

Diss. ETH Nr. 9527

CHIRALE, NICHT RACEMISCHE
OXAZOLIDINON-GLYCINBAUSTEINE ZUR HERSTELLUNG
VON *D*- und *L*-THREONIN-ANALOGA

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels eines
Doktors der Naturwissenschaften
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von

DENIS BLASER
Chim. Dipl. Université de Neuchâtel
geboren am 1. Dezember 1963
von Langnau i'E (BE)

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. D. Seebach, Referent
PD Dr. B. Kräutler, Korreferent

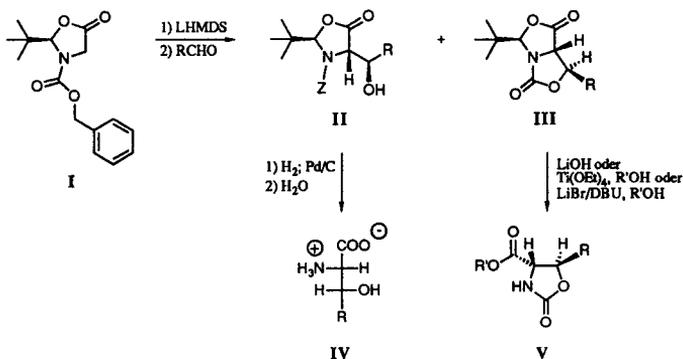
D. Seebach.
Zürich,
15. August 1991.

Zürich 1991

I ZUSAMMENFASSUNG

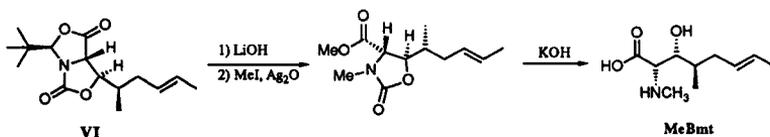
Die vorliegende Arbeit befaßt sich vor allem mit der Entwicklung und Anwendung von chiralen, nicht racemischen Oxazolidinon-Glycinbausteinen zur EPC-Synthese *nicht proteinogener* Aminosäuren.

Der aus Glycin, Pivalaldehyd und Chlorameisensäure-benzylester hergestellte enantiomerenreine Oxazolidinon-Glycinbaustein **I** wurde durch präparative chromatographische Enantiomerentrennung an der chiralen stationären Phase *Chiraspher*[®] im Grammaßstab erhalten. Wegen der bereits bei -78°C geringen Stabilität wurde das aus LHMDs erzeugte Li-Enolat des (*R*)- bzw. (*S*)-Oxazolidinons **I** an aliphatische und aromatische Aldehyde addiert.

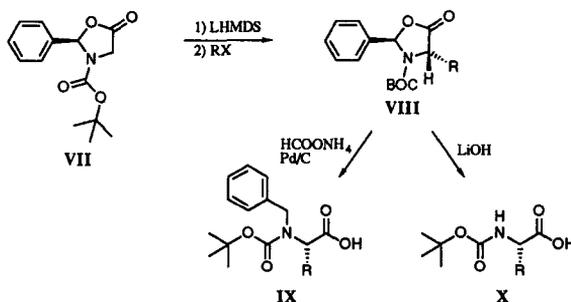


Bei der Addition an aromatische Aldehyde wurden nur die Aldoladdukte **II** mit fast vollständiger Selektivität erzeugt. Die aliphatischen Aldoladdukte cyclisierten teilweise zu bicyclischen Carbamaten **III**. Unter den mildesten Reaktionsbedingungen wurden die Aldoladdukte **II** durch hydrogenolytische Debenzylierung der Z-Schutzgruppe und einfache Wasserzugabe direkt zu den salzfreien Aminosäuren **IV** - Threonin-Analoga - hydrolysiert. Die bicyclischen Carbamate **III** konnten unter verschiedenen Bedingungen in die *trans*-2-Oxazolidinon-4-carbonsäurederivate **V** überführt werden.

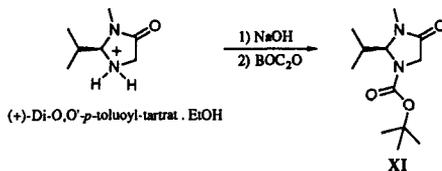
Ausgehend aus dem bicyclischen Derivat **VI** wurde MeBmt die *nicht proteinogene* C₉-Aminosäure des immunsuppressiven cyclischen Undecapeptides Cyclosporin in drei Stufen hergestellt.



Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden zwei neue chirale, nicht racemische Glycinbausteine hergestellt. Der N-BOC-geschützte Oxazolidinon-Glycinbaustein **VII** wurde aus Glycin, Benzaldehyd und "in situ" erzeugtem Chlorameisensäure-*tert*-butylester hergestellt und in die Enantiomeren durch präparatives "Recycling HPLC" an *Chiraspher*[®] aufgetrennt. Das stabilere Li-Enolat des Oxazolidinons **VII** konnte hochdiastereoselektiv zu *trans*-Derivate **VIII** alkyliert werden, welche unter milden Bedingungen entweder durch katalytische Übertragungshydrierung in die N-Benzyl-N-BOC-Aminosäuren **IX** oder durch milde Hydrolyse mit LiOH in die für die Peptid-synthese nützlichen N-BOC-Aminosäuren **X** überführt werden konnten.



Durch Racematspaltung der entsprechenden Imidazolidinon-Base über diastereomere Salze mit (+)-Di-O,*O'*-*p*-toluoyl-D-weinsäure und nachfolgendes Schützen wurde das *iso*-Propyl-Analogon **XI** von BOC-BMI hergestellt, dessen Alkylierung mit einem benzyliischen Bromid auch mit bemerkenswerter *trans*-Selektivität verlief.

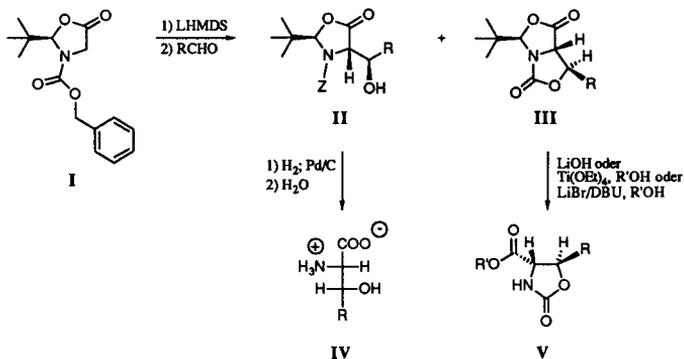


Im dritten Teil dieser Arbeit ist eine neue Umesterungsmethode mit dem Basensystem DBU/LiBr kurz beschrieben.

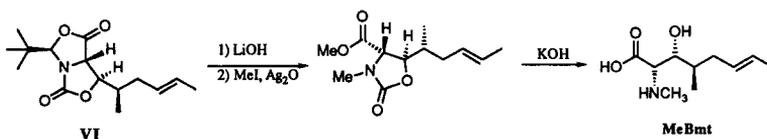
II SUMMARY

This thesis mainly deals with the development and the application of chiral, non racemic glycine derivatives for the EPC-synthesis of non proteinogenic amino acids.

The enantiomerically pure oxazolidinone glycine building block **I**, made from glycine, pivalaldehyde and benzyl chloroformate was readily resolved by chromatography on preparative scale, using the stationary phase *Chiraspher*[®] and a *Prepbar*[®] system.

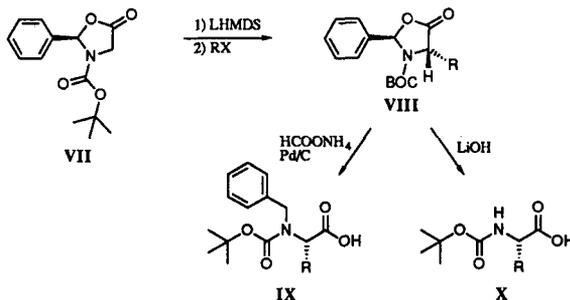


The (*R*)- and (*S*)-enolates derived from **I** and generated with LHMDS turned out to be rather unstable even at -78°C , so that they were allowed to react with the "fastest" electrophiles. When added to aromatic aldehydes, only the aldol adducts **II** were obtained in almost perfect selectivity, whereas the primary aliphatic aldol adducts partially cyclized to give bicyclic carbamates **III**. The adducts **II** were directly cleaved to the salt-free amino acids **IV** - threonine analogues - under neutral conditions *via* hydrogenolysis of the *Z*-protective group and subsequent addition of water. The bicyclic carbamates **III** could be converted under various conditions to *trans*-2-oxazolidinone-4-carboxylates **V**. Starting from the bicyclic carbamate **VI**, MeBmt the unusual C₉-amino acid of the immunosuppressive undecapeptide cyclosporine was synthesized in three steps.

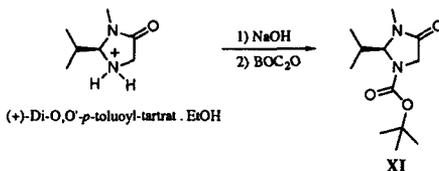


In the second part of this work, two new chiral, non racemic glycine building blocks were prepared.

The N-BOC-protected oxazolidinone **VII** was made from glycine, benzaldehyde and "in situ" generated *tert*-butyl chloroformate. The enantiomers were separated by "recycling HPLC" on a preparative scale using *Chiraspher*[®]. The more stable Li-enolate derived from **VII** was alkylated highly diastereoselectively to give the *trans*-derivatives **VIII**, which were cleaved under mild conditions either to the N-benzyl-N-BOC-amino acid **IX** via catalytic transfer hydrogenation or via mild hydrolysis with LiOH to the N-BOC-amino acid **X**, which might be directly used in peptide synthesis.



The *iso*-propyl analogue **XI** of BOC-BMI was prepared by resolution of the diastereomeric salts of the corresponding imidazolidinone base with (+)-di-*O*,*O'*-*p*-toluoyl-D-tartaric acid and subsequent protection. Imidazolidinone **XI** was again alkylated highly stereoselectively with a benzylic bromide.



In the third part of this work, a new transesterification procedure with the base system DBU/LiBr is briefly described.