



Doctoral Thesis

Chirale Synthesebausteine aus β -Hydroxycarbonsäuren

Author(s):

Zimmermann, Jürg

Publication Date:

1988

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000502028> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH Nr. 8518

CHIRALE SYNTHESBAUSTEINE AUS β -HYDROXYCARBONSÄUREN

ABHANDLUNG

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

vorgelegt von
JÜRIG ZIMMERMANN
Dipl. Chem. ETH Zürich
geboren am 5. Mai 1957
von Adelboden (Kt. Bern)

20.4.88.

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



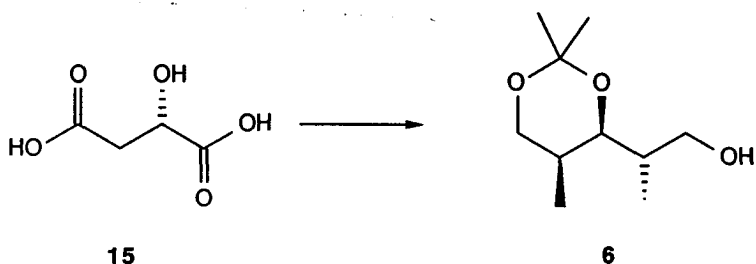
Zürich 1988

ADAG Administration & Druck AG

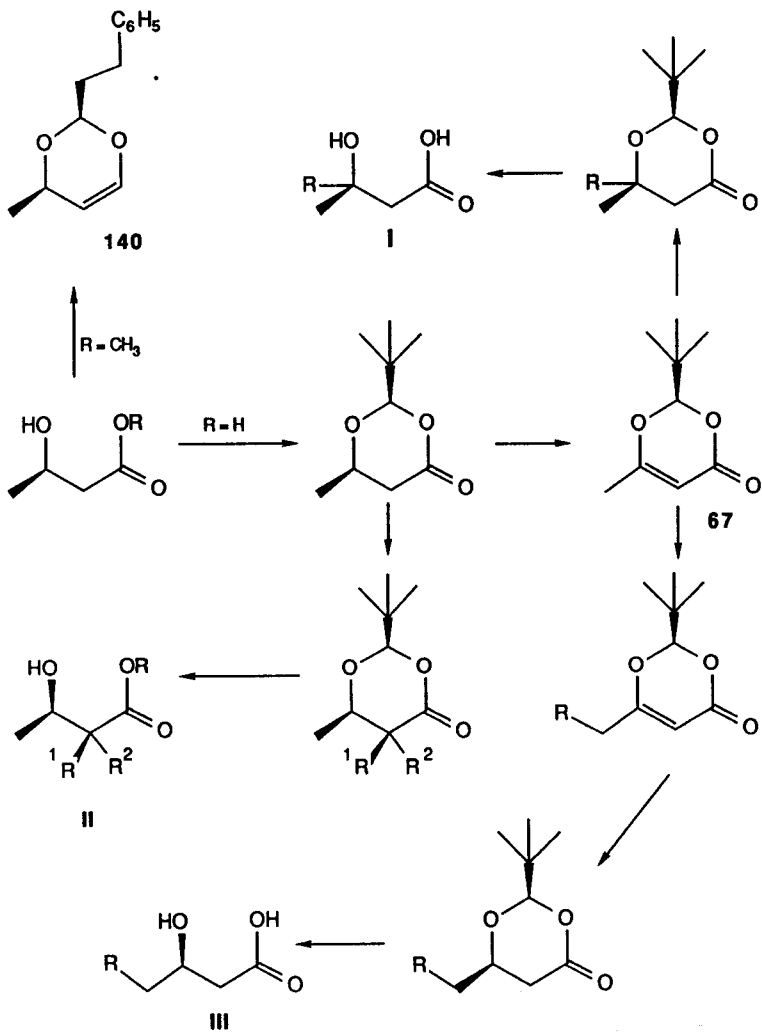
IV. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden aus chiralen, β -Hydroxycarbonsäuren neue und neuartige Bausteine für die EPC-Synthese hergestellt.

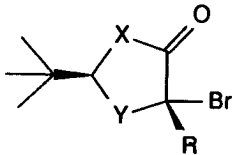
Aus Äpfelsäure **15** synthetisierte man in 15 Schritten das geschützte Triol **6**, welches für die Totalsynthese des Makrodiolids Elaiophyliden Verwendung fand. Die Einführung der beiden Methylgruppen erfolgte durch Alkylierung eines Alkoholat-Enolats von Äpfelsäurediethylester und von einem Valerolakton-Derivat.



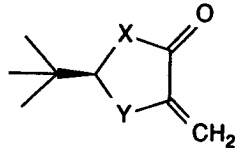
Die β -Hydroxybuttersäure konnte durch eine Modifikation in α -, β - und γ -Stellung in enantiomerenreine Säuren der Typen I, II und III überführt werden, wobei sich besonders das chirale Acetessigesterderivat **67** als vielfältiger Baustein für die EPC-Synthese erwies. Die Diastereoselektivität der Alkylierung, der *Michael*-Addition und der Hydrierung war immer grösser als 98%. Bei der Untersuchung des Einflusses der Substituenten auf die Diastereoselektivität wurde festgestellt, dass die Annahme, der Angriff erfolge immer bevorzugt *trans* zur *tert*-Butylgruppe, nicht immer eine korrekte Deutung des stereochemischen Verlaufs erlaubt. Die Synthese des cyclischen Enolethers **140** erfolgte in vier Schritten aus β -Hydroxybuttersäuremethylester.



Durch eine radikalische Bromierung mit NBS stellte man α^2 -Reagentien des Typs IV her, aus dem methylsubstituierten Oxazolidinon und Imidazolidinon ($R = \text{CH}_3$ in IV) erhielt man durch Behandlung mit Base die α, β ungesättigten Derivate V (α^3 -Reaktivität).

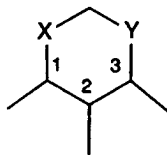


IV



V

In den meisten Röntgen-Strukturen vom Verbindungstyp VI (total 45 Verbindungen) wurde eine leichte Pyramidalisierung der trigonalen Zentren beobachtet. Dioxinone werden von Cuptaten und Wasserstoff immer von der Richtung angegriffen, in welche das C-Atom pyramidalisiert ist, und es wurde postuliert, dass sich die Selektivität durch die Pyramidalisierungs-Richtung im Edukt voraussagen lässt.



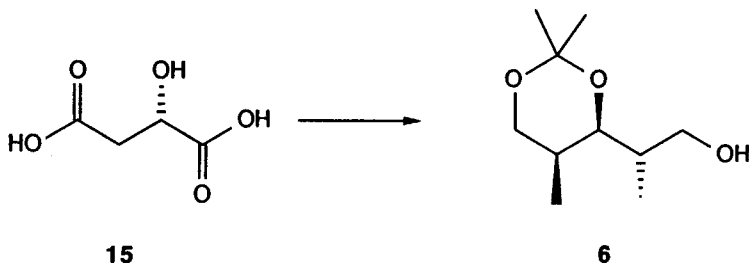
VI

1,2,3 : trigonale Zentren

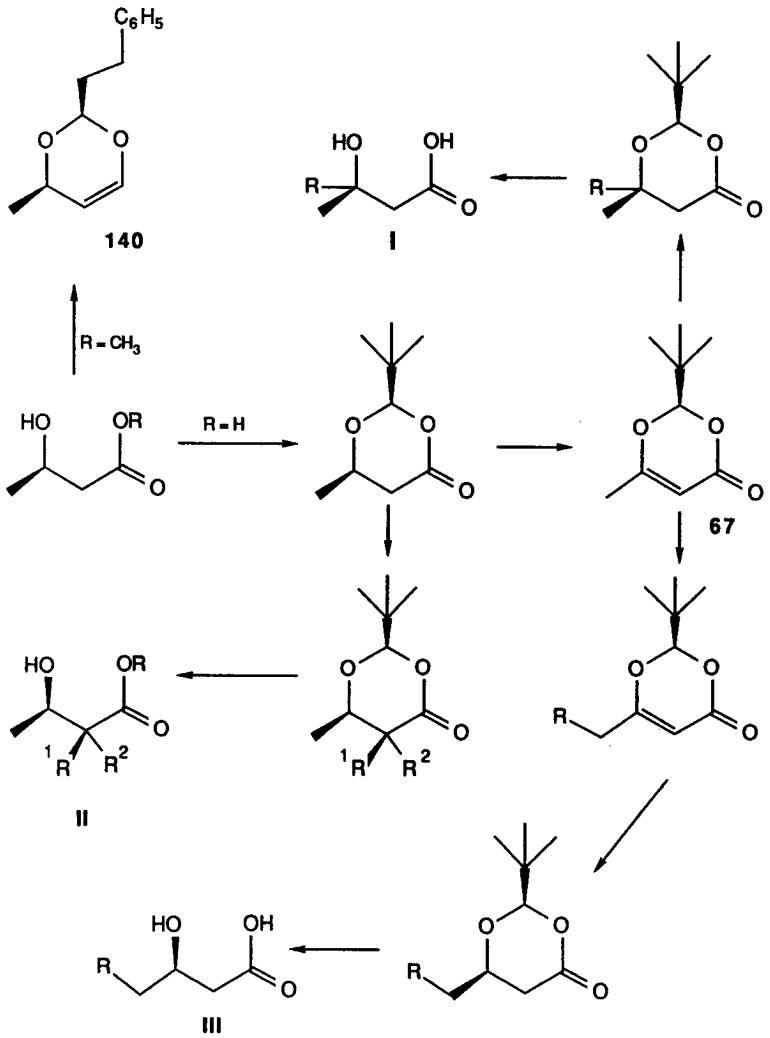
V. SUMMARY

This thesis is concerned with the synthesis of chiral building blocks starting from chiral β -Hydroxycarboxylic acids.

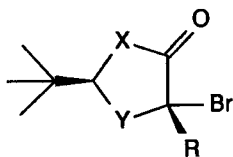
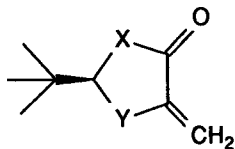
The protected triol **6**, which was used for the total synthesis of the macrodiolide Elaiophylidene, was synthesized in 15 steps starting from malic acid **15**. The introduction of the two methyl groups was achieved by alkylation of an alcoholate-enolate of malic acid and a valerolactone-derivative, respectively.



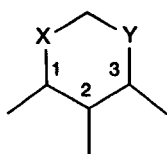
The β -hydroxybutyric acid was modified in the α , β and γ -positions to give the enantiomerically pure acids **I**, **II** and **III**. The chiral aceto-acetic acid derivative **67** turned out to be an especially versatile chiral building block. The diastereoselectivity of alkylation, *Michael*-addition and hydrogenation of the double bond was always greater than 98%. The influence of the substituents on the selectivity of alkylation and *Michael*-addition was examined, and it was found that the simple steric analysis (attack *trans* to the *tert*-butyl group) sometimes gives the wrong interpretation of the stereochemical results. The enol ether **140** was also synthesized in four steps from β -hydroxybutyric acid.



Through a radical bromination the α^2 -reagents **IV** were synthesized. From the methyl substituted oxazolidinone and imidazolidinone (**IV**, R = CH₃) one obtains the α,β -unsaturated derivatives **V** by treatment with base (α^3 -reactivity).

**IV****V**

In most of the X-ray analyses on compounds of type **VI** (altogether 45 derivatives) a small pyramidalization of the trigonal centres was detected. Dioxinones were attacked by cuprates and hydrogen from the direction of pyramidalization, and it has been proposed that the selectivity can be predicted knowing the direction of pyramidalisation of the starting material.

**VI**

1,2,3 : trigonal centers