

Diss. ETH Nr. 11669

**Stereoselektive Synthese von in 4-Stellung fluorierten
Analogen der einzigartigen Aminosäure MeBmt
(N-Methyl-(4R)-4-(E)-2-butenyl-4-methyl-L-threonin)**

und

**Herstellung von (R)-2-Methyl-3,3,3-trideutero-1,1,1-
trifluorpropan-2-ol**

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels

Doktor der Naturwissenschaften

der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE

ZÜRICH

vorgelegt von

ANDREA ROLF STING

Dipl. Chem. ETH

geboren am 24. Juni 1963

von Zürich

Angenommen auf Antrag von:

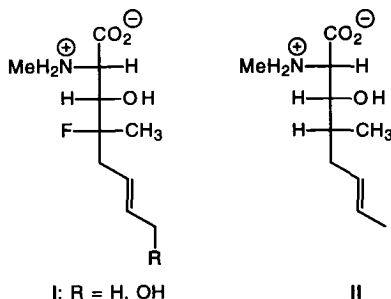
Prof. Dr. Dieter Seebach, Referent

Prof. Dr. H.-J. Borschberg, Korreferent

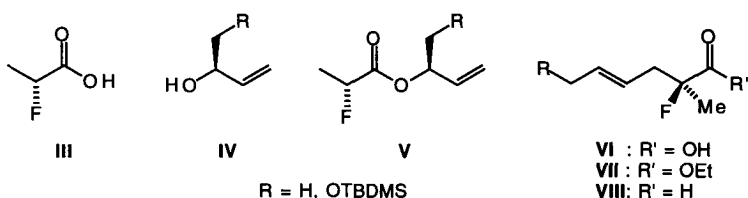
Zürich 1996

1. ZUSAMMENFASSUNG

Im ersten Teil dieser Arbeit ist die stereoselektive Synthese von in 4-Stellung fluorsubstituierten Analogen I von MeBmt II (N-Methyl-(4R)-4-(E)-2-butenyl-4-methyl-L-threonin), der einzigartigen C₉-Aminosäure im Cyclosporin, beschrieben.

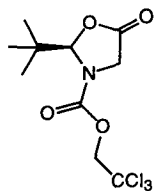


Ausgehend von enantiomerenreiner (R)-2-Fluorpropionsäure (III) und den enantiomerenangereicherten Allylalkoholen IV (R = H, OTBDMS) wurden die durch Veresterung erhaltenen Allylester V in einer modifizierten Ireland-Claisen-Umlagerung umgesetzt. Die so erhaltenen Hexensäuren VI wurden direkt mit Ethanol verestert (\rightarrow VII), und nach Reduktion mit DIBAH wurden die Schlüsselzwischenprodukte, die Aldehyde VIII, mit einem Enantiomerenverhältnis von 97 : 3 (R = H) bzw. 90 : 10 (R = OTBDMS) isoliert.

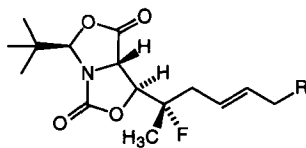


Das Li-Enolat des für die Aldoladdition durch Variation der "Schutzgruppe" optimierten Oxazolidinons IX addierte sich hochselektiv an die Aldehyde VIII, gefolgt von einer *in situ* ablaufenden, intramolekularen Umesterung unter Bildung der bicyclischen Hauptprodukte X. Diese sehr gespannten Acetale X wurden durch Methanolyse in Gegenwart katalytischer Mengen DBU geöffnet, und anschließend am Stickstoff methyliert (NaH, MeI). Die so zugänglichen N-Methyloxazolidinone XI mussten im letzten Schritt unter relativ milden Bedingungen hydrolysiert werden: Wegen der Bildung unerwünschter Nebenprodukte (Epoxydbildung unter Verlust des Fluoratoms) musste diese Reaktion in einer Mischung von 2N KOH/Ba(OH)₂ bei Raumtemperatur durchgeführt und bei einem Umsatz von 50 % gestoppt werden, wobei die

nicht umgesetzten Edukte recycelt wurden. Auf diese Weise wurden die zwei Aminosäuren I, R = H und R = OH in analysenreiner Form isoliert. Von der auf analogem Wege hergestellten Aminosäure XII konnte eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt werden.

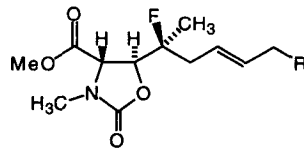


IX

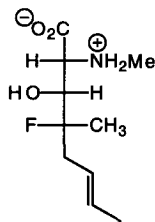


X

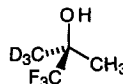
R = H, OTBDMS



XI

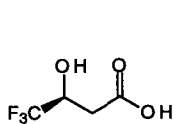


XII

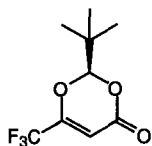


XIII

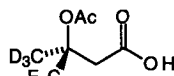
Im zweiten Teil dieser Dissertation ist die Herstellung von enantiomerenreinem (*R*)-2-Methyl-3,3,3-trideutero-1,1,1-trifluorpropan-2-ol (XIII) beschrieben. Ausgehend von 4,4,4-Trifluoracetessigsäureethylester wurde durch Reduktion mit Natriumborhydrid und anschließende Racematspaltung mit Phenethylamin die enantiomerenreine (*S*)-4,4,4-Trifluorhydroxybuttersäure (XIV) erhalten, welche durch Acetalisierung mit Pivalaldehyd, gefolgt von Iodierung und Eliminierung von HI in das Dioxinon XV überführt wurde. Nach einer CuCl-katalysierten *Michael*-Addition von Trideuteromethylmagnesiumiodid und saurer Acetalspaltung wurde die freie Hydroxysäure XVI mit Acetanhydrid acyliert und durch die Anwendung einer modifizierten Vorschrift der *Hunsdiecker*-Reaktion bromierend decarboxyliert. Durch reduktive Debromierung des so hergestellten Bromides XVII unter gleichzeitiger Abspaltung der Acetylenschutzgruppe wurde schliesslich die Zielverbindung XIII in enantiomerenreiner Form erhalten.



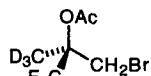
XIV



XV



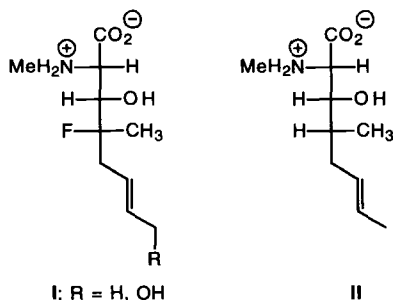
XVI



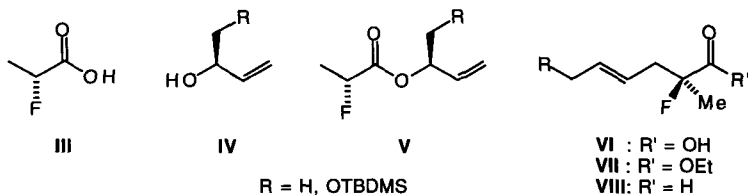
XVII

SUMMARY

In the first part of this dissertation the stereoselective synthesis of fluorine-containing analogues **I** of MeBmt **II**, the unique amino acid of cyclosporine, is described.

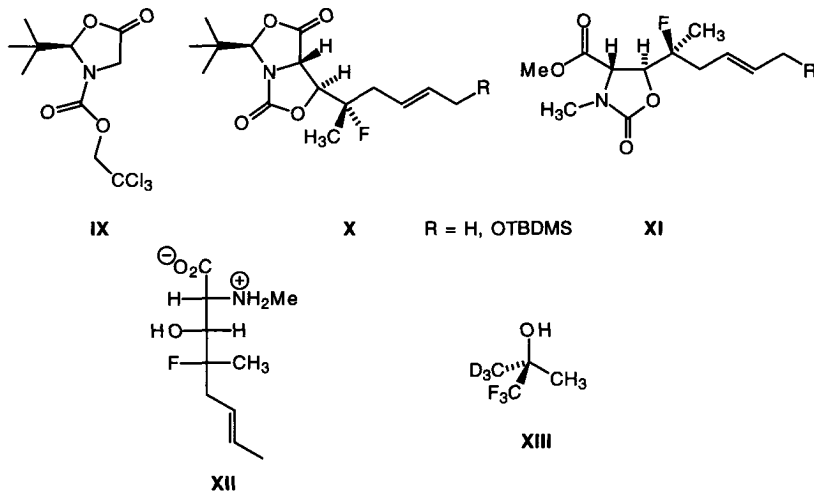


Starting from enantiomerically pure (*R*)-2-fluoropropionic acid (**III**) and the enantioenriched allylic alcohols **IV** (R = H, OTBDMS), the allylic esters **V** were prepared and then subjected to a modified *Ireland-Claisen-rearrangement* to give the correspondig free acids **VI** (R' = OH), which in turn were directly esterified with ethanol (\rightarrow **VII**). After reduction with DIBAH the key intermediates **VIII** were isolated with good enantiomer ratios, 97 : 3 (R = H) and 90 : 10 (R = OTBDMS).



The Li-enolate of enantiomerically pure oxazolidinone **IX** added to the aldehydes **VIII** highly selectively, a reaction which was followed by an *in situ* intramolecular transesterification of the intermediates to give the bicyclic adducts **X** in diastereoisomerically pure form. The highly strained acetals **X** were then readily opened by methanolysis in the presence of catalytic amounts of DBU, followed by methylation at nitrogen with MeI and NaH. The N-methyl-oxazolidinones **XI** obtained from this reaction had to be hydrolysed under mild conditions: Because of the formation of undesired side products (epoxide formation with loss of fluorine), this reaction had to be carried out with a mixture of 2N KOH/Ba(OH)₂ at room temperature. It was also necessary to stop the reaction after 50 % conversion in order to minimize side product formation. To increase the yields, the unreacted carbamates were resubjected to

the reaction conditions. Following this procedure the two free amino acids I, R = H and R = OH could be isolated in analytically pure form. The diastereoisomeric amino acid XII was synthesized in an analogous fashion and the crystal structure of this compound was obtained by X-ray crystal structure analysis.



In the second part of this thesis, the synthesis of enantiopure (*R*)-2-methyl-3,3,3-trideutero-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (**XIII**) is described. Starting from ethyl 4,4,4-trifluoro-3-oxo-butanoate, the corresponding enantiomerically pure (*S*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-acid (**XIV**) was obtained by reduction with sodium borohydride. Both of the enantiomers were obtained by crystallisation with either enantiomer of phenylethylamine. Acetalisation with pivalaldehyde, followed by iodination and elimination of HI, using DBU, led to the dioxinone **XV**. CuCl-Catalysed *Michael* addition of trideuteromethylmagnesium iodide followed by hydrolysis and acylation with acetic anhydride gave the protected acid **XVI**. This acid was decarboxylated, using a modified *Hunsdiecker* reaction, in the presence of bromine yielding acetylated bromide **XVII**. This could then be reductively debrominated and deprotected using LiAlH₄ to give the enantiopure compound **XIII**.

