

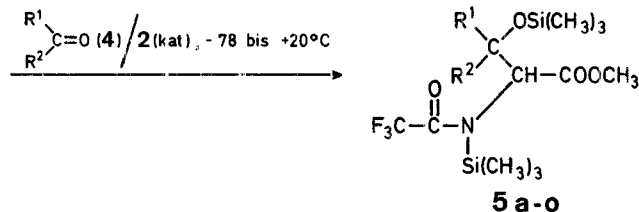
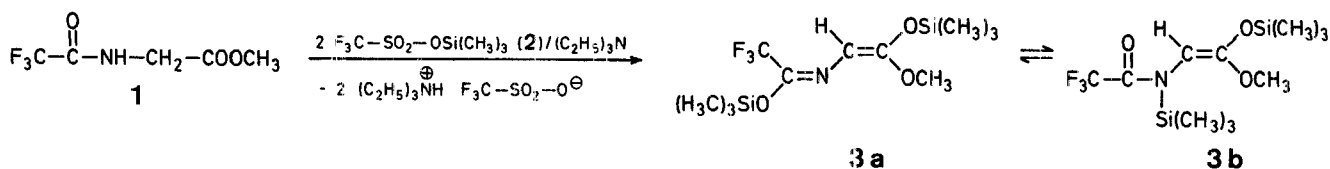
Synthese silylierter 2-Amino-3-hydroxycarbonsäure-Derivate

Thomas OESTERLE¹, Gerhard SIMCHEN*

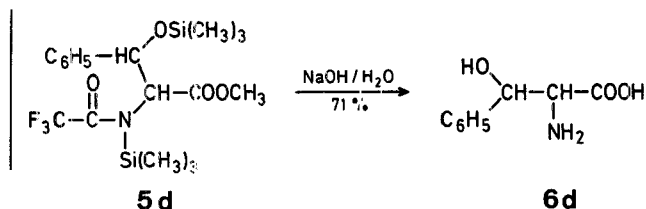
Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung
der Universität Stuttgart, Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

Der Herstellung von 2-Aminocarbonsäuren durch C—C-Verknüpfung nucleophiler α -Aminosäureäquivalente mit Elektrophilen kommt besondere präparative Bedeutung zu^{2–6}. Während Schöllkopf et al.^{7,8} die enantioselektive Synthese von 2-Amino-3-hydroxycarbonsäuren, ausgehend von 2,5-Dioxopiperazinen gelang, konnten Seebach et al. unter anderem C—C-Verknüpfungsreaktionen an 1,3-Oxazolidin-5-onen unter Erhalt der Konfiguration am asymmetrischen Kohlenstoff-Atom erreichen^{9,10}. Stereospezifisch verläuft auch die von Shanzer et al. beschriebene Herstellung von 2-Amino-3-hydroxycarbonsäuren durch Aldolreaktion mit lithiierten Derivaten des Glycins¹¹.

Wir fanden, daß *N*-Trifluoroacetyl-glycin-methylester (**1**) durch Trimethylsilyltriflat (**2**) glatt zum Ketenacetal **3a** silyliert wird; **3a** steht im Gleichgewicht mit der Amidform **3b**. Durch Umsetzung des Ketenacetals **3a** $\rightleftharpoons$ **3b** mit Aldehyden oder Ketonen **4** in Gegenwart katalytischer Mengen **2** erhält man die 2-Amino-3-hydroxycarbonsäure-Derivate **5** in hohen Ausbeuten. Hohe Diastereoselektivität wird insbesondere im Falle voluminöser Substituenten an der Carbonyl-Komponente **4** beobachtet.



Die Entfernung aller Schutzgruppen von den Derivaten **5** kann mit 2 normaler Natronlauge bei Raumtemperatur erfolgen. Exemplarisch wird auf diese Weise **5d** zu 3-Phenylserin (**6d**) hydrolysiert.



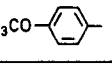
5	R ¹	R ²	5	R ¹	R ²
a	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉	i	H	
b	H	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	j	H	
c	H	CCl ₃	k	H	
d	H		l	H	
e	H		m	CH ₃	CH ₃
f	H		n	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₅ -
g	H		o	CH ₃	
h	H				

Tabelle. 2-(*N*-Trifluoroacetyl-*N*-trimethylsilylamino)-3-trimethylsiloxyalkansäure-methylester (**5**)

Pro- dukt	2 [mmol] ^a	Reak- tions- zeit [h]	Reak- tions- temp. [°C]	Aus- beute [%]	Kp [°C]/torr	<i>erythro</i> : <i>threo</i> ^b	Summenformel ^c	¹ H-N.M.R. (CDCl ₃) δ [ppm]
5a	1	18 2	-78° 20°	77	70°/0.001	95:5	C ₁₆ H ₃₂ F ₃ NO ₄ Si ₂ (415.6)	0.10 [s, 9H, OSi(CH ₃) ₃]; 0.30 [s, 9H, NSi(CH ₃) ₃]; 0.78 (s, 9H, CH ₃); 3.72 (s, 3H, OCH ₃); 4.01 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H, NCH); 4.31 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H, OCH)
5b	1	4	20°	77	93°/0.001	100:0	C ₁₈ H ₃₄ F ₃ NO ₄ Si ₂ (441.6)	0.08, 0.10 [2s, 9H, OSi(CH ₃) ₃]; 0.31 [s, 9H, NSi(CH ₃) ₃]; 0.95–1.99 (m, 11H, (CH ₂) ₅ , CH); 3.74 (s, 3H, OCH ₃); 3.87–4.08 (m, 1H, NCH); 4.39 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H, OCH)
5c	4	90	20°	76	80°/0.001	71:29	C ₁₃ H ₂₉ Cl ₃ F ₃ NO ₄ Si ₂ (476.9)	0.23 [s, 9H, OSi(CH ₃) ₃]; 0.33 [s, 9H, NSi(CH ₃) ₃]; 3.78 (s, 3H, OCH ₃); 4.67–4.91 (m, 2H, OCH, NCH)
5d	0.1	20	20°	93	110°/0.01	50:50	C ₁₈ H ₂₈ F ₃ NO ₄ Si ₂ (435.5)	0.00 [s, 9H, OSi(CH ₃) ₃]; 0.11, 0.27 [2s, 9H, NSi(CH ₃) ₃]; 3.53, 3.79 (2s, 3H, OCH ₃); 4.40, 4.46 (2d, <i>J</i> = 9 Hz, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H, NCH); 5.07, 5.13 (2d, <i>J</i> = 9 Hz, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H, OCH); 7.30, 7.32 (2s, 5H _{arom})
5e	1	21	20°	84	140–143°/0.001	50:50	C ₁₈ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₆ Si ₂ (480.6)	0.06 [s, 9H, OSi(CH ₃) ₃]; 0.21, 0.31 [2s, 9H, NSi(CH ₃) ₃]; 3.64, 3.81 (2s, 3H, OCH ₃); 4.36, 4.45 (2d, <i>J</i> = 8 Hz, <i>J</i> = 6 Hz, 1H, NCH); 5.24, 5.30 (2d, <i>J</i> = 8 Hz, <i>J</i> = 6 Hz, 1H, OCH); 7.61, 8.26 (2d, 4H _{arom})
5f	1	18 2	-78° 20°	87	124–125°/0.001	53:47	C ₁₈ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₆ Si ₂ (480.6)	0.06 [s, 9H, OSi(CH ₃) ₃]; 0.20, 0.30 [2s, 9H, NSi(CH ₃) ₃]; 3.63, 3.80 (2s, 3H, OCH ₃); 4.34, 4.43 (2d, <i>J</i> = 8 Hz, <i>J</i> = 6 Hz, 1H, NCH); 5.33, 5.28 (2d, <i>J</i> = 8 Hz, <i>J</i> = 6 Hz, 1H, OCH); 7.32–7.84, 8.09–8.44 (2m, 4H _{arom})

Tabelle. (Fortsetzung)

Pro- dukt	2 [mmol] ^a	Reak- tions- zeit [h]	Reak- tions- temp. [°C]	Aus- beute [%]	Kp [°C]/torr	<i>erythro</i> : <i>threo</i> ^b	Summenformel ^c	¹ H-N.M.R. (CDCl ₃) δ [ppm]
5g	0.2	3	−78° 10°	79 20	138°/0.001	72:28	C ₂₀ H ₃₃ F ₃ N ₂ O ₄ Si ₂ (478.7)	0.00 [s, 9H, OSi(CH ₃) ₃]; 0.14, 0.29 [2s, 9H, NSi(CH ₃) ₃]; 2.93 (s, 6H, NCH ₃); 3.52, 3.74 (2s, 3H, OCH ₃); 4.34, 4.41 (2d, <i>J</i> = 8 Hz, <i>J</i> = 7 Hz, 1H, NCH); 4.94, 5.00 (2d, <i>J</i> = 8 Hz, <i>J</i> = 7 Hz, 1H, OCH); 6.61, 7.16 (2d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 4H _{arom})
5h	0.2	2 12	−78° 20°	86	127°/0.01	83:17	C ₁₉ H ₃₀ F ₃ NO ₅ Si ₂ (465.6)	0.00 [s, 9H, OSi(CH ₃) ₃]; 0.14, 0.30 [2s, 9H, NSi(CH ₃) ₃]; 3.56, 3.80 (2s, 6H, OCH ₃); 4.37, 4.43 (2d, <i>J</i> = 8.5 Hz, <i>J</i> = 7 Hz, 1H, NCH); 5.04, 5.08 (2d, <i>J</i> = 8.5 Hz, <i>J</i> = 7 Hz, 1H, OCH); 6.85, 7.29 (2d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 4H)
5i	1	23	−78°	85	102°/0.001	60:40	C ₁₈ H ₂₇ ClF ₃ NO ₄ Si ₂ (470.0)	0.03 (s, 9H, OSi(CH ₃) ₃); 0.17, 0.28 [2s, 9H, NSi(CH ₃) ₃]; 3.58, 3.77 (2s, 3H, OCH ₃); 4.31, 4.35 (2d, <i>J</i> = 8 Hz, <i>J</i> = 6 Hz, 1H, NCH); 5.02, 5.11 (2d, <i>J</i> = 8 Hz, <i>J</i> = 6 Hz, 1H, OCH); 7.20, 7.36 (2m, 4H _{arom})
5k	0.02	2 14	−78° 20°	81	86–87°/0.001	72:28	C ₁₆ H ₂₆ F ₃ NO ₄ Si ₂ (425.6)	0.03, 0.06 [2s, 9H, OSi(CH ₃) ₃]; 0.29, 0.34 [2s, 9H, NSi(CH ₃) ₃]; 3.60, 3.75 (2s, 3H, OCH ₃); 4.65, 4.66 (2d, <i>J</i> = 7 Hz, <i>J</i> = 8 Hz, 1H, NCH); 5.13, 5.14 (2d, <i>J</i> = 7 Hz, <i>J</i> = 8 Hz, 1H, OCH); 6.27 (m, 2H _{Furan}), 7.35 (m, 1H _{Furan})
5l	0.2	20	−78°	82	92°/0.001	72:28	C ₁₆ H ₂₆ F ₃ NO ₄ SSi ₂ (441.6)	0.08 [s, 9H, OSi(CH ₃) ₃]; 0.23 0.34 [2s, 9H, NSi(CH ₃) ₃]; 3.63, 3.79 (2s, 3H, OCH ₃); 4.43, 4.51 (2d, <i>J</i> = 8.5 Hz, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H, NCH); 5.38, 5.42 (2d, <i>J</i> = 8.5 Hz, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H, OCH); 6.97 (m, 2H _{Thiophen}); 7.17–7.33 (m, 1H _{Thiophen})
5m	0.2	20	−78°	87	92–93°/0.001	51:49	C ₁₇ H ₂₉ F ₃ N ₂ O ₄ Si ₂ (438.6)	0.00 [s, 9H, OSi(CH ₃) ₃]; 0.25, 0.31 [2s, 9H, NSi(CH ₃) ₃]; 3.51, 3.65 (2s, 3H, OCH ₃); 3.72, 3.74 (2s, 3H, NCH ₃); 4.51, 4.63 (2d, <i>J</i> = 8.5 Hz, <i>J</i> = 8 Hz, 1H, NCH); 5.14, 5.16 (2d, <i>J</i> = 8 Hz, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H, OCH); 5.97 (m, 2H _{Pyrrol}); 6.47 (m, 1H _{Pyrrol})
5n	0.2	14	−78°	87	54°/0.001	–	C ₁₄ H ₂₈ F ₃ NO ₄ Si ₂ (387.5)	0.13 [s, 9H, OSi(CH ₃) ₃]; 0.31 [s, 9H, NSi(CH ₃) ₃]; 1.30, 1.37 (2s, 6H, CH ₃); 3.69 (s, 3H, OCH ₃); 4.11 (br. s, 1H, NCH)
5o	0.2	1 1	−78° 20°	89	102°/0.01	–	C ₁₇ H ₃₂ F ₃ NO ₄ Si ₂ (427.6)	0.13 [s, 9H, OSi(CH ₃) ₃]; 0.28 [s, 9H, NSi(CH ₃) ₃]; 1.30–1.85 (m, 10H, (CH ₂) ₅); 3.72 (s, 3H, OCH ₃); 4.13 (br. s, 1H, NCH)
5p	0.2	19	−78°	88	98–99°/0.001	84:16	C ₁₉ H ₃₀ F ₃ NO ₄ Si ₂ (449.6)	0.07 [s, 9H, OSi(CH ₃) ₃]; 0.13, 0.31 [2s, 9H, NSi(CH ₃) ₃]; 1.85 (s, 3H, CH ₃); 3.37, 3.66 (2s, 3H, OCH ₃); 4.32, 4.42 (2 br. s, 1H, NCH); 7.32 (m, 5H _{arom})

^a 4 ml Dichloromethanolösung enthalten 1 mmol **2**.^b ¹H-N.M.R.-spektroskopisch ermittelt und mittels G.L.C. überprüft.^c Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C ± 0.27, H ± 0.22, Cl ± 0.04, N + 0.23.

2-[(2,2,2-Trifluoro-1-trimethylsiloxy)-ethylidenimino]-1-methoxy-1-trimethylsiloxy-ethen (3a $\rightleftharpoons$ 3b):

Zu *N*-Trifluoroacetyl-glycin-methylester (1; 9.26 g, 0.05 mol) in absolutem Ether (100 ml) und Triethylamin (35.4 g, 0.35 mol) gibt man unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß bei 0 °C allmählich 23.3 g (0.105 mol) Trimethylsilyltriflat (2; 23.3 g, 0.105 mol). Nach 5stündiger Umsetzung bei 20 °C trennt man die flüssige Salzphase (Triethylammoniumtriflat) ab und destilliert das Produkt nach Abrotieren des Ethers im Vakuum; Ausbeute 14.66 g (89 %); Kp. 57–58 °C/0.005 Torr.

C₁₁H₂₂F₃NO₃Si₂ ber. C 40.10 H 6.73 N 4.25
(329.5) gef. 40.36 6.81 4.50

I.R. (Film): ν = 1620 (C=C); 1660 cm⁻¹ (C=N).

¹H-N.M.R. (CDCl₃): δ = 0.29 [s, 18H, Si(CH₃)₃]; 3.63 (s, 3H, OCH₃); 5.73 ppm (s, 1H, H-C=C).

2-(*N*-Trifluoroacetyl-*N*-trimethylsilylamino)-3-trimethylsiloxy-alkansäuremethylester (5); Allgemeine Vorschrift:

Unter Feuchtigkeitsausschluß gibt man zu **3a $\rightleftharpoons$ 3b** (6.59 g, 0.02 mol) und Carbonyl-Verbindung **4** (0.02 mol) in absolutem Dichloromethan (15 ml) einige ml einer 0.25 normalen Lösung von **2** in absolutem Dichloromethan und setzt danach mehrere Stunden um (Tabelle). Das Dichloromethan wird im Vakuum entfernt und die Rohprodukte im Hochvakuum fraktionierend destilliert.

3-Phenylserin (6d)¹²:

Produkt **5d** (8.71 g, 0.02 mol) wird unter Rühren bei 0 °C mit Methanol (1 ml) und Wasser (1 ml) versetzt. Nach 15 min fügt man 2 normale Natronlauge (20 ml) hinzu und rührt noch 90 min bei 20 °C. Mit konzentrierter Salzsäure stellt man den pH 5.5 ein, schüttelt mit Ether (2 $\times$ 20 ml) aus und kühlt die wäßrige Lösung. Es wird abgesaugt und aus Methanol/Wasser (1 : 1) umkristallisiert; Ausbeute: 2.57 g (71 %); m. p. 200 °C (Zers.) [Ref.^{12a}, m. p. 200–202 °C (Zers.)].

¹H-N.M.R. (D₂O): δ = 3.95, 4.13
(2d, 1H, J = 4.5 Hz, J = 4 Hz, H—C—N); 5.36, 5.39
(2d, 1H, J = 4.5 Hz, J = 4 Hz, H—C—O); 7.46, 7.52 ppm
(2s, 5H, H_{arom.}).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für finanzielle Förderung.

Eingang: 17. Oktober 1984

- ¹ Oesterle, Th. Teil der *Dissertation*, Universität Stuttgart, 1983.
- ² Poisel, H., Schmidt, U. *Chem. Ber.* **1972**, 105, 625.
- ³ Rühlmann, K., Kuhrt, G. *Angew. Chem.* **1968**, 80, 797; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 809.
- ⁴ Hoppe, D. *Angew. Chem.* **1974**, 86, 878; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 789.
- ⁵ Ohdan, S., Ichikawa, T., Araki, Y., Ishido, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, 47, 1295.
- ⁶ Tripathy, P. K., Mukerjee, A. K. *Syntheses* **1984**, 418.
- ⁷ Schöllkopf, U., Nozula, J., Groth, U. *Synthesis* **1982**, 868, und dort zitierte Literatur.
- ⁸ Schöllkopf, U., Grotz, U., Gull, M. R., Nozulak, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1133 und dort zitierte Literatur.
- ⁹ Seebach, D., Boes, M., Naef, R., Schweizer, W. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5390.
- ¹⁰ Seebach, D., Weber, Th. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3315 und dort zitierte Literatur.
- ¹¹ Shanzer, A., Somekh, L., Butina, D. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3967.
- ¹² Marchand, J., Pais, M., Jarreau, F.-X. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 3742.
(a) Forster, M. O., Rao, K. A. N. *J. Chem. Soc.* **1926**, 1943.