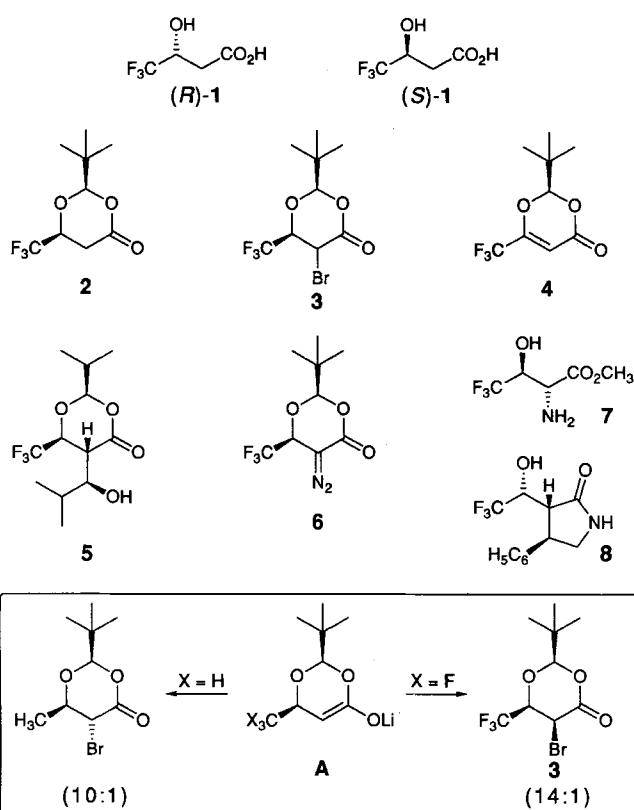


Herstellung von (*R*)- und (*S*)-2-*tert*-Butyl-6-trifluoromethyl-1,3-dioxin-4-on, Umsetzungen zu 3-Hydroxy-3-trifluormethylalkanoaten und überraschende Reaktivitätsunterschiede zwischen CH₃- und CF₃-substituierten Verbindungen**

Von Markus Gautschi und Dieter Seebach*

Wir beschäftigen uns seit Jahren^[1] mit chiralen Trifluormethyl-substituierten Verbindungen^[2], einerseits weil wir immer wieder von deren überraschender Reaktivität fasziniert sind, andererseits weil wir davon ausgehen, daß die Ergebnisse letztlich zum besseren Verständnis der inter- und intramolekularen Wechselwirkungen von Fluorsubstituenten in organischen Verbindungen führen werden. Die im Rahmen dieser Arbeiten durchgeführten Reaktionen und hergestellten Verbindungen dürften sich außerdem bei der Entwicklung neuer Agro- und Pharmawirkstoffe als nützlich erweisen^[3]; wie bei nicht-fluorierten chiralen Synthesebausteinen werden sich dabei wohl einfache Verbindungen mit einem oder höchstens zwei stereogenen Zentren am besten bewähren.

Bei Versuchen zur Umwandlung der durch Racematspalzung in großen Mengen verfügbaren^[1a] (*S*)- und (*R*)-Trifluorhydroxybuttersäuren **1** (Schema 1) in die chiralen Tri-



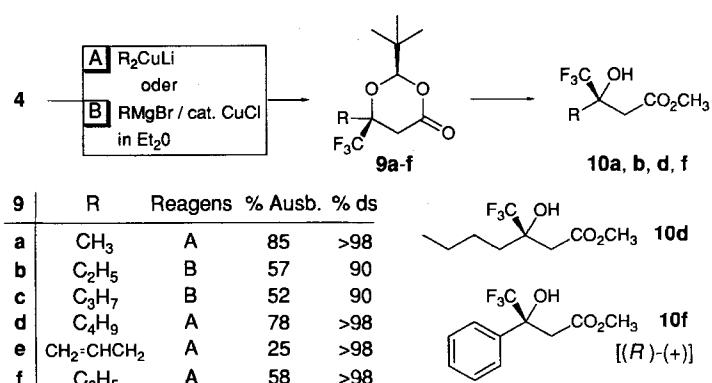
Schema 1. Edukte **1** und Produkte aus dem Li-Enolat **A** von **2** [mit *t*BuLi oder LiN(SiMe₃)₂ (LHMDS), THF, -78 °C] und Elektrophilen. **2** → **3** → **4**: siehe Arbeitsvorschriften. - **5** (Fp = 123 °C): 66% aus **2**, LHMDS, 10 Me₂CHCHO, unter Umacetalisierung. - **6** (Fp = 91 °C): 56% aus **2**, LHMDS, TosN₃, -7 (Fp = 117 °C): 57% aus **2**, *t*BuLi, Boc-N=N-Boc (*tert*-Butoxycarbonyl), dann HCl/MeOH, dann H₂/PtO₂; Vergleich mit den Kopplungskonstanten von Trifluorthreonin und -*allo*-Threonin [7]. - **8** (Fp = 164 °C, Hauptdiastereoisomer): aus *ent*-**2**, *t*BuLi, Nitrostyrol (95%, 66% ds), dann H₂/Raney-Ni/EtOH/70 °C. Die Konfigurationszuordnungen beruhen auf NMR-Messungen (siehe Arbeitsvorschrift).

* Prof. Dr. D. Seebach, Dipl.-Chem. M. Gautschi
Laboratorium für Organische Chemie
der Eidgenössischen Technischen Hochschule
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

** Teil der geplanten Dissertation von M. G., ETH Zürich.

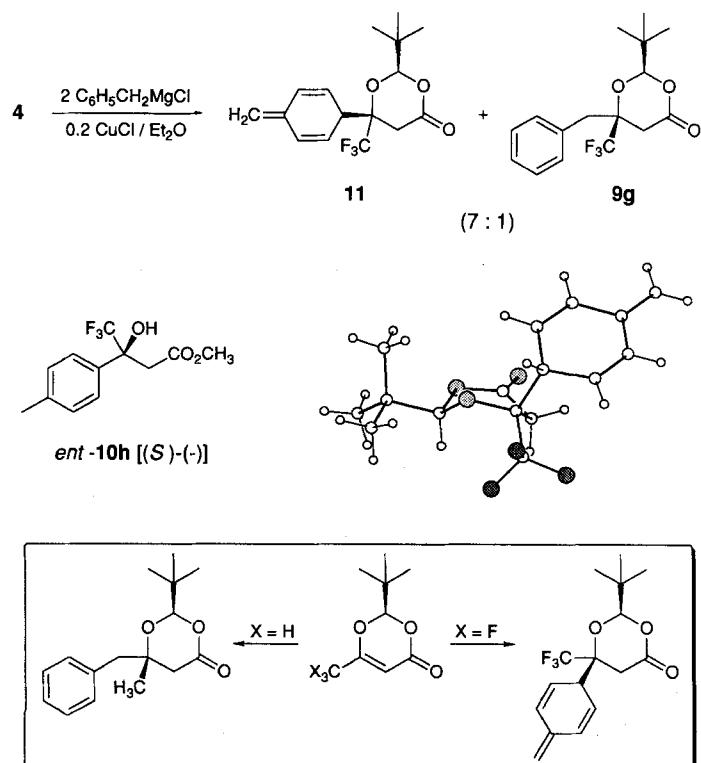
fluoracetessigsäurederivate **4** und *ent*-**4** stellten wir fest, daß der mit anderen β-Hydroxysäuren gebräuchliche Weg über eine Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) der zugehörigen Dioxanone^[4] wegen mangelnder Reaktivität des Trifluormethyldioxanons **2** gegenüber diesem Reagens nicht zum Ziel führt. Das durch Bromierung des Li-Enolates **A** von **2**^[5] hergestellte 5-Bromdioxanon **3** lieferte, im Gegensatz zum nicht-fluorierten Analogon^[6a], mit Base das gewünschte Dioxinon **4** (46%), siehe Schema 1 und Arbeitsvorschriften. Das Enolat von **2** reagiert auch mit anderen reaktiven^[8] Elektrophilen, wobei die Produkte **5**–**8** entstehen. Überraschend ist die Umkehr des stereochemischen Verlaufs der Bromierung beim Übergang vom CH₃- zum CF₃-Derivat: Es entsteht die *trans*-konfigurierte CH₃-, aber die *cis*-konfigurierte CF₃-Verbindung, siehe Legende und Kasten in Schema 1^[6b]. Mit Aldehyd (→ **5**) und Azodicarbonäster (→ **7**) reagiert das Enolat von **2** zum *trans*-, mit Nitrostyrol zum *cis*-Produkt **8**.

Wie nicht-fluorierte Dioxinonderivate^[9] ist **4** ein exzellerter Acceptor für Cuprate oder CuCl-dotierte Grignard-Reagenzien: Es bilden sich unter Addition mit relativer Topizität *like* (*trans* zur *tert*-Butylgruppe) die 6,6-disubstituierten Dioxane **9**, welche beim Lösen in methanolischer Salzsäure praktisch quantitativ in die Hydroxytrifluormethylcarbonäste **10** übergehen (Schema 2). Soweit verhielt sich also



Schema 2. Umsetzungen des Michael-Acceptors **4**. Die Ausbeuten beziehen sich auf chromatographierte Proben der Rohprodukte **9** aus 5 mmol-Ansätzen, die Diastereoselektivitäten wurden NMR-spektroskopisch an den Rohprodukten bestimmt; die angegebene Konfiguration folgt aus NOE-Messungen an **9a** und **9f** sowie dem Vergleich der $[\alpha]_D^{25}$ -Werte der Dioxane **9** (a–e rechtsdrehend, f linksdrehend, alle c ≈ 1 in EtOH). **9** → **10**: HCl/MeOH/Raumtemperatur (RT) (**10a**, **b**, **d** links-, **f** rechtsdrehend, c ≈ 1 in EtOH).

das CF₃-substituierte Dioxinon „unauffällig“. Doppelt überrascht waren wir aber vom Ergebnis der Umsetzung mit Benzylmagnesiumchlorid (Schema 3): In praktisch quantitativer Ausbeute entstand ein 7:1-Gemisch der Isomere **11** und **9g** (67 bzw. 10% der reinen Produkte wurden isoliert), und das Hauptprodukt entpuppte sich als das Resultat einer 1,5-Addition des benzylischen Nucleophils mit relativer Topizität *unlike* (*cis* zur *tert*-Butylgruppe), bewiesen durch Aromatisierung von **11** zu *ent*-**10h** und durch Kristallstrukturanalyse. Zum Vergleich wurde das nicht-fluorierte Dioxinon (**4**, CH₃ statt CF₃) unter identischen Bedingungen mit Benzyl-Grignard-Reagens umgesetzt, was zur Isolierung von 60 % „normalem“ Produkt (**9g**, CH₃ statt CF₃) und 36 % Edukt führte (siehe Kasten in Schema 3)^[11]. Die Umkehr des regio- und stereochemischen Verlaufs der Reaktion beim Übergang vom Methyl- zum Trifluormethyldioxinon muß wohl durch einen Wechsel des Reaktionsmechanismus verursacht wer-



Schema 3. Umsetzung von **4** mit Benzylmagnesiumchlorid und Strukturbeweis für **11**. Trennung von **11** und **9g** durch Flash-Chromatographie (SiO_2 ; Pentan/ Et_2O 4:1, RT). **9g**: $\text{Fp} = 78.5^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{\text{RT}} + 2.8$ ($c = 1.0$, EtOH). – **11**: $\text{Fp} = 104^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{\text{RT}} - 131.4$ ($c = 1.05$, EtOH). – *ent*-**10h** (aus **11**, MeOH/HCl): 94%, $K_p = 75^\circ\text{C}/0.2 \text{ Torr}$; $[\alpha]_D^{\text{RT}} - 8.8$ ($c = 1.02$, EtOH). – Die Röntgenstruktur von **11** wurde von V. Gramlich, T. Bremi und F. Kühnle im Rahmen des Kristallographiepraktikums (WS 1991/92) an der ETH-Zürich bestimmt; **11** liegt in einer Dioxanconformation vor; weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, GB-Cambridge CB2 1EW, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.

den^[12]. Untersuchungen zur Abklärung des Mechanismus sind im Gang.

Arbeitsvorschriften

3: Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 11.31 g (50 mmol) Dioxanon 2 in 200 mL THF gab man unter Argon 36.2 mL (55 mmol) einer 1.52 M Lösung von $t\text{BuLi}$ in Hexan derart, daß die Innentemperatur nicht über -70°C stieg. Die zitrонengelbe Enolatlösung wurde via Teflonkanüle tropfenweise zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 2.85 mL (55 mmol) Brom in 125 mL THF gegeben. Aufarbeitung (80 mL gesättigte wäßrige NH_4Cl -Lösung, Et_2O , Trocknen über MgSO_4) und Umkristallisieren des bei $60^\circ\text{C}/0.01 \text{ Torr}$ sublimierten Rohproduktes (15.15 g, 98%) aus Pentan lieferte 12.1 g (75%) kristallines **3**. $\text{Fp} = 82.0 - 83.5^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{\text{RT}} - 30.5$ ($c = 1.0$, EtOH); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 1.03$ (*s*, $t\text{Bu}$), 4.54 (*d*, $^3J(\text{H},\text{H}) = 5.6 \text{ Hz}$, $\text{H}-\text{C}(5)$), 4.71 (*dq*, $^3J(\text{H},\text{H}) = 5.6 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H},\text{F}) = 5.6 \text{ Hz}$, $\text{H}-\text{C}(6)$), 5.29 (*s*, $\text{H}-\text{C}(2)$); NMR -Vergleich mit den analogen nicht-fluorierten *cis*- und *trans*-Bromiden sowie mit zahlreichen anderen *cis/trans*-Isomerenpaaren dieses Typs [6, 9, 13] sowie NOE-Messungen.

4: Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.52 g (5 mmol) Dioxanon 3 in 30 mL Et_2O wurden unter Ar rasch 1.5 mL (9.6 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) gegeben. Die entstehende farblose Suspension rührte man 15 min bei 0°C , versetzte mit 30 mL 2 M HCl , extrahierte mit Et_2O , trocknete (MgSO_4), engte im Vakuum ein und destillierte (Kugelrohr, $30^\circ\text{C}/10 \text{ Torr}$): 690 mg (62%) **4**, farblose Kristalle; $\text{Fp} = 32 - 33^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{\text{RT}} - 141.9$ ($c = 1.04$, CHCl_3); IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2980 \text{ m}, 1750 \text{ s}, 1420 \text{ s}, 1405 \text{ s}, 1365 \text{ s}, 1280 \text{ s}, 1270 \text{ s}, 1200 \text{ s}, 1170 \text{ s}, 1095 \text{ s}; ^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 1.10$ (*s*, $t\text{Bu}$), 5.22 (*s*, $\text{H}-\text{C}(2)$), 5.94 (*s*, $\text{H}-\text{C}(5)$); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 23.76 (\text{CH}_3)$, 34.70 (CH), 98.81 (CH), 108.37 (CH), 117.98 (*q*, $^1J(\text{C},\text{F}) = 273.4 \text{ Hz}$), 157.81 (*q*, $^2J(\text{C},\text{F}) = 39.0 \text{ Hz}$), 160.24 (CO); $^{19}\text{F-NMR}$ (282.2 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = -73.89$ (*s*); MS (70 eV): $m/z 225 ([M + 1]^+$, 0.1), 57 (76); korrekte C,H,F-Analyse. Enantiomerenreinheit von **4** > 99% (GC-Analyse, Chrompack-CP-Cyclodextrin- β -2,3,6-M-19-WCOT-fused-silica-Säule, 50 m \times 0.25 mm, 1.1 bar H_2 , 40°C , 0.7/min).

Eingegangen am 10. März 1992 [Z 5232]

- [1] a) Siehe Zitate [93]–[97] in D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363–1409; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320–1367; b) A. K. Beck, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2897–2911.
- [2] Übersicht: T. Kitazume, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1991**, *49*, 721–736.
- [3] J. T. Welch, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123–3197; J. T. Welch, S. Eswara-krishnan, *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, Wiley, New York, **1991**.
- [4] A. K. Beck, A. Brunner, V. Montanari, D. Seebach, *Chimia* **1991**, *45*, 379–382, zit. Lit.
- [5] Das Enolat wurde hierzu direkt aus **2** und $t\text{BuLi}$ erzeugt. Diese im Labormaßstab praktische Methode der Enolatisierung ist nach unserer Erfahrung auch auf viele andere Carbonylverbindungen anwendbar. Für eine Diskussion über salz- und aminfreie Li-Enolate siehe Abschnitt 4 (Schemma 10) in D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1685–1715; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624–1654.
- [6] a) Wie schon früher beobachtet [J. N. Kinkel, U. Gysel, D. Blaser, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1622–1635], gelingt die HBr-Eliminierung aus 5-Brom-1,3-dioxan-4-onen normalerweise nicht. Unter den für **3** \rightarrow **4** angewandten Bedingungen zersetzt sich das nicht-fluorierte Analogon von **3** weitgehend! Die durch die CF_3 -Gruppe erhöhte Acidität von $\text{H}-\text{C}(6)$ in **3** ist wohl für den Unterschied verantwortlich. b) Es ist ohne weitere Untersuchungen nicht möglich, eine Deutung dieser Umkehr vorzunehmen. Die CF_3 -Gruppe könnte z.B. mit dem Elektrophil Br_2 eine spezielle Wechselwirkung eingehen, oder sie könnte zu einer veränderten reaktiven Konformation des Enolates **A** führen (vgl. die Diskussion in: J. Zimmermann, D. Seebach, T.-K. Ha, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1143–1155).
- [7] C. Scolastico, E. Conca, L. Prati, G. Guanti, L. Banfi, A. Berti, P. Farina, U. Valcavì, *Synthesis* **1985**, 850–855; D. Seebach, E. Juaristi, D. D. Miller, C. Schickli, T. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 237–261.
- [8] Reaktion mit Methyljodid und mit Allyl- und Benzylbromid erfolgt erst bei höherer Temperatur, Ausbeute und Selektivität sind mäßig bis schlecht; die *trans*-Produkte überwiegen.
- [9] D. Seebach, J. Zimmermann, U. Gysel, R. Ziegler, T.-K. Ha, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4763–4772; W. Amberg, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2429–2438; D. Seebach, U. Gysel, J. N. Kinkel, *Chimia* **1991**, *45*, 114–117.
- [10] D. Seebach, B. Lamatsch, R. Amstutz, A. K. Beck, M. Dobler, M. Egli, R. Fitzi, M. Gautschi, B. Herradón, P. C. Hidber, J. J. Irwin, R. Locher, M. Maestro, T. Maetzke, A. Mouríño, E. Pfammatter, D. A. Plattner, C. Schickli, W. B. Schweizer, P. Seiler, G. Stucky, W. Petter, J. Escalante, E. Juaristi, D. Quintana, C. Miravitles, E. Molins, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 913–934.
- [11] „Abnormale Produkte“ vom Typ **11** aus Benzyl-Grignard-Reagentien sind wohlbekannt [M. S. Kharasch, O. Reinmuth, *Grignard Reactions of Non-metallic Substances*, Prentice-Hall, New York, **1954**; neueres Beispiel: M. Kato, A. Ouchi, A. Yoshikoshi, *Chem. Lett.* **1984**, 1697–1700].
- [12] Nucleophile Addition vs. 1,2-Addition an das Enoat-System, gefolgt von Cope-Umlagerung(en) sind zwei Möglichkeiten alternativer Mechanismen.
- [13] P. Äyräs, K. Pihlaja, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1311–1316.

Eine einfache Methode zum Ersatz der OH-Gruppe in freien Carbonsäuren durch die Phosphonium-Ylid-Gruppierung**

Von Hans Jürgen Bestmann*, Roman Dostalek und Bernd Bauroth

Bis(trimethylsilyl)methylenetriphenylphosphoran **3**^[1] läßt sich leicht durch Umsetzung des monosilylierten Ylids **1**^[1, 2] mit Brom- oder Iodtrimethylsilan **2** zum korrespondierenden Salz von **3** und anschließende Deprotonierung, vorteilhaft mit Natrium(bistrimethylsilyl)amid^[3], in größeren Mengen herstellen^[2]. Die Oxidation von **3** mit dem Addukt **4** von Ozon an Triphenylphosphit führt zum Bistrimethylsilylketon **5**^[4].

Wir haben jetzt **3** mit freien Carbonsäuren **6** umgesetzt und beobachtet, daß sich dabei Acyl-Ylide **9** neben Hexamethyldisiloxan **10** bilden. Wir nehmen an, daß primär aus **3**

[*] Prof. Dr. H. J. Bestmann, Dr. R. Dostalek, Dipl.-Chem. B. Bauroth
Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
Henkestraße 42, W-8520 Erlangen

[**] Diese Arbeit wurde von der Volkswagen-Stiftung gefördert.