

**NOWE TECHNOLOGIE W ASYMETRYCZNEJ SYNTEZIE
 α,α -DIPODSTAWIONYCH α -AMINOKWASÓW**

**NEW TECHNOLOGIES IN THE ASYMMETRIC SYNTHESIS
OF α,α -DISUBSTITUTED α -AMINO ACIDS**

Joanna Hejmanowska

Łukasz Albrecht

Politechnika Łódzka,

Wydział Chemiczny

Instytut Chemii Organicznej

ul. Żeromskiego 116

Łódź 90-924

e-mail: lukasz.albrecht@p.lodz.pl

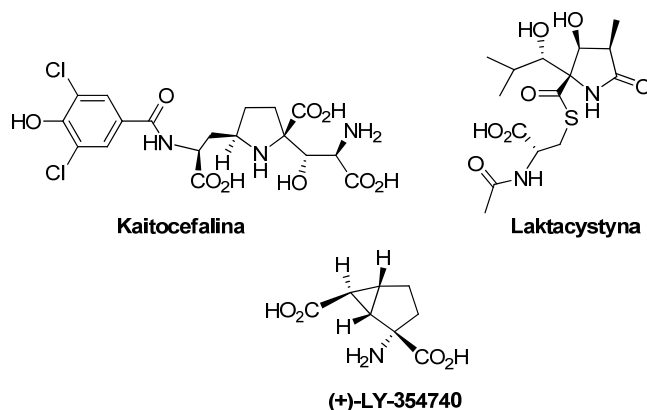
Abstract: Optically active α,α -disubstituted α -amino acids represent a privileged structural motif present in numerous natural products and pharmacologically active molecules. These compounds have interesting biological properties owing to the presence of the quaternary stereogenic center. In recent years intensive development of methods for the synthesis of α,α -disubstituted α -amino acids has been observed. Azlactones constitute an important group of quaternary amino acid precursors that have found widespread application in organic synthesis. The aim of our work was to develop a new enantioselective methods for the synthesis α,α -disubstituted α -amino acids containing either geminal bisphosphonate, 3,4-dihydrocoumarin or tetrahydrothiophene moiety. Michael addition constitutes a key step in the developed synthetic strategies. The reactions were performed under basic conditions, using cinchona alkaloid derivatives with the proposed synthetic technologies being highly stereoselective.

Keywords: organocatalysis, azlactones, geminal bisphosphonates, 3,4-dihydrocoumarins, tetrahydrothiophenes, α,α -disubstituted amino acids.

Wprowadzenie

Aminokwasy i ich pochodne pełnią ważną rolę w organizmach żywych. Biogenne L-aminokwasy stanowią podstawowy element budulcowy białek. Obecnie poznanych jest około 300 aminokwasów pochodzenia naturalnego. Na szczególną uwagę zasługują α,α -dipodstawione α -aminokwasy, które posiadają dodatkowy podstawnik w pozycji α . Są one składnikami biologicznie czynnych związków i mogą odgrywać rolę inhibitorów enzymów, blokerów kanałów jonowych, agonistów i antagonistów receptorów nerwowych, a nawet antybiotyków [7, 8]. Wykorzystywane są również jako użyteczne bloki budulcowe w syntezach totalnych produktów naturalnych. α,α -Dipodstawione α -aminokwasy są często wprowadzane do struktury biocząsteczki np. peptydu w celu zwiększenia jego trwałości w warunkach fizjologicznych oraz stabilizacji struktury motywów wtórnych. Ponadto związki te posiadają interesujące właściwości biologiczne, dlatego też odgrywają kluczową rolę w badaniach farmaceutycznych [1].

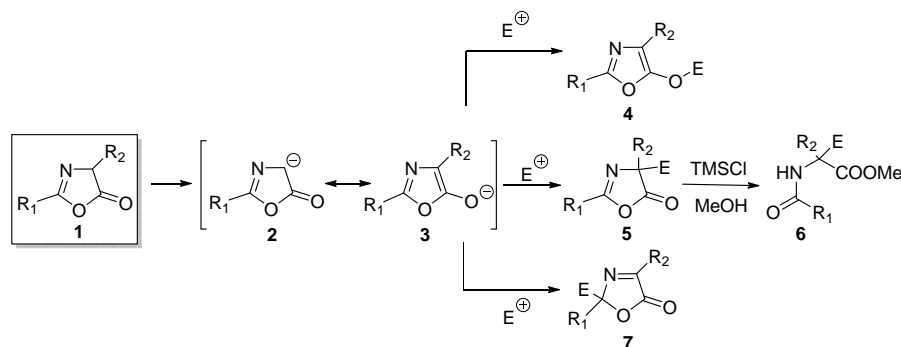
Jako przykład może posłużyć tutaj Laktocystyna, która została wyizolowana po raz pierwszy z tlenowych bakterii gram dodatnich ze szczepu *Streptomyces*. Jest ona inhibitorem proteasomu 20S, który odpowiada za unieczynnienie białek i ich degradację. Związek ten posiada potencjalne właściwości przeciwnowotworowe [9, 10, 11]. Natomiast Kaitocefalina ma działanie antagonistyczne względem receptora AMPA, który pobudza transmisję sygnału w synapsach w ośrodkowym układzie nerwowym ssaków. Jest ona wykorzystywana jako środek terapeutyczny w leczeniu udaru mózgu i padaczki, ponieważ chroni neurony przed uszkodzeniem po ataku niedokrwiennym mózgu [12, 13]. Ciekawym przykładem jest również pochodna (+)-LY-354740, która wykazuje antagonistyczne działanie względem receptorów metabotropowych kwasu glutaminowego, przez co wpływa na regulację wiele procesów w centralnym układzie nerwowym ssaków. Ponadto posiada właściwości przeciwlękowe i przeciwdrgawkowe [14] (rys. 1).



Rys. 1. Pochodna (+)-LY-354740.

Jednym z zadań współczesnej chemii organicznej jest poszukiwanie dogodnych i efektywnych metod syntezy α,α -dipodstawionych α -aminokwasów. Jednakże ze względu na obecność czwartorzędowego centrum stereogenicznego zadanie to stanowi szczególne wyzwanie [2, 3]. Bardzo dogodnymi prekursorami α,α -dipodstawionych α -aminokwasów są azlaktony (1). Należy zwrócić uwagę, że atom wodoru w pozycji 4 pierścienia oksazolonu ma podwyższoną kwasowość, ponieważ anion utworzony w wyniku jego oderwania ma charakter aromatyczny. Może on również pełnić rolę odczynnika nukleofilowego w reakcjach z wybranymi elektrofilami. Ważnym zagadnieniem w tego typu transformacjach jest ich regioselektywność, której

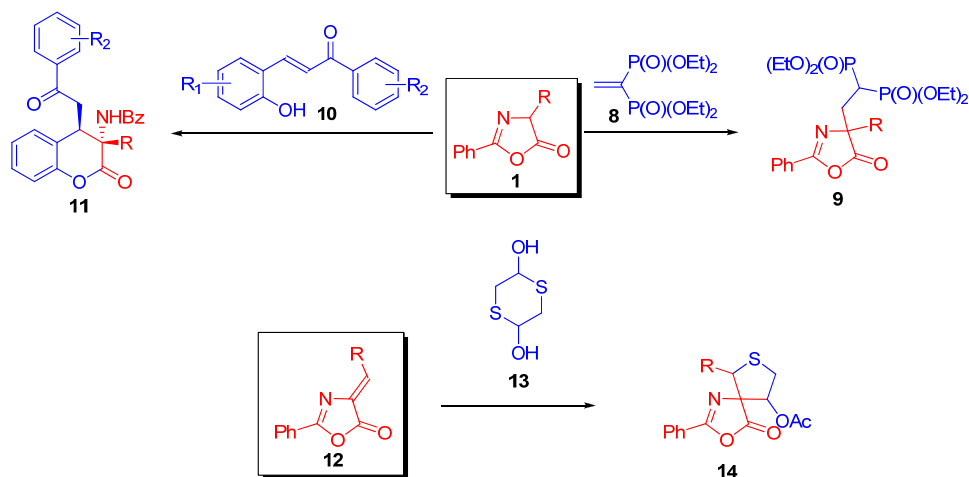
kontrola ma kluczowe znaczenie decydujące o użyteczności takiej technologii syntetycznej. Reakcja z wybranymi odczynnikami elektrofilowymi może bowiem zachodzić w trzy różne pozycje. Najbardziej pożądana jest reaktywność na atomie węgla C-4. Tylko wówczas można otrzymać oczekiwane prekursory α,α -dipodstawionych α -aminokwasów (6). Otwarcie 5-członowego pierścienia azlaktonu (5) prowadzące do docelowych produktów może zostać zrealizowane w warunkach kwasowych. Alternatywne profile reakcyjne dotyczą ataku nukleofilowego z udziałem atomu węgla C-2 lub atomu tlenu, prowadząc do utworzenia produktu o strukturach 4 i 7 (rys. 2).



Rys. 2. Alternatywne profile reakcyjne ataku nukleofilowego z udziałem atomu węgla C-2 lub atomu tlenu [4].

Jednym z celów prac prowadzonych w Instytucie Chemii Organicznej Politechniki Łódzkiej jest wykorzystanie azlaktónów jako materiałów wyjściowych w syntezie optycznie czynnych pochodnych α,α -dipodstawionych α -aminokwasów. W niniejszej pracy zostanie dokonane podsumowanie tych wyników badań. Wykazaliśmy, że azlaktony (1) są dogodnymi pronukleofilami w reakcjach z winylobisfosfonianem tetraetylu (8) lub 2-hydroksychalkonem (10) prowadząc do użytecznych

produktów o strukturze 9 i 11. Alternatywna strategia syntetyczna wykorzystuje reaktywność kaskadową α,β -nienasyconych azlaktónów (12) oraz 1,4-ditiano-2,5-diolu (13), która umożliwia syntezę tetrahydrotiofenów (14). Warto podkreślić, że omówione strategie syntetyczne zostały zrealizowane w wariacie enancjoselektywnym z wykorzystaniem chiralnych katalizatorów zasadowych (rys. 3).



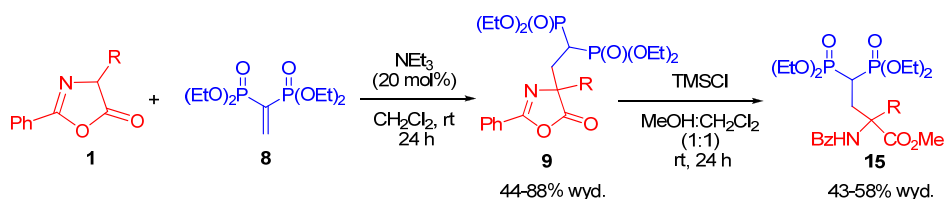
Rys. 3. Strategie syntetyczne zrealizowane w wariantcie enancjoselektywnym z wykorzystaniem chiralnych katalizatorów zasadowych [5, 6].

Enancjoselektywna synteza pochodnych α,α -dipodstawionych α -aminokwasów zawierających fragment geminalnego bisfosfonianu

Geminalne bisfosfoniany (8) są strukturalnymi, stabilnymi analogami naturalnie występujących pirofosforanów. Związki te są wykorzystywane w leczeniu wielu chorób kości takich jak: osteoporoza, szpiczak mnogi, czy choroba Pageta [15]. Posiadają również działanie antynowotworowe. Celem pierwszego fragmentu badań było opracowanie technologii syntezy α,α -dipodstawionych α -aminokwasów zawierających fragment geminalnego bisfosfonianu. Oczekiwaliśmy, że wprowadzenie obu motywów strukturalnych do jednej cząsteczki da układy o potencjalnie interesujących własnościach biologicznych.

Zaproponowana strategia syntezy α,α -dipodstawionych α -aminokwasów zawierających fragment geminalnego

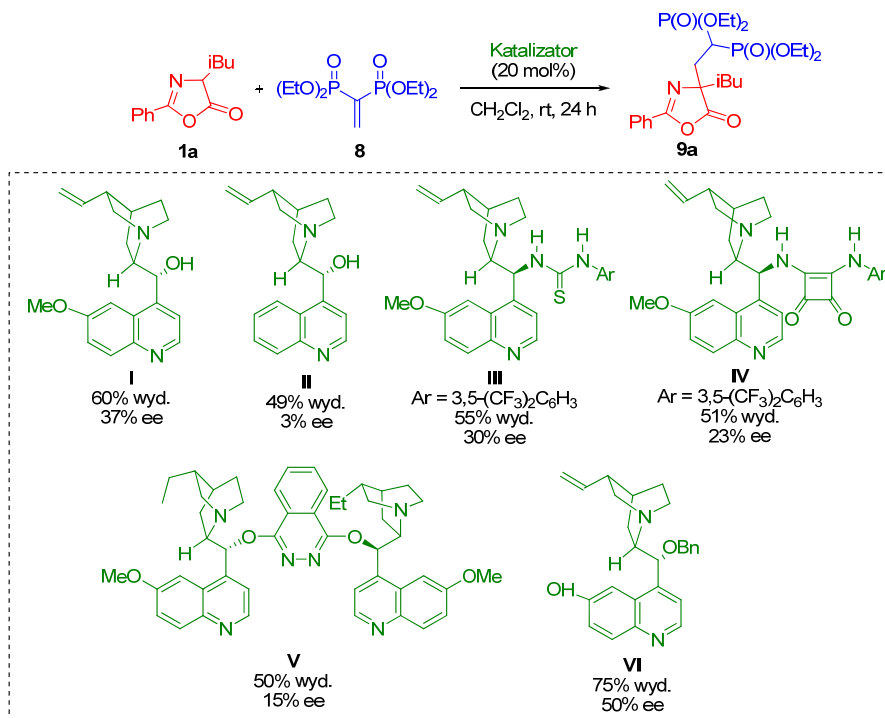
bisfosfonianu wykorzystuje addycję Michaela azlaktanów (1) do winylobisfosfonianu tetraetylu (8) jako kluczowy etap. Badania optymalizacyjne wykazały, że reakcja ta może zostać zrealizowana w warunkach zasadowych przy użyciu katalitycznej ilości trietyloaminy w chlorku metylenu. Otrzymano szereg produktów z dobrymi wydajnościami. Należy zauważyć, że opracowana metodologia jest w pełni regio-selektywna, a produkty (9) zostały utworzone w konsekwencji nukleofilowego ataku azlaktanu (1) z pozycji 4. W drugim etapie przekształcono uzyskane 4,4-dipodstawione azlaktany (9) w docelowe α,α -dipodstawione α -aminokwasy (15). Otwarcie 5-członowego pierścienia azlaktanu nastąpiło w warunkach kwasowych przy użyciu chlorotrimetylosilanu w metanolu. Produkty uzyskano z wydajnościami z zakresu 43-58% [5] (rys. 4).



Rys. 4. Otwarcie 5-członowego pierścienia azlaktanu w warunkach kwasowych przy użyciu chlorotrimetylosilanu w metanolu.

Większym wyzwaniem było opracowanie enancjoselektywnego wariantu tej reakcji. Jako modelowy substrat wykorzystano azlaktan z podstawnikiem izobutylowym w pozycji 4 (1a). Badania pokazały, że w obecności łatwo dostępnej chininy (I) jako katalizatora zasadowego, otrzymano addukt (9a) tworzył się z nadmiarem enancjomerycznym równym 37% ee. Dlatego też sprawdzono użyteczność innych katalizatorów będących pochodnymi alkaloidów kory chinowej w badanej reakcji. Dla cynchonidyny (II)

uzyskano praktycznie racemiczny produkt. Zastosowanie katalizatorów bifunkcyjnych III oraz IV mogących pełnić rolę donorów wiązania wodorowego nie doprowadziło do polepszenia uzyskanych wyników. Podobnie katalizator dimerowy o strukturze V nie zapewnił wyższych nadmiarów enancjomerycznych. Najlepszy wynik uzyskano dla pochodnej kupreiny (VI), otrzymując alkilowane azlaktany (9a) z 50% nadmiarem enancjomerycznym [5] (rys. 5).

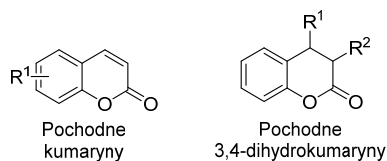


Rys. 5. Pochodne kupreiny (VI) - alkilowane azlaktony (9a) z 50% nadmiarem enancjomerycznym.

Enancjoselektywna synteza pochodnych α,α -dipodstawionych α -aminokwasów zawierających fragment 3,4-dihydrokumaryny

Kumaryna i jej pochodne posiadają w swojej strukturze pierścień fenyłowy oraz ugrupowanie α,β -nienasyconego δ -laktonu. Występują one w wielu związkach naturalnych wykazujących działanie przeciwnowotworowe (szczególnie skutecznych w chemioterapii raka piersi), przeciwwirusowe (wykorzystywanych w leczeniu AIDS), przeciwbakteryjne oraz przeciwzapalne

[16, 17]. Dużym zainteresowaniem cieszą się również 3,4-dihydrokumaryny, które należą do grupy pochodnych kumaryny ze zredukowanym wiązaniem podwójnym pierścienia α,β -nienasyconego δ -laktonu. Związki te mogą być chiralne we fragmencie ugrupowania δ -laktonu i posiadać nawet dwa centra stereogeniczne. Rozwój stereoselektywnych metod syntezy pochodnych 3,4-dihydrokumaryny budzi szczególne zainteresowanie ze strony środowiska chemicznego (rys. 6).



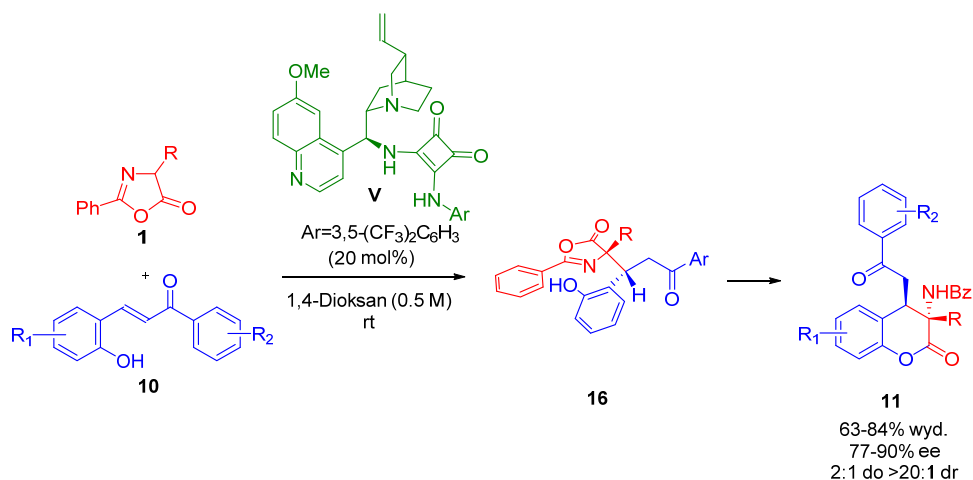
Rys. 6. Wybrane pochodne kumaryny.

Celem przeprowadzonych badań było opracowanie nowej metody syntezy pochodnych 3,4-dihydrokumaryny (11) zawierających fragment α,α -dipodstawionego α -aminokwasu. Warto zauważyć, że produkty docelowe (11) posiadają czwartorzędowe centrum stereogeniczne oraz mogą charakteryzować się interesującymi własnościami biologicznymi. Zaplanowana technologia syntetyczna wykorzystuje reaktywność kaskadową zapoczątkowaną stereokontrolowaną addycją Michaela azlaktonów (1) do 2-hydroksychalkonów (2). Następcze wewnątrzcząsteczkowe otwarcie pierścienia

azlaktonu za pomocą funkcji fenolowej obecnej w addukcie Michaela, a wywodzącej się z 2-hydroksychalkonu (10), daje pożądaný produkt (11) (rys. 7). Na szczególną uwagę zasługuje wykorzystanie bifunkcyjnego katalizatora (V), który umożliwił całkowicie regioselektywną, jak również enancjo- i diastereo-selektywną transformację [6] (rys. 7). Badania optymalizacyjne wykazały, że pochodna kwasu kwadratowego wywodząca się z chininy (V) jest skutecznym katalizatorem badanej przemiany. Jako

rozpuszczalnik wybrano 1,4-dioksan, a reakcja prowadzona była w temperaturze pokojowej. Zbadano zakres stosowalności metody stosując różne azlaktony i szereg wybranych 2-hydroksychalkonów. Strategia syntetyczna okazała się skuteczna dla układów posiadających zarówno podstawniki elektronoakceptorowe, jak i elektronodonorowe. Otrzymano α,α -dipodstawione

α -aminokwasy zawierające fragment 3,4-dihydrokumaryny (11) z dobrymi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi wynoszącymi od 77-90% ee oraz, co warto podkreślić, w prawie wszystkich przypadkach w sposób całkowicie diastereo-selektywny [6] (rys. 7).

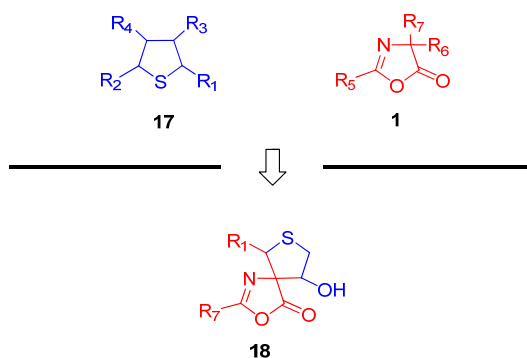


Rys. 7. Wykorzystanie bifunkcyjnego katalizatora (V).

Enancjoselektywna synteza pochodnych α,α -dipodstawionych α -aminokwasów zawierających fragment tetrahydrotiofenu

Tetrahydrotiofen (17) jest nasyconym związkiem heterocyklicznym, posiadającym atom siarki jako główny element 5-członowego pierścienia. Taki motyw strukturalny występuje w wielu związkach naturalnych, farmaceutykach oraz optycznie czynnych produktach [18, 19]. Ponadto związki zawierające pierścień tetrahydro-

tiofenu są wykorzystywane jako bloki budulcowe w syntezie związków biologicznie ważnych oraz są obecne w ligandach wykorzystywanych w asymetrycznej katalizie metaloorganicznej [20, 21]. Celem naszych prac była synteza pochodnych tetrahydrotiofenu (18) zawierających pierścień azlaktonu i mogących pełnić rolę prekursorów nowej grupy α,α -dipodstawionych α -aminokwasów. Zakładaliśmy, że związki te mogą charakteryzować się nową, nieopisaną do tej pory aktywnością biologiczną (rys. 8).



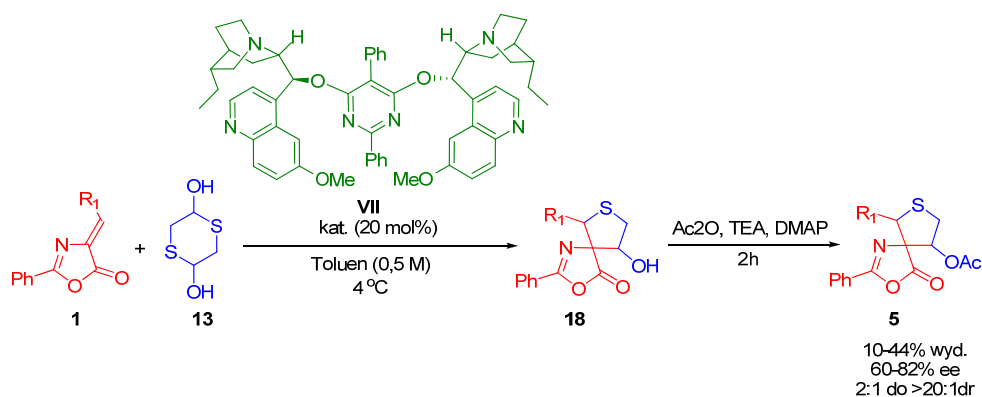
Rys. 8. Synteza pochodnych tetrahydrotiofenu (18).

Zaproponowana technologia syntetyczna oparta jest na reaktywności kaskadowej. W pierwszym etapie zachodzi addycja tio-Michaela aldehydu 2-merkaptooctowego generowanego in situ, z handlowo dostępnego 1,4-

ditiano-2,5-diolu (13), do odpowiedniego α,β -nienasyconego azlaktonu (12) pełniącego rolę akceptora Michaela. W wyniku tej reakcji powstaje anion, posiadający charakter aromatyczny, który ulega

następczej wewnątrzcząsteczkowej reakcji aldolowej zamykając tym samym pierścień tetrahydrotiofenu (rys. 9). Przeprowadzono badania optymalizacyjne nad omawianą reakcją, a w zoptymalizowanych warunkach reakcji przeprowadzono syntezę optycznie czynnych pochodnych tetrahydrotiofenu zawierających pierścień azlaktonu (14). Reakcje prowadzono w toluenie w temperaturze 4°C. Jako katalizator wykorzystano dimeryczną pochodną dihydrochinidyny (VII). W celu określenia nadmiarów enancjomerycznych oraz dla

łatwości izolacji produktów grupa hydroksylowa w pierwotnie utworzonych produktach została zablokowana. Najefektywniejszą metodą okazała się reakcja acetylowania z zastosowaniem bezwodnika octowego w obecności trietyloaminy oraz katalitycznej ilości 4-(dimetyloamino)pirydyny. Otrzymano pożądane pochodne tetrahydrotiofenu (14) z wydajnościami z zakresu 10-55% oraz nadmiarami enancjomerycznymi wynoszącymi od 60 do 82% ee [22] (rys. 9).



Rys. 9. Otrzymane pochodne tetrahydrotiofenu (14).

Podsumowanie

Synteza optycznie czynnych α,α -dipodstawionych α -aminokwasów stanowi niezwykle ważne zadanie we współczesnej chemii organicznej, które jest jednocześnie ogromnym wyzwaniem ze względu na obecność czwartorzędowego centrum stereogenicznego. Związki te posiadają ciekawe właściwości biologiczne, dlatego też od wielu lat stanowią przedmiot intensywnych badań. Azlaktony (1) oraz ich α,β -nienasycone pochodne zaliczane są do jednych z najczęściej stosowanych prekursorów czwartorzędowych aminokwasów. W ramach prowadzonych przez nas badań posłużyły one

jako substraty do syntezy α,α -dipodstawionych α -aminokwasów o strukturze 9, 11 i 14. W niniejszej pracy dokonaliśmy podsumowania uzyskanych wyników. Udało się opracować enancjoselektywną wersję badanych reakcji z wykorzystaniem chiralnych katalizatorów zasadowych. Opracowane technologie syntetyczne wyróżniają się wysoką efektywnością chemiczną i stereochemiczną oraz dają łatwy dostęp do nowych klas związków biologicznie ważnych. Należy podkreślić że otrzymane produkty docelowe zawierające fragment geminalnego bisfosfonianu, 3,4-dihydrokumaryny lub tetrahydrotiofenu mogą charakteryzować się potencjalną aktywnością biologiczną.

Literatura

- Ohfuné, Y., Shinada, T., Enantio- and Diastereoselective Construction of α,α -Disubstituted α -Amino Acids for the Synthesis of Biologically Active Compounds, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 24, pp. 5127–5143.
- Cativiela, C., Díaz-de-Villegas, M.D., Recent progress on the stereoselective synthesis of acyclic quaternary α -amino acids, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, 18, pp. 569–623.
- Vogt, H., Bräse, S., Recent approaches towards the asymmetric synthesis of α,α -disubstituted α -amino acids, *Org. Biomol. Chem.*, 2007, 5, pp. 406–430.
- Alba, A.-N.R., Rios, R., Oxazolones in organocatalysis, new tricks for an old reagent, *Chem. Asian. J.*, 2011, 6, pp. 720–734.
- Dzięgielewski, M., Hejmanowska, J., Albrecht, Ł., A Convenient Approach to a Novel Group of Quaternary Amino Acids Containing a Geminal Bisphosphonate Moiety, *Synthesis*, 2014, 46, pp. 3233–3238.
- Hejmanowska, J., Albrecht, A., Pięta, J., Albrecht, Ł., Asymmetric Synthesis of 3,4-Dihydrocoumarins Bearing an α,α -Disubstituted Amino Acid Moiety, *Adv. Synth. Catal.*, 2015, 357, pp. 3843–3848.
- Obrecht, D., Albrecht, C., Altorfer, U., Bohdal, A., Grieder, M., Klever, M., Pfyler, P., Müller, L., Synthesis, Conformational Properties, and Synthetic Applications of Novel Optically Pure α,α -Disubstituted (*R*)- and (*S*)-Glycines

- (α -Chimeras') Combining Side Chains of Asp, Glu, Leu, Phe, Ser, and Val. *Helv., Chim. Acta*, 1996, 79, pp. 1315–1337.
8. Honda, T., Koizumi, T., Komatsuzaki, Y., Yamashita, R., Kanai, K., Nagase, H., Chemoenzymatic synthesis of an α -substituted serine derivative, *Tetrahedron: Asymmetry*, 199, 10, pp. 2703–2712.
 9. Omura, S., Fujimoto, T., Otaguro, K., Matsuzaki, K., Moriguchi, R., Tanaka, H., Sasaki, Y., Lactacystin, a Novel Microbial Metabolite, Induces Neuritogenesis of Neuroblastoma-Cells, *J. Antibiot.*, 1991, 44, pp. 113–116.
 10. Fenteany, G., Schreiber, S.L., Lactacystin, proteasome function, and cell fate. *J. Biol. Chem.*, 1998, 273, pp. 8545–8548.
 11. DeMartino, G.N., Slauter, C.A., The proteasome, a novel protease regulated by multiple mechanisms, *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, pp. 22123–22126.
 12. Kobayashi, H., Shin-ya, K., Furihata, K., Hayakawa, Y., Seto, H., Absolute configuration of a novel glutamate receptor antagonist kaitocephalin, *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, pp. 4021–4023.
 13. Bleekman, D., Lodge, D., Neuropharmacology of AMPA and kainate receptors, *Neuropharmacology*, 1998, 37, pp. 1187–1204.
 14. Collingridge, G.L., Lester R.A., Excitatory amino acid receptors in the vertebrate central nervous system, *Pharmacol. Rev.*, 1998, 40, pp. 143–210.
 15. Zhang, S., Gangal, G., Uludag, H., 'Magic bullets' for bone diseases: progress in rational design of bone-seeking medicinal agents, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, 36, pp. 507–531.
 16. Musa, M.A., Cooperwood, J.S., Khan, M.O.F., A Review of Coumarin Derivatives in Pharmacotherapy of Breast Cancer, *Curr. Med. Chem.*, 2008, 15, pp. 2664–2679.
 17. Sridharan, V., Suryavanshi, P. A., Menendez, J.C., Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines, *Chem. Rev.*, 2011, 111, pp. 7157–7259.
 18. O'Connor, C.J., Roydhouse, M.D., Przybyt, A.M., Wall, M.D, Southern, J.M., Facile Synthesis of 3-Nitro-2-substituted Thiophenes., *J. Org. Chem.*, 2010, 75, pp. 2534–2538.
 19. Gütschow, M., Neumann, U., Novel thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-ones as inhibitors of human leukocyte elastase, *J. Med. Chem.*, 1998, 41, pp. 1729–1740.
 20. Mukaiyama, T., Asanuma, H., Hachiya, I., Harada, T., Kobayashi, S., An Efficient Asymmetric Aldol Reaction Promoted by a Chiral Tin(II) Lewis Acid Consisting of Tin(II) Triflate, (R)-2-[(N-1-Naphthylamino) methyl]tetrahydrothiophene and a Tin(IV) Compound, *Chem. Lett.*, 1991, 7, pp. 1209–1212.
 21. Hauptman, E., Shapiro, R., Marshall, W., Synthesis of Chiral Bis(phosphinite) Ligands with a Tetrahydrothiophene Backbone: Use in Asymmetric Hydrogenation, *Organometallics*, 1998, 17, pp. 4976–4982.
 22. Hejmanowska, J., Albrecht, Ł., Arkivoc, (w druku).

Badania finansowane w ramach projektu „Nowe biomimetyczne katalizatory i technologie w syntezie asymetrycznej” realizowanego w ramach programu LIDER Narodowego Centrum Badań i Rozwoju (nr umowy LIDER/01/87/L-3/11/NCBR/2012).