

Diss. ETH Nr. 10'000

**Über die Anwendung der Phosphazen P4-Base in der organischen Synthese -
Umwandlungen von 1,3-Dioxan-4-onen und Peptiden**

ABHANDLUNG
zur Erlangung des Titels
Doktor der Naturwissenschaften
der

**EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH**

vorgelegt von
THOMAS PIETZONKA
Dipl. Chem. ETH
geboren am 20. November 1962
von Winterthur (ZH)

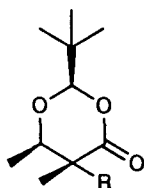
Angenommen auf Antrag von:

Prof. Dr. D. Seebach, Referent
Prof. Dr. F.N. Diederich, Korreferent

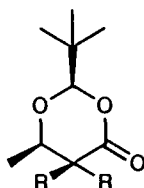
Zürich 1992

I. ZUSAMMENFASSUNG

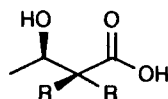
Ausgehend von (2*R*,5*R*,6*R*)-2-*tert*-Butyl-5,6-dimethyl-1,3-dioxan-4-on liessen sich mit Hilfe der P4-Base in guten Ausbeuten und Selektivitäten die α,α -disubstituierten Dioxanone vom Typ **A** herstellen. Dabei erfolgte der Angriff des Elektrophils immer von der *Re*-Seite des entsprechenden Enolats. Ebenso lassen sich symmetrisch substituierte Dioxanone vom Typ **B** in einem Schritt, durch Alkylierung von (2*R*,6*R*)-2-*tert*-Butyl-6-methyl-1,3-dioxan-4-on mit Alkylhalogeniden und P4-Base herstellen. Beide Verbindungstypen **A** und **B** konnten leicht in die entsprechenden enantiomerenreinen 3-Hydroxy-carbonsäuren (**C**) überführt werden.



A

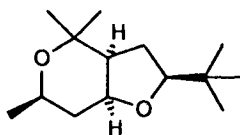


B



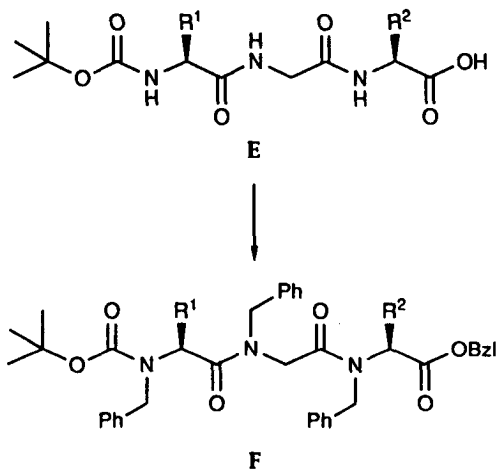
C

Im weiteren Verlauf der Arbeiten über 2-*tert*-Butyl-6-methyl-1,3-dioxan-4-one konnte die Konfiguration des Produktes **D** einer ungewöhnlichen Umlagerung des vom Dioxanon abgeleiteten Dioxanol-halbacetals unter dem Einfluss vom $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, mittels Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden.

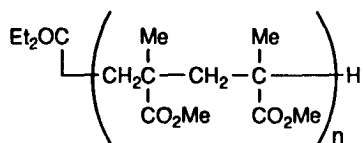


D

In einem zweiten Teil der Arbeit war es möglich, Peptide wie **E** durch Alkylierung in Gegenwart von P4-Base, in einem Schritt in die perbenzylierten Derivate **F** zu überführen. Diese Verbindungen zeigen eine starke Erhöhung der Löslichkeit in apolaren organischen Lösungsmitteln, was für spätere Modifikationen ausserordentlich wichtig ist. Die eingeführten Benzylgruppen lassen sich wieder abspalten, so dass das ursprüngliche Peptid **E** wieder zurückgewonnen werden kann.

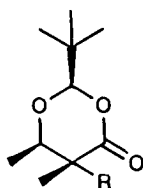


Auch konnte gezeigt werden, dass sich die P4-Base als Initiator zur anionischen Polymerisation von Methacryl- und Acrylsäureester eignet. Es liessen sich Polymere (**G**) mit hohen Molekularmassen und niedrigen Polydispersitäten herstellen.

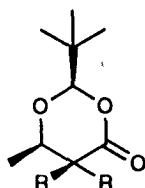


II. SUMMARY

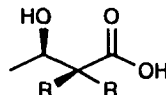
Starting from (2*R*,5*R*,6*R*)-2-*tert*.-butyl-5,6-dimethyl-1,3-dioxan-4-one, alkyl halides and P4-Base α,α -disubstituted dioxanones of type **A** were prepared in good yields and selectivities. In each case, the attack of the electrophile was found to occur from the sterically less hindered *Re*-face of the enolate. Also, symmetrically substituted dioxanones of type **B** could be synthesised in one step by alkylation of (2*R*,6*R*)-2-*tert*.-butyl-6-methyl-1,3-dioxan-4-one using P4-base. **A** and **B** could easily be converted to the corresponding enantiomerically pure 3-hydroxy-acids (**C**).



A

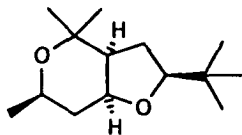


B



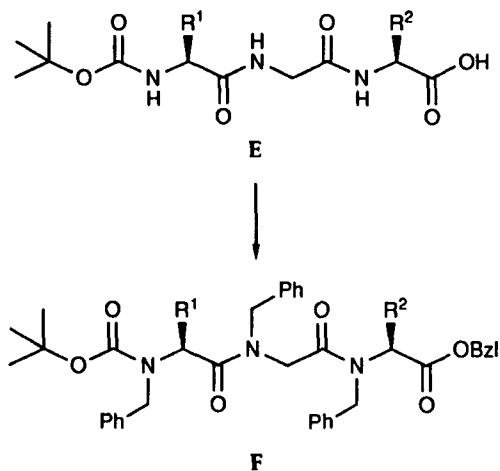
C

During further work with 2-*tert*.-butyl-6-methyl-1,3-dioxan-4-ones, the configuration of **D**, a product obtained from an unusual rearrangement of the corresponding dioxanol-hemiacetal with $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, was confirmed by x-ray-crystal-structure analysis.

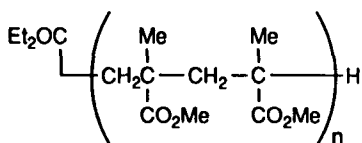


D

In a second part of this work it was shown, that peptides of type E can be converted in one step to the perbenzylated derivative F by alkylation using P4-base. Compounds of this type are very soluble in apolar organic solvents, an important property for further modifications. The benzylgroups can be cleaved off, which regenerates back the original peptide E.



Additionally, it was shown, that the P4-base is a useful initiator in anionic polymerisation of methacrylates and acrylates. Polymers (G) with high molecular weights and narrow polydispersities were obtained.



G