

28. Juni 1990

Diss. ETH Nr. 9100

Nucleophile Ringöffnung von α -Nitro-
cyclopropan-carbonsäure-aryl-estern

und

α -Hydroxyalkylierung von
(S)-Azetidin-2-carbonsäure

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels eines
Doktors der Naturwissenschaften
der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von

THOMAS MARTIN VETTIGER

Dipl. Chem. ETH
geboren am 11. Feb. 1962
von Uznach (SG)

Seebach,

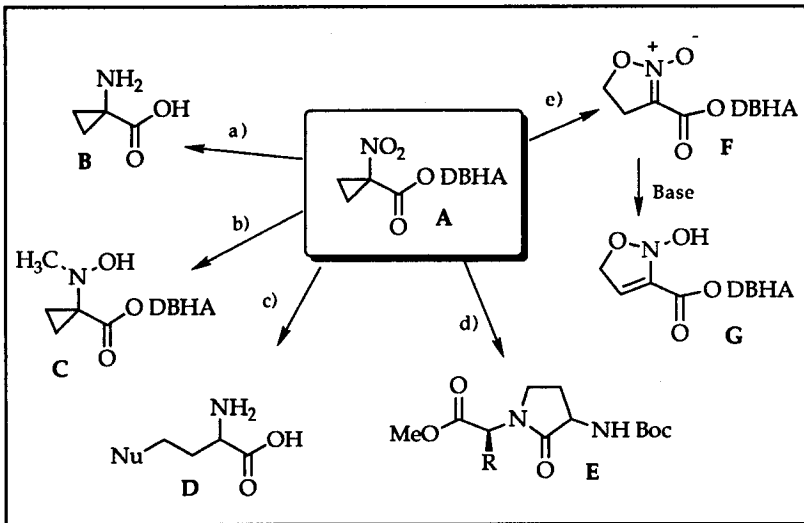
Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. D. Seebach, Referent
Prof. Dr. S. A. Benner, Korreferent

Zürich,
28. 6. 90,

Zürich 1990

3 ZUSAMMENFASSUNG

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde die Umsetzung des Nitrocyclopropancarbonsäureesters **A** zur Synthese von Aminosäurederivaten untersucht.



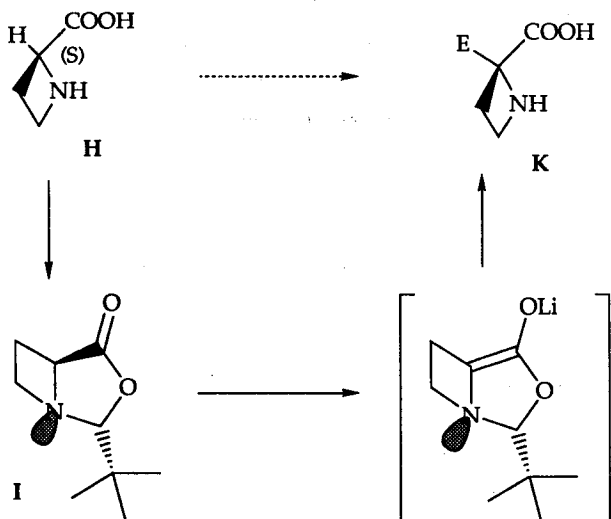
Es konnte gezeigt werden, dass dieser Baustein zur Synthese von Aminosäuren und anderen organischen Verbindungen geeignet ist:

- Durch Reduktion der Nitrogruppe und Verseifung des Esters wird die biologisch wichtige Aminocyclopropancarbonsäure (ACPC) **B** erhalten.
- Setzt man **A** mit Methyl-Grignard-Reagens um, so erhält man das am Stickstoff methylierte Produkt **C**.

- c) d) Die geminale Anordnung der Nitro und der Ester-Gruppe führt zu einer Schwächung der benachbarten Bindungen des Dreiringes. Deshalb ist es möglich, den Dreiring nucleophil zu öffnen. Eine solche "Homo-Michael-Reaktion" (α^4 -Reaktivität) führt zu γ -substituierten α -Aminosäuren **D**, und, wie in dieser Arbeit gezeigt wird, zu γ -Lactam-Dipeptiden **E**.
- e) Eine Art Ringerweiterung des Dreiringes tritt unter dem Einfluss von Halogenidionen auf: es entsteht das Δ^2 -Isoxazolin-N-oxid **F**, welches mit Base zum Δ^3 -Isomeren **G** tautomerisiert werden kann, einer Verbindung, welche ebenfalls interessante Reaktivitäten zeigen und für die Herstellung von Homoserinen geeignet sein sollte.

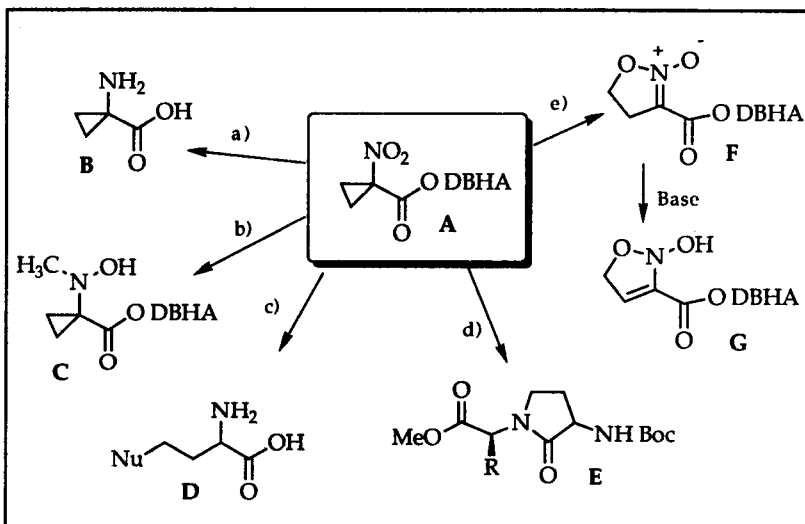
Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde die enantioselektive α -Hydroxy-alkylierung von (S)Azetidin-2-carbonsäure untersucht. Diese Aminosäure konnte bisher nicht ohne Racemisierung in der α -Stellung alkyliert werden.

Die Verbindung **H** wurde zum praktisch enantiomerenreinen N,O-Acetal **I** cyclisiert, bei tiefer Temperatur deprotoniert und mit aliphatischen und aromatischen Aldehyden umgesetzt. Die Spaltung des Acetals erfolgte bereits bei der wässrigen Aufarbeitung und führte zu freien Aminosäuren **K**.



4 ABSTRACT

The first part of this work, shows the scope and limitation of the nitro-cyclopropanecarboxylate **A** for the synthesis of amino acid derivatives



This compound is a useful precursor for the syntheses of amino acids and other organic compounds.

- The biologically important aminocyclopropanecarboxylic acid (ACPC) **B** is made by reduction of the nitro-group of **A** and subsequent saponification.
- Treatment of **A** with methyl-Grignard-reagent yields the N-methylated product **C**.
- d) The geminal position of the nitro and the ester group weakens the adjacent bond in the three membered ring. It's therefore possible to

open this ring by nucleophilic attack. This so called "homo-Michael-reaction" (α^4 -reactivity) gives rise to γ -substituted α -amino acids **D**, and, for γ -lactam dipeptides **E**, which show tendencies to induce a β -turn in Peptides.

- e) Another kind of ring opening occurs by treatment with halogenids: the Δ^2 -isoxazoline-N-oxide **F** is formed, which can be tautomerised to its Δ^3 -isomer **G**, which should show interesting reactivities towards the synthesis of homoserines.

The second part of this work was the enantioselective α -hydroxylation of (S)-Azetidine-2-carboxylic acid. This is the first time, this amino acid has been alkylated without loss of the optical activity.

The compound **H** was selectively cyclised to the acetal **I**, which was deprotonated and alkylated with aromatic as well as aliphatic aldehydes at low temperature. The cleavage of the subsequent acetal occurred during aqueous work up and gave rise to the amino acids **K**.

