

PhBr 34.66 g (92 mmol) (2) ergibt; Subl. 100 °C/Hochvak., Fp=152°C.

Zur Synthese von (3) werden 10.5 mmol ROAg (aus AgNO₃ und RONa in Wasser, getrocknet im Hochvak.) mit 10.0 mmol (2) in 10 ml THF 6 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Man filtriert von AgBr ab, zieht das Solvens ab, gibt 10 ml Pentan zum ölichen Rückstand und filtriert von Ungelöstem ab. Aus Pentan kristallisieren die Ester (3) mit ca. 90 % Ausbeute aus; Fp=63 (3a), <0 (3b), 29 (3c), 89°C (3d).

Zur Synthese von (4) tropft man 5 mmol LiBu in Hexan zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 5 mmol (3) in 30 ml Pentan. Man filtriert – gegebenenfalls nach Einengen der Lösung – reines (4a-c) bei -78°C ab. (4d) wurde nicht isoliert.

Eingegangen am 2. März 1977 [Z 693]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 62139-73-5 / (2): 62139-74-6 / (3a): 62139-75-7 / (3b): 62139-76-8 / (3c): 62139-77-9 / (3d): 62182-97-2 / (4a): 62139-78-0 / (4b): 62139-79-1 / (4c): 62139-80-4 / (4d): 62139-56-4 / (5): 54008-64-9 / (6): 62139-57-5 / (7): 62139-58-6 / (8): 2954-84-9 / (9): 62139-59-7 / (Me₃Si)₂Cr₂: 29955-10-0 / PhMe₂SiCl: 768-33-2 / Ph₂P(O)OAg: 62139-60-0 / (PhO)P(O)OAg: 62139-61-1 / (PhO)₂P(O)OAg: 22350-95-4 / TosOAg: 16836-95-6 / 2,3-Dimethylbutadien: 513-81-5 / Me₃Si—N=N—SiMe₃: 13436-03-8.

- [1] Ungesättigte Siliciumverbindungen, 1. Mitteilung. Zugleich 40. Mitteilung über Verbindungen des Siliciums und seiner Gruppenhomologen. – 39. Mitteilung: N. Wiberg, G. Hübner, Z. Naturforsch. B31, 1317 (1976).
- [2] Erste Versuche: W. Schlenk, J. Remming, Justus Liebigs Ann. Chem. 394, 221 (1912); vgl. hierzu: F. S. Kipping, J. Chem. Soc. 1927, 104.
- [3] N. S. Nametkin, V. M. Vdovin, L. E. Guselnikov, V. I. Zar'yalov, Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim. 1966, 584; L. E. Guselnikov, M. C. Flowers, Chem. Commun. 1967, 864.
- [4] a) L. E. Guselnikov, N. S. Nametkin, V. M. Vdovin, Acc. Chem. Res. 8, 18 (1975); zit. Lit.; b) A. G. Brook, J. W. Harris, J. Am. Chem. Soc. 98, 3381 (1976); H. Sakurai et al., ibid. 98, 7453 (1976); O. L. Chapman et al., ibid. 98, 7844 (1976); M. Ishikawa, T. Fuchikami, M. Kumada, J. Organomet. Chem. 118, 139, 155 (1976); c) C. M. Golini, R. D. Bush, L. H. Sommer, J. Am. Chem. Soc. 97, 7371 (1975); zit. Lit.
- [5] N. Wiberg, Angew. Chem. 83, 379 (1971); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 10, 374 (1971).
- [6] N. Wiberg, H. J. Pracht, J. Organomet. Chem. 40, 289 (1972); zit. Lit.
- [7] Außer (1) entsteht u. a. das auch auf anderem Wege zugängliche Bis(trimethylsilyl)diazomethan (Me₃Si)₂C=N=N; vgl. D. Seyerth, Th. C. Flood, J. Organomet. Chem. 29, C25 (1971).
- [8] D. Seyerth, R. L. Lambirth jr., E. M. Hanson, J. Organomet. Chem. 24, 647 (1970).
- [9] Anmerkung bei der Korrektur (6. 4. 77): Auch Benzophenon als Beispiel einer Carbonylverbindung reagiert mit (1) unter Bildung eines ab 80°C thermolabilen [2+2]-Cycloaddukts.

Einfache Synthese von α,β -Dehydroaminosäureestern^{[[**]]}

Von Ulrich Schmidt und Elisabeth Öhler^[*]

Professor Hans Nowotny gewidmet

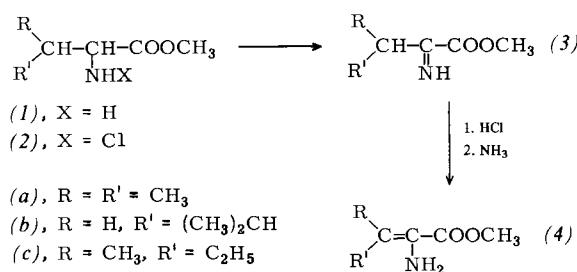
α,β -Dehydroaminosäureester (4) fungieren als Komponenten antibiotischer Peptide und als Zwischenstufen bei Biosynthesen^[2]. Eine Methode für die Herstellung der Ester (4) geht von *tert*-Butoxycarbonylaminosäureestern aus^[3,4]. Die mit (4) tautomeren α -Iminosäureester (3) sind durch *N*-Chlor-

[*] Prof. Dr. U. Schmidt, Dr. E. Öhler
Organisch-chemisches Institut der Universität
Währinger Straße 38, A-1090 Wien 9 (Österreich)

[**] Dehydroaminosäuren, 9. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Österreich unterstützt.
– 8. Mitteilung: [1]. Zugleich: Aminosäuren und Peptide, 22. Mitteilung.
– 21. Mitteilung: [1].

rierung/Dehydrochlorierung von α -Aminosäureestern (1) zugänglich^[4,5]. Eine Umlagerung der α -Iminoverbindungen (3) in die Ester (4) wurde bisher nicht beobachtet. Allerdings erhält man bei der Dehydrochlorierung von *N*-(Chlor)phenylalaninester ausschließlich den thermodynamisch stabileren Ester (α -Aminozimtsäureester)^[4].

Wir fanden nun, daß sich die α -Iminosäureester (3) bei tiefer Temperatur mit Chlorwasserstoff in die Hydrochloride der α,β -Dehydroaminosäureester (4)-HCl umlagern lassen. Die Ester (4) können aus den Hydrochloriden mit Ammoniak freigesetzt werden. Bei der genannten Reaktionsfolge ist es nicht nötig, die α -Iminosäureester (3) zu isolieren. Nach der Dehydrochlorierung der *N*-Chlorverbindungen (2) werden sie in der Reaktionslösung direkt umgelagert. α,β -Dehydrovalinmethylester (4a), -leucinmethylester (4b) und -isoleucinmethylester (4c) sind auf diesem Weg leicht zugänglich.



Arbeitsvorschrift

α,β -Dehydroaminosuremethylester (4): Zu einer eisgekühlten Lösung von 10 mmol Aminosuremethylester (1) in 20 ml wasserfreiem Ether tropft man unter Lichtausschluß und Rühren 1 Äquivalent *tert*-Butylhypochlorit^[6]. Nach 30 min wird der Ether im Vakuum entfernt. Eine Lösung des Rückstands in 50 ml Chloroform wird nacheinander rasch mit 10 ml 0.5 N Salzsäure und 10 ml Wasser gewaschen und bei 0°C kurz über Na₂SO₄ getrocknet. Nach vollständigem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man den nahezu reinen *N*-Chloraminosuremethylester (2).

In eine Lösung von 10 mmol (2) in 80 ml wasserfreiem Ether wird bei Raumtemperatur rasch und unter kräftigem Rühren eine Lösung von 1.52 g (10 mmol) Diazabicyclo-[5.4.0]undecen (DBU) in 20 ml wasserfreiem Ether getropft. Nach 30 min wird auf 0°C gekühlt und danach von DBU-HCl abgesaugt. Die etherische Lösung des rohen Iminosäureesters (3) wird bei -70°C unter kräftigem Rühren mit 11 ml einer 1 N Lösung von Chlorwasserstoff in wasserfreiem Ether versetzt. Nach 15 min wird die Lösung weitere 6 h bei 0°C gerührt, anschließend 15 h bei -20°C aufbewahrt und danach im Vakuum zur Trockene eingeengt. Das zurückbleibende (4)-HCl wird mehrfach mit wasserfreiem Ether digeriert und rasch abgesaugt. Zur Freisetzung von (4) löst man das kristalline (4)-HCl in 50 ml wasserfreiem Chloroform und leitet unter Eiskühlung 10 min trockenes NH₃ durch, saugt vom Ammoniumchlorid ab und engt im Vakuum ein. Der ölige Rückstand wird im Kugelrohr bei 11 mm und einer Luftbadtemperatur von ca. 110°C destilliert. – (4a)^[3]: Ausb. 80% bez. auf (1a); (4b)^[4]: Ausb. 63% bez. auf (1b). ¹H-NMR (CDCl₃): kein Hinweis auf das Vorliegen von *cis-trans*-Isomeren; δ = 1.06 (d, 6H); 2.43 (m, 1H); 3.22 (br. s, 2H); 3.76 (s, 3H); 5.41 (d, 1H) (daneben sind die Signale von ca. 10% (3b) zu erkennen). – (4c): Ausb. 75% bez. auf (1c). ¹H-NMR (CDCl₃): (zeigt die Signale von Z- und E-Isomer im Verhältnis von etwa 1:1): δ = 1.02 und 1.04 (t, 3H); 1.74 und 2.02 (s, 3H); 2.12 und 2.46 (q, 2H); 3.40 (br. s, 2H); 3.76 (s, 3H).

Eingegangen am 19. Januar 1977 [Z 662a]

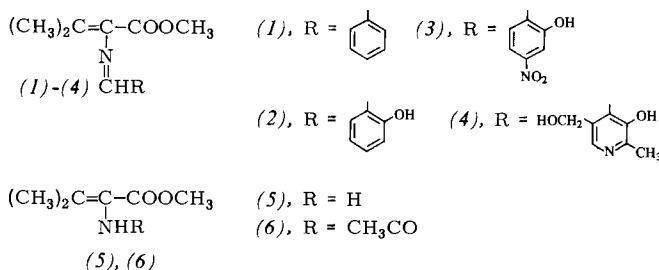
CAS-Registry-Nummern:
 (1a): 4070-48-8 / (1b): 2666-93-5 / (1c): 2577-46-0 / (2a): 62125-88-6 /
 (2b): 55739-09-8 / (2c): 62125-89-7 / (4a): 10409-27-5 /
 (4a)-HCl: 53267-36-0 / cis-(4b): 62125-90-0 / cis-(4b)-HCl: 62125-91-1 /
 trans-(4b): 62125-92-2 / trans-(4b)-HCl: 62125-93-3 /
 cis-(4c): 62125-94-4 / cis-(4c)-HCl: 62125-95-5 / trans-(4c): 62125-96-6 /
 trans-(4c)-HCl: 62125-97-7.

- [1] H. Poisel, Chem. Ber., 110, 948 (1977).
- [2] Vgl. H. Poisel, U. Schmidt, Chem. Ber. 108, 2547 (1975); B. W. Bycroft, Nature 224, 595 (1969); zit. Lit.
- [3] H. Poisel, U. Schmidt, Angew. Chem. 88, 295 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 294 (1976).
- [4] H. Poisel, Chem. Ber. 110, 942 (1977). – Ältere Synthese des Dehydrovalinesters aus dem entsprechenden α -Nitro- α , β -dehydrocarbonsäuremethylester: C. Shin, M. Masaki, M. Ohta, J. Org. Chem. 32, 1860 (1967). Bei der analogen Synthese des Dehydroleucinesters [C. Shin, M. Masaki, M. Ohta, Bull. Chem. Soc. Jpn. 43, 3219 (1970)] erwies sich die Nitrovorstufe als schwierig zugänglich, das Produkt wurde nur ungenügend charakterisiert.
- [5] H. Poisel, U. Schmidt, Chem. Ber. 108, 2547 (1975). – α -Imino-isovaleriansäureester aus α -Oxo-isovaleriansäureester und Phosphanimid: C. Shin, M. Masaki, M. Ohta, Bull. Chem. Soc. Jpn. 44, 1657 (1971).
- [6] Ein Überschuß von *tert*-Butylhypochlorit ist unbedingt zu vermeiden, da die *N*-Chlorverbindung (2) sehr leicht zur *N,N*-Dichlorverbindung weiterreagiert, deren Anwesenheit den Reaktionsverlauf erheblich stört.

Doppelbindungsaktivierung in Dehydroaminoäuren: Ein Modell pyridoxalhaltiger Enzyme in Eliminierungs-Additions-Reaktionen^{**}

Von Ulrich Schmidt und Erhard Prantz[†]

Als Zwischenstufe bei Eliminierungs- und Austauschreaktionen an pyridoxalhaltigen Enzymen^[2] im Aminosäuremetabolismus wird vielfach *N*-Pyridoxylidenaminoacrylsäure angenommen^[3]. Kurzlebige Zwischenstufen in pyridoxalhaltigen Enzymen mit einer Absorption bei 455–470 nm wurden als *N*-Pyridoxylidenaminoacrylsäure gedeutet^[3]. Es war uns bisher nicht möglich, Derivate dieser Säure herzustellen, um sie in biomimetische Versuche einzusetzen. Auch einfachere Modelle wie *N*-Salicylidenedaminoacrylsäure-Derivate konnten nicht durch β -Eliminierung aus substituierten Serinen und Cysteinen gewonnen werden^[4].



Im Rahmen unserer Synthesen von Dehydroaminoäure-Derivaten mit freier Aminogruppe^[1, 5] gelang es nun, Dehydrovalinester direkt mit Benzaldehyd, Salicylaldehyd, 4-Nitrosalicylaldehyd und Pyridoxal zu den Schiff-Basen (1) bis (4) zu kondensieren. Diese Verbindungen sind instruktive Modelle für die hohe Reaktionsfähigkeit der *N*-Pyridoxylidenaminoacrylsäure. Die überragende Reaktivität der *o*-hydroxyl-substituierten Verbindungen (2) bis (4) konnte bei Additionsreaktionen mit Phenylmethanithiol demonstriert werden:

[*] Prof. Dr. U. Schmidt, Mag. E. Prantz
Organisch-chemisches Institut der Universität
Währinger Straße 38, A-1090 Wien (Österreich)

[**] Dehydroaminoäuren, 10. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Österreich unterstützt.
– 9. Mitteilung [1]. – Zugleich: Aminosäuren und Peptide, 23. Mitteilung.
– 22. Mitteilung: [1].

In 0.2 M ethanolischer Lösung in Gegenwart eines mols Diazabicycloundecens als Katalysator addieren Dehydrovalinmethylester (5)^[5], *N*-Acetyldehydrovalinmethylester (6)^[6] und *N*-Benzylidenedehydrovalinmethylester (1) nur sehr träge Phenylmethanithiol. Nach 1 h sind erst 10–15 % umgesetzt. Die Additionsreaktion an die *o*-hydroxyl-substituierten Schiff-Basen (2) und (3) ist dagegen schon nach 10 min zu etwa 50 % abgelaufen, und nach 1 h sind ca. 85–90 % umgesetzt.

Die Pyridoxylidenverbindung (4) kann wegen ihrer Schwerlöslichkeit in diese Versuchsreihe nicht einbezogen werden. In 0.02 M Lösung jedoch sind die Salicylidenederivate (2) und (3) nach 20 min zu 30%, die Pyridoxylidenverbindung (4) schon zu 50 % umgesetzt.

Diese Fakten zeigen, daß die Einführung von Elektronenacceptoren(Nitrogruppe) und auch der Übergang zum elektronenärmeren Pyridinsystem (Pyridoxylidenverbindung) die Reaktion nicht sehr wesentlich beschleunigen. Die signifikante Steigerung der Additionsfähigkeit im Aminoacrylsystem ist der *o*-Hydroxylgruppe zuzuschreiben.

Arbeitsvorschrift

N-Salicylidenedehydrovalinmethylester (2): Aus einer Lösung von 1.29 g (0.01 mol) Dehydrovalinmethylester (5) und 1.22 g Salicylaldehyd in 50 ml wasserfreiem Benzol wird mit einem Wasserabscheider das gebildete Reaktionswasser azeotrop abdestilliert. (Verfolgung des Reaktionsfortschrittes dünn-schichtchromatographisch; Kieselgel/Chloroform. R_f von (2): 0.7.) Wenn dünn-schichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr zu erkennen ist, wird nach Abdestillieren des Benzols der Rückstand im Kugelrohr bei einer Badtemperatur von 140°C im Hochvakuum destilliert. Ausb. 1.75 g (75%), gelbes Öl, das im Kühlschrank kristallisiert (Schmelztemperatur 20–25°C). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =2.00 (s mit Dublettcharakter, 6H); 3.8 (s, 3H); 6.78–7.44 (m, 4H); 8.06 (s, 1H); 10.26 (br. s, 1H).

(1): Hellgelbes Öl, Ausb. 72%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =1.98 (s, 3H); 2.08 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 7.2–7.9 (m, 5H); 8.12 (s, 1H).

(3): F_p =156°C aus Benzol/Petrolether, Ausb. 82 %. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =2.08 (s, 6H); 3.88 (s, 3H); 7.2–7.76 (m, 3H); 8.36 (s, 1H); 11.06 (s, 1H).

N-Pyridoxylidenmethylester (4): Eine Lösung von 1.29 g Dehydrovalinmethylester (5) und 2.04 g Pyridoxalhydrochlorid in 150 ml Methanol wird 2 h bei 50°C gerührt. Schon nach ca. 1/2 h beginnt das Hydrochlorid von (4) auszufallen. Man engt auf 50 ml ein, filtriert, wäscht mit wasserfreiem Ether und trocknet im Vakuum (Ausb. 1 g, 32 %). Die Suspension des Hydrochlorids in Dichlormethan wird zweimal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und zweimal mit Wasser durchgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand liefert aus Benzol umkristallisiert 0.87 g gelbe Kristalle vom F_p =148°C (Zers.). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =2.06 (s, 3H); 2.10 (s, 3H); 2.52 (s, 4H); 3.84 (s, 3H); 7.76 (s, 2H); 7.87 (s, 1H); 8.8 (s, 1H); 13.26 (br. s, 1H). UV ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} =218, 295 nm; nach Zugabe von Aluminiumnitrat erscheint ein schwaches Maximum bei 485 nm, dessen Extinktion mit der Zeit zunimmt.

Eingegangen am 19. Januar 1977 [Z 662b]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 62125-73-9 / (2): 62125-74-0 / (3): 62125-75-1 / (4): 62125-76-2 /
 (4)-HCl: 62125-77-3 / (5): 10409-27-5 / (6): 39239-88-8 /
 Benzaldehyd: 100-52-7 / Salicylaldehyd: 90-02-8 /
 4-Nitrosalicylaldehyd: 2460-58-4 / Pyridoxal: 66-72-8 /
 Phenylmethanithiol: 100-53-8.

[1] U. Schmidt, E. Öhler, Angew. Chem. 89, 344 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, Nr. 5 (1977).