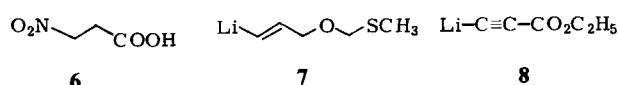
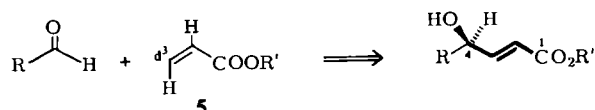
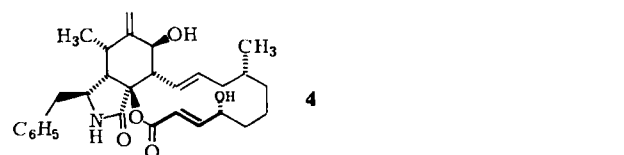
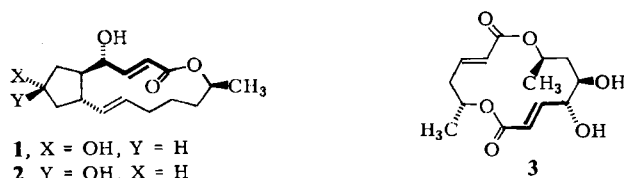


# Stereoselektive Synthese von (E)-4-Hydroxy-2-alkensäureestern aus Aldehyden und dem d<sup>3</sup>-Baustein Lithiopropiolsäure-ethylester\*\*

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 Propiolsäure-ester 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 Alkensäuren *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** ( $\text{R}^3 = \text{H}$ ) erzielt werden. Die Alkensäureester *rac*-**10** und *rac*-**11** werden unter diesen Bedingungen nicht reduziert.

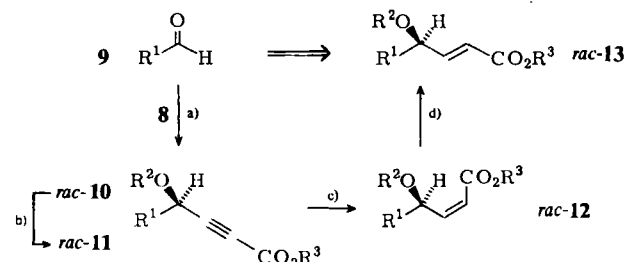
Eine leistungsfähige Alternative zur E-stereoselektiven Reduktion bietet das zweistufige Verfahren: Z-stereoselek-

tive Hydrierung und E-stereoselektive Isomerisierung. Aus den Alkinen *rac*-**11** sind durch chemo- und stereoselektive Hydrierung die (Z)-Alkene *rac*-**12** ( $>95\%$ ,  $\geq 98\%$  *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).

<i>rac</i> - <b>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].
<i>rac</i> - <b>12b</b> (Diastereomerenmischung): 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].
<i>rac</i> - <b>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].
<i>rac</i> - <b>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].
<i>rac</i> - <b>13b</b> (Diastereomerenmischung): 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].
<i>rac</i> - <b>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  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ . [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

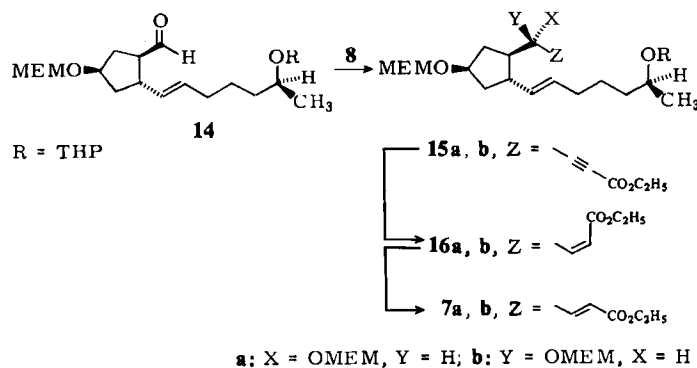
- a**:  $\text{R}^1 = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$ ,  $\text{R}^2 = \text{MEM}$   
**b**:  $\text{R}^1 = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$ ,  $\text{R}^2 = \text{THP}$   
**c**:  $\text{R}^1 = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$ ,  $\text{R}^2 = \text{TBDMS}$   
**d**:  $\text{R}^1 = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Bz}$   
**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,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{EtN}(\text{Pr})_2$ ; 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)  $\text{H}_2$ , Pd/BaSO<sub>4</sub>, 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 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.

LiSC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> in THF bei 0–20°C (>90%). Die (Z)-Alkene **rac-12** waren <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch innerhalb der Nachweisgrenze (≥2%) nicht mehr zu finden. Das LiSC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> darf nicht mit HSC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 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 <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **rac-13** zeigen neben den Signalen der *E*-olefinischen Protonen (*J* ≈ 16 Hz) nun das Signal von H-4 unbeeinflusst von der *anti*-ständigen Carbonylgruppe bei δ = 4.02–4.20 (Tabelle 1). 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, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)] 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 <sup>1</sup>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>.

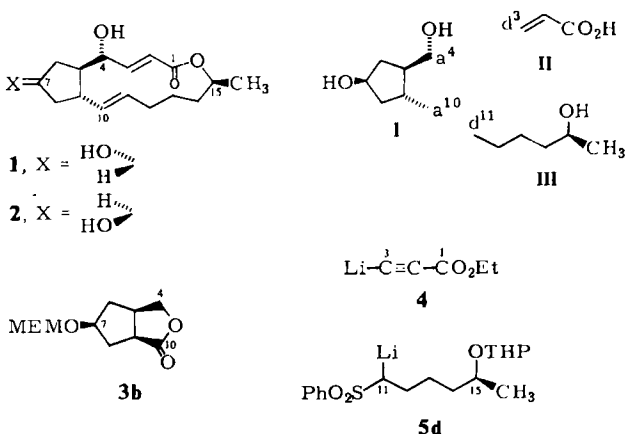
Eingegangen am 26. September 1983 [Z 570]

- [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. 1* 1982, 2387; c) R. Amstutz, E. Hungerbühler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 1796; d) M. Binder, C. Tamm, *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. 1* 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-alkensäuren: A. A. Jakubowski, F. S. Guziec, Jr., M. Tishler, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2399; siehe auch [7b].

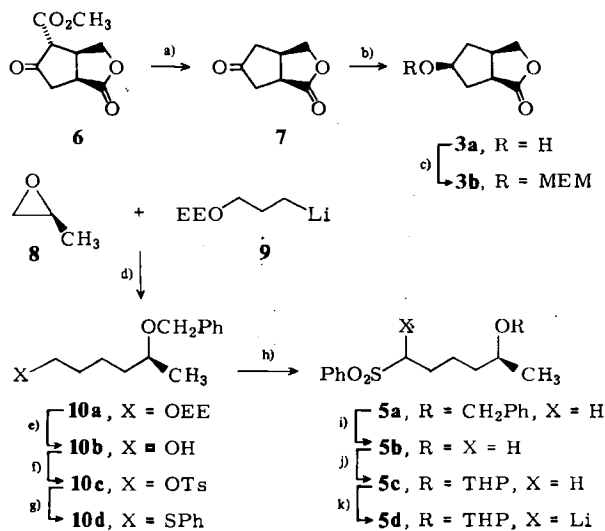
## Asymmetrische Totalsynthese der Makrolide Brefeldin A und 7-*epi*-Brefeldin A\*\*

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** (*t*BuMe<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) Me<sub>2</sub>NCHO, H<sub>2</sub>O, NaCl, 120°C. b) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeCO<sub>2</sub>Me. c) MEM-Cl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, EtN(iPr)<sub>2</sub>. d) Tetrahydrofuran (THF), –30°C; PhCH<sub>2</sub>Br. e) H<sup>+</sup>, H<sub>2</sub>O. f) TsCl, Pyridin. g) LiSPh, THF, 25°C. h) *m*-Cl–C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>–CO<sub>2</sub>H, CHCl<sub>3</sub>, –10°C. i) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH. j) Dihydropyran, H<sup>+</sup>. k) *n*BuLi, THF, –78°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*.