

## Synthese chiraler $\gamma,\delta$ -ungesättigter Aminosäuren durch asymmetrische Ester-Enolat-Claisen-Umlagerung\*\*

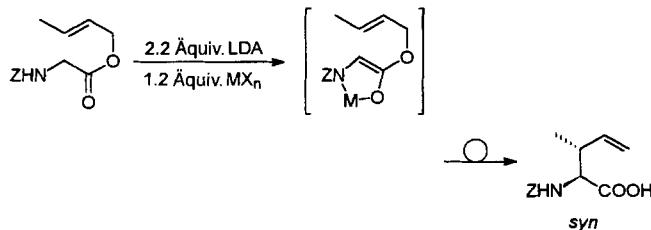
Uli Kazmaier\* und Achim Krebs

Der Synthese  $\gamma,\delta$ -ungesättigter Aminosäuren wird seit geraumer Zeit großes Interesse entgegengebracht, denn einige dieser auch natürlich vorkommenden Aminosäuren<sup>[1]</sup> zeigen ausgeprägte antibiotische Aktivität und können als Enzyminhibitoren eingesetzt werden<sup>[2]</sup>. Vom Synthesestandpunkt aus sind diese ungesättigten Aminosäuren ebenfalls hochinteressant, da durch Funktionalisierung der Doppelbindung leicht komplexe Verbindungen aufgebaut werden können<sup>[3]</sup>. Neben den elektrophilen und nucleophilen Allylierungen<sup>[4]</sup> sind vor allem die sigmatropen Umlagerungen sehr gut zur stereoselektiven Einführung der ungesättigten Seitenkette geeignet<sup>[5]</sup>.

Bereits 1975 beschrieben Steglich et al. die thermische Claisen-Umlagerung von *N*-Benzoyl- $\alpha$ -Aminosäureylestern unter dehydratisierenden Bedingungen über ein intermedier gebildetes 5-Allyloxazol<sup>[6]</sup>. Da die [3,3]-sigmatrope Umlagerung wegen ihres hochgeordneten Übergangszustandes hoch diastereoselektiv abläuft, fand diese elegante Methode zahlreiche Anwendungen, vor allem zur Synthese  $\alpha$ -alkylierter Aminosäuren<sup>[7]</sup>. Die Ireland-Claisen-Umlagerung<sup>[8]</sup> von Aminosäureylestern wurde 1982 von Bartlett et al. eingehend untersucht<sup>[9]</sup>. Führt man die Umlagerung mit Estern chiraler Allylkohole durch, so erhält man unter Chiralitätstransfer optisch aktive Aminosäuren. Ähnlich gute Ergebnisse erhält man auch bei der Umlagerung chiraler Allylamide<sup>[10]</sup>.

Obwohl in den letzten Jahren auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse große Fortschritte erzielt wurden, gibt es bis heute keine asymmetrischen katalytischen Varianten der [3,3]-sigmatropen Umlagerung. Yamamoto et al. berichteten erstmals über eine Lewis-Säure-katalysierte asymmetrische Claisen-Umlagerung von Allyl-Vinyl-Ethern unter Verwendung chiraler Aluminiumkomplexe<sup>[11]</sup>. Eine interessante asymmetrische Boronolat-Variante der Claisen-Umlagerung wurde wenig später von Corey et al. beschrieben<sup>[12]</sup>.

Wir berichteten kürzlich über eine neue Variante der Ester-Enolat-Claisen-Umlagerung, die über chelatverbrückte Ester-enolate erfolgt (Schema 1)<sup>[13]</sup>. Wegen der durch die Chelatisierung fixierten Enolat-Geometrie verläuft die Umlagerung hoch diastereoselektiv, wobei der sesselförmige Übergangszustand deutlich bevorzugt ist. Die Umlagerung kann gleichermaßen auf



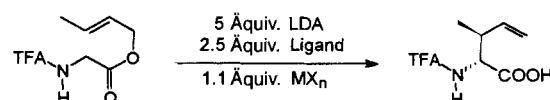
Schema 1. Chelatverbrückte Ester-Enolat-Claisen-Umlagerung. Z = Benzyloxy-carbonyl, LDA = Lithiumdiisopropylamid.

[\*] Dr. U. Kazmaier, Dipl.-Chem. A. Krebs  
Organisch-chemisches Institut der Universität  
Im Neuenheimer Feld 270, D-69120 Heidelberg  
Telefax: Int. + 6221/564205

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Der Bayer AG sowie Herrn Prof. G. Helmchen, Heidelberg, danken wir ebenfalls für die großzügige Unterstützung.

acyclische und cyclische Allylester<sup>[14]</sup> angewendet werden und läßt sich sogar auf Peptide übertragen<sup>[15]</sup>. Damit können nachträglich ungesättigte Seitenketten in Peptide eingeführt werden. Neben der höheren Reaktivität der Chelat-Enolate, im Vergleich zu den entsprechenden Silyketenacetalen, und der Fixierung der Enolat-Geometrie hat die von uns untersuchte Chelat-Enolat-Claisen-Umlagerung den Vorteil der Koordination chiraler Liganden an das chelatisierte Metallzentrum.

Wir berichten nun über die erste asymmetrische Ester-Enolat-Claisen-Umlagerung chelatverbrückter Enolate in Gegenwart chiraler zweizähniger Liganden. Als Standardreaktion wurde die Umlagerung von *N*-Trifluoracetylglycincrotylester<sup>[16]</sup> untersucht (Schema 2) und der Einfluß der eingesetzten Metallsalze und Liganden geprüft. Einige der Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt.



Schema 2. Umlagerung von *N*-Trifluoracetylglycincrotylester.

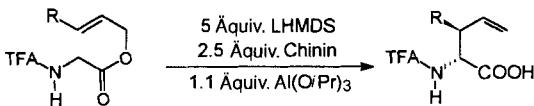
Tabelle 1. Umlagerung von *N*-Trifluoracetylglycincrotylester in Gegenwart verschiedener Liganden und Metallsalze MX<sub>n</sub> (siehe Schema 2).

| Ligand           | MX <sub>n</sub>                | Ausb. [%] | ds [a] [%] | ee [a] [%] | Konf. [b]                 |
|------------------|--------------------------------|-----------|------------|------------|---------------------------|
| (S)-Valinol      | Al(O <i>i</i> Pr) <sub>3</sub> | 73        | 97         | 4          | (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| (-) -Ephedrin    | Al(O <i>i</i> Pr) <sub>3</sub> | 70        | 96         | 27         | (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ) |
| (+) -Ephedrin    | Al(O <i>i</i> Pr) <sub>3</sub> | 72        | 96         | 27         | (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| (-) -Norephedrin | Al(O <i>i</i> Pr) <sub>3</sub> | 56        | 96         | 24         | (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| Chinin           | ZnCl <sub>2</sub>              | 95        | 90         | 10         | (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| Chinin           | MgCl <sub>2</sub>              | 98        | 91         | 69         | (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| Chinin           | CaCl <sub>2</sub>              | 73        | 96         | 65         | (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| Chinin           | Al(O <i>i</i> Pr) <sub>3</sub> | 70        | 98         | 86         | (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |

[a] Verhältnis bestimmt durch GC (Chira-Si-(L)-Val). [b] Konfiguration bestimmt nach katalytischer Hydrierung und Korrelation mit den natürlich auftretenden Stereoisomeren von Isoleucin.

Es zeigte sich, daß auch für die asymmetrische Variante der Chelat-Enolat-Claisen-Umlagerung eine Vielzahl von Metallsalzen eingesetzt werden kann, wobei die besten Ergebnisse mit Aluminiumisopropoxid erzielt werden. Bei Verwendung von Chlortitantriisopropoxid und Titantetraisopropoxid liegen sowohl die Selektivitäten als auch die Ausbeuten deutlich niedriger, wobei vor allem die schlechteren Ausbeuten auf partielle Umesterungsreaktionen zurückzuführen sind. Unter den zweizähnigen Liganden haben sich besonders die Aminoalkohole bewährt, während Diole und Diamine keine signifikante Induktion aufweisen. Die mit Abstand besten Resultate, sowohl was die Diastereoselektivität als auch was die Enantioselektivität betrifft, werden mit den Chinchona-Alkaloiden erhalten. So ergeben die Umlagerungen in Gegenwart von Chinin die  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Aminosäuren in sehr hohen Ausbeuten und Enantiomerüberschüssen. Die höchste Enantioselektivität wird in diesem Falle bei Verwendung von 2–3 Äquivalenten Chinin erhalten. Daher wurde die Umlagerung einer Reihe weiterer Allylester in Gegenwart von 2.5 Äquivalenten Chinin und Chinnitin untersucht (Schema 3, Tabelle 2). Als Base wurde Lithiumhexamethyldisilazid (LHMDS) verwendet, da hierdurch die Ausbeuten nochmals deutlich gesteigert werden konnten.

In allen untersuchten Fällen war die Diastereoselektivität (98 % ds) deutlich höher als bei Umlagerungen ohne Zusatz von Ligand<sup>[13]</sup>. Dies gilt auch für die Ausbeuten. Das Chinin ko-



Schema 3.

Tabelle 2. Umlagerung diverser *N*-Trifluoracetylglycinylester (siehe Schema 3).

| Ligand   | R                                 | Ausb.<br>[%] | ds [a]<br>[%] | ee [a]<br>[%] | Konf.   |
|----------|-----------------------------------|--------------|---------------|---------------|---------|
| Chinin   | H                                 | 92           | —             | 80            | (2R)    |
| Chinin   | CH <sub>3</sub>                   | 98           | 98            | 86            | (2R,3S) |
| Chinin   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | 88           | 98            | 88            | (2R,3S) |
| Chinin   | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>     | 87           | 98            | 80            | (2R,3S) |
| Chinin   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 72           | 98            | 88            | (2R,3S) |
| Chinin   | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | 66           | 98            | 90            | (2R,3R) |
| Chinin   | Ph                                | 97           | 98            | 79            | (2R,3R) |
| Chinidin | CH <sub>3</sub>                   | 96           | 98            | 86            | (2S,3R) |
| Chinidin | Ph                                | 95           | 98            | 82            | (2S,3S) |

[a] Verhältnis bestimmt durch GC (Chira-Si-(L)-Val).

diniert vermutlich als zweizähniger Ligand an das Aluminium, wobei 2-Propanol freigesetzt wird. Blockiert man die Alkoholfunktion des Chinins z.B. durch Alkylierung oder Acylierung, so wird keinerlei Induktion beobachtet. Bei Verwendung von *O*-Methylchinin erhält man dieselben Ausbeuten und Diastereoselektivitäten wie sie auch ohne Zusatz von Ligand erzielt werden, so daß man davon ausgehen kann, daß keine Koordination mehr erfolgt.

Die Enantiomerenüberschüsse liegen in allen untersuchten Beispielen im Bereich von 80–90 % ee, wobei sich die Einführung sterisch anspruchsvoller Gruppen in den Allylester offensichtlich positiv auf das Enantiomerenverhältnis auswirkt (siehe Tabelle 2). Bei der Umlagerung in Gegenwart von Chinin werden die unnatürlichen (2*R*)-Aminosäuren bevorzugt gebildet. Die entsprechenden (2*S*)-Derivate erhält man analog mit Chinidin als induzierendem Liganden. Sowohl die Ausbeuten als auch die Selektivitäten sind den mit Chinin erzielten ähnlich. Die optisch reinen Aminosäuren erhält man durch anschließendes einfaches Umkristallisieren mit 1-Phenylethylamin.

Die Reaktion ist extrem einfach durchzuführen, und die Regenerierung des chiralen Auxiliars ist problemlos möglich. Bei größeren Ansätzen läßt sich das verwendete Chinin beispielsweise durch einfaches Ausschütteln zu über 90 % zurückgewinnen.

## Experimentelles

### Allgemeine Vorschrift zur Umlagerung:

Zur Bereitung der LHMDS-Lösung wurden 1.6 mL einer 1.55 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan (2.5 mmol) bei –20 °C unter Argon zu einer Lösung von 470 mg (2.9 mmol) Hexamethyldisilazan in 1.5 mL absolutem THF gegeben und 20 min gerührt.

0.5 mmol Glycinester, 0.55 mmol Al(O*i*Pr)<sub>3</sub> und 1.25 mmol des Liganden wurden unter Argon in 3.5 mL absolutem THF gelöst, die Lösung auf –78 °C gekühlt und die frisch bereitete LHMDS-Lösung langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde innerhalb von 12 h im Kühlbad auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Verdünnen der Reaktionsmischung mit 50 mL Diethylether wurde mit 25 mL 1 M KHSO<sub>4</sub>-Lösung hydrolysiert. Nach dem Abtrennen der wäßrigen Phase wurde erneut mit 1 M KHSO<sub>4</sub>-Lösung gewaschen, bevor das Umlagerungsprodukt durch Ausschütteln mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (3 × 25 mL) extrahiert wurde. Die basische Lösung wurde durch Zugabe von KHSO<sub>4</sub> vorsichtig auf pH = 1 angesäuert und mit 3 × 25 mL Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Zur Bestimmung der Enantio- und Diastereomerenverhältnisse der Produkte wurde der Rückstand mit Diazomethan in Ether versetzt. Anschließende Chromatographie über Kieselgel ergab die entsprechenden Methylester.

Eingegangen am 30. Mai 1995 [Z 8041]

**Stichworte:** Aminosäuren · Asymmetrische Synthesen · Chirale Hilfsstoffe · Enolate · Umlagerungen

- [1] a) K. Katagiri, K. Tori, Y. Kimura, T. Yoshida, T. Nagasaki, H. Minato, *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 1149; b) U. Cramer, A. G. Rehfeldt, F. Spener, *Biochemistry* **1980**, *19*, 3074; c) S. Tsubotani, Y. Funabashi, M. Takamoto, S. Hakoda, S. Harada, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8079.
- [2] a) R. L. Dennis, W. J. Plant, C. G. Skinner, G. L. Sutherland, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2362; b) J. Edelson, J. D. Fissekis, C. G. Skinner, W. Shive, *ibid.* **1958**, *80*, 2698; c) P. Shannon, P. Marcotte, S. Coppersmith, C. Walsh, *Biochemistry* **1979**, *18*, 3917; d) S. Santoso, T. Kemmer, W. Trowitzsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 658.
- [3] a) P. A. Bartlett, D. J. Tanzella, J. F. Barstow, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 619; b) Y. Ohfune, N. Kurokawa, *ibid.* **1985**, *26*, 5307; c) N. Kurokawa, Y. Ohfune, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6041; d) Q. B. Broxterman, B. Kaptein, J. Kamp-huis, H. E. Schoemaker, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6286.
- [4] R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids, Organic Chemistry Series*, Vol. 7, Pergamon, Oxford, **1989**.
- [5] Übersichten zu sigmatropen Umlagerungen: a) P. A. Bartlett, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3; b) F. E. Ziegler, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1423; c) S. Blechert, *Synthesis* **1989**, *71*; d) P. Wipf in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, New York, **1991**, S. 827; e) H.-J. Altenbach in *Organic Synthesis Highlights* (Hrsg.: J. Mulzer, H.-J. Altenbach, M. Braun, K. Krohn, H.-U. Reissig), VCH, Weinheim, **1991**, S. 111, 116; f) S. Pereira, M. Srebnik, *Aldrichimica Acta* **1993**, *26*, 17.
- [6] a) B. Kübel, G. Höfle, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 64; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 58; b) N. Engel, B. Kübel, W. Steglich, *ibid.* **1977**, *89*, 408 bzw. **1977**, *16*, 394.
- [7] a) J. Fischer, C. Kilpert, U. Klein, W. Steglich, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2063; b) K. Burger, K. Geith, K. Gaa, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 860; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 848; c) A. L. Castelhano, S. Horne, G. J. Taylor, R. Billedeau, A. Krantz, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5451; d) L. Colombo, G. Casiraghi, A. Pittalis, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3897; e) M. W. Holladay, A. M. Nadzan, *ibid.* **1991**, *56*, 3900.
- [8] R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868.
- [9] P. A. Bartlett, J. F. Barstow, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3933.
- [10] T. Tsunoda, S. Tatsuki, Y. Shiraishi, M. Akasaka, I. Sho, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3297.
- [11] a) K. Maruoka, H. Banno, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7791; b) K. Maruoka, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 793; c) K. Maruoka, S. Saito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1165.
- [12] E. J. Corey, D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4026.
- [13] U. Kazmaier, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1096; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 998.
- [14] U. Kazmaier, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12895.
- [15] U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6667.
- [16] Die Trifluoracetylgruppe ermöglicht die einfache gaschromatographische Bestimmung der Diastereomeren- und Enantiomerenüberschüsse der Umlagerungsprodukte (nach Veresterung mit Diazomethan) an der chiralen Phase Chira-Si-(L)-Val.

## Berichtigung

In dem Highlight „Katalytische asymmetrische Carbonyl-En-Reaktionen“ von D. J. Berrisford und C. Bolm (*Angew. Chem.* **1955**, *107*, 1862–1864) wurden in den Reaktionsgleichungen der Schemata 4 und 5 falsche Katalysatoren angegeben. Bei der Reaktion von Cyclohexylpropen (Schema 4) wird (*R*)-4, bei denen von Phenoxybuten (Schema 4) und Trimethylsiloxyketen (Schema 5) (*R*)-3 als Katalysator eingesetzt.