

LACTONISIERUNG VON MAKROLID-SECO-SÄUREN MIT "PUSH-PULL ACETYLENEN"¹

H.-J. Gais

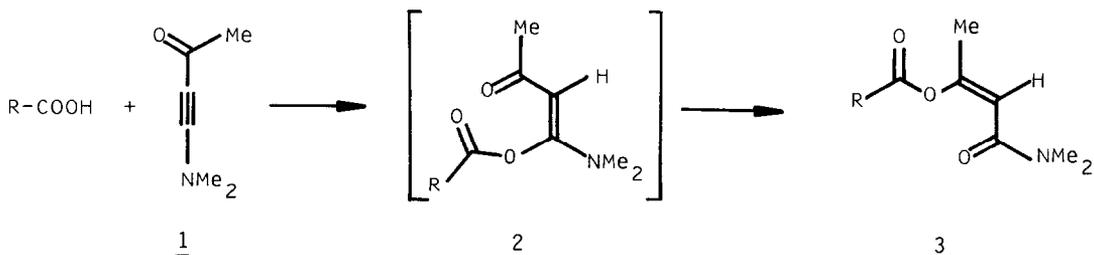
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Hochschule,
Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt (West-Germany)

Abstract: A highly efficient method for the macrolactonization of seco-acids is described. Seco-acids are converted into stable enolesters 3 by the acetylene 1, which are cyclized under proton or Lewis acid catalysis. This new method has been successfully applied to the lactonization of the 7-epi-brefeldin A seco-acids 8a,b.

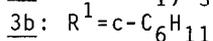
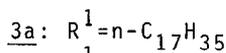
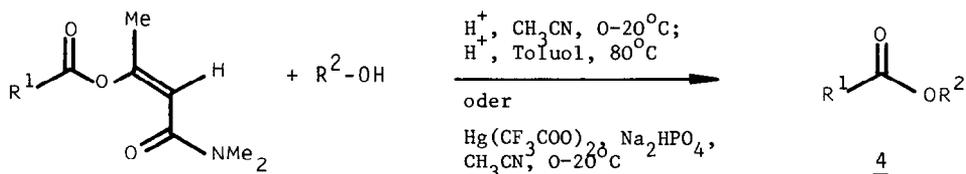
Das Problem der Lactonisierung von Makrolid-Secosäuren wurde in der zweiten Hälfte der siebziger Jahre intensiv untersucht. Obgleich es hierfür inzwischen leistungsfähige Methoden gibt², bleibt jedoch noch Raum für neue Lösungen. Für den Aufbau des makrocyclischen Ringes komplexer natürlicher Makrolide kommt der Cyclisierung der Secosäure gegenüber anderen Methoden die größere Bedeutung zu³.

Wir berichten hier über eine neue, wirkungsvolle Methode zur Makrolactonisierung von Secosäuren mit dem "Push-Pull Acetylen" 1⁴ und deren erfolgreiche Anwendung in der asymmetrischen Totalsynthese⁵ der natürlichen Makrolide Brefeldin A^{6a} und 7-epi-Brefeldin A^{6b}.

Die chemoselektive Aktivierung von Carboxygruppen in Carbonsäuren mit freien OH-, SH- und NH₂-Funktionen gelingt sehr einfach mit 1⁷. Die dabei nach Umlagerung⁸ der nicht isolierbaren Primäraddukte 2 in nahezu quantitativen Ausbeuten anfallenden stabilen Enolester 3 erwiesen sich als ausgezeichnete Acylüberträger mit deutlich abgestufter Reaktivität gegenüber Nucleophilen, z. B. in der Synthese von Peptiden mit ungeschützten Seitenkettenfunktionen^{9,10} und Thiol- sowie Selenolestern^{7,11}.

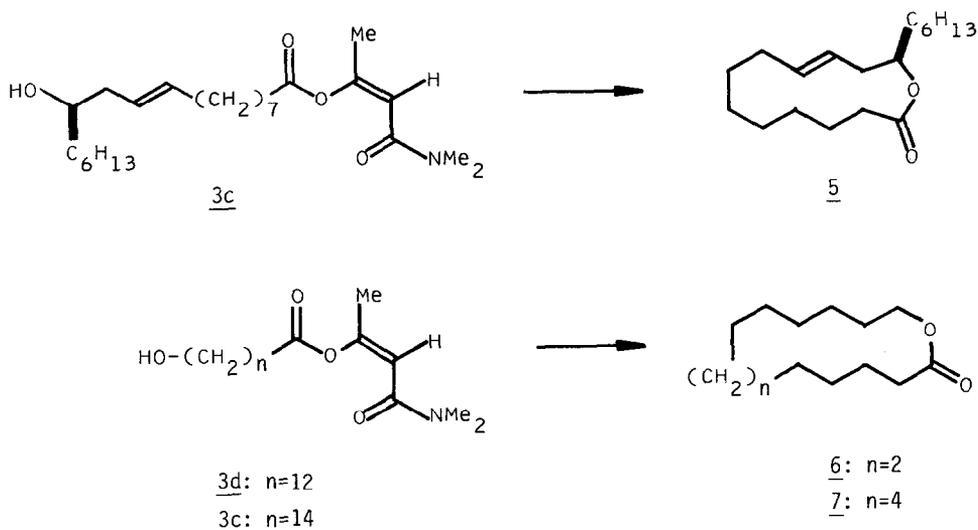


Während die Enolester 3 mit Aminen schnell und mit Thiolen sowie Selenolen erst in Gegenwart von Basen reagieren, sind sie selbst bei höheren Temperaturen in Lösung als solche nicht zur Acylierung von Alkoholen befähigt. Protonen- und Lewis-Säuren bewirken jedoch eine sehr deutliche Aktivierung von 3 gegenüber OH-Funktionen. So reagiert der Stearinsäurenolester 3a in Methylenechlorid bei 40°C oder in Toluol bei 80°C in Gegenwart von 1-5 Mol-% 10-Camphersulfonsäure innerhalb kurzer Zeit mit n-Octanol, Cyclohexanol und tert-Butanol zu den Stearinsäureestern 4a-c in Ausbeuten >90%¹². Selbst der sterisch anspruchsvollere Cyclohexancarbonsäurenolester 3b ist unter diesen Bedingungen zur Acylübertragung auf primäre, sekundäre und sogar tertiäre Alkohole befähigt, wie die Bildung der Cyclohexancarbonsäureester 4d-f in Ausbeuten >90% zeigt. Unter wesentlich mildereren Reaktionsbedingungen gelangen die Veresterungen mit 3 in Acetonitril. Die Umsetzung von 3b mit Cyclohexanol in Acetonitril bei 0-20°C und 5 Mol-% 10-Camphersulfonsäure oder äquimolaren Mengen $\text{Hg}(\text{CF}_3\text{COO})_2/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ist schnell und ergibt 4e mit 94%.

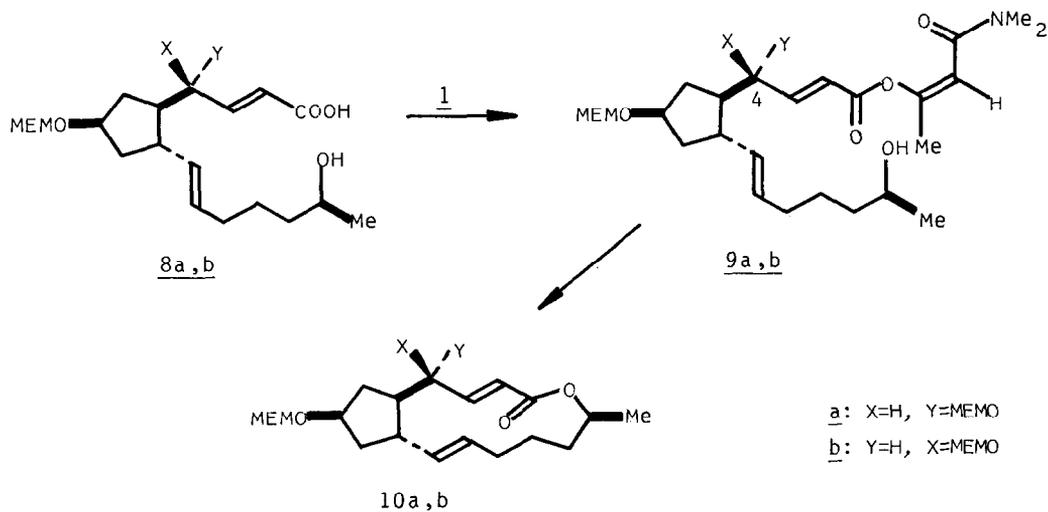


4	R ¹	R ²	Ausb. %
a	n-C ₁₇ H ₃₅	n-C ₈ H ₁₇	97
b	"	c-C ₆ H ₁₁	93
c	"	C(CH ₃) ₃	91
d	c-C ₆ H ₁₁	n-C ₈ H ₁₇	98
e	"	c-C ₆ H ₁₁	94
f	"	C(CH ₃) ₃	92

Nach diesen Befunden, die deutlich machen, daß selbst die Knüpfung der Esterbindung mit sterisch gehinderten Substraten gelingt, wurde die Makrolactonisierung dreier geradkettiger ω -Hydroxycarbonsäuren untersucht. Enantiomerenreine (R)-Ricinelaidsäure, 13-Hydroxytridecansäure und 15-Hydroxypentadecansäure werden durch Umsetzung mit 1 in Tetrahydrofuran bei 0°C in Ausbeuten >95% in die stabilen, kristallinen Hydroxyenolester 3c-e überführt. Deren Cyclisierung in Methylenechlorid bei 40°C oder in Toluol bei 80°C mit 0.1 Mol-% 10-Camphersulfonsäure liefert das 13-gliedrige Makrolid 5 [$[\alpha]_D^{20} = +46.6^\circ (1.26, \text{CHCl}_3)$] in 82%, das 14-gliedrige Tridecanolid 6 in 83% und das 16-gliedrige Pentadecanolid 7 in 86% Ausbeute¹³. Die Lactonisierung von 3e zu 7 in 90% Ausbeute gelingt auch durch Aktivierung mit $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in Tetrahydrofuran bei 55°C. Bei der Cyclisierung von 3c zu 5 tritt keine Racemisierung ein. Das als einziges Nebenprodukt gebildete Acetessigsäuredimethylamid kann leicht abgetrennt werden.



Die erfolgreiche Anwendung dieser Methode auf die Lactonisierung der 7-epi-Brefeldin A Secosäuren 8a,b^{5,14} $[[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27.8^\circ (1.88, \text{THF})]$ liefert einen ersten Beweis für deren Leistungsfähigkeit. Eine 4:1-Mischung der Secosäure-Enolester 9a,b $[[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.7^\circ (2.00, \text{CH}_2\text{Cl}_2)]$, die aus 8a,b und 1 bei 0°C in Tetrahydrofuran in 97% Ausbeute als stabile Verbindungen erhalten werden, reagiert in Toluol bei 80°C in Gegenwart von 3 Mol-% 10-Camphersulfonsäure zu einer 4:1-Mischung der 7-epi-Brefeldine A 10a,b $[[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.6^\circ (1.19, \text{Essigester})]$ ¹⁵ in 74% Ausbeute. Hierbei wurde keine Abhängigkeit der Lactonisierungsgeschwindigkeit von der Konfiguration an C-4 von 9a,b beobachtet. Unter diesen Bedingungen tritt zu ca. 3% eine hier synthetisch nicht relevante Abspaltung der MEM-Schutzgruppen ein.



MEM = 2-Methoxyethoxymethyl

Literatur und Fußnoten

1. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.
2. a) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, J. Am. Chem. Soc., 96 (1974) 5614; E. J. Corey, D. A. Clark, Tetrahedron Lett., (1979) 2875. b) S. Masamune, S. Kamata, W. Schilling, J. Am. Chem. Soc., 97 (1975) 3515; S. Masamune, Y. Hayase, W. Schilling, W. K. Chan, G. S. Bates, J. Am. Chem. Soc., 99 (1977) 6756. c) T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, Chem. Lett., (1976) 49; K. Narasaka, K. Muruyama, T. Mukaiyama, Chem. Lett., (1978) 885.
3. R. B. Woodward et al., J. Am. Chem. Soc., 103 (1981) 3210, 3213, 3215; S. Masamune, M. Hirama, S. Mori, S. A. Ali, G. S. Garvey, J. Am. Chem. Soc., 103 (1981) 1568.
4. H.-J. Gais, K. Hafner, M. Neuenschwander, Helv. Chim. Acta, 52 (1969) 2641.
5. H.-J. Gais, T. Lied, Angew. Chem., im Druck.
6. a) H. P. Weber, D. Hauser, H. P. Sigg, Helv. Chim. Acta, 54 (1971) 2763. b) C. P. Gorst-Allman, P. S. Steyn, C. J. Rabie, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, (1982) 2387.
7. H.-J. Gais, T. Lied, Angew. Chem., 90 (1978) 283; Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 17 (1978) 267.
8. R. B. Woodward, R. A. Olofson, Tetrahedron Suppl., 7 (1966) 415; M. Neuenschwander, U. Stämpfli, Chimia, 33 (1979) 439.
9. H.-J. Gais, Angew. Chem., 90 (1978) 625; Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 17 (1978) 596.
10. M. Neuenschwander, H.-P. Fahrni, U. Lienhard, Helv. Chim. Acta, 61 (1978) 2437.
11. H.-J. Gais, Habilitationsschrift, Technische Hochschule Darmstadt 1981.
12. Die H⁺-katalysierte Veresterung von Alkoholen mit 3 gelingt nicht oder nur sehr schlecht, wenn diese mit dem wirksamen "Säurefänger" 1 verunreinigt sind. Siehe dazu die negativen Resultate zur Synthese von Estern in: M. Neuenschwander, U. Lienhard, H.-P. Fahrni, B. Hurní, Helv. Chim. Acta, 61 (1978) 2428.
13. Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zu 2.4 mg (0.01 mmol) 10-Camphersulfonsäure in 100 ml wfr. Toluol wird bei 80°C innerhalb von 10 h eine Lösung von 3.69 g (10 mmol) 3e in ca. 100 ml wfr. Toluol getropft (Motorspritze). Die Reaktionslösung wird i. Vak. eingengt und der Rückstand durch SC (SiO₂, n-Hexan/Ether. 9:1) gereinigt: 2.06 g (86%) 7, Kp=105°C/0.1 Torr, Fp=34-35°C.
14. H.-J. Gais, Angew. Chem., im Druck.
15. Lactonisierungen von Brefeldin A Secosäuren: C. Le Drian, A. E. Greene, J. Am. Chem. Soc., 104 (1982) 5473 und dort umfassend zitierte Literatur.

(Received in Germany 27 October 1983)