

Dissertation ETH No. 16761

Catalytic Enantioselective Synthesis of α -Fluoro α -Amino Acid Derivatives

A Dissertation submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH

For the Degree of
DOCTOR OF NATURAL SCIENCES

Presented by

Dominique Pascal Huber
Dipl. Chem. (ETH Zurich)
Born on December 10th, 1977
Citizen of Madiswil BE and Riehen BS

Accepted on the Recommendation of
Prof. Dr. Antonio Togni, Examiner
Prof. Dr. René Peters, Co-Examiner

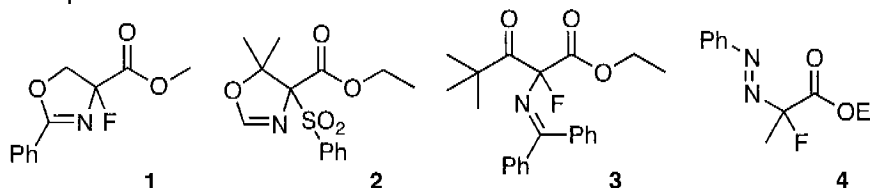
Zurich, 2006

Goal and Abstract

The **goal** of this work was the study of the catalytic enantioselective synthesis of α -fluoro α -amino acids or their derivatives. Based on earlier work by *Takeuchi* and *Sanna*, it was known that the inherent problem of HF-elimination probably exists when deprotection of possible precursors is attempted. However, it was believed that under different conditions, it would be possible at least to get close to the “dream”^[1] of α -fluoro α -amino acids.

This work reports the catalytic enantioselective synthesis of α -fluoro α -amino acid derivatives and their attempted conversion to the free amino acids. The work is divided into two chapters, the first describing synthetic routes using electrophilic fluorination and the second using electrophilic amination.

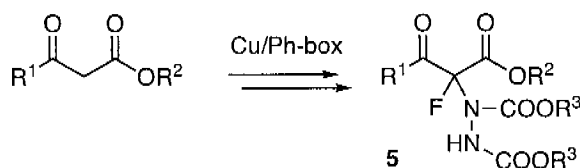
Chapter 1 describes various synthetic approaches utilizing electrophilic fluorination. The aim was the introduction of fluorine in an enantioselective manner into a substrate which can be regarded as a potential precursor of α -fluoro α -amino acids. The experiments included the use of imine-based structures (**1-3**) but also other types such as oximes, hydrazones reacting to the corresponding diazo-compound (**4**), phthalimide-protected derivatives, triazines and also cyclic α -amino β -keto ester derivatives.



In several cases, the fluorinated products were not stable enough to be isolated. In few experiments with NFSI, an unexpected phenylsulfonylation was observed instead of fluorination.

Most successful results were obtained with α -imino β -keto esters which could be fluorinated with a Cu/Ph-box system affording enantioselectivities up to 48% ee.

Chapter 2 portrays the results of the approaches towards α -fluoro α -amino acids via electrophilic amination. α -Unsubstituted β -keto esters were subjected to monofluorination and then catalytically aminated with different azodicarboxylates. The Cu/Ph-box system gave the α -fluoro α -hydrazino β -keto esters (**5**) in high yield (up to 94%) and enantioselectivities (up to 94% ee).



The influence of the aminating agent, the starting material and other reaction conditions were studied. The consecutive one-pot fluorination/amination as well as the amination/fluorination showed results comparable to those of the corresponding two-step procedure.

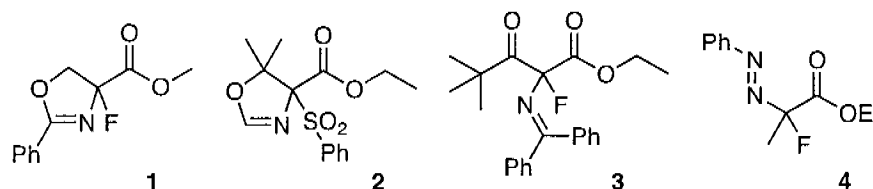
Ziel und Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die katalytische enantioselective Synthese von α -Fluoro- α -aminosäuren zu untersuchen. Auf Grund der Arbeiten von *Takeuchi* and *Sanna* war bekannt, dass ein inhärentes Problem bezüglich HF-Eliminierung existiert, wenn eine Entschützung der möglichen Vorläufer angegangen wird. Trotzdem wurde angenommen, dass es möglicherweise unter neuen, anderen Bedingungen möglich ist, dem "Traum"^[1] der Isolierung von α -Fluoro- α -aminosäuren näher zu kommen.

Diese Arbeit beschreibt die katalytische enantioselective Synthese von α -Fluoro- α -aminosäure-Derivaten, sowie verschiedene Versuche zur freien Aminosäure zu gelangen. Die vorliegende Arbeit ist in zwei Kapitel gegliedert, wobei das erste die Synthesen via elektrophile Fluorierung und das zweite die Experimente via elektrophile Aminierung bespricht.

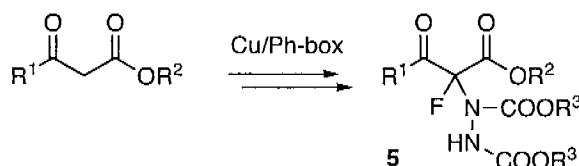
Kapitel 1 behandelt verschiedene katalytische enantioselective Fluorierungsansätze von Substraten, die potentielle Vorläufer von α -Fluoro- α -aminosäuren sind. Die Experimente beinhalten Strukturen, die auf Iminen basiert sind (**1-3**), aber auch andere Substrattypen wie Oxime, Hydrazone die zur Diazoverbindung (**4**) reagieren, phthalimidgeschützte Derivate, Triazine und zyklische α -Amino β -ketoesterderivate.

In einigen Fällen konnten die Produkte nicht isoliert werden, da sie nicht genug stabil waren.



In anderen Versuchen wurde an Stelle einer Fluorierung mit NFSI eine unerwartete Phenylsulfonylierung beobachtet. Am erfolgreichsten waren die Reaktionen mit α -Imino- β -ketoestern: Ein Cu/Ph-box System katalysierte die Fluorierung mit Enantioselectivitäten von bis zu 48% ee.

Kapitel 2 beschreibt Resultate, die durch elektrophile Aminierung erhalten wurden. α -Unsubstituierte β -Ketoester wurden zuerst monofluoriert und dann katalytisch mit verschiedenen Azodicarboxylaten aminiert, wobei das Cu/Ph-box-System das Erfolgsversprechendste war. Ausbeuten von bis zu 94% und Enantioselectivitäten von bis zu 94% ee der entsprechenden α -Fluoro- α -hydrazino- β -ketoester (**5**) wurden erhalten.



Der Einfluss der Aminierungsreagenzien, der Substrate und anderer Reaktionsbedingungen wurde untersucht. Auch die "One-pot" Fluorierung/Aminierung sowie die entsprechende Aminierung/Fluorierung wurde entwickelt, wobei vergleichbare Resultate wie bei der "Zweischritt"-Methode erhalten wurden.