

(2*R*)-5-Alkyl-2-*tert*-butyl-6-methyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one als Zwischenprodukte zur Herstellung von α,β,β -trisubstituierten β -Hydroxycarbonsäuren unter Selbstregeneration des stereogenen Zentrums von (*R*)-3-Hydroxybuttersäure

Willi Amberg¹⁾ und Dieter Seebach*

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum, Universitätstraße 16, CH-8092 Zürich, Schweiz

Eingegangen am 29. Juni 1990

Key Words: Cuprate addition, F_3B-OEt_2 -mediated / Cuprate Michael addition / Li enolate protonation, steric course of / EPC synthesis / (*R*)-3-Hydroxybutyric acid

(2*R*)-5-Alkyl-2-*tert*-butyl-6-methyl-4*H*-1,3-dioxin-4-ones as Intermediates for the Preparation of α,β,β -Trisubstituted β -Hydroxycarboxylic Acids from (*R*)-3-Hydroxybutyric Acid under Self-Regeneration of the Stereogenic Center

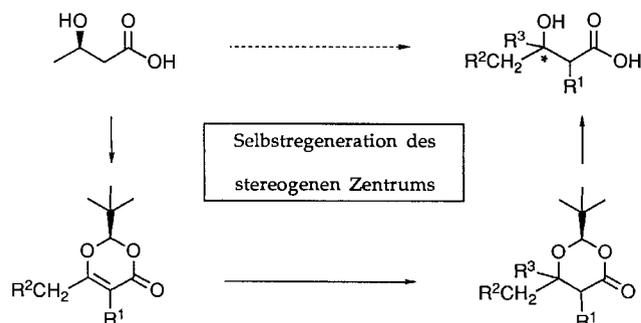
The exocyclic double bonds of the readily available (2*R*,6*R*)-5-alkylidene-2-*tert*-butyl-6-methyl-1,3-dioxan-4-ones (preceding paper) are shifted to the endocyclic position by treatment with Pd-C/H₂ to give the dioxins 2–6 in overall yields of 40–60% (calcd. from the parent *tert*-butyl-methyl-dioxanone, 4 steps). F_3B-OEt_2 -mediated Me-, Bu- and Ph-cuprate additions to the tetrasubstituted double bonds of these dioxinones can be used to prepare the 2-*tert*-butyl-5,6,6-trialkyl-1,3-dioxanones 7–15 (40–65% yield, 5:1 to 16:1 diastereoselectivity) as single iso-

mers. Hydrolysis leads to 5,6,6-trialkyl hydroxy acids (for instance 16–18) specified in the title; formally, these compounds are aldol-type adducts of carboxylic acids to unsymmetrical ketones. – The configurational assignment rests upon NOE measurements and, in one case, upon a chemical correlation. The stereochemical course of the conjugate addition and of the Li enolate protonations, which are responsible for the selective formation of the two new stereogenic centers, is discussed.

A) Einführung – Prinzip der Selbstregeneration stereogener Zentren

Wenn es gelingt, aus einer enantiomerenreinen 3-Hydroxysäure stereoselektiv ein 1,3-Dioxin-4-on mit Chiralitätszentrum in 2-Stellung herzustellen, dann besteht die Möglichkeit, über diastereoselektive Folgereaktionen in 2-, 3- und 4-Stellung der Hydroxysäure neue Substituenten einzuführen (Schema 1).

Schema 1. Herstellung von substituierten Hydroxycarbonsäuren nach dem Prinzip der „Selbstregeneration des stereogenen Zentrums“



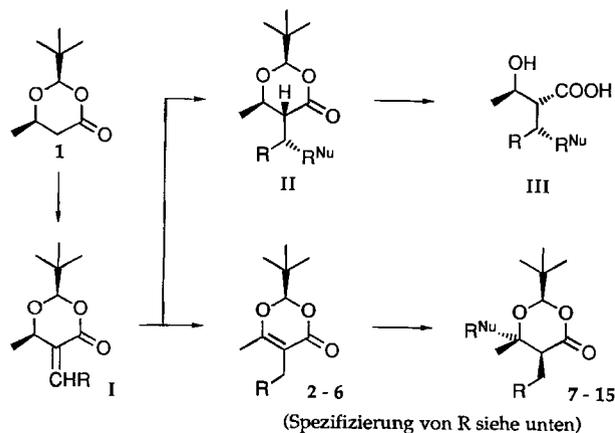
In früheren Arbeiten haben wir gezeigt, daß (*R*)-konfigurierte Dioxinone aus (*R*)-3-Hydroxybuttersäure über (*R,R*)-2-*tert*-Butyl-6-methyl-1,3-dioxan-4-on (**I**) zugänglich sind²⁾. Diese Dioxinone können je nach Substitutionsmuster und Reaktionsbedingungen³⁾ als elektrophile²⁾ oder nucleophile^{2a,4)} Alkylierungsmittel, als Michael-Akzeptoren^{2a,5)} sowie als Substrate für katalytische Hydrierung^{2a,2c,5)} oder für Photocycloaddition⁶⁾ dienen. Diese Methodik zum Aufbau enantiomerenreiner 3-Hydroxysäuren ist vor allem dann interessant, wenn diese vollständig substituierte Zentren enthalten sollen, weil in solchen Fällen der Weg über die enantioselektive Aldoladdition⁷⁾ nicht gangbar ist. Andererseits ist der Zugang zu dem in Schema 1 gezeigten Dioxinon ($R^1 = R^2 = H$) aus dem Dioxanon **I** unbefriedigend⁸⁾.

phile^{2a,4)} Alkylierungsmittel, als Michael-Akzeptoren^{2a,5)} sowie als Substrate für katalytische Hydrierung^{2a,2c,5)} oder für Photocycloaddition⁶⁾ dienen. Diese Methodik zum Aufbau enantiomerenreiner 3-Hydroxysäuren ist vor allem dann interessant, wenn diese vollständig substituierte Zentren enthalten sollen, weil in solchen Fällen der Weg über die enantioselektive Aldoladdition⁷⁾ nicht gangbar ist. Andererseits ist der Zugang zu dem in Schema 1 gezeigten Dioxinon ($R^1 = R^2 = H$) aus dem Dioxanon **I** unbefriedigend⁸⁾.

B) (2*R*)-2-*tert*-Butyl-5-alkyl-6-methyl-1,3-dioxin-4-one – aus der Not eine Tugend gemacht

Im Rahmen unserer Untersuchungen über die Alkyliendioxanone **I**, die durch Aldolreaktion leicht zugänglich sind, und die als Michael-Akzeptoren (\rightarrow **II**) gute Dienste für die Herstellung verzweigter 3-Hydroxybuttersäuren vom Typ **III** geleistet hatten⁹⁾, beobachteten wir, daß man die Doppelbindung von der exocyclischen in die endocyclische Position verschieben kann: Bei Hydrierungsversuchen (1 bar H₂) mit den Verbindungen vom Typ **I** führte die Verwendung von Palladium auf Kohle als Katalysator überwiegend zu den isomeren ungesättigten Verbindungen 2–6. Diese Isomerisierung konnte nur in Gegenwart von Wasserstoff beobachtet werden. Andere Hydrierkatalysatoren lieferten „schlechtere“ Ergebnisse, d.h. mehr Hydrierungsprodukt, und dieses nur mit einer mäßigen Diastereoselektivität. Die Doppelbindungsverschiebung gelang gut, wenn R in **I** eine Alkylgruppe war. Beim Benzylidenderivat (R = C₆H₅) überwog unter allen getesteten Bedingungen die Hydrierung der

Doppelbindung zum *all-cis*-Derivat (20:1)¹⁰. Überraschend verhielt sich die *p*-Trifluormethylbenzyliden-Verbindung: mit Pd-C/H₂ wurde sie hydriert, mit Rh-Al₂O₃/H₂ fand zu ca. 50% die Isomerisierung statt¹¹.



Die bei den Hydrierungsversuchen der 5-Alkylidendioxanone aufgetretene Doppelbindungsisomerisierung bietet nun einen neuen Zugang zu chiralen Derivaten von in 2-Stellung substituiertem Acetessigester. Mit dieser Methode wird nicht nur der kritische Schritt^{2b,8} der radikalischen Bromierung des Dioxanons 1 umgangen, sondern auch die schwierige Herstellung der α -Alkyldioxanone, die ja nur mit den reaktiveren Alkylhalogeniden gelingt^{9,12}. Weiterhin liefern bei der Doppelbindungsisomerisierung die *E*- und *Z*-Verbindungen das gleiche Produkt, so daß diese Reaktion direkt mit dem *E/Z*-Gemisch durchgeführt werden kann, welches man bei der Herstellung der Alkylidendioxanone erhält⁹.

Die neben den Dioxinonen 2–6 anfallenden Hydrierungsprodukte (bis 20%) lassen sich leicht abtrennen, indem man das gesamte Produktgemisch mehrere Stunden in 3 N HCl/THF bei Raumtemperatur rührt. Unter diesen Bedingungen sind die Dioxinone stabil, während die Dioxanone zu den Hydroxysäuren hydrolysieren, und anschließend durch Ausschütteln mit gesättigter NaHCO₃-Lösung entfernt werden (Ausbeuten an Dioxinonen siehe Tab. 1).

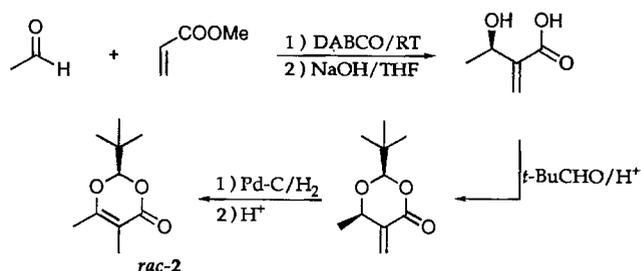
Da das enantiomerenreine Methylendioxanone I (R = H) nur über die Selenverbindung zugänglich war, wurde für die weiteren Versuche racemisches 5-Methyl-dioxinon (*rac*-2) nach Schema 2 hergestellt.

Tab. 1. Dioxinone 2–6 aus der Isomerisierung von 5-Methyliden- und den *E/Z*-Gemischen einiger 5-Alkylidendioxanone des Typs I. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf das Dioxanone 1, schließen also folgende Schritte ein: Aldoladdition⁹, Mesylierung⁹, Eliminierung⁹, Doppelbindungsisomerisierung und Abtrennung der als Nebenprodukt gebildeten gesättigten Verbindung

Nr.	<i>rac</i> -2	3	4	5	6
R	H	CH ₃	C ₂ H ₅	Bu	<i>p</i> -F ₃ C-C ₆ H ₄
Ausb. [%] (von 1)	80*	48	58	46	40

* von racemischem 5-Methylidendioxanone

Schema 2. Herstellung von racemischem 2-*tert*-Butyl-5,6-dimethyldioxinon (*rac*-2)¹³



Hierzu wurde eine Art Aldoladdition von Acrylsäure-methylester an Acetaldehyd in Gegenwart von katalytischen Mengen DABCO durchgeführt¹³. Nach alkalischer Hydrolyse des zunächst entstandenen 2-Methylen-3-hydroxybuttersäure-methylesters (zur Hydroxysäure) wurde mit Pivalaldehyd zum Methylendioxinon I (R = H) acetalisiert¹⁴ und mit Palladium auf Aktivkohle zum gewünschten Dioxinon *rac*-2 isomerisiert.

Mit Hilfe dieses racemischen Gemisches (\pm)-2 konnte auch die Enantiomerenreinheit der über die Selenverbindung⁹ erhaltenen Probe von (–)-2 bestimmt werden: Während bei *rac*-2 nach Zugabe des chiralen Shiftreagenzes Eu(hfc)₃ die Signale der Methylgruppen an C(5) und C(6) und des Acetalprotons jeweils in zwei Signale gleicher Intensität aufgespalten werden, ist im Rohprodukt von (*R*)-2 das (*S*)-Enantiomere praktisch nicht vorhanden.

C) Addition von Cupraten an die tetrasubstituierte Doppelbindung der Dioxinone 2–6 zu den Dioxanonen 7–15

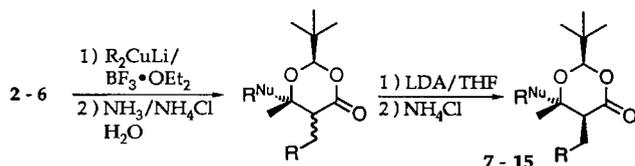
Die trisubstituierte Doppelbindung von (*R*)-2-*tert*-Butyl-6-methyl-1,3-dioxin-4-on hatte sich als guter Michael-Akzeptor für Cuprat-Additionen erwiesen, wobei die Addition mit hoher Selektivität (> 50:1) von der *Si*-Seite erfolgt. Die hier beschriebenen Dioxinone mit tetrasubstituierter Doppelbindung widersetzten sich zunächst der Addition einfacher Gilman-Reagenzien: auch bei Temperaturen bis –20°C konnte keine Umsetzung beobachtet werden (bei höherer Temperatur beginnt das entstehende „Cu-Enolat“ zu zerfallen, siehe die Diskussion in der voranstehenden Arbeit⁹). Die konjugierte Addition erfolgte erst nach Zugabe¹⁵ von F₃B–OEt₂, dann aber bereits bei einer Temperatur von –78 bis –50°C (siehe Tab. 2). Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde das Zentrum C(6) sehr selektiv *trans* zur *tert*-Butylgruppe angegriffen¹⁶ (Zuordnung siehe unten). Jene Diastereoisomere, die den nucleophil eingeführten Substituenten *cis* zur *tert*-Butylgruppe trugen, konnten nur in geringen Mengen (< 5%) nachgewiesen werden. Das Ausmaß der Addition von der *Re*-Seite war hierbei von der Menge des zugesetzten F₃B–OEt₂ abhängig (je weniger, desto selektiver). Die Protonierung des C(5)-Zentrums war dagegen sehr unselektiv: Das Verhältnis der beiden Epimeren betrug unter den gewählten Aufarbeitungsbedingungen bestenfalls 3:1, im Regelfall aber ca. 1:1. Dieses Gemisch

konnte durch Flash-Chromatographie nicht oder nur sehr schwer getrennt werden.

In der Hoffnung, daß die Lithium-Enolate der Addukte mit einem weniger reaktiven Elektrophil selektiver reagieren, wurde ein durch Flash-Chromatographie gereinigtes Epimerengemisch (**10** + 5-*epi*-**10**) bei -78°C deprotoniert, mit Methyljodid versetzt und 12 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchloridlösung gestoppt. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes der Reaktion konnten keine Signale für ein 5-Methyl-Derivat nachgewiesen werden, überraschenderweise lagen jedoch nun die Epimeren des zurückgewonnenen Dioxanons im Verhältnis 8:1 vor, und zwar zugunsten der 2,5-*cis*-Verbindung (siehe Tab. 2; Zuordnung siehe unten).

Ein ähnliches Verhalten zeigten auch die Epimerengemische der übrigen Cuprat-Additionsprodukte: Wurden diese bei -78°C mit LDA in THF deprotoniert und die so erhaltenen Lösungen der Li-Enolate nach 30 Minuten langsam mit gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt, so konnte in allen Fällen ein an einem Diastereoisomeren stark angereichertes Dioxanon isoliert werden. Die Protonierung erfolgte jeweils bevorzugt *trans* zur *tert*-Butylgruppe, mit einer Selektivität, die zwischen 5:1 und 16:1 schwankte. Die reinen Diastereoisomeren wurden durch Umkristallisation erhalten (siehe die in der Tab. 2 zusammengestellten Beispiele).

Tab. 2. Durch $\text{F}_3\text{B}-\text{OEt}_2$ vermittelte Cuprat-Addition an die Dioxinone **2–6** mit anschließender Anreicherung eines C(5)-Epimeren durch LDA-Deprotonierung/Protonierung. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die eingesetzten Dioxinone **2–6**, schließen also die konjugierte Addition, die Umprotonierung, sowie die Reinigung durch Kristallisation ein

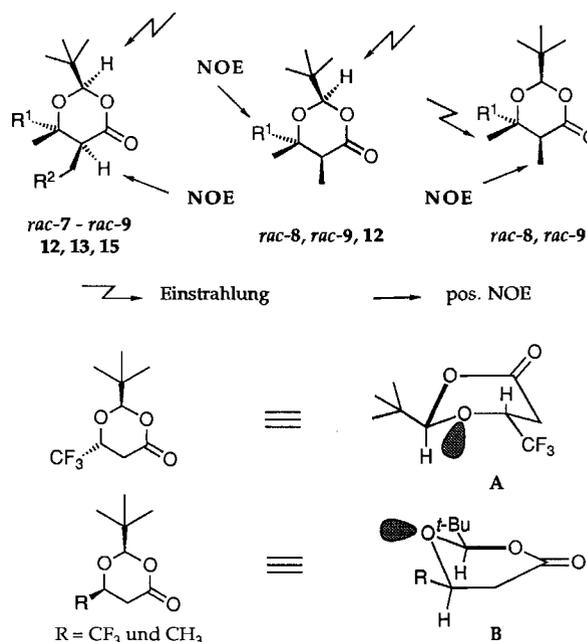


Produkt	R	R ^{Nu}	Ausb [%]	Diastereo - selektivität
<i>rac</i> -7	H	Me	63	15:1
<i>rac</i> -8		Bu	57	12:1
<i>rac</i> -9		Ph	48	9:1
10	CH ₃	Me	52	8:1
11		Bu	54	10:1
12		Ph	40	5:1
13	CH ₃ CH ₂	Me	60	16:1
14		Bu	62	15:1
15	<i>p</i> -F ₃ C-C ₆ H ₄	Me	35	2:1

Konfigurationszuordnung der Produkte: Für einige Verbindungen wurde die Konfiguration aufgrund von Messungen von Kern-Overhauser-Effekten (NOE) zugeordnet (Schema 3). Sättigung des Signals vom H-Atom am Acetalzentrum führte in allen untersuchten Fällen zu einem positiven NOE bei 5-H, und in einigen Fällen zu einem ebenfalls positiven NOE am nucleophil eingeführten Substituenten.

Die Sättigung des 6-CH₃-Signals führte bei *rac*-**8** und *rac*-**9** zu einem stärkeren positiven NOE bei der Methylgruppe an C-5 sowie einem schwächeren positiven NOE bei 5-H, während beim H-Atom des Acetalzentrums keine Intensitätssteigerung beobachtet werden konnte. Daraus kann man folgern, daß in diesen Verbindungen die *tert*-Butylgruppe, der Substituent in α -Stellung zur Carbonylgruppe und die ursprünglich im Molekül vorhandene Methylgruppe *cis* zueinander stehen.

Schema 3. NOE-Experimente mit einigen ausgewählten tetrasubstituierten Dioxanonen, sowie Sofa- und Wannen-Konformation eines *cis*- oder *trans*-disubstituierten Dioxanons aus Kristallstrukturanalysen^{5,17)}

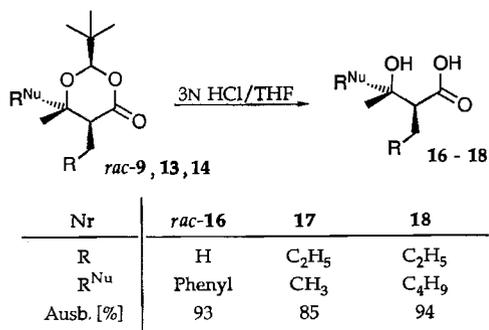


Ein auffälliges Merkmal in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren aller Hauptdiastereoisomeren **7–15** ist auch, daß bei guter Auflösung eine kleine Kopplung (ca. 0.7 Hz) zwischen 2- und 5-H vorhanden ist. Bei den Nebendiastereoisomeren, wie sie in den Mischungen aus den Cuprat-Additionen vorliegen, wurde diese Kopplung nicht nachgewiesen. Damit ordnen wir allen Hauptdiastereoisomeren die gleiche relative Konfiguration an den Zentren C-2, C-5 und C-6 zu (Schema 3, oben). Da wir die NOE-Messungen nur mit einer kleineren Anzahl von Epimeren durchgeführt haben, und da wir die vorliegenden Konformeren der untersuchten Dioxanone nicht kennen¹⁸⁾ – laut Röntgenstrukturanalyse können zumindest Sofa- (**B**) und Wannen-Konformation (**A**) auftreten (Schema 3, unten) – ist ein Irrtum bei der getroffenen Zuordnung nicht ganz ausgeschlossen. Aufgrund von Literaturdaten war nur in einem Fall eine chemische Korrelation möglich (siehe nächster Abschnitt).

D) Hydrolyse der Dioxanone

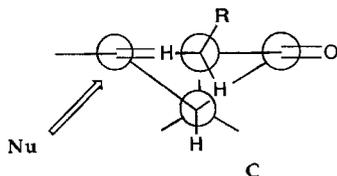
Die Hydrolyse der Dioxanone *rac*-**9**, **13** und **14** wurde in THF mit 3 N HCl durchgeführt, wobei man die freien Hydroxysäuren erhielt, die in β -Stellung ein quartäres Zentrum

aufweisen und in α -Stellung substituiert sind. Bei der Hydrolyse erwies sich *rac*-9 als besonders stabil, da erst nach 21 Tagen (10 Tage Raumtemp., dann 30°C) vollständiger Umsatz zu *rac*-16 erreicht wurde. Eine Eliminierung zur α,β -Dimethylzimsäure trat dabei glücklicherweise nicht auf. Die Säure *rac*-16 ist in der Literatur mit einem Schmelzpunkt von 65–67°C beschrieben (Schmp. des anderen Diastereoisomeren 121.5–122°C)¹⁹; die von uns erhaltene Probe hat einen Schmelzpunkt von 64–65°C. Da die Zuordnung von *rac*-16 auf unseres Erachtens sehr sorgfältigen Untersuchungen beruht, darf man für diesen Fall die durch NOE-Messungen getroffene Zuordnung als bestätigt betrachten.



E) Diskussion

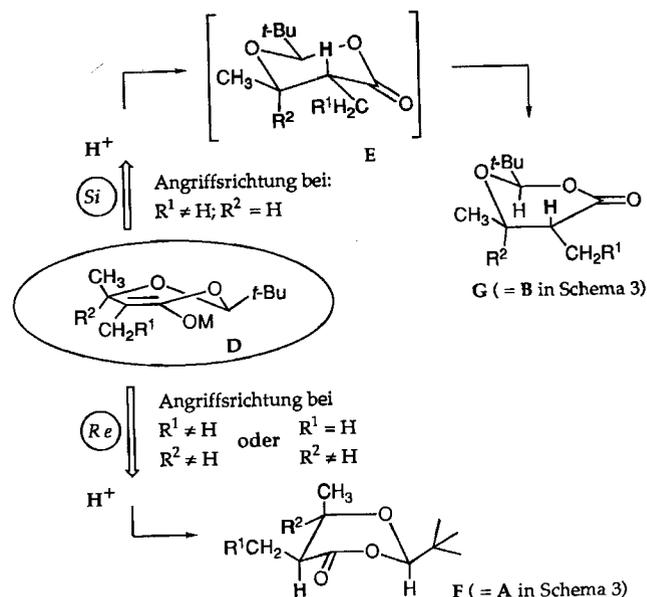
Der stereochemische Verlauf der Cuprat-Addition an die tetrasubstituierte Doppelbindung der Dioxinone 2–6 folgt demjenigen welchen wir für das in 5-Stellung unsubstituierte Dioxinon gefunden hatten (siehe C und die ausführliche Diskussion in einer früheren Arbeit⁵).



Bemerkenswert ist die Abhängigkeit der Protonierung von der Struktur des jeweiligen Enolates. Macht man folgende mehr oder weniger gut begründete Annahmen: 1) die hier und in den früheren Arbeiten getroffenen Konfigurationszuordnungen sind korrekt²⁰; 2) die Protonierungen sind kinetisch gesteuert²¹; 3) die reaktive Konformation der Li-Enolate von Dioxanonen entspricht derjenigen, die berechnet wurde²²; und 4) die Dioxanone können bevorzugt in zwei Konformationen vorliegen, einer Sofa- und Wannenkongformation (s. Schema 3)²³, so ergibt sich folgendes Bild (siehe D).

Der *Si*-Angriff erfolgt bisher nur bei den Enolaten mit Methylgruppe in 6-Stellung und einer höheren Alkylgruppe in 5-Stellung ($R^1 \neq H, R^2 = H$); in allen anderen Fällen wird das Proton von der *Re*-Seite übertragen. Beim *Si*-Angriff sollte sich primär ein Dioxanon E in der Sesselanordnung bilden, die dann in die stabilere, also in die häufig belegte Sofa-Kongformation (mit O als „Kopfkissen“) über-

geht (\rightarrow G). Der *Re*-Angriff würde andererseits direkt zu der – ebenfalls belegten – Wannenkongformation F führen.



Die vorliegende Arbeit liefert erstmals Befunde über die Protonierung von in 6-Stellung disubstituierten Dioxanon-Li-Enolaten, und es scheint, daß unabhängig von der Natur von R^1 an der CH₂-Gruppe in 5-Stellung ($R^1 \neq H$ oder $R^1 = H$ in Schema 3) der Angriff von der *Re*-Seite erfolgt. Auf zwangsläufig spekulative Deutungsversuche möchten wir verzichten²⁴.

Wir danken der *Stiftung Stipendienfonds des Verbandes der Deutschen Chemischen Industrie* für die Gewährung eines Stipendiums an W. A. in den Jahren 1987–1989, der *SANDOZ AG* (Basel) für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit, sowie der *BASF* (Ludwigshafen) und der *Marlborough Biopolymers Ltd.* (Billingham, GB) für die großzügige Lieferung von Pivalaldehyd und PHB [Vorläufer für (*R*)-3-Hydroxybuttersäure].

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Siehe voranstehende Mitteilung (außer ¹⁹F-NMR)⁹.

AAV 1 für die Isomerisierung der Doppelbindung: In Essigester wurden *X* g der Alkyldenverbindung gelöst und mit *Y* g Pd/C (10proz.) versetzt; die so erhaltene Suspension wurde auf 0°C abgekühlt und 14 h unter einem Wasserstoffdruck von 1 bar gerührt, wobei man in einem Eis/Wasserbad langsam auf Raumtemp. aufwärmen ließ (Isomerisierung setzt ab ca. 10°C ein). Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel im RV entfernt. Hierbei erhielt man ein Gemisch des 5-Alkyldioxinons sowie der Hydrierungsprodukte. Dieses Gemisch wurde in THF gelöst, mit 3 N HCl versetzt, die homogene (!)²⁴ Lösung 6 h bei Raumtemp. gerührt, mit dest. Wasser (20–40 ml) verdünnt und dann die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und im RV eingeeengt; der farblose Rückstand wurde in Ether aufgenommen und dreimal mit ges. NaHCO₃-Lsg. extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄), das Lösungsmittel im RV entfernt und der farblose ölige Rückstand destilliert.

AVV 2 für die Umsetzung der Dioxinone mit Me_2CuLi : Eine Suspension von X mg CuI (2.5–3 Äquiv.) in 30 ml Ether wurde unter Argon bei -20°C langsam mit Y ml MeLi (5–6 Äquiv., 1.6 M in Et_2O) versetzt, wobei man eine klare, farblose Lösung erhielt. Diese ließ man 20 min bei -20°C rühren, kühlte auf -78°C ab, tropfte eine Lösung von Z mg des Dioxinons (1 Äquiv.) in 10 ml Ether zu und ließ nochmals 5 min bei -78°C rühren. Anschließend wurden 2.5–3 Äquiv. $\text{F}_3\text{B}-\text{OEt}_2$ zugetropft, und es wurde bei -78°C gerührt. – Zur Aufarbeitung wurde der gesamte Ansatz nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) bei -78°C mit 25 ml konz. Ammoniak und nach 1 min mit weiteren 30 ml ges. NH_4Cl -Lsg. versetzt, schließlich bei Raumtemp. unter Luftzutritt so lange gerührt, bis eine klare blaue Wasserphase entstanden war. Nach Extraktion mit Ether wurden die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und im RV eingengt. Der leicht gelbliche Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt.

AAV 3 für die Umsetzung der Dioxinone mit Bu_2CuLi : Zu einer Suspension aus X mg CuI (2.2 Äquiv.) in 30 ml Ether tropfte man bei -78°C unter Argon Y ml BuLi (4.4 Äquiv., 1.5 M in Hexan), ließ dann auf -30°C aufwärmen und rührte 20 min bei dieser Temperatur. Die schwarze Suspension wurde auf -78°C abgekühlt, eine Lösung von Z mg Dioxinon (1 Äquiv.) in 10 ml Ether zuge- tropft und weitere 5 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurden 1.2–1.5 Äquiv. $\text{F}_3\text{B}-\text{OEt}_2$ zugetropft, und es wurde 1 h bei -78°C gerührt. Danach ließ man innerhalb von 1 h auf -50°C aufwärmen und hielt dann eine Temperatur von -60 bis -50°C . Die Aufarbeitung erfolgte wie in AAV 2 beschrieben.

AAV 4 für die Umsetzung der Dioxinone mit Ph_2CuLi : Zu einer Suspension von X g CuI (3 Äquiv.) in 40 ml Ether tropfte man bei -78°C unter Argon Phenyllithium (6 Äquiv., 1.8 M in Ether/Benzol). Man ließ auf -15°C aufwärmen und rührte 60 min bei dieser Temperatur. Die so erhaltene schwarze Suspension wurde auf -78°C abgekühlt, mit einer Lösung von 1 Äquiv. Dioxinon in 10 ml Ether versetzt und weitere 5 min bei dieser Temperatur gerührt; anschließend wurden innerhalb von 30 min 3 Äquiv. $\text{F}_3\text{B}-\text{OEt}_2$ zugetropft, und es wurde so lange bei -78°C gerührt, bis die Reaktion beendet war (DC-Kontrolle). Für die Aufarbeitung siehe AAV 2.

AAV 5 für die Umprotonierung der Epimerengemische, die man bei den Cuprat-Additionen erhält: Diisopropylamin (1.2–1.5 Äquiv.) in 20 ml THF wurde bei 0°C mit BuLi (1.2–1.5 Äquiv.) innerhalb von 5 min versetzt, 15 min bei 0°C gerührt, auf -78°C abgekühlt und dann eine Lösung des Epimerengemisches in 10 ml THF so zugegeben, daß die Temperatur von -70°C nicht überschritten wurde. Diese Enolat-Lösung wurde 30 min bei -78°C gerührt, dann langsam mit 3 ml ges. NH_4Cl -Lösung versetzt, und nochmals 30 min bei -78°C (-100°C) gerührt. Schließlich ließ man auf Raumtemp. aufwärmen, verdünnte mit 20 ml Wasser und extrahierte mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4), das Lösungsmittel wurde im RV entfernt und der kristalline Rückstand durch Kiesegelfiltration gereinigt. Das Hauptdiastereoisomere konnte durch Umkristallisation aus Hexan erhalten werden.

AAV 6 für die Hydrolyse der Dioxanone: Das Dioxanon X wurde in 15 ml THF gelöst, mit 3 ml 3 N HCl versetzt und die homogene (!) Lösung²⁵⁾ bei Raumtemp. bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Nach Extraktion mit Ether wurden die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und im RV eingedampft. – Zur Entfernung von organischen Verunreinigungen wurde der Rückstand in 30 ml Ether aufgenommen und dreimal mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde verworfen, die wäßrige mit 6 N HCl auf pH = 2 ge-

bracht und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und im RV eingengt.

rac-2 und (2R)-2-tert-Butyl-5,6-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-on (2): Eine Mischung aus 100 g Acetaldehyd (2.2 mol), 233 g (2.7 mol) Methylacrylat und 33 g (0.3 mol) DABCO (1,4-Diazabicyclo[2.2.2]-octan) wurde 5 d bei Raumtemp. gerührt. Nachdem im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum kein Acetaldehyd mehr nachweisbar war, wurde das gelbe Reaktionsgemisch in 600 ml Ether aufgenommen und nacheinander zweimal mit 10proz. HCl sowie zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die Etherphase wurde getrocknet (MgSO_4), eingengt und der gelbe ölige Rückstand destilliert (0.8 Torr/69– 70°C , Ausb. 160 g). Das so erhaltene farblose Öl wurde in einer Mischung aus 350 ml THF und 100 ml Wasser gelöst, auf 0°C abgekühlt und im Verlauf von 10 min mit 500 ml 3 N NaOH versetzt. Man ließ noch 1 h bei Raumtemp. rühren, brachte dann die Reaktionsmischung mit 10proz. HCl auf pH = 2 und extrahierte mit Ether. Nach dem Trocknen (MgSO_4) und Einengen der Etherphase wurde das Rohprodukt in 500 ml Methylenchlorid gelöst, mit 172 g (2 mol) Pivalaldehyd (90%) sowie einer Spatelspitze Dowex 50W-X8 versetzt und 24 h in einem inversen Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Nach Ausschütteln mit 100 ml ges. Na_2CO_3 -Lsg., Trocknen und Einengen der organischen Phase wurde das Rohprodukt durch Destillation (0.3 Torr/93– 95°C) gereinigt [Ausb. an Methylendioxonon 135 g, Diastereoisomerenverhältnis 7:1 (*cis:trans*), durch Tieftemperaturkristallisation nicht trennbar]. 20 g dieses Öls wurden in 300 ml Essigester mit 0.5 g Pd/C (10proz.) nach AAV 1 umgesetzt. (Zunächst 19.8 g Produktgemisch, Verhältnis von Dioxinon/Hydrierungsprodukt 4:1.) Nach der Hydrolyse wurde der farblose ölige Rückstand bei $120^\circ\text{C}/0.05$ Torr destilliert. Dabei erhielt man 16.0 g (80% bezüglich Methylendioxonon) des Dioxinons *rac-2*, das nach einigen Tagen im Kühlschrank kristallisierte; Schmp. (*rac-2*) 49– 50°C .

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (184.2) Ber. C 65.19 H 8.75

rac-2: Gef. C 64.92 H 9.03

Analog wurde für die analytischen Daten die enantiomerenreine Verbindung **2** durch Doppelbindungs-Isomerisierung hergestellt (aus 300 mg I, R = H). Man erhielt 243 mg des Dioxinons **2**, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. – $[\alpha]_D = -231$ ($c = 0.78$ in CHCl_3). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2980$ cm^{-1} (m); 2960 (m); 2880 (m); 1720 (s); 1640 (s); 1520 (w); 1485 (m); 1400 (s); 1350 (s); 1220 (s); 1200 (s); 1155 (s); 1120 (s); 1075 (s); 970 (m); 930 (m); 760 (s). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.03$ (s, 9H, *tert*-Butyl); 1.81 (s, 3H, 5- CH_3); 2.02 (s, 3H, 6- CH_3); 4.95 (s, 1H, OCHO). – $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 10.55$ (q, 5- CH_3); 16.87 (q, 6- CH_3); 23.99 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 34.22 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 102.30 (s, C-5); 104.91 (d, OCHO); 164.54, 166.25 (2 s, C-6 und C=O). – MS: m/z (%) = 184 (20) [M^+]; 127 (23); 99 (100); 98 (45); 83 (28); 70 (49); 57 (23); 56 (27); 43 (63); 41 (26); 39 (18); 28 (57); 27 (22); 18 (73); 17 (28).

(2R)-2-tert-Butyl-5-ethyl-6-methyl-4H-1,3-dioxin-4-on (3): Eine Lösung von 7.5 ml Diisopropylamin (53 mmol) in 50 ml THF wurde bei -10°C mit 36.6 ml BuLi (53 mmol, 1.45 M in Hexan) innerhalb von 10 min versetzt. Man ließ 15 min bei -10°C rühren, kühlte auf -78°C ab und tropfte dann eine Lösung aus 8.8 g Dioxanon **1** (51 mmol) in 20 ml THF so zu, daß die Temperatur von -78°C nicht überschritten wurde. Um eine vollständige Enolat-Bildung sicherzustellen, ließ man noch 30 min bei -78°C rühren. Zur Enolat-Lösung wurden dann 3.7 ml Acetaldehyd (65 mmol) hinzugegeben, und das goldgelbe Reaktionsgemisch wurde 30 min bei -78°C gerührt. Daraufhin wurde der gesamte Ansatz mit 40 ml ges. NH_4Cl -Lösung versetzt, mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4), und das Lösungsmittel wurde im RV entfernt. Der kristalline Rückstand enthielt

nach $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum das Aldolprodukt als ein Epimerengemisch im Verhältnis von 7:2 (Rohausb. 10.2 g, 92%). Das so erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in 50 ml Pyridin gelöst, unter Eiskühlung mit 4.7 ml Mesitylchlorid (60 mmol) sowie 200 mg DMAP versetzt und anschließend 30 min bei Raumtemp. gerührt. Man filtrierte vom entstandenen Niederschlag, der noch dreimal mit Ether gewaschen wurde. Die vereinigten Filtrate wurden mit Ether auf 300 ml verdünnt, mit destilliertem Wasser und dann bis zur vollständigen Entfernung des Pyridins mit 2 N HCl ausgeschüttelt. (Probe durch Ausschütteln mit ges. CuSO_4 -Lösung, Ausbleiben einer dunkelbraunen Färbung in der wässrigen Phase.) Anschließend wurde nochmals nacheinander mit destilliertem Wasser und ges. NaHCO_3 -Lsg. ausgeschüttelt. Die hellgelbe organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4), das Lösungsmittel im RV entfernt, der Rückstand in 100 ml CHCl_3 aufgenommen, mit 8.4 ml Triethylamin (60 mmol) versetzt und 36 h zum Sieden erhitzt. Danach ließ man auf Raumtemp. abkühlen und gab 100 ml Ether zu. Der Ansatz wurde dann nacheinander mit dest. Wasser, 2 N HCl und ges. NaHCO_3 ausgeschüttelt, die organische Phase getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel im RV entfernt. Der hellgelbe ölige Rückstand (8.1 g) wurde dann bei $120^\circ\text{C}/0.01$ Torr im Kugelrohrfenestriert. Dabei erhielt man ein *E/Z*-Gemisch des Dioxanons **1** ($\text{R} = \text{CH}_3$) im Verhältnis von 7:2 als farbloses Öl (6.95 g, 69% bezüglich Dioxanon **1**). 6 g dieses Öls wurden in 30 ml Essigester mit 200 mg Pd/C (10proz.) nach AAV 1 umgesetzt: 5.9 g Produktgemisch, Verhältnis von Dioxinon/Hydrierungsprodukt 4:1. Nach der Hydrolyse (30 ml THF/2 ml 2N HCl) wurde der farblose ölige Rückstand bei $120^\circ\text{C}/0.05$ Torr destilliert, wobei man 4.2 g (70% bezüglich des eingesetzten *E/Z*-Gemisches) des Dioxinons **3** erhielt. — $[\alpha]_{\text{D}} = -222$ ($c = 2.01$ in CHCl_3). — IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3000 \text{ cm}^{-1}$ (m); 2980 (m); 2960 (m), 2930 (m); 2870 (m); 1715 (s); 1640 (s); 1480 (m); 1395 (s); 1350 (s); 1190 (m); 1155 (s); 1080 (m). — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.04$ (s, 9H, *tert*-Butyl); 1.07 (t, 3H, $J = 7.4$, $1'\text{-CH}_3$); 2.04 (s, 3H, 6- CH_3); 2.17–2.38 (m, 2H, $1'\text{-H}_2$); 4.95 (s, 1H, OCHO). — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 13.91$ (q, $1'\text{-CH}_3$); 16.57 (q, 6- CH_3); 18.05 (t, C-1'); 24.01 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 34.22 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 104.85 (d, OCHO); 108.77 (s, C-5); 164.05, 166.29 (2 s, C=O und C-6). — MS: m/z (%) = 198 (11) [M^+]; 141 [$\text{M}^+ - \text{tBu}$] (12); 113 (99); 112 (37); 97 (21); 84 (100); 69 (38); 57 (17); 55 (14); 43 (60); 41 (32); 39 (19); 29 (15); 27 (11).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (198.3) Ber. C 66.64 H 9.15 Gef. C 66.45 H 9.50

(2*R*)-2-*tert*-Butyl-6-methyl-5-propyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**4**): Analog zur Herstellung des Dioxinons **3**. Es wurden 12.9 g Dioxanon **1** (75 mmol) mit 10.9 ml Diisopropylamin (78 mmol), 52 ml BuLi (78 mmol, 1.5 M in Hexan) und 6.1 ml Propionaldehyd (85 mmol) umgesetzt [Rohausb. 3.9 g, 85%, Gemisch von zwei Aldolprodukten, epimer bezüglich C(1'), Verhältnis 7:1]. — Nach Mesylierung mit 6.1 ml Methansulfonsäurechlorid (80 mmol; 30 min, Raumtemp.) und anschließender Eliminierung (36 h) mit 11.2 ml Triethylamin (80 mmol), erhielt man nach Destillation ($120^\circ\text{C}/0.01$ Torr) ein *E/Z*-Gemisch des Dioxanons **1** ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$) im Verhältnis von 7:1 als farbloses Öl (12.1 g, 76% bezüglich Dioxanon **1**). Dieses wurde wie in AAV 1 beschrieben mit 300 mg Pd/C (10proz.) zum Dioxinon **4** umgesetzt. Nach Destillation ($120^\circ\text{C}/0.05$ Torr) wurden 9.2 g der Verbindung **4** (58% bezüglich **1**) isoliert. — $[\alpha]_{\text{D}} = -213$ ($c = 2.00$ in CHCl_3). — IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3000 \text{ cm}^{-1}$ (m); 2960 (s); 2930 (m); 2870 (m); 1720 (s); 1635 (s); 1480 (m); 1395 (s); 1345 (m); 1190 (m); 1150 (s); 1080 (m). — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.93$ (t, 3H, $J = 7.4$; 2'- CH_3); 1.04 (s, 9H, *tert*-Butyl); 1.38–1.54 (m, 2H, 2'- H_2); 2.03 (s, 3H, 6- CH_3); 2.07–2.17 (m, 1H, $1'\text{-H}_b$); 2.29–2.39 (m, 1H, $1'\text{-H}_a$); 4.94 (s, 1H, OCHO). — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 13.76$ (q, 2'- CH_3); 16.80 (q, 6- CH_3); 22.50 (t, C-2'); 24.02 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 27.35; (t, C-1'); 34.23 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 104.82 (d, OCHO); 107.28 (s, C-5); 164.12, 166.58 (2 s,

C=O und C-6); — MS: m/z (%) = 212 [M^+] (2); 155 (4) [$\text{M}^+ - \text{tBu}$]; 127 (50); 126 (24); 111 (30); 98 (32); 97 (21); 83 (36); 57 (26); 55 (35); 43 (100); 41 (42); 39 (24); 29 (28); 27 (25).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (212.3) Ber. C 67.89 H 9.50 Gef. C 67.44 H 9.63

(2*R*)-2-*tert*-Butyl-6-methyl-5-pentyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**5**): Analog zur Herstellung des Dioxinons **3** wurden 4.3 g Dioxanon **1** (25 mmol) mit 3.9 ml Diisopropylamin (28 mmol), 19.3 ml BuLi (28 mmol, 1.45 M in Hexan) und 4.2 ml Valeraldehyd (40 mmol) umgesetzt [Rohausb. 5.7 g, 89%, Gemisch von zwei Aldolprodukten, epimer bezüglich C(1'), Verhältnis 5:1]. — Nach Mesylierung mit 2.7 ml Methansulfonsäurechlorid (35 mmol; 45 min, Raumtemp.) und anschließender Eliminierung (30 h) mit 4.9 ml Triethylamin (35 mmol) erhielt man nach Destillation ($120^\circ\text{C}/0.01$ Torr) ein *E/Z*-Gemisch des Dioxanons **1** ($\text{R} = \text{Butyl}$) im Verhältnis von 5:1 als farbloses Öl (3.96 g, 66% bezüglich Dioxanon **1**). Dieses wurde wie in AAV 1 beschrieben mit 150 mg Pd/C (10proz.) zum Dioxinon **5** umgesetzt. Nach Destillation ($120^\circ\text{C}/0.05$ Torr) wurden 2.77 g der Verbindung **5** (46% bezüglich **1**) isoliert. — $[\alpha]_{\text{D}} = -192$ ($c = 1.68$ in CHCl_3). — IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3000 \text{ cm}^{-1}$ (m); 2960 (m); 2930 (m); 2870 (m); 1720 (s); 1635 (s); 1480 (m); 1395 (s); 1350 (m); 1190 (m); 1150 (s); 1080 (m). — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.87$ – 0.92 (m, 3H, 4'- CH_3); 1.04 (s, 9H, *tert*-Butyl); 1.25–1.49 (m, 6H, 2'- H_2 bis 4'- H_2); 2.03 (s, 3H, 6- CH_3); 2.09–2.19 (m, 1H, $1'\text{-H}_b$); 2.29–2.39 (m, 1H, $1'\text{-H}_a$); 4.94 (s, 1H, OCHO). — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 14.05$ (q, 4'- CH_3); 16.77 (q, 6- CH_3); 22.53 (t, C-4'); 24.02 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 25.41; 29.10; 31.56 (3 t, C-1' bis C-3'); 34.25 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 104.82 (d, OCHO); 107.58 (s, C-5); 164.12, 166.39 (2 s, C=O und C-6). — MS: m/z (%) = 240 (<0.5) [M^+]; 183 (4) [$\text{M}^+ - \text{tBu}$]; 155 (34); 139 (11); 126 (54); 112 (31); 111 (33); 97 (22); 84 (24); 71 (19); 69 (11); 57 (27); 55 (37); 43 (100); 41 (50); 39 (18); 29 (33).

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (240.3) Ber. C 69.96 H 10.07 Gef. C 69.69 H 10.34

(2*R*)-2-*tert*-Butyl-6-methyl-5-(*p*-trifluormethylbenzyl)-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**6**): Analog zur Herstellung des Dioxinons **3** wurden 4.3 g Dioxanon **1** (25 mmol) mit 4.9 ml Diisopropylamin (28 mmol), 18.7 ml BuLi (28 mmol, 1.5 M in Hexan) und 3.5 ml *p*-Trifluormethylbenzaldehyd (28 mmol) umgesetzt [Rohausb. 8.04 g, 93%, Gemisch von zwei Aldolprodukten, epimer bezüglich C(1'), Verhältnis 3:2]. — Nach Mesylierung mit 2.7 ml (35 mmol) Methansulfonsäurechlorid (12 h, Raumtemp.) und anschließender Eliminierung mit 4.9 ml (45 mmol) Triethylamin (36 h) erhielt man einen hellgelben Feststoff (6.4 g), der ein *E/Z*-Gemisch des Dioxanons **1** ($\text{R} = p\text{-F}_3\text{C-C}_6\text{H}_4$) im Verhältnis von 4:1 darstellte. Zur Entfernung des ebenfalls entstandenen Chlorides wurde dieser Feststoff in 50 ml Benzol gelöst, mit 0.75 ml DBU (5 mmol) versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wurde dieser Ansatz mit 70 ml Ether verdünnt, mit 3 N HCl extrahiert, die organische Phase getrocknet (MgSO_4), im RV eingengt und der Rückstand über Kieselgel (Hexan/Ether, 8:1) filtriert, wobei man 6.0 g eines leicht gelblichen Feststoffs erhielt (*E/Z*-Gemisch, 4:1). 2 g dieses Gemisches wurden in 30 ml Essigester (frisch über CaH_2 destilliert) gelöst und analog zu AAV 1 (jedoch mit 50 mg $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$, 5proz.) umgesetzt (ständige DC-Kontrolle, Hydrierung des Aromaten). Dabei erhielt man 1.95 g eines Gemisches des Dioxinons **6** und der Hydrierungsprodukte im Verhältnis von 60:40. Die Hydrolyse dieses Gemisches erfolgte ebenfalls wie in AAV 1 beschrieben (30 ml THF, 5 ml 3 N HCl), wobei man 1.15 g des Dioxinons **5** erhielt (57% bezüglich des eingesetzten *E/Z*-Gemisches), Schmp. 61 – 62°C . — $[\alpha]_{\text{D}} = -133.2$ ($c = 0.66$ in CHCl_3). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2980 \text{ cm}^{-1}$ (m); 2960 (m); 2880 (w); 1720 (s); 1640 (s); 1620 (m); 1485 (m); 1400 (s); 1330 (s); 1160 (s); 1140 (s); 1125 (s); 1070 (s); 1015 (m); 840 (m); 795 (m). — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.05$ (s, 9H, *tert*-Butyl); 2.07 (s, 3H, 6- CH_3); 3.52 (d, 1H, $J = 15.7$, $1'\text{-H}_2$); 3.76 (d, 1H, $J = 15.7$,

(2R)-5-Alkyl-2-tert-butyl-6-methyl-4H-1,3-dioxin-4-one

1'-H₂); 5.01 (s, 1H, OCHO); 7.35 (d, 2H, *J* = 8.1, arom. CH); 7.53 (d, 2H, *J* = 8.1, arom. CH). — ¹³C-NMR: δ = 17.27 (q, 6-CH₃); 23.98 [q, C(CH₃)₃]; 30.81 (t, C-1'), 34.32 [s, C(CH₃)₃]; 105.15 (d, OCHO); 106.10 (s, C-5); 124.27 (q, *J*_{CF} = 271.9, CF₃); 125.50 (dq, *J*_{CF} = 3.8, CH, arom.); 128.68 (q, *J*_{CF} = 32.4, C, arom.); 128.51 (d, CH, arom.); 143.86 (s, arom. C); 163.97, 168.31 (2 s, C-6 und C=O). — MS: *m/z* (%) = 328 [M⁺] (14); 243 (32); 242 (22); 199 (64); 173 (30); 159 (14); 145 (15); 57 (14); 43 (100); 41 (16).

C₁₇H₁₉F₃O₃ (328.3) Ber. C 62.19 H 5.83 Gef. C 61.90 H 5.59

(2R*,5S*)-2-tert-Butyl-5,6,6-trimethyl-1,3-dioxan-4-on (*rac-7*): Nach AAV 2 wurden 970 mg des Dioxinons *rac-2* (5.3 mmol) mit 19.8 ml MeLi (31.8 mmol, 1.6 M in Et₂O), 3.0 g CuI (15.9 mmol) und 1.95 ml F₃B-OEt₂ (15.9 mmol) umgesetzt. Die Reaktion erfolgte innerhalb von 2 h bei -78 °C (DC-Kontrolle). Dann wurde wie in AAV 2 beschrieben aufgearbeitet; Rohprodukt: gelbliches Öl Gemisch der zwei Epimeren bezüglich C(5), Verhältnis 3:1. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ether, 15:1) wurden 795 mg (75%) dieses Gemisches als farbloses Öl isoliert. Für eine Verbesserung des Diastereoisomerenverhältnisses wurde wie in AAV 5 weitergearbeitet: 0.65 ml (4.5 mmol) Diisopropylamin, 3 ml BuLi (4.5 mmol, 1.5 M in Hexan), in 20 ml THF, nach Zugabe von 3 ml ges. NH₄Cl-Lsg. 30 min rühren bei -78 °C, Ausb. 780 mg (74%), Epimerengemisch bezüglich C(5), Verhältnis 15:1. Nach Kieselgelfiltration (Hexan/Ether, 10:1) und Umkristallisation aus Hexan konnte das Hauptdiastereoisomere *rac-7* rein isoliert werden (665 mg, 64%); Schmp. 60–61 °C. — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2980 cm⁻¹ (s); 2940 (m); 2880 (m); 1740 (s); 1485 (m); 1415 (m); 1365 (s); 1240 (m); 1220 (s); 1160 (m); 1095 (s); 980 (s). — ¹H-NMR: δ = 0.96 (s, 9H, *tert*-Butyl); 1.13, 1.35 (2 s, 6H, 2 6-CH₃); 1.19 (d, 3H, *J* = 6.9, 5-CH₃); 2.73 (dq, 1H, *J*₁ = 0.6, *J*₂ = 6.9, 5-H); 5.03 (d, 1H, *J* = 0.7, OCHO). — ¹³C-NMR: δ = 10.80 (q, 5-CH₃); 24.01 [q, C(CH₃)₃]; 24.92, 26.28 (2 q, 2 6-CH₃); 34.35 [s, C(CH₃)₃]; 44.05 (d, C-5); 76.60 (s, C-6); 101.36 (d, OCHO); 173.29 (s, C=O). — MS: *m/z* (%) = 199 (<3) [M⁺ - 1]; 143 (29); 97 (99); 71 (27); 70 (100); 59 (52); 57 (59); 56 (26); 55 (41); 43 (57); 41 (47); 39 (20); 29 (27); 18 (44); 17 (16); 15 (14).

C₁₁H₂₀O₃ (200.3) Ber. C 65.97 H 10.07 Gef. C 65.57 H 10.19

(2R*,5S*,6S*)-2-tert-Butyl-6-butyl-5,6-dimethyl-1,3-dioxan-4-on (*rac-8*): Nach AAV 3 wurde 1.35 g des Dioxinons *rac-2* (7.3 mmol) mit 3.5 g CuI (18.3 mmol), 24.5 ml BuLi (36.6 mmol, 1.5 M in Hexan) und 1.0 ml F₃B-OEt₂ (8.3 mmol) umgesetzt. Die Reaktion wurde 1 h bei -78 °C und 4 h zwischen -50 und -60 °C durchgeführt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde wie in AAV 2 beschrieben aufgearbeitet; Rohprodukt: gelbliches Öl, Gemisch der zwei Epimeren bezüglich C(5), Verhältnis 3:1. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ether, 15:1) wurden 1.32 g (74%) dieses Gemisches als farbloses Pulver isoliert. Für eine Verbesserung des Diastereoisomerenverhältnisses wurde wie in AAV 5 weitergearbeitet: 0.85 ml (6 mmol) Diisopropylamin, 4 ml BuLi (6 mmol, 1.5 M in Hexan), in 20 ml THF, nach Zugabe von 3 ml ges. NH₄Cl-Lösung 30 min rühren bei -78 °C, Ausb. 1.26 g (71%), Epimerengemisch bezüglich C(5), Verhältnis 12:1. Das Hauptdiastereoisomere *rac-8* konnte nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ether, 15:1) rein erhalten werden (1.01 g, 57%); Schmp. 34.5–35.5 °C. — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2980 cm⁻¹ (s); 2960 (s); 2940 (s); 2880 (m); 1750 (s); 1485 (m); 1390 (m); 1365 (s); 1240 (m); 1225 (s); 1210 (s); 1160 (m); 1105 (s); 980 (s); 940 (m). — ¹H-NMR: δ = 0.90–0.95 (m, 3H, 3'-CH₃); 0.96 (s, 9H, *tert*-Butyl); 1.07 (s, 3H, 6-CH₃); 1.17 (d, 3H, *J* = 6.8, 5-CH₃); 1.29–1.43, 1.58–1.66 (2 m, 6H, 3 CH₂); 2.80 (q, 1H, *J* = 6.8, 5-H); 5.03 (d, 1H, *J* = 0.7, OCHO). — ¹³C-NMR: δ = 10.60, 14.02 (2 q, 5-CH₃ und 3'-CH₃); 22.98 (t, CH₂); 23.08 (q, 6-CH₃); 24.02 [q, C(CH₃)₃]; 25.25 (t, CH₂); 34.57 [s, C(CH₃)₃]; 38.70 (t, CH₂); 42.70

(d, C-5); 78.37 (s, C-6); 101.77 (d, OCHO); 173.58 (s, C=O). — MS: *m/z* (%) = 243 (2.9) [M⁺ + 1]; 185 (46); 157 (29); 139 (47); 112 (39); 111 (93); 101 (29); 99 (83); 83 (36); 71 (35); 70 (73); 69 (68); 57 (65); 56 (38); 55 (51); 43 (100); 41 (67); 39 (22); 29 (56); 27 (30); 18 (23); 15 (11).

C₁₄H₂₆O₃ (242.3) Ber. C 69.38 H 10.81 Gef. C 69.22 H 10.49

(2R*,5S*,6R*)-2-tert-Butyl-5,6-dimethyl-6-phenyl-1,3-dioxan-4-on (*rac-9*): Nach AAV 4 wurde 920 g des Dioxinons *rac-2* (5 mmol) mit 16.7 ml Phenyllithium (30 mmol, 1.8 M in Ether/Benzol), 2.85 g CuI (15.5 mmol), und 1.8 ml F₃B-OEt₂ (15 mmol) umgesetzt (2 h, -78 °C). Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde wie in AAV 2 beschrieben aufgearbeitet; Rohprodukt: leicht gelblicher Feststoff, Gemisch der zwei Epimeren bezüglich C(5), Verhältnis 5:2, geringe Mengen *tert*-Butyl-phenyl-methanol). Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ether, 15:1) wurden 1.06 g (81%) dieses Gemisches als gelbes Öl isoliert. Für eine Verbesserung des Diastereoisomerenverhältnisses wurde wie in AAV 5 weitergearbeitet: 0.63 ml (4.5 mmol) Diisopropylamin, 3 ml BuLi (4.5 mmol, 1.5 M in Hexan), in 20 ml THF, nach Zugabe von 3 ml ges. NH₄Cl-Lsg. 30 min rühren bei -78 °C, Ausb. 965 mg (73%), Epimerengemisch bezüglich C(5), Verhältnis 9:1. Nach Kieselgelfiltration (Hexan/Ether, 10:1) und zweimaliger Umkristallisation aus Hexan konnte das Hauptdiastereoisomere *rac-9* rein erhalten werden (628 mg, 48%); Schmp. 89–90 °C. — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3090 cm⁻¹ (w); 3020 (w); 2980 (m); 2960 (m); 2870 (m); 1770 (s); 1745 (sh); 1600 (w); 1495 (m); 1485 (m); 1405 (m); 1385 (m); 1235 (s); 1210 (s); 1090 (s); 990 (s); 765 (s); 700 (s). — ¹H-NMR: δ = 1.01 (s, 9H, *tert*-Butyl); 1.29 (d, 3H, *J* = 6.8, 5-CH₃); 1.49 (s, 3H, 6-CH₃); 3.18 (q, 1H, *J* = 6.8, 5-H); 5.15 (d, 1H, *J* = 0.6, OCHO); 7.29–7.43 (m, 5H, arom. CH). — ¹³C-NMR: δ = 11.49 (q, 5-CH₃); 24.08 [q, C(CH₃)₃]; 25.15 (q, 6-CH₃); 34.90 [s, C(CH₃)₃]; 43.63 (d, C-5); 79.60 (s, C-6); 103.00 (d, OCHO); 125.47, 127.94, 128.55 (3 d, arom. CH); 144.25 (s, arom. C); 172.80 (s, C=O). — MS: *m/z* (%) = 263 (<3) [M⁺ + 1]; 205 (28); 177 (30); 159 (50); 132 (100); 131 (56); 121 (97); 117 (55); 105 (34); 91 (38); 77 (21); 57 (62); 56 (31); 55 (41); 43 (47); 41 (27); 39 (17); 29 (30); 18 (14).

C₁₆H₂₂O₃ (262.4) Ber. C 73.25 H 8.45 Gef. C 72.97 H 8.30

(2R,5S)-2-tert-Butyl-5-ethyl-6,6-dimethyl-1,3-dioxan-4-on (10): Nach AAV 2 wurde 990 mg des Dioxinons 3 (5 mmol) mit 15.6 ml MeLi (25 mmol, 1.6 M in Et₂O), 2.37 g CuI (12.5 mmol), und 1.5 ml F₃B-OEt₂ (12.5 mmol) umgesetzt. (2 h, -78 °C). Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde wie in AAV 2 beschrieben aufgearbeitet; Rohprodukt: gelbliches Öl, Gemisch der zwei C(5) Epimeren, Verhältnis 1:1. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ether, 15:1) wurden 899 mg (84%) dieses Gemisches als farbloses Öl isoliert. Für eine Verbesserung des Diastereoisomerenverhältnisses wurde wie in AAV 5 weitergearbeitet: 0.63 ml (4.5 mmol) Diisopropylamin, 3 ml BuLi (4.5 mmol, 1.5 M in Hexan), in 20 ml THF, 30 min rühren bei -78 °C nach Zugabe von 3 ml ges. NH₄Cl-Lsg., Ausb. 877 mg (82%), Epimerengemisch bezüglich C(5), Verhältnis 8:1. Nach Kieselgelfiltration (Hexan/Ether, 20:1) und zweimaliger Umkristallisation aus Hexan wurde das Hauptdiastereoisomere 10 rein isoliert (551 mg, 52%); Schmp. 36.5–37.5 °C. — [α]_D = -1.65 (c = 1.75 in CHCl₃). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2980 cm⁻¹ (s); 2940 (m); 2880 (m); 1700 (s); 1485 (m); 1390 (m), 1375 (s); 1250 (m); 1210 (s); 1160 (m); 990 (s); 970 (s); 900 (m); 870 (m); 740 (m). — ¹H-NMR: δ = 0.96 (s, 9H, *tert*-Butyl); 1.08 (t, 3H, *J* = 7.3, 1'-CH₃); 1.11, 1.36 (2 s, 6H, 2 6-CH₃); 1.29–1.42 (m, 1H, 1'-H₃); 1.76–1.91 (m, 1H, 1'-H₂); 2.43 (dd, 1H, *J*₁ = 2.2, *J*₂ = 10.1, 5-H); 5.05 (d, 1H, *J* = 0.7, OCHO). — ¹³C-NMR: δ = 13.72 (q, 1'-CH₃); 19.49 (t, C-1'); 24.03 [q, C(CH₃)₃]; 24.98, 26.35 (2 q, 2 6-CH₃); 34.32 [s, C(CH₃)₃]; 51.88 (d, C-5); 76.75 (s, C-6); 101.22 (d, OCHO); 172.40 (s, C=O). —

MS: m/z (%) = 215 (2.8) [$M^+ + 1$]; 157 (20); 111 (100); 87 (17); 84 (68); 83 (33); 71 (30); 70 (25); 69 (54); 59 (37); 57 (31); 55 (31); 43 (43); 41 (46); 39 (19); 29 (32); 27 (20); 18 (10).

$C_{12}H_{22}O_3$ (214.3) Ber. C 67.26 H 10.35 Gef. C 67.50 H 10.58

(2*R*,5*S*,6*S*)-2-*tert*-Butyl-6-butyl-5-ethyl-6-methyl-1,3-dioxan-4-on (**11**): Nach AAV 3 wurde 990 mg des Dioxinons **3** (5 mmol) mit 2.4 g CuI (12.5 mmol), 16.7 ml BuLi (25 mmol, 1.5 M in Hexan) und 0.7 ml F_3B-OEt_2 (6 mmol) umgesetzt (1 h bei $-78^\circ C$ und 4 h zwischen -50 und $-60^\circ C$). Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde wie in AAV 2 beschrieben aufgearbeitet; Rohprodukt: gelbliches Öl, Gemisch der zwei C(5)-Epimeren, Verhältnis 1:1. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ether, 15:1) wurden 1.05 g (78%) dieses Gemisches als farbloses Pulver isoliert. Umprotonierung nach AAV 5: 0.63 ml (4.5 mmol) Diisopropylamin, 3 ml BuLi (4.5 mmol, 1.5 M in Hexan), in 20 ml THF, nach Zugabe von 3 ml ges. NH_4Cl -Lösung 30 min rühren bei $-78^\circ C$, Ausb. 1.0 g (77%), Epimerengemisch bezüglich C(5), Verhältnis 10:1. Nach Kieselgelfiltration (Hexan/Ether, 10:1) wurde das Hauptdiastereoisomere **11** durch Umkristallisation aus Hexan rein isoliert (689 mg, 54%); Schmp. $59-60^\circ C$. - $[\alpha]_D = -4.7$ ($c = 1.35$ in $CHCl_3$). - IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2980$ (s); 2960 (s); 2880 (m); 1755 (s); 1745 (s); 1490 (m); 1420 (m); 1225 (s); 1210 (s); 1155 (m); 980 (s); 960 (m); 925 (m); 900 (m); 865 (m); 750 (m). - 1H -NMR: $\delta = 0.90-0.96$ (m, 3H, CH_3); 0.96 (s, 9H, *tert*-Butyl); 1.05 (s, 3H, 6- CH_3); 1.07 (t, 3H, $J = 7.3$, 1'- CH_3); 1.26-1.43, 1.59-1.67 (jeweils m, 7H, 3 CH_2 und 1'- H_a); 1.78-1.88 (m, 1H, 1'- H_b); 2.49 (dd, 1H, $J_1 = 2.0$, $J_2 = 10.1$, 5-H); 5.03 (d, 1H, $J = 0.7$, OCHO). - ^{13}C -NMR: $\delta = 13.79$, 14.02 (jeweils q, 2 CH_3 -Gruppen); 19.26 (t, CH_2); 22.98 (t, CH_2); 23.11 (q, 6- CH_3); 24.05 [q, $C(CH_3)_2$]; 25.31 (t, CH_2); 34.51 [s, $C(CH_3)_3$]; 38.63 (t, CH_2); 50.60 (d, C-5); 78.53 (s, C-6); 101.61 (d, OCHO); 172.67 (s, C=O). - MS: m/z (%) = 257 (<3) [$M^+ + 1$]; 199 (46); 171 (31); 153 (55); 126 (39); 125 (100); 113 (95); 101 (35); 87 (21); 85 (29); 84 (49); 83 (51); 71 (39); 70 (46); 69 (67); 57 (47); 56 (33); 55 (58); 43 (93); 41 (60); 39 (21); 29 (50); 27 (28).

$C_{15}H_{28}O_3$ (256.4) Ber. C 70.27 H 11.01 Gef. C 70.67 H 11.21

(2*R*,5*S*,6*R*)-2-*tert*-Butyl-5-ethyl-6-methyl-6-phenyl-1,3-dioxan-4-on (**12**): Nach AAV 4 wurden 990 mg des Dioxinons **3** (5 mmol) mit 16.7 ml Phenyllithium (30 mmol, 1.8 M in Ether/Benzol), 2.85 g CuI (15 mmol), und 1.84 ml F_3B-OEt_2 (15 mmol) umgesetzt (2 h, $-78^\circ C$). Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde wie in AAV 2 beschrieben aufgearbeitet; Rohprodukt: gelblicher Feststoff, Gemisch der zwei Epimeren bezüglich C(5), Verhältnis 2:1. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ether, 10:1) wurde 1.0 g (77%) dieses Gemisches als gelber Feststoff isoliert. Umprotonierung nach AAV 5: 0.55 ml (4 mmol) Diisopropylamin, 2.6 ml BuLi (4 mmol, 1.5 M in Hexan), in 20 ml THF, nach Zugabe von 3 ml ges. NH_4Cl -Lösung 10 min rühren bei $-85^\circ C$, Epimerengemisch bezüglich C(5), Verhältnis 5:1. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ether, 15:1), 792 mg, Verhältnis 7:1 konnte das Hauptdiastereoisomere **12** durch zweimalige Umkristallisation aus Hexan rein isoliert werden (550 mg, 40%); Schmp. $92-93^\circ C$. - $[\alpha]_D = -41.3$ ($c = 0.9$ in $CHCl_3$). - IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3060$ (w); 2980 (s); 2960 (s); 2880 (m); 1715 (s); 1690 (s); 1600 (w); 1490 (m); 1480 (m); 1400 (m); 1280 (m); 1225 (m); 1210 (s); 1090 (m); 1000 (s); 850 (m); 765 (s); 700 (s). - 1H -NMR: $\delta = 0.99$ (s, 9H, *tert*-Butyl); 1.04 (t, 3H, $J = 7.3$, 1'- CH_3); 1.48 (s, 3H, 6- CH_3); 1.42-1.52 (m, 1H, 1'- H_a); 1.88-1.98 (m, 1H, 1'- CH_b); 2.94 (dd, 1H, $J_1 = 2.3$, $J_2 = 10.2$, 5-H); 5.16 (s, 1H, OCHO); 7.29-7.43 (m, 5H, arom. CH). - ^{13}C -NMR: $\delta = 13.34$ (q, 1'- CH_3); 19.64 (t, C-1); 24.06 [q, $C(CH_3)_2$]; 25.31 (q, 6- CH_3); 34.77 [s, $C(CH_3)_3$]; 50.92 (d, C-5); 79.67 (s, C-6); 102.84 (d, OCHO); 125.63, 128.00, 128.55 (3 d, arom. CH); 144.17 (s, arom. C); 171.86 (s, C=O). - MS: m/z (%) = 275 (<3) [$M^+ - 1$]; 219 (26); 191 (13);

173 (47); 146 (75); 145 (63); 131 (69); 121 (100); 105 (50); 91 (40); 77 (22); 70 (33); 57 (49); 55 (24); 43 (45); 41 (32); 39 (16); 29 (28).

$C_{17}H_{24}O_3$ (276.4) Ber. C 73.88 H 8.75 Gef. C 74.05 H 8.98

(2*R*,5*S*)-2-*tert*-Butyl-6,6-dimethyl-5-propyl-1,3-dioxan-4-on (**13**): Nach AAV 2 wurde 1 g des Dioxinons **4** (4.7 mmol) mit 14.6 ml MeLi (23.4 mmol, 1.6 M in Et_2O), 2.37 g CuI (11.7 mmol), und 1.4 ml F_3B-OEt_2 (11.4 mmol) umgesetzt (2 h, $-78^\circ C$). Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde wie in AAV 2 beschrieben aufgearbeitet; Rohprodukt: gelbliches Öl, Gemisch der zwei Epimeren bezüglich C(5), Verhältnis 3:2. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ether, 15:1) konnten 878 mg (82%) dieses Gemisches als farbloses Öl isoliert werden. Umprotonierung nach AAV 5: 0.63 ml (4.5 mmol) Diisopropylamin, 3 ml BuLi (4.5 mmol, 1.5 M in Hexan), in 20 ml THF, nach Zugabe von 3 ml ges. NH_4Cl -Lösung 30 min rühren bei $-100^\circ C$, Ausb. 863 mg (80%), Epimerengemisch bezüglich C(5), Verhältnis 16:1. Nach Kieselgelfiltration (Hexan/Ether, 10:1) konnte das Hauptdiastereoisomere **13** durch Umkristallisation aus Hexan rein isoliert werden (643 mg, 60%), Schmp. $52-53^\circ C$. - $[\alpha]_D = +0.45$; $[\alpha]_{365} = +25.3$ ($c = 1.3$ in $CHCl_3$). - IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2980$ (s); 2960 (s); 2880 (m); 1740 (s); 1485 (m); 1410 (m); 1365 (m); 1255 (s); 1205 (s); 1090 (m); 995 (s); 970 (s); 910 (m); 835 (m); 750 (m). - 1H -NMR: $\delta = 0.96$ (s, 9H, *tert*-Butyl); 0.95 (t, 3H, $J = 7.2$, 2'- CH_3); 1.11, 1.35 (2 s, 6H, 2 6- CH_3); 1.15-1.33 (m, 2H, 2'- H_2); 1.61-1.74 (m, 1H, 1'- H_a); 1.78-1.89 (m, 1H, 1'- H_b); 2.50 (dd, 1H, $J_1 = 2.0$, $J_2 = 9.8$, 5-H); 5.05 (d, 1H, $J = 0.6$, OCHO). - ^{13}C -NMR: $\delta = 14.11$ (q, 2'- CH_3); 22.11 (t, CH_2); 24.05 [q, $C(CH_3)_2$]; 25.02, 26.29 (2 q, 2 6- CH_3); 28.33 (t, CH_2); 34.34 [s, $C(CH_3)_3$]; 49.73 (d, C-5); 76.75 (s, C-6); 101.22 (d, OCHO); 172.54 (s, C=O). - MS: m/z (%) = 229 (63) [$M^+ + 1$]; 171 (18); 143 (53); 125 (100); 98 (20); 97 (22); 87 (19); 69 (20); 57 (20); 55 (21); 43 (23); 41 (34); 39 (17); 29 (18).

$C_{13}H_{24}O_3$ (228.3) Ber. C 68.38 H 10.59 Gef. C 68.15 H 10.64

(2*R*,5*S*,6*S*)-2-*tert*-Butyl-6-butyl-6-methyl-5-propyl-1,3-dioxan-4-on (**14**): Nach AAV 3 wurde 1.0 g des Dioxinons **4** (4.7 mmol) mit 1.9 g CuI (10 mmol), 13.3 ml BuLi (20 mmol, 1.5 M in Hexan) und 0.85 ml F_3B-OEt_2 (7.0 mmol) umgesetzt (1 h bei $-78^\circ C$ und 3 h zwischen -50 und $-60^\circ C$). Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde wie in AAV 2 beschrieben aufgearbeitet; Rohprodukt: gelblicher Feststoff, Gemisch der zwei Epimeren bezüglich C(5), Verhältnis 1:1. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ether, 15:1) wurden 1.05 g (80%) dieses Gemisches als farbloses Pulver isoliert. Für eine Verbesserung des Diastereoisomeren-Verhältnisses wurde wie in AAV 5 weitergearbeitet: 0.63 ml (4.5 mmol) Diisopropylamin, 3 ml BuLi (4.5 mmol, 1.5 M in Hexan), in 20 ml THF, nach Zugabe von 3 ml ges. NH_4Cl -Lsg. 30 min rühren bei $-100^\circ C$, Ausb. 994 mg (78%), Epimerengemisch bezüglich C(5), Verhältnis 15:1. Nach Kieselgelfiltration (Hexan/Ether, 10:1) konnte das Hauptdiastereoisomere **14** durch Umkristallisation aus Hexan rein isoliert werden (789 mg, 62%); Schmp. $61-62^\circ C$. - $[\alpha]_D = -7.5$ ($c = 1.8$ in $CHCl_3$). - IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2980$ (s); 2960 (s); 2880 (m); 1755 (s); 1745 (s); 1485 (m); 1420 (m); 1250 (s); 1210 (s); 1095 (m); 985 (s); 955 (m); 905 (m). - 1H -NMR: $\delta = 0.90-0.99$ (m, 6H, 2 CH_3); 0.96 (s, 9H, *tert*-Butyl); 1.05 (s, 3H, 6- CH_3); 1.11-1.46, 1.55-1.75 (2 m, 9H, 4 \times CH_2 und 1'- H_a); 1.80-1.88 (m, 1H, 1'- H_b); 2.58 (dd, 1H, $J_1 = 1.5$, $J_2 = 10.0$, 5-H); 5.03 (s, 1H, OCHO). - ^{13}C -NMR: $\delta = 14.05$, 14.17 (2 q, 2 \times CH_3); 22.17 (t, CH_2); 22.98 (t, CH_2); 23.18 (q, 6- CH_3); 24.05 [q, $C(CH_3)_2$]; 25.30 (t, CH_2); 28.13 (t, CH_2); 34.54 [s, $C(CH_3)_3$]; 38.59 (t, CH_2); 48.39 (d, C-5); 78.51 (s, C-6); 101.61 (d, OCHO); 172.81 (s, C=O). - MS: m/z (%) = 271 (<3) [$M^+ + 1$]; 213 (46); 185 (32); 167 (55); 140 (44); 139 (88); 127 (95); 101 (37); 97 (26); 85 (44); 84 (48); 83 (78); 71 (22); 70 (38); 69

(2R)-5-Alkyl-2-tert-butyl-6-methyl-4H-1,3-dioxin-4-one

(58); 57 (68); 56 (42); 55 (91); 43 (100); 41 (65); 39 (16); 29 (43); 27 (23).

C₁₆H₃₀O₃ (270.4) Ber. C 71.07 H 11.18 Gef. C 70.91 H 11.40

(2R,5S)-2-tert-Butyl-6,6-dimethyl-5-(p-trifluormethylbenzyl)-1,3-dioxan-4-on (15): Nach AAV 2 wurden 492 mg des Dioxinons 6 (1.5 mmol) mit 4.8 ml MeLi (7.6 mmol, 1.6 M in Et₂O), 722 g CuI (3.8 mmol), und 0.45 ml F₃B-OEt₂ (3.8 mmol) umgesetzt (2 h, -78 °C). Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde wie in AAV 2 beschrieben aufgearbeitet; Rohprodukt: gelblicher Feststoff, Gemisch der zwei Epimeren bezüglich C(5), Verhältnis 1:1. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ether, 15:1) wurden 371 mg (72%) dieses Gemisches als farbloses Pulver isoliert. Für eine Verbesserung des Diastereoisomerenverhältnisses wurde wie in AAV 5 weitergearbeitet: 0.2 ml (1.5 mmol) Diisopropylamin, 1 ml BuLi (1.5 mmol, 1.5 M in Hexan), in 20 ml THF (dunkelrote Lösung), nach Zugabe von 3 ml ges. NH₄Cl-Lösung 30 min rühren bei -100 °C, Ausb. 340 mg (66%), als Epimerengemisch bezüglich C(5), Verhältnis 2:1. Das Hauptdiastereoisomere 15 konnte nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ether, 15:1) rein erhalten werden (180 mg, 35%); Schmp. 106–107 °C. - [α]_D = +30.3 (c = 0.6 in CHCl₃). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2980 cm⁻¹ (m); 2960 (m); 2880 (w); 1755 (s); 1740 (s); 1620 (m); 1485 (m); 1370 (m); 1330 (s); 1250 (s); 1165 (s); 1135 (s); 1110 (s); 1070 (s); 1025 (s); 975 (s); 825 (m); 810 (m). - ¹H-NMR: δ = 0.95 (s, 9H, tert-Butyl); 1.23, 1.41 (2 s, 6H, 2 6-CH₃); 2.64 (dd, 1H, J₁ = 3.0, J₂ = 14.0, 1'-H_a); 2.85 (ddd, 1H, J₁ = 0.6, J₂ = 3.1, J₃ = 9.3, 5-H); 3.28 (dd, 1H, J₁ = 9.3, J₂ = 14.0, 1'-H_a); 5.03 (d, 1H, J = 0.7, OCHO); 7.43 (d, 2H, J = 8.0, arom. CH); 7.54 (d, 2H, J = 8.0, arom. CH). - ¹³C-NMR: δ = 23.98 [q, C(CH₃)₂]; 25.10, 26.44 (2 q, 2 6-CH₃); 31.86 (t, C-1'); 34.35 [s, C(CH₃)₂]; 52.27 (d, C-5); 76.84 (s, C-6); 101.42 (d, OCHO); 124.21 (q, J_{CF} = 272, CF₃); 125.43 (dq, J_{CF} = 3.8, CH, arom.); 128.92 (q, J_{CF} = 32.5, C, arom.); 129.51 (d, CH, arom.); 143.90 (s, arom. C); 171.64 (s, C=O). - MS: m/z (%) = 345 (7) [M⁺]; 287 (20); 259 (32); 258 (47); 241 (100); 214 (56); 213 (88); 199 (76); 159 (72); 144 (32); 99 (14); 87 (19); 83 (42); 59 (20); 57 (32); 43 (26); 41 (24).

C₁₈H₂₃F₃O₃ (344.4) Ber. C 62.78 H 6.73 Gef. C 62.88 H 6.92

(2S*,3R*)-3-Hydroxy-2-methyl-3-phenylbutansäure (rac-16): Die Hydrolyse von 200 mg des Dioxanons rac-9 (0.76 mmol) ergab nach AAV 6 (10 d bei Raumtemp., 10 d bei 30 °C) 138 mg des Hydroxycarbonsäure rac-16 (93%) als farbloses Pulver; Schmp. 64–65 °C. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3440 cm⁻¹ (br, OH); 3500–2500 (br, COOH); 3000 (s); 2980 (s); 2880 (m); 1715 (s); 1600 (w); 1580 (w); 1495 (m); 1460 (m); 1445 (m); 1385 (s); 1180 (s); 1070 (m); 930 (m); 765 (m); 705 (s); 680 (m). - ¹H-NMR: δ = 1.27 (d, 3H, J = 7.1, 2-CH₃); 1.46 (s, 3H, 3-CH₃); 3.00 (q, 1H, J = 7.1, 2-H); 7.21–7.33 (m, 3H, arom. CH); 7.38–7.42 (m, 2H, arom. CH). - ¹³C-NMR: δ = 12.53 (q, 2-CH₃); 26.16 (q, 3-CH₃); 48.50 (d, C-2); 74.91 (s, C-3); 124.73, 127.12, 128.29 (3 d, arom. CH); 146.77 (s, arom. C); 180.87 (s, COOH). - MS: m/z (%) = 177 (25) [M⁺ - 17]; 122 (11); 121 (100); 105 (29); 77 (20); 51 (10); 43 (82).

C₁₁H₁₄O₃ (194.2) Ber. C 68.02 H 7.27 Gef. C 68.10 H 7.30

(2S)-2-(1'-Hydroxy-1'-methylethyl)pentansäure (17): Die Hydrolyse von 200 mg des Dioxanons 13 (0.87 mmol) ergab nach AAV 6 (3 d bei Raumtemp.) 120 mg der Hydroxycarbonsäure 17 (85%) als farbloses Pulver; Schmp. 38–39 °C. - [α]_D = +2.8, [α]₃₆₅ = +20.4 (c = 2.05 in Ethanol). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3450 cm⁻¹ (br, OH); 3500–2500 (br, COOH); 2960 (s); 2940 (s); 2880 (m); 1710 (s); 1470 (m); 1385 (m); 1250 (m); 1205 (m); 1050 (m); 945 (m); 905 (m). - ¹H-NMR: δ = 0.94 (t, 3H, J = 7.2, CH₃-CH₂); 1.27, 1.32 (2 s, 6H, 2 1'-CH₃); 1.25–1.63 (m, 3H, CH₂-CH₂ und 3-H_a); 1.68–1.81 (m, 1H, 3-CH_b); 2.42 (dd, 1H, J₁ = 3.5, J₂ = 11.3, 2-H). - ¹³C-NMR: δ = 13.98 (q, CH₂-CH₃); 21.30 (t, CH₃); 26.48, 29.12 (2 q, 2 1'-CH₃); 29.68

(t, CH₂); 55.74 (d, 2-H); 71.49 (s, C-3); 180.62 (s, COOH). - MS: m/z (%) = 161 (9) [M⁺ + 1]; 145 (16); 143 (41); 127 (33); 102 (22); 85 (29); 84 (32); 73 (67); 59 (100); 55 (40); 43 (73); 41 (23).

C₈H₁₆O₃ (160.2) Ber. C 59.98 H 10.07 Gef. C 60.08 H 9.76

(2S,3S)-3-Hydroxy-3-methyl-2-propylheptansäure (18): Die Hydrolyse von 202 mg des Dioxanons 14 (0.75 mmol) ergab nach AAV 6 (2 d bei Raumtemp.) 142 mg der Hydroxycarbonsäure 18 (94%) als farblose Kristalle; Schmp. 54–55 °C. - [α]_D = +2.2 (c = 0.6 in Ethanol). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3540 cm⁻¹ (m); 3520 (m); 3500–2500 (br, COOH); 3000 (s); 2960 (s); 2940 (s); 2880 (m); 1710 (sh); 1690 (s); 1470 (m); 1305 (m); 1290 (m); 1255 (s); 1245 (s); 1220 (s); 1035 (m); 960 (s). δ = ¹H-NMR: 0.88–0.93 (m, 3H, 6-CH₃); 0.95 (t, 3H, J = 7.4, 2'-CH₃); 1.21 (s, 3H, 3-CH₃); 1.25–1.56 (m, 9H, 4 CH₂ und 2'-H_a); 1.70–1.77 (m, 1H, 2'-H_b); 2.48 (dd, 1H, J₁ = 3.2, J₂ = 11.3, 2-H). - ¹³C-NMR: δ = 14.02 (q, 6-CH₃ und 2'-CH₃); 21.30 (t, CH₂); 23.15 (t, CH₂); 23.47 (q, 3-CH₃); 25.90 (t, CH₂); 29.43 (t, CH₂); 41.76 (t, CH₂); 54.00 (d, C-2); 73.49 (s, C-3); 180.61 (s, COOH). - MS: m/z (%) = 185 (16) [M⁺ - 17]; 145 (22); 127 (52); 101 (61); 85 (31); 73 (23); 57 (23); 55 (38); 45 (28); 43 (100); 41 (29); 29 (28); 27 (26); 18 (29).

C₁₁H₂₂O₃ (202.3) Ber. C 65.31 H 10.96 Gef. C 65.37 H 10.84

CAS-Registry-Nummern

2: 129096-99-7 / (rac)-2: 128973-52-4 / (rac)-2 (5-Methylen-Isomer): 128973-66-0 / 3: 128973-53-5 / 4: 128973-54-6 / 5: 128973-55-7 / 6: 128973-56-8 / (rac)-7: 129097-00-3 / (rac)-8: 128973-57-9 / (rac)-9: 128973-58-0 / 10: 128973-59-1 / 11: 128973-60-4 / 12: 128999-65-5 / 13: 128973-61-5 / 14: 128973-62-6 / 15: 128973-63-7 / (rac)-16: 85312-81-8 / 17: 128973-64-8 / 18: 128973-65-9 / Me₂CuLi: 15681-48-8 / Bu₂CuLi: 24406-16-4 / Ph₂CuLi: 23402-69-9 / Acetaldehyd: 75-07-0 / Methylacrylat: 96-33-3 / Pivalaldehyd: 630-19-3

¹⁾ W. Amberg, Teil der *Dissertation*, Nr. 9148, ETH, Zürich, 1990.

²⁾ ^{2a)} D. Seebach, J. Zimmermann, *Helv. Chim. Acta* **69** (1986) 1147. - ^{2b)} J. Zimmermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **70** (1987) 1104. - ^{2c)} Y. Noda, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **70** (1987) 2137.

³⁾ Untersuchungen über die Reaktivität und den Einsatz für Synthesen des achiralen 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxan-4-ons siehe: R. K. Boeckmann, A. J. Thomas, *J. Org. Chem.* **47** (1982) 2823.

⁴⁾ D. Seebach, U. Mißlitz, P. Uhlmann, *Angew. Chem.* **101** (1989) 484; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **28** (1989) 472.

⁵⁾ D. Seebach, J. Zimmermann, U. Gysel, R. Ziegler, T. Ha, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 4763.

⁶⁾ M. Sato, K. Sekiguchi, C. Kaneko, *Chem. Lett.* **1985**, 1057. - M. Demuth, A. Palomer, H.-D. Sluma, A. K. Dey, C. Krüger, Y.-H. Tsay, *Angew. Chem.* **98** (1986) 1093; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 1117. - J. D. Winkler, K. E. Henegar, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 2850.

⁷⁾ M. Braun, *Angew. Chem.* **99** (1987) 24; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26** (1987) 24. - M. Braun in *Advances in Carbanion Chemistry* (V. Snieckus, Hrsg.), JAI Press, Greenwich 1990 (im Druck).

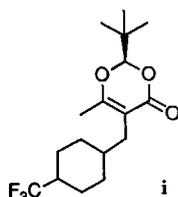
⁸⁾ Bei größeren Ansätzen tritt im Verlauf der Reaktion von 1 mit NBS teilweise Racemisierung auf, so daß die berichtete Ausbeute (siehe Lit. ^{2b)}) von ca. 60% nicht erreicht werden kann. Sorgfältige Optimierung mit Entfernung von Spuren von HBr führte zu reproduzierbaren Ausbeuten von 43% im 170-mmol-Maßstab. (U. Gysel, bisher unveröffentlichte Ergebnisse, ETH-Zürich, 1988–1990).

⁹⁾ W. Amberg, D. Seebach, *Chem. Ber.* **123** (1990) 2413 (voransthende Arbeit).

¹⁰⁾ Die Benzylidenverbindung I (R = C₆H₅) konnte auch mit anderen heterogenen Metallkatalysatoren nicht isomerisiert werden, da ausschließlich die Doppelbindung hydriert wurde. Andere Übergangsmetallverbindungen wie RuCl₂(PPh₃)₃ oder RuCl₃ führten in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen zur Zersetzung des Eduktes, oder es konnte keine Umsetzung

beobachtet werden: S. G. Davies, *Organotransition Metal Chemistry: Applications to Organic Synthesis*, S. 266, Pergamon Press, Oxford, 1982. — H. Frauenrath, J. Runsink, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 2707. — P. A. Grieco, M. Nishizawa, N. Marinovic, W. J. Ehmman, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 7102. — J. Andrieux, D. H. R. Barton, H. Patin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 359.

- ¹¹⁾ In Gegenwart von geringen Mengen HOAc wurde mit Rh/Al₂O₃/H₂ der Aromat ohne Verlust von Fluoratomen hydriert, wobei die exocyclische Doppelbindung zum Teil ebenfalls hydriert, zum Teil in den Ring verschoben wurde. Das als nicht getrenntes Diastereoisomerengemisch (7:1) anfallende Cyclohexylmethyl-Derivat **i** war flüssig, wobei das Hauptdiastereoisomere folgende NMR-Spektren liefert: ¹H-NMR: δ = 1.04 (s, 9H, *tert*-Butyl); 0.91–2.03 (m, 10H, Cyclohexyl); 2.05 (s, 3H, 6-CH₃); 2.13 (dd, 1H, *J*₁ = 8.2, *J*₂ = 14.0, 1'-H_a); 2.46 (dd, 1H, *J*₁ = 6.6, *J*₂ = 14.1, 1'-H_b); 4.94 (s, 1H, OCHO). — ¹³C-NMR: δ = 17.09 (q, 6-CH₃); 21.11 (t, CH₂-Cyclohexyl); 24.02 [q, C(CH₃)₃]; 27.65, 28.33, 28.73 (jeweils t, CH₂-Cyclohexyl und C-1'); 33.37 (d, CH-Cyclohexyl); 34.28 [s, C(CH₃)₃]; 40.16 (dq, *J*_{CF} = 25, CH-CF₃); 104.82 (d, OCHO); 106.27 (s, C-5); 128.14 (q, *J*_{CF} = 280, CF₃); 164.05, 167.03 (jew. s, C-6 und C=O). — ¹⁹F-NMR (Raumtemp.): δ = -71.95 (breites Signal, CF₃-CH); -74.38 (d, *J* = 8.0, CF-CH, Nebendiastereoisomeres); (50 °C): δ = -72.00 (d, *J* = 9.6, CF₃-CH); -74.38 (d, *J* = 8.3, CF₃-CH, Nebendiastereoisomeres).



¹²⁾ Siehe Fußnote⁹⁾ in voranstehender Arbeit (Lit.⁹⁾).

¹³⁾ H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 3849. — Idem, *Helv. Chim. Acta* **67** (1984) 413. — Varianten für die Her-

stellung von enantiomerenangereicherten 2-Methylen-3-hydroxycarbonsäuren und deren Estern wurden soeben veröffentlicht: D. Basavaiah, V. V. L. Gowriswari, P. K. S. Sarma, P. Dharma Rao, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 1621. — K. Burgess, L. D. Jennings, *J. Org. Chem.* **55** (1990) 1138.

- ¹⁴⁾ Bei der Acetalisierung erhält man ein 7:1-Diastereoisomerengemisch, was nicht nachteilig ist, da im nächsten Schritt aus dieser Verbindung das racemische Dioxinon *rac*-**2** hergestellt wird.
- ¹⁵⁾ Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **98** (1986) 945; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 947.
- ¹⁶⁾ Wie bei den Alkylden-dioxanonen bereitete unter diesen Reaktionsbedingungen das Phenylcuprat Schwierigkeiten. Im Rohprodukt der Reaktion wurden teilweise größere Mengen eines Nebenproduktes gefunden, das vermutlich auf einen Angriff am Acetalzentrum zurückzuführen ist.
- ¹⁷⁾ D. Seebach, A. K. Beck, M. Gautschi, J. Irvine, J. D. Dunitz, bisher unveröffentlichte Ergebnisse und A. K. Beck, M. Gautschi, D. Seebach, *Chimia* **44** (1990) 291.
- ¹⁸⁾ Siehe auch die NMR-Untersuchungen von 2,6-disubstituierten 1,3-Dioxan-4-onen: P. Äyräs, K. Pihlaja, *Tetrahedron* **29** (1973) 1311. — Für NMR-Untersuchungen und Konfigurationszuordnungen von 2,6,6- und 2,5,6-trisubstituierten Dioxan-4-onen siehe unseren früheren Arbeiten, Lit.^{2,5,9)}.
- ¹⁹⁾ J. Canceill, J. Gabard, J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 2653. — H. E. Zimmermann, J. English Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **76** (1954) 2294.
- ²⁰⁾ Siehe das am Ende von Abschnitt C angebrachte caveat.
- ²¹⁾ Bei allen Versuchen wird das Li-Enolat bei Trockeneis-Temperatur tropfenweise mit ges. NH₄Cl-Lösung versetzt.
- ²²⁾ Ab-initio-Berechnungen zeigen als stabilste Anordnung die Sofa-Konformation, welche in **D** gezeichnet ist: J. Zimmermann, D. Seebach, T.-K. Ha, *Helv. Chim. Acta* **71** (1988) 1143.
- ²³⁾ Diese beiden Konformeren, vor allem die Sofa-Anordnung, finden sich in Kristallstrukturen; Lit.^{5,17)}.
- ²⁴⁾ Alle Versuche, die Struktur von Dioxanon-Enolaten experimentell zu bestimmen, schlugen bisher fehl.
- ²⁵⁾ Falls die Lösung nicht homogen ist, ist weitere Zugabe von THF nötig.

[226/90]