

Neue Strategien zu α -alkylierten α -Aminosäuren

Thomas Wirth*

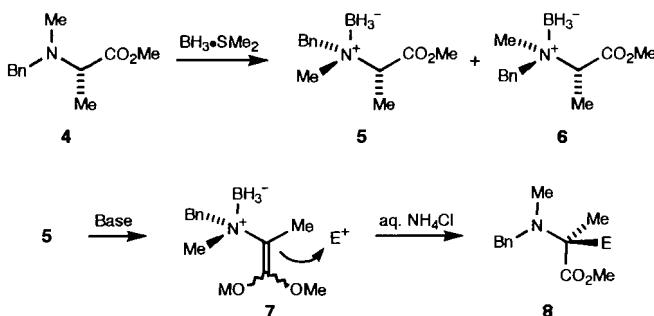
Nichtproteinogene Aminosäuren wie α -alkylierte α -Aminosäuren spielen in Naturstoffen und bei biologischen Untersuchungen eine wichtige Rolle. Durch das tetrasubstituierte asymmetrische Kohlenstoffatom weisen sie eine hohe Stabilität am chiralen Zentrum auf. Sie haben zudem beim Einbau in Peptide einen bemerkenswerten Einfluß auf deren Konformation.^[1] Daraus können sie zur Untersuchung von Enzymmechanismen und als Enzyminhibitoren verwendet werden. Sie sind zudem interessante Bausteine zur Synthese von Naturstoffen, wie an verschiedenen Beispielen eindrucksvoll demonstriert werden konnte.^[2]

Bereits 1872 wurde die einfachste α,α -disubstituierte Aminosäure (2-Aminoisobuttersäure) beschrieben.^[3] Durch mikrobielle Racematspaltung wurde dann 1908 die erste optisch aktive Verbindung dieser Substanzklasse, (*R*)-2-Ethylalanin (*D*-Isovalin), isoliert.^[4] Für synthetisch arbeitende Chemiker ist schon seit einiger Zeit die Herstellung von enantiomerenreinen, α -alkylierten α -Aminosäuren von Interesse. Die leistungsvollen Methoden zur Synthese chiraler α -Aminosäuren lassen sich teilweise auch gut für α -alkylierte Derivate verwenden. Bei den meisten Verfahren werden zum Aufbau des Stereozentrums chirale, nichtracemische Enolate alkaliert. Auf etablierte Methoden^[5] wird hier nur kurz eingegangen.

Eine klassische Methode ist die Synthese über Bislactimether nach Schöllkopf.^[6] Hierbei wird die Chiralität einer Aminosäure, meist Valin, genutzt, um bei der Addition eines Elektrophils an den deprotonierten Bislactimether **1** ein zweites Stereozentrum gezielt aufzubauen. Nach saurer Spaltung des Bislactimethers gelingt es, eine Vielzahl natürlicher und nichtnatürlicher Aminosäuren in guten Ausbeuten und optischen Reinheiten zu synthetisieren. In der Seebach-Methode wird ebenfalls ein chirales, cyclisches Enolat **2** verwendet (Bz: Benzoyl).^[7] Die Imidazolidinone werden durch Kondensation der entsprechen-

den Amide mit Pivalaldehyd hergestellt. Die *tert*-Butylgruppe dirigiert in einer 1,3-Induktion das Elektrophil und bestimmt so die Konfiguration des neuen Stereozentrums. Als chirale Äquivalente für Aminosäure-Enolate können auch deprotonierte Oxazaborolidinone **3** eingesetzt werden.^[8] Ausgehend von Aminosäuren können diese Verbindungen in wenigen Schritten enantiomerenrein hergestellt werden. Wie bei der Seebach-Methode wird die Chiralität der Aminosäure genutzt, um ein zweites Stereozentrum gezielt aufzubauen, das dann den elektrophilen Angriff auf das Enolat lenkt.

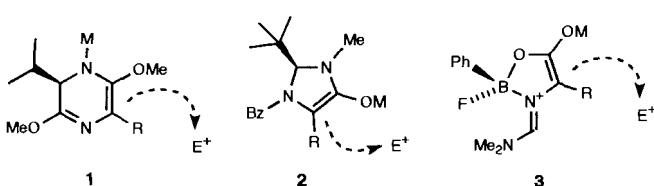
Eine interessante offenkettige Variante dieses Konzeptes wurde kürzlich publiziert.^[9] Durch Reaktion des Alaninesters **4** mit Boran erhält man ein trennbares Diastereomerengemisch aus **5** und **6** (Schema 1). Nach Enolatbildung dirigiert das chirale



Schema 1. Herstellung α,α -substituierter Aminosäuren aus α -methylierten Aminosäuren (Bn: Benzyl).

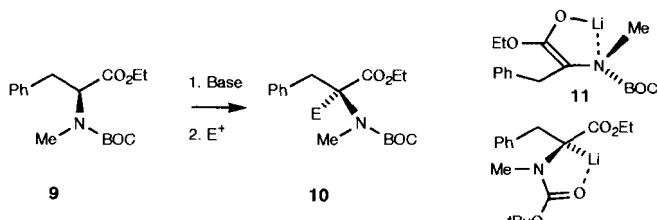
Stickstoffzentrum den Angriff des Elektrophils. Die Richtung des Angriffs kann durch das Felkin-Anh-Modell erklärt werden, nachdem das Elektrophil *anti* zum größten (Benzyl-)Substituenten eintritt. Das Enolat **7** sollte wegen der Abstoßung zwischen dem Boratom und der Carboxygruppe bevorzugt sein. Durch wäßrige Aufarbeitung wird das Boran entfernt und die α -methylierte Aminosäure **8** in Enantiomerenreinheiten bis zu 82% erhalten.

Eine direkte asymmetrische α -Alkylierung gelingt auch, wenn nur die Chiralität des substituierten Phenylalanins **9** genutzt wird (Schema 2).^[10] Nach Behandlung mit Base und Umsetzung mit einem Elektrophil wird die α -alkylierte Aminosäure **10** mit bis zu 88% ee erhalten. Hierbei ist noch nicht geklärt, ob es sich bei der deprotonierten Verbindung um ein Enolat mit chiralem Stickstoffatom (**11**) oder um eine chirale, α -metallierte Verbindung (**12**) handelt. Eine wichtige Rolle scheinen dabei die



[*] Dr. T. Wirth

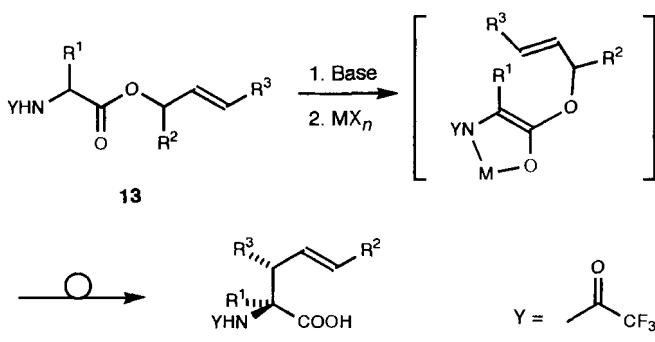
Institut für Organische Chemie der Universität
St. Johanns-Ring 19, CH-4056 Basel (Schweiz)
Telefax: Int. + 61/267-1105
E-mail: wirth@ubaclu.unibas.ch



Schema 2. Asymmetrische α -Alkylierung eines substituierten Phenylalanins (BOC: *tert*-Butoxycarbonyl).

Schutzgruppen am Stickstoffatom zu spielen. Andere Phenylalaninderivate konnten bisher nicht auf diese Weise stereoselektiv alkaliert werden.

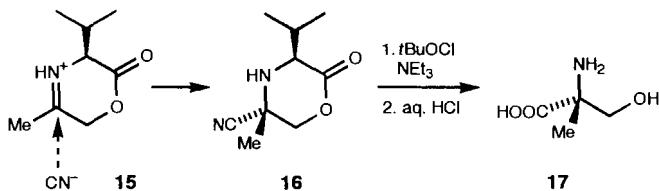
Die Claisen-Umlagerung chelatisierter Enolate ermöglicht ebenfalls einen schnellen Zugang zu α -alkylierten Aminosäuren.^[11] So lassen sich Ester des Typs 13 nach Zugabe einer Base und Chelatisierung mit einem Metallsalz in guten Ausbeuten und mit Diastereoselektivitäten bis zu 96% in 14 überführen (Schema 3).



Schema 3. α -alkylierte Aminosäuren durch Claisen-Umlagerung.

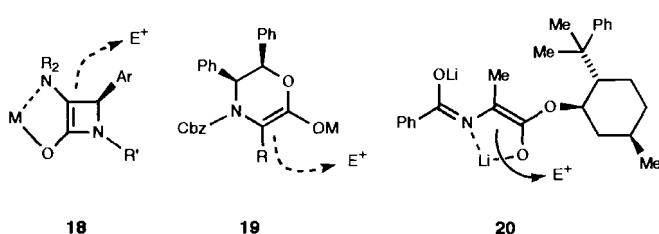
Die Aminosäuresynthese nach Strecker ist seit 1850 bekannt.^[12] Asymmetrische Varianten dieser Reaktion beginnen mit chiralen Aminen. Diese werden mit Carbonylverbindungen zu Iminen kondensiert und durch Addition von Blausäure über die Aminonitrile in Aminosäuren überführt. Werden Ketone zur Kondensation eingesetzt, gelangt man zu α -alkylierten Aminosäuren in guten Ausbeuten und optischen Reinheiten.^[13] Über eine neue Variante dieser Reaktion, in der Valin zum Aufbau eines cyclischen Imins verwendet wird, wurde kürzlich berichtet.^[14a, b] Durch Kondensation von Hydroxyaceton mit Valin wird das cyclische Imin 15 erhalten, das mit Cyanid zum Aminonitrit 16 umgesetzt wird. Erneute Iminbildung mit *tert*-Butylhydrazchlorid und Triethylamin sowie anschließende saure Hydrolyse liefert enantiomerenreines α -Methylserin 17 in einer Gesamtausbeute von etwa 55% (Schema 4). Durch den intramolekularen Schutz der Hydroxygruppe wird mit dieser Methode ein schneller und effizienter Zugang zu Hydroxyaminosäuren ermöglicht. Zwei alternative Methoden zu optisch aktiven α -Methylserinderivaten wurden vor kurzem publiziert.^[14c, d]

Auch β -Lactame sind geeignete Zwischenstufen auf dem Weg zu α, α -disubstituierten Aminosäuren.^[15] Über eine 1,2-Induk-

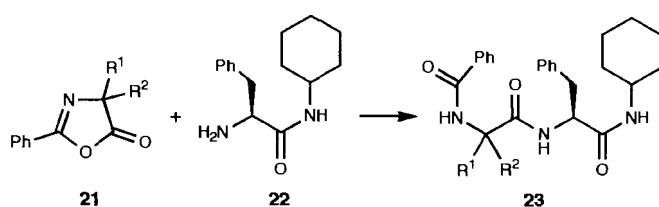


Schema 4. Asymmetrische Variante der Aminosäuresynthese nach Strecker.

tion wird in 18 das neue Chiralitätszentrum gebildet. Nach reduktiver Spaltung der C-N-Bindung können enantiomerenreine α -alkylierte Aminosäuren erhalten werden. Dihydrooxazinone wie 19 (Cbz: Carbobenzoyloxy) lassen sich wegen der zwei dirigierenden Stereozentren ebenfalls vorteilhaft zur Synthese di-substituierter Aminosäuren einsetzen.^[16] Bei der reduktiven Freisetzung der Aminosäuren wird jedoch das chirale Auxiliar zerstört. Ein konventioneller Weg, die Addition von Elektrophilen an Enolate chiraler Ester, wird immer wieder erfolgreich beschritten. So kann der 8-Phenylmentholester von N-Benzoylalanin zweifach deprotoniert werden (20) und liefert nach Addition von Elektrophilen α -methylierte Derivate, die nach Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe in enantiomerenreine α -methylierte Aminosäuren überführt werden.^[17]

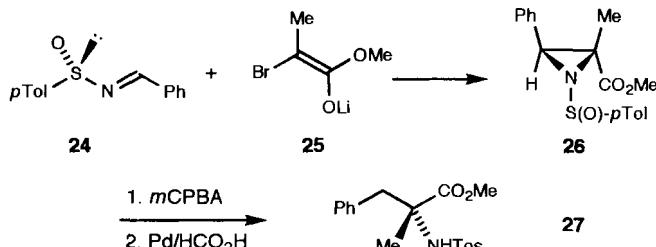


Liegen α -alkylierte Aminosäuren als Racemate vor, so können diese enzymatisch von Mikroorganismen gespalten werden. Die Produkte werden in teilweise sehr hohen Enantiomerenüberschüssen erhalten. Da α -alkylierte Aminosäuren als Zwischenstufen für Wirkstoffe benötigt werden, wurden diese Methoden besonders in der Industrie zur Synthese großer Mengen dieser Produkte entwickelt.^[18] Andere effektive Racematspalungen wurden ebenfalls in neuerer Zeit untersucht. Disubstituierte Azlactone des Typs 21 lassen sich mit dem Phenylalaninderivat 22 öffnen (Schema 5). Das geschützte Diipeptid 23 kann dann in die Diastereomere getrennt werden.^[19] Der einfache Zugang zu 21 bildet zusammen mit dem für die Racematspaltung optimierten Reagens 22 eine leistungsfähige Synthese für optisch reine α, α -disubstituierte Aminosäuren.



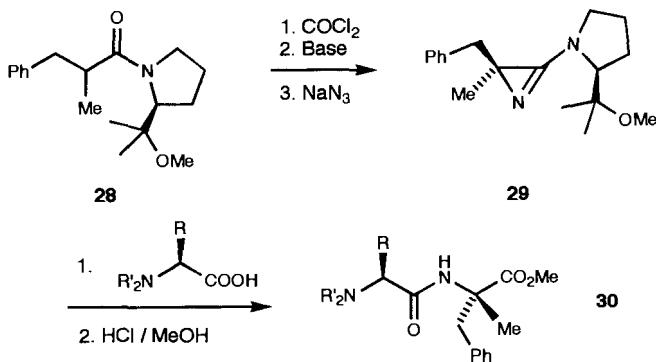
Schema 5. Synthese optisch reiner α, α -disubstituierter Aminosäuren durch Umsetzung von racemischen Azlactonen 21 mit 22 und anschließende Diastereomerentrennung von 23.

Stickstoffheterocyclen wie Azirine und Aziridine können ebenfalls sehr effektiv als Bausteine für α,α -disubstituierte Aminosäuren verwendet werden. So ist das Aziridin **26** durch Addition des Lithiumenolates **25** an das chirale Sulfinimid **24** enantiomerenrein zugänglich (Schema 6).^[20] Nach Oxidation des Sulfoxids zum Sulfon und Hydrierung kann das α -methylierte Phenylalaninderivat **27** in guten Gesamtausbeuten erhalten werden.



Schema 6. Aziridine als Zwischenstufen bei der Synthese α,α -disubstituierter Aminosäuren (*p*Tol: *p*-Tolyl; Tos: *p*-Toluolsulfonyl).

Der Einbau α,α -disubstituierter Aminosäuren in Peptide ist manchmal problematisch. Die Reaktion der jetzt einfach zugänglichen, enantiomerenreinen 3-Amino-2*H*-azirine mit Carbonsäuren bietet eine elegante Möglichkeit zum Einbau α,α -disubstituierter Aminosäuren in Peptide.^[15b, 21] Das Amid **28** wird mit Phosgen und einer Base zum Keteniminiumsalz umgesetzt, das dann mit Natriumazid unter Stickstoffabspaltung zum Azirin **29** reagiert (Schema 7). Durch den chiralen Substituenten ist eine Spaltung in die Diastereomere möglich. Durch Reaktion mit der Carboxygruppe einer Aminosäure und anschließende saure Abspaltung des chiralen Restes wird das Dipeptid **30** erhalten.



Schema 7. Einbau α,α -disubstituierter Aminosäuren in Peptide durch Umsetzung diastereomerenreiner 3-Amino-2*H*-azirine **29** mit einer Aminosäure und Abspaltung des chiralen Restes.

Die meisten der hier vorgestellten Synthesemethoden erfordern stöchiometrische Mengen (teilweise billiger) chiraler Reagenzien. Man darf daher in Zukunft besonders auf Reaktionen gespannt sein, in denen nur katalytische Mengen chiraler Hilfsstoffe zur enantioselektiven Synthese α -alkylierter Aminosäuren benötigt werden.

Stichworte: Aminosäuren · Asymmetrische Synthesen · Chiralität

- [1] a) P. Balaram, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1992**, *2*, 845–851; b) A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1303–1326; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244–1267; c) K. Burgess, K.-K. Ho, B. Pal, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3808–3819; d) M. P. Paradisi, I. Torrini, G. P. Zecchini, G. Lucente, E. Gavuzzo, F. Mazza, G. Pochetti, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2379–2386.
- [2] a) H. Cheng, P. Keitz, J. B. Jones, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7671–7676; b) Übersicht: U. Koert, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1995**, *43*, 347–354.
- [3] F. Urech, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1872**, *164*, 255–279.
- [4] F. Ehrlich, A. Wendel, *Biochem. Z.* **1908**, *8*, 438.
- [5] Übersichtsartikel: a) R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon, Oxford, **1989**; b) H. Heimgartner, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 271–297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 238–264.
- [6] a) U. Schölkopf, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1799–1806; b) U. Schölkopf, U. Busse, R. Kilger, P. Lehr, *Synthesis* **1984**, 271–274; c) U. Schölkopf, K.-O. Westphalen, J. Schröder, K. Horn, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 781–786.
- [7] A. Studer, D. Seebach, *Liebigs Ann.* **1995**, 217–222.
- [8] a) E. Vedejs, S. C. Fields, M. R. Schrimpf, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11 612–11 613; b) E. Vedejs, R. W. Chapman, S. C. Fields, S. Lin, M. R. Schrimpf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020–3027; c) E. Vedejs, S. C. Fields, S. Lin, M. R. Schrimpf, *ibid.* **1995**, *60*, 3028–3034.
- [9] V. Ferey, L. Toupet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 475–477; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 430–432.
- [10] T. Kawabata, T. Wirth, K. Yahiro, H. Suzuki, K. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10 809–10 810.
- [11] a) U. Kazmeier, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1046–1047; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 998–999; b) U. Kazmeier, S. Meier, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 941–954; c) U. Kazmeier, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3694–3699.
- [12] A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27.
- [13] a) K. Weinges, H. Blackholm, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 3098–3102; b) P. K. Subramanian, R. W. Woodard, *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 337–342.
- [14] a) S.-H. Moon, Y. Ohfune, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7405–7406; b) Y. Ohfune, S.-H. Moon, M. Horikawa, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 645–648; c) P. Wipf, S. Venkatraman, C. P. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3639–3642; d) D. Obrecht, M. Altorfer, C. Lehmann, P. Schönholzer, K. Müller, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4080–4086.
- [15] I. Ojima, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 383–389.
- [16] a) R. M. Williams, M.-N. Im, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9276–9286; b) J. E. Baldwin, V. Lee, C. J. Schofield, *Synlett* **1992**, 249–251.
- [17] D. B. Berkowitz, M. K. Smith, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1233–1238.
- [18] a) W. H. Kruizinga, J. Bolster, R. M. Kellogg, J. Kamphuis, W. H. J. Boesten, E. M. Meijer, H. E. Schoemaker, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1826–1827; b) J. J. Lalonde, D. E. Bergbreiter, C.-H. Wong, *ibid.* **1988**, *53*, 2323–2327; c) J. Kamphuis, W. H. J. Boesten, B. Kaptein, H. F. M. Hermes, T. Sonke, Q. B. Broxterman, W. J. J. van den Tweel, H. E. Schoemaker in *Chirality in Industry* (Hrsg.: A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby), Wiley, **1992**, 187–208; d) W. Liu, P. Ray, S. A. Ben Ezra, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 553–559; e) B. Westermann, I. Gedrath, *Synlett* **1996**, 665–666.
- [19] a) D. Obrecht, U. Bohdal, C. Broger, D. Bur, C. Lehmann, R. Ruffieux, P. Schönholzer, C. Spiegler, K. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 563–580; b) D. Obrecht, C. Abrecht, M. Altorfer, U. Bohdal, A. Grieder, M. Kleber, P. Pfyffer, K. Müller, *ibid.* **1996**, *79*, 1315–1337.
- [20] F. A. Davis, H. Liu, G. V. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5473–5476.
- [21] C. B. Bucher, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 935–946.