

25. Nov. 1993

Diss. ETH Nr. 10'279

**Neue enantiomerenreine trifluormethyl-substituierte
3-Hydroxycarbonsäure-Derivate**

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels eines
Doktors der Naturwissenschaften
der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von

MARKUS GAUTSCHI

Dipl. Chem. ETH

geboren am 30. November 1962

von Gontenschwil (AG)

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. Dieter Seebach, Referent

Prof. Dr. François N. Diederich, Korreferent

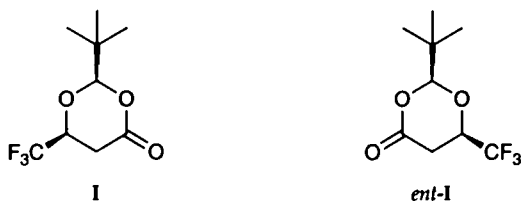


25.11.1993

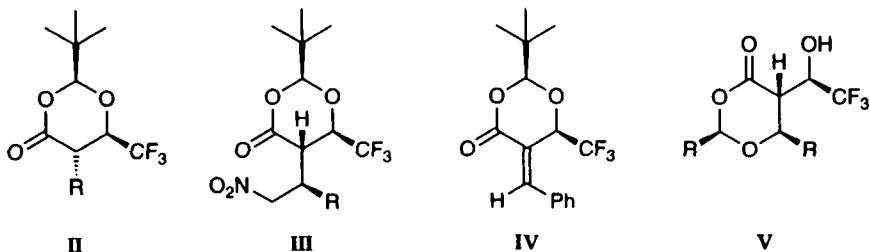
Zürich 1993

3. Zusammenfassung

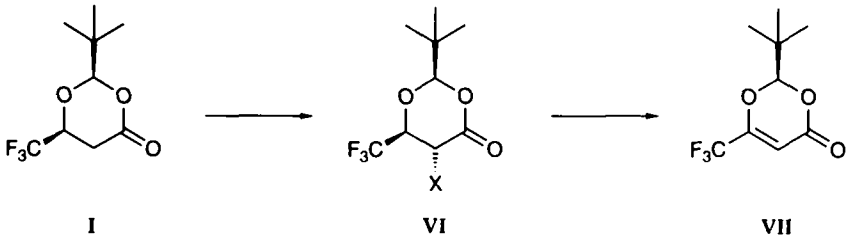
Ausgehend von den Enantiomeren der 4,4,4-Trifluor-3-hydroxybuttersäure wurden die Dioxanone **I** und *ent*-**I** mit einer optischen Reinheit von >99% ee (GC-Analyse) hergestellt. Die relative Konfiguration der Dioxanone **I** konnte durch Röntgenstrukturanalyse von *rac*-**I** bewiesen werden, während das mit DSC-Messungen bestimmte Phasendiagramm von **I** zeigte, dass *rac*-**I** als Racemat kristallisiert.



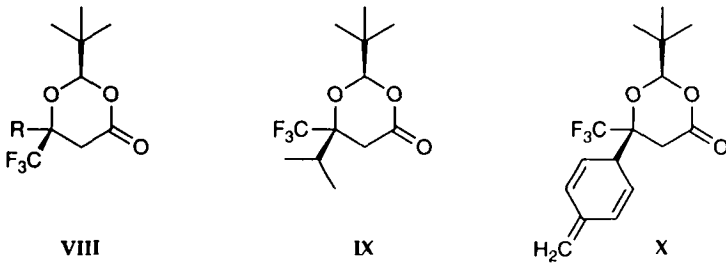
Die Dioxanone **I** konnten mit *t*-BuLi als Base deprotoniert, und die entstandenen Lithiumenolate mit verschiedenen Elektrophilen abgefangen werden, wobei der Angriff am Enolat jeweils *trans* zur *tert*-Butylgruppe erfolgte. Auf diese Weise wurden 5-Alkyl-Dioxanone (**II**), Nitroolefin-Additionsprodukte (**III**) und das Benzyliden-Dioxanon **IV** hergestellt, wobei die erzielten Ausbeuten und Selektivitäten stark vom eingesetzten Elektrophil abhängig waren. Überraschend verliefen die mit dem Dioxanon *ent*-**I** durchgeführten Aldolreaktionen, isolierte man doch in guten Ausbeuten Verbindungen des Typs **V**, deren Bildung sich durch eine *like*-Addition des Enolates an den Aldehyd, gefolgt von einer intramolekularen Umacetalisierung, erklären liess. Die Struktur der Dioxanone **VI** konnte durch Röntgenstrukturanalyse von einem der Dioxanone und nachfolgenden NMR-Vergleich bewiesen werden.



Weiter gelang es, die Enolate der Dioxanone **I** stereoselektiv zu halogenieren. Die so hergestellten Produkte vom Typ **VI** ermöglichten ihrerseits den Zugang zum Dioxanon **VII**, einem hervorragenden *Michael*-Akzeptor.



An das Dioxanon **VII** konnten hoch diastereoselektiv, mit relativer Topizität *like* (*trans* zur *tert*-Butylgruppe), Cuprate addiert, und in guten Ausbeuten die Dioxanone **VIII** isoliert werden. Dieselben Verbindungen liessen sich auch durch die Addition von CuCl-dotierten *Grignard*-Reagentien an **VII** herstellen, wobei man generell schlechtere Selektivitäten erzielte. Eine weitere Überraschung stellte der stereo- und regiochemische Verlauf bei der Addition von CuCl-dotierten Isopropyl- und Benzyl-*Grignard*-Reagentien an **VII** dar, wurden doch die Dioxanone **IX** und **X** isoliert.



Ausgehend von den Dioxanonen **VIII** konnten einerseits 3-substituierte Hydroxyester (**XI**) hergestellt werden, andererseits gelang es, diese Verbindungen zu aminieren und in die entsprechenden Aminoester (**XII**) zu überführen.



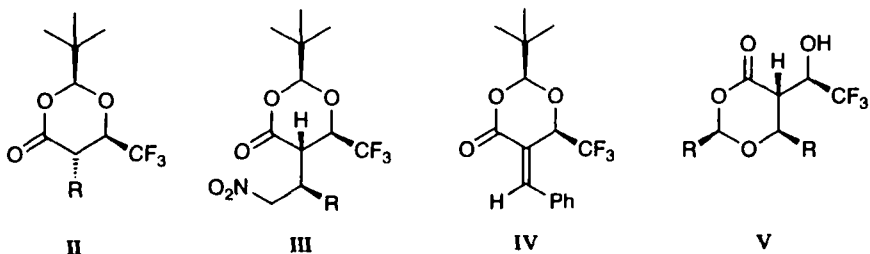
In einem abschliessenden Kapitel werden die im Rahmen dieser Arbeit bestimmten Kristallstrukturen von 1,3-Dioxan-4-onen bezüglich Bindungslängen, Bindungswinkel und Ring-Konformationen diskutiert.

4. Summary

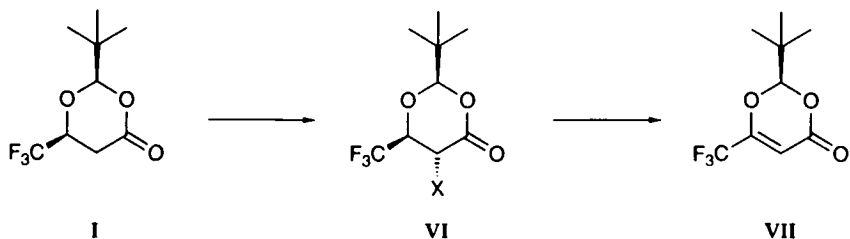
Starting from the enantiomers of 4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutyric acid the dioxanones **I** and *ent*-**I** of high enantiomeric purity (>99% ee, GC-analysis) were prepared. By crystal structure analysis of *rac*-**I** the relative configuration of the dioxanones **I** was proved. Furthermore the phase diagramm of **I** was determined by DSC-measurements showing that *rac*-**I** crystallizes as a racemate.



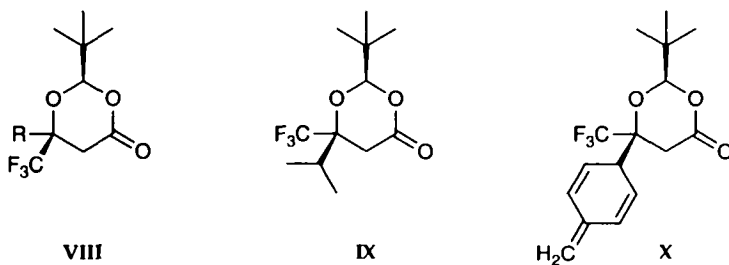
Using *t*-BuLi as a base, the dioxanones **I** could be deprotonated. The lithium enolates thus generated were trapped by several electrophiles, which normally attacked from the face *trans* to the *tert*-butyl group. This leads to 5-alkyl-dioxanones (**II**), nitroolefin adducts (**III**) and the benzylidene dioxanone **IV**. The selectivities of the reactions as well as the yields of the products depend on the nature of the electrophile. Surprisingly, the enolate of *ent*-**I** reacted with excess aldehyde with formation of the dioxanones **V**, which were isolated in good yields. By crystal structure analysis of one of these compounds and subsequent comparison of the NMR spectra the structure (**V**) of these dioxanones was proved. It was also shown that the primary addition of the enolate to the aldehyde occurs with relative topicity *like*, followed by intramolecular transacetalisation.



Furthermore, the enolates generated from the dioxanones **I**, were halogenated stereoselectively, forming dioxanones of type **VI**, which turned out to be good precursors for the preparation of dioxinone **VII**, a potent *Michael* acceptor.



Michael additions of cuprates to the dioxanone **VII** occurred with high diastereoselectivity, and with relative topicity like (*trans* to the *tert*-butyl group), leading to dioxanones of type **VIII** in good yields. The same stereochemical course was observed using CuCl-doped *Grignard* reagents whereas the achieved selectivities were much lower than with cuprates. Surprisingly, addition of CuCl-doped isopropyl- and benzylmagnesium chloride led to the dioxanones **IX** and **X**, in a reaction with an unusual stereo- and regiochemical course.



Starting from dioxanones of type **VIII** 3-substituted hydroxy esters (**XI**) were prepared. Furthermore, enolates generated from compounds of type **VIII** could be aminated (using DBAD), which eventually gave the corresponding amino esters (**XII**).



Finally, the crystal structures of a number of 1,3-dioxane-4-ones, which were determined in the course of this thesis, are discussed, considering bond lengths, bond angles and ring conformations.