

81. Stereospezifische 1,2-Wanderungen von Hydroxyl-, Aryl- und Alkylgruppen bei der Nitrosierung von Aminosäuren in Fluorwasserstoff/Pyridin

Vorläufige Mitteilung

von Rolf Keck und János Rétey

Lehrstuhl für Biochemie im Institut für Organische Chemie der Universität Karlsruhe

(5. III. 80)

Stereospecific 1,2-Migration of Hydroxyl, Aryl and Alkyl Groups during the Nitrosation of Amino Acids in Hydrogenfluoride/Pyridine

Summary

The nitrosation of α -amino acids in hydrogenfluoride/pyridine was reinvestigated. In contrast to recent reports [1] [2] it was found that this reaction takes place either with entire (phenylalanine, tyrosine, threonine) or partial (valine, isoleucine) rearrangement to yield β -fluorocarboxylic acids. Glycine, alanine and α -aminobutanoic acid were converted exclusively into the α -fluorocarboxylic acids. The substitution of the amino group takes place with stereochemical retention as revealed by NMR. examination of the 2-fluoro-3-methylpentanoic acids obtained from L-isoleucine and D-alloisoleucine, respectively.

Im Zusammenhang mit der Untersuchung des Mechanismus und der Stereospezifität von Enzymreaktionen interessierte uns die Herstellung chiraler fluorsubstituierter Carbonsäuren. Ein kürzlich erschienener Bericht [1] [2] beschreibt die Nitrosierung racemischer α -Aminosäuren in Fluorwasserstoff/Pyridin, die in hohen Ausbeuten zu den entsprechenden α -Fluorcarbonsäuren führen soll. Bei der Aufklärung des sterischen Verlaufs dieser Reaktion stellten wir fest, dass in den meisten Fällen statt α -Fluorcarbonsäuren unter 1,2-Wanderung einer der ursprünglich β -ständigen Gruppen β -Fluorcarbonsäuren entstehen. Nur Glycin, L- und D-Alanin (**1**) sowie L- α -Aminobuttersäure (**2**) gaben bei der Nitrosierung in Fluorwasserstoff/Pyridin die entsprechenden α -Fluorcarbonsäuren (s. *Schema*). Die gleiche Behandlung von L- und D-Phenylalanin (**3**), L-Tyrosin (**4**), L- und D-Threonin (**5**) führte ausschliesslich zu Umlagerungsprodukten, während diejenige von L-Valin (**6**), L-Isoleucin (**7**) und D-Alloisoleucin (**D-8**) sowohl α -Fluorcarbonsäuren als auch Umlagerungsprodukte gab. Die Strukturzuordnung der Produkte erfolgte hauptsächlich durch ^1H - und ^{19}F -NMR.-Spektren, welche eine eindeutige Aussage über die Stellung des Fluoratoms in der Molekel erlaubten (vgl. *Tab. 1*).

Schema

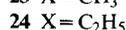
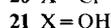
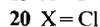
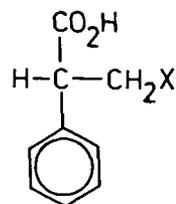
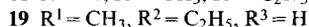
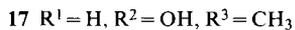
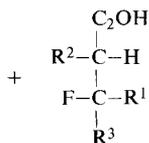
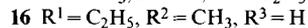
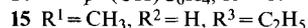
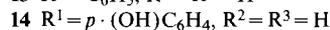
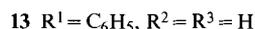
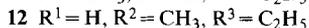
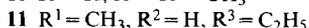
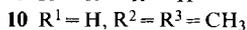
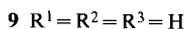
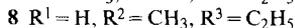
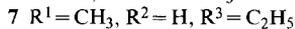
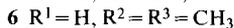
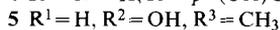
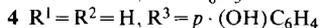
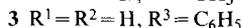
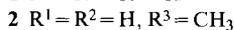
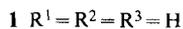
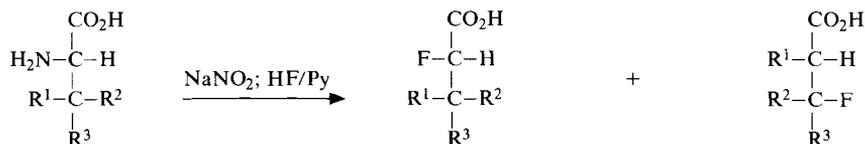


Tabelle 1. NMR.-Daten einiger 3-Fluorcarbonsäuren

Verbindung	$^1\text{H-NMR. (CDCl}_3\text{)}^a$	$^{19}\text{F-NMR.}^b$ (CDCl ₃)
13	4,2 (1 H, <i>oct.</i> , $J_{\text{H,F}} = 14$, $J_{\text{H,AX}} = 9$, $J_{\text{H,BX}} = 5,25$); 4,58 (1 H, <i>oct.</i> , $J_{\text{H,F}} = 46$, $J_{\text{H,AB}} = 9$, $J_{\text{H,BX}} = 5,25$); 4,94 (1 H, <i>sext.</i> , $J_{\text{H,F}} = 46$, $J_{\text{H,AB}} = 9$, $J_{\text{H,AX}} = 9$); 7,9 (5 H, <i>m</i>)	- 243,6 (<i>sext.</i> , $J_{\text{H,F}} = 47$ und 15)
14	3,93 (1 H, <i>oct.</i> , $J_{\text{H,F}} = 13,5$, $J_{\text{H,AX}} = 9$, $J_{\text{H,BX}} = 5,5$), 4,53 (1 H, <i>oct.</i> , $J_{\text{H,F}} = 47$, $J_{\text{H,AB}} = 9$, $J_{\text{H,BX}} = 5,5$); 4,89 (1 H, <i>sext.</i> , $J_{\text{H,F}} = 47$, $J_{\text{H,AB}} = 9$, $J_{\text{H,AX}} = 9$); 7,0 (4 H, <i>qa</i>)	- 241,7 (<i>sext.</i> , $J_{\text{H,F}} = 47,5$ und 18)
17	1,37 (3 H, <i>qa</i> , $J_{\text{H,F}} = 24$, $J_{\text{H,H}} = 6,5$); 4,56 (1 H, <i>qa</i> , $J_{\text{H,F}} = 15$, $J_{\text{H}\alpha,\text{H}\beta} = 4$); 5,09 (1 H, <i>Decuplett</i> , $J_{\text{H,F}} = 48$, $J_{\text{H}\alpha,\text{H}\beta} = 4$)	- 184 (<i>qa</i> , $J_{\text{H,F}} = 50$ und 25)

a) Angabe der chemischen Verschiebungen in ppm bzgl. TMS als internen Standard (=0 ppm).
Kopplungskonstanten J in Hz.

b) Angabe der chemischen Verschiebungen in ppm bzgl. CCl₃F als internen Standard (=0 ppm).
Kopplungskonstanten J in Hz.

Tabelle 2. *Optische Drehwerte einiger Fluorcarbonsäuren*

Verbindung	c	Lösungsmittel	$[\alpha]_D^{22}$			
			589 nm	578 nm	546 nm	436 nm
9	4,5 g/100 ml	Diäthyläther	-35,3°	-36,6°	-41,1°	-63°
13	1,18 g/100 ml	Diäthyläther	-28,2°	-29,4°	-33,7°	-60,0°
13	2,27 g/100 ml	abs. Äthanol	-24,7°	-25,6°	-29,2°	-51,54°

Sowohl die direkte Substitution am C(2) durch das Fluoratom als auch die Umlagerung erfolgten stereospezifisch. Die optischen Drehwerte der erhaltenen Fluorcarbonsäuren (vgl. *Tab. 2*) dienen zwar weder für die Bestimmung der absoluten Konfiguration noch für diejenige der optischen Reinheit, da nach unserer Kenntnis bis jetzt keine Referenzsubstanzen bekannt sind. Aussagekräftiger in dieser Hinsicht sind jedoch die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der 2-Fluor-3-methylpentansäuren (**11** und **12**), die durch Nitrosierung von L-Isoleucin (**7**) bzw. D-Alloisoleucin (**D-8**) erhalten wurden. Die nahezu vollständige Stereospezifität bei der Substitution wird dadurch belegt, dass sowohl L-Isoleucin als auch D-Alloisoleucin nur eine der möglichen diastereomeren α -Fluorcarbonsäuren lieferten. Der Vergleich der Kopplungskonstanten im Spektrum der α -Fluorsäuren aus L-Isoleucin ($J_{\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta} = 4$ Hz) und aus D-Alloisoleucin ($J_{\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta}(\text{allo}) = 2,7$ Hz) mit denjenigen der entsprechenden α -Hydroxysäuren ($J_{\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta} = 4,5$ bzw. $J_{\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta}(\text{allo}) = 2,8$ Hz) und α -Chlorcarbonsäuren ($J_{\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta} = 6,3$ bzw. $J_{\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta}(\text{allo}) = 4,75$ Hz) legte den Schluss nahe, dass die Substitution am C_α -Atom unter Retention der Konfiguration verlief. Diese Interpretation der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren bedeutet, dass die von uns hergestellten linksdrehenden 2-Fluorcarbonsäuren die (2*S*)-Konfiguration besitzen ebenso wie die linksdrehenden 2-Chlor- und 2-Bromcarbonsäuren [3a].

Auf den sterischen Verlauf der Substitution bei der Wanderung der β -ständigen Gruppe gibt der optische Drehsinn der aus L-Phenylalanin erhaltenen 3-Fluor-2-phenylpropionsäure (**13**) einen Hinweis. Die absolute Konfiguration der linksdrehenden Enantiomeren analoger Säuren ist durch die *Fischer*-projektion (s. **20-24**) wiedergegeben [3b]. Die offensichtliche Unabhängigkeit des Drehsinns von der Natur des Substituenten X legt es nahe, dass die (-)-3-Fluor-2-phenylpropionsäure (**13**) auch in diese Reihe gehört und daher die (*R*)-Konfiguration aufweist. Dies würde bedeuten, dass die Substitution am C(2) durch die wandernde Phenylgruppe unter Retention verläuft.

Bei der Nitrosierung von L-Isoleucin, wo α -Substitution mit Methyl- bzw. Äthylwanderung konkurrierte, war die Produktverteilung von der Reaktionstemperatur abhängig. Die Äthylgruppe zeigte eine grössere Tendenz zur Wanderung, jedoch nicht in dem Masse, wie das in einem anderen System beobachtet wurde [4].

Den abnormalen Verlauf der Nitrosierung von Aminosäuren in Fluorwasserstoff/Pyridin schreiben wir der geringen Nukleophilie des Lösungsmittels zu. Eine ähnliche, aber weniger ausgeprägte Tendenz zur Gruppenwanderung ist bereits bei der Nitrosierung von Aminosäuren in Trifluoressigsäure festgestellt worden [5].

Arbeitsvorschrift zur Herstellung von z.B. 3-Fluor-2-phenylpropionsäure (13) modifiziert nach [1] [2]. In einem Polyäthylenfläschchen werden 2,395 g L-Phenylalanin in 15 ml HF/Pyridin 7:3 (*Aldrich*) unter Rühren bei 22° gelöst. Unter Feuchtigkeitsausschluss werden bei 0° 3,4 g NaNO₂ in fünf Portionen mit 15minütigen Abständen zugegeben (stark exotherme Reaktion). Nach 1 Std. bei 0° wurde die Kühlung abgebrochen und über Nacht weitergerührt. Aufarbeitung durch Aufschütten des Gemisches auf Eis (ca. 50 g) und kontinuierliche Extraktion mit Diäthyläther gab 2,06 g orange viskose Flüssigkeit (Rohausbeute 84,5%). Analysenreines **13** wurde durch Destillation bei 91°/0,9 Torr gewonnen. - ¹H- und ¹⁹F-NMR.: siehe *Tabelle 1*. - MS. (100°, 70 eV): 168 (*M*⁺, 54%), 148 (*M*⁺ - HF, 30%), 123 (*M*⁺ - CO₂H, 60,6%), 103 (*M*⁺ - CO₂H - HF, 100%). C,H,F-Analyse befriedigend.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für finanzielle Unterstützung.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. A. Olah & J. Welch, *Synthesis* 1974, 652.
- [2] G. A. Olah, J. T. Welch, Y. D. Vankar, M. Nojima, I. Kerekes & J. A. Olah, *J. org. Chemistry* 44, 3872 (1979).
- [3] a) W. Klyne & J. Buckingham, 'Atlas of Stereochemistry', Chapman & Hall, London 1974, S. 5 u. 31;
b) *idem*, *ibid.*, S. 45.
- [4] J. N. Marx, J. C. Argyle & L. R. Norman, *J. Amer. chem. Soc.* 96, 2121 (1974).
- [5] K. Koga, C. C. Wu & S. Yamada, *Tetrahedron Letters* 1971, 2287.