50 mmol) wurde in 25 ml CH₃OH gelöst, die Lösung filtriert und mit 10 ml Propenoxid (ca. 150 mmol) versetzt. Nach wenigen Min. begann die entsprechende, in Methanol schwerlösliche freie Aminosäure **1** auszufallen. Nach 2 Std. Stehenlassen bei RT. wurde abgenutscht und i. HV. getrocknet. Weiteres Material konnte bei leichter löslichen Aminosäuren durch Einengen der Mutterlauge gewonnen werden.

4.1. Herstellung von 2-Amino-3-methyl-3-butencarbonsäure-hydrochlorid (**6b**) und der entsprechenden freien Aminosäure **1b**²⁰). Aus 1,80 g (10,5 mmol) **5b** wurden nach der allgemeinen Vorschrift 1,50 g (94%) **6b** fast farbloses Kristallisat erhalten, Smp. 196–197° (Zers.). – IR. (KBr): u. a. 3700–2200_s, 2000_w, 1755_s, 1500_s, 1420_m, 1210_s. – ¹H-NMR. (D₂O, Hexamethyldisilazan als externer Standard): 2,14 (d, J=1, 3H, CH₃); 4,90 (s, 1H, H-C(2)); 5,5–5,7 (m, 2H, 2H-C(4)).

C ₅ H ₁₀ ClNO ₂	Ber.	C 39,61	H 6,65	Cl 23,39	N 9,24	O 21,11%
(151,59)	Gef.	„ 39,23	„ 6,47	„ 23,64	„ 9,10	„ 21,11%

Behandlung von 1,35 g (8,5 mmol) **6b** mit Propenoxid nach der allgemeinen Vorschrift lieferte 1,0 g (97%) freie Aminosäure **1b** als farblose Kristalle, Smp. 217–218° (Zers.) ([15] [17]: 211–215°). – DC. (UP-C₁₂, H₂O): R_f 0,85 (gelb-brauner Fleck mit Ninhydrin). – IR. (KBr): u. a. 3700–2200_s, 2100_w, 1670_s, 1640_s, 1600_s, 1520_s, 1360_s, 1080_m, 915_m, 905_m, 780_m. – ¹H-NMR. (D₂O, Hexamethyldisilazan als externer Standard): 2,04 (d, J=1, 3H, CH₃); 4,49 (s, 1H, H-C(2)); 5,44 (m, 2H, 2H-C(4)). – MS.: 70 (M⁺-COOH), 54, 43, 41, 39.

C ₅ H ₉ NO ₂	Ber.	C 52,16	H 7,88	N 12,17	O 27,79%
(115,13)	Gef.	„ 52,15	„ 7,70	„ 12,09	„ 27,75%

¹⁹) Verbindung **5e** liegt rein in (*E*)-Konfiguration vor; das (*Z*)-Isomere konnte durch GC. und 360-MHz-¹H-NMR. nicht nachgewiesen werden.

²⁰) Die Verbindung **1b** wurde bereits früher auf zwei unabhängigen Wegen synthetisiert [15] [17].

4.2. Herstellung von 2-Amino-3-methylenpentansäure-hydrochlorid (**6c**) und der entsprechenden freien Aminosäure **1c**. Aus 10,0 g (54 mmol) **5c** wurden nach der allgemeinen Vorschrift 6,6 g (74%) Aminosäure-hydrochlorid **6c** als farblose Kristalle erhalten, Smp. 174–176° (Zers.). – IR. (KBr): u. a. 3600–2200s, 2000w, 1760s, 1480s, 1220s, 1180s, 940m, 845m. – ¹H-NMR. (D₂O, Hexamethyldisilazan als externer Standard): 1,37 (t, 3H, 3H–C(5)); 2,25–2,6 (br. qa, 2H, 2H–C(4)); 4,84 (s, 1H, H–C(2)); 5,59 (m, 2H, =CH₂).

Behandeln von 6,45 g (39 mmol) **6c** mit Propenoxid gemäss der allgemeinen Vorschrift ergab 4,7 g (93%) freie *racemische* Aminosäure **1c** als farblose Kristalle, Smp. 232° (Zers.)²¹⁾. – DC. (UP–C₁₂, H₂O): Rf 0,68 (gelbbrauner Fleck mit Ninhydrin). – IR. (KBr): u. a. 3600–2300s, 2120w, 1650s, 1600s, 1520m, 1360s, 905m, 775m. – ¹H-NMR. (D₂O, Hexamethyldisilazan als externer Standard): 1,34 (t, 3H, 3H–C(5)); 2,2–2,5 (br. qa, 2H, 2H–C(4)); 4,48 (s, 1H, H–C(2)); 5,48 (m, 2H, =CH₂). – ¹³C-NMR. (D₂O/NaOD, Dioxan als interner Standard, Protonen-entkoppelt): 12,5 (C(5)); 25,6 (C(4)); 62,5 (C(2)); 110,3 (=CH₂); 152,4 (C(3)); 181,8 (COO[–]). – MS.: 84 (M⁺–COOH), 41, sonst keine Signale > 10%.

C ₆ H ₁₁ NO ₂	Ber. C 55,80	H 8,58	N 10,85	O 24,78%
(129,16)	Gef. „ 55,44	„ 8,60	„ 10,92	„ 25,07%

4.3. Herstellung von (E)- und (Z)-2-Amino-3-methyl-3-pentensäure (**1d**). Aus 40,0 g (0,216 mol) **5d** (Rohprodukt, Gehalt ca. 75%, E/Z ≈ 80:20) wurden nach der allgemeinen Vorschrift 38,9 g Aminosäurehydrochlorid **6d** als braunes, viskoses Öl erhalten, welches direkt mit Propenoxid in Methanol zur freien Aminosäure **1d** umgesetzt wurde. Es wurden 12,2 g (44%) **1d** als farbloses Kristallisat gewonnen, Smp. 236° (Zers.).

Aus der Mutterlauge wurden durch Einengen und Behandeln mit Äthanol weitere 1,4 g **1d** (4%), Smp. 182° (!), gewonnen. Durch Verteilung des Eindampfrückstandes der Mutterlauge zwischen CH₂Cl₂ und H₂O und anschließende präp. *reversed phase*-Flüssigchromatographie des Wasserextraktes (4,8 g) an 230 g Opti UP–C₁₂ (Laufmittel H₂O) wurden nochmals 0,5 g **1d** erhalten, Smp. 223–225° (Zers.). Derivatisierung je einer Probe der drei Kristallisate zum *N*-Trifluoroacetyl-*O*-butylester-Derivat gemäss [41] [42] erlaubte eine saubere Zuordnung der Isomerenzusammensetzung mit Glaskapillar-Gas-Chromatographie (20 m SE 54, H₂ = 0,4, 100° → 200° (10°/Min.)): (*E*)-Isomeres: t_R = 5,3 Min.; (*Z*)-Isomeres: t_R = 5,7 Min.

Resultate	Kristallisat 1: 12,2 g	E/Z = 96:4
	Kristallisat 2: 1,5 g	E/Z = 25:75
	Kristallisat 3: 0,5 g	E/Z = 5:95
	total 14,2 g (50%)	E/Z = 85:15

Daten von (E)-**1d**. Smp. 236° (Zers.). – Im DC. (UP–C₁₂, H₂O): Rf 0,67. – IR. (KBr): u. a. 3700–2000m, 1620s, 1500s, 1410m, 1340m, 1290w, 1150w, 750w. – ¹H-NMR. (D₂O, Hexamethyldisilazan): 1,90 (br. s.) und 1,93 (br. d) (total 6H, H₃C–C(3) und 3H–C(5)); 4,41 (s, 1H, H–C(2)); 6,00 (m, 1H, H–C(4)). – ¹³C-NMR. (D₂O, Dioxan als int. Standard): 11,8 (H₃C–C(3)), 13,6 (C(5)), 62,8 (C(2)), 128,9 (C(3)), 130,5 (C(4)), 173,9 (COOH) (vgl. Schema 5). – MS. (120°): 84 (M⁺–COOH), 57 und 55 als einzige intensive Signale zwischen 50 und 150.

C ₆ H ₁₁ NO ₂	Ber. C 55,80	H 8,58	N 10,85	O 24,78%
(129,16)	Gef. „ 55,43	„ 8,52	„ 10,78	„ 24,34%

Daten von (Z)-**1d**. Smp. 223–225° (Zers.). – Im DC. (UP–C₁₂, H₂O): Rf 0,67. – IR. (KBr): u. a. 3700–2200s, 2100w, 1630s, 1600s, 1520s, 1400s, 1360s, 1160m, 835m, 745m. – ¹H-NMR. (D₂O, Hexamethyldisilazan): 1,95 (s + m) und 2,03 (m) (total 6H, H₃C–C(3) und 3H–C(5)); 4,95 (s, 1H, H–C(2)); 6,00 (m, 1H, H–C(4)). – ¹³C-NMR. (D₂O, Dioxan als int. Standard): 13,7 (C(5)), 18,3 (H₃C–C(3)), 54,5 (C(2)), 54,5 (C(2)), 128,2 (C(3)), 130,4 (C(4)), 174,1 (COOH) (vgl. Schema 5). – MS.: 84 (M⁺–COOH) als einziges intensives Signal.

C ₆ H ₁₁ NO ₂	Ber. C 55,80	H 8,58	N 10,85	O 24,78%
(129,16)	Gef. „ 55,34	„ 8,62	„ 10,53	„ 24,44%

4.4. Herstellung von 2-Amino-3-(E)-hexensäure-hydrochlorid (**6e**) und der entsprechenden freien Aminosäure **1e**. Aus 6,6 g (36 mmol) **5e** (Gehalt ca. 85%) wurden nach der allgemeinen Vorschrift 4,4 g (74%) Aminosäurehydrochlorid **6e** als farblose Kristalle erhalten, Smp. 163–166° (Zers.). – Im DC. (UP–C₁₂, H₂O): Rf 0,55. – IR. (KBr): u. a. 3700–2200m, 1760s, 1500m, 1420m, 1220m, 975s. – ¹H-NMR. (D₂O,

²¹⁾ Literatur-Smp. für *l*-Form 183–185° (Zers.), für das Razemat 204–205° (Zers.) [20].

Hexamethyldisilazan als externer Standard): 1,30 (*t*, 3H, 3H-C(6)); 2,43 (br. *qi*, 2H-C(5)); 4,86 z. T. verdeckt durch HDO (*d*, *J*=8, 1H, H-C(2)); 5,84 (*d* × *d* × *t*, *J*=16/8/1, 1H, H-C(3)); 6,46 (*d* × *t*, *J*=16 bzw. 6, 1H, H-C(4)).

Behandlung von 3,9 g (23,6 mmol) **6e** mit Propenoxid nach der allgemeinen Vorschrift lieferte 2,5 g (82%) freie Aminosäure **1e** als farbloses Kristallinat, Smp. 210–211° (Zers.), im DC. (UP-C₁₂, H₂O): Rf 0,55. – GC. (*N*-Trifluoracetyl-*O*-butylester (Herstellung nach [41] [42], 20 m SE 54, H₂=0,4 at, 100°→200° (10°/Min.)): t_R=5,6 Min. (nur 1 Isomeres erkennbar). – IR. (KBr): u. a. 3700–2200*m*, 2100*w*, 1670*m*, 1600*s*, 1530*m*, 1410*m*, 1360*m*, 970*m*. – ¹H-NMR. (D₂O, Hexamethyldisilazan als externer Standard): 1,28 (*t*, 3H, 3H-C(6)); 2,39 (br. *qi*, 2H, 2H-C(5)); 4,46 (*d*, *J*=8, 1H, H-C(2)); 5,78 (*d* × *d* × *t*, *J*=15/8/1, 1H, H-C(3)); 6,31 (*d* × *t*, *J*=15 bzw. 6, 1H, H-C(4)). – MS.: 84 (M⁺-COOH), 69, 56, 54.

C ₆ H ₁₁ NO ₂	Ber. C 55,80	H 8,58	N 10,85	O 24,78%
(129,16)	Gef. „ 53,96	„ 8,23	„ 10,43	„ 24,58% (Cl 0,92)

4.5. Herstellung von 2-Amino-3-phenyl-3-butensäure-hydrochlorid (**6f**) und der entsprechenden freien Aminosäure (β-Methylidenphenylalanin) **1f**. Aus 10,5 g **5f** (45 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift 6,2 g (64%) Aminosäurehydrochlorid **6f** als farblose Kristalle erhalten, Smp. 170–172° (Zers.). – IR. (KBr): u. a. 3700–2200*s*, 1760*s*, 1510*s*, 1225*s*, 780*m*, 705*m*. – ¹H-NMR. (D₂O, externer Standard: Hexamethyldisilazan): 5,34 (*s*, 1H, H-C(2)); 5,83 und 5,96 (je br. *s*, je 1H, 2H-C(4)); 7,65 (*s*, 5H, arom. H). – Laut Verbrennungsanalyse enthielt **6f** ca. 5% NH₄Cl.

Aus 6,0 g (28 mmol) **6f** wurden durch Behandeln mit Propenoxid nach der allgemeinen Vorschrift 2,5 g freie Aminosäure **1f**, Smp. 165–166° (Zers.) ([14]: 173–174°) erhalten. Durch Einengen der Mutterlauge und Digerieren des Rückstandes mit Äthanol wurden weitere 1,9 g **1f** als farbloses Kristallinat, Smp. 162–164° (Zers.), gewonnen (laut Verbrennungsanalyse mit ca. 5% NH₄Cl verunreinigt). Gesamt- ausbeute 4,4 g **1f** (88%). Im DC. (UP-C₁₂, H₂O): Rf 0,35.

Daten des Erstkristallinates. IR. (KBr): u. a. 3700–2000*m*, 1630*s*, 1610*s*, 1520*s*, 1390*m*, 1370*m*, 925*m*, 705*m*. – ¹H-NMR. (D₂O, Hexamethyldisilazan als externer Standard): 4,95 (teilweise verdeckt von HDO, *s*, 1H, H-C(2)); 5,77 und 5,89 (je *s*, je 1H, 2H-C(4)); 7,67 (*s*, 5H, arom. H).

C ₁₀ H ₁₁ NO ₂	Ber. C 67,78	H 6,26	N 7,91	O 18,06%
(177,20)	Gef. „ 67,52	„ 6,34	„ 8,03	„ 18,03%

5. Herstellung von 4-Chlor-2-formylamino-3-hydroxy-3-methylbutensäure-äthylester (**7b**). Eine Lösung von 10,3 g (50 mmol) Oxazolin **4b** (*trans/cis*=3:2⁹) in 5 ml Äthanol/H₂O 1:1 wurde mit 0,4 ml (3 mmol) Triäthylamin versetzt [31] und 5 Std. auf 50° erhitzt. Anschliessend wurde das Gemisch abgekühlt, mit 20 ml H₂O versetzt und in ein Eisbad gestellt. Es resultierten 6,1 g (54%) **7b** als farblose Kristalle, Smp. 106–107°. Dieses Kristallinat erwies sich NMR.-spektroskopisch als diastereomerenrein und hat die (2*S*,3*S*)-Konfiguration (vgl. Schema 2). Einengen der Mutterlauge und Säulenchromatographie des Rückstandes an 100 g Kieselgel mit CH₂Cl₂/CH₃OH 5:1 lieferte nochmals 4,5 g (40%) **7a** als gelbes Öl (Isomerenmischung). Durch Digerieren mit Äther wurde noch enthaltenes (2*S*,3*S*)-**7b** als Kristalle abgetrennt (1,7 g); in der Mutterlauge blieb praktisch reines (2*R*,3*S*)-**7b** als zähes Öl zurück (2,8 g).

Zusammenstellung	6,1 g (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-Isomer	~ 7,0 g (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 7b
	1,7 g Isomerenmischung ~ 1:1	~ 3,65 g (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- 7b
	2,8 g (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-Isomer	
	10,6 g (95% Gesamtausbeute)	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 7b /(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- 7b =66:34

Daten von (2*S*,3*S*)-**7b**. Smp. 106–107°, im DC. (SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH=5:1): Rf 0,58. – IR. (CHCl₃): 3500*w*, 3020*w*, 1760*s*, 1700*s*, 1510*m*, 1200*m*. – ¹H-NMR.: 1,33 (*t*, 3H, CH₂CH₃); 1,38 (*s*, 3H, H₃C-C(3)); 3,45 (*s*, 1H, OH, tauscht aus mit D₂O); 3,55 (br. *s*, von *AB*-System, 2H, 2H-C(4)); 4,23 (*qa*, 2H, OCH₂); 4,84 (*d*, *J*=9, 1H, H-C(2), wird *s* mit D₂O); 7,10 (br. *d*, 1H, NH); 8,05 (*d*, *J*=12) und 8,25 (br. *s*) (total 1H, CHO, *anti*-/*syn*-Rotamere ≈ 1:9). – ¹³C-NMR. (CDCl₃ + CD₃SOCD₃, Protonen-entkoppelt): 14,1 (CH₃CH₂), 22,6 (CH₃-C(3)), 50,2 (C(4)), 55,7 (C(2)), 61,6 (OCH₂), 73,4 (C(3)), 161,5 (CHO), 169,8 (COO).

C ₈ H ₁₄ ClNO ₄	Ber. C 42,96	H 6,31	Cl 15,85	N 6,26	O 28,61%
(223,66)	Gef. „ 43,28	„ 6,12	„ 15,73	„ 6,20	„ 28,71%

Daten von (2*S*,3*S*)-**7b**. IR. (CHCl₃): wie (2*S*,3*S*)-**7a**. – ¹H-NMR.: wie (2*S*,3*S*)-**7b**, ausser: 3,61 (br. *s* von *AB*-System, 2H, 2H-C(4)), 3,8 (br. *s*, 1H, OH, tauscht aus mit D₂O).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *U. Brodbeck*, *Chimia* **34**, 415–421 (1980).
- [2] *J. P. Scannell & D. L. Priess*, *Chem. Biochem. Amino Acids, Pept., Proteins* **3**, 189 (1974).
- [3] *R. R. Rando*, *Science* **185**, 320 (1974).
- [4] *R. R. Rando*, *Acc. Chem. Res.* **8**, 281 (1975).
- [5] *L. D. Owens, J. F. Thompson, R. G. Pitcher & T. Williams*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 714.
- [6] *R. R. Rando, N. Relyea & L. Cheng*, *J. Biol. Chem.* **251**, 3306 (1976).
- [7] *W. Trowitzsch & H. Sahn*, *Z. Naturforsch. A*, **32c**, 78 (1977).
- [8] *C. H. Eugster, G. F. R. Müller & R. Good*, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 1813.
- [9] *H. Fritz, A. R. Gagneux, R. Zbinden & C. H. Eugster*, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 2075.
- [10a] *Y. Kuroda, M. Okuhara, T. Goto, E. Iguchi, M. Kohsaka, H. Aoki & H. Imanaka*, *J. Antibiotics* **33**, 125 (1980).
- [10b] *idem*, *ibid.* **33**, 132 (1980).
- [11] *B. W. Metcalf & M. Jung* (Merrell Toraupe SA.), DOS 28 27 805 (1979).
- [12] *B. W. Metcalf & M. Jung* (Merrell Toraupe SA.), DOS 28 27 824 (1979).
- [13] *D. Taub & A. A. Patchett* (Merck & Co., Inc.), Europ. Patent 8 658 (1980); *A. A. Patchett & D. Taub* (Merck & Co., Inc.), Europ. Patent 8 657 (1980).
- [14] *R. V. J. Chari & J. Wemple*, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 111.
- [15] *J. E. Baldwin, S. B. Haber, C. Hoskins & L. I. Kruse*, *J. Org. Chem.* **42**, 1239 (1977).
- [16] *M. Suzuki, K. Nunami & N. Yoneda*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 270.
- [17] *K. Nunami, M. Suzuki & N. Yoneda*, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1979**, 2224.
- [18] *K. Nunami, M. Suzuki & N. Yoneda*, *Synthesis* **1978**, 840.
- [19] *D. D. Keith, R. Yang, J. A. Tortora & M. Weigele*, *J. Org. Chem.* **43**, 3713 (1978).
- [20] *B. Levenberg*, *J. Biol. Chem.* **243**, 6009 (1968).
- [21] *D. D. Keith, J. A. Tortora, K. Ineichen & W. Leimgruber*, *Tetrahedron Lett.* **31**, 2633 (1975).
- [22] *D. D. Keith, J. A. Tortora & R. Yang*, *J. Org. Chem.* **43**, 3711 (1978).
- [23] *Y. Kishida & A. Terada*, *Chem. Pharm. Bull.* **17**, 2417 (1969).
- [24] *P. Bey & J. P. Veveret*, *J. Org. Chem.* **45**, 3249 (1980).
- [25] *J.-P. Haudegond, Y. Chauvin & D. Dommerenc*, *J. Org. Chem.* **44**, 3063 (1979).
- [26] *U. Schöllkopf, D. Hoppe & R. Jentsch*, *Chem. Ber.* **108**, 1580 (1975).
- [27] *U. Schöllkopf*, *Angew. Chem.* **89**, 351 (1977).
- [28] *F. Heinzer & P. Martin*, *Helv. Chim. Acta* **64**, 1379 (1981).
- [29] *R. R. Doyle & B. Levenberg*, *Biochemistry* **7**, 2457 (1968).
- [30] *K. Matsumoto, Y. Urabe, Y. Ozaki, T. Iwasaki & M. Miyoshi*, *Agric. Biol. Chem.* **39**, 1869 (1975).
- [31] *D. Hoppe & U. Schöllkopf*, *Liebigs Ann. Chem.* **763**, 1 (1972).
- [32] *V. Jäger, H. Grund & W. Schwab*, *Angew. Chem.* **91**, 91 (1979).
- [33] *I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Kumpfer & K. Offermann*, *Angew. Chem.* **77**, 492 (1965).
- [34] *J. Villieras, M. Rambaud, R. Tarhouni & B. Kirschleger*, *Synthesis* **1981**, 68; *J. Villieras & M. Rambaud*, *Synthesis* **1980**, 644; *R. R. Gallucci & R. Going*, *J. Org. Chem.* **46**, 2532 (1981); *Y. Ito, M. Nakatsuka & T. Saegusa*, *J. Org. Chem.* **45**, 2022 (1980); *G. A. Olah, Y. D. Vaukar & M. Arvanaghi*, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3653; *L. de Buyck, R. Verhé, N. de Kimpe, D. Courtheyn & N. Schamp*, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **89**, 441 (1980); *W. Seufert & F. Effenberg*, *Chem. Ber.* **112**, 1670 (1979).
- [35] *T. Saegusa, Y. Ito, H. Kinoshita & S. Tomita*, *J. Org. Chem.* **36**, 3316 (1971).
- [36] *U. Schöllkopf, F. Gerhart, R. Schröder & D. Hoppe*, *Liebigs Ann. Chem.* **766**, 116 (1972).
- [37] *T. L. Ho*, *Synthesis* **1979**, 1; *J. K. Kochi*, *Tetrahedron Lett.* **24**, 3503 (1979); *G. A. Olah & G. K. S. Prakash*, *Synthesis* **1976**, 607.
- [38] *J. E. McMurry & T. Hoz*, *J. Org. Chem.* **40**, 3797 (1975).
- [39] *B. Prijs, J. Ostertag & H. Erlenmeyer*, *Helv. Chim. Acta* **30**, 2110 (1947).
- [40] *Houben-Weyl*, «Methoden der organischen Chemie», Band VII/1, p. 365 (1954).
- [41] *D. Roach & C. W. Gehrke*, *J. Chromatogr.* **44**, 269 (1969).
- [42] *J. Jönsson, J. Eyem & J. Sjöquist*, *Anal. Biochem.* **51**, 204 (1973).