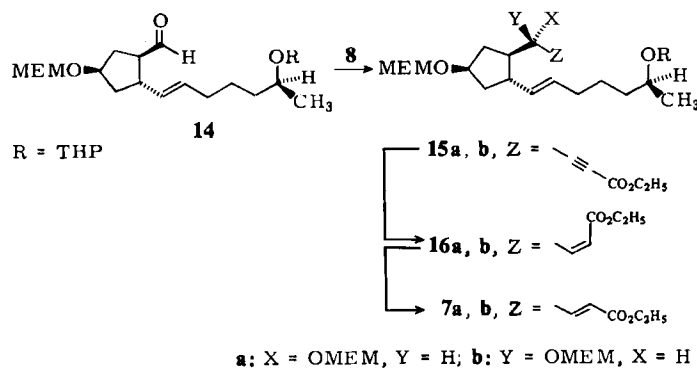


LiSC₂H₅ in THF bei 0–20°C (>90%). Die (Z)-Alkene **rac-12** waren ¹H-NMR-spektroskopisch innerhalb der Nachweisgrenze (≥2%) nicht mehr zu finden. Das LiSC₂H₅ darf nicht mit HSC₂H₅ verunreinigt sein, da es sonst zu dessen Thiolat-katalysierter Addition an **rac-12** bzw. **rac-13** kommt; bei der sauren Aufarbeitung wird dagegen keine Addition beobachtet. Die ¹H-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, CH₂Cl₂)] 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 ¹H-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^[5].

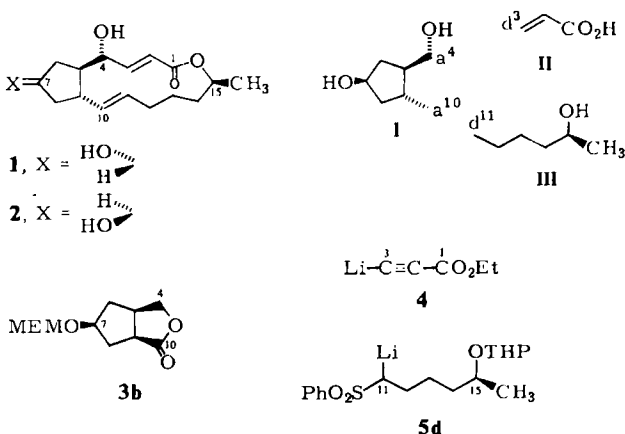
Eingegangen am 26. September 1983 [Z 570]

- [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-alkinsäuren: A. A. Jakubowski, F. S. Guziec, Jr., M. Tishler, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2399; siehe auch [7b].

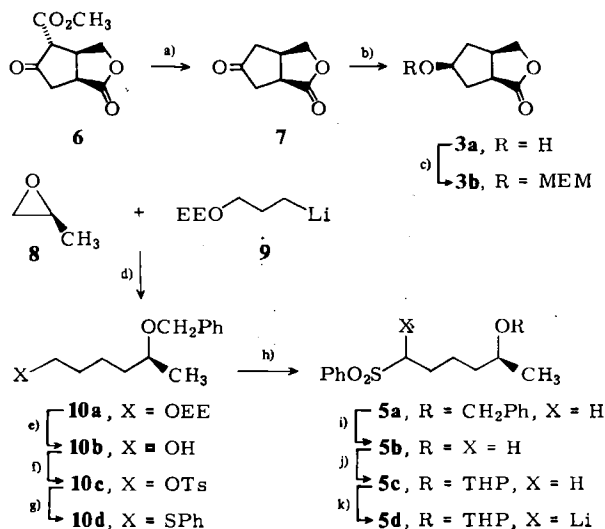
Asymmetrische Totalsynthese der Makrolide Brefeldin A und 7-*epi*-Brefeldin A**

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**^[1a,b] und 7-*epi*-Brefeldin A **2**^[1c] zu attraktiven Zielmolekülen für die chemische Synthese^[1d]. 1981 gelang uns mit der Herstellung der Zwischenstufe 7-*epi*-**14** (*t*BuMe₂Si für THP)^[2] formal die erste asymmetrische Totalsynthese von **1**^[3]; eine zweite, vollständige wurde später beschrieben^[1d]. 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) Me₂NCHO, H₂O, NaCl, 120°C. b) H₂, Pd/C, MeCO₂Me. c) MEM-Cl, CH₂Cl₂, EtN(iPr)₂. d) Tetrahydrofuran (THF), –30°C; PhCH₂Br. e) H⁺, H₂O. f) TsCl, Pyridin. g) LiSPH, THF, 25°C. h) *m*-Cl–C₆H₄–CO₂H, CHCl₃, –10°C. i) H₂, Pd/C, MeOH. j) Dihydropyran, H⁺. 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

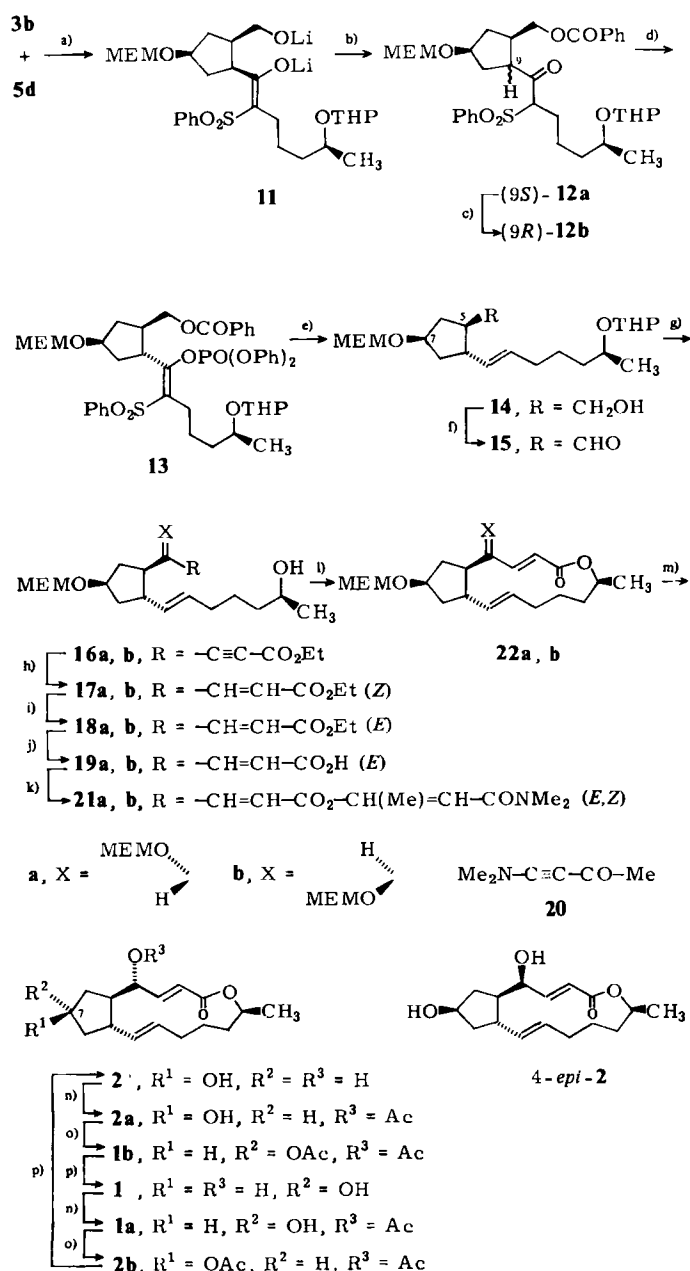
[+] Neue Adresse: Degussa AG, D-6450 Hanau

[**] 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*.

Unsere Synthesestrategie ist aus den Synthonsen I-III erkennbar; die entsprechenden Bausteine sind in der Reihenfolge ihrer Verknüpfung das Cyclopentanolacton **3b**, das Lithiosulfon **5d** und der Lithiopropiolsäureester **4** (Schema 1).

Die Synthese des cyclopentanoiden Bausteins **3b** beginnt mit der Spaltung des β -Ketoesters **6** ($\geq 99\%$ ee)^[4] zum bicyclischen Keton **7**^[5a] (96%)^[6], das bei katalytischer Hydrierung den β -Alkohol **3a**^[5b] (97%, 98% ds) ergibt, der dann als MEM-Ether **3b**^[5c] (91%, $\geq 99\%$ ee) geschützt wird (Schema 2).

Durch regioselektive Ringöffnung von (*S*)-Propylenoxid **8** (97% ee)^[7] mit der Organolithiumverbindung **9** (EE = 1-Ethoxyethyl)^[8] erhält man über die Stufen des Alkohols



Schema 3. a) $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$, THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow -20^\circ\text{C}$. b) PhCOCl ; MeCO_2H , 0°C . c) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, CH_2Cl_2 , 0°C . d) $\text{Cl-PO}(\text{OPh})_2$, MeCN , NEt_3 , 4-Dimethylaminopyridin. e) Na , NH_3 , -78°C . f) Pyridiniumchlorochromat, CH_2Cl_2 , 0°C . g) **4**, THF, -78°C ; MEM-Cl, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$; MeOH , H^+ . h) H_2 , Pd/BaSO_4 , Chinolin, MeOH . i) LiEt , THF, 30°C ; 0.1 N HCl, 0°C . j) LiOH , MeOH ; 0.1 N HCl, 0°C . k) **20**, THF, 0°C . l) 5 Mol-% 10-Campfersulfonsäure, PhMe , 80°C , Verdünnung. m) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , 0°C . n) Ac_2O , Pyridin. o) Ph_3P , Azodicarbonsäureethylester, MeCO_2H , THF, 0°C . p) MeOH , K_2CO_3 , 0°C .

10b^[5d] und des Sulfids **10d**^[5e] das Sulfon **5c**^[5f] (50% Gesamtausbeute, 97% ee)^[9] (Schema 2).

Die Verknüpfung des C4-C10-Bausteins **3b** mit dem C11-C16-Baustein **5c** unter Etablierung der korrekten absoluten Konfiguration an C9 gelingt glatt in drei Schritten: Ringöffnung des Lactons **3b** mit dem Lithiosulfon **5d** zur Dilithioverbindung **11** und chemoselektive Benzoylierung; das primär gebildete (9*S*)-Ketosulfon **12a** wird zum stabileren (9*R*)-Ketosulfon **12b**^[5g] ($\geq 30:1$) isomerisiert (Schema 3). **12b** (90% Gesamtausbeute) setzen wir zum Enolphosphat **13**^[5h] (94%) um, das unter Freisetzung der Hydroxymethylfunktion zum (*E*)-Alken **14**^[5i] (76%) reduziert wurde^[10]. Mit der Oxidation des Alkohols **14** zum Aldehyd **15**^[5j] (87%) sind die Voraussetzungen für die Anbindung des noch fehlenden C1-C3-Strukturelementes gegeben. Ein neues, leistungsfähiges Verfahren hierfür^[11] beginnt mit der *re*-selektiven Addition von **4** an **15** und liefert über die Stufen der Alkine **16**^[5k] (90%, 80% ds) und der (*Z*)-Alkene **17**^[5l] (92%) die (*E*)-Alkene **18**^[5m] (91%). Durch Verseifung von **18** gewinnt man die Secosäuren **19**^[5n] (94%), für deren Lactonisierung eine neue, effiziente Methode^[12] Anwendung fand: Chemoselektive Reaktion von **19** mit dem „push-pull“-Alkin **20**^[13] zu den stabilen Enolestern **21**^[5o] (96%) und deren H^+ -katalysierte Cyclisierung zu den Makroliden **22**^[5p] (74%) (Schema 3). Diese werden zu **2** und 4-*epi*-**2** (4:1, 83%), die chromatographisch leicht trennbar sind, gespalten. Konfigurationsumkehr an C7 von **2a**, das durch selektive Acylierung von **2** erhalten wird^[14], nach Mitsunobu^[14] und Spaltung des dabei resultierenden Diacetates **1b**^[14] führen zu **1**. In gleicher Weise gelingt – via **1a**^[1b] und **2b**^[1c] – die Synthese von **2** aus **1**. Die Flexibilität der Synthese für **1** und **2** ermöglicht es, anstelle von **3b** das gleich gut zugängliche *ent*-**3b**^[4] als Edukt zu verwenden und nun mit der Konfigurationsumkehr 5,7-*epi*-**15** → 7-*epi*-**15** primär **1** anzusteuern. Die so erhaltenen Makrolide Brefeldin A **1** [$\text{Fp} = 203^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} + 92.1$ (0.25, MeOH)] und 7-*epi*-Brefeldin A **2** [$\text{Fp} = 121\text{--}123^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} + 109.6$ (0.19, MeOH)] sind sowohl chromatographisch als auch spektroskopisch (300 MHz- $^1\text{H-NMR}$) von **1** aus *Penicillium brefeldianum* und **2** aus *Curvularia lunata* nicht unterscheidbar.

Eingegangen am 26. Oktober, in veränderter Fassung am 1. Dezember 1983 [Z 603]

- [1] a) E. Harri, W. Loeffler, H. P. Sigg, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **46** (1963) 1235; b) C. T. Mabuni, L. Garlaschelli, R. A. Ellison, C. R. Hutchinson, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 707; c) C. P. Gorst-Allman, P. S. Steyn, C. J. Rabie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 2387; d) C. Le Drian, A. E. Greene, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 5473 und dort zitierte frühere Totalsynthesen von racemischem Brefeldin A **1**.
- [2] T. Kitahara, K. Mori, M. Matsui, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3021.
- [3] a) H.-J. Gais, T. Lied, K. L. Lukas, unveröffentlicht; vorgetragen auf der Chemiedozententagung in Tübingen, März 1981; b) H.-J. Gais, Habilitationsschrift, Technische Hochschule Darmstadt 1981.
- [4] H.-J. Gais, K. L. Lukas, *Angew. Chem.* **96** (1984) 140; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) Nr. 2.
- [5] a) $\text{Fp} = 84^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} - 67.8$ ($c = 2.59$, CH_2Cl_2); b) $\text{Fp} = 71^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} + 61.2$ (2.64, CH_2Cl_2); c) $\text{Fp} = 48^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} + 21.1$ (1.86, CH_2Cl_2); d) $[\alpha]_D^{20} + 26.5$ (1.00, CHCl_3); e) $[\alpha]_D^{20} + 18.9$ (2.86, CH_2Cl_2); f) $[\alpha]_D^{20} + 7.7$ (3.90, EtOH); g) $[\alpha]_D^{20} - 13.5$ (1.00, CH_2Cl_2); h) $[\alpha]_D^{20} - 12.5$ (1.70, CH_2Cl_2); i) $[\alpha]_D^{20} - 11.1$ (1.02, CH_2Cl_2); j) $[\alpha]_D^{20} - 25.9$ (1.29, CH_2Cl_2); k) $[\alpha]_D^{20} - 6.1$ (1.73, Essigester) für **a**:**b**=4:1; l) $[\alpha]_D^{20} - 11.8$ (1.62, Essigester) für **a**:**b**=4:1; m) $[\alpha]_D^{20} - 31.9$ (1.82, Essigester) für **a**:**b**=4:1; n) $[\alpha]_D^{20} - 27.8$ (1.88, THF) für **a**:**b**=4:1; o) $[\alpha]_D^{20} - 28.7$ (2.00, CH_2Cl_2) für **a**:**b**=4:1; p) $[\alpha]_D^{20} + 8.6$ (1.19, Essigester) für **a**:**b**=4:1.
- [6] Die enantioselektive enzymatische Oxidation des aus *meso*-Tetrahydrophthalensäureanhydrid gut zugänglichen *cis*-1,4-Dioxaspiro[4.4]nonan-7,8-dimethanols mit HLADH/NAD⁺/FMN liefert **7** mit 60% chemischer Ausbeute und 45% ee [3b].
- [7] B. Seuring, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **60** (1977) 1175.
- [8] P. E. Eaton, G. F. Cooper, R. C. Johnson, R. H. Mueller, *J. Org. Chem.* **37** (1972) 1947.
- [9] Synthese von **5c** aus (*S*)-3-Hydroxybuttersäureester: T. Lied, Dissertation, Technische Hochschule Darmstadt 1983; aus *D*-Glutaminsäure: [3b].

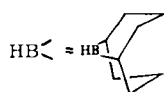
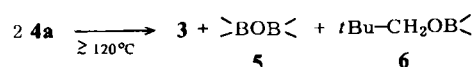
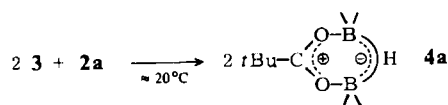
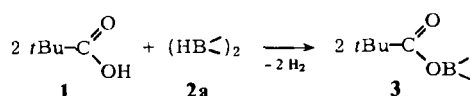
- [10] Vgl. dazu: P. A. Bartlett, F. R. Green, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1980) 7583; B. Lythgoe, I. Waterhouse, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 2429.
 [11] H.-J. Gais, *Angew. Chem.* 96 (1984) 142; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) Nr. 2.
 [12] H.-J. Gais, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 273.
 [13] H.-J. Gais, T. Lied, *Angew. Chem.* 90 (1978) 283; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 267, zit. Lit.
 [14] O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1.

Cyclische Carbonsäure-Organobor-Verbindungen mit BHB-Brückenbindung**

Von Peter Idelmann, Gerhard Müller, Walter R. Scheidt, Wilhelm Schüßler, Klaus Seevogel und Roland Köster*

Bei der Reduktion von Glucuronsäure mit Organo-borane (R_2BH)₂^[1] beobachteten wir IR-spektroskopisch die Bildung neuartiger Verbindungen. Es handelt sich dabei um Mischassoziate der nicht reduzierten Säure mit dem Diorgano-hydro-boran. Solche Assoziate treten auch in Lösungen einfacher Monocarbonsäuren auf und lassen sich bei geeigneter Substitution der Edukte in kristallisierter Form präparativ gewinnen.

Wenn man in etherfreien Lösungen bei $\approx 20^\circ C$ die doppelte Menge von Acyloxy(diorgano)boranen R_2BOCOR' [$R_2 = (C_2H_5)_2$, 1,5- C_8H_{14} ; $R' = C_6H_{13}$, $C(CH_3)_3$, $CH=CHC_3H_7$, C_6H_5] mit Tetraorganodiboranen(6) (R_2BH)₂ [$R_2 = (C_2H_5)_2$, 1,5- C_8H_{14}] mischt, bilden sich Additionsverbindungen mit der breiten IR-Absorptionsbande einer B-(μ -H)-B-Bindung^[2]. Die Mischassoziation findet bereits bei $\geq 0^\circ C$ statt: Eine bei $-10^\circ C$ hergestellte Lösung von 1 Äquivalent Diethyl(pivaloyloxy)boran [1755 cm^{-1} (ν_{CO}); 1600 cm^{-1} ($\nu_{C-O\cdots B}$)] und 0.5 Äquivalenten Tetraethylidiboran(6) [1565 cm^{-1} ($\nu_{B-H,B}$)] liefert in Heptan bei $\approx 30^\circ C$ quantitativ das Mischassoziat [1980 cm^{-1} (ν_{BHB}); $1552, 1499\text{ cm}^{-1}$ ($\nu_{C\cdots OB}$, Ring)]. Aus Pivalinsäure **1** oder aus 9-Pivaloyloxy-9-borabicyclo[3.3.1]nonan („Cyclo-octan-1,5-diyl(pivaloyloxy)boran“) **3** (Fp = $99^\circ C$) lassen sich mit Bis(9-borabicyclo[3.3.1]nonan) **2a** bzw. mit Bis(9-deuterio-9-borabicyclo[3.3.1]nonan) **2b** in Heptan oder in Toluol kristallisierte Mischassoziate **4a** bzw. **4b** (Schmelzen und Zers. $> 125-131^\circ C$; Temperatur-Intervall abhängig von der Aufheizgeschwindigkeit) in praktisch quantitativer Ausbeute herstellen.



[*] Prof. Dr. R. Köster, Dr. P. Idelmann, Dr. G. Müller [+], W. R. Scheidt [++], W. Schüßler, Dr. K. Seevogel [+++]
 Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
 Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-4330 Mülheim an der Ruhr

[+] Röntgen-Strukturanalyse.

[++] DSC-Messungen.

[+++] IR-Spektroskopie.

[**] Borverbindungen, 58. Mitteilung. – 57. Mitteilung: M. Yalpani, R. Köster, *Chem. Ber.* 116 (1983) 3332.

In Ethern, vor allem aber in Tetrahydrofuran, sind die Spezies **4** oberhalb $\approx 20^\circ C$ nicht stabil. In Kohlenwasserstoffen wird die Carbonsäure erst oberhalb $\approx 30^\circ C$ langsam reduziert. Während dabei aus dem Mischassoziat von Glucuronsäure und Tetraethylidiboran(6) wegen der Bildung intramolekularer Sauerstoff-Bor-Bindungen quantitativ die Aldehyd-Stufe entsteht^[1], erhält man aus **4a** in Lösung und auch in festem Zustand unter Abspaltung von **5** nahezu äquimolare Mengen an **3** und **6**.

Nach der Röntgen-Strukturanalyse^[3] besteht **4a** im Kristallgitter aus zwei kristallographisch unabhängigen Molekülen mit jeweils zwei an den organischen Rest gebundenen Boratomen, die über eine OCO-Brücke und durch eine 3z2e-BHB-Bindung symmetrisch^[4] zu einem Sechsring miteinander verknüpft sind (Abb. 1). Der nahezu planare COBHO-Ring von **4a** entspricht dem planaren COBO-Ring in einem Konformer der Mischassoziate aus Acyloxy-difluor-boranen und Alkoxy-difluor-boranen^[5].

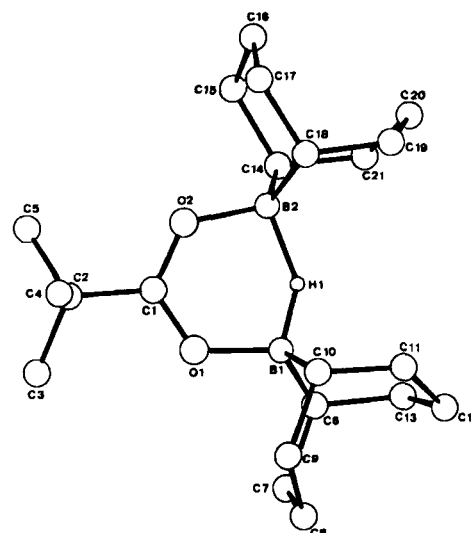


Abb. 1. Struktur von **4a** im Kristall (Molekül 1) [3, 4].

Wie aus Abbildung 2 hervorgeht, bildet **4a** im Kristall ein Schichtengitter aus senkrecht zur *ac*-Ebene versetzten molekularen Einheiten. Dabei werden keine außergewöhnlich kurzen intermolekularen Kontakte beobachtet.

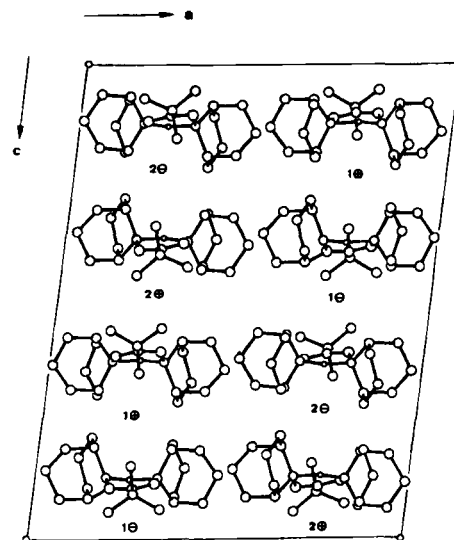


Abb. 2. Projektion des Zelleninhalts von **4a** auf die *ac*-Ebene. 1 und 2 sind kristallographisch unabhängige Moleküle; Θ und ⊖ kennzeichnen deren relative Lage senkrecht zur Projektionsebene.