

Synthese von 2-(Methyl-trifluoracetyl-amino)-3-trimethylsiloxy-alkansäure- und *N*-Methyl-*N*-trifluoroacetyl-didehydroaminosäure-estern

Gerhard Simchen,* Dieter Schulz, Toni Seethaler

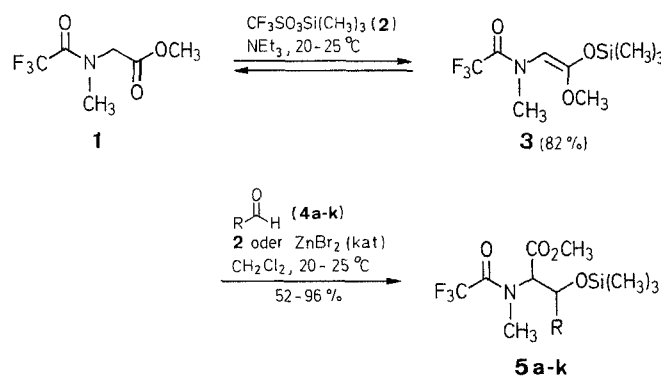
Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universität Stuttgart, Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80, Federal Republic of Germany

Synthesis of Methyl 2-(Methyltrifluoroacetyl-amino)-3-(trimethylsiloxy)-alkanoates and *N*-Methyl-*N*-trifluoroacetyldidehydroamino Acid Methyl Esters

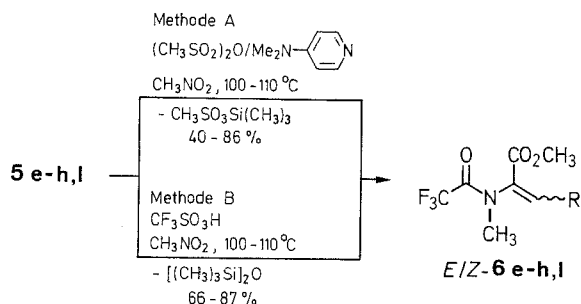
Reaction of aliphatic and aromatic aldehydes **4** with the ketene acetal **3** in presence of Lewis acid **2** or zinc bromide affords methyl 2-(methyltrifluoroacetyl-amino)-3-(trimethylsiloxy)alkanoates **5**. By elimination of trimethylsilanol from **5** by means of methanesulfonic acid anhydride or in presence of trifluoromethanesulfonic acid, 2-(methyltrifluoroacetyl-amino)-2-alkenoic esters (didehydroamino acid derivatives) **6** are obtained.

Im Rahmen unserer Arbeiten über α -funktionell substituierte 1-Alkoxy-1-(trimethylsiloxy)-1-alkene¹⁻³ gelang uns die Synthese des 2-Methylamino-ketenacetals **3** durch Umsetzung von *N*-Trifluoroacetyl-sarcosin-methylester (**1**) mit Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester (Trimethylsilyl-triflat, **2**) in Gegenwart von Triethylamin in Form eines Gemisches zweier geometrischer Isomere im Verhältnis 4:1. Wegen des Gleichgewichtscharakters der Reaktion dient Triethylamin zur Zurückdrängung der Protodesilylierung auch als Lösungsmittel. Für die Aldoaddition des Ketenacetals **3** mit Carbaldehyden **4** zu *erythro*/*threo*-Gemischen der Carbonsäureester **5** ist Zinkbromid besser als Trimethylsilyltriflat (**2**) geeignet, da letzteres auch die Bildung von Silylenolethern aus Aldehyden **4** mit α -CH-Gruppen und **3** durch Transsilylierung katalysiert. Stereoselektive Synthesen von 2-Methylamino-3-hydroxy-alkansäuren gelangen, ausgehend von Sarcosin,⁴ durch Aldol-Addi-

tion⁵ bzw. durch Hydroxyalkylierung von Isothiocyanatoessigsäure-Derivaten und nachfolgend deren mehrstufige Umwandlung in die *N*-Methylderivate.⁶



4, 5	R	4, 5	R
a	C_2H_5	g	$4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$
b	$t\text{-C}_4\text{H}_9$	h	$3\text{-ClC}_6\text{H}_4$
c	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	i	$4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$
d	CCl_3	j	2-Pyridyl
e	C_6H_5	k	2-Thienyl
f	$4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$		



Da *N*-Alkyl-didehydroaminosäuren zunehmend als Peptidbausteine aufgefunden werden,^{7,8} übertrugen wir die von uns beschriebene Didehydroaminosäure-ester-Synthese² auf die *N*-Methylderivate 5. Durch β -Eliminierung von Trimethylsilanol mit Methansulfonsäure-anhydrid in Gegenwart geringer Mengen 4-Dimethylaminopyridin (Methode A) oder Trifluormethansulfonsäure-katalysiert (Methode B) erhielten wir die *N*-Methyl-didehydroaminosäure-ester 6. Erwartungsgemäß wird die Eliminierung durch elektronenliefernde Substituenten in den Edukten 5 erleichtert. Die Ester 6 resultieren in Form von Gemischen der beiden geometrischen Isomeren, wobei der

Tabelle 1. Hergestellte 2-(Methyl-trifluoracetyl-amino)-3-trimethylsiloxy-alkansäure-methylester 5

Produkt	Kat. (mmol)	Reaktionszeit (h)	Ausbeute (%)	Kp (°C/mbar)	erythro : threo ^a	Summenformel ^b	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) δ , J (Hz)
5a	ZnBr ₂ (1)	4	64	68–71/ 0.05	77 : 23	C ₁₂ H ₂₂ F ₃ NO ₄ Si (329.4)	0.13, 0.17 [2s, 9H, Si(CH ₃) ₃]; 0.92 (t, <i>J</i> = 3, 3H, CH ₂ CH ₃); 1.30–1.80 (m, 2H, CH ₂ CH ₃); 3.03–3.42 (m, 3H, NCH ₃); 3.78, 3.80 (2s, 3H, OCH ₃); 4.07–4.60 (m, 1H, NCH); 5.02, 5.27 (2d, <i>J</i> = 8, 4, 1H, OCH)
5b	ZnBr ₂ (2)	22	83	75–81/ 0.04	100 : 0 ^c	C ₁₄ H ₂₆ F ₃ NO ₄ Si (357.5)	0.17 [s, 9H, Si(CH ₃) ₃]; 0.97 [s, 9H, C(CH ₃) ₃]; 3.20–3.43 (m, 3H, NCH ₃); 3.77 (s, 3H, OCH ₃); 3.87 (d, <i>J</i> = 7, 1H, NCH); 5.40 (d, <i>J</i> = 7, 1H, OCH)
5c	ZnBr ₂ (2)	40	52	90–100/ 0.04	78 : 22	C ₁₅ H ₂₈ F ₃ NO ₄ Si (371.5)	0.11, 0.13 [2s, 9H, Si(CH ₃) ₃]; 0.90 (t, <i>J</i> = 6, CH ₂ CH ₃); 1.10–1.60 [m, 8H, (CH ₂) ₄]; 3.03–3.40 (m, 3H, NCH ₃); 3.77, 3.80 (2s, 3H, OCH ₃); 4.01–4.67 (m, 1H, NCH); 5.02, 5.25 (2d, <i>J</i> = 7, 1H, OCH)
5d	ZnBr ₂ (1)	16	87	85–100/ 0.04	100 : 0 ^c	C ₁₁ H ₁₇ Cl ₃ F ₃ NO ₄ Si	0.30 [s, 9H, Si(CH ₃) ₃]; 3.23–3.42 (m, 3H, NCH ₃); 3.82 (s, 3H, OCH ₃); 4.77 (d, <i>J</i> = 8, 1H, NCH); 5.37 (d, <i>J</i> = 8, 1H, OCH)
5e	2 (0.1) ZnBr ₂ (1)	20 19	87 96	92–105/ 0.07	71 : 29	C ₁₆ H ₂₂ F ₃ NO ₄ Si (377.4)	0.01, 0.02 [2s, 9H, Si(CH ₃) ₃]; 2.83–3.30 (m, 3H, NCH ₃); 3.70, 3.73 (2s, 3H, OCH ₃); 4.72–5.45 (m, 2H, NCH, OCH); 7.25 (s, 5H _{arom})
5f	ZnBr ₂ (1)	5	89	101–107/ 0.007	69 : 31	C ₁₇ H ₂₄ F ₃ NO ₄ Si (391.5)	0.00, 0.02 [2s, 9H, Si(CH ₃) ₃]; 2.30 (s, 3H, CH ₃); 2.80–3.37 (m, 3H, NCH ₃); 4.80–5.47 (m, 3H, NCH, OCH); 7.18 (s, 4H _{arom})
5g	2 (0.1) ZrBr ₂ (1)	16 4	94 83	124–132/ 0.07	60 : 40	C ₁₇ H ₂₄ F ₃ NO ₅ Si (407.5)	0.00 [s, 9H, Si(CH ₃) ₃]; 2.83–3.40 (m, 3H, NCH ₃); 3.73, 3.80 (2s, 3H, OCH ₃); 4.83–5.47 (m, 2H, NCH, OCH); 6.87, 7.28 (2d, <i>J</i> = 8.5, 8.5, 4H _{arom})
5h	ZnBr ₂ (1)	19	94	115–119/ 0.007	69 : 31	C ₁₆ H ₂₁ ClF ₃ NO ₄ Si (411.9)	0.06 [s, 9H, Si(CH ₃) ₃]; 2.93–3.47 (m, 3H, NCH ₃); 3.80, 3.83 (2s, 3H, OCH ₃); 4.73, 5.42 (2d, <i>J</i> = 8, 5, 1H, NCH); 5.35, 5.60 (2d, <i>J</i> = 8, 1H, OCH); 7.23, 7.50 (2m, 4H _{arom})
5i	2 (1) 2 (1)	19 19	75 72	160–164/ 0.007	72 : 28	C ₁₆ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₆ Si (422.4)	0.06, 0.07 [2s, 9H, Si(CH ₃) ₃]; 2.95–3.43 (m, 3H, NCH ₃); 3.82 (s, 3H, OCH ₃); 4.78, 5.42 (2d, <i>J</i> = 8, 5, 1H, NCH); 5.43, 5.70 (2d, <i>J</i> = 8, 5, 1H, OCH); 7.55, 8.22 (2d, <i>J</i> = 8.5, 4H _{arom})
5k	ZnBr ₂ (1)	68	80	110–116/ 0.007	60 : 40	C ₁₅ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₄ Si (378.4)	0.10 [s, 9H, Si(CH ₃) ₃]; 3.03–3.40 (m, 3H, NCH ₃); 3.77, 3.80 (2s, 3H, OCH ₃); 5.28–5.67 (m, 2H, NCH, OCH); 7.00–7.90 (m, 4H _{arom})
5l	2 (1) ZnBr ₂ (1)	20 17	91 95	95–104/ 0.007	53 : 47	C ₁₄ H ₂₀ F ₃ NO ₄ Si (383.5)	0.06 [s, 9H, Si(CH ₃) ₃]; 2.83–3.35 (m, 3H, NCH ₃); 3.67, 3.70 (2s, 3H, OCH ₃); 4.67, 5.33 (2d, <i>J</i> = 9, 5, 1H, NCH); 5.57, 5.77 (2d, <i>J</i> = 9, 5, 1H, OCH); 6.80–7.27 (m, 3H _{thiophen})

^a ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt und mittels GC überprüft.

^b Zufriedenstellende Mikroanalysen wurden erhalten: C $\pm$ 0.22, H $\pm$ 0.26, N $\pm$ 0.27, Cl $\pm$ 0.16, S $\pm$ 0.06.

^c ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt.

Tabelle 2. 2-(Methyl-trifluoracetyl-amino)-2-alkensäure-methylester **6** aus Alkansäure **5**

Pro- dukt	Methode (mmol CF ₃ SO ₃ H)	Reaktions- zeit (h)	Ausbeute (%)	Fp (°C) Kp (°C/mbar)	E/Z-Isomeren- verhältnis ^a	Summenformel ^b	¹ H-NMR δ, J (Hz)
6e	A	16	65	97–105/0.004	16 : 84	C ₁₃ H ₁₂ F ₃ NO ₃ (287.2)	3.27 (s, 3H, NCH ₃); 3.88, 3.90 (2s, 3H, OCH ₃); 7.30–7.57 (m, 5H _{arom}); 7.73, 7.78 (2s, 1H _{vinyl})
	B (1)	4	87		17 : 83		
6f	A	8	86	121–122/0.0013	11 : 89	C ₁₄ H ₁₄ F ₃ NO ₃ (301.3)	2.40 (s, 3H, CH ₃); 3.23 (s, 3H, NCH ₃); 3.88 (s, 3H, OCH ₃); 7.13–7.57 (m, 4H _{arom}); 7.70, 7.77 (2s, 1H _{vinyl})
	B (0.5)	5	70	85–86 (Ether/Pentan)	14 : 86		
6g	A	4	69	150–155/0.004	14 : 86	C ₁₄ H ₁₄ F ₃ NO ₄ (317.3)	3.23 (s, 3H, NCH ₃); 3.87 (s, 6H, OCH ₃); 6.80–7.60 (m, 4H _{arom}); 7.65, 7.72 (2s, 1H _{vinyl})
	B (0.1)	1	66	109–111 (Ether)	19 : 81		
6h	A	16	40	124–125	15 : 85	C ₁₃ H ₁₁ ClF ₃ NO ₃ (321.7)	3.25 (s, 3H, NCH ₃); 3.92 (s, 3H, OCH ₃); 7.30–7.57 (m, 4H _{arom}); 7.67, 7.73 (2s, 1H _{vinyl})
	B (1)	4	75	(Ether)	15 : 85		
6i	A	4	74	100–117/0.003	12 : 88	C ₁₁ H ₁₆ F ₃ NO ₃ S (293.3)	3.27 (s, 3H, NCH ₃); 3.88 (s, 3H, OCH ₃); 7.08–7.82 (m, 3H _{thiophen}); 8.05, 8.12 (2s, 1H _{vinyl})

^a ¹H-NMR-spektroskopisch ermittelt.^b Befriedigende Mikroanalysen wurden erhalten: C ± 0.18, H ± 0.11, N ± 0.20, S ± 0.12, Cl ± 0.15.

höhere Anteil – vermutlich wie bei den *N*-Trifluoracetyl-didehydroamino-säure-estern² – vom *Z*-Isomeren als der thermodynamisch stabileren Spezies⁹ gestellt wird. Eine eindeutige Aussage kann diesbezüglich wegen der geringen Unterschiede der chemischen Verschiebungen in den ¹H-NMR-Spektren allerdings noch nicht getroffen werden.

(Methyl-trifluoracetyl-amino)-essigsäure-methylester (1):

Zu Sarcosinmethylester-hydrochlorid¹⁰ (69.79 g, 0.50 mol) und Trifluor-essigsäure-methylester (Fluka AG; 63.02 g, 0.50 mol) in MeOH (200 mL) gibt man unter Eiskühlung, Rühren und Feuchtigkeitsausschluß allmählich NEt₃ (65.77 g, 0.65 mol). Nach 62stündiger Umsetzung bei Raumtemp. wird das MeOH i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser (500 mL) versetzt und zweimal mit EtOAc (1 × 500 mL und 1 × 250 mL) ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung (2 × 200 mL) gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. destilliert man das Rohprodukt fraktionierend; Ausbeute: 81.90 g (82%); Kp 89–91°C/13 mbar.

C₆H₈F₃NO₃ ber. C 36.19 H 4.05 N 7.03
(199.1) gef. 36.07 4.17 7.24

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.10, 3.23 (d, q, 3H, J = 0.4 Hz, J = 1.5 Hz, NCH₃); 3.76, 3.78 (2 s, 3H, OCH₃); 4.18, 4.24 (s, q, 2H, J = 1.3 Hz, CH₂).

Isomerenverhältnis: 2.4 : 1; Koaleszenztemp.: 403°K

1-Methoxy-2-(methyl-trifluoracetyl-amino)-1-(trimethylsiloxy)-ethen (3):

Zu *N*-Trifluoracetyl-sarcosin-methylester (**1**; 19.91 g; 0.10 mol) gelöst in NEt₃ (200 mL) gibt man unter Feuchtigkeitsausschluß bei 0°C langsam Trimethylsilyl-triflat (**2**; 26.67 g, 0.12 mol) und setzt noch 16 h bei Raumtemperatur um. Die (flüssige) Salzphase wird abgetrennt, das NEt₃ i. Vak. entfernt, das Rohprodukt in absol. Pentan (150 mL) aufgenommen. Der Rest der sich abscheidenden (flüssigen) Salzphase wird abgetrennt und das Produkt fraktionierend destilliert; Ausbeute: 22.25 g (82%); Kp 109°C/12 mbar.

C₉H₁₆F₃NO₃Si ber. C 39.84 H 5.94 N 5.16
(271.3) gef. 39.79 5.96 5.43

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.15, 0.23 [s, 9H, Si(CH₃)₃]; 3.02, 3.03 (2 s, 3H, NCH₃); 3.50, 3.54 (2 s, 3H, OCH₃); 4.77 (q, 1H, J = 1.3 Hz, =CH).

2-(Methyl-trifluoracetyl-amino)-3-trimethylsiloxy-alkensäure-methylester **5; allgemeine Arbeitsvorschrift:**

Unter Feuchtigkeitsausschluß gibt man zur Lösung des Aldehyds **4** (0.020 mol) und des Katalysators (ZnBr₂ oder **2** in Form einer 0.1 M Lösung in absol. CH₂Cl₂) in absol. CH₂Cl₂ (40 mL) unter Rühren bei

0–5°C langsam das Ketenacetal **3** (0.022 mol) und setzt anschließend einige Zeit bei Raumtemperatur um. Nach Entfernen des Solvens i. Vak. destilliert man fraktionierend (s. Tabelle 1).

2-Methyl-trifluoracetyl-amino)-2-alkensäure-methylester **6; allgemeine Arbeitsvorschrift:**

Methode A: Eine Lösung des Esters **5** (0.010 mol), des Methansulfon-säure-anhydrids (3.83 g, 0.022 mol) und des 4-Dimethylamino-pyridins (0.12 g, 1 mmol) in absol. Nitromethan (40 mL) wird einige h zum Sieden erhitzt. Das Nitromethan wird i. Vak. entfernt, der Rückstand in Ether (40 mL) aufgenommen, die etherische Lösung mit Wasser (3 × 5 mL) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Entfernung des Ethers i. Vak. destilliert man das Rohprodukt oder kristallisiert um (s. Tabelle 2).

Methode B: Eine Lösung des Esters **5** (0.010 mol) und der Trifluormethansulfonsäure (150 mg, 1 mmol; 75 mg, 0.5 mmol. bzw. 15 mg, 0.1 mmol) in absol. Nitromethan (40 mL) wird einige h zum Sieden erhitzt. Nitromethan und Hexamethyldisiloxan destilliert man zunächst bei Normaldruck, danach i. Vak. ab. Die Rohprodukte werden durch Destillation oder Umkristallisieren gereinigt (s. Tabelle 2).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für finanzielle Förderung.

Received: 10 April 1987; revised: 24 September 1987

- (1) Oesterle, T., Simchen, G. *Synthesis* **1985**, 403.
- (2) Seethaler, T., Simchen, G. *Synthesis* **1986**, 390.
- (3) Oesterle, T., Simchen, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 687.
- (4) Aebi, J.D., Dhaon, M.K., Rich, D.H. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2881, und zitierte Literatur.
- (5) Shanzer, A., Somekh, L., Butina, D. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3967.
- (6) Evans, D.A., Weber, A.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6757.
- (7) Schmidt, U., Lieberknecht, A., Wild, J. *Synthesis* **1988**, 159, und dort zitierte Literatur.
- (8) Rich, D.H., Tam, J., Mathiaparanam, P., Grant, J. *Synthesis* **1975**, 402.
- (9) Schmidt, U., Häusler, J., Öhler, E., Poisel, H., in: *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Vol. 37, Herz, W., Grisebach, H., Kirby, G.W. (eds.), Springer Verlag, Berlin, 1979, S. 251.
- (10) Arshady, R., Atherton, E., Clive, D.L.J., Sheppard, R.C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 529.