

Received: July 1, 1988; accepted: July 29, 1988

PRELIMINARY NOTE

---

Synthese von  $\alpha$ -Trifluormethyl-substituierten Asparaginsäuren und Ihren Derivaten

KLAUS BURGER\*, KARL GAA UND KLAUS GEITH

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität München  
Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching bei München (B.R.D.)

SUMMARY

Syntheses of  $\alpha$ -trifluoromethyl aspartic acid,  $\beta$ -substituted, and  $\beta,\beta$ -disubstituted  $\alpha$ -trifluoromethyl aspartic acids are described.

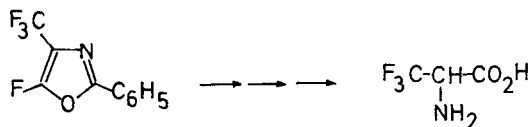
ZUSAMMENFASSUNG

Synthesen für  $\alpha$ -Trifluormethylasparaginsäure,  $\beta$ -substituierte und  $\beta,\beta$ -disubstituierte  $\alpha$ -Trifluormethylasparaginsäuren werden beschrieben.

Die Entwicklung neuer Synthesemethoden für natürlich vorkommende und artifizielle Aminosäuren ist eine Herausforderung für die präparative organische Chemie [1 - 5]. Wegen ihrer hochspezifischen, irreversiblen Inhibitoreigenschaften für Enzymreaktionen bei, denen Pyridoxalphosphat eine zentrale Rolle spielt, d.h. speziell im Falle von Transaminierungs- und Decarboxylierungs-Prozessen, haben  $\alpha$ -trifluormethyl-substituierte  $\alpha$ -Aminosäuren besonderes Interesse auf sich gezogen [6 - 10]. Allerdings gibt es bislang nur begrenzte Zugangsmöglichkeiten zu dieser aktuellen Verbindungsklasse, von der folglich nur wenige Vertreter beschrieben sind [11]. Wir berichten über die Synthese von

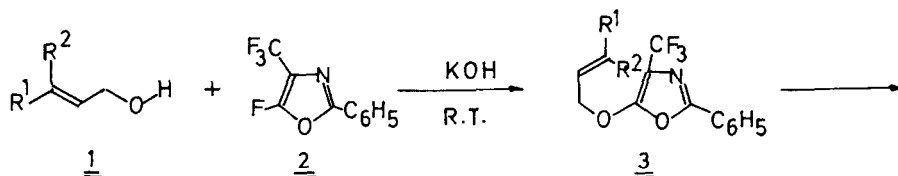
$\alpha$ -trifluormethyl-substituierten Asparaginsäure-Derivaten und ihren  $\beta$ -verzweigten Analogen, ausgehend von 5-Fluor-2-phenyl-4-trifluormethyloxazol 2 [12].

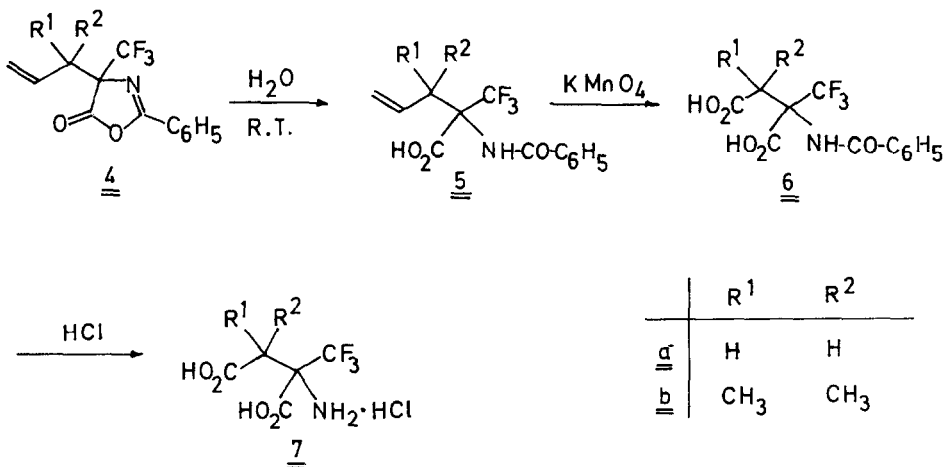
5-Fluor-4-trifluormethyloxazole 2 sind Derivate des Tri-fluoralanins, das daraus durch eine einfache Reaktionsfolge freigesetzt werden kann [13].



Durch CC-Knüpfungen an das Skelettatom 4 des Heterocyclus versuchten wir daher einen allgemeinen Zugang zu  $\alpha$ -trifluormethyl-substituierten  $\alpha$ -Aminosäuren zu erschließen.

5-Fluor-4-trifluormethyl-1,3-azole [12] sind nucleophilen Substitutionsreaktionen in der 5-Position leicht zugänglich [14]. Im Falle der Umsetzung von 2 mit Alkenylalkoholen des Typs 1 in Gegenwart von KOH folgt der nucleophilen Substitution spontan eine Claisen-Umlagerung [15] und damit eine Alkylierung in der 4-Position. Eine nochmalige, prinzipiell mögliche [3,3]-sigmatrope Wanderung der Alkenylseitenkette in die 2-Position [16] konnte unter den Reaktionsbedingungen bislang nicht gefunden werden. Die Öffnung des Azlactonringes von 4 gelingt durch Zusatz von Wasser zum Reaktionsgemisch in Minutenfrist. Das bedeutet, daß damit die N-geschützten  $\alpha$ -trifluormethyl-substituierten  $\alpha$ -Aminosäuren 5 auf präparativ einfache Weise, im Rahmen einer "Eintopfreaktion", durch Umsetzung von 2 mit Allylalkoholen zugänglich werden. Die CC-Doppelbindung in der aliphatischen Seitenkette erlaubt nun vielfältige Funktionalisierung und damit die Synthese multifunktionaler  $\alpha$ -trifluormethyl-substituierter  $\alpha$ -Aminosäuren [17].





In die Reihe der Asparaginsäure-Derivate gelangt man durch oxidative Spaltung der CC-Doppelbindung von 5 mittels Kaliumpermanganat [18]. Auf diese Weise werden die  $\alpha$ -trifluormethyl-substituierte Asparaginsäure,  $\beta$ -alkyl-,  $\beta$ -aryl-,  $\beta,\beta$ -dialkyl-,  $\beta,\beta$ -diaryl-,  $\beta,\beta$ -alkylaryl-substituierte  $\alpha$ -Trifluormethylasparaginsäuren und ihre Derivate zugänglich. Für R<sup>1</sup>  $\neq$  R<sup>2</sup> entstehen jeweils Diastereomerengemische [17]. Die Abspaltung der Benzoylschutzgruppe erfolgt durch Kochen mit konz. HCl; dabei fallen die  $\alpha$ -trifluormethyl-substituierten Aminosäuren als Hydrochloride an. Für alle synthetisierten Verbindungen liegen korrekte Elementaranalysen sowie IR, <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-, <sup>19</sup>F-NMR- und Massenspektren vor.

#### Daten ausgewählter Verbindungen:

6a: Ausb. 77%. - Schmp. > 150 °C. - IR (KBr)  $\nu$  = 3375, 3300 - 2300, 1749, 1721, 1633, 1525 cm<sup>-1</sup>. - <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-Aceton)  $\delta$  = 3.40 (d, J = 16.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.17 (d, J = 16.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 7.48 - 7.59 (m, 3H, Ar-H), 7.81 - 7.95 (m, 3H; 2 Ar-H, NH), 9.00 (s br., 2H, 2 COOH). - <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>6</sub>-Aceton)  $\delta$  = 34.0 (br., CH<sub>2</sub>), 64.1 (q, J = 29 Hz, C-CF<sub>3</sub>), 125.0 (q, J = 287 Hz, CF<sub>3</sub>), 127.9, 129.6, 132.9, 135.3 (Ar-C), 167.0, 167.5 (NH-CO, CO<sub>2</sub>H), 174.0 (CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H). - <sup>19</sup>F-NMR (D<sub>6</sub>-Aceton)  $\delta$  = 3.2 (s, 3F, CF<sub>3</sub>).

6b: Ausb. 94%. - Schmp.  $> 146^{\circ}\text{C}$  (Zers.). - IR (KBr)  $\nu = 3420, 3360 - 2800, 1775, 1720, 1670, 1530\text{ cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-Aceton}$ )  $\delta = 1.49$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.65 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.48 - 7.64 (m, 4H, 3 Ar-H, 1 NH), 7.84 - 7.89 (m, 2 Ar-H) [19]. -  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-Aceton}$ )  $\delta = 21.6$  ( $\text{CH}_3$ ), 25.8 ( $\text{CH}_3$ ), 46.0 [ $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 68.4 (q, J = 27 Hz,  $\text{C-CF}_3$ ), 126.0 (q, J = 290 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 127.7, 129.6, 132.8, 134.7 (Ar-C), 164.5, 165.4 ( $\text{CO}_2\text{H}$  und  $\text{NH-CO}$ ), 177.0 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$ ],  $^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-Aceton}$ ):  $\delta = 11.1$  (s, 3F,  $\text{CF}_3$ ).

7a: Ausb. 67%. - Schmp.  $> 180^{\circ}\text{C}$  (Zers.). - IR (KBr)  $\nu = 3700 - 2500, 1718, 1678, 1615, 1600\text{ cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta = 3.19$  (d, J = 18 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.53 (d, J = 18 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ) [19]. -  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta = 37.0$  ( $\text{CH}_2$ ), 65.4 (q, J = 28 Hz,  $\text{C-CF}_3$ ), 125.1 (q, J = 284 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 168.4 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ), 174.1 ( $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$ ). -  $^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta = 3.8$  (s, 3F,  $\text{CF}_3$ ).

7b: Ausb. 50%. - Schmp.  $> 250^{\circ}\text{C}$  (Zers.). - IR (KBr)  $\nu = 3600 - 2500, 1720, 1705, 1610, 1515\text{ cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta = 1.39$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 9.5 (br., 3H, 2  $\text{CO}_2\text{H}$ , 1 NH). -  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta = 20.3$  ( $\text{CH}_3$ ), 22.8 ( $\text{CH}_3$ ), 46.5 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 67.5 (q, J = 25 Hz,  $\text{C-CF}_3$ ), 123.5 (q, J = 287 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 165.2 [ $\text{C}(\text{CF}_3)\text{-CO}_2\text{H}$ ], 174.8 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CO}_2\text{H}$ ]. -  $^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta = 12.0$  (s, 3F,  $\text{CF}_3$ ).

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Unterstützung dieser Untersuchungen. Der Firma Hoechst AG, Frankfurt/Main, sind wir für Chemikalien-Spenden zu Dank verpflichtet.

- 1 Synthese von natürlich vorkommenden und artifiziellen Aminosäuren, 5. Mitteilung; 4. Mitteilung: K. Burger, K. Gaa, K. Geith und C. Schierlinger, J.C.S. Chem. Commun. im Druck.
- 2 D. Ben-Ishai, J. Altmann, Z. Bernstein und N. Peled, Tetrahedron 34 (1978) 467.
- 3 Y. Ozaki, T. Iwasaki, M. Miyoshi und K. Matsumoto, J. Org. Chem. 44 (1979) 1714.

- 4 D. Seebach und D. Wasmuth, *Angew. Chem.* 93 (1981) 1007; *Angew. Chem. Int. Edn. Engl.*, 20 (1981) 971.
- 5 U. Schöllkopf, S. Grüttner, R. Anderskewitz, E. Egert und M. Dyrbusch, *Angew. Chem.* 99 (1987) 717; *Angew. Chem. internat. Edit.* 26 (1987) 683 und frühere Arbeiten dieser Reihe.
- 6 A. Relimpio, J.C. Slebe und M. Martinez-Carrion, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 63 (1975) 625.
- 7 J.W. Keller und M.H. O'Leary, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 90 (1979) 1104.
- 8 R.H. Gordonsmith, M.J. Raxworthy und P.A. Gulliver, *Biochem. Pharmacol.* 31 (1982) 433.
- 9 J. Kollonitsch, in *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, R. Filler und Y. Kobayashi, Edit., Kodansha, Tokyo, Elsevier Biomedical, Amsterdam, 1982, S. 93 ff. und dort zitierte Lit.
- 10 J.T. Welch, *Tetrahedron* 43 (1987) 3123.
- 11 K. Burger, K. Geith und K. Gaa, *Angew. Chem.* 100 (1988) 860; *Angew. Chem. internat. Edit.* 27 (1988) 848.
- 12 K. Burger, K. Geith und D. Hübl, *Synthesis* 1988, 189.
- 13 K. Burger, D. Hübl und P. Gertitschke, *J. Fluorine Chem.* 27 (1985) 327.
- 14 K. Burger, D. Hübl und K. Geith, *Synthesis* 1988, 195.
- 15 G.B. Bennett, *Synthesis* 1977, 589 und dort zitierte Lit.
- 16 a) B. Kübel, G. Höfle und W. Steglich, *Angew. Chem.* 87 (1975) 64; *Angew. Chem. internat. Edit.* 14 (1975) 58.  
b) N. Engel, B. Kübel und W. Steglich, *Angew. Chem.* 89 (1977) 408; *Angew. Chem. internat. Edit.* 16 (1977) 394.
- 17 K. Gaa, Dissertation in Vorbereitung.
- 18 F. Weygand, W. Steglich und W. Oettmeier, *Chem. Ber.* 103 (1970) 818.
- 19 Unter den Aufnahmebedingungen werden für die NH- und CO<sub>2</sub>H-Protonen keine Signale registriert.