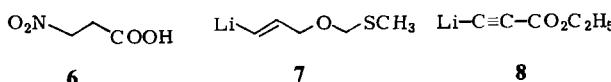
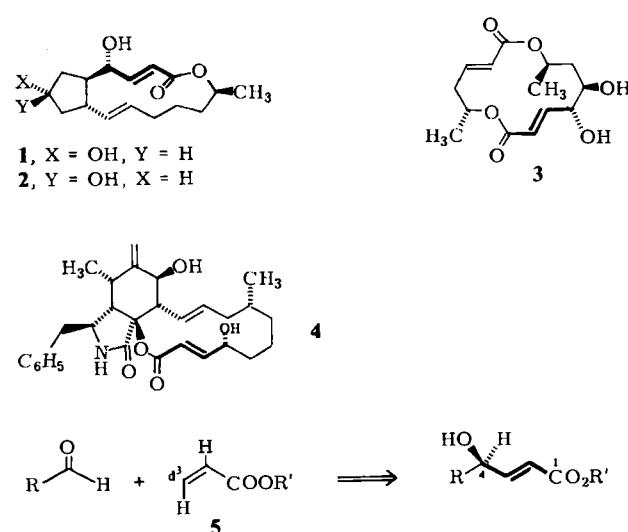


# Stereoselektive Synthese von (E)-4-Hydroxy-2-alkensäureestern aus Aldehyden und dem d<sup>3</sup>-Baustein Lithiopropiolsäure-ethylester\*\*

Von Hans-Joachim Gais\*

Die Makrolide Brefeldin A **1**<sup>[1a]</sup>, 7-*epi*-Brefeldin A **2**<sup>[1b]</sup>, Colletodiol **3**<sup>[1c]</sup> und Cytochalasin B **4**<sup>[1d]</sup> enthalten ein (*E*)-4-Hydroxy-2-alkensäure-Strukturelement. Für dessen direkte Synthese<sup>[2]</sup> aus Aldehyden und Bausteinen, die dem d<sup>3</sup>-Synthon **5** entsprechen, gibt es zwei Methoden: Die d<sup>3</sup>-Reagentien sind dabei die Säure **6**<sup>[3]</sup> oder die Vinylolithium-Verbindung **7**<sup>[4]</sup>. Eine stereoselektive Addition von **6** oder **7** an Aldehyde wurde dabei nicht angestrebt. Wir beschreiben hier ein effizientes Verfahren zur stereoselektiven Synthese von (*Z*)- und (*E*)-4-Hydroxy-2-alkensäureestern aus Aldehyden und dem d<sup>3</sup>-Baustein Lithiopropiolsäure-ethylester **8** (Schema 1) und dessen Anwendung zur *E/R*-stereoselektiven Umwandlung des Aldehyds **14**<sup>[5]</sup>.



Die Addition des Lithioalkins **8**, das aus Propiolsäureester durch Deprotonierung mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran (THF) bei  $-78^{\circ}\text{C}$  erzeugt wird<sup>[6]</sup>, an die Aldehyde **9** verläuft selbst bei  $-78^{\circ}\text{C}$  schnell und liefert die Alkine **rac-10** ( $>90\%$ )<sup>[7]</sup>. Durch Anbindung der (2-Methoxyethoxy)methyl(MEM)-, 2-Tetrahydropyranyl(THP)-, *tert*-Butyldimethylsilyl(TBDMS)- und Benzoyl(Bz)-Gruppen an **rac-10** ( $\text{R}^2 = \text{Li}, \text{H}$ ) werden die Alkine **rac-11** ( $>90\%$ ) erhalten. Die stereoselektive Reduktion der Alkinsäuren **rac-11** ( $\text{R}^3 = \text{H}$ ) zu den (*E*)-Alkensäuren **rac-13** ( $\text{R}^3 = \text{H}$ ) gelingt mit  $\text{CrSO}_4$  in Dimethylformamid/Wasser bei  $20^{\circ}\text{C}$ <sup>[8]</sup>; jedoch konnte selbst mit  $\text{CrSO}_4$  im Überschuss keine vollständige Umsetzung von **rac-11** ( $\text{R}^3 = \text{H}$ ) erreicht werden. Die Alkinsäureester **rac-10** und **rac-11** werden unter diesen Bedingungen nicht reduziert.

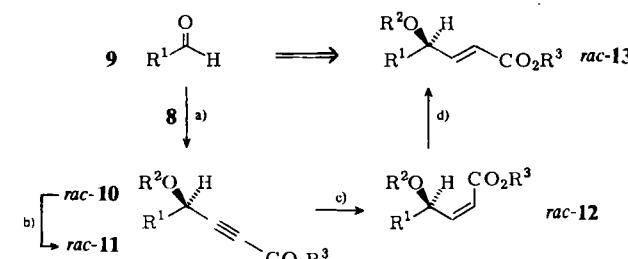
Eine leistungsfähige Alternative zur *E*-stereoselektiven Reduktion bietet das zweistufige Verfahren: *Z*-stereoselek-

tive Hydrierung und *E*-stereoselektive Isomerisierung. Aus den Alkinen **rac-11** sind durch chemo- und stereoselektive Hydrierung die (*Z*)-Alkene **rac-12** ( $>95\%, \geq 98\% \text{ ds}$ ) zugänglich<sup>[9]</sup>. Strukturbeweisend für **rac-12** sind deren <sup>1</sup>H-NMR-Spektren, die neben den Signalen der *Z*-olefinischen Protonen ( $J \approx 12 \text{ Hz}$ ) das Signal von H-4, bedingt durch den Anisotropieeffekt der *syn*-ständigen Carbonylgruppe tieffeldverschoben bei  $\delta = 5.00\text{--}5.20$  aufweisen (Tabelle 1). Die anschließende Isomerisierung der (*Z*)-Alkene **rac-12** zu den (*E*)-Alkenen **rac-13** gelingt mit ca. 30 Mol-%

Tabelle 1. <sup>1</sup>H-NMR-Daten (auszugsweise) von **rac-12a-c**, **rac-13a-c**, **16a**, **b** und **17a**, **b** (300 MHz, TMS int.,  $\delta$ -Werte, Kopplungskonstanten in Hz).

<b>rac-12a</b> :	5.05 (H-4, ddd, $J_{3,4} = 9$ , $J_{4,5} = 6$ , $J_{2,4} = 1$ ), 5.93 (H-2, dd, $J_{2,3} = 12$ , $J_{2,4} = 1$ ), 6.14 (H-3, dd, $J_{2,3} = 12$ , $J_{3,4} = 9$ ) [a].
<b>rac-12b</b> (Diastereomerengemisch):	5.00 (H-4, ddd, $J_{3,4} = 8.5$ , $J_{4,5} = 5.5$ , $J_{2,4} = 1$ ), 5.78 (H-2, dd, $J_{2,3} = 12$ , $J_{2,4} = 1$ ), 6.08 (H-3, dd, $J_{2,3} = 12$ , $J_{3,4} = 8.5$ ), 5.12 (H-4, ddd, $J_{3,4} = 8.5$ , $J_{4,5} = 6.5$ , $J_{2,4} = 0.5$ ), 5.97 (H-2, dd, $J_{2,3} = 12$ , $J_{2,4} = 0.5$ ), 6.29 (H-3, dd, $J_{2,3} = 12$ , $J_{3,4} = 8.5$ ) [a].
<b>rac-12c</b> :	5.16 (H-4, ddd, $J_{3,4} = 9$ , $J_{4,5} = 6$ , $J_{2,4} = 1$ ), 5.82 (H-2, dd, $J_{2,3} = 12$ , $J_{2,4} = 1$ ), 6.16 (H-3, dd, $J_{2,3} = 12$ , $J_{3,4} = 9$ ) [a].
<b>rac-13a</b> :	4.02 (H-4, ddd, $J_{3,4} = 6.5$ , $J_{4,5} = 6.5$ , $J_{2,4} = 1$ ), 5.95 (H-2, dd, $J_{2,3} = 16$ , $J_{2,4} = 1$ ), 6.78 (H-3, dd, $J_{2,3} = 16$ , $J_{3,4} = 6.5$ ) [a].
<b>rac-13b</b> (Diastereomerengemisch):	4.06 (H-4, ddd, $J_{3,4} = 7$ , $J_{4,5} = 7$ , $J_{2,4} = 1$ ), 5.92 (H-2, dd, $J_{2,3} = 15.5$ , $J_{2,4} = 1$ ), 6.74 (H-3, dd, $J_{2,3} = 15.5$ , $J_{3,4} = 7$ ); 4.03 (H-4, ddd, $J_{3,4} = 6$ , $J_{4,5} = 6$ , $J_{2,4} = 1.5$ ), 6.02 (H-2, dd, $J_{2,3} = 15.5$ , $J_{2,4} = 1.5$ ), 6.94 (H-3, dd, $J_{2,3} = 15.5$ , $J_{3,4} = 6$ ) [a].
<b>rac-13c</b> :	4.20 (H-4, ddd, $J_{3,4} = 5.5$ , $J_{4,5} = 5.5$ , $J_{2,4} = 1.5$ ), 5.97 (H-2, $J_{2,3} = 15.5$ , $J_{2,4} = 1.5$ ), 6.91 (H-3, dd, $J_{2,3} = 15.5$ , $J_{3,4} = 5.5$ ) [a].
<b>16a</b> :	5.14 (H-4, bdd, $J_{3,4} = 8.5$ , $J_{4,5} = 4.5$ , $J_{2,4} = 1$ ), 5.76 (H-2, dd, $J_{2,3} = 12$ , $J_{2,4} = 1$ ), 6.05 (H-3, dd, $J_{2,3} = 12$ , $J_{3,4} = 8.5$ ) [b].
<b>16b</b> :	5.20 (H-4, bdd, $J_{3,4} = 9$ , $J_{4,5} = 5$ , $J_{2,4} = 1$ ), 5.77 (H-2, dd, $J_{2,3} = 12$ , $J_{2,4} = 1$ ), 6.12 (H-3, dd, $J_{2,3} = 12$ , $J_{3,4} = 9$ ) [b].
<b>17a</b> :	4.14 (H-4, m), 5.92 (H-2, bd, $J_{2,3} = 15.5$ ), 6.75 (H-3, dd, $J_{2,3} = 15.5$ , $J_{3,4} = 6$ ) [b].
<b>17b</b> :	4.14 (H-4, m), 5.94 (H-2, bd, $J_{2,3} = 15.5$ ), 6.79 (H-3, dd, $J_{2,3} = 15.5$ , $J_{3,4} = 7$ ) [b].

[a] In  $[\text{D}_6]$ Aceton. [b] In  $\text{CDCl}_3$ .



## 9a-c, rac-10a-c

- a:  $\text{R}^1 = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$
- b:  $\text{R}^1 = n\text{-C}_8\text{H}_{17}-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7(\text{E})$
- c:  $\text{R}^1 = n\text{-C}_{17}\text{H}_{35}$
- $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{C}_2\text{H}_5$

## rac-11a-f, rac-12a-f, rac-13a-c

- a:  $\text{R}^1 = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$ ,  $\text{R}^2 = \text{MEM}$
- b:  $\text{R}^1 = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$ ,  $\text{R}^2 = \text{THP}$
- c:  $\text{R}^1 = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$ ,  $\text{R}^2 = \text{TBDMS}$
- d:  $\text{R}^1 = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Bz}$
- e:  $\text{R}^1 = n\text{-C}_8\text{H}_{17}-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7(\text{E})$ ,  $\text{R}^2 = \text{TBDMS}$
- f:  $\text{R}^1 = n\text{-C}_{17}\text{H}_{35}$ ,  $\text{R}^2 = \text{TBDMS}$
- $\text{R}^3 = \text{C}_2\text{H}_5$

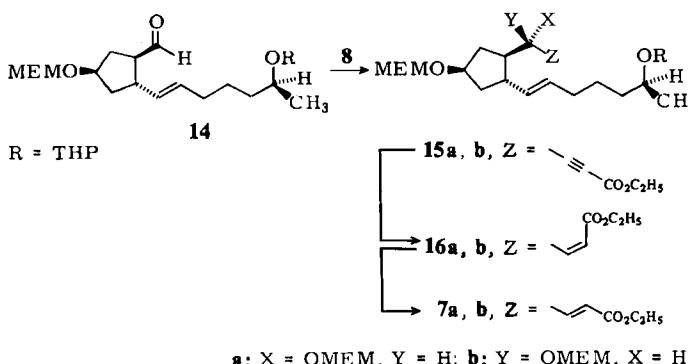
Schema 1. a) **8**,  $-78^{\circ}\text{C}$ , THF;  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ,  $-60^{\circ}\text{C}$ . b) MEM-Cl,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ ; TBDMS-Cl, Dimethylformamid, Imidazol oder Bz-Cl, Pyridin für  $\text{R}^2 = \text{H}$  und MEM-Cl oder Bz-Cl für  $\text{R}^2 = \text{Li}$ . c)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/BaSO}_4$ , Chinolin,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , 760 Torr,  $25^{\circ}\text{C}$ . d)  $\text{LiSC}_2\text{H}_5$ , THF,  $0\text{--}20^{\circ}\text{C}$ , 1 h;  $0.1 \text{ N HCl}$ ,  $0^{\circ}\text{C}$ .

[\*] Priv.-Doz. Dr. H.-J. Gais

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

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

$\text{LiSC}_2\text{H}_5$  in THF bei  $0\text{--}20^\circ\text{C}$  ( $>90\%$ ). Die (*Z*)-Alkene *rac*-**12** waren  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch innerhalb der Nachweisgrenze ( $\geq 2\%$ ) nicht mehr zu finden. Das  $\text{LiSC}_2\text{H}_5$  darf nicht mit  $\text{HSC}_2\text{H}_5$  verunreinigt sein, da es sonst zu dessen Thiolat-katalysierter Addition an *rac*-**12** bzw. *rac*-**13** kommt; bei der sauren Aufarbeitung wird dagegen keine Addition beobachtet. Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von *rac*-**13** zeigen neben den Signalen der *E*-olefinischen Protonen ( $J \approx 16\text{ Hz}$ ) nun das Signal von H-4 unbeeinflußt von der *anti*-ständigen Carbonylgruppe bei  $\delta = 4.02\text{--}4.20$  (Tabelle I). Als Schutzgruppe der Hydroxyfunktion kann die MEM-, THP- oder TBDMS-Gruppe eingesetzt werden, nicht jedoch die Bz-Gruppe, da dann Probleme bei der Isomerisierung auftreten.



Das Potential dieser Methode demonstriert die Umwandlung des Aldehyds **14** [ $[\alpha]_D^{20} = -25.9$  (1.29,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )] via **15a,b** und **16a,b** in eine 4:1-Mischung der *7-epi*-Brefeldin-A-secosäureester **17a,b** [ $[\alpha]_D^{20} = -31.9$  (1.82, Essigester) für R = H] (**14** → **17a,b**: 75%). Die Diastereoselektivität der Addition von **8** an **14** beträgt 80% (**a:b = 4:1**); sie wurde  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch sowie durch chromatographische Trennung der Isomere **15** (**a: X = OH, Y = H, R = H; b: Y = OH, X = H, R = H**) bestimmt. Die Konfiguration von **17a** und **17b** (4:1) wurde durch Umwandlung in **2** bzw. *4-epi*-**2** (4:1) zugeordnet<sup>[5]</sup>.

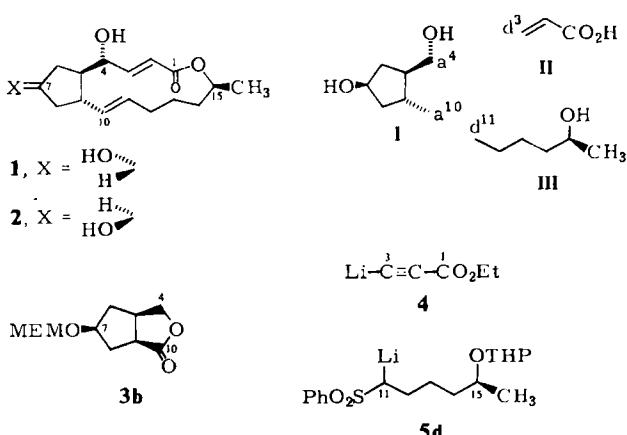
Eingegangen am 26. September 1983 [Z 570]

- [1] 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; c) R. Amstutz, E. Hungerbühler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **64** (1981) 1796; d) M. Binder, C. Tam, *Angew. Chem.* **85** (1973) 369; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **12** (1973) 370.
- [2] Indirekte Methoden: H. J. Bestmann, F. Seng, H. Schulz, *Chem. Ber.* **96** (1963) 465; H. J. Bestmann, G. Graf, H. Hartung, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **706** (1967) 68, siehe auch: M. Honda, K. Hirata, H. Sueoka, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 2679; E. W. Colvin, T. A. Purcell, R. A. Raphael, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1976**, 1718; P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 3305; P. A. Bartlett, F. R. Green, *ibid.* **100** (1978) 4858.
- [3] P. Bakuzis, M. L. F. Bakuzis, T. F. Weingartner, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2371; T. Kitahara, K. Mori, M. Matsui, *ibid.* **1979**, 3021.
- [4] E. J. Corey, R. H. Wollenberg, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4705.
- [5] H.-J. Gais, T. Lied, *Angew. Chem.* **96** (1984) 143; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) Nr. 2.
- [6] K. Yamada, N. Miyaura, M. Itoh, A. Suzuki, *Synthesis* **1977**, 679.
- [7] Vgl. dazu: a) E. J. Corey, C. U. Kim, R. H. K. Chen, M. Takeda, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 4395; b) J. L. Herrmann, M. H. Berger, R. H. Schlessinger, *ibid.* **101** (1979) 1544; c) M. M. Midland, A. Tramontano, J. R. Cable, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 28.
- [8] C. E. Castro, R. D. Stephens, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 4359.
- [9] Hydrierung von 4-Hydroxy-2-alkinsäuren: A. A. Jakubowski, F. S. Guziec, Jr., M. Tishler, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2399; siehe auch [7b].

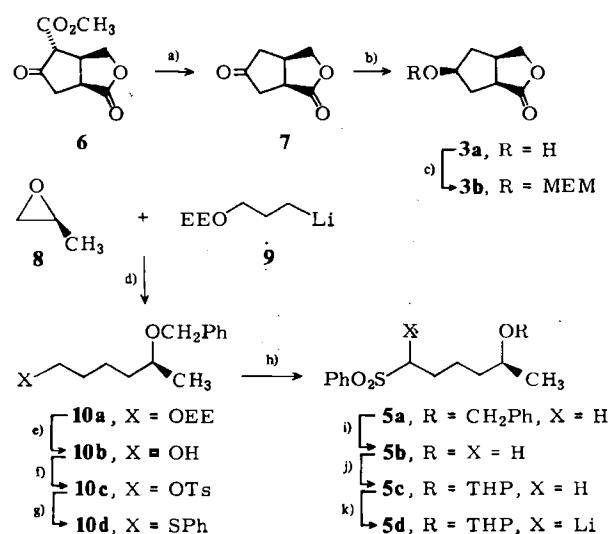
## Asymmetrische Totalsynthese der Makrolide Brefeldin A und *7-epi*-Brefeldin A\*\*

Von Hans-Joachim Gais\* und Thomas Lied

Reizvolle, den Prostaglandinen ähnliche Strukturen und ein ungewöhnlich breites Spektrum interessanter biologischer Wirkungen machen die von *Curvularia lunata* biosynthetisierten Makrolide Brefeldin A **1**<sup>[1a,b]</sup> und *7-epi*-Brefeldin A **2**<sup>[1c]</sup> zu attraktiven Zielmolekülen für die chemische Synthese<sup>[1d]</sup>. 1981 gelang uns mit der Herstellung der Zwischenstufe *7-epi*-**14** (*tBuMe<sub>2</sub>Si* für THP)<sup>[2]</sup> formal die erste asymmetrische Totalsynthese von **1**<sup>[3]</sup>; eine zweite, vollständige wurde später beschrieben<sup>[1d]</sup>. Wir berichten über eine neue asymmetrische Totalsynthese von **1** und über die erste von **2**, wobei wir ein neues Verfahren zum stereoselektiven Aufbau des C1-C4-Strukturelementes und eine neue Methode zur Makrolactonisierung verwendeten.



Schema 1. MEM = (2-Methoxyethoxy)methyl, THP = 2-Tetrahydropyranyl.



Schema 2. a)  $\text{Me}_2\text{NCHO}, \text{H}_2\text{O}, \text{NaCl}, 120^\circ\text{C}$ . b)  $\text{H}_2, \text{Pd/C}, \text{MeCO}_2\text{Me}$ . c)  $\text{MEM-Cl}, \text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{EtN}(\text{iPr})_2$ . d) Tetrahydrofuran (THF),  $-30^\circ\text{C}$ ;  $\text{PhCH}_2\text{Br}$ . e)  $\text{H}^\oplus, \text{H}_2\text{O}$ . f)  $\text{TsCl}$ , Pyridin. g)  $\text{LiSPh}$ , THF,  $25^\circ\text{C}$ . h)  $m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}, \text{CHCl}_3$ ,  $-10^\circ\text{C}$ . i)  $\text{H}_2, \text{Pd/C}, \text{MeOH}$ . j) Dihydropyran,  $\text{H}^\oplus$ . k)  $n\text{BuLi}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ .

[\*] Priv.-Doz. Dr. H.-J. Gais, Dr. T. Lied [+] Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Hochschule Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt

[+] Neue Adresse: Degussa AG, D-6450 Hanau

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Dr. A. von Wartburg, Sandoz AG, Basel, danken wir für Brefeldin A aus *Penicillium brefeldianum* und Dr. C. P. Gorst-Allman, NCRL, Pretoria, für *7-epi*-Brefeldin A aus *Curvularia lunata*.