

Aminosäuren, 16<sup>[1]</sup>**Darstellung von *N*-Acyl-2,3-didehydro-2-aminocarbonsäureestern<sup>[2]</sup>**Franz Effenberger<sup>\*a</sup>, Jürgen Kühlwein<sup>[3]a</sup> und Karlheinz Drauz<sup>[3c]b</sup>Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart<sup>a</sup>,  
Pfaffenwaldring 55, D-70569 StuttgartForschung und Entwicklung Organische und Biologische Chemie, Degussa AG<sup>b</sup>,  
Rodenbacher Chaussee 4, D-63403 Hanau

Eingegangen am 23. Juli 1993

**Key Words:** 2-Azidocarboxylates / Rhenium catalysts / Amino acids**Amino Acids, 16<sup>[1]</sup>. – Synthesis of *N*-Acyl-2,3-didehydro-2-amino Acid Esters<sup>[2]</sup>**

*N*-Acyl-2,3-didehydro-2-amino acid esters **3**, **5**, **7–12**, with a great variety of *N*-substituents, are obtained in good yields by the perrhenate-catalyzed decomposition of methyl 2-azido carboxylates **1** in organic solvents in the presence of the corresponding acyl chlorides **2**. By using methyl 2-azidoisovalerate (**1a**), the conditions (catalyst, solvent, tempera-

ture) for the reaction to give **3a** were optimized. The reactivity of acyl chlorides can be strongly enhanced with equimolar amounts of dimethyl formamide, which allows a lowering of the decomposition temperature for this reaction. Under these mild reaction conditions also the unstable *N*-acyldehydroalanine derivative **5f** can be obtained in good yield.

Über die Bedeutung von *N*-Acyl-dehydro- $\alpha$ -Aminosäuren zur Gewinnung optisch reiner  $\alpha$ -Aminosäuren durch stereoselektive Hydrierung und als Bausteine in Peptiden sowie über die wichtigsten Methoden zu ihrer Darstellung wurde zusammenfassend ausführlich berichtet<sup>[4,5]</sup>. *N*-Acyl-2,3-didehydro-2-aminosäureester sind aber auch als solche oder nach ihrer Verseifung zu den freien Säuren wirksame Inhibitoren z.B. der Nieren- oder „Dehydropeptidase I“ (EC 3.4.13.11) und damit wertvolle Substanzen zur Erhaltung der Aktivität von  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, insbesondere aus der Thienamycingruppe<sup>[6]</sup>.

Bei den Darstellungsmethoden von *N*-Acyl-dehydroaminosäuren, die eine besonders große Strukturvariation zulassen<sup>[4b,c]</sup>, sind stark basische Bedingungen erforderlich, was die Herstellung von Verbindungen mit Base-labilen *N*-Substituenten ausschließt. Aber auch bei den anderen allgemeinen Verfahren zur Gewinnung von *N*-Acyl-dehydroaminosäuren werden – von Ausnahmen abgesehen<sup>[7d]</sup> – meist starke Basen angewendet<sup>[7]</sup>. Verfahren zur Darstellung von *N*-Acyl-dehydroaminosäuren, die unter neutralen Reaktionsbedingungen ablaufen, sind deshalb von Interesse.

In der durch Rhenium(VII)-Verbindungen katalysierten Zersetzung von  $\alpha$ -Azidocarbonsäureestern in Essigsäure/Acetanhydrid-Gemischen zu *N*-Acetyl-2,3-didehydroaminosäureestern haben wir einen einfachen, unter nichtbasischen Bedingungen ablaufenden Zugang zu *N*-Acetyldehydroaminosäuren aufgefunden<sup>[8]</sup>. Da die Untersuchungen gezeigt hatten, daß die Struktur der  $\alpha$ -Azidocarbonsäureester bei dieser Reaktion in weiten Grenzen variiert werden kann<sup>[8]</sup>, haben wir in der Weiterentwicklung dieser interessanten Reaktion vor allem die Möglichkeit untersucht, das Gemisch Acetanhydrid/Essigsäure durch andere Acylier-

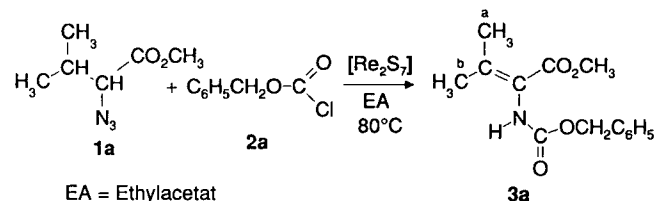
rungsagenzien zu ersetzen, worüber in der vorliegenden Publikation berichtet wird. Ziel dieser Untersuchungen war es, eine allgemein anwendbare Methode zur Darstellung beliebiger *N*-Acyl-2,3-didehydroaminosäureester, ausgehend von 2-Azidocarbonsäureestern, zu entwickeln.

**Darstellung von *N*-Benzyloxycarbonyl-2,3-didehydrovalinestern**

Um zu prüfen, ob bei der Rheniumheptasulfid-katalysierten Umsetzung von  $\alpha$ -Azidocarbonsäureestern zu *N*-Acyl-dehydroaminosäureestern<sup>[8]</sup> das Acetylierungsagenz Acetanhydrid/Essigsäure durch Säurechloride in organischen Lösungsmitteln ersetzt werden kann, wurde 2-Azidoisovaleriansäure-methylester (**1a**) als Modellverbindung eingesetzt. Neben einer wesentlich geringeren Neigung zu Nebenreaktionen im Vergleich zum 2-Azidopropansäuremethylester<sup>[8b]</sup> (**1f**) treten bei den aus **1a** gebildeten *N*-Acyldehydrovalinestern wie z.B. **3a** keine (*E*)/(*Z*)-Isomeren auf, was die NMR-spektroskopische Verfolgung des Reaktionsverlaufs vereinfacht.

Beim Erhitzen von **1a** mit Benzyloxycarbonylchlorid (**2a**) in Gegenwart von  $\text{Re}_2\text{S}_7$  in Ethylacetat (EA) als Lösungsmittel wird nach einer gewissen Induktionsperiode die Ent-

Schema 1



wicklung von Stickstoff und Chlorwasserstoff beobachtet<sup>[8]</sup>. Nach ca. 6 Stunden ist das Edukt **1a** nicht mehr nachweisbar und der gewünschte *N*-Benzyloxycarbonyl-2,3-dihydrovalin-methylester (**3a**) kann mit 88% Ausbeute isoliert werden. Ein vergleichbares Reaktionsverhalten wird bei der Umsetzung mit Benzoylchlorid anstelle von **2a** beobachtet. Zur Optimierung der Reaktionsparameter (Katalysator, Lösungsmittel, usw.) wurde die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit der Umsetzung von **1a** mit **2a** in Ethylacetat von den verschiedenen als Katalysatoren eingesetzten Rhenium(VII)-Verbindungen untersucht (Tab. 1, Methode A).

Tab. 1. Umsetzung von 2-Azido-isovaleriansäure-methylester (**1a**) mit Benzyloxycarbonylchlorid (**2a**) in Ethylacetat bei 80°C in Gegenwart verschiedener Rhenium(VII)-Verbindungen als Katalysatoren

Katalysator [1 mol%]	Methode	Reakt.- zeit [min]	Produkt <b>3a</b> Ausb. [%]
Re <sub>2</sub> S <sub>7</sub>	A	19 h	87
Re <sub>2</sub> S <sub>7</sub>	B	240	91
NaReO <sub>4</sub>	A	105	92
NaReO <sub>4</sub>	B	5	94
KReO <sub>4</sub>	A	240	92
KReO <sub>4</sub>	B	15	86
NH <sub>4</sub> ReO <sub>4</sub>	A	180	94
NH <sub>4</sub> ReO <sub>4</sub>	B	5	90
Re <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	A	15	93

Methode A: Alle Komponenten werden zusammen in Ethylacetat erhitzt; Molverhältnis **1a**:**2a** = 1:2. – Methode B: Alle Komponenten werden zusammen in mit HCl gesättigtem Ethylacetat erhitzt; Molverhältnis **1a**:**2a** = 1:1.5.

Der Tabelle 1 ist zu entnehmen, daß Perrhenate deutlich bessere Katalysatoren sind als Rheniumheptasulfid, wobei eine Steigerung der katalytischen Wirkung von Kalium über das Ammonium- zum Natrium-perrhenat feststellbar ist. Der aktivste Katalysator in dieser Reihe ist Re<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, das jedoch stark hygroskopisch ist und deshalb von uns nicht weiter verwendet wurde.

Schon früher hatten wir festgestellt, daß Chlorwasserstoff die in Acetanhydrid/Essigsäure durchgeführte Azidzersetzung begünstigt<sup>[8b]</sup>. Die bei der Umsetzung mit Säurechloriden in Ethylacetat beobachtete Induktionsperiode war ebenfalls ein Hinweis darauf, daß der bei der Reaktion freier werdende Chlorwasserstoff die Reaktion beschleunigt

Tab. 2. Umsetzung von 2-Azido-isovaleriansäure-methylester (**1a**) und Benzyloxycarbonylchlorid (**2a**) (Molverhältnis 1:1.5) in Ethylacetat in Gegenwart verschiedener Mengen NaReO<sub>4</sub> bei unterschiedlichen Temperaturen

NaReO <sub>4</sub> [mol%]	Methode	Reaktions- zeit [min]	temp. [°C]	Produkt <b>3a</b> Ausb. [%]
1	B	10	70	82
1	B	20	60	57
1	B	30	50	–[a]
1	B	60	40	–[a]
0.5	B	10	80	92
0.3	B	90	80	88
0.2	B	120	80	87

[a] Verfestigung des Reaktionsgemisches, aus dem das Produkt nicht mehr isolierbar ist.

(Autokatalyse). Es wurde deshalb unter sonst gleichen Bedingungen die katalytische Wirkung der verschiedenen Rhenium(VII)-Verbindungen auch in mit Chlorwasserstoff gesättigtem Ethylacetat untersucht (Tab. 1, Methode B). Als beste Katalysatoren erwiesen sich dabei das Natrium- und Ammonium-perrhenat, so daß die weiteren Reaktionen mit einem dieser beiden Rheniumsals durchgeföhrt wurden.

Eine Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der Reaktion und der Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Menge an Katalysator, der nahezu vollständig isoliert werden kann, erbrachte die in Tab. 2 zusammengefaßten Ergebnisse.

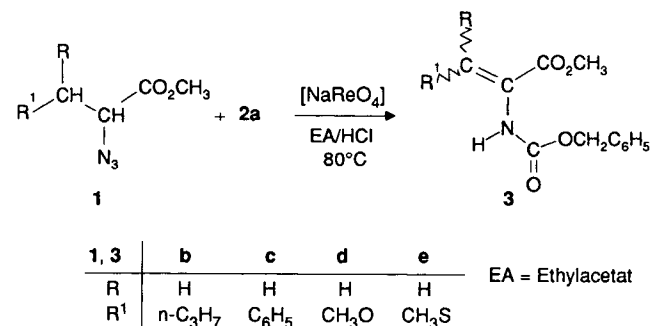
Erwartungsgemäß sind mit abnehmender Katalysatorkonzentration zur Erreichung vergleichbarer Ausbeuten längere Reaktionszeiten erforderlich. Überraschend ist jedoch der ausgeprägte Temperatureinfluß auf die Reaktion. Während bei 70°C lediglich die zu erwartende Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber der Umsetzung bei 80°C beobachtet wird, fällt bei 60°C ein nicht identifiziertes festes Produkt aus. Umsetzungen bei noch niedrigeren Temperaturen (50 oder 40°C) führen nach einer bestimmten Zeit zur plötzlichen Verfestigung des Reaktionsgemisches, aus dem kein Produkt mehr isolierbar ist. Die weiteren Umsetzungen in Ethylacetat als Lösungsmittel wurden deshalb in allen Fällen bei 80°C durchgeföhrt.

In einem präparativen Ansatz konnte unter den optimierten Reaktionsbedingungen unter Verwendung eines geringfügigen Überschusses (1:1.06) an Acylierungsmittel der *N*-Benzyloxycarbonyl-2,3-dihydrovalin-methylester (**3a**) mit 94proz. Ausbeute erhalten werden.

### Darstellung der *N*-Benzyloxycarbonyl-2,3-dihydroamino-säureester **3b–e**

Unter den bei der Umsetzung des 2-Azido-isovaleriansäure-methylesters (**1a**) ermittelten optimalen Reaktionsbedingungen (Tab. 2, Methode B) haben wir die 2-Azidocarbonsäureester **1b–e** in die entsprechenden *N*-Benzyloxycarbonyl-dehydroamino-säureester übergeföhrt. Dabei wurden **1b–e** so gewählt, daß sie zu Dihydroverbindungen natürlicher Aminosäuren führen (Schema 2, Tab. 3). Dabei zeigte sich, daß im Vergleich zu Methode B (Tab. 2), bei der alle Reaktionspartner gemeinsam erhitzt werden, die Zugabe der in Ethylacetat gelösten 2-Azidocarbonsäureester **1** zu einer auf 80°C erhitzten Lösung des Acylierungsmittels **2a** in Ethylacetat bessere Ausbeuten ergibt (Methode C). In

Schema 2



Tab. 3. Umsetzung der 2-Azidocarbonsäure-methylester **1b–e** mit Benzyloxycarbonylchlorid (**2a**) zu *N*-Benzyloxycarbonyl-dehydroaminosäure-methylestern **3b–e** in Ethylacetat (EA) bei 80°C in Gegenwart von NaReO<sub>4</sub> (1 Mol-% bezogen auf 1)

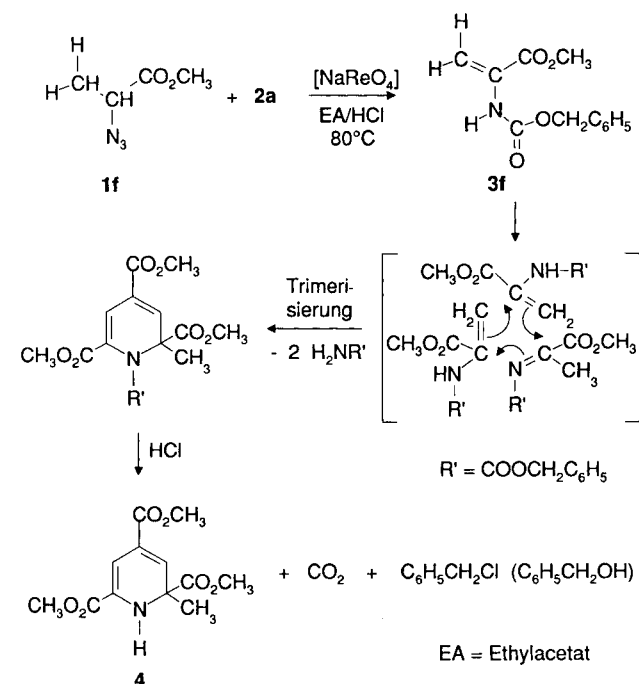
Ausgangsverbindungen 1	R	R <sup>1</sup>	Methode	Solvens EA (ml)	Reaktions- zeit [min]	Produkte 3	Ausb. [%]
<b>b</b>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	B	5	10	<b>b</b>	53
<b>b</b>			C	5	60	<b>b</b>	65
<b>c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	B	5	10	<b>c</b>	28
<b>c</b>			C	5	60	<b>c</b>	43
<b>d</b>	OCH <sub>3</sub>	H	B	5	10	<b>d</b>	49
<b>d</b>			C	5	60	<b>d</b>	64
<b>e</b>	SCH <sub>3</sub>	H	B	5	10	<b>e</b>	20
<b>e</b>			C	5	60	<b>e</b>	32

Methode C: Zutropfen des in HCl-freiem Ethylacetat gelösten 2-Azidocarbonsäureesters zu der Lösung von Acylierungsmittel und Katalysator in mit HCl gesättigtem Ethylacetat bei 80°C.

Tab. 3 sind die Ergebnisse der Umsetzungen zusammengefaßt.

Ein von diesen Ergebnissen abweichendes Reaktionsverhalten beobachteten wir bei der Umsetzung von 2-Azidopropansäure-methylester (**1f**). Anstelle des erwarteten *N*-Benzyloxycarbonyl-2,3-didehydroalanin-methylesters (**3f**) wurde als Hauptprodukt 1,2-Dihydro-2-methylpyridin-2,4,6-tricarbonsäure-trimethylester (**4**) erhalten, dessen Bildung analog der Reaktionsweise von **1f** in Acetanhydrid/Eisessig<sup>[8b]</sup> über eine Trimerisierung des primär gebildeten Dehydroalaninderivats **3f** zu deuten ist (Schema 3). Im Gegensatz zur *N*-Acetylverbindung<sup>[8b]</sup> wird im Falle der *N*-Benzyloxycarbonylverbindung unter dem Einfluß des Chlorwasserstoffs erwartungsgemäß der *N*-Substituent unter Bildung von **4** abgespalten (Schema 3). Unter Beibehaltung der Reaktionstemperatur von 80°C, führte die Variation der Reaktionsbedingungen lediglich zu unterschiedlichen Ausbeuten an Trimerisierungsprodukt **4** (zwischen 28

Schema 3

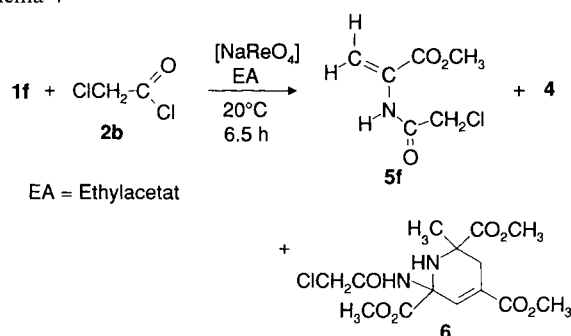


und 74%), ohne daß eine Isolierung des erwarteten Dehydroalaninesters **3f** gelang. Die große Reaktivität der Dehydroalaninester und deren Tendenz zur Bildung von Dihydropyridinen wurde auch von anderer Seite beschrieben<sup>[9]</sup>.

Die Reaktivität der eingesetzten Acylierungsmittel ist für die Geschwindigkeit und den Verlauf der Perrhenat-katalysierten Umsetzung von  $\alpha$ -Azidocarbonsäureestern zu den entsprechenden *N*-Acyl-dehydroaminosäureestern von entscheidender Bedeutung. Führt man die Umsetzung ohne ein Acylierungsmittel durch, beobachtet man unter den angewandten Reaktionsbedingungen (80°C in Ethylacetat) keine N<sub>2</sub>-Abspaltung.

Um die Reaktionstemperaturen – insbesondere für die Umsetzung des Alaninderivats **1f** – zu senken, wurden zum einen reaktivere Säurechloride als **2a**, z.B. Chloracetylchlorid (**2b**), eingesetzt und zum anderen die bekannten Möglichkeiten der Aktivierung von Säurechloriden mittels tertiärer Amine<sup>[10]</sup> oder *N*-substituierter Säureamide<sup>[11]</sup>, z.B. Dimethylformamid (DMF), bei dieser Reaktion untersucht. Die Umsetzung von **1f** mit **2b** in Ethylacetat tritt zwar schon bei Raumtemperatur ein, doch bilden sich dabei neben dem gewünschten Dehydroalaninderivat **5f** (20%) auch die Trimerisierungsprodukte **4** (3%) und **6** (30%).

Schema 4



Bei Zusatz von Triethylamin oder Pyridin zum Reaktionsgemisch trat keine Beschleunigung sondern im Gegenteil eine Verlangsamung der Reaktion ein, so daß bei Raumtemperatur – auch bei langen Reaktionszeiten – der Umsatz unvollständig war.

Erst bei Zugabe äquimolarer Mengen DMF zum Reaktionsgemisch wurde die angestrebte Steigerung der Reaktivität über die Erhöhung des Acylierungspotentials der Säurechloride erreicht. Als eine weitere Variante haben wir das bisher ausschließlich als Lösungsmittel verwendete Ethylacetat durch Acetonitril ersetzt, da in diesem die als Katalysatoren verwendeten Perrhenate vollständig löslich sind. So erhielten wir aus **1f** und **2b** ausschließlich die Dehydroalaninverbindung **5f** (vgl. Schema 4).

#### Darstellung von *N*-Acyl-2,3-didehydro-2-aminosäureestern

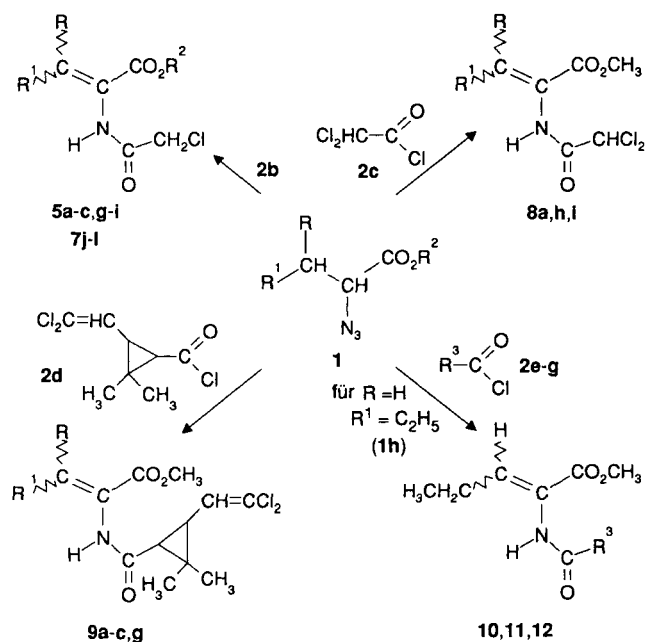
Neben der schon erwähnten Verwendung von *N*-Acyl-dehydroaminosäureestern als Dipeptidase-Inhibitoren<sup>[5]</sup> sind in der Literatur noch eine Reihe weiterer Anwendungen von *N*-Acyl-dehydroaminosäureestern beschrieben. *N*-Chloracetyl-dehydroaminosäureester wurden z.B. schon frühzeitig zur Synthese von Glycyldehydropeptiden eingesetzt<sup>[12]</sup>;

ihre katalytische Hydrierung gelingt mit vergleichbar hohen optischen Ausbeuten<sup>[13]</sup> wie die der *N*-Acetyl-Analoga. Da sich der *N*-Chloracetylsubstituent leicht abspalten läßt<sup>[14]</sup>, stellen diese Verbindungen eine interessante Alternative zu den *N*-Acetyl-dehydroaminosäuren bezüglich der stereoselektiven Hydrierung dar<sup>[15]</sup>. Kondensationsreaktionen von *N*-Chloracetyl-dehydroaminosäuren mit NH<sub>3</sub> bieten einen einfachen Zugang zu unsymmetrischen Dehydropiperazindionen<sup>[16a]</sup>, die weitere interessante Folgereaktionen, z. B. mit aromatischen Aldehyden, eingehen können<sup>[16b]</sup>.

Insbesondere zur Untersuchung der biologischen Aktivität stellten wir durch systematische Variation der Struktur von eingesetzten 2-Azidocarbonsäureestern und Acylierungsmitteln die *N*-Acyl-2,3-didehydro-2-aminosäureester **5** und **7–12** her (Schema 5, Tab. 4–6).

Wie für **5b**, **c**, **g** (Tab. 4) gezeigt, können die (*E*)/(*Z*)-isomeren Produkte durch Mitteldruckchromatographie getrennt werden, wobei die (*E*)-Isomeren in dem verwendeten Laufmittelgemisch Petrolether/Ethylacetat die längeren Retentionszeiten besitzen. Wir isolierten überwiegend die thermodynamisch stabileren (*Z*)-Isomere von **5b**, **c** und **g** (Tab. 4), die sich anhand der chemischen Verschiebungen der <sup>1</sup>H-NMR-Signale der β-Alkyl-, Vinyl-, Amid- und Ester-Protonen eindeutig zuordnen lassen<sup>[7a,17]</sup>.

Schema 5



1	g	h	i	j	k	l
R	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
R <sup>1</sup>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
R <sup>2</sup>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

2	10 e	11 f	12 g
R <sup>3</sup>	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> C-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S

Tab. 4. Umsetzungen der 2-Azidocarbonsäureester **1** mit Monochloracetyl- (**2b**) und Dichloracetylchlorid (**2c**) zu den (Chloracetyl)amino-Derivaten **5**, **7** und (Dichloracetyl)amino-Derivaten **8**

Ausgangsverbindungen		Katalysator	Reaktions-		Produkte		
1	2		zeit [h]	temp. [°C]	5,7,8	Ausb. [%]	Schmp. [°C]
a	b	NaReO <sub>4</sub>	3	80	5a	96	106
b	b	NaReO <sub>4</sub>	3	20	5b	86 <sup>[a]</sup>	63.5 - 64
c	b	NaReO <sub>4</sub>	7	20	5c	86 <sup>[b]</sup>	113.5 - 114
g	b	NaReO <sub>4</sub>	12	20	5g	95 <sup>[c]</sup>	58.5 - 59
h	b	KReO <sub>4</sub>	2.5	80	5h	68	62
i	b	NH <sub>4</sub> ReO <sub>4</sub>	0.5	20	5i	87	52.5
j	b	NaReO <sub>4</sub>	7	20	7j	91	126
k	b	NaReO <sub>4</sub>	15	20	7k	94	122 - 122.5
l	b	NaReO <sub>4</sub>	15	20	7l	93	126
a	c	NaReO <sub>4</sub>	3	80	8a	95	118
h	c	NaReO <sub>4</sub>	4	20	8h	63	85
i	c	N(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>4</sub> ReO <sub>4</sub>	0.25	20	8i	74	57

<sup>[a]</sup> Trennung der (*E*)/(*Z*)-Isomeren mittels MPLC: 82.4% (*Z*)-Isomer, 3.8% (*E*)-Isomer. – <sup>[b]</sup> 77.5% (*Z*)-Isomer, 8.4% (*E*)-Isomer. – <sup>[c]</sup> 89.3% (*Z*)-Isomer, 5.8% (*E*)-Isomer.

Tab. 5. Umsetzungen der 2-Azidocarbonsäureester **1** mit 2-(2',2'-Dichlorethenyl)-3,3-dimethylcyclopropancarbonylchlorid (**2d**)

Ausgangsverbindungen		Katalysator	Reaktions-		Produkte		
1	2		zeit [h]	temp. [°C]	9	Ausb. [%]	Schmp. [°C]
a	d	NaReO <sub>4</sub>	4	80	9a	96	151.5 - 152.5
b	d	NaReO <sub>4</sub>	15	20	9b	84	105 - 106
c	d	NaReO <sub>4</sub>	15	20	9c	93	127 - 128
g	d	NaReO <sub>4</sub>	30	20	9g	86	109 - 109.5

Tab. 6. Umsetzungen des 2-Azidopentansäure-methylesters (**1h**) mit 10-Undecensäurechlorid (**2e**), 2-Ethyl-2-methylbutansäurechlorid (**2f**) und Thiophen-2-essigsäurechlorid (**2g**)

Ausgangsverbindungen		Katalysator	Reaktions-		Produkte		
1	2		zeit [h]	temp. [°C]	10-12	Ausb. [%]	Schmp. [°C]
h	e	NH <sub>4</sub> ReO <sub>4</sub>	0.5	20	10	78	34 - 35
h	f	NH <sub>4</sub> ReO <sub>4</sub>	120	80	11	53	-
h	g	NH <sub>4</sub> ReO <sub>4</sub>	0.5	20	12	96	67 - 70

Die Signale von β-Alkyl- und Vinyl-Protonen erfahren bei (*E*)-Isomeren gegenüber denen der (*Z*)-Isomeren eine charakteristische Tieffeld-Verschiebung<sup>[17a]</sup>; z. B. werden bei **5g** die Signale der Methyl-Protonen von δ = 1.80 (*Z*)-Isomer auf δ = 2.13 und die der Vinyl-Protonen von δ = 6.95 auf δ = 7.27 verschoben. Eine Zuordnung allein aufgrund der Verschiebung des Vinyl-Protons ist jedoch nicht ausreichend, da dessen Signal stark vom *N*-Acyl-Rest beeinflusst wird. Ein weiteres Kriterium stellt die Verschiebung der Alkoxy-Protonen der Ester-Gruppe dar: ein zur Ester-Gruppe *cis*-ständiger Aromat schirmt die Alkoxy-Protonen ab und bewirkt so eine Hochfeld-Verschiebung, dagegen entschirmen Alkyl-Reste und führen zu einer Tieffeld-Verschiebung<sup>[17a]</sup>; bei **5g** wird das Signal der Methoxy-Gruppe beispielsweise von δ = 3.80 auf δ = 3.93 zu tieferem Feld verschoben. Darüber hinaus werden die Signale des Amid-Protons bei (*E*)-Isomeren im Vergleich zu denen der (*Z*)-Isomeren deutlich zu tieferem Feld verschoben<sup>[17b]</sup>, z. B. von δ = 8.05 für (*Z*)-**5g** auf δ = 8.53 für (*E*)-**5g**.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit.

## Experimenteller Teil

<sup>1</sup>H-NMR: Varian T 60 sowie Bruker WP 80 und HX 90. – IR: Perkin-Elmer-Photometer 457 und 700 E. – Präparative Säulenchromatographie: Glassäulen verschiedener Größe, Kieselgel 60, Korngröße 0.040–0.063 mm (Merck) und Kieselgel S, Korngröße 0.032–0.063 mm (Riedel-de Haen). – GC: Hewlett-Packard 5700 A mit FID, Spectra Physics Minigrator, Glaskapillare 2.3 m × 2 mm, Phase OV 101 auf Chromosorb. – MPLC: Säule (25 cm × 2.4 cm) mit Kieselgel Typ C, Korngröße 0.015–0.025 mm (Merck), 6300 theoretische Böden. – Alle Lösungsmittel wurden getrocknet und destilliert eingesetzt. Die Reaktionen wurden unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt.

2-Azidocarbonsäureester **1**: Sie wurden nach Lit.<sup>[8,18]</sup> hergestellt.

Tab. 7. Umsetzung zu *N*-Benzyloxycarbonyl-dehydroaminosäuremethylestern **3** sowie physikalische und NMR-Daten (CDCl<sub>3</sub>, TMS als int. Standard, δ-Werte); PE/EA = Petrolether/Ethylacetat

Ausgangsverbindungen			Produkte <sup>[a]</sup>			
<b>1</b>	<b>2a</b>	NaReO <sub>4</sub>	<b>3</b>	Ausb.	Schmp.	
g (mmol)	g (mmol)	mg	g	g	[°C]	
<b>b</b> 1.71 (10.0)	1.79 (10.5)	27.3	<b>b</b> 1.81		– <sup>[b]</sup>	
<b>c</b> 2.05 (10.0)	1.79 (10.5)	27.3	<b>c</b> 1.34		– <sup>[c]</sup>	
<b>d</b> 1.59 (10.0)	1.79 (10.5)	27.3	<b>d</b> 1.70		84 (Ether)	
<b>e</b> 1.75 (10.0)	1.79 (10.5)	27.3	<b>e</b> 0.91		95 (PE/EA)	
<b>3</b>	Summenformel	Ber.	C	H	N	S
	(Molmasse)	Gef.				
<b>b</b>	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>		64.97	6.91	5.05	
	(277.3)		64.93	6.79	4.88	
<b>c</b>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>		69.44	5.50	4.50	
	(311.3)		68.88	5.49	4.52	
<b>d</b>	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub>		58.86	5.70	5.28	
	(265.3)		59.08	5.82	5.29	
<b>e</b>	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> S		55.50	5.37	4.98	11.40
	(281.3)		55.49	5.32	4.87	11.52
<b>3b</b>	0.93 [t, 3 H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ], 1.14–1.74 (m, 2 H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.2 (q, 2 H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.73 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 5.14 (s, 2 H, OCH <sub>2</sub> ), 6.23–6.40 (s, 1 H, NH), 6.64 (t, 1 H, CH), 7.33 (s, 5 H, Ph)					
<b>3c</b>	3.76 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 5.09 (s, 2 H, OCH <sub>2</sub> ), 6.51 (s, 1 H, NH), 7.23–7.62 (m, 11 H, Ph, CH)					
<b>3d</b>	3.70 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 3.82 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 5.12 (s, 2 H, OCH <sub>2</sub> ), 5.87–6.14 (s, 1 H, NH), 7.24 (s, 1 H, CH), 7.34 (s, 5 H, Ph)					
<b>3e</b>	2.41 (s, 3 H, SCH <sub>3</sub> ), 3.73 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 5.15 (s, 2 H, OCH <sub>2</sub> ), 6.27 (s, 1 H, NH), 7.34 (s, 5 H, Ph), 7.39 (s, 1 H, CH)					

<sup>[a]</sup> Reaktionszeit und Produkt-Ausb. (%) s. Tab. 3. – <sup>[b]</sup> Kugelrohrdestillation (120°C/0.001 Torr) und anschließend Chromatographie mit PE/EA (3:1). – <sup>[c]</sup> Durch Kugelrohrdestillation (60–80°C) werden ca. 760 mg (u.a. Zimtsäure-methylester) abgetrennt, anschließend Chromatographie mit PE/EA (6:1).

Tab. 8. Umsetzungen von **1f** mit **2a** in Gegenwart von Rhenium-Katalysatoren bei 80°C; EA = Ethylacetat

<b>1f</b>	Katalysator	<b>2a</b>	EA	Reakt.-	<b>4</b> Ausb.	
g (mmol)	(mg)	g (mmol)	(ml)	zeit [h]	mg (%)	
1.29 (10.0)	Re <sub>2</sub> S <sub>7</sub> (59.7)	1.79 (10.5)	5	B	22	251.0 (28)
1.29 (10.0)	NaReO <sub>4</sub> (27.3)	1.79 (10.5)	5	B	0.5 <sup>[a]</sup>	287.0 (32)
1.29 (10.0)	NaReO <sub>4</sub> (27.3)	1.79 (10.5)	5	B	16 <sup>[a]</sup>	413.0 (46)
1.29 (10.0)	NaReO <sub>4</sub> (27.3)	1.79 (10.5)	5	A	6	305.0 (34)
1.29 (10.0)	NaReO <sub>4</sub> (27.3)	1.79 (10.5)	10	C	1.5	664.0 (74)

<sup>[a]</sup> Nach 15 min ist die Gasentwicklung beendet.

*N*-Benzyloxycarbonyl-2,3-didehydrovalin-methylester (**3a**): a) Man erhitzt unter Rühren 1.57 g (10.0 mmol) **1a**, 3.41 g (20.0 mmol) **2a**, 10 mg Hydrochinon und 59.7 mg (0.1 mmol) Re<sub>2</sub>S<sub>7</sub> in 5 ml Ethylacetat auf 80°C und tropft nach 1 h weitere 5.12 g (30.0 mmol) **2a** innerhalb 3 h zu. Nach Beendigung der Reaktion (IR-spektroskopisch verfolgt) gibt man 3.5 ml Pyridin zur Zerstörung von überschüssigem **2a** zu und filtriert von unlöslichen Bestandteilen ab. Man extrahiert mit halbkonz. HCl, wäscht die organische Phase mit konz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dann mit Wasser neutral, trocknet mit Magnesiumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (4:1) chromatographiert und das Produkt aus Petrolether umkristallisiert; Ausb. 2.32 g (88%) farblose Kristalle, Schmp. 78.5–79°C. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.87 (s, 3 H, b-CH<sub>3</sub>), 2.15 (d, 3 H, a-CH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 5.14 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 6.00–6.25 (s, 1 H, NH), 7.33 (s, 5 H, Ph). – C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (263.3): ber. C 63.87, H 6.51, N 5.32; gef. C 64.08, H 6.65, N 5.28.

b) Man tropft unter Rühren innerhalb 1.5 h eine Lösung von 7.86 g (50.0 mmol) **1a** in 5 ml Ethylacetat zu einer auf 80°C erhitzten Lösung von 8.97 g (52.6 mmol) **2a**, 20 mg Hydrochinon und 34.2 mg (0.13 mmol) NaReO<sub>4</sub> in 25 ml mit HCl gesättigtem Ethylacetat und rührt noch 16 h. Man filtriert die unlöslichen Bestandteile ab, engt das Filtrat ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (4:1); Ausb. 12.32 g (94%).

Tab. 9. Umsetzung von **1** mit den Chloracetylchloriden **2b**, **c** in Gegenwart von Perrhenat-Katalysatoren (1 Mol-%, bezogen auf **1**) sowie physikalische und NMR-Daten (CDCl<sub>3</sub>, TMS als int. Standard, δ-Werte); MeCN = Acetonitril, EA = Ethylacetat

Ausgangsverbindungen				Produkte <sup>[a]</sup>		
<b>1</b>	<b>2</b>	DMF	Solvens	Ausb.	Aufar-	
g (mmol)	g (mmol)	g (mmol)	(ml)	5,7,8	g	beitung
<b>a</b> 1.57 (10.0)	<b>b</b> 1.19 (10.5)	–	EA (5) <sup>[b]</sup>	<b>5a</b> 1.97		(a)
<b>b</b> 1.71 (10.0)	<b>b</b> 1.19 (10.5)	0.77 (10.5)	MeCN (2)	<b>5b</b> 1.89		(a) <sup>[c]</sup>
<b>c</b> 1.03 (5.0)	<b>b</b> 0.59 (5.25)	0.38 (5.25)	MeCN (5)	<b>5c</b> 1.09		(a) <sup>[d]</sup>
<b>g</b> 0.72 (5.0)	<b>b</b> 0.59 (5.25)	0.38 (5.25)	MeCN (5)	<b>5g</b> 0.91		(a) <sup>[e]</sup>
<b>h</b> 7.85 (50.0)	<b>b</b> 5.93 (52.5)	–	EA (25) <sup>[f]</sup>	<b>5h</b> 7.00		(b)
<b>i</b> 9.95 (50.0)	<b>b</b> 5.95 (52.6)	3.85 (52.5)	MeCN (50) <sup>[g]</sup>	<b>5i</b> 10.8		(b)
<b>j</b> 0.93 (5.0)	<b>b</b> 0.59 (5.25)	0.38 (5.25)	MeCN (2.5)	<b>7j</b> 1.06		(a)
<b>k</b> 1.17 (5.0)	<b>b</b> 0.59 (5.25)	0.38 (5.25)	MeCN (1.5)	<b>7k</b> 1.32		(a)
<b>l</b> 1.10 (5.0)	<b>b</b> 0.59 (5.25)	0.38 (5.25)	MeCN (1.5)	<b>7l</b> 1.24		(a)
<b>a</b> 1.57 (10.0)	<b>c</b> 1.55 (10.5)	–	EA (5) <sup>[h]</sup>	<b>8a</b> 2.27		(a)
<b>h</b> 7.85 (50.0)	<b>c</b> 7.75 (52.5)	–	EA (25) <sup>[f]</sup>	<b>8h</b> 7.50		(b)
<b>i</b> 9.95 (50.0)	<b>c</b> 7.75 (52.5)	3.85 (52.5)	MeCN (50) <sup>[g]</sup>	<b>8i</b> 10.4		(b)
5,7,8	Summenformel	Ber.	C	H	N	Cl
	(Molmasse)	Gef.				
<b>5a</b>	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>3</sub>		46.73	5.88	6.81	17.24
	(205.6)		46.76	5.79	6.75	17.34
<b>5b</b>	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>3</sub>		49.21	6.42	6.38	16.14
	(219.7)		49.21	6.33	6.41	16.15
<b>5c</b>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>3</sub>		56.82	4.77	5.52	13.98
	(253.7)		56.90	4.83	5.38	13.93
<b>5g</b>	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sub>3</sub>		43.88	5.26	7.31	18.50
	(191.6)		43.75	5.23	7.19	18.37
<b>5h</b>	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>3</sub>		46.73	5.88	6.81	17.24
	(205.6)		46.89	5.81	6.80	17.31
<b>5i</b>	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>3</sub>		53.33	7.32	5.65	14.31
	(247.7)		53.29	7.41	5.52	14.27
<b>7j</b>	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>3</sub>		51.40	6.90	5.99	15.17
	(233.7)		51.41	6.97	5.77	15.16
<b>7k</b>	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>3</sub>		59.68	5.72	4.97	12.58
	(281.7)		59.75	5.64	4.77	12.60
<b>7l</b>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>3</sub>		58.32	5.27	5.23	13.24
	(267.7)		58.34	5.20	4.96	13.42
<b>8a</b>	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>		40.02	4.62	5.83	29.53
	(240.1)		39.92	4.51	5.78	29.72
<b>8h</b>	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>		40.02	4.62	5.83	29.53
	(240.1)		40.22	4.62	5.82	29.65
<b>8i</b>	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>		46.82	6.07	4.96	25.13
	(282.2)		46.88	6.22	4.87	24.63

Tab. 9. (Fortsetzung)

5a	1.89 (s, 3 H, b-CH <sub>3</sub> ), 2.22 (d, 3 H, a-CH <sub>3</sub> ), 3.80 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 4.17 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> Cl), 7.83 (s, 1 H, NH)
5b	0.95 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 3 H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.28-1.80 (m, 2 H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.18 (q, 2 H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.81 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 4.19 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> Cl), 6.86 (t, 1 H, CH), 8.00 (s, 1 H, NH)
5b	0.96 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 3 H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.28-1.82 (m, 2 H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.63 (q, 2 H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.91 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 4.20 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> Cl), 7.15 (t, 1 H, CH), 8.41 (s, 1 H, NH)
5c	3.82 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 4.09 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> Cl), 7.17-7.70 (m, 6 H, Ph, CH), 8.12 (s, 1 H, NH)
5c	3.67 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 4.11 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> Cl), 7.30 (s, 5 H, Ph), 8.00 (s, 1 H, CH), 8.70 (s, 1 H, NH)
5g	1.80 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 3 H, CH <sub>3</sub> ), 3.80 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 4.19 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> Cl), 6.95 (q, 1 H, CH), 8.05 (s, 1 H, NH)
5g	2.13 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 3 H, CH <sub>3</sub> ), 3.93 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 4.20 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> Cl), 7.27 (q, 1 H, CH), 8.53 (s, 1 H, NH)
5h	1.05 (t, 3 H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 1.70-2.65 (m, 2 H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.80 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 4.15 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> Cl), 6.75 (t, 1 H, CH), 7.85 (s, 1 H, NH)
5i	0.65-1.85 [m, 9 H, CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ], 2.20 (dt, 2 H, CH <sub>2</sub> CH), 3.85 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 4.20 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> Cl), 6.80 (t, 1 H, CH), 7.85 (s, 1 H, NH)
7j	1.29 [d, 6 H, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 1.88 (s, 3 H, b-CH <sub>3</sub> ), 2.20 (s, 3 H, a-CH <sub>3</sub> ), 4.15 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> Cl), 5.13 [sept, 1 H, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 7.90 (s, 1 H, NH)
7k	1.90 (s, 3 H, b-CH <sub>3</sub> ), 2.24 (d, 3 H, a-CH <sub>3</sub> ), 4.13 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> Cl), 5.25 (s, 2 H, OCH <sub>2</sub> ), 7.40 (s, 5 H, Ph), 7.76 (s, 1 H, NH)
7l	1.98 (s, 3 H, b-CH <sub>3</sub> ), 2.29 (d, 3 H, a-CH <sub>3</sub> ), 4.20 (s, 2 H, CH <sub>2</sub> Cl), 7.10-7.63 (m, 5 H, Ph), 7.91 (s, 1 H, NH)
8a	1.90 (s, 3 H, b-CH <sub>3</sub> ), 2.26 (d, 3 H, a-CH <sub>3</sub> ), 3.79 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 6.05 (s, 1 H, CHCl <sub>2</sub> ), 7.75 (s, 1 H, NH)
8h	1.10 (t, 3 H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 1.75-2.60 (m, 2 H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3.85 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 6.05 (s, 1 H, CHCl <sub>2</sub> ), 6.80 (t, 1 H, CH), 7.80 (s, 1 H, NH)
8i	0.55-1.75 [m, 9 H, CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ], 2.15 (dt, 2 H, CH <sub>2</sub> CH), 3.80 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 5.95 (s, 1 H, CHCl <sub>2</sub> ), 6.75 (t, 1 H, CH), 7.80 (s, 1 H, NH)

[a] Produkt-Ausb. (%), Schmp. sowie Reaktionsbedingungen s. Tab. 4. — [b] Zutropfen von **2b** in 5 ml Ethylacetat innerhalb 20 min. — [c] Trennung der (*E*)/(*Z*)-Isomeren durch MPLC: 1.81 g (*Z*)-Isomer, 83.5 mg (*E*)-Isomer. — [d] 983.0 mg (*Z*)-Isomer, 106.5 mg (*E*)-Isomer. — [e] 855.6 mg (*Z*)-Isomer, 55.7 mg (*E*)-Isomer. — [f] Zutropfen von **2b** oder **2c** in 25 ml Ethylacetat innerhalb 30 min und Zugabe von 50 mg Hydrochinon. — [g] Zugabe von 50 mg Hydrochinon. — [h] Zutropfen von **2c** innerhalb 45 min.

*N*-Benzoyl-2,3-didehydrovalin-methylester: Man erhitzt unter Rühren 1.57 g (10.0 mmol) **1a**, 1.69 g (12.0 mmol) Benzoylchlorid, 10 mg Hydrochinon und 59.7 mg (0.1 mmol) Re<sub>2</sub>S<sub>7</sub> in 5 ml Ethylacetat 18 h auf 80°C. Dann filtriert man von unlöslichen Bestandteilen ab und engt das Filtrat ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (6:1) chromatographiert und das Produkt aus Diethylether umkristallisiert; Ausb. 2.15 g (92%) farblose Kristalle, Schmp. 132°C. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.89 (s, 3 H, b-CH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 3 H, a-CH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 7.29–7.91 (m, 6 H, Ph, NH). — C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (233.3): ber. C 66.94, H 6.48, N 6.00; gef. C 66.94, H 6.59, N 6.01.

*Variation der Rhenium(VII)-Katalysatoren.* — a) *Methode A*: Man erhitzt unter Rühren 1.0 g (6.36 mmol) **1a**, 2.17 g (12.7 mmol) **2a**, 10 mg Hydrochinon und jeweils 0.0636 mmol der entsprechenden Rheniumverbindung in 5 ml Ethylacetat auf 80°C. Nach der angegebenen Reaktionszeit (Tab. 1) wird, wie unter a) bei der Darstellung von **3a** beschrieben, aufgearbeitet.

b) *Methode B*: Analog Methode A, jedoch 1.0 g (6.36 mmol) **1a** und 1.63 g (9.54 mmol) **2a** (1:1.5) und Ethylacetat mit HCl gesättigt.

*Variation der Menge an NaReO<sub>4</sub> und der Reaktionstemperatur*: Analog Methode B, aus jeweils 1.0 g (6.36 mmol) **1a**, 1.63 g (9.54 mmol) **2a**, 10 mg Hydrochinon sowie der angegebenen Katalysatormenge (Tab. 2) in 5 ml mit HCl gesättigtem Ethylacetat bei den in Tab. 2 aufgeführten Temperaturen.

Tab. 10. Umsetzung von **1** mit Cyclopropancarbonylchlorid **2d** oder den Säurechloriden **2e–g** in Gegenwart von Perrhenat-Katalysatoren (1 Mol-%, bezogen auf **1**) sowie physikalische und NMR-Daten (CDCl<sub>3</sub>, TMS als int. Standard, δ-Werte); MeCN = Acetonitril, EA = Ethylacetat

Ausgangsverbindungen		DMF g (mmol)	Solvens (ml)	Produkte <sup>[a]</sup>		
<b>1</b> g (mmol)	<b>2</b> g (mmol)			Ausb. g	Aufar- beitung	
<b>a</b> 1.57 (10.0)	<b>d</b> 2.39 (10.5)	-	EA (5) <sup>[b]</sup>	<b>9a</b> 3.08	(a)	
<b>b</b> 0.86 (5.0)	<b>d</b> 1.19 (5.25)	0.38 (5.25)	MeCN (0.5)	<b>9b</b> 1.40	(a)	
<b>c</b> 1.03 (5.0)	<b>d</b> 1.19 (5.25)	0.38 (5.25)	MeCN (5)	<b>9c</b> 1.71	(a)	
<b>g</b> 0.72 (5.0)	<b>d</b> 1.19 (5.25)	0.38 (5.25)	MeCN (5)	<b>9g</b> 1.31	(a)	
<b>h</b> 7.85 (50.0)	<b>e</b> 10.6 (52.3)	3.85 (52.5)	MeCN (50) <sup>[c]</sup>	<b>10</b> 11.5	(b)[d]	
<b>h</b> 7.85 (50.0)	<b>f</b> 7.80 (52.5)	3.85 (52.5)	MeCN (50) <sup>[c]</sup>	<b>11</b> 6.40	(b)[e]	
<b>h</b> 7.85 (50.0)	<b>g</b> 8.50 (52.9)	3.85 (52.5)	EA (50) <sup>[c]</sup>	<b>12</b> 12.1	(b)[f]	
<b>9–12</b>	Summenformel (Molmasse)	Ber. Gef.	C	H	N	Cl
<b>9a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> (320.2)	52.51 52.29	5.98 6.13	4.37 4.25	22.14 22.40	
<b>9b</b>	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> (334.2)	53.90 53.62	6.33 6.51	4.19 3.98	21.21 21.44	
<b>9c</b>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> (368.3)	58.71 58.61	5.20 5.12	3.80 3.54	19.25 19.27	
<b>9g</b>	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> (306.2)	51.00 50.79	5.60 5.66	4.57 4.29	23.16 23.11	
<b>10</b>	C <sub>17</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>3</sub> (295.4)	69.12 68.91	9.89 10.16	4.74 4.36		
<b>11</b>	C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> (241.3)	64.70 63.70	9.61 10.16	5.80 6.25		
<b>12</b>	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> S (253.3)	56.90 56.80	5.97 5.86	5.53 5.66	12.66 (S) 12.63 (S)	
<b>9a</b>	1.27 und 1.29 (je s, 3 H, CH <sub>3</sub> ), 1.85 (s, 3 H, b-CH <sub>3</sub> ), 2.16 (s, 3 H, a-CH <sub>3</sub> ), 2.30-2.40 (dd, 1 H, Cyclopropyl-H), 2.45-2.50 (d, 1 H, Cyclopropyl-H), 3.76 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 6.46 (d, 1 H, CHCl <sub>2</sub> ), 6.69 (s, 1 H, NH)					
<b>9b</b>	1.27 und 1.30 (je s, 3 H, CH <sub>3</sub> ), 0.77-2.38 (m, 9 H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , Cyclopropyl-H), 3.80 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 6.43 (d, 1 H, CHCl <sub>2</sub> ), 6.73 (t, 1 H, CH), 6.97 (s, 1 H, NH)					
<b>9c</b>	1.23 und 1.25 (je s, 3 H, CH <sub>3</sub> ), 2.25-2.35 (dd, 1 H, Cyclopropyl-H), 2.40-2.50 (d, 1 H, Cyclopropyl-H), 3.85 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 6.35 (d, 1 H, CHCl <sub>2</sub> ), 7.15-7.65 (m, 7 H, Ph, CH, NH)					
<b>9g</b>	1.25 und 1.28 (je s, 3 H, CH <sub>3</sub> ), 1.48-2.20 (m, 2 H, Cyclopropyl-H), 1.76 (d, 3 H, CH <sub>3</sub> ), 3.77 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 6.42 (d, 1 H, CHCl <sub>2</sub> ), 6.80 (q, 1 H, CH), 7.32 (s, 1 H, NH)					
<b>10</b>	0.70-1.75 [m, 15 H, CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> ], 1.65-2.50 (m, 6 H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> , OCH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 3.60 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 4.60-5.20 (m, 2 H, CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 5.40-6.05 (m, 1 H, CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 6.30 (t, 1 H, CH), 9.1 (s, 1 H, NH)					
<b>11</b>	0.65-2.35 [m, 18 H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> , CCH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ], 3.75 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 6.65 (t, 1 H, CH), 7.15 (s, 1 H, NH)					
<b>12</b>	1.05 (t, 3 H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 1.65-2.55 (m, 2 H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 3.75 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> ), 3.90 (s, 2 H, OCH <sub>2</sub> ), 6.85-7.50 (m, 5 H, Thiophen-H, CH, NH)					

[a] Produkt-Ausb. (%), Schmp. sowie Reaktionsbedingungen s. Tab. 5 und 6. — [b] Zutropfen von **2d** in 5 ml Ethylacetat innerhalb 30 min. — [c] Zugabe von 50 mg Hydrochinon. — [d] Aufarbeitung analog (b), anschließend Kugelrohrdestillation bei 200–250°C/0.04 Torr. — [e] Aufarbeitung analog (b), anschließend Kugelrohrdestillation bei 100–150°C/0.04 Torr. — [f] Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit 50 ml Ethylacetat verdünnt und mit 100 ml 0.5 M Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, anschließend Aufarbeitung analog (b).

*N*-Benzoyloxycarbonyl-2,3-didehydroaminosäure-methylester **3b–e**. — *Methode C*: Zu einer Lösung von **2a**, NaReO<sub>4</sub> (1 Mol-%, bezogen auf **1**) und jeweils 10 mg Hydrochinon in je 5 ml mit HCl gesättigtem Ethylacetat tropft man bei 80°C unter Rühren innerhalb 10–20 min die Lösung von **1** in jeweils 5 ml HCl-freiem Ethylacetat und rührt noch 1 h. Dann wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (7:3) chromatographiert.

*Umsetzungen von 1f mit 2a zu 1,2-Dihydro-2-methylpyridin-2,4,6-tricarbonsäure-trimethylester (4).* — a) Analog Methode C unter Zugabe von 20 mg Hydrochinon, 1 Mol-% des Katalysators, bezo-

gen auf **1f**, und Zutropfen von **1f** in 40 ml HCl-freiem Ethylacetat innerhalb 1 h; Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (7:3), Aufnehmen in heißem Ethylacetat und Zugeben von Petrolether bis zur Trübung und Kristallisation bei  $-10^{\circ}\text{C}$ , Schmp.  $107^{\circ}\text{C}$ .

b) Analog Methode A, B unter Zugabe von 10 mg Hydrochinon und 1 Mol-% des Katalysators, bezogen auf **1f**; Aufarbeitung wie unter a).

*2-(Chloracetyl)amino-2-propensäure-methylester (5f)*: Man gibt unter starkem Rühren bei Raumtemp. zu einer Lösung von 645.6 mg (5.0 mmol) **1f**, 383.8 mg (5.25 mmol) Dimethylformamid (DMF) und 13.7 mg (0.05 mmol)  $\text{NaReO}_4$  in 5 ml Acetonitril 592.9 mg (5.25 mmol) **2b**. Nach 3stdg. Rühren (keine Gasentwicklung mehr) engt man i.Vak. ein, nimmt den Rückstand in Ethylacetat auf, schüttelt den Extrakt mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung bis zum Ausbleiben der  $\text{CO}_2$ -Entwicklung aus, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet mit Magnesiumsulfat, engt ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (9:1); Ausb. 539.0 mg (60.7%). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.77$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.13 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 6.06 (d,  $J = 2$  Hz, 1H, CH), 6.70 (s, 1H, CH), 7.83 (s, 1H, NH). —  $\text{C}_6\text{H}_8\text{ClNO}_3$  (177.6): ber. C 40.58, H 4.54, N 7.89, Cl 19.96; gef. C 40.43, H 4.32, N 7.91, Cl 20.01.

*Umsetzungen von 1 mit den Acylierungsmitteln 2b–g.* — *Allgemeines*: Zu einer Lösung von **1**, dem Katalysator (jeweils 1 Mol-%, bezogen auf **1**), DMF und Hydrochinon im angegebenen Lösungsmittel und Volumen wird bei der entsprechenden Temperatur (Tab. 4–6) unter starkem Rühren das Acylierungsmittel entweder in einer Portion zugegeben oder gelöst im angegebenen Lösungsmittel zugetropft. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen, die organische Phase mit 0.5 M Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen wird der Rückstand an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (9:1) chromatographiert (a) oder mit *n*-Pentan zur Kristallisation gebracht (b).

[1] 15. Mitteilung: F. Effenberger, H. Isak, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 553–559.

[2] F. Effenberger, J. Kühlwein, K. Drauz (Degussa AG), Ger. DE 3,508,564, **1986**; *Chem. Abstr.* **1987**, *107*, 154750j.

[3] [3a] J. Kühlwein, Diplomarbeit, Univ. Stuttgart, **1983**. — [3b] J. Kühlwein, Teil der Dissertation, Univ. Stuttgart, **1986**. — [3c] Aminosäuretransformationen, 12. — 11. Mitteilung: A. Fi-

scher, A. S. Bommaricus, K. Drauz, C. Wandrey, *Biocatalysis* **1993**, im Druck.

- [4] [4a] U. Schmidt, J. Häusler, E. Öhler, H. Poisel, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1979**, *37*, 251–327. — [4b] U. Schmidt, A. Lieberknecht, J. Wild, *Synthesis* **1984**, 53–60. — [4c] U. Schmidt, A. Lieberknecht, J. Wild, *Synthesis* **1988**, 159–172.
- [5] [5a] C. H. Stammer, *Chem. Biochem. Amino Acids, Pept., Proteins*, **1982**, *6*, 33–74. — [5b] K. Noda, Y. Shimohigashi, N. Izumiya in *The Peptides*, Bd. 5 (Hrsg.: E. Gross), Academic Press, New York, **1983**, S. 285–339. — [5c] C. H. Stammer, *NIDA Res. Monogr.* **1986**, *69*, 148–156; *Chem. Abstr.* **1987**, *106*, 102652p.
- [6] [6a] J. S. Kahan, F. M. Kahan, O. E. Stapley, R. T. Goegelman, S. Hernandez (Merck and Co., Inc.), US-Pat. 3,950,357, **1976**; *Chem. Abstr.* **1976**, *85*, 92190t. — [6b] F. M. Kahan, H. Kropp (Merck and Co., Inc.), Eur. Pat. Appl. 28,778, **1981**; *Chem. Abstr.* **1981**, *95*, 192377j.
- [7] [7a] U. Schöllkopf, F. Gerhart, R. Schröder, D. Hoppe, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *766*, 116–129. — [7b] T. Moriya, K. Matsumoto, M. Miyoshi, *Synthesis* **1981**, 915–917. — [7c] D. Hoppe, R. Follmann, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 3062–3078. — [7d] T. Seethaler, G. Simchen, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 11–17.
- [8] [8a] F. Effenberger, T. Beißwenger, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 210; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 203. — [8b] F. Effenberger, T. Beißwenger, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1497–1512.
- [9] G. Wulff, H. J. Lindner, H. Böhnke, A. Steigel, H. T. Klinken, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 527–531.
- [10] S. Patai, *The Chemistry of Acyl Halides*, Interscience London, **1972**, S. 219.
- [11] [11a] H. K. Hall, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2717–2719. — [11b] H. Bredereck, R. Gompper, K. Klemm, H. Rempfer, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 837–849. — [11c] L. M. Litvinenko, G. D. Titskii, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1966**, *166*, 366–369. — [11d] R. R. Koganty, M. B. Shambhu, G. A. Digenis, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4511–4514.
- [12] M. Bergmann, F. Stern, *Liebigs Ann. Chem.* **1926**, *448*, 20–31.
- [13] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567–2568.
- [14] W. Steglich, H.-G. Batz, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 83; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 75.
- [15] [15a] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Mol. Catal.* **1983**, *19*, 159–169. — [15b] M. Inoue, K. Ohta, N. Ishizuka, S. Enomoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 3371–3376. — [15c] I. Ojima, *Pure Appl. Chem.* **1984**, *56*, 99–110. — [15d] H. B. Kagan, *Asymmetric Synth.* **1985**, *5*, 1–39. — [15e] H. Brunner, *Synthesis* **1988**, 645–654.
- [16] [16a] C. Shin, Y. Chigira, M. Masaki, M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 191–193. — [16b] C. Shin, Y. Sato, M. Hayakawa, M. Kondo, J. Yoshimura, *Heterocycles* **1981**, *16*, 1573–1578.
- [17] [17a] A. Srinivasan, K. D. Richards, R. K. Olsen, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 891–894. — [17b] C. Shin, M. Hayakawa, T. Suzuki, A. Ohtsuka, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 550–554.
- [18] [18a] T. Beißwenger, Dissertation, Univ. Stuttgart, **1981**. — [18b] G. Zoller, Dissertation, Univ. Stuttgart, **1981**.

[162/93]