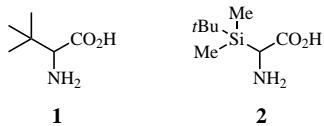


**$\alpha$ -Trialkylsilylsubstituierte  $\alpha$ -Aminosäuren\*\***

Carsten Bolm,\* Andrey Kasyan, Karlheinz Drauz,  
Kurt Günther und Gerhard Raabe

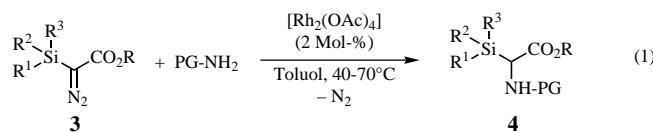
Professor Franz Effenberger zum 70. Geburtstag gewidmet

Als Bausteine von Peptiden und Proteinen sind  $\alpha$ -Aminosäuren in der Natur weit verbreitet.<sup>[1]</sup> Für ihre Herstellung gibt es verschiedenste Verfahren,<sup>[2]</sup> wobei katalytische Varianten besonders attraktiv sind.<sup>[2d]</sup> Im Kreis der



nichtproteinogenen Aminosäuren nimmt *tert*-Leucin **1** eine Sonderstellung ein.<sup>[3]</sup> Mit ihrem hydrophoben und sterisch sehr anspruchsvollen *tert*-Butyl-Substituenten ist sie für pharmakologisch wirksame Peptidanaloga von Bedeutung<sup>[4]</sup> und wurde zum viel verwendeten Ausgangsmaterial zur Herstellung chiraler Auxiliare.<sup>[5, 6]</sup> Wir berichten hier über die erstmalige Synthese der *tert*-Leucin-analogen  $\alpha$ -trialkylsilylsubstituierten  $\alpha$ -Aminosäure **2** sowie die Herstellung entsprechender amino- und carboxygeschützter Derivate **4**.<sup>[7]</sup>

Bei der Synthese von **2** spielen vollständig geschützte  $\alpha$ -Trialkylsilyl- $\alpha$ -aminoessigsäureester **4** eine zentrale Rolle. Um sie herzustellen, geht man von  $\alpha$ -Trialkylsilyl- $\alpha$ -diazooessigsäureestern **3** aus,<sup>[8]</sup> die durch Umsetzung der entsprechenden  $\alpha$ -Diazooessigsäureester mit Trialkylsilyl triflaten in Gegenwart von tertiären Aminbasen erhalten werden können.<sup>[9, 10]</sup> Rhodium-katalysierte Stickstoffabspaltung<sup>[11, 12]</sup> und anschließende intermolekulare Carbenoid-N,H-Insertion<sup>[12, 13]</sup> führen zu den gewünschten, an der Aminogruppe geschützten  $\alpha$ -Trialkylsilyl- $\alpha$ -aminoessigsäureestern **4** [Gl. (1); PG = Schutzgruppe]. Die Produktausbeuten sind mit bis zu 86 % gut (Tabelle 1). Eine Kristallstrukturanalyse des Esters *rac*-**4a** bestätigte dessen Konstitution.<sup>[14]</sup>



[\*] Prof. Dr. C. Bolm, Dr. A. Kasyan, Priv.-Doz. Dr. G. Raabe

Institut für Organische Chemie der RWTH Aachen  
Professor-Pirlet-Straße 1, 52074 Aachen (Deutschland)

Fax: (+49) 241-8888-391

E-mail: Carsten.Bolm@oc.RWTH-Aachen.de

Prof. Dr. K. Drauz\*

Forschung, Entwicklung und Anwendungstechnik des Geschäftsbe-  
reichs Feinchemikalien

Degussa-Hüls AG, Postfach 1345, 63403 Hanau (Deutschland)

Dr. K. Günther

Analytisch Technische Services

Infracor GmbH, Postfach 1345, 63403 Hanau (Deutschland)

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von  
Degussa-Hüls finanziell unterstützt. Wir danken Frau Dr. P. Phansa-  
vath für erste orientierende Versuche auf diesem Gebiet.

[+] Aminosäuretransformationen, 15. Mitteilung. 14. Mitteilung: A. S.  
Bommarius, K. Drauz, K. Günther, G. Knaup, M. Schwarm, *Tetrahe-  
dron: Asymmetry* **1997**, 8, 3197.

Tabelle 1. Synthese der geschützten  $\alpha$ -Trialkylsilyl- $\alpha$ -aminoessigsäureester **4**.

R	R <sup>1</sup> /R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	PG <sup>[a]</sup>	Produkt	Ausb. [%]
Et	Me	<i>t</i> Bu	Tos	<b>4a</b> <sup>[b]</sup>	58
Et	Me	<i>t</i> Bu	Boc	<b>4b</b>	72
Et	Me	<i>t</i> Bu	Z	<b>4c</b>	83
Et	Me	Me	Boc	<b>4d</b>	65
Et	Me	Me	Z	<b>4e</b>	69
Et	Et	Et	Boc	<b>4f</b>	77
Et	Et	Et	Z	<b>4g</b>	86
Bn	Me	<i>t</i> Bu	Boc	<b>4h</b>	47
Bn	Me	<i>t</i> Bu	Z	<b>4i</b>	53

[a] Tos = Tosyl = *p*-Toluolsulfonyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Z = Benzyl-oxycarbonyl. [b] Aus einer Reaktionssequenz wie unter *Experimentelles* beschrieben.

Durch präparative HPLC an chiraler Phase wurden die Enantiomere von **4a** getrennt.<sup>[15]</sup> Enantiomerenreines **4a** erwies sich auch bei längerer Lagerung als konfigurationsstabil. Durch erneute Röntgenkristallstrukturanalyse wurde die Absolutkonfiguration des später eluierten (+)-Enantiomers als (*S*) bestimmt. Abbildung 1 zeigt die Molekülstruktur von (*S*)-**4a** im Kristall.<sup>[14]</sup>

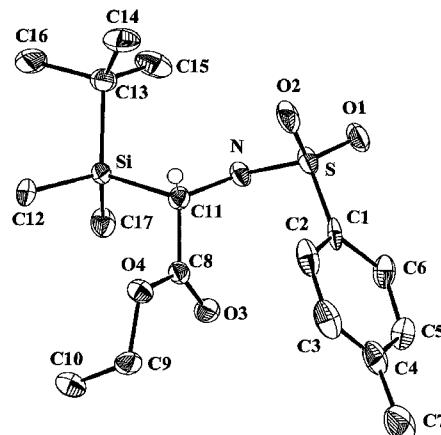


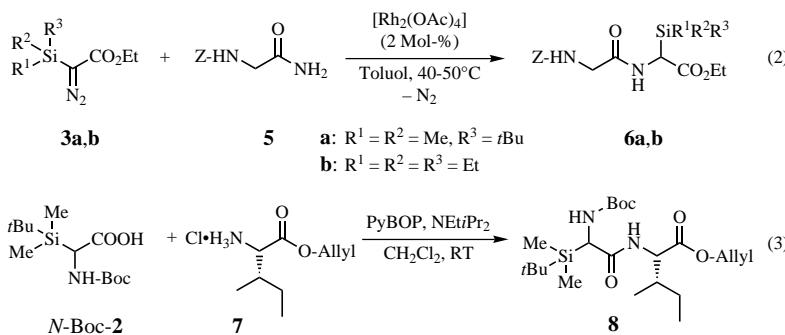
Abbildung 1. Struktur von (*S*)-**4a** im Kristall. Ausgewählte Abstände [Å] und Winkel [°]: Si-C11 1.919(5), N-C11 1.469(6), C8-C11 1.512(7), C8-O3 1.198(5), C8-O4 1.327(5); C8-C11-Si 108.7(3), N-C11-Si 110.2(3), N-S-C1 109.3(2), C13-Si-C11 110.3(2), C12-Si-C17 112.2(2), C12-Si-C13 109.8(2).

Mit 1.919(5) Å ist die Si-C11-Bindung in (*S*)-**4a** deutlich länger als die Abstände zwischen dem Siliciumatom und C13 (1.904(6) Å), C12 (1.862(5) Å) und C17 (1.865(4) Å), wobei die letzten beiden Bindungslängen in den Bereich fallen, der als Durchschnittswert für eine Bindung zwischen einem vierfach koordiniertem Siliciumatom und einem  $sp^3$ -hybridisierten Kohlenstoffatom angegeben wird (1.863(24) Å).<sup>[16]</sup> Dies wird durch eine quantenchemische Rechnung auf B3LYP/6-31G\*-Niveau bestätigt: Eine vollständige Geometrieeoptimierung ausgehend von der experimentell gefundenen Struktur des Moleküls *rac*-**4a** im Kristall ergibt eine Si-C11-Bindungslänge von 1.959 Å, während die Si-C13-, Si-C12- und Si-C17-Bindungen mit 1.922, 1.895 und 1.892 Å deutlich kürzer sind.

Für den Einbau der  $\alpha$ -trialkylsilylsubstituierten  $\alpha$ -Aminosäuren in Peptide war es bedeutsam, Verfahren zur selektiven Freisetzung des Amino- und Carboxyendes der geschützten

Ester **4** zu entwickeln und die Stabilität der entstehenden Derivate sicherzustellen. Hierzu wurde beispielhaft das *N*-Boc-Derivat **4b** mit konzentrierter Trifluoressigsäure versetzt (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2 h, Raumtemperatur) und nachfolgend mit Tosylchlorid in Gegenwart einer Base zur Reaktion gebracht. Die Bildung des tosylierten Produktes **4a** (58% Ausbeute) kann als Zeichen für die Stabilität des intermediären an der Aminogruppe ungeschützten  $\alpha$ -Trialkylsilyl- $\alpha$ -aminoesters gewertet werden. Durch Hydrogenolyse des *N*-Boc-Benzylesters **4h** ließ sich in 93% Ausbeute selektiv die entsprechende noch *N*-geschützte  $\alpha$ -Trialkylsilyl- $\alpha$ -aminoäure *N*-Boc-**2** herstellen. Auf analoge Weise gelang auch die erstmalige Synthese einer vollständig ungeschützten  $\alpha$ -Trialkylsilyl- $\alpha$ -aminoäure. So konnte **2** durch zweifache Debenzylierung von **4i** in 92% Ausbeute erhalten werden. Ausgehend von den beiden Enantiomeren von **4i** wurden so die Aminoäuren (*S*)-**2** und (*R*)-**2** in optisch aktiver Form isoliert.

Für den Aufbau von peptidartigen Strukturen wurden zwei Verfahren beispielhaft untersucht. So konnten die  $\alpha$ -Trialkylsilyl- $\alpha$ -diazoessigsäureester **3** direkt mit Aminoäureamiden zu dipeptidischen Einheiten umgesetzt werden, wobei die Rhodium-katalysierten Reaktionen von **3a** und **3b** mit *Z*-geschütztem Glycinamid **5** die Dipeptide **6a** und **6b** (20–25% Ausbeute) lieferten [Gl. (2)].<sup>[17]</sup> Besser verlief die Bildung des Dipeptids **8**, das sich nach Standard-Peptidkupplungsreaktion mit Benzotriazol-1-ylxytritylolidinophosphonium-hexa-



fluorophosphat (PyBOP) aus *N*-Boc-**2** und dem HCl-Salz von *L*-Isoleucinallylester **7** in 88% Ausbeute isolieren ließ [Gl. (3)].<sup>[18]</sup>

### Experimentelles

**Synthese von **4a**:** Zu einer Lösung von **3a** (457 mg, 2 mmol) und *tert*-Butylcarbamid (586 mg, 5 mmol) in wasserfreiem Toluol (5 mL) wird unter Röhren bei Raumtemperatur  $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$  (18 mg, 0.04 mmol, 2 Mol-%) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 50°C erwärmt und bei dieser Temperatur 24 h gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und isoliert das Produkt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 5:1). Es werden so 457 mg (72%) des *N*-Boc-geschützten Esters **4b** als farbloses Öl erhalten. Zur Herstellung von **4a** wird unter Argon zu einer Lösung von **4b** (317 mg, 1 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (3 mL) tropfenweise Trifluoressigsäure (0.2 mL) gegeben. Man röhrt das Reaktionsgemisch 2 h bei Raumtemperatur, entfernt das Lösungsmittel, nimmt den Rückstand in Dichlormethan (5 mL) auf und fügt nacheinander Triethylamin (0.28 mL) und Tosylchlorid (190 mg, 1 mmol) hinzu. Nach einer Stunde Röhren bei Raumtemperatur gibt man Wasser (10 mL) zu und extrahiert das Produkt

zweimal mit Dichlormethan (je 20 mL). Die vereinigten organischen Extrakte werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 3:1) isoliert, wodurch man 216 mg (58%) **4a** als weißen Feststoff erhält (Schmp. 127–128°C (Ethanol)). Die Trennung der Enantiomere erfolgt über HPLC an chiraler Phase.<sup>[15]</sup>

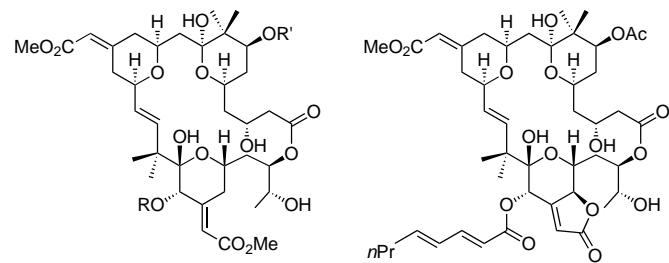
Eingegangen am 14. Oktober 1999,  
veränderte Fassung am 7. April 2000 [Z 14148]

- [1] a) H.-D. Jakubke, H. Jeschkeit, *Aminosäuren, Peptide, Proteine*, VCH, Weinheim, 1982; b) H.-D. Jakubke, *Peptide: Chemie und Biologie*, Spektrum, Heidelberg, 1996; c) *Peptides* (Hrsg.: B. Gutte), Academic Press, San Diego, 1995; d) S. M. Hecht, *Bioorganic Chemistry: Peptides and Proteins*, Oxford University Press, New York, 1998.
- [2] a) R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids*, Pergamon, Oxford, 1989; b) R. M. Williams, J. A. Hendrix, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 889; c) R. O. Duthaler, *Tetrahedron* **1994**, 50, 1539; d) M. J. Burk, F. Bienewald in *Transition Metals for Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, 1998, S. 13; e) M. Calmes, J. Daunis, *Amino Acids* **1999**, 16, 215.
- [3] a) A. S. Bommarius, M. Schwarm, K. Stingl, M. Kottenhahn, K. Huthmacher, K. Drauz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2851; b) K. Drauz, *Chimia* **1997**, 50, 310.
- [4] Zum Beispiel: a) R. J. Andersen, J. E. Coleman, E. Piers, D. J. Wallace, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 317; b) P. Ettmayer, M. Hübner, A. Billich, B. Rosenwirth, H. Gstach, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 2851; c) K. Paulvannan, T. Chen, *Synlett* **1999**, 1371; d) G. Bold, A. Fässler, H.-G. Capraro, R. Cozens, T. Klimkait, J. Lazdins, J. Mestan, B. Poncioni, J. Rösel, D. Strover, M. Titelnot-Blomley, F. Acemoglu, W. Beck, E. Boss, M. Eschbach, T. Hürlmann, E. Masso, S. Roussel, K. Ucci-Stoll, D. Wyss, M. Lang, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 3387; e) K. Paulvannan, T. Chen, *Synlett* **1999**, 1371.
- [5] Übersichten: a) A. Studer, *Synthesis* **1996**, 793; b) H. Waldmann, *Synlett* **1995**, 133; c) D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835.
- [6] Neuere Beispiele für erfolgreiche asymmetrische Metallkatalysen mit Liganden auf *tert*-Leucin-Basis: a) C. Bolm, K. Muñiz, J. P. Hildebrand, *Org. Lett.* **1999**, 1, 491; b) C. Bolm, K. Muñiz-Fernandez, A. Seger, G. Raabe, K. Günther, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7860; c) C. Bolm, F. Bienewald, *Synlett* **1998**, 1327; d) C. Bolm, T. K. K. Luong, G. Schlingloff, *Synlett* **1997**, 1151; e) A. Lightfoot, P. Schnider, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3047; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2897; f) M. Peer, J. C. de Jong, M. Kiefer, T. Langer, H. Rieck, H. Schell, P. Sennhenn, J. Sprinz, H. Steinhagen, B. Wiese, G. Helmchen, *Tetrahedron* **1996**, 52, 7547; g) S. Kudis, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3047; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3047; h) D. A. Evans, T. Rovis, M. C. Kozlowski, J. S. Tedrow, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1994.
- [7] Ein vollständig geschützter  $\alpha$ -Trimethylsilyl- $\alpha$ -aminoäureethylester ist als Minderisomer in einem Produktgemisch durch Reaktion eines lithisierten Aminosilans mit Chlorameisensäuerethylester erhalten worden: S. McSieburgh, J. J. Somers, H. K. O'Hare *Tetrahedron* **1996**, 52, 5669.
- [8] Zur Synthese des  $\alpha$ -Diazoessigsäurebenzylesters, der wie der entsprechende kommerziell erhältliche Ethylester silyliert werden kann, siehe: S. R. Angle, D. S. Bernier, N. A. El-Said, D. E. Jones, S. Z. Shaw, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3919.
- [9] a) M. Martin, *Synth. Commun.* **1983**, 13, 809; b) A. Fronda, F. Krebs, B. Daucher, T. Erle, G. Maas, *J. Organometallic Chem.* **1992**, 424, 253; c) G. Maas, S. Bender, *Synthesis* **1999**, 1175; d) allgemeine Übersicht zur Diazocarbonyl-Chemie: T. Ye, M. A. McKervey, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1091.
- [10] Übersichten zu silylsubstituierten Diazocarbonylverbindungen,  $\alpha$ -Silylcarbenen und -carbenoiden: a) G. Maas in *The chemistry of organic silicon compounds*, Vol. 2, Part 1 (Hrsg.: Z. Rappoport, Y. Apeloig), Wiley, Chichester, 1998, Kap. 13, S. 703; b) H. Tomioka, *Methoden Org. Chem. (Houben Weyl)*, 4th ed., 1952–, Vol. E 19b, **1989**, S. 1410.

- [11] Beispiele für andere Rh-katalysierte Reaktionen von  $\alpha$ -Silyl- $\alpha$ -diaoessigsäureestern: a) G. Maas, M. Gimmy, M. Alt, *Organometallics* **1992**, *11*, 3813; b) V. Gettwert, F. Krebs, G. Maas, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1213; c) S. N. Kablean, S. P. Marsden, A. M. Craig, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5109; d) S. P. Marsden, W.-K. Pang, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6077; e) S. P. Marsden, E.-K. Pang, *Chem. Commun.* **1999**, 1199.
- [12] Einfache Trialkylsilylcarbene reagieren nicht unter N,H-Insertion: a) R. L. Kreeger, H. Shechter, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2061; b) siehe auch Lit. [10b], S. 1417.
- [13] Beispiele für N,H-Insertionen bei Rh-katalysierten Umsetzungen mit anderen Diazocarbonylverbindungen: a) S. N. Osipov, N. Sewald, A. F. Kolomiets, A. V. Fokin, K. Burger, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 615; b) L. Ferris, D. Haigh, C. J. Moody, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1996**, 2885; c) C. J. Moody, L. Ferris, D. Haigh, E. Swann, *Chem. Commun.* **1997**, 2391; d) M. C. Bagley, R. T. Buck, S. L. Hind, C. J. Moody, A. M. Z. Slawin, *Synlett* **1996**, 825; e) G. Młoston, M. Celeda, A. Swiatek, M. Kägi, H. Heimgartner, *Pol. J. Chem.* **1998**, *72*, 1907; f) diastereoselektiv ( $de_{max}$ : 13 %): E. Aller, R. T. Buck, M. J. Drysdale, L. Ferris, D. Haigh, C. J. Moody, N. D. Pearson, J. B. Sanghera, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1996**, 2879; g) enantioselektiv ( $ee_{max}$ : 45 %): C. F. García, M. A. McKervey, T. Ye, *Chem. Commun.* **1996**, 1465.
- [14] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-135676 (**(rac-4a)**) und -135677 (**((S)-4a)**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [15] HPLC-Trennung (analytisch): Chiralpak AD (Daicel): 4.6 mm  $\times$  250 mm; Isohexan/2-Propanol 97:3; Detektion bei 215 nm; 1 mL min $^{-1}$ ; 25 °C;  $t_R$  (**(-)-(R)-4a**): 15 min,  $t_R$  (**(+)-(S)-4a**): 21.4 min. Präparativ: wie analytische Trennung, aber 40 mm  $\times$  250 mm und 60 mL min $^{-1}$ .
- [16] F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, S1.
- [17] Reaktionen dieser Art sind zur Synthese von einfachen Dipeptiden bereits genutzt worden; siehe Lit. [13].
- [18] Diese Reaktion wurde mit racemischem *N*-Boc-**2** durchgeführt. Es gilt noch zu klären, wie sich enantiomerenreine  $\alpha$ -Trialkylsilyl- $\alpha$ -aminoäuren verhalten.

die P388-Leukämie-Zelllinie aus Mäusen und andere Tumoren bekannt und können anders als Phorbol und Aplysiatoxin die Proteinkinase C aktivieren, ohne dabei als Tumorpromotor zu wirken.<sup>[1]</sup> Bryostatin 1, die am häufigsten vorkommende Verbindung dieser Familie, befindet sich in der Phase II klinischer Studien.

Wegen ihrer interessanten biologischen Aktivität und ungewöhnlichen Makrolidstruktur haben die Bryostatine die Aufmerksamkeit vieler Synthesechemiker auf sich gezogen.<sup>[2]</sup> Bisher wurden aber nur wenige Bryostatine synthetisiert: Bryostatin 7 von Masamune et al.<sup>[3]</sup> und Bryostatin 2 von Evans et al.<sup>[4]</sup> Wir haben ebenfalls umfangreiche Studien zur Bryostatinsynthese durchgeführt.<sup>[5]</sup> Bryostatin 3 **1**, das die außergewöhnliche  $\gamma$ -Lactonstruktur enthält, wurde als herausforderndes Zielmolekül gewählt. Es wird als viel versprechendes Antitumormittel angesehen, kann jedoch nur in sehr geringen Mengen aus natürlichen Quellen isoliert werden (wenige Milligramm aus 100 Kilogramm Ausgangsmaterial).<sup>[6]</sup> Wir beschreiben hier die Totalsynthese von Bryostatin 3 **1**.



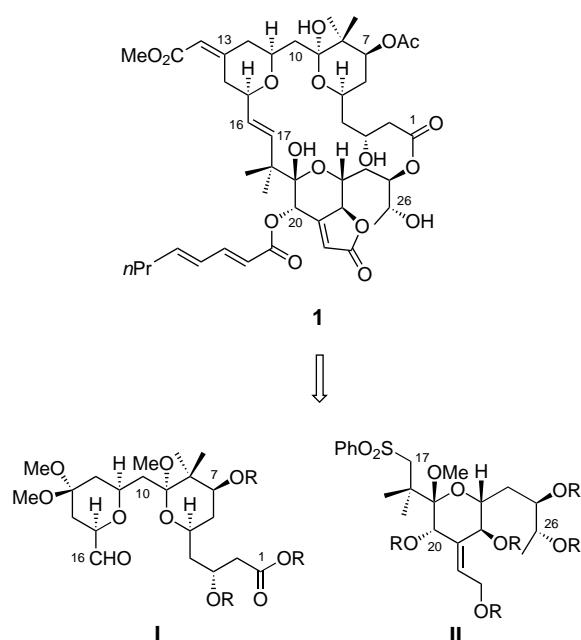
Bryostatin 1: R = COC<sub>7</sub>H<sub>11</sub>, R' = Ac

Bryostatin 2: R = COC<sub>7</sub>H<sub>11</sub>, R' = H

Bryostatin 7: R = Ac, R' = Ac

**1:** Bryostatin 3

Die Retrosynthese von **1** ist in Schema 1 gezeigt; das Molekül kann in die Fragmente **I** und **II** zerlegt werden. Das



Schema 1. Retrosynthese von Bryostatin 3 **1**.

## Totalsynthese von Bryostatin 3\*\*

Ken Ohmori, Yasuyuki Ogawa, Tetsuo Obitsu, Yuichi Ishikawa, Shigeru Nishiyama\* und Shosuke Yamamura\*

Die Bryostatine, eine Gruppe von 18 Makroliden, die aus den marinen Moostierchen (Bryozoen) *Bugula neritina Linnaeus* und *Amathia convoluta* isoliert wurden, sind für ihre bemerkenswert hohe antineoplastische Wirksamkeit gegen

[\*] Prof. Dr. S. Nishiyama, Prof. Dr. S. Yamamura, Dr. K. Ohmori, Y. Ogawa, T. Obitsu, Y. Ishikawa  
Department of Chemistry  
Faculty of Science and Technology  
Keio University, Hiyoshi, Yokohama 223-8522 (Japan)  
Fax: (+81) 45-566-1697  
E-mail: nishiyama@chem.keio.ac.jp, yamamura@chem.keio.ac.jp

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch das Ministerium für Bildung, Wissenschaft, Sport und Kultur (Japan) unterstützt. K.O. dankt dem JSPS für ein Promotionsstipendium. Die Autoren danken Dr. G. N. Chmurny (NIH) für die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren von Bryostatin 3 und für hilfreiche Diskussionen.