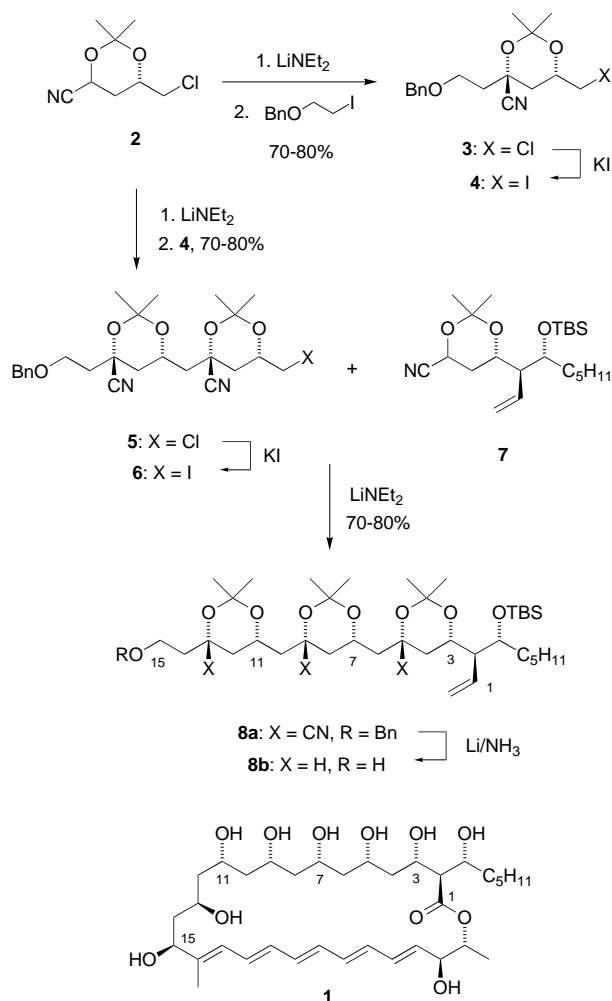


Neue Polyolsynthesen

Christoph Schneider*

Zu jeder Zeit gibt es bestimmte Naturstoffe, die aufgrund ihrer biologischen Wirkung und chemischen Struktur eine besondere Faszination auf Biologen und Chemiker ausüben. Neben den cytotoxisch wirkenden Epothilonen und Taxol sowie den Cholesterinspiegel-senkenden Squalenstatinen (Sargassosäuren) sind seit einiger Zeit zunehmend die stark fungiziden Polyenmakrolid-Antibiotica^[1] in das Rampenlicht des Interesses gerückt. Mehr als 200 Verbindungen dieser Naturstoffklasse sind bis heute bekannt, von denen Konstitution und Konfiguration erst zum Teil aufgeklärt sind. Amphotericin B und Nystatin gehören sicherlich zu den bekanntesten Verbindungen und werden in der Klinik bei systemischen Pilzinfektionen eingesetzt. Ihre biologische Aktivität beruht auf der Schädigung der Cytoplasmamembran von eukaryontischen Zellen, was zu einem Verlust an Ionen, Aminosäuren und Kohlenhydraten führt. Die chemische Struktur der Polyenmakrolid-Antibiotica besteht aus einem Polyenteil mit bis zu sieben meist konjugierten Doppelbindungen und einem Polyolteil aus bis zu neun sekundären Hydroxygruppen, die hauptsächlich in 1,3-Stellung angeordnet sind. Vom Standpunkt des Synthesechemikers aus betrachtet sind neue Strategien zum stereoselektiven Aufbau dieser Polyolstrukturen von größtem Interesse.

In der Arbeitsgruppe um S. D. Rychnovsky wurde im Laufe der letzten Jahre eine ganze Reihe neuer Synthesemethoden entwickelt, die in komplexe Totalsynthesen der Polyenmakrolid-Antibiotica Roxaticin,^[2] Roflamycin^[3] und Filipin III^[4] mündeten. Die Polyolketten aller drei Naturstoffe werden dabei durch iterative, stereoselektive Alkylierungen lithierter Cyanhydrinacetone mit nachfolgender reduktiver Decyanierung aufgebaut, wie es in Schema 1 für das Polyolgerüst von Filipin III **1** dargestellt ist. Das bifunktionelle Cyanhydrinacetoneid **2**, das durch Ruthenium/BINAP-katalysierte (BINAP = 1,1'-Binaphthyl-2,2'-diylbis(diphenylphosphan)), enantioselektive Hydrierung des entsprechenden β -Ketoesters zugänglich ist, wird mit LiNEt₂ deprotoniert und mit 1-Benzoyloxy-2-iodethan alkyliert. Das Alkylierungsprodukt **3** wird dann durch eine Finkelstein-Reaktion in das Iodid **4** überführt und in analoger Weise zur Alkylierung eines zweiten Moleküls **2** verwendet. Nach erneuter Finkelstein-



Schema 1. Synthese des C₁–C₁₅-Polyolfragments **8b** von Filipin III **1** nach Rychnovsky et al. Bn = Benzyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

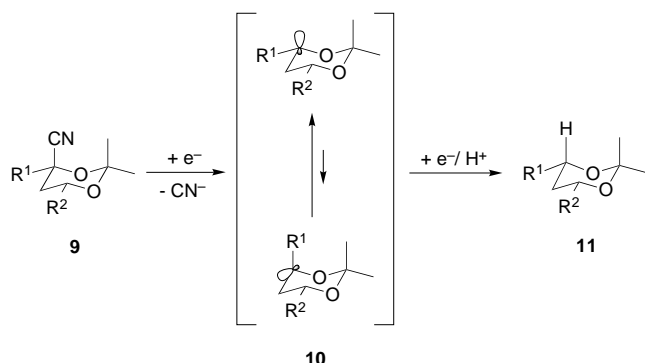
Reaktion wird das geschützte Tetraol **6** schließlich in einer dritten Alkylierungsreaktion mit dem lithiierten Cyanhydrinacetoneid **7** gekuppelt, wodurch das vollständige Polyolsegment **8** von Filipin III entsteht.

Bei allen diesen Alkylierungen werden die Produkte jeweils in guter Ausbeute (70–80 %) erhalten, wobei hochstereoselektiv jeweils die 1,3-Dioxane **9** gebildet werden, in denen die „schlanke“ CN-Gruppe die axiale Position einnimmt. Nachdem sie für die Alkylierungen ihre Funktion

[*] Dr. C. Schneider

Institut für Organische Chemie der Universität
Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen
Fax: (+49) 551 399660
E-mail: cschnei1@gwdg.de

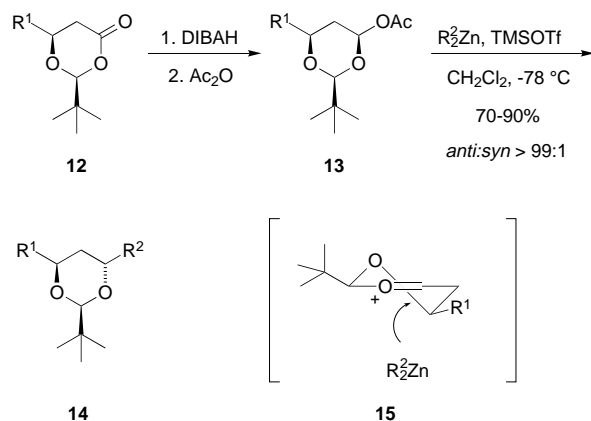
erfüllt haben, werden die drei CN-Gruppen anschließend mit Li/NH₃ unter Retention der Konfiguration entfernt, wobei jeweils 1,3-*syn*-Diolacetonide **11** erhalten werden (Schema 2).



Schema 2. Reduktive Decyanierung der Cyanhydrinacetone **9** nach Rychnovsky et al.

Kontrollexperimente ergaben jedoch, daß die reduktive Decyanierung unabhängig von der Konfiguration des Cyanhydrinacetons immer 1,3-*syn*-konfigurierte Diolacetone liefert. Die Ursache hierfür liegt darin, daß im intermediär gebildeten Radikal **10** die Konfiguration am anomeren Zentrum bevorzugt ist, in der das ungepaarte Elektron die axiale Position einnimmt. An dieser Stelle wird schließlich das durch erneuten Elektronentransfer entstandene Carbanion protoniert, so daß sich das H-Atom ebenfalls in axialer Position befindet.

Geschützte 1,3-*anti*-Diole **14** sind durch die Lewis-Säure-unterstützte Addition von Dialkylzinkverbindungen an 4-Acetoxy-1,3-dioxane **13** hochstereoselektiv zugänglich (Schema 3).^[5] Die beiden *cis*-ständigen Alkylsubstituenten



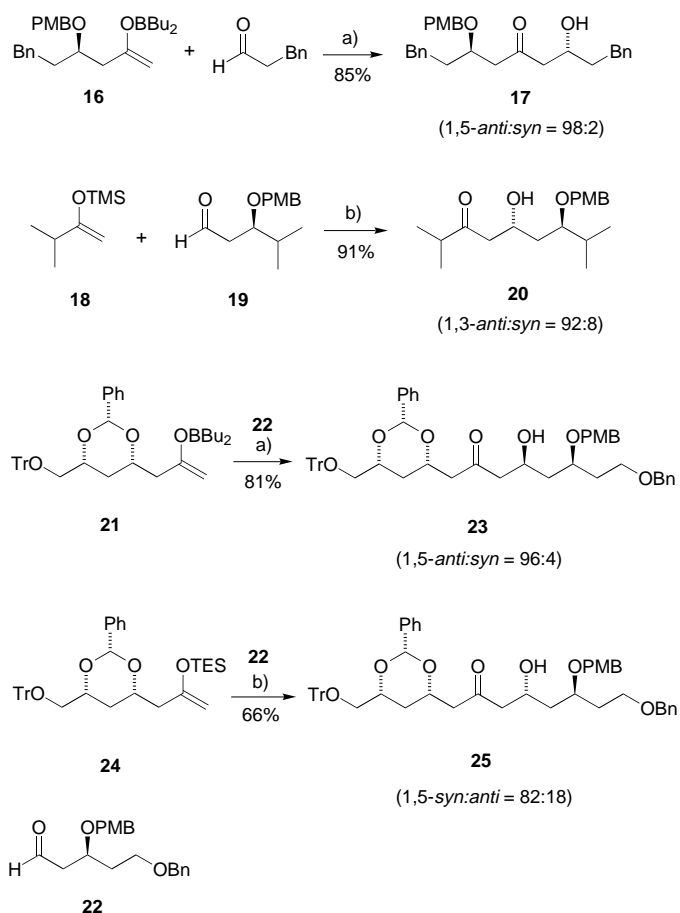
Schema 3. Herstellung der 1,3-*anti*-Diolacetale **14** durch Dialkylzinkaddition an 4-Acetoxy-1,3-dioxane **13** nach Rychnovsky et al. TMSOTf = Trimethylsilyltrifluormethansulfonat.

an den Atomen C2 und C6 fixieren das Carboxoniumion **15** in der Halbsesselkonformation, in der es vom Dialkylzinkreagens unter stereoelektronischer Kontrolle bevorzugt axial angegriffen wird. Die 4-Acetoxy-1,3-dioxane **13** lassen sich durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) und Acetylierung aus den von Seebach

eingeführten 1,3-Dioxan-4-onen **12** synthetisieren. Da Dialkylzinkverbindungen mittlerweile auf vielfältige Weise präparativ zugänglich und mit einer Reihe funktioneller Gruppen kompatibel sind, sollte sich dieses Verfahren zu einer breit anwendbaren Synthesemethode für 1,3-*anti*-Diole entwickeln.

Der kürzeste Zugang zu Polyolgerüsten ist zweifellos die Aldolreaktion. Die diastereofaciale Selektivität der Reaktion kann dabei durch β -Alkoxygruppen sowohl im Methylketon-Enolat als auch im Aldehyd gesteuert werden. Wie Untersuchungen der Arbeitsgruppen Evans^[6] und Paterson^[7] ergaben, ist die richtige Auswahl der Enolisierungsbedingungen sowie der Schutzgruppe für die β -Hydroxygruppe von entscheidender Bedeutung für einen stereokontrollierten Reaktionsverlauf.

Die Bor-Aldolreaktionen des *p*-Methoxybenzyl(PMB)-geschützten Methylketons **16** verlaufen mit ausgezeichneter 1,5-*anti*-Selektivität (Schema 4). In Fällen, in denen der

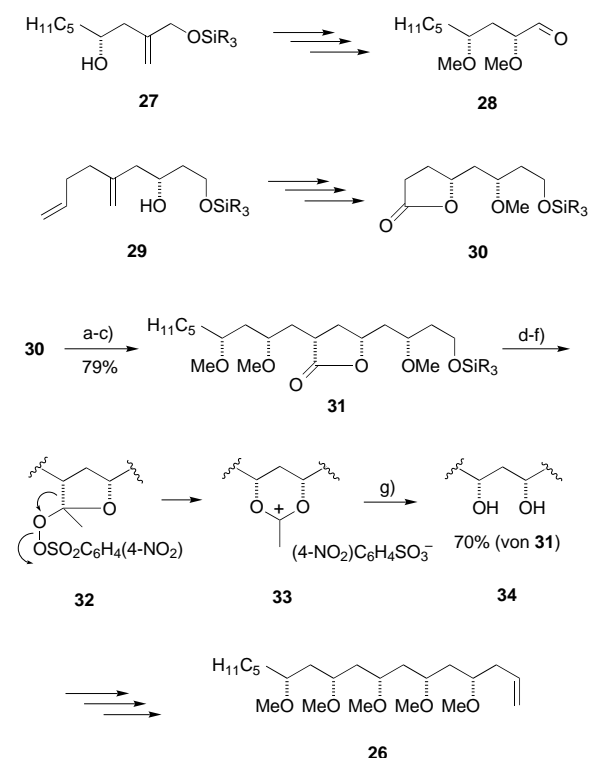


Schema 4. Stereokontrollierte Aldolreaktionen nach Evans et al. a) Et₂O, -115 °C; b) BF₃·OEt₂, CH₂Cl₂, -78 °C. TES = Triethylsilyl, TMS = Trimethylsilyl, Tr = Triphenylmethyl.

Erfolg der asymmetrischen Induktion geringer ist, läßt er sich durch chirale Borliganden im Sinne einer doppelt stereodifferenzierenden Aldolreaktion weiter steigern.^[7] Die Ursache für diese hohe Stereoselektivität liegt gegenwärtig noch im dunkeln; Ab-initio-Rechnungen deuten jedoch eher auf Twist-Boot-Strukturen als auf sesselförmige Übergangszustände hin.^[6]

Ist die chirale Information im Aldehyd enthalten, so sind Mukaiyama-Bedingungen die Methode der Wahl.^[8] Die BF_3 -katalysierte Addition des Silylenolethers **18** an den chiralen Aldehyd **19** liefert das 1,3-*anti*-Produkt **20** in guter Ausbeute und Stereoselektivität. Als erklärende Arbeits-hypothese hat Evans ein modifiziertes Felkin-Anh-Modell entwickelt,^[8] in dem sowohl die Dipol-Dipol-Abstoßungen zwischen der Carbonylgruppe und der β -Alkoxygruppe als auch die sterischen Wechselwirkungen zwischen der Carbonylgruppe und der β -Alkylgruppe minimiert sind. Die komplementären Reaktionsbedingungen ermöglichen in einer doppelt stereodifferenzierenden Aldolreaktion eines chiralen Ketons und eines chiralen Aldehyds eine selektive Produktbildung sogar in der „Mismatched“-Situation.^[6] So addiert das Bor-Enolat **21** mit hervorragender Stereoselektivität an den Aldehyd **22** und ergibt fast ausschließlich das 1,5-*anti*-Produkt **23** (Enolatkontrolle), während in der Mukaiyama-Reaktion des entsprechenden Silylenolethers **24** der Aldehyd **22** die stereochemische Kontrolle ausübt, wobei die 1,5-*syn*-Verbindung **25** als Hauptprodukt gebildet wird. Die Keton-Carbonylfunktionen der Aldolprodukte lassen sich hochdiastereoselektiv mit $\text{Et}_2\text{BOMe}/\text{NaBH}_4$ ^[9] und mit DIBAL^[10] zu den 1,3-*syn*-Dienen sowie mit $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ ^[11] und mit SmI_2/RCHO ^[12] zu den 1,3-*anti*-Dienen reduzieren.

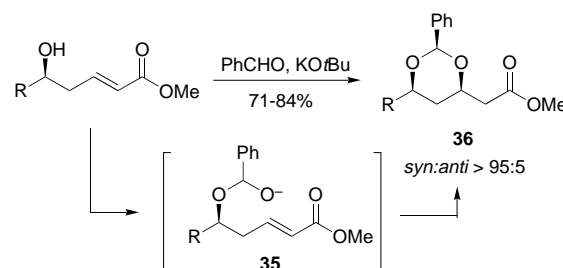
Als Schlüsselschritt zur Synthese verschiedener Polyolge-rüste verwenden Brückner und Mitarbeiter den oxidativen Abbau von Butyrolactonen durch eine Criegee-Umlagerung (Schema 5).^[13] Auf ihrer konvergenten Route zum Pentame-



Schema 5. Synthese des *Tolypothrix*-Pentamethylethers **26** nach Brückner et al. a) 2 Äquiv. LDA, 1 Äquiv. MePh_2SiCl , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; b) **28**, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; c) $\text{Rh}/\text{C}/\text{H}_2$; d) MeLi , -78°C ; e) H_2O_2 , PPTS; f) $(4\text{-NO}_2)\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$, NEt_3 ; g) H_2O , K_2CO_3 , MeOH . LDA = Lithiumdiisopropylamid, PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat.

thylether **26** aus *Tolypothrix conglutinata* synthetisieren sie die Homoallylkohole **27** und **29** jeweils durch katalytische, enantioselektive Allylstannan-Addition und überführen sie in die beiden zentralen Bausteine **28** bzw. **30** durch Ozonolyse und *syn*-selektive Ketonreduktion. Die Kupplung dieser beiden Fragmente zum vollständigen Kohlenstoffgerüst **31** der Polyolkette gelingt durch Peterson-Olefinierung und stereoselektive Hydrierung der konjugierten Doppelbindung. Das Butyrolacton **31** wird nun durch Addition von MeLi , Oxidation mit H_2O_2 und Reaktion mit *p*-Nitrobenzolsulfonylchlorid zum Peroxosulfonat **32** umgesetzt. Dieses unterliegt schon bei Raumtemperatur einer Criegee-Umlagerung, in deren Verlauf unter Spaltung der instabilen Peroxobindung und stereospezifischer Wanderung des benachbarten Kohlenstoffatoms ein resonanzstabilisiertes, cyclisches Carboxoniumion **33** entsteht, das durch alkalische Hydrolyse schließlich das *syn*-Diol **34** ergibt. Standardmethoden führen dann in wenigen Stufen zum Naturstoff.

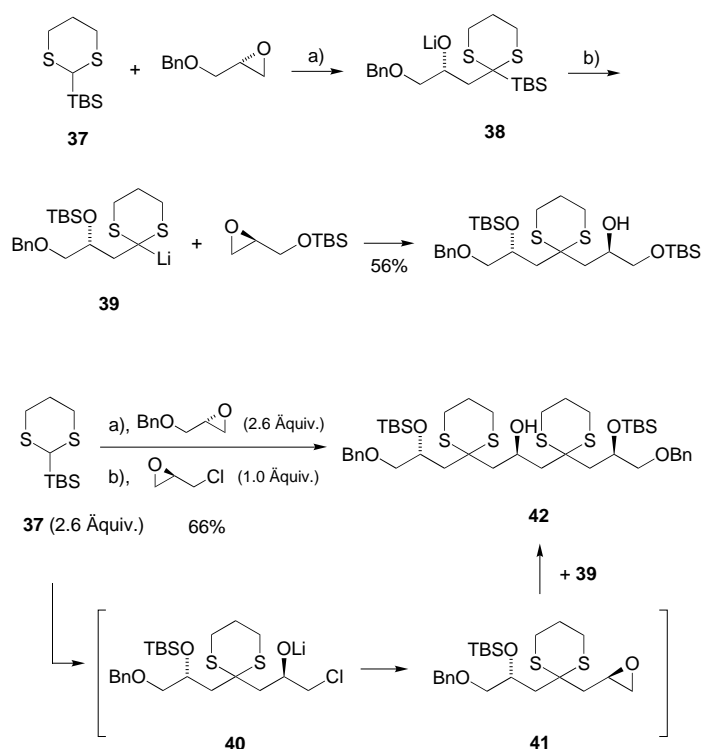
α,β -ungesättigte δ -Hydroxyester und -amide sind ausgezeichnete Edukte für die Synthese von 1,3-Dienen. Durch intramolekulare Michael-Addition der aus ihnen zugänglichen Hemiacetal-Alkoxide **35** lassen sich geschützte 1,3-*syn*-Diole hochstereoselektiv herstellen (Schema 6).^[14] Die ther-



Schema 6. Herstellung der 1,3-*syn*-Diolacetale **36** durch intramolekulare Michael-Addition eines Hemiacetal-Alkoxids nach Evans et al.

modynamisch kontrollierte Reaktion liefert beinahe ausschließlich die all-äquatorial substituierten 1,3-Dioxane **36**, die sich durch Hydrogenolyse oder saure Hydrolyse bequem entschützen lassen. Evans nutzte diese von ihm entwickelte Strategie gleich mehrfach in der kürzlich vollendeten Synthese von Althohyrtin C.^[15]

Einen sehr eleganten Zugang zu komplexen Polyolstrukturen entwickelten A. B. Smith et al. durch sequentielle Dithian-Epoxid-Kupplungen (Schema 7).^[16] Aufbauend auf Arbeiten von Tietze et al.^[17] werden 2-Silyl-1,3-dithiane **37** mit *t*BuLi in Ether deprotoniert und mit enantiomerenreinen Epoxiden zu den stabilen Lithiumalkoxiden **38** umgesetzt. Erst nach Zugabe von 0.3 Äquiv. Hexamethylphosphoramid (HMPA) oder 1,3-Dimethylhexahydro-2-pyrimidinon (DMPU) zur Reaktionsmischung tritt eine schnelle 1,4-Brook-Umlagerung ein, in deren Verlauf erneut ein lithiiertes Dithian **39** entsteht, das an ein zweites Epoxid nucleophil addieren kann. Die feine Abstimmung der Reaktionsbedingungen erlaubt so die unsymmetrische Bisalkylierung von Dithianen mit zwei verschiedenen Epoxiden. Durch die geeignete Wahl der stöchiometrischen Verhältnisse und die Einführung einer zusätzlichen Abgangsgruppe im zweiten



Schema 7. Sequentielle Dithian-Epoxid-Kupplungen nach Smith et al.
a) $t\text{BuLi}$, Et_2O , $-78^\circ\text{C} \rightarrow -45^\circ\text{C}$; b) HMPA , Et_2O , $-78^\circ\text{C} \rightarrow -25^\circ\text{C}$.

Epoxid kann man an die Reaktionssequenz noch eine dritte Dithian-Epoxid-Kupplung anschließen, indem aus dem doppelt alkylierten Produkt **40** durch intramolekulare S_N -Reaktion ein neues Epoxid **41** gebildet wird, das von noch nicht weiter umgesetztem Produkt der Brook-Umlagerung **39** nucleophil angegriffen wird. Auf diese Weise entsteht in einer Eintopfreaktion mit fünf Komponenten eine C_{11} -Polyolkette **42** mit fünf sekundären Alkoholfunktionen in freier oder geschützter Form. Diese außergewöhnliche Effizienz wird allerdings dadurch erkauft, daß sämtliche stereochemische Information der Polyolkette in Form der verwendeten Epoxide bereits in die Synthese eingebracht werden muß.

Obwohl erst für einen kleinen Teil der Polyenmakrolid-Antibiotica die absolute Konfiguration aufgeklärt wurde, ist die Suche nach neuen, effizienten und selektiven Strategien zum Aufbau ihrer Polyolstrukturen in vollem Gange. Einige der hier vorgestellten Synthesemethoden werden sicherlich in weiteren Totalsynthesen dieser Naturstoffklasse Anwendung finden.^[18]

Stichwörter: Aldol-Reaktionen • Asymmetrische Synthesen • Makrolide • Polyene • Polyole

- [1] S. Omura, *Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology, Practice*, Academic Press, New York, **1984**; S. D. Rychnovsky, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2021–2040.
- [2] S. D. Rychnovsky, R. C. Hoyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1753–1765.
- [3] S. D. Rychnovsky, U. R. Khire, G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2058–2059.
- [4] T. I. Richardson, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12360–12361.
- [5] S. D. Rychnovsky, N. A. Powell, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6460–6461.
- [6] D. A. Evans, P. J. Coleman, B. Cote, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 788–789.
- [7] I. Paterson, K. R. Gibson, R. M. Oballa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8585–8588.
- [8] D. A. Evans, J. L. Duffy, M. J. Dart, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8537–8540.
- [9] K. Narasaka, F.-C. Pai, *Tetrahedron* **1984**, 40, 2233–2238; K.-M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repic, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 155–158.
- [10] S. Kiyooka, H. Kuroda, Y. Shimasaki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3009–3012.
- [11] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560–3578.
- [12] D. A. Evans, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6447–6449.
- [13] S. Weigand, R. Brückner, *Liebigs Ann.* **1997**, 1657–1666.
- [14] D. A. Evans, J. A. Gauchet-Prunet, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2446–2453.
- [15] D. A. Evans, P. J. Coleman, L. C. Diaz, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2951–2954; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2737–2741.
- [16] A. B. Smith, A. M. Boldi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6925–6926.
- [17] L. F. Tietze, H. Geissler, J. A. Gewert, U. Jakobi, *Synlett* **1994**, 511–512.
- [18] Für einen umfassenden Übersichtsartikel über Polyolsynthesen bis 1990 siehe: T. Oishi, T. Nakata, *Synthesis* **1990**, 635–645.