



Doctoral Thesis

Studies of hydroxyl-directed nitrile oxide cycloaddition reactions with allylic alcohols

Author(s):

Becker, Nina

Publication Date:

2005

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005084552> →

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 No. 16017

**Studies of Hydroxyl-Directed Nitrile Oxide
Cycloaddition Reactions with Allylic Alcohols**

A dissertation submitted to the
Swiss Federal Institute of Technology

ETH Zürich

for the degree of
Doctor of Natural Sciences

Presented by

Nina Becker

Dipl. Chem. ETH

Born April 3, 1974

Citizen of the Federal Republic of Germany

Accepted on the recommendation of

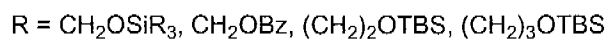
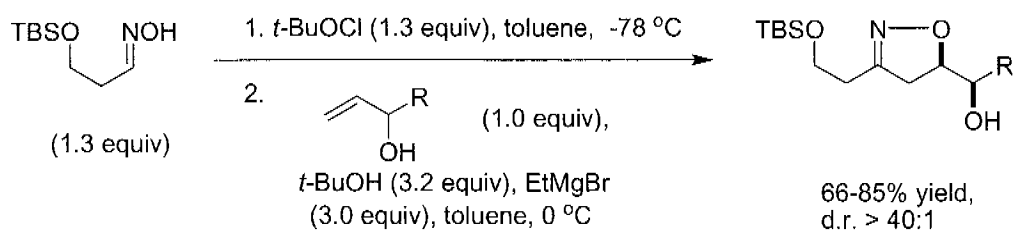
Prof. Dr. Erick M. Carreira, examiner

Prof. Dr. Hans-Jürg Borschberg, co-examiner

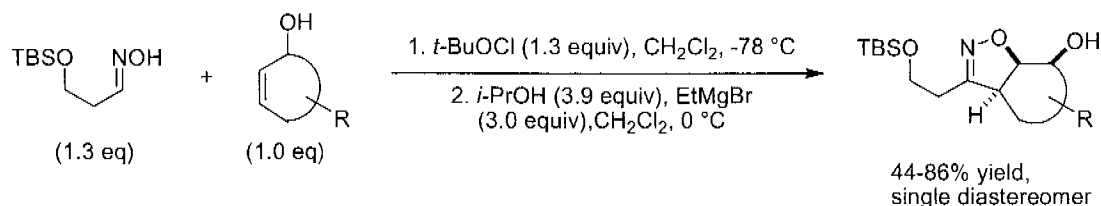
Zürich 2005

Abstract

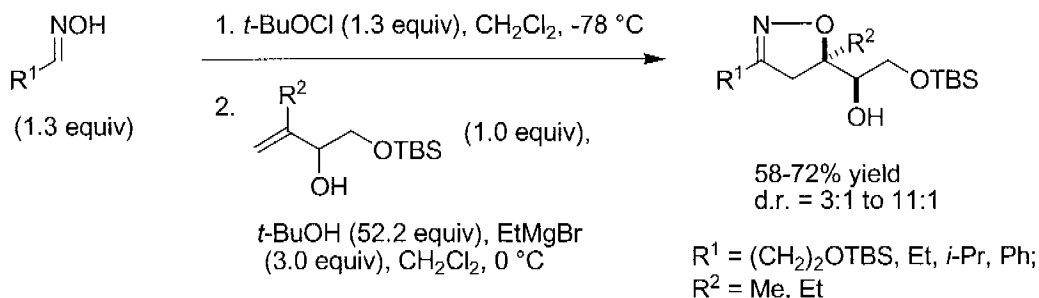
Nitrile oxide cycloaddition reactions provide facile access to Δ^2 -isoxazolines which are useful building blocks in organic synthesis. In this thesis, extension of the methodology of magnesium mediated, hydroxyl-directed nitrile oxide cycloaddition reactions with allylic alcohols is presented. We have established that nitrile oxide cycloaddition reactions can be performed using allylic alcohols bearing additional protected oxygen functionality in high yields and excellent diastereoselectivity using toluene as solvent and *tert*-butyl alcohol as additive. In addition, tertiary allylic alcohols or secondary allylic alcohols bearing a vicinal protected amino functionality can also be used. The effect of the alcohol additive on the yield and diastereoselectivity of the cycloaddition reaction was also studied in detail.



We also investigated the nitrile oxide cycloaddition reaction with cyclic allylic alcohols. For this substrate class, methylene chloride and isopropyl alcohol proved to be the optimal solvent and additive combination. The cycloaddition reaction proceeded with complete diastereoselectivity in all cases examined. We examined a variety of cyclopentenol derivatives as well as seven- or eight-membered ring allylic alcohols giving the desired products in good to excellent yield.

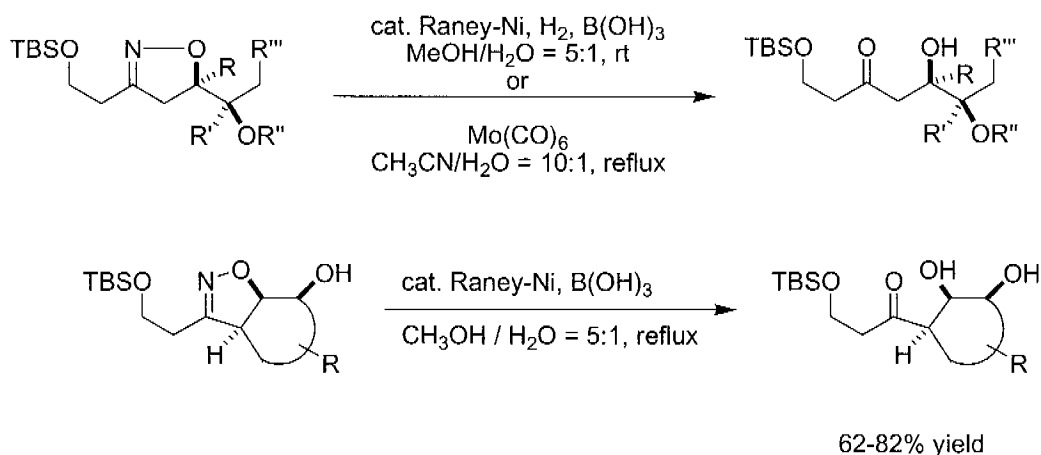


The third substrate class examined were geminal dialkyl substituted allylic alcohols bearing an additional protected oxygen functionality vicinal to the allylic hydroxyl group. The desired cycloadducts using a series of nitrile oxides could be isolated in good yields and moderate to good diastereoselectivity using methylene chloride as solvent and *tert*-butyl alcohol as additive.



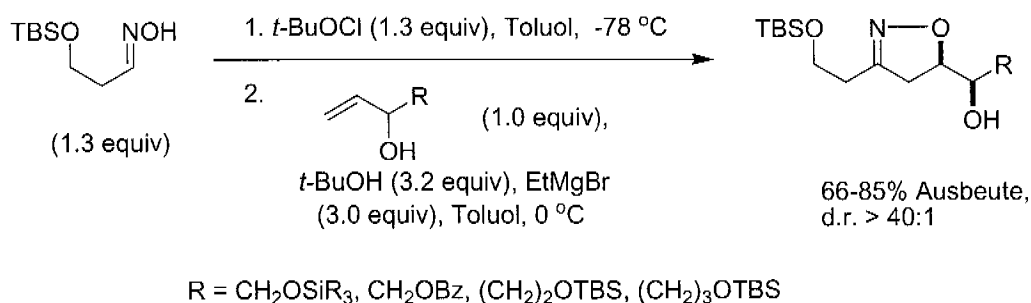
The reductive ring opening of the isoxazolines to the corresponding β -hydroxy ketones using either Raney-Nickel and hydrogen or molybdenum hexacarbonyl was performed on selected substrates from all classes of isoxazolines synthesized before giving the desired products in good yields and without loss of stereopurity.

Scheme I

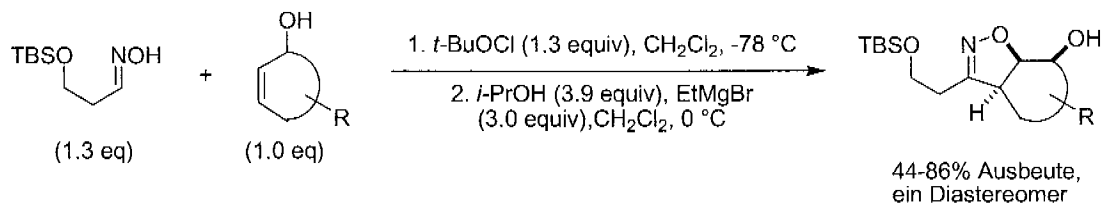


Zusammenfassung

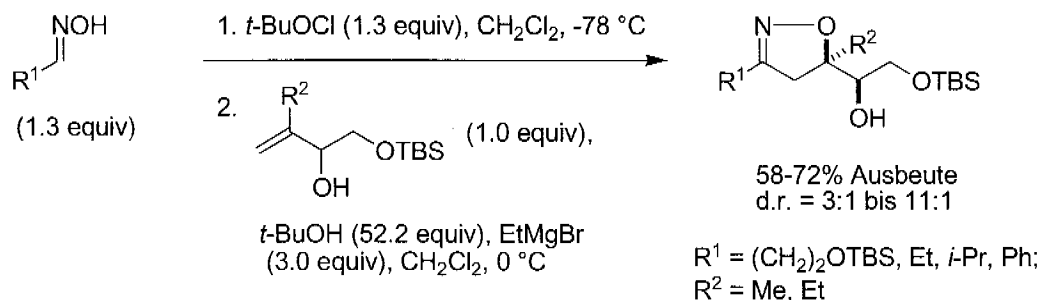
Nitriloxid Cycloadditionen stellen einen direkten Syntheseweg für Δ^2 -Isoxazoline dar, die wichtige Bausteine in der organischen Synthese sind. In der vorliegenden Dissertation präsentieren wir eine Ausweitung der Magnesium-vermittelten, hydroxy-dirigierten 1,3-dipolaren Cycloaddition von Nitriloxiden mit Allylalkoholen. Wir konnten zeigen, dass Nitriloxid Cycloadditionen mit Allylalkoholen, die eine weitere geschützte Sauerstofffunktionalität tragen, möglich sind. Unter Verwendung von Toluol als Lösungsmittel und *tert*-Butanol als Additiv können die gewünschten Produkte in hohen Ausbeuten und hervorragender Diastereoselektivität erhalten werden. Ausserdem können auch tertiäre Allylalkohole oder sekundäre Allylalkohole, die als weitere funktionelle Gruppe eine geschützte Stickstofffunktionalität enthalten, verwendet werden. Die Wirkung des Alkoholadditivs auf die Ausbeute und Diastereoselektivität der Cycloaddition wurde eingehend untersucht.



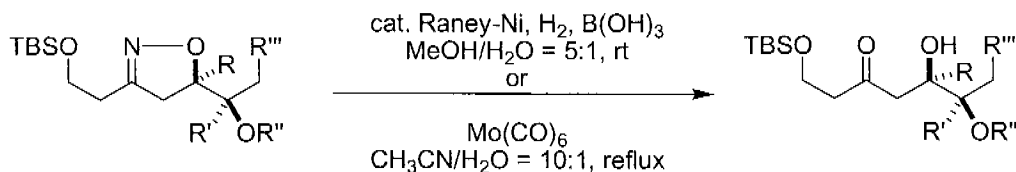
Zusätzlich haben wir 1,3-dipolare Cycloadditionen mit cyclischen Allylalkoholen untersucht. Für diese Substratklasse wurden die Verwendung von Methylenchlorid als Lösungsmittel und Isopropanol als Additiv als optimale Bedingungen identifiziert. Die Cycloaddition war für alle untersuchten Substrate vollständig diastereoselektiv. Wir haben eine Serie von Cyclopentenolderivaten, aber auch 7-oder 8-Ringe untersucht. Die gewünschten Produkte konnten in guten Ausbeuten erhalten werden.

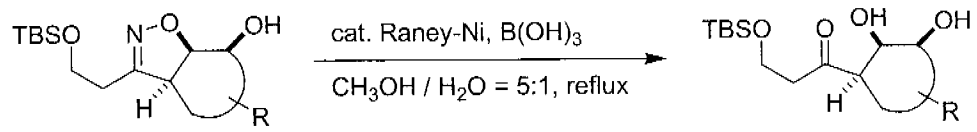


Die dritte Substanzklasse, die wir untersucht haben, waren geminal alkyl disubstituierte Allylalkohole, die benachbart zur allylischen Hydroxygruppe eine weitere geschützte Sauerstofffunktionalität tragen. Die Cycloadditionsprodukte unter Verwendung diverser Nitriloxide konnten in guten Ausbeuten und mittelmässiger bis guter Diastereoselektivität erhalten werden. Als Lösungsmittel wurde wiederum Methylchlorid verwendet, als Additiv *tert*-Butanol.



Die reduktive Ringöffnung der Isoxazoline unter Verwendung von entweder Raney-Nickel und Wasserstoff oder Molybdänhexacarbonyl führte für alle synthetisierten Klassen von Isoxazolinen ohne Epimerisierung in guten Ausbeuten zu den gewünschten β -Hydroxyketonen.





62-82% Ausbeute