

Azaindol-Derivate I: Asymmetrische Synthese einer neuen α -Aminosäure

Peter Gmeiner* und Josef Sommer

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Sophienstraße 10, D-8000 München 2

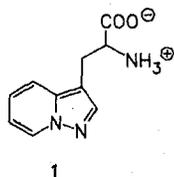
Eingegangen am 5. Oktober 1987

Ausgehend vom Alkohol **4** werden die Darstellung des 8-Azatriptophans **1** als Racemat sowie eine asymmetrische Synthese der Aminosäureantipoden **1a** und **1b** beschrieben: **1a** und **1b** lassen sich über die chiralen Dihydropyrazine **10a** bzw. **10b** in hoher Enantiomerenreinheit ($ee > 95\%$) darstellen.

Azaindol-Derivatives I: Asymmetric Synthesis of a New α -Amino Acid

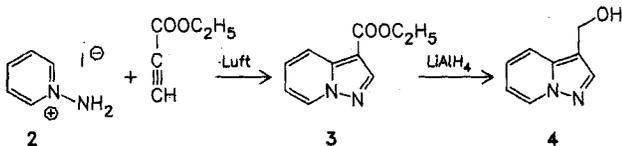
Starting with the alcohol **4**, a synthesis of racem. 8-azatriptophane **1** and an asymmetric synthesis of its enantiomers **1a** and **1b** are described: **1a** and **1b**, prepared from the chiral dihydropyrazines **10a** or **10b**, are obtained stereoselectively ($ee > 95\%$).

Tryptophan zeigt als ZNS-gängige Serotoninvorstufe hypnotische und antidepressive Wirkungen. Wir haben uns deshalb mit der Synthese und pharmakologischen Untersuchungen des 8-Azatriptophans **1** [= 2-Amino-3-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-propionsäure] befaßt.

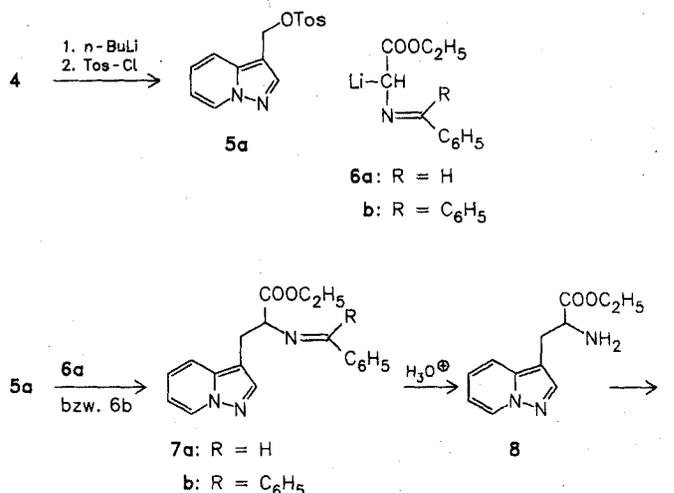


Da bei α -Aminosäuren die beiden Antipoden häufig unterschiedliche physiologische Aktivität zeigen, wurde neben einer Synthese des racem. Pyrazolopyridylalanins **1** auch eine gezielte Darstellung der beiden Enantiomere angestrebt.

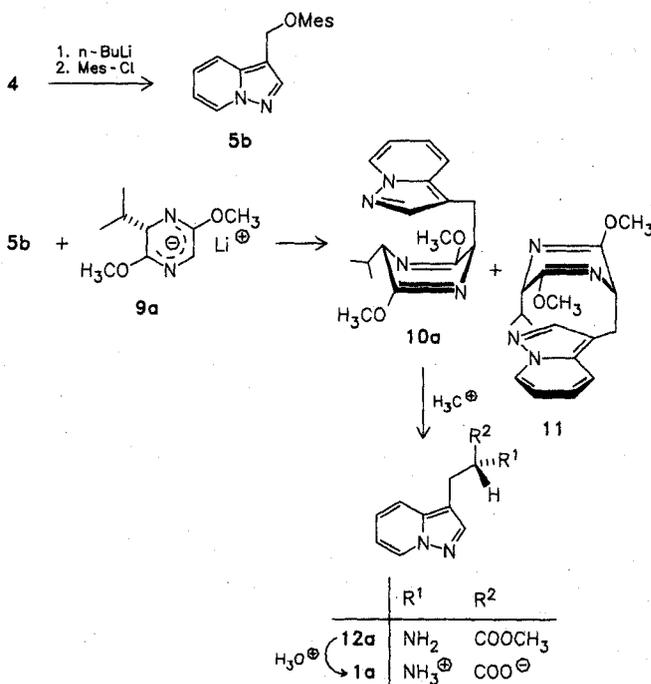
Die Synthese des heterocyclischen Systems erfolgte nach Huisgen¹⁾ über eine 1,3-dipolare Cycloaddition des N-Aminopyridiniumiodids²⁾ mit Propiolsäureethylester, wobei durch Einleiten von Luftsauerstoff die Ausbeuten erheblich gesteigert werden konnten. Gleichzeitig konnte der Überschuss des Dipolarophils auf 10% reduziert werden. Das Cycloaddukt **3** ließ sich mit Lithiumaluminiumhydrid in guter Ausbeute zum Alkohol **4** reduzieren, dessen direkte Überführung in ein Halogenid- bzw. in die Sulfonsäureester **5a** oder **5b** nicht gelang, da unkontrollierbare Folgereaktionen stattfanden.



Es wurde deshalb ein mit n-Butyllithium in Tetrahydrofuran aus **4** gebildetes Alkoholat mit Tosylchlorid umgesetzt. Das so erzeugte Elektrophil **5a** ließ sich bei -78°C unter Zugabe von einem Äquivalent der Lithio-Iminopropionsäureester **6a** bzw. **b**^{3,4)} zu **7a** und **7b** umsetzen, die dann unter Bildung des Aminosäureesters **8** hydrolysiert werden konnten. Verseifung von **8** mit 6 N HCl lieferte das Racemat der Aminosäure **1**.



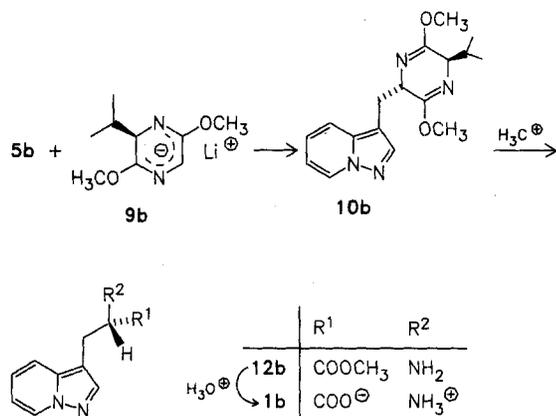
Zur asymmetrischen Synthese des Pyrazolopyridylalanins **1a** wurde das Mesylat **5b** mit dem Anion des von Schöllkopf entwickelten (2S)-Dihydropyrazins **9a**³⁾ bei -78°C umgesetzt. Kinetisch kontrolliert erhielten wir **10a** diastereoselektiv.



tiv (de > 95 %). Wenn die Reaktion bei Raumtemp. durchgeführt wurde, bildete sich dagegen ein Diastereomeregemisch. Die Isopropylprotonen von **11** zeigen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eine deutliche Hochfeldverschiebung im Vergleich zum Spektrum von **10a** (Anisotropieeffekt des Aromaten). Demzufolge ist das neue Chiralitätszentrum in **10a** R-konfiguriert.

Hydrolyse von **10a** lieferte über **12a** die Aminosäure **1a** ($\alpha_D + 27.3^\circ$).

Auf dem gleichen Weg wurde durch Umsetzung von **5b** mit dem (2R)-Dihydropyrazin **9b** das natürlich konfigurierte Enantiomer **1b** dargestellt.



Die Bestimmung der opt. Reinheit nicht umkristallisierter Reaktionsprodukte **1a** bzw. **1b** mit Hilfe von „Chiraler Ligandenaustauschchromatographie“ zeigte, daß bei der sauren Hydrolyse von **10a** bzw. **10b** keine Epimerisierung der Chiralitätszentren eingetreten war (ee > 95 %).

Die Ergebnisse unserer pharmakologischen Untersuchungen sollen später publiziert werden.

Wir danken Herrn Prof. F. Eiden für die großzügige Förderung dieser Arbeit, Frau A. Dimmerling für die engagierte Mitarbeit im Labor und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Schmelzpunkte nicht korrigiert. – Alle Versuche wurden – soweit nicht anders angegeben – unter Luft- und Feuchtigkeitsschluß durchgeführt. – NMR-Spektren: Varian T 60 und A 60, Bruker WP 80 und 360 „aufg.“ = aufgespalten. – Massenspektren: Varian CH 7. – IR-Spektren: Beckman Acculab 6. – Chromatotron: Harrison Research Model 7924 T, Kieselgel 60 PF 254 mit CaSO₄ × 1/2 H₂O. – HPLC: Waters M 6000, Festwellenlängendetektor Modell 440, 254 nm; Säule für die „Chirale Ligandenaustauschchromatographie“: Chira-Gel-L-Prolinamid (7 µm) 250 × 4 mm I. D.; Mobile Phase: 0.1 m NH₄OAc + 5 × 10⁻⁴ m Cu(OAc)₂, pH 5.6, Flußrate 1.0 ml/min.

Pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonsäureethylester (**3**)¹⁾

Modifizierte Vorschrift: Zu 33.38 g (150 mmol) **2**²⁾ und 30 g Kaliumcarbonat in 300 ml absol. Dimethylformamid ließ man 16.19 g (165 mmol) Propionsäureethylester bei Raumtemp. zutropfen. Nach 90 min Rühren unter Luftfeinleiten wurde das Filtrat i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit Diethylether/Wasser ausgeschüttelt und die org. Phase eingedampft. Das Rohprodukt wurde i. Vak. destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0.02} 102–105 °C, Ausb. 20.5 g (72 %).

(Pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)methanol (**4**)

Zu einer Suspension von 1.9 g (50 mmol) LiAlH₄ in 50 ml absol. Tetrahydrofuran ließ man unter Rühren und Eiskühlung 9.5 g (50 mmol) **3** (gelöst in 200 ml absol. Tetrahydrofuran) tropfen. Nach 1 h wurden nacheinander 10 g Kieselgel und 2 ml Wasser zugegeben, das mit Natriumsulfat getrocknete Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (CH₂Cl₂:CH₃OH 95:5) gereinigt. Farblose Kristalle, Schmp. 48 °C, Ausb. 6.2 g (83.5 %). – C₈H₈N₂O (148.2) Ber. C 64.8 H 5.44 N 18.9 Gef. C 64.7 H 5.44 N 19.1 Mol.-Masse 148 (ms). – IR (KBr) 3350, 1615 cm⁻¹. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) = 2.7–3.5 (s-breit, 1H), 4.85 (s, 2H), 6.85 (t-aufg., J = 7 Hz, 1H), 7.1 (t-aufg., J = 8 Hz, 1H), 7.6 (d-aufg., J = 8 Hz, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.4 (d-aufg., J = 7 Hz, 1H).

Phenylmethylenamino-3-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)propionsäureethylester (**7a**)

Zu einer Lösung von 1.48 g (10 mmol) **4** in 20 ml absol. Tetrahydrofuran wurden bei –78 °C 6.25 ml (10 mmol) n-Butyllithium (1.6 m in n-Hexan) gespritzt. Nach 30 min ließ man 1.91 g (10 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid (gelöst in 10 ml absol. Tetrahydrofuran) zutropfen und anschließend 14 h bei Raumtemp. rühren. Danach wurde wiederum –78 °C abgekühlt und eine Lösung von 1.91 g (10 mmol) **6a**³⁾ in 20 ml absol. Tetrahydrofuran – zu der vorher bei –78 °C 6.25 ml (10 mmol) n-Butyllithium gespritzt wurden – zutropfen. Nach 4 h Rühren wurde auf Raumtemp. erwärmt, abdestilliert, der Rückstand mit Diethylether/Wasser ausgeschüttelt und die org. Phase eingedampft. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe eines Chromatotrons gereinigt (Petrolether–Ethylacetat 8:2, Kieselgel). Farblose Kristalle, Sdp._{0.02} 200 °C (Kugelrohr), Ausb. 1.24 g (38.6 %). – C₁₉H₁₉N₃O₂ (321.4) Ber. C 71.0 H 5.96 N 13.1 Gef. C 71.1 H 5.81 N 13.1 Mol.-Masse 321 (ms). – IR (NaCl): 2900, 1720, 1630 cm⁻¹. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) = 1.25 (t, J = 7 Hz, 3H), 3.1–3.5 (m, 2H), 4.2 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.0–4.3 (m, 1H), 6.6 (t-aufg., J = 7 Hz, 1H), 7.0 (t-aufg., J = 7 Hz, 1H), 7.2–8.0 (m, 6H), 7.8 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.3 (d-aufg., J = 7 Hz, 1H).

2-(Diphenylmethylenamino)-3-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)propionsäureethylester (**7b**)

Die Darstellung erfolgte wie bei **7a** beschrieben, jedoch mit 2.67 g (10 mmol) **6b**⁴⁾. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0.02} 250 °C (Kugelrohr), Ausb. 1.05 g (26.4 %). – C₂₅H₂₃N₃O₂ (397.5) Ber. C 75.5 H 5.83 N 10.6 Gef. C 75.2 H 5.88 N 10.9 Mol.-Masse 397 (ms). – IR (NaCl): 2900, 1720, 1630, 1620 cm⁻¹. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) = 1.2 (t, J = 7 Hz, 3H), 3.0–3.5 (m, 2H), 4.1–4.5 (m, 1H), 4.2 (q, J = 7 Hz, 2H), 6.5–7.8 (m, 14H), 8.3 (d-breit, 1H).

2-Amino-3-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)propionsäureethylester (**8**)

321 mg (1 mmol) **7a** oder 397 mg (1 mmol) **7b** ließ man in 5.4 ml 0.2 N HCl 2 h bei Raumtemp. rühren. Anschließend wurde mit Diethylether ausgeschüttelt und die Wasserphase eingengt. Der Rückstand wurde mit wenig gesättigter NaCl-Lösung aufgenommen, mit 25 proz. Ammoniaklösung auf pH 9 eingestellt und anschließend mit Diethylether extrahiert. Die über Natriumsulfat getrocknete organ. Phase wurde eingedampft und der Rückstand i. Hochvak. gründlich getrocknet: Farblose Flüssigkeit, Ausb. 210 mg (90 %). – C₁₂H₁₃N₃O₂ (233.3) Mol.-Masse 233 (ms). – IR (NaCl): 2900, 1720 cm⁻¹. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) = 1.3 (t, J = 7 Hz, 3H), 2.3–2.5 (m, 2H), 3.3–3.5 (m, 2H), 3.7–3.9 (m, 1H), 4.3 (q, J = 7 Hz, 2H), 6.95 (t-aufg., J = 7 Hz, 1H), 7.4 (t-aufg., J = 7 Hz, 1H), 7.7 (d-aufg., J = 7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.5 (d-aufg., J = 7 Hz, 1H).

Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung zu **1** umgesetzt.

2-Amino-3-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)propionsäure (**1**)

467 mg (2 mmol) **8** wurden in 2.5 ml 6 N HCl 90 min bei 70 °C gerührt. Anschließend wurde eingedampft, mit 10 ml absol. Ethanol und 4 ml Propylenoxid versetzt, 15 min unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen

filtriert. Farblose Kristalle, Schmp. 110–120 °C (Zers.), Ausb. 300 mg (73 %), Retentionszeit 19.18 und 32.96 min (bestimmt mit „Chiraler Ligandenaustauschchromatographie“ (siehe allg. Angaben). – $C_{10}H_{11}N_3O_2$ (205.2) Ber. C 58.5 H 5.40 N 20.5 Gef. C 58.6 H 5.48 N 20.6 Mol.-Masse 205 (ms). – IR (KBr): 3400, 2850, 2600, 1600 cm^{-1} . – 1H -NMR (D_2O): δ (ppm) = 3.4 (d, J = 7 Hz, 2H), 4.2 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.0 (t-aufg., J = 7 Hz, 1H), 7.4 (t-aufg., J = 7 Hz, 1H), 7.65 (d-aufg., J = 7 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.5 (d-aufg., J = 7 Hz, 1H).

(2R,5S)-2,5-Dihydro-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2-[(pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)methyl]pyrazin (10a)

Zu einer Lösung von 1.48 g (10 mmol) **4** in 20 ml absol. Tetrahydrofuran wurden bei –78 °C 6.25 ml (10 mmol) n-Butyllithium (1.6 m in n-Hexan) gespritzt. Nach 30 min ließ man 1.15 g (10 mmol) Methansulfonsäurechlorid (gelöst in 10 ml absol. Tetrahydrofuran) zutropfen und anschließend 14 h bei Raumtemp. rühren. Danach wurde wiederum auf –78 °C abgekühlt und eine Lösung von 1.84 g (10 mmol) (2S)-(–)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin in 20 ml absol. Tetrahydrofuran – zu der vorher bei –78 °C 6.25 ml (10 mmol) n-Butyllithium gespritzt wurden – zugetropft. Nach 4 h Rühren bei –78 °C wurde abdestilliert, der Rückstand mit Diethylether/Wasser ausgeschüttelt und die org. Phase eingedampft. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe eines Chromatotröns gereinigt (Petrolether–Ethylacetat 6:4, Kieselgel): Farblose Kristalle, Schmp. 62 °C (Methanol-Wasser), Ausb. 1.9 g (60.3 %), de > 95 % (1H -NMR spektroskopisch). – $C_{17}H_{22}N_4O_2$ (314.4) Ber. C 64.9 H 7.05 N 17.8 Gef. C 64.8 H 7.11 N 17.7 Mol.-Masse 314 (ms). – IR (KBr): 2920, 1680, 1620 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0.62 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 7 Hz, 3H), 2.08–2.18 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 14 Hz, 4 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 14 Hz, 4 Hz, 1H), 3.41 (t, J = 3 Hz, 1H), 3.68 (s, 6H), 4.31 (q, J = 4 Hz, 1H), 6.65 (t-aufg., J = 7 Hz, 1H), 7.0 (t-aufg., J = 7 Hz, 1H), 7.5 (d-aufg., J = 7 Hz, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.4 (d-aufg., J = 7 Hz, 1H).

(2S,5R)-2,5-Dihydro-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2-[(pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)methyl]pyrazin (10b)

Darstellung wie bei **10a**, jedoch mit (2R)-(–)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin. Ausb. 1.75 g (55.7 %) de > 95 % (1H -NMR-spektroskopisch).

2,5-Dihydro-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2-[(pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)methyl]pyrazin (Gemisch den Diastereomeren 10a und 11)

1.48 g (10 mmol) **4** wurden wie bei der Vorschrift für **10a** umgesetzt, jedoch nicht 5 h bei –78 °C sondern 5 d bei Raumtemp. gerührt. Farblose Flüssigkeit, Ausb. 0.58 g (18.5 %), Isomerenverteilung 50:50 (1H -NMR-spektroskopisch). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0.15 (d, J = 7 Hz, 1.5H), 0.62 (d, J = 7 Hz, 1.5H), 0.8 (d, J = 7 Hz, 1.5H), 0.92 (d, J = 7 Hz, 1.5H), 1.8–1.9 (m, 0.5H), 2.08–2.18 (m, 0.5H), 3.22 (dd-breit, J = 14 Hz, 4 Hz, 1H), 3.33 (dd-breit, J = 14 Hz, 4 Hz, 1H), 3.41 (t, J = 3 Hz, 0.5H), 3.65–3.7 (m, 0.5H), 3.67 (s, 1.5H), 3.68 (s, 3H), 3.73 (s, 1.5H), 4.3–4.36 (m, 1H) 6.65 (t-aufg., J = 7 Hz, 1H), 7.0 (t-aufg., J = 7 Hz, 1H), 7.5 (d-aufg., J = 7 Hz, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.4 (d-aufg., J = 7 Hz, 1H).

(R)-2-Amino-3-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)propionsäuremethylester (12a)

314 mg (1 mmol) **10a** ließ man in 10.8 ml 0.2 N HCl 2 h bei Raumtemp. rühren. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei **8** beschrieben. Farblose Flüssigkeit, Ausb. 200 mg (91 %). – $C_{11}H_{13}N_3O_2$ (219.2) Mol.-Masse 219 (ms). – IR (NaCl): 2870, 1730 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.8 (s-zentr., 2H), 3.1 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.6–3.9 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 6.7 (t-aufg., J = 7 Hz, 1H), 7.1 (t-aufg., J = 7 Hz, 1H), 7.5 (d-aufg., J = 7 Hz, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.4 (d-aufg., J = 7 Hz, 1H).

Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung zu **1a** umgesetzt.

(S)-2-Amino-3-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)propionsäuremethylester (12b)

314 mg (1 mmol) **10b** ließ man in 10.8 ml 0.2 N HCl 2 h bei Raumtemp. rühren. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei **8** beschrieben. Farblose Flüssigkeit, Ausb. 200 mg (91 %). – $C_{11}H_{13}N_3O_2$ (219.2) Mol.-Masse 219 (ms). – IR (NaCl): 2870, 1730 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.8 (s-breit, 2H), 3.1 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.6–3.9 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 6.7 (t-aufg., J = 7 Hz, 1H), 7.1 (t-aufg., J = 7 Hz, 1H), 7.5 (d-aufg., J = 7 Hz, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.4 (d-aufg., J = 7 Hz, 1H).

12b wurde ohne weitere Reinigung zu **1b** umgesetzt.

(R)-(–)-2-Amino-3-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)propionsäure (1a)

435 mg (2 mmol) **12a** wurden in 2.5 ml 6 N HCl 90 min bei 70 °C gerührt. Anschließend wurde eingedampft, mit 10 ml absol. Ethanol und 4 ml Propylenoxid versetzt, 15 min unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen filtriert. Farblose Kristalle, Schmp. 215–220 °C (Zers.), Ausb. 310 mg (76 %), ee > 95 % (bestimmt mit „Chiraler Ligandenaustauschchromatographie, Retentionszeit 20.47 min, siehe allg. Angaben), $\alpha_D = +27.3^\circ$. – $C_{10}H_{11}N_3O_2$ (205.2) Ber. C 58.5 H 5.40 N 20.5 Gef. C 58.6 H 5.56 N 20.5 Mol.-Masse 205 (ms). – IR (KBr): 3400, 2850, 2600, 1600 cm^{-1} . – 1H -NMR (D_2O): δ (ppm) = 3.4 (d, J = 7 Hz, 2H), 4.2 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.0 (t-aufg., J = 7 Hz, 1H), 7.4 (t-aufg., J = 7 Hz, 1H), 7.65 (d-aufg., J = 7 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.5 (d-aufg., J = 7 Hz, 1H).

(S)-(–)-2-Amino-3-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)propionsäure (1b)

435 mg (2 mmol) **12b** wurden wie **12a** verseift. – Farblose Kristalle, Schmp. 215–220 °C (Zers.), Ausb. 310 mg (76 %), ee > 95 % (bestimmt mit „Chiraler Ligandenaustauschchromatographie, Retentionszeit 30.63 min, siehe allg. Angaben), $\alpha_D = -27.8^\circ$. $C_{10}H_{11}N_3O_2$ (205.2) Ber. C 58.5 H 5.40 N 20.5; Gef. C 58.6 H 5.56 N 20.5 Mol.-Masse 205 (ms). – IR- und 1H -NMR-Spektrum: s. **1a**.

Literatur

- 1 R. Huisgen, R. Grashey und R. Krischke, *Tetrahedron Lett.* 1962, 387.
- 2 R. Gösl und A. Neuwsen, *Org. Synth.* Vol. 43, 1.
- 3 G. Stork A. Y. W. Leong und A. M. Touzin, *J. Org. Chem.* 41, 3491 (1976).
- 4 M. J. O'Donnell, J. M. Boniece und S. E. Earp, *Tetrahedron Lett.* 1978, 2641.
- 5 U. Schöllkopf, U. Groth und C. Deng, *Angew. Chem.* 93, 793 (1981).
- 6 W. F. Lindner: *Chemical Derivatization in Analytical Chemistry*, Vol. 2, 145–190; Ed. R. W. Frei and J. F. Lawrence; Plenum Press, New York 1982.

[Ph 405]