Chem. Ber. **117**, 1497 – 1512 (1984)

Aminosäuren, 2[1,2]

N-Acetyl-α,β-didehydro-α-aminosäureester durch Stickstoffabspaltung aus α-Azidocarbonsäureestern mit Rhenium-Katalysatoren

Franz Effenberger * und *Thomas Beisswenger*[3]

Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart,
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

Eingegangen am 4. Juli 1983

Beim Erwärmen von α-Azidocarbonsäureestern **2** in Acetanhydrid/Essigsäure in Gegenwart katalytischer Mengen Rheniumheptasulfid und gegebenenfalls unter Zugabe von Chlorwasserstoff entstehen in sehr guten Ausbeuten *N*-Acetyl- **3** und/oder *N,N*-Diacetyl-α,β-didehydro-α-aminosäureester **4**. Durch Zugabe von Wasser vor der Aufarbeitung erfolgt partielle Deacetylierung unter ausschließlicher Bildung der *N*-Monoacetylverbindungen **3**.

Amino Acids, 2[1,2]

***N*-Acetyl α,β-Didehydro α-Amino Acid Esters from α-Azidocarboxylic Acid Esters and Acetic Anhydride by Nitrogen Elimination with Rhenium Catalysts**

α-Azidocarboxylic acid esters **2** react with acetic anhydride in presence of catalytic amounts of rhenium heptasulfide and – if necessary – by addition of hydrochloric acid to give *N*-acetyl **3** or/and *N,N*-diacetyl-α,β-didehydro-α-amino acid esters **4** in very good yields. Exclusively monoacetylated products **3** are formed if water ist added before work up.

α,β-Didehydro-α-aminosäuren sind wertvolle Edukte für die Gewinnung von α-Aminosäuren, da z. B. durch Addition von Verbindungen mit acidem Wasserstoff viele natürliche und nicht natürliche α-Aminosäuren hergestellt werden können[4].

Besondere Bedeutung hat jedoch die enantioselektive Hydrierung von *N*-Acetyl-α,β-didehydro-α-aminosäuren bzw. -α-aminosäureestern in Gegenwart von chiralen Metallkomplex-Katalysatoren erlangt, die mit sehr hoher optischer Ausbeute *N*-Acetyl-α-aminosäuren bzw. -α-aminosäureester liefert[5]. Auch bei einigen Additionen von Verbindungen mit acidem Wasserstoff konnte unter Verwendung chiraler Agentien optische Induktion erhalten werden[6].

Die vielfältigen Darstellungsmethoden von α,β-Didehydro-α-aminosäuren werden in einer neueren Arbeit übersichtlich referiert[4]. Bei den meisten der dort beschriebenen Methoden dienen α-Aminosäuren als Ausgangsprodukte für die Herstellung der entsprechenden Dehydroverbindungen. Von anderen Verfahren, die in jüngster Zeit beschrieben wurden, sei die Gewinnung von α,β-Didehydro-α-aminosäuren bzw. -α-aminosäureestern ausgehend von Isocyaniden[7a] und die Kondensation von *N*-Acyl-2-(diethoxyphosphoryl)glycinestern mit Aldehyden[7b] im Sinne einer Horner-Emmons-Olefinierung angeführt.

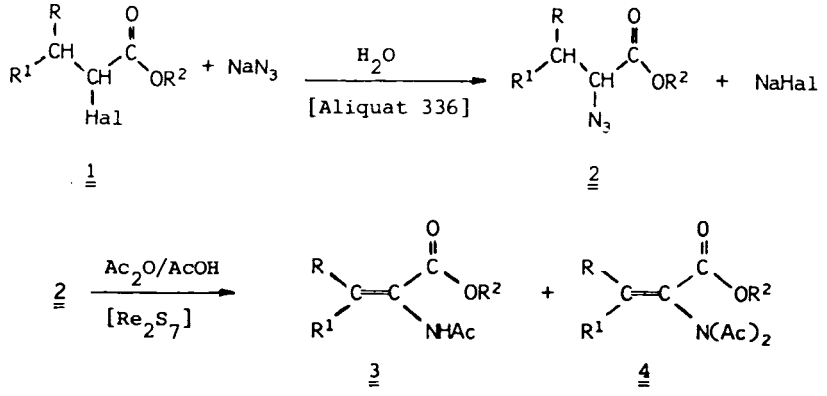
Bei Untersuchungen zur Entwicklung einer neuen Cysteinsynthese[3] haben wir die Hydrierung von α-Azido-β-thio-substituierten Propansäureestern mit Wasserstoff in Acetanhydrid/Essigsäure in Gegenwart von Rheniumheptasulfid als Katalysator vorgenommen. Überraschend entste-

© Verlag Chemie GmbH, D-6940 Weinheim, 1984
0009 – 2940/84/0404 – 1497 $ 02.50/0

hen dabei in Abhängigkeit von der Wasserstoffzuführung wechselnde Mengen an α-Amino-β-thio-substituierten Propensäureestern. Eine genauere Verfolgung dieser Reaktion führte zu einer neuen, allgemein anwendbaren Synthese von *N*-Acetyl-α,β-didehydro-α-aminosäuren ausgehend von beliebigen α-Azidocarbonsäureestern, über die wir hier berichten.

Lange bekannt sind sauer oder basisch katalysierte Zersetzungen von Azidoverbindungen, die über Imin-Zwischenstufen führen[8]. In Gegenwart von Thiophenolaten bzw. Ethylaten konnten α-Azidolactone[9] und kürzlich auch α-Azidopropansäureester[10] sowie α-Azidopropensäureester[11] zu α,β-Didehydro-α-aminosäurederivaten umgesetzt werden.

Die als Ausgangsverbindungen benötigten α-Azidocarbonsäureester **2** sind aus α-Halogencarbonsäureestern **1** mit Natriumazid über nucleophile Substitution einfach zugänglich; unter Phasentransferbedingungen mit Aliquat 336 als Katalysator konnten wir das beschriebene Verfahren[12a] vereinfachen und die Ausbeuten an **2** wesentlich verbessern (s. exp. Teil, Tab. 2). Die Herstellung von α-Azido-β-hydroxybuttersäureethylester (**2i**) gelang durch Ringöffnung des α,β-Epoxybuttersäure-ethylesters nach Lit.[12b]; in Gegenwart von Essigsäure konnten wir die Ausbeute an **2i** wesentlich verbessern.



Beim Erwärmen der α-Azidocarbonsäureester **2** in Acetanhydrid bzw. Acetanhydrid/Essigsäure in Gegenwart katalytischer Mengen Rheniumheptasulfid spaltet sich Stickstoff ab unter Bildung von *N*-Acetyl- **3** und/oder *N,N*-Diacetyl-α,β-didehydro-α-aminosäureestern **4**.

Das Ende der Reaktion ist einmal aus der Beendigung der Gasentwicklung und zum anderen aus dem Verschwinden der charakteristischen Azido-Bande im IR-Spektrum bei 2120 cm^{-1} zu ersehen. Um Polymerisationsreaktionen der erhaltenen Verbindungen **3** und **4** zu vermeiden, werden dem Reaktionsgemisch geringe Mengen Hydrochinon oder Hydrochinonmonomethylether zugesetzt. In Tab. 1 sind die Ausbeuten an **3** bzw. **4** in Abhängigkeit von Reaktionszeit und -temperatur und dem Molverhältnis **2**/Acetanhydrid/Essigsäure zusammengefaßt.

Die katalytische Wirksamkeit von Rheniumheptasulfid, das häufig zur katalytischen Hydrierung von Schwefelverbindungen verwendet wird[13], beruht offensichtlich darauf, daß aus den eingesetzten Aziden erleichtert Stickstoff abgespalten wird unter Bildung von Nitren-Zwischenstufen, aus denen durch 1,2-H-Verschiebung über die

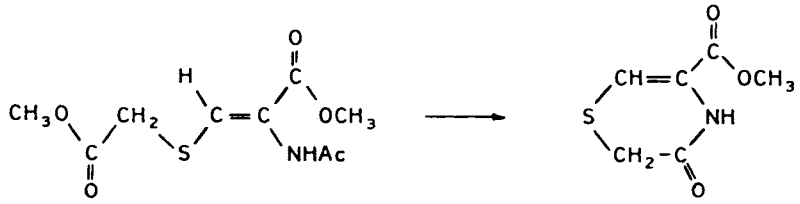
Tab. 1. *N*-Acetyl- **3** und *N,N*-Diacetyl-α,β-didehydro-α-aminosäureester (**4**) aus α-Azidocarbonsäureestern **2** und Acetanhydrid bzw. Acetanhydrid/Essigsäure mit und ohne Chlorwasserstoff in Gegenwart katalytischer Mengen (0.1 mol-%) Rheniumheptasulfid

2	R	R^1	R^2	≈Mol-verhältnis 2/Ac_2O/AcOH	Reaktions-Zeit h	Temp. °C	Produkte (Ausb. %) *N*-Acetyl-	+ *N,N*-Diacetyl-
							-α,β-didehydroalanin-methylester	
2a	H	H	CH_3	1/2/0	34	90	**3a**[a] (17)	**4a**[a] (5)
2a				1/7/0	23	90	**3a**[a] (39)	**4a**[a] (16)
2a				1/27/0	22	90	**3a**[a] (39)	**4a**[a] (40)
2a				1/27/0	8.5	125	**3a**[a] (25)	**4a**[a] (54)
2a				1/8/32	20	80	**3a** (71)	
							-α,β-didehydronorleucin-methylester	
2b	H	n-C_3H_7	CH_3	1/9/0	13.5	90	(*Z/E*)-**3b**[b] (5)	**4b** (82)
2b				1/6/0	24	80	(*Z/E*)-**3b**[b] (20)	**4b** (75)
2b				1/4/7	28	80	(*Z/E*)-**3b**[b] (40)	**4b** (44)
2b				1/4/9	2	80[c]	(*Z*)-**3b** (91)	
							-α,β-didehydrophenylalanin-ethylester	
2c	H	C_6H_5	C_2H_5	1/11/0	36	90	(*Z/E*)-**3c**[b] (6)	**4c** (82)
2c				1/11/0	42	80	(*Z/E*)-**3c**[b] (2)	**4c** (82)
2c				1/11/20	21.5	80	(*Z/E*)-**3c**[b] (33)	**4c** (57)
2c				1/2/15	2.5	80[c]	(*Z*)-**3c** (96)	
							-α,β-didehydrovalin-methylester	
2d	CH_3	CH_3	CH_3	1/9/0	34	90		**4d** (93)
2d				1/9/0	41	80	**3d** (8)	**4d** (84)
2d				1/9/14	21.5	80	**3d** (50)	**4d** (41)
2d				1/3/8	2	80[c]	**3d** (90)	
							-*S*-(methoxycarbonylmethyl)-α,β-didehydrocystein-methylester	
2e	H	CH_3OCO | $-SCH_2$	CH_3	1/12/0	228	90		**4e** (64)[d]
2e					6	85[c]	**3c** (32)[e]	
							-β-methoxy-α,β-didehydroalanin-methylester	
2f	H	CH_3O	CH_3	1/16/0	91	80	**3f** (9)	**4f** (71)
2f				1/16/0	38	80[f]		**4f** (74)
2f				1/16/0	1.5	80[c]	**3f** (33)	
							-α,β-didehydroasparaginsäure-dimethylester	
2g	H	CH_3OCO	CH_3	1/10/0[g]	2	85[c]	(*Z/E*)-**3g**[h] (95)	
							-*S*-phenyl-α,β-didehydrocystein-methylester	
2h	H	C_6H_5S	CH_3	1/12/0[g]	11	80		**4h** (77)
				1/5/13	3	85[c]	(*Z/E*)-**3h**[i] (77)	
								O,N-Diacetyl-α,β-didehydrothreonin-ethylester
2i	HO	CH_3	C_2H_5	1/1/0	2	80[c]		**4i** (16)[j]

[a] ^{1}H-NMR-spektroskopisch bestimmt. – [b] (*Z/E*) = 88/12. – [c] In Gegenwart von HCl. – [d,e] Außerdem 19%[d] bzw. 44%[e] 3-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-thiazin-5-carbonsäure-methylester (**5**). – [f] In Gegenwart von 10 mol-% Natriumacetat. – [g] Natriumperrhenat anstelle von Rheniumheptasulfid. – [h] (*Z/E*) = 96/4. – [i] (*Z/E*) = 83/17. – [j] Außerdem 29% α-Acetylamino-β-oxobuttersäure-ethylester (**7**) und 35% 2,5-Dimethyl-4-oxazolcarbonsäure-ethylester (**8**).

α-Iminocarbonsäureester oder durch Einschubreaktion über Aziridine und deren Ringöffnung die Didehydroaminosäure-Derivate entstehen. Nachdem bekannt ist, daß organische Azidoverbindungen mit Übergangsmetall-Carbonyl-Komplexen in niedrigen Oxidationsstufen unter sehr milden Bedingungen Isocyanat-Komplexe bilden, die in Gegenwart von Ethanol in die entsprechenden Urethane übergehen[14], haben wir auch andere verfügbare Nebengruppenmetallsulfide wie Titandisulfid, Molybdändi- und -trisulfid, Wolframdisulfid und Silbersulfid auf ihre katalytische Wirksamkeit am Beispiel der Umsetzung von α-Azidohexansäure-methylester (**2b**) in Acetanhydrid untersucht, konnten jedoch erst nach Sättigen des Reaktionsgemisches mit Chlorwasserstoff im Falle der Umsetzung mit Molybdäntrisulfid nach 72 h Reaktionszeit bei 80°C den *N,N*-Diacetyl-α,β-didehydronorleucin-methylester (**4b**) in geringer Ausbeute (17%) isolieren. Diese Versuche zeigen deutlich die spezifische Wirkung von Rheniumheptasulfid als Katalysator bei der Stickstoff-Abspaltung aus α-Azidocarbonsäureestern **2**. Bei späteren Versuchen[15] erwiesen sich auch andere Rheniumverbindungen, wie z.B. Natriumperrhenat als ausgezeichnete Katalysatoren für die Stickstoffabspaltung aus Aziden.

Ausgehend von dem β-Thio-substituierten α-Azidopropansäure-methylester **2e** isolierten wir bei der Umsetzung mit Acetanhydrid – allerdings erst nach langer Reaktionszeit (228 h) bei 90°C – neben dem erwarteten *N,N*-Didehydrocystein-Derivat **4e** (Ausb. 64%) noch 19% 3-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-thiazin-5-carbonsäure-methylester (**5**), der wahrscheinlich aus dem *Z*-Isomeren **3e** durch Cyclisierung entsteht.

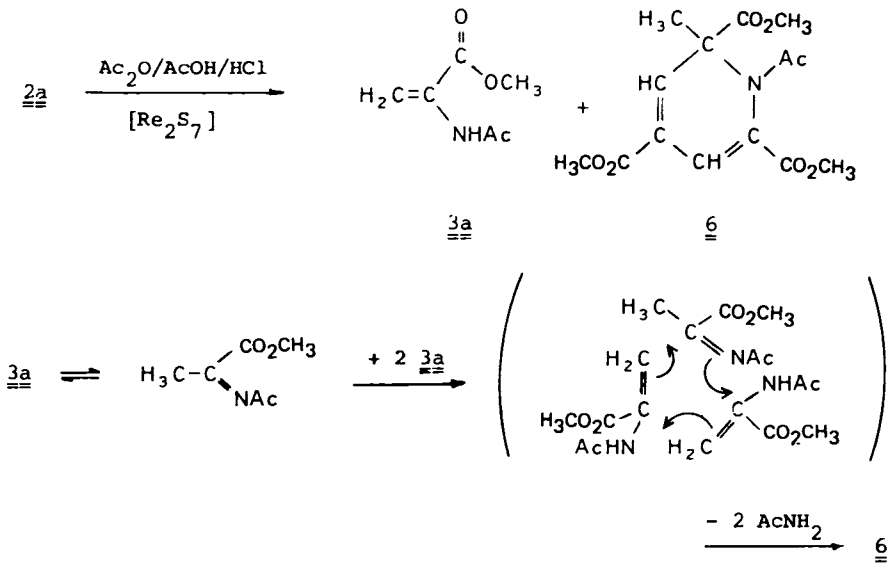


3e **5**

Die Umsetzungen von α-Azidohexansäure-methylester (**2b**) und α-Azido-β-phenylpropansäure-ethylester (**2c**) führten erwartungsgemäß zu den isomeren *Z*- und *E*-α,β-Didehydro-α-aminosäureestern **3b** und **3c**, deren prozentuale Zusammensetzung *Z*:*E* = 88:12 ^{1}H-NMR-spektroskopisch bestimmt werden konnte, da die β-Protonen – ebenso wie die Protonen der β-ständigen Alkylgruppen – des *Z*-Isomeren jeweils bei höherem Feld absorbieren als die der *E*-isomeren Verbindungen[16]. Die *E*-Isomeren lassen sich mit Chlorwasserstoff quantitativ in die thermodynamisch stabileren *Z*-Isomeren umlagern[17].

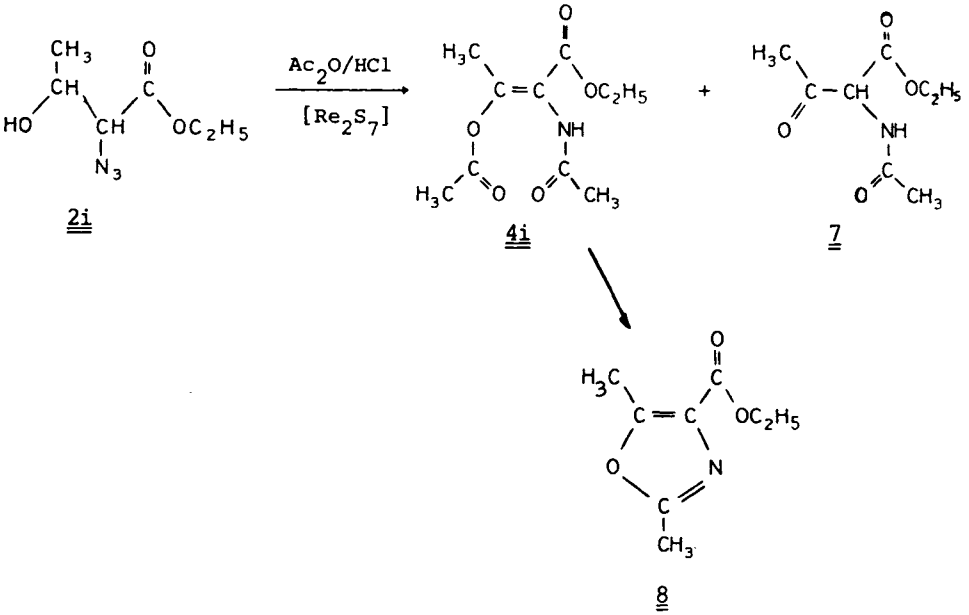
Wie die in Tab. 1 und Tab. 3 (s. exp. Teil) aufgeführten Ergebnisse zeigen, kann die Bildung der *N,N*-Diacetyl-α,β-didehydro-α-aminosäureester **4** durch niedrigere Reaktionstemperaturen sowie durch Herabsetzung des Acylierungspotentials des Reaktionsmediums (Erhöhung des Essigsäureanteils) im Falle der Umsetzung von α-Azidopropansäure-methylester (**2a**) zu *N*-Acetyl-α,β-didehydroalanin-methylester (**3a**) voll-

ständig unterdrückt und bei den übrigen Umsetzungen vermindert werden. Mit Chlorwasserstoff-gesättigter Essigsäure gelang es, ausschließlich die *N*-Monoacetylderivate **3** zu erhalten, bei einer Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit um das ca. 10fache (s. Tabb. 1 und 4). Unter diesen Bedingungen entstand bei der Umsetzung von α-Azido-β-(phenylthio)propansäure-methylester (**2h**) ausschließlich *N*-Acetyl-*S*-phenyl-α,β-didehydrocystein-methylester (**3h**), während bei der Umsetzung des β-Thiosubstituierten α-Azidopropansäure-methylesters **2e** neben dem *N*-Acetyl-*S*-(methoxycarbonylmethyl)-α,β-didehydrocystein-methylester (**3e**) noch das Thiazinderivat **5** (Gesamtausb. 76%) isoliert wurde. Aus **2a** erhielten wir unter diesen Bedingungen neben wenig *N*-Acetyl-α,β-didehydroalanin-methylester (**3a**) als Hauptprodukt 1-Acetyl-1,2-dihydro-2-methyl-2,4,6-pyridintricarbonsäure-trimethylester (**6**), dessen Bildung über eine Trimerisierung von **3a** – möglicherweise direkt an der Katalysatoroberfläche – denkbar ist.

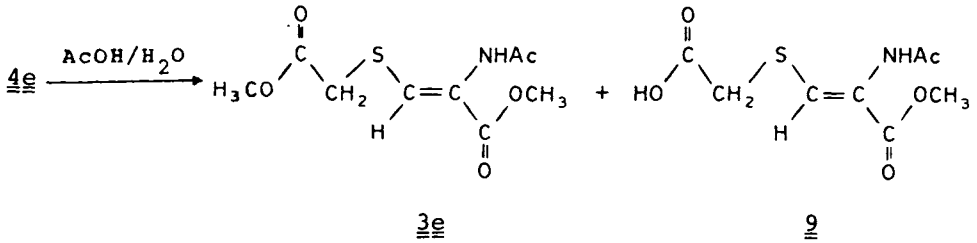


Die Umsetzung des in β-Stellung Hydroxy-substituierten α-Azidobuttersäure-ethylesters **2i** führte unter analogen Bedingungen mit Acetanhydrid/Chlorwasserstoff zu einem Produktgemisch aus *O,N*-Diacetyl-α,β-didehydrothreonin-ethylester (**4i**) (16%), α-Acetylamino-β-oxobuttersäure-ethylester (**7**) (29%) und 2,5-Dimethyl-4-oxazolcarbonsäure-ethylester (**8**) (35%), wobei letzteres – ebenso wie das Thiazin **5** aus (*Z*)-**3e** – durch Cyclisierung aus dem *O*-acylierten α,β-Didehydrothreoninester **4i** entstehen kann.

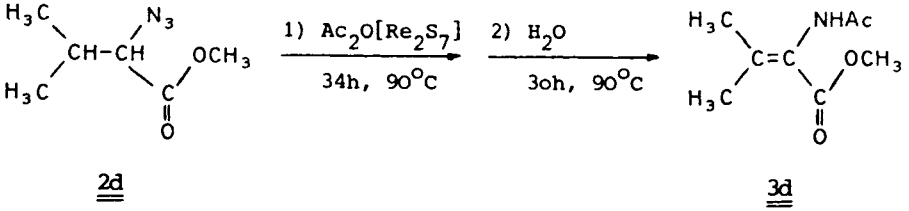
Die erhaltenen, in Tab. 1 aufgeführten *N,N*-Diacetyl-α,β-didehydro-α-aminosäureester **4** – von denen bislang nur der *N,N*-Diacetyl-α,β-didehydrophenylalanin-ethylester (**4c**) bekannt war[18], lassen sich in verdünnter Essigsäure in sehr guten Ausbeuten zu den *N*-Monoacetylverbindungen **3** partiell deacetylieren, wobei im Falle des



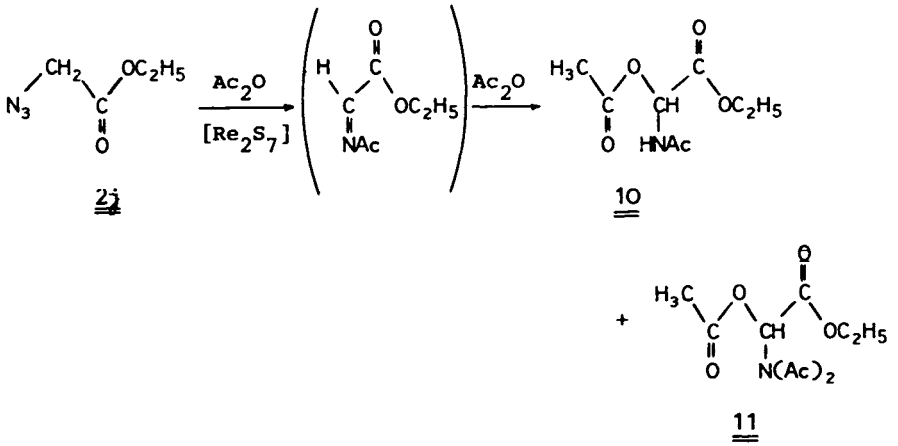
N,N-Diacetyl-*S*-(methoxycarbonylmethyl)-α,β-didehydrocystein-methylesters (**4e**) neben der *N*-Monoacetylverbindung **3e** noch das partiell verseifte Dicarbonsäurederivat **9** isoliert wurde (s. exp. Teil, Tab. 5).



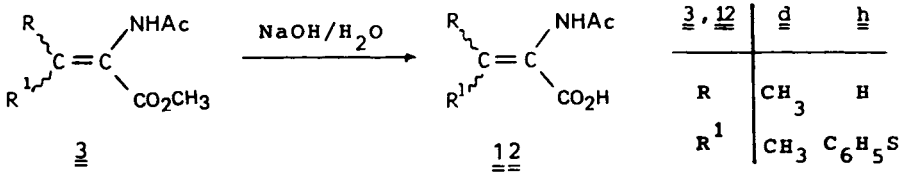
Die Kombination der beschriebenen experimentellen Erkenntnisse ermöglicht ein „Eintopfverfahren" zur ausschließlichen Darstellung von *N*-Acetyl-α,β-didehydro-α-aminosäureestern **3**, indem die bei der Reaktion z. T. gebildeten *N,N*-Diacetylderivate **4** vor der Aufarbeitung partiell zu den *N*-Monoacetylverbindungen **3** hydrolysiert werden, wie die Überführung des α-Azido-β-methylbutansäure-methylesters (**2d**) in den *N*-Acetyl-α,β-didehydrovalin-methylester (**3d**) (Ausb. 89%) zeigt.



Bei der Umsetzung des Azidoessigsäure-ethylesters (**2j**) mit Acetanhydrid in Gegenwart von Rheniumheptasulfid erhielten wir wie bei den vorstehend beschriebenen Versuchen in Abhängigkeit vom Reaktionsmedium (ohne bzw. mit Chlorwasserstoff oder unter Zusatz von Natriumacetat) neben der *N*-Mono- bzw. *N,N*-Diacylierung eine zusätzliche Addition von Essigsäure an das wohl primär entstehende Imin-Derivat unter Bildung von 2-(Acetylamino)- (**10**) und 2-(Diacetylamino)acetoxyessigsäure-ethylester (**11**) (s. exp. Teil, Tab. 7).



Da die Verseifung von *N*-Acetyl-α,β-didehydro-α-aminosäureestern zu den *N*-Acetyl-α,β-didehydro-α-aminosäuren selbst ohne Schwierigkeiten möglich ist[7a,19], bietet das beschriebene Verfahren auch einen einfachen Zugang zu diesen Verbindungen, wie die Beispiele der Verseifung von *N*-Acetyl-α,β-didehydrovalin-methylester (**3d**) und *N*-Acetyl-*S*-phenyl-α,β-didehydrocystein-methylester (**3h**) zu den freien Säuren **12d** und **12h** mit 75 bzw. 90% Ausb. zeigen.



3, 12	d	h
R	CH_3	H
R^1	CH_3	C_6H_5S

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Unterstützung dieser Arbeit. Außerdem gilt unser Dank der Firma *Degussa*, Frankfurt/Main, für Katalysatorspenden und Herrn cand. chem. *H. Schmidt* für engagierte Mitarbeit.

Experimenteller Teil

Präparative Säulenchromatographie: Säulen gepackt mit Kieselgel 60, Korngröße 0.040 – 0.063 mm (Fa. Merck) oder Kieselgel S, Korngröße 0.040 – 0.063 (Fa. Riedel-de Haën). – ^{1}H-NMR-Spektren: Geräte T 60, A 60 und EM 360 der Fa. Varian sowie WP 80 und HX 90 der Fa. Bruker.

α-Azidocarbonsäureester **2** *aus α-Halogencarbonsäureestern* **1**

a) *Aus α-Bromcarbonsäureestern* **1**[20]: Die Verbindungen **1** werden in Wasser mit 1.1 mol Natriumazid und 1.0 g Aliquat 336 (PTC = Tricaprylmethylammoniumchlorid) bei der angegebenen Temperatur die angegebene Zeit gerührt. Nach dreimaligem Ausschütteln des Reaktionsgemisches mit Ether und Trocknen der vereinigten Etherphasen über Natriumsulfat wird die etherische Lösung eingeengt, über eine Kieselgelsäule (5 cm lang, 3 cm ∅) filtriert und vom Lösungsmittel – zuletzt i. Hochvak. – befreit.

Tab. 2. α-Azidocarbonsäureester **2** aus α-Bromcarbonsäureestern **1**

1	α-Brom-	g (mmol)	NaN_3 g (mmol)	H_2O ml	Reak.-Zeit h	Reak.-Temp. °C	α-Azidocarbonsäureester **2**	Ausbeute g	Ausbeute %	Sdp. °C/Torr (Lit.)
1a	-propansäure-methylester	30.0 (180.0)	12.8 (197.0)	30	14	60	**2a**	22.3	96	79 – 80/49
1b	-hexansäure-methylester	20.0 (95.7)	6.84 (105.0)	25	14	60	**2b**	16.2	99	81/12
1c	-β-phenylpropansäure-ethylester	28.5[a] (111.3)	7.93 (122.0)	20[b]	21	RT	**2c**	18.0[c]	74	65/0.001 (107 – 107.5/0.05)[10]
1d	-β-methylbutansäure-methylester	40.0 (205.1)	14.7 (226.0)	40	40	20	**2d**	32.0	99	67/12
1g	-bernsteinsäure-dimethylester	20.0 (88.9)	8.7 (134.0)	40	16	50	**2g**[d]	11.4	68	117/12

[a] Frisch dargestellt. – [b] Acetonitril anstelle Wasser. – [c] Nach Destillation. – [d] Nach Ausschütteln mit Ether wird das Reaktionsgemisch mit wäßr. Natriumhydrogencarbonatlösung, dann mit Wasser gewaschen, anschließend wie vorstehend getrocknet und aufgearbeitet. $C_6H_9N_3O_4$ (187.2) Ber. C 38.51 H 4.85 N 22.45 Gef. C 39.20 H 4.90 N 20.88. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 4.62 – 4.35 (q, CH), 3.90 (s, CH_3), 3.80 (s, CH_3), 3.22 – 2.48 (d, q, CH_2).

b) *Aus α-Chlorcarbonsäureestern* **1**

α-Azido-β-[(methoxycarbonylmethyl)thio]propansäure-methylester (**2e**): 1) Zu der Lösung von 20.0 g (165.9 mmol) α-Chlorpropensäure-methylester[23] in 30 ml Dichlormethan läßt man die Lösung von 0.076 g (3.3 mmol) Natrium in 18.0 g (169.6 mmol) Mercaptoessigsäure-methylester zutropfen, rührt 40 min bei 25 °C, entfernt das Dichlormethan i. Vak., gibt Ether zu und filtriert vom Unlöslichen ab. Nach Entfernen des Ethers – zuletzt i. Hochvak. – Ausb. 37.5 g (99%) α-Chlor-β-[(methoxycarbonylmethyl)thio]propansäure-methylester (**1e**), gelbliches Öl. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 4.47 (dd, H^X), 3.27 (dd, H^A), 3.12 (dd, H^B), J_{AX} = 9.26 Hz, J_{BX} = 5.64 Hz und J_{AB} = – 14.19 Hz, 3.83 (s, CH_3), 3.74 (s, CH_3), 3.31 (s, CH_2).

$C_7H_{11}ClO_4S$ (226.7) Ber. C 37.09 H 4.89 Cl 15.64 S 14.15
Gef. C 37.03 H 4.71 Cl 15.90 S 14.08

2) Aus 15.0 g (66.2 mmol) **1e**, 6.45 g (99.2 mmol) Natriumazid, 0.75 g Aliquat 336 und 30 ml Wasser erhält man nach 8 h Reaktionszeit bei 50 °C und 63 h bei Raumtemp. nach Aufarbeiten wie unter a) beschrieben – jedoch Trocknen über Magnesiumsulfat – 15.0 g (97%) **2e** als gelbli-

ches Öl. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 4.23 (dd, H^X), 3.11 (dd, H^A), 2.98 (dd, H^B), J_{AX} = 5.27 Hz, J_{BX} = 7.65 Hz, J_{AB} = –14.18 Hz, 3.83 (s, CH_3), 3.76 (s, CH_3), 3.35 (s, CH_2).

$C_7H_{11}N_3O_4S$ (233.2) Ber. C 36.05 H 4.75 N 18.02 S 13.75
Gef. C 36.31 H 4.83 N 18.06 S 13.58

α-Azido-β-methoxypropansäure-methylester (**2f**): 24.34 g (159.4 mmol) α-Chlor-β-methoxypropansäure-methylester (**1f**)[21], 15.6 g (240.0 mmol) Natriumazid, 64 ml Wasser und 2.0 g Aliquat 336 werden 15 h bei 60°C gerührt. Anschließend wird mit Dichlormethan extrahiert, der Extrakt über Magnesiumsulfat getrocknet und der Rückstand nach Abziehen von Dichlormethan im Rotationsverdampfer über eine Kieselgelsäule (40 cm lang, 3 cm ∅) mit Petrolether (40–70°C)/Essigester (PE/EE = 15/1) chromatographiert. Ausb. nach Abdestillieren des Lösungsmittels 19.1 g (75%), n_D^{25} 1.4418, Lit.[22] n_D^{20} 1.4450.

$C_5H_9N_3O_3$ (159.1) Ber. C 37.73 H 5.70 N 26.41 Gef. C 37.85 H 5.80 N 26.40

α-Azido-β-(phenylthio)propansäure-methylester (**2h**): 1) Zu 40.4 g (335.2 mmol) α-Chlorpropensäure-methylester[23] (frisch destilliert) in 60 ml absol. Dichlormethan gibt man unter Rühren portionsweise 36.5 g (331.3 mmol) Thiophenol und 2.19 g (16.6 mmol) Natriumthiophenolat, rührt 5 h bei 25°C, entfernt das Lösungsmittel i. Vak., gibt zum Rückstand Ether und filtriert vom Unlöslichen ab. Nach Entfernen des Ethers – zuletzt i. Hochvak. – Ausb. 70.0 g (91%) α-Chlor-β-(phenylthio)propansäure-methylester (**1h**) als gelbliches Öl. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 4.26 (dd, H^X), 3.47 (dd, H^A), 3.31 (dd, H^B), J_{AX} = 9.93 Hz, J_{BX} = 5.19 Hz, J_{AB} = –13.98 Hz, 3.74 (s, CH_3), 7.21–7.55 (m, Aromaten-H).

$C_{10}H_{11}ClO_2S$ (230.7) Ber. C 52.06 H 4.80 Cl 15.36 S 14.89
Gef. C 51.79 H 4.90 Cl 15.37 S 13.68

2) Aus 15.0 g (65.0 mmol) **1h**, 6.35 g (97.7 mmol) Natriumazid, 1.5 g Aliquat 336 und 30 ml Wasser erhält man nach 8 h bei 50°C und Aufarbeiten wie unter a) beschrieben 15.1 g (98%) **2h** als gelbliches Öl. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3.99 (dd, H^X), 3.35 (dd, H^A), 3.17 (dd, H^B), J_{AX} = 7.67 Hz, J_{BX} = 5.67 Hz, J_{AB} = –14.04 Hz, 3.69 (s, CH_3), 7.18–7.75 (m, Aromaten-H).

$C_{10}H_{11}N_3O_2S$ (237.2) Ber. C 50.62 H 4.67 N 17.71 S 13.51
Gef. C 50.90 H 4.81 N 17.45 S 13.72

α-Azido-β-hydroxybuttersäure-ethylester (**2i**) *nach Lit.*[12b]: Aus 5.0 g (38.4 mmol) 2,3-Epoxybuttersäure-ethylester, 3.75 g (57.5 mmol) Natriumazid und 7.0 ml Wasser, jedoch unter Zugabe von 2.80 g (49.0 mmol) Essigsäure, erhält man nach 40 h Rühren bei 40°C, dreimaligem Extrahieren mit 20 ml Ether und Chromatographie der Etherextrakte über eine Kieselgelsäure (40 cm lang, 3 cm ∅) mit PE/EE (7/1) 5.61 g (84%) **2i**, Lit.[12b] Ausb. 13%. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.36 (t, J = 7.0 Hz; OCH_2CH_3), 4.38 (q, J = 7.0 Hz; OCH_2CH_3), 1.33 (d, J = 6.5 Hz; CH_3–CH), 3.5–4.1 (m, CH–CH_3), 3.27 (d, J = 5 Hz; OH), 4.33 (d, CH–CO_2).

N-Acetyl- **3** *und N,N-Diacetyl-α,β-didehydro-α-aminosäureester* **4** *aus α-Azidocarbonsäureestern* **2** *und Acetanhydrid oder Acetanhydrid/Essigsäure*

Allgemeines: **2** wird in Acetanhydrid bzw. Acetanhydrid/Essigsäure in Gegenwart von Hydrochinon oder Hydrochinonmonomethylether und 1 mol-% Rheniumpentasulfid bei der angegebenen Temperatur bis zur Beendiung der Gasentwicklung bzw. bis zum Verschwinden der Azidobande bei ca. 2120 cm^{-1} (IR) gerührt. Nach Abdestillieren von Acetanhydrid bzw. Acetanhydrid/Essigsäure i. Vak. wird der Rückstand mit Ether behandelt, nach Abfiltrieren von Rheniumheptasulfid und Polymeren wird das Filtrat eingeengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (15 cm lang, 3 cm ∅) mit einem PE/EE-Gemisch (5/1 bis 1/1) chromatographiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittelgemisches – zuletzt i. Hochvak. – fallen die Produkte in der Regel analysenrein an.

Tab. 3. *N*-Acetyl- **3** und *N,N*-Diacetyl-α,β-didehydro-α-aminosäureester **4** aus α-Azidocarbonsäureestern **2** und Acetanhydrid oder Acetanhydrid/Essigsäure

2	g (mmol)	Ac_2O ml (mmol)	AcOH ml (mmol)	Re_2S_7 mg (mmol)	Hydrochinon bzw. -methylether mg	Reaktions-Zeit h	Reaktions-Temp. °C	Eluens PE/EE	Produkte (proz. Zusammensetzung der Gemische)[a]	Ausb. g (%)
2a	1.0 (7.75)	1.46 (15.5)	–	46.3 (0.0775)	10	34	90	2/1	**3a** + **4a** (78/22)	0.26 (22)
2a	2.0 (15.5)	10 (106)	–	92.6 (0.155)	10	23	90	3/1	**3a** + **4a** (70/30)	1.32 (55)
2a	1.0	20 (212)	–	46.3	50	22	90	2/1	**3a** + **4a** (50/50)	1.01 (79)
2a	1.0	20	–	46.3	50	8.5	125	2/1	**3a** + **4a** (25/75)	1.07 (79)
2a	20.0 (154.9)	120 (1270)	280 (4900)	925.0 (15.5)	500	20	80[b]		**3a**	15.7 (71)
2b	1.0 (5.84)	5 (53)	–	34.9 (0.0584)	10	13.5	90	2/1	**3b** + **4b**	0.05 (5) 1.10 (82)
2b	1.5 (8.76)	5	–	51.8 (0.0867)	10	24	80	3/1	**3b** + **4b**	0.32 (20) 1.5 (75)
2b	2.0 (11.68)	5	5 (87.5)	69.1 (0.1157)	10	28	80	7/3	**3b** + **4b**	0.89 (40) 1.18 (44)
2c	1.0 (4.56)	5	–	27.2 (0.0455)	10	36	90	3/1	**3c** + **4c**	0.06 (6) 1.03 (82)
2c	1.0	5	–	27.2	10	42	80	3/1	**3c** + **4c**	0.02 (2) 1.03 (82)

Tab. 3 (*Fortsetzung*)

2	g (mmol)	Ac_2O ml (mmol)	AcOH ml (mmol)	Re_2S_7 mg (mmol)	Hydrochinon bzw. -methylether mg	Reaktions-Zeit h	Reaktions-Temp. °C	Eluens PE/EE	Produkte (proz. Zusammensetzung der Gemische)[a]	Ausb. g (%)
2c	1.0	5	5	27.2	10	21.5	80	3/1	**3c** + **4c**	0.36 (33) 0.71 (57)
2d	1.0 (6.36)	5	–	38.0 (0.0636)	10	34	90	1/1	**4d**	1.26 (93)
2d	1.0	5	–	38.0	10	41	80	1/1	**3d** + **4d**	0.09 (8) 1.14 (84)
2d	1.0	5	5	38.0	10	21.5	80	1/1	**3d** + **4d**	0.54 (50) 0.55 (41)
2e	1.0 (4.29)	5	–	25.6 (0.0429)	10	228	90	2/1	**4e**	0.8 (64)[c]
2f	1.0 (6.28)	10	–	37.5 (0.0628)	–	91	80	EE	**3f** + **4f**	0.10 (9) 0.97 (71)
2f	1.0	10	–	37.5	–	38	80[d]	EE	**4f**	1.01 (74)
2h	1.0 (4.22)	5	–	11.5 (0.0422)[e]	–	11	80	2/1	**4h**	0.95 (77)

[a] ^{1}H-NMR-spektroskopisch bestimmt. – [b] Nach Abdestillieren von Ac_2O/AcOH wird der Rückstand mit 100 ml Ether versetzt, aus der etherischen Lösung kristallisiert nach Abfiltrieren vom Unlöslichen und Stehenlassen im Kühlschrank **3a** aus. – [c] Außerdem 0.14 g (19%) 3-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-thiazin-5-carbonsäure-methylester (**5**), ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.81 (t, CH), 3.38 (d, CH_2), *J* = 1.09 Hz, 8.06 (s, NH), 3.85 (s, CH_3). – Schmp. 106–108 °C. $C_6H_7NO_3S$ (173.2) Ber. C 41.61 H 4.07 N 8.09 S 18.51, Gef. C 41.67 H 4.14 N 8.13 S 18.32. – [d] In Gegenwart von 51.7 mg (0.63 mmol) Natriumacetat. – [e] Natriumperrhenat anstelle von Rheniumheptasulfid.

Tab. 4. *N*-Acetyl-α,β-didehydro-α-aminosäureester **3** aus α-Azidocarbonsäureestern **2** und Acetanhydrid/Essigsäure in Gegenwart von jeweils 10 mg Hydrochinon und Chlorwasserstoff[e)]

2	g (mmol)	Ac_2O ml (mmol)	AcOH ml (mmol)	Re_2S_7 mg (mmol)	Reaktions-Zeit h	Temp. °C	Eluens PE/EE	Produkte	Ausb. g (%)	*Z/E*[a)]
2b	1.0 (5.84)	2 (21.2)	3 (52.5)	34.9 (0.0584)	2	80	2/1	**3b**	0.98 (91)	100/0
2c	1.0 (4.56)	1 (10.6)	4 (70)	27.2 (0.045)	2.5	80	2/1	**3c**	0.96 (96)	100/0
2d	1.0 (6.36)	2	3	38.0 (0.0636)	2	80	EE	**3d**	0.98 (90)	
2e	1.0 (4.29)	2	3	75.0 (0.1256)	6	85	2/1	**3e**	0.31[b)] (32)	
2f	1.0 (6.28)	10 (106)	–	37.5 (0.0628)	1.5	80[c)]	EE	**3f**	0.358 (33)	
2g	1.0 (5.34)	5 (53)	–	7.5 (0.027)[d)]	2	85[c)]	1/1	(*Z*)-**3g**	0.98 (91)	
								(*E*)-**3g**	0.05 (4)	96/4
2h	1.0 (4.21)	2	3	25.2 (0.0422)	3	85	1/1	**3h**	0.82 (77)	83/17

a) ^{1}H-NMR-spektroskopisch bestimmt. – b) Außerdem 0.33 g (44%) 3-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-thiazin-5-carbonsäure-methylester (**5**), Schmp. 106–108 °C. – c) Mit 2.2 M HCl. – d) Natriumperrhenat anstelle von Rheniumheptasulfid. – e) Umsetzungen von **2a** und **2i** in Gegenwart von Chlorwasserstoff siehe nachstehend.

Tab. 5. *N*-Acetyl-α,β-didehydro-α-aminosäureester **3** durch partielle Deacetylierung von *N,N*-Diacetyl-α,β-didehydro-α-aminosäureestern **4**

4	g (mmol)	Eluens PE/EE	Produkt	Ausb. g (mmol)	*Z/E* (^{1}H-NMR-spektroskopisch bestimmt)
4b	0.53 (2.31)	2/1	**3b**	0.37 (85)	88/12
4c	0.50 (1.82)	3/1	**3c**	0.38 (90)	88/12
4d	0.50 (2.34)	1/1	**3d**	0.37 (92)	
4e	0.39 (1.35)	2/1	**3e** + **9**[a)]	0.13 (39) 0.11 (35)	

a) *N*-Acetyl-S-(carboxymethyl)-α,β-didehydrocystein-methylester (**9**), Schmp. 131–132 °C. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.52 (s, –CH=C–), 3.54 (s, CH_2), 3.78 (s, =C–CO_2CH_3), 2.15 (s, CH_3O), 7.5 (s, NH), 9.88 (s, OH). – $C_8H_{11}NO_5S$ (233.2) Ber. C 41.20 H 4.75 N 6.01 S 13.75 Gef. C 40.99 H 4.69 N 6.00 S 13.61.

Versuche zur Umsetzung von α-Azidohexansäure-methylester (**2b**) *in Acetanhydrid in Gegenwart von Titandisulfid, Molybdändi- und -trisulfid, Wolframdisulfid oder Silbersulfid:* Jeweils 1.0 g (5.84 mmol) **2b** wurden mit 5 ml Acetanhydrid, 10 mg Hydrochinon und 10 mol-% Katalysator (= 65.4 mg TiS_2, 93.5 mg MoS_2, 112 mg MoS_3 oder 145.0 mg WS_2) 216 h bei 80 °C gerührt. Es konnte keine Gasentwicklung beobachtet werden. Nach Abdestillieren des Acetanhydrids i. Vak. und Aufarbeiten wie vorstehend beschrieben konnte jeweils nur verunreinigtes **2b** isoliert werden.

Tab. 6. Physikalische Daten der *N*-Acetyl- **3** und *N,N*-Diacetyl-α,β-didehydro-α-aminosäureester **4**

Substanz	Schmp. °C (Lit.)	Summenformel (Molmasse)		Analyse C	H	N	S	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm $-CH=\underset{\vert}{C}-N$
3a	52 (52 – 54)[27]	$C_6H_9NO_3$ (143.1)	Ber.	50.35	6.34	9.79		6.57 (s)
			Gef.	50.30	6.27	9.51		
(*Z/E*)-**3b**		$C_9H_{15}NO_3$ (185.2)	Ber.	58.36	8.16	7.56		6.69 (t) (*Z*)-**3b**
(*Z*)-**3b**	49 – 51		Gef.	58.18	8.25	7.48		6.90 (t) (*E*)-**3b**
(*Z/E*)-**3c**		$C_{13}H_{15}NO_3$ (233.3)	Ber.	66.94	6.48	6.01		7.30 bis 7.75 (m) (*Z*)-**3c**[a]
(*Z*)-**3c**	96 – 97 (96 – 97)[17b]		Gef.	66.77	6.62	5.72		7.30 bis 7.75 (m) (*E*)-**3c**[b]
3d	93 – 94 (88 – 89)[7a]	$C_8H_{13}NO_3$ (171.2)	Ber.	56.13	7.64	8.18		–
			Gef.	56.10	7.56	8.28		
3e	gelbl. Öl	$C_{11}H_{15}NO_6S$ (289.3)	Ber.	45.67	5.23	4.84		7.39 (s)
			Gef.	45.74	5.26	4.65		
3f	93	$C_7H_{11}NO_4$ (173.2)	Ber.	48.55	6.40	8.09		7.36 (s)
			Gef.	48.35	6.31	8.11		
(*Z*)-**3g**	gelbl. Öl	$C_8H_{11}NO_5$ (201.2)	Ber.	47.76	5.51	6.96		5.53 (s) (*Z*)-**3g**
			Gef.	47.52	5.53	6.69		
(*E*)-**3g**	93		Gef.	47.82	5.44	6.80		6.34 (s) (*E*)-**3g**
(*Z/E*)-**3h**	103 – 105	$C_{12}H_{13}NO_3S$ (251.3)	Ber.	57.35	5.21	5.57	12.76	7.60 (s) (*Z*)-**3h**
			Gef.	57.19	5.27	5.66	12.90	8.42 (s) (*E*)-**3h**
4a (nur im Gemisch mit **3a**)								6.54 (d)
4b	gelbl. Öl	$C_{11}H_{17}NO_4$ (227.3)	Ber.	58.14	7.54	6.16		7.12 (t)
			Gef.	57.90	7.45	6.04		
4c	83 – 84 (83)[18]	$C_{15}H_{17}NO_4$ (275.3)	Ber.	65.44	6.22	5.09		7.83 (s)
			Gef.	65.22	6.25	4.99		
4d	82 – 84	$C_{10}H_{15}NO_4$ (213.2)	Ber.	56.33	7.09	6.57		–
			Gef.	56.47	7.21	6.46		
4e	gelbl. Öl	$C_{11}H_{15}NO_6S$ (289.3)	Ber.	45.67	5.23	4.84		7.91 (s)
			Gef.	45.74	5.26	4.65		
4f	62	$C_9H_{13}NO_5$ (215.2)	Ber.	50.23	6.09	6.51		7.60 (s)
			Gef.	49.49	5.96	6.61		
4h	126	$C_{14}H_{15}NO_4S$ (293.3)	Ber.	57.32	5.15	4.77	10.93	8.01 (s)
			Gef.	57.19	5.27	4.60	10.95	
4i	118 – 119	$C_{10}H_{15}NO_5$ (229.2)	Ber.	52.40	6.60	6.11		[c]
			Gef.	52.21	6.68	6.11		

[a] Überlagerung mit Aromaten-H, außerdem 4.26 (q, CH_3CH_2) und 1.36 (t, CH_3CH_2). – [b] Überlagerung mit Aromaten-H, außerdem 4.07 (q, CH_3CH_2) und 1.00 (t, CH_3CH_2). – [c] 2.22 (s, $CH_3-\underset{\vert}{C}=$), 2.01 (s, CH_3CO_2), 7.55 (s, NH), 2.10 (s, CH_3CONH), 4.22 (q, CH_2CH_3), 1.27 (t, CH_2CH_3), $J_{CH_2CH_3}$ = 7.0 Hz.

0.75 g (4.38 mmol) **2b** wurden mit 70.0 mg (0.438 mmol) Ag_2S und 10 mg Hydrochinon in 5 ml Acetanhydrid 184 h bei 80°C gerührt und wie vorstehend beschrieben aufgearbeitet. Ausb. 0.7 g verunreinigtes **2b**.

1.0 g (5.84 mmol) **2b**, 112.0 mg (0.584 mmol) MoS_3, 10 mg Hydrochinon und 5 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtes Acetanhydrid wurden bei 80°C gerührt, wobei der Katalysator unter gleichzeitiger Gasentwicklung gelöst wurde. Nach 72 h wurde die Umsetzung abgebrochen und

wie vorstehend beschrieben aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie mit PE/EE (2/1) wurden 0.23 g (23%) **2b** und 0.22 g (17%) *N,N*-Diacetyl-α,β-didehydronorleucin-methylester (**4b**) isoliert (physikalische Daten s. Tab. 6).

Isomerisierung von N-Acetyl-α,β-didehydronorleucin-methylester (**3b**) *und von N-Acetyl-α,β-didehydrophenylalanin-ethylester* (**3c**): 250.0 mg (1.35 mmol) (*Z/E*)-**3b** (*Z/E* = 88/12) bzw. 270.0 mg (1.23 mmol) (*Z/E*)-**3c** (*Z/E* = 88/12) werden jeweils in 10 ml Ether unter Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff 46 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend wird der Ether i. Vak. entfernt und der Rückstand zweimal mit 5 ml Toluol versetzt, das i. Vak. – zuletzt i. Hochvak. – wieder entfernt wird. Ausb. jeweils quantitativ (*Z*)-**3b**, Schmp. 49–51 °C bzw. (*Z*)-**3c**, Schmp. 96–97 °C, Lit.[17b] 96–97 °C (*Z*-Isomeres jeweils ^{1}H-NMR-spektroskopisch bestimmt, s. Tab. 6).

N-Acetyl-α,β-didehydro-α-aminosäureester **3** *aus α-Azidocarbonsäureestern* **2** *und Acetanhydrid/Essigsäure in Gegenwart von Chlorwasserstoff:* Jeweils 1.0 g **2** werden in Acetanhydrid/Essigsäure in Gegenwart von 1 mol-% Rheniumheptasulfid und 10 mg Hydrochinon unter Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff wie vorstehend beschrieben (Tab. 3) umgesetzt und aufgearbeitet (Tab. 4).

Umsetzung von α-Azidopropansäure-methylester (**2a**) *in Gegenwart von Chlorwasserstoff:* a) 2.0 g (15.5 mmol) **2a** werden in 10 ml Acetanhydrid, 46.3 mg (0.0775 mmol) Rheniumheptasulfid und 20 mg Hydrochinon unter Durchleiten von trockenem Chlorwasserstoff umgesetzt. Nach 3.5 h bei 80 °C und Aufarbeiten wie vorstehend beschrieben (Tab. 3) wird der Rückstand in Ether aufgenommen (und nicht chromatographiert). Nach Stehenlassen im Kühlschrank kristallisieren 0.58 g (36%) 1-Acetyl-1,2-dihydro-2-methyl-2,4,6-pyridintricarbonsäure-trimethylester (**6**) als gelber Feststoff aus, Schmp. 135–137 °C. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.98 (d, 5-H), 6.70 (d, *J* = 0.5 Hz; 3-H), 3.92 (s, 6-CO_2CH_3), 3.88 (s, 4-CO_2CH_3), 3.80 (s, 2-CO_2CH_3), 2.01 (s, $NCOCH_3$), 1.58 (s, 2-CH_3).

$C_{14}H_{17}NO_7$ (311.3) Ber. C 54.02 H 5.51 N 4.50 Gef. C 53.50 H 5.71 N 4.47

Nach Abdestillieren des Ethers aus dem Filtrat bleiben 0.3 g (14%) *N*-Acetyl-α,β-didehydroalanin-methylester (**3a**) zurück, Schmp. 52 °C (s. Tab. 6).

b) 1.0 g (7.75 mmol) **2a** in 5 ml Acetanhydrid und 5 ml Essigsäure werden mit 46.3 mg (0.0775 mmol) Rheniumheptasulfid und 10 mg Hydrochinon unter Durchleiten von trockenem Chlorwasserstoff 14 h bei 60 °C gerührt. Nach Abdestillieren von Acetanhydrid und Essigsäure i. Vak. wird der Rückstand mit Dichlormethan versetzt, nach Filtrieren das Filtrat eingeengt – zuletzt i. Hochvak. – und der Rückstand mit Ether gelöst. In der Kälte kristallisieren 0.72 g (89%) **6** aus, Schmp. 135–137 °C, nach Einengen des etherischen Filtrats bleiben 0.1 g verunreinigtes **3a** zurück.

Umsetzung von α-Azido-β-hydroxybuttersäure-ethylester (**2i**) *in Gegenwart von Chlorwasserstoff:* 1.0 g (5.77 mmol) **2i** werden mit 5 ml Acetanhydrid (2.2 M an HCl) und 34.5 mg (0.0577 mmol) Rheniumheptasulfid 2 h bei 80 °C gerührt. Nach Aufarbeiten wie vorstehend (Tab. 3) und Säulenchromatographie mit PE/EE (1/1) Ausb. 0.34 g (35%) 2,5-Dimethyl-4-oxazolcarbonsäure-ethylester (**8**) als gelbliches Öl, 0.31 g (29%) α-Acetylamino-β-oxobuttersäure-ethylester (**7**) als gelbliches Öl und 0.21 g (16%) *O,N*-Diacetyl-α,β-didehydrothreonin-ethylester (**4i**), Schmp. 118–119 °C (physikalische Daten s. Tab. 6).

8: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.46 (s, $CH_3-C=C-$), 2.60 (s, $CH_3-C=N-$), 4.40 (q, CH_2CH_3), 1.40 (t, CH_2CH_3), $J_{CH_2CH_3}$ = 7.0 Hz. – Lit.[24a]: Sdp. 117 °C/11 Torr und C,H,N-Analyse, Lit.[24b]: ^{1}H-NMR (D_2O).

7: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.43 (s, CH_3COCH-), 6.90 (d, NH), 2.12 (s, CH_3CONH-), 5.34 (d, $-COCHCO-$), J_{NHCH} 7.0 Hz, 4.34 (q, CH_2CH_3), 1.38 (t, CH_2CH_3), $J_{CH_2CH_3}$ = 7.0 Hz. – Lit.[24a]: Sdp. 95 – 100 °C/2 – 3 Torr, Schmp. 47 – 48 °C.

$C_8H_{13}NO_3$ (187.2) Ber. C 51.33 H 7.00 N 7.48 Gef. C 51.14 H 7.02 N 7.32

N-Acetyl-α,β-didehydro-α-aminosäureester **3** *durch partielle Deacetylierung von N,N-Diacetyl-α,β-didehydro-α-aminosäureestern* **4**: Die Verbindungen **4** werden jeweils in 2 ml Essigsäure und 1 ml Wasser gelöst und 36 h bei 80 °C gerührt. Nach Abdestillieren von Essigsäure und Wasser i. Vak. wird der Rückstand über eine Kieselgelsäule (s. Tab. 3) chromatographiert (Tab. 5).

N-Acetyl-α,β-didehydrovalin-methylester (**3d**) *(Eintopfverfahren):* 1.0 g (6.36 mmol) α-Azido-β-methylbutansäure-methylester (**2d**) werden mit 38.0 mg (0.636 mmol) Rheniumheptasulfid und 5 ml Acetanhydrid 35 h bei 90 °C gerührt, nach Zugabe von 3 ml Wasser wird weitere 30 h bei 90 °C gerührt, wie vorstehend beschrieben (Tab. 3) aufgearbeitet und mit PE/EE (1/1) chromatographiert. Ausb. 0.97 g (89%) **3d**, Schmp. 93 – 94 °C, Lit.[7a] 88 – 89 °C (physikalische Daten s. Tab. 6).

Umsetzung von Azidoessigsäure-ethylester (**2j**) *mit Acetanhydrid in Abhängigkeit vom Reaktionsmedium:* **2j**[25] wird mit 0.1 mmol Rheniumheptasulfid und einigen Kristallen Hydrochinon in 20 ml Acetanhydrid unter den in Tab. 7 angegebenen Bedingungen umgesetzt. Anschließend wird Acetanhydrid bei 12 Torr abdestilliert, der Rückstand mit 30 ml Chloroform versetzt, das Unlösliche abfiltriert, aus dem Filtrat Chloroform abdestilliert – zuletzt i. Hochvak. – und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (10 cm lang, 3 cm ∅) mit PE/EE (2/1) chromatographiert.

Tab. 7. 2-(Acetylamino)- (**10**) und 2-(Diacetylamino)-acetoxyessigsäure-ethylester (**11**) aus α-Azidoessigsäure-ethylester (**2j**) und Acetanhydrid (20 ml) bei 80 °C

2j g (mmol)	Re_2S_7 mg	Reakt.-Zeit	Ausb. g (%)	Schmp. °C	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm –CH– | N	Summenformel (Molmasse)	Analyse	C	H	N
1.32 (10.2)	59.0	48 h[a]	**10**: 1.07 (52)	65	6.29 (d)	$C_8H_{13}NO_5$ (203.2)	Ber.	47.29	6.45	6.89
			+				Gef.	47.36	6.49	7.06
			11: 0.26 (10)	–	6.90 (s)	$C_{10}H_{15}NO_6$ (245.2)	Ber.	48.98	6.16	5.71
							Gef.	49.12	6.24	6.17
1.30 (10.07)	62.0	80 h	**10**: 0.46 (21)							
			+							
			11: 0.86 (33)							
1.61 (12.5)	74.0[b]	20 min[c]	**10**: 1.56 (61)							

[a] In Gegenwart von 50.0 mg (600 mmol) Natriumacetat. – [b] (= 12.5 mmol). – [c] Unter Durchleiten von Chlorwasserstoff.

Verseifung der N-Acetyl-α,β-didehydro-α-aminosäure-methylester **3d** *und* **3h**: Man gibt 1.0 (5.84 mmol) **3d** langsam zu der Lösung von 0.27 g (6.75 mmol) Natriumhydroxid in 10 ml Wasser bei Raumtemp. unter Rühren zu, extrahiert nach 24 h Nachrühren 3mal mit 10 ml Ether, gibt zu der wäßrigen Phase 0.67 ml 37proz. Salzsäure und filtriert vom ausgefallenen Feststoff ab. Ausb. 0.69 g (75%) *N*-Acetyl-α,β-didehydrovalin (**12d**), Schmp. 205 °C, Lit.[26] 198 °C.

Man gibt zu 2.0 g (7.9 mmol) **3h** die Lösung von 0.45 g (8.02 mmol) Kaliumhydroxid in 15 ml Wasser, rührt 3 h bei 50°C, extrahiert nach dem Abkühlen viermal mit jeweils 15 ml Dichlormethan und säuert das wäßrige Reaktionsgemisch mit der berechneten Menge 37proz. Salzsäure (= 790 mg) auf pH 2 an. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Ausb. 1.7 g (90%) *N*-Acetyl-*S*-phenyl-α,β-didehydrocystein (**12h**), Schmp. 193–195°C. – ^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ = 9.40 (s, OH), 7.57 (m, NH, Aromaten-H und –CH=C–), 2.08 (s, CH_3).

$C_{11}H_{11}NO_3S$ (237.3) Ber. C 55.68 H 4.67 N 5.90 S 13.51
Gef. C 55.43 H 4.78 N 5.73 S 13.23

1) 1. Mitteil.: *F. Effenberger, K. Drauz, S. Förster* und *W. Müller*, Chem. Ber. **114**, 173 (1981).
2) *F. Effenberger* und *T. Beisswenger*, Angew. Chem. **94**, 210 (1982); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **21**, 203 (1982).
3) *T. Beisswenger*, Dissertation, Univ. Stuttgart 1981.
4) *U. Schmidt, J. Häusler, E. Öhler* und *H. Poisel*, Progr. Chem. Org. Nat. Prod. **37**, 251 (1979), Zusammenfassung mit Literaturangaben.
5) 5a) *H. Brunner*, Chem. Unserer Zeit **14**, 177 (1980). – 5b) *V. Čaplar, G. Comisso* und *V. Šunjić*, Synthesis **1981**, 85.
6) 6a) *H. Pracejus, F.-W. Wilke* und *K. Hanemann*, J. Prakt. Chem. **319**, 219 (1977). – 6b) *E. Öhler, E. Prantz* und *U. Schmidt*, Chem. Ber. **111**, 1058 (1978). – 6c) *M. Yoshihara, H. Fujihara* und *T. Maeshima*, Chem. Lett. **1980**, 195.
7) 7a) *U. Schöllkopf* und *R. Meyer*, Liebigs Ann. Chem. **1981**, 1469. – 7b) *U. Schmidt, A. Lieberknecht, U. Schanbacher, T. Beuttler* und *J. Wild*, Angew. Chem. **94**, 797 (1982); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **21**, 770 (1982).
8) *J. H. Boyer* und *F. C. Canter*, Chem. Rev. **54**, 1, insbes. 31 (1954).
9) *U. Kraatz, W. Hasenbrink, H. Wamhoff* und *F. Korte*, Chem. Ber. **104**, 2458 (1971).
10) *P. A. Manis* und *M. W. Rathke*, J. Org. Chem. **45**, 4952 (1980).
11) *M. Kaikmoto, M. Kai, K. Kondo* und *T. Hiyama*, Chem. Lett. **1982**, 527.
12) 12a) *G. Grundmann* in Methoden der organischen Chemie *(Houben-Weyl-Müller)*, 4. Aufl., Bd. X/3, S. 796, Thieme, Stuttgart 1965. – 12b) *Union Carbide Corp.* (Erf. *V. E. Matthews* und *F. W. Stone*), US-Pat. 2996521 (Appl. Sept. 18, 1958) [Chem. Abstr. **56**, 1522h (1962)].
13) *W. H. Davenport, V. Kollonitsch* und *C. H. Kline*, Ind. Eng. Chem. **60**, Nr. 11, S. 10 (1968).
14) 14a) *J. P. Collman, M. Kubota, F. D. Vastine, J. Y. Sun* und *J. W. Kang*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 5430 (1968). – 14b) *S. Cenini* und *G. La Monica*, Inorg. Chim. Acta **18**, 279 (1976).
15) *F. Effenberger* und *T. Beisswenger*, noch nicht publizierte Ergebnisse.
16) *A. Srinivasan, K. D. Richards* und *R. K. Olsen*, Tetrahedron Lett. **1976**, 891.
17) 17a) *H. Poisel* und *U. Schmidt*, Chem. Ber. **108**, 2547 (1975). – 17b) *Y. Ozaki, T. Iwasaki, H. Horikawa, M. Miyoshi* und *K. Matsumoto*, J. Org. Chem. **44**, 391 (1979).
18) *E. D. Bergmann, H. Bendas* und *E. Krakauer*, J. Chem. Soc. **1954**, 1064.
19) 19a) *A. J. Kolar* und *R. K. Olsen*, Synthesis **1977**, 457. – 19b) *U. Schöllkopf, F. Gerhart, R. Schröder* und *D. Hoppe*, Liebigs Ann. Chem. **766**, 116 (1972).
20) 20a) *J. R. Dice* und *J. N. Bowden*, J. Am. Chem. Soc. **71**, 3107 (1949). – 20b) *H. Reinheckel*, Chem. Ber. **93**, 2222 (1960).
21) *N. D. Lee, D. Faulkner, H. C. Highet, A. R. Philpotts* und *W. Thain*, J. Appl. Chem. **3**, 481 (1953).
22) *G. Zoller*, Dissertation, Univ. Stuttgart 1981.
23) *Imperial Chemical Industries Ltd.* (Erf. *A. M. Roberts*), US-Pat. 2379104 (26. 6. 1945) [Chem. Abstr. **39**, 4621 (1945)].
24) 24a) *A. Treibs* und *W. Sutter*, Chem. Ber. **84**, 96 (1951). – 24b) *D. J. Brown* und *P. B. Ghosh*, J. Chem. Soc. B **1969**, 270.
25) *M. O. Forster* und *H. E. Fierz*, J. Chem. Soc. **93**, 72 (1908).
26) *T. Wieland, G. Ohnacker* und *U. W. Ziegler*, Chem. Ber. **90**, 194 (1957).
27) *E. Rothstein*, J. Chem. Soc. **1949**, 1968.

[226/83]