

Aminosäure-Synthese

Neue Wege zu enantiomerenreinen β -Aminosäuren

Norbert Sewald*

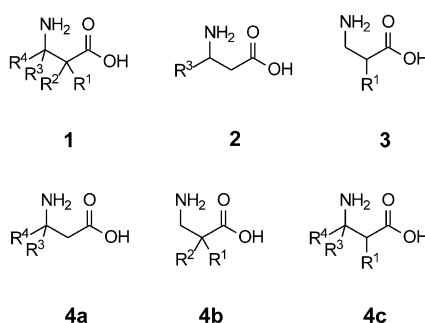
Stichwörter:

Aminosäuren · Cycloadditionen · Diastereoselektivität ·

Enantioselektivität · Michael-Additionen

Enantiomerenreine β -Aminosäuren haben sich im vergangenen Jahrzehnt als interessantes und lohnendes Syntheseziel erwiesen, nicht zuletzt wegen der Tatsache, dass ihre Oligomere, die β -Peptide, eine hohe Tendenz zur Bildung stabiler Sekundärstrukturen (Schleifen, Faltblätter und Helices) haben.^[1] Das Wasserstoffbrückenmuster und die Konformation von β -Peptiden hängen sehr stark von dem Substituentenmuster und der Konfiguration an C^a und C^b ab.

β -Aminosäuren **1** unterscheiden sich von α -Aminosäuren dadurch, dass die Aminogruppe um eine Position weiter von der Carboxygruppe entfernt ist.^[2] Sie kommen in der Natur wesentlich



seltener vor als α -Aminosäuren, dennoch werden vor allem einige β^3 -Aminosäuren **2** in freier Form und auch als Komponenten natürlich vorkommender biologisch aktiver Peptide gefunden. Wesentlich weniger verbreitet sind Naturstoffe, die β^2 -Aminosäuren **3** enthal-

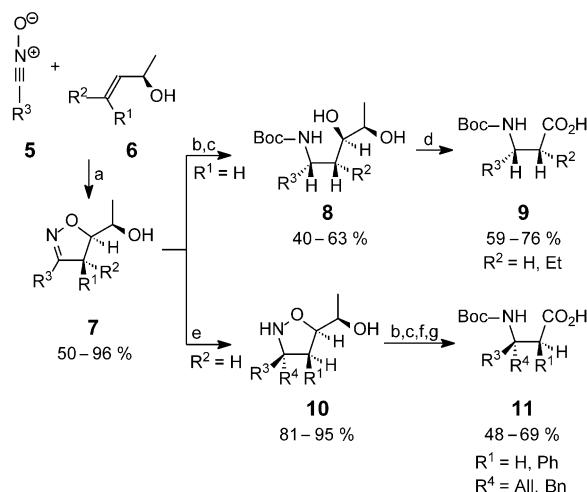
ten. β -Aminosäuren haben häufig interessante pharmakologische Eigenschaften und finden zunehmend Verwendung in der Medizinischen Chemie, zumal Peptide, die β -Aminosäuren enthalten, eine erhöhte metabolische Stabilität aufweisen.^[3]

Stereoselektive Synthesen von β -Aminosäuren wurden in mehreren aktuellen Übersichtsartikeln zusammengefasst.^[4–6] Effiziente stereoselektive Protokolle, vor allem für $\beta^{3,3}$ -Aminosäuren **4a** ($R^3 \neq R^4$), $\beta^{2,2}$ -Aminosäuren **4b** ($R^1 \neq R^2$)^[5] und $\beta^{2,3,3}$ -

Aminosäuren **4c**, sind nach wie vor eine Herausforderung für Synthetiker, zumal bei der Synthese ein quartäres stereogenes Zentrum gebildet werden muss. Effiziente Syntheseverfahren für β^2 -Aminosäuren **3** sind ebenfalls gefragt.^[7]

Mapp et al. präsentierte einen diastereoselektiven Zugang zu β^3 - **2**, $\beta^{3,3}$ - **4a** und $\beta^{2,3,3}$ -Aminosäuren **4c**.^[8] Die Synthesestrategie beruht auf dem Einsatz der von Kanemasa et al.^[9] und Bode et al.^[10] beschriebenen Mg²⁺-vermittelten diastereoselektiven 1,3-dipolaren Cycloaddition von Nitriloxiden **5** an Allylalkohole **6** (Schema 1).

Nach In-situ-Generierung der Nitriloxide **5** aus den Oximen resultieren aus der 1,3-dipolaren Cycloaddition mit den Magnesium-Allylalkoholaten hoch regio- und diastereoselektiv die 2-Isoxazoline **7**, deren C=N- und N-O-Bindung mit Hydridonen reduziert bzw. gespalten wird (Schema 1). Nach Einführung einer Aminoschutzgruppe (z.B.



Schema 1. Synthese von β -Aminosäuren durch 1,3-dipolare Cycloaddition.^[8] a) EtMgBr, iPrOH, d.r. 7:1 bis >20:1; b) LiAlH₄; c) Boc₂O; d) NaIO₄, RuCl₃; e) R⁴MgCl, BF₃·OEt₂; f) NaOClO₄; g) NaOClO₄, 2-Methyl-2-butene.

Boc) wird das 1,2-Diol **8** oxidativ gespalten, um in drei Stufen je nach verwendetem Allylalkohol **6** die β^3 -Aminosäuren **9** ($R^2 = H$, $R^3 \neq H$) oder $\beta^{2,3}$ -Aminosäuren **9** ($R^2 = Et$, $R^3 \neq H$) zu erhalten. Alternativ kann anstelle der Reduktion die Einführung eines weiteren C-Substituenten R⁴ durch Addition einer Grignard-Verbindung unter Bildung des Isoxazolidins **10** erfolgen. Anschließend wird die N-O-Bindung reduktiv gespalten. Eine Erklärung für den unterschiedlichen stereochemischen Verlauf der Hydrid- und der C-Nucleophil-Addition könnte der Einfluss der freien Hydroxygruppe sein, die im ersten Fall die diastereofaciale syn-Selektivität dirigiert, im zweiten aus sterischen Gründen selektiv den Angriff von der anderen Seite. Da die Autoren bei der Addition von R⁴MgCl nur ein Isoxazolin **7** mit R¹ = Ph, R² = H untersucht haben, steht nicht zweifelsfrei fest, ob die anderen Diastereomere einer

[*] Prof. Dr. N. Sewald
Organische und Bioorganische Chemie
Universität Bielefeld
Postfach 100131, 33501 Bielefeld
(Deutschland)
Fax: (+49) 521-106-8094
E-mail: norbert.sewald@uni-bielefeld.de

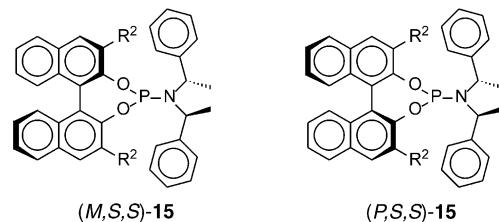
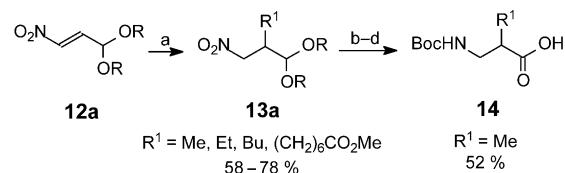
bestimmten $\beta^{2,3,3}$ -Aminosäure **11** nach dem Verfahren mit ähnlich hoher Diastereoselektivität gebildet werden.

Der Schutz der Aminofunktion wird wiederum gefolgt von der Glycolspaltung, die letztlich $\beta^{3,3}$ -Aminosäuren **11** (Typ **4a**) oder $\beta^{2,3,3}$ -Aminosäuren **11** (Typ **4c**) liefert. Substituenten in Position 2 und der Chiralitätssinn an diesem C werden über den enantiomerenreinen Allylalkohol eingebracht, der in beiden enantiomeren Formen leicht zugänglich ist. Die Substituenten an C³ des Isoxazolins und damit auch der β -Aminosäure stammen aus dem Nitriloxid **5** oder dem Kohlenstoffnucleophil R⁴M. So könnte im Prinzip eine breite Palette an unterschiedlich substituierten $\beta^{2,3,3}$ -Aminosäuren **11** (Typ **4c**) in beiden stereochemischen Reihen in guter Stereoselektivität und akzeptabler bis guter Ausbeute zugänglich sein, allerdings beschreiben Mapp et al. nur ein einziges dieser Derivate, zudem wurde bei dessen Synthese ein racemischer Allylalkohol verwendet. Die Ausbeuten vor allem der sterisch anspruchsvollen Derivate (R¹ ≠ H, R² ≠ H) sind zuweilen nur mäßig.

Enantiomerenreine β^2 -Aminosäuren **2** sind seit kurzem auch durch asymmetrische Cu^I-katalysierte Addition von Diorganozinkverbindungen an Nitroalkene zugänglich. Organozinkverbindungen haben in der asymmetrischen Synthese und Katalyse breite Verwendung gefunden, da sie eine Reihe von funktionellen Gruppen tolerieren und somit auch die Einführung sensibler Funktionalitäten (z.B. Ester, Nitrile) erlauben.^[11]

Die Cu^I-katalysierte enantioselektive Addition von Diethylzink an 3-Nitroacroleindimethylacetal **12a** gelingt mit hervorragender Enantioselektivität und Ausbeute (Schema 2).^[12,13] Dabei bewährten sich vor allem enantiomerenreine Phosphoramidite des Typs **15** (**a**: R² = H **b**: R² = CH₃), die auf BINOL und N,N'-Bis(1-phenylethyl)amin beruhen. Sie fungieren als Liganden für Cu^I und als Vermittler der Stereochemie. Passend funktionalisierte Nitroalkene enthalten bereits das für β^2 -Aminosäuren **3** nötige Substituentenmuster. Die

Nitrogruppe lässt sich leicht zur Aminogruppe reduzieren (Schema 2). Feringa et al. griffen dieses Konzept auf und erweiterten es unter anderem hinsichtlich der Seitenkettensubstituenten.^[14] Neben den Boc-geschützten β^2 -Aminosäuren sind auch die β^2 -Aminoaldehyde und die davon abgeleiteten Aminoalkohole zugänglich. Die Reaktivität von Nitroalkenen als Michael-Acceptoren ermöglicht in Abweichung zu Ergebnissen von Feringa et al.^[14] auch den Einsatz von 3-Nitroacrylaten **12b** zur regioselektiven und stereoselektiven Synthese von β^2 -Aminosäuren, wie von unserer Gruppe^[15] und Eilitz et al.^[16] gezeigt. Bei der 1,4-Addition von Diorganozinkverbindungen kommt wiederum enantioselektive Cu^I/Phosphoramidit-Katalyse zum Einsatz, gefolgt von Wasserstofftransferhydrierung der Nitrogruppe, Boc-Schutz der Aminogruppe und Verseifung des Methylesters (Schema 2).



Schema 2. Synthese von β^2 -Aminosäuren durch enantioselektive Cu^I-katalysierte Addition von Dialkylzinkverbindungen an Nitroalkene.^[12,14–16] a) R₂Zn, Cu^I, **15a** für **12a**, **15a,b** für **12b**, ee bis 98%, Ausbeute bis 94%; b) Raney-Ni, H₂; c) Boc₂O, NEt₃; d) H₅IO₆, CrO₃; e) NH₄⁺HCO₃⁻, Pd/C; f) LiOH.

- [1] R. P. Cheng, S. H. Gellman, W. F. DeGrado, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219–3232.
- [2] Neben der IUPAC-Nomenklatur werden häufig die Trivialnamen der α -Aminosäuren für β -Aminosäuren verwendet. Der oft gebrauchte Begriff β -Homoaminoäure bedeutet, dass formal eine zusätzliche Methylengruppe zwischen Carboxygruppe und dem Aminogruppe tragenden Kohlenstoffatom inseriert ist. Die CIP-Nomenklatur ändert sich im Gegensatz zur DL-Nomenklatur beim Übergang von α -Aminosäuren zu β -Aminosäuren in einigen Fällen. Zur Differenzierung zwischen Positionsisomeren wurde von Seebach et al. vorgeschlagen, die Stellung der Seitenkette durch eine hochgestellte Ziffer nach dem Buchstaben β anzugeben.
- [3] J. V. Schreiber, J. Frackenpohl, F. Moser, T. Fleischmann, H.-P. E. Kohler, D. Seebach, *ChemBioChem* **2002**, *3*, 424–432.
- [4] *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids* (Hrsg.: E. Juaristi), Wiley-VCH, New York, **1997**.
- [5] S. Abele, D. Seebach, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1–15.
- [6] M. Liu, M. P. Sibi, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7991–8035.
- [7] D. Seebach, L. Schaeffer, F. Gessie, P. Bindschäder, C. Jäger, D. Josien, S. Kopp, G. Lelais, Y. R. Mahajan, P. Micuch, R. Sebesta, B. W. Schweizer, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 1852–1861.
- [8] A. R. Minter, A. A. Fuller, A. K. Mapp, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6846–6847.
- [9] S. Kanemasa, M. Nishiuchi, A. Kamimure, K. Hori, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2324–2339.
- [10] J. W. Bode, N. Fraefel, D. Muri, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2128–2131; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2082–2084.
- [11] P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117–2188.
- [12] N. Sewald, V. Wendisch, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1341–1344.
- [13] A. Alexakis, C. Benhaim, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2579–2581.
- [14] A. Duursma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3700–3701.
- [15] A. Rimkus, N. Sewald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 79–80.
- [16] U. Eilitz, F. Leßmann, O. Seidelmann, V. Wendisch, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 189–191.