

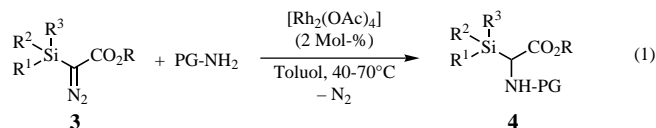
α -Trialkylsilylsubstituierte α -Aminosäuren**

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 α -Aminosäuren in der Natur weit verbreitet.^[1] Für ihre Herstellung gibt es verschiedenste Verfahren,^[2] wobei katalytische Varianten besonders attraktiv sind.^[2d] Im Kreis der nichtproteinogenen Aminosäuren nimmt *tert*-Leucin **1** eine Sonderstellung ein.^[3] Mit ihrem hydrophoben und sterisch sehr anspruchsvollen *tert*-Butyl-Substituenten ist sie für pharmakologisch wirksame Peptidanaloga von Bedeutung^[4] und wurde zum viel verwendeten Ausgangsmaterial zur Herstellung chiraler Auxiliare.^[5, 6] Wir berichten hier über die erstmalige Synthese der *tert*-Leucin-analogen α -trialkylsilylsubstituierten α -Aminosäure **2** sowie die Herstellung entsprechender amino- und carboxygeschützter Derivate **4**.^[7]

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



[*] 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 Geschäfts-
bereichs 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. Phansavath für erste orientierende Versuche auf diesem Gebiet.

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

Tabelle 1. Synthese der geschützten α -Trialkylsilyl- α -aminoessigsäureester **4**.

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

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

Durch präparative HPLC an chiraler Phase wurden die Enantiomere von **4a** getrennt.^[15] 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.^[14]

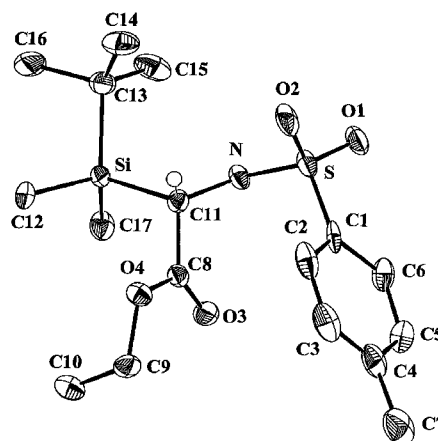


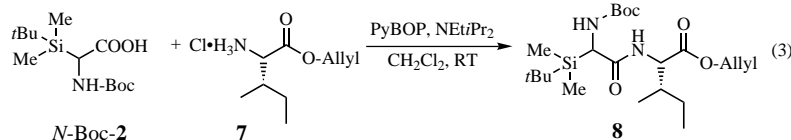
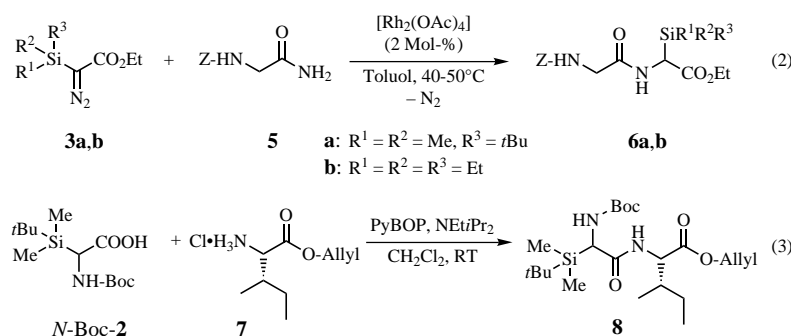
Abbildung 1. Struktur von (*S*)-**4a** im Kristall. Ausgewählte Abstände [Å] und Winkel [°]: Si-C11 1.919(5), N-C11 1.469(6), C8-C11 1.512(7), C8-O3 1.198(5), C8-O4 1.327(5); C8-C11-Si 108.7(3), N-C11-Si 110.2(3), N-S-C1 109.3(2), C13-Si-C11 110.3(2), C12-Si-C17 112.2(2), C12-Si-C13 109.8(2).

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 sp³-hybridisierten Kohlenstoffatom angegeben wird (1.863(24) Å).^[16] Dies wird durch eine quantenchemische Rechnung auf B3LYP/6-31G*-Niveau bestätigt: Eine vollständige Geometrieoptimierung 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 α -trialkylsilylsubstituierten α -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 CH₂Cl₂, 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 α -Trialkylsilyl- α -aminosäureesters gewertet werden. Durch Hydrogenolyse des *N*-Boc-Benzylesters **4b** ließ sich in 93 % Ausbeute selektiv die entsprechende noch *N*-geschützte α -Trialkylsilyl- α -aminosäure *N*-Boc-**2** herstellen. Auf analoge Weise gelang auch die erstmalige Synthese einer vollständig ungeschützten α -Trialkylsilyl- α -aminosäure. So konnte **2** durch zweifache Debenzylierung von **4i** in 92 % Ausbeute erhalten werden. Ausgehend von den beiden Enantiomeren von **4i** wurden so die Aminosäuren (*S*)-**2** und (*R*)-**2** in optisch aktiver Form isoliert.

Für den Aufbau von peptidartigen Strukturen wurden zwei Verfahren beispielhaft untersucht. So konnten die α -Trialkylsilyl- α -diazoessigsäureester **3** direkt mit Aminosäureamiden 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)].^[17] Besser verlief die Bildung des Dipeptids **8**, das sich nach Standard-Peptidkupplungsreaktion mit Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium-hexa-



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

Experimentelles

Synthese von 4a: Zu einer Lösung von **3a** (457 mg, 2 mmol) und *tert*-Butylcarbamat (586 mg, 5 mmol) in wasserfreiem Toluol (5 mL) wird unter Rühren bei Raumtemperatur [Rh₂(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 rührt 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 Rühren bei Raumtemperatur gibt man Wasser (10 mL) zu und extrahiert das Produkt

zweimal mit Dichlormethan (je 20 mL). Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO₄ 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.^[15]

Eingegangen am 14. Oktober 1999,
veränderte Fassung am 7. April 2000 [Z14148]

- [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 α -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. Titelnott-Blomley, F. Acemoglu, W. Beck, E. Boss, M. Eschbach, T. Hürlimann, 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. Muñoz, J. P. Hildebrand, *Org. Lett.* **1999**, 1, 491; b) C. Bolm, K. Muñoz-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 α -Trimethylsilyl- α -aminosäureethylester ist als Minderisomer in einem Produktgemisch durch Reaktion eines lithiierten Aminosilans mit Chlorameisensäureethylester erhalten worden: S. McSieburth, J. J. Somers, H. K. O'Hare *Tetrahedron* **1996**, 52, 5669.
- [8] Zur Synthese des α -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. McKerver, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1091.
- [10] Übersichten zu silylsubstituierten Diazocarbonylverbindungen, α -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.

