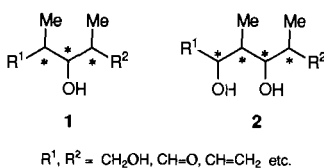


Enantio- und regiokontrollierte Synthese eines zentralen Ionophor-Antibiotica-Bausteines durch sequentielle Öffnung zweier Epoxidringe mit Cuprat-Reagentien**

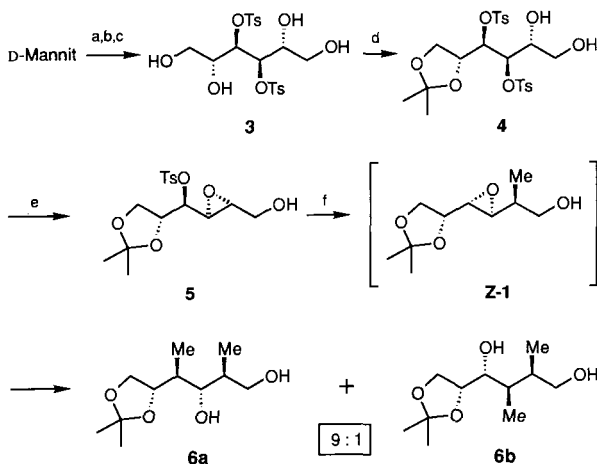
Von Johann Mulzer* und Bernd Schöllhorn

Professor Helmut Vorbrüggen zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Synthese komplexer Ionophor-Antibiotica des Polypropionattyps ist seit mehreren Jahren hochaktuell^[1]. Dabei ist die Verfügbarkeit zentraler chiraler Fragmente (sog. "Stereotriaden" **1**^[1] oder "Stereotetraden" **2**) von ausschlaggebender Bedeutung. Während für Triaden viele direkte Synthesen entwickelt worden sind^[1], werden Tetraden bislang meist durch Angliederung eines weiteren Stereozentrums an eine Triade gewonnen^[1, 2]. Der einfachste Zugang wäre jedoch die alternierende Substitution von Hydroxy- durch Methylgruppen in Polyolen des chiralen Pools, besonders dann, wenn dies in einer einzigen synthetischen Operation gelänge.



Für die Synthese der Stereotetraden **6a** und **9** ließ sich dieses Konzept völlig regio- und stereokontrolliert verwirklichen. **6a** oder **9** sind z. B. in den Ionophor-Antibiotica Zinphorin^[3], Denticulatin A und B^[4] sowie in enantiomerer Form auch in Ionomycin^[5] enthalten. Schlüsselschritt bei der Synthese ist die sequentielle Öffnung zweier benachbarter Epoxidringe mit Cupratreagentien, den wir in zwei Varianten A und B anwenden. In beiden Fällen dient das aus



Schema 1. a) Aceton/ ZnCl_2 , 22 °C, 4 h, 60%; b) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid/Dimethylaminopyridin (DMAP)/Pyridin, 60 °C, 24 h, 85%; c) Trifluoressigsäure (TfE)/ H_2O /MeOH, 50 °C, 12 h, 82%; d) 2,2-Dimethoxypropan (DMP)/*p*-Toluolsulfonsäure/Dimethylformamid (DMF), 22 °C, 12 h, 85%; e) K_2CO_3 /MeOH/ CH_2Cl_2 , 22 °C, 1–2 h, 93%; f) $\text{Me}_2\text{CNCuLi}_2/\text{Et}_2\text{O}$, –78 °C, 3 h, **6a**: 72%, **6b**: 8%.

[*] Prof. Dr. J. Mulzer, Dipl.-Chem. B. Schöllhorn
Institut für Organische Chemie der Freien Universität
Takustraße 3, W-1000 Berlin 33

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und vom Graduiertenkolleg „Synthese und Strukturaufklärung niedermolekularer Verbindungen“ gefördert. B. S. dankt dem Senat der Stadt Berlin für ein Promotionsstipendium nach dem Nachwuchsförderungsgesetz.

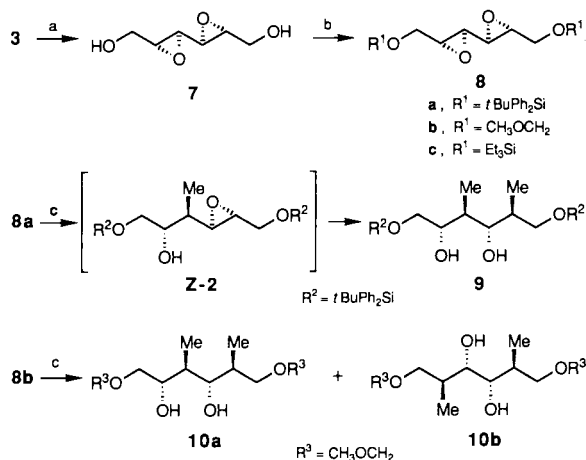
D-Mannit in wenigen Schritten zugängliche Ditosylat **3** als Startmaterial. Bei Variante A (Schema 1) wird **3** über **4** zum Epoxid **5** cyclisiert, das mit Lipshutz-Dimethylcuprat^[6] in einer Tandemreaktion – vermutlich über die Zwischenverbindung **Z-1**^[7] – unmittelbar die Tetrade **6a** (72%) (Tabelle 1) liefert. Das Regioisomer **6b** (8%) ist problemlos abtrenn-

Tabelle 1. Analytische Daten einiger Schlüsselverbindungen (für sämtliche Verbindungen liegen korrekte Verbrennungsanalysen vor; ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren bei 270 bzw. 68 MHz mit internem TMS-Standard, 25 °C).

6a : ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 0.80 (d, 3 H, J = 6.8 Hz; 4- CH_3), 1.16 (d, 3 H, J = 6.8 Hz; 2- CH_3), 1.38 (s, 3 H; Isopropyliden- CH_3), 1.42 (s, 3 H; Isopropyliden- CH_3), 1.86 (m, 1 H; 2-H), 1.92 (m, 1 H; 4-H), 3.15 (dd, 1 H, J = 8.0, 2.8 Hz; 1-OH), 3.54–3.63 (m, 2 H; 1- H_A , 3-H), ABM-System: δ_A = 3.68, δ_B = 4.14, δ_M = 4.02 (J_{AB} = 8.1 Hz, J_{AM} = 8.1 Hz, J_{MB} = 8.6 Hz, J_{BM} = 5.9 Hz; 5-H, 6-H), 3.91 (dd, 1 H, 2J = 10.8 Hz, 3J = 2.7 Hz; 1- H_B), 4.36 (s, breit, 1 H; 3-OH); ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 13.0, 15.1, 25.8, 26.7, 35.9, 40.1, 65.4, 69.0, 80.2, 81.5, 109.6; $[\alpha]_D^{20}$ = +24.9 (c = 1.8, CHCl_3)
7 : ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ Aceton): δ = 2.80 (s, 2 H; 3-H, 4-H), 3.08 (m, 2 H; 2-H, 5-H), AB-System: δ_A = 3.52, δ_B = 3.75 (2ddd, 4 H, $^2J_{AB}$ = 11.3 Hz, $^3J_{A,OH}$ = $^3J_{B,OH}$ = 5.7 Hz, 3J_B = 3.2 Hz, 3J_A = 1.9 Hz; 1-H, 6-H), 3.92 (t, 2 H, J = 5.7 Hz; OH); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ = 54.3, 56.1, 60.7; Fp = 91–93 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = +65.1 (c = 2.2, Methanol)
8a : ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 1.07 (s, 18 H; <i>t</i> Bu- CH_3), 2.93 (s, 2 H; 3-H, 4-H), 3.11 (mc, 2 H; 2-H, 5-H), 3.83 (ddd, 4 H, 2J = 15.0 Hz, 3J = 4.0 Hz, 3J = 3.0 Hz), 7.38 (mc, 12 H; <i>o</i> - und <i>p</i> -Aren-H), 7.66 (mc, 8 H; <i>m</i> -Aren-H); ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 19.3, 26.6, 53.4, 59.9, 62.8, 127.7, 129.8, 133.0, 133.2, 135.5; $[\alpha]_D^{20}$ = +20.7 (c = 1.2, CHCl_3)
9 : ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 0.76 (d, 3 H; J = 7.0 Hz; CH_3), 1.00 (d, 3 H, J = 7.0 Hz; CH_3), 1.05 (s, 9 H; <i>t</i> Bu- CH_3), 1.08 (s, 9 H; <i>t</i> Bu- CH_3), 1.85–2.03 (m, 2 H; 3-H, 5-H), 3.52 (mc, 2 H; 6-H), 3.64 (m, 2 H; 1-H), 3.76 (d, 1 H, J = 4.9 Hz; OH), 3.80 (m, 2 H; 2-H, 4-H), 4.20 (s, breit, 1 H; OH), 7.38 (m, 12 H; <i>o</i> - und <i>p</i> -Aren-H), 7.68 (m, 8 H; <i>m</i> -Aren-H); ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 13.7, 15.3, 19.2, 19.4, 27.0, 37.4, 38.7, 66.4, 67.1, 75.2, 80.5, 127.6, 129.6, 132.7, 133.0, 135.3; $[\alpha]_D^{20}$ = +3.8 (c = 1.8, CHCl_3)
11 : ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ = 0.80 (d, 3 H, J = 6.8 Hz; CH_3), 0.89 (d, 3 H, J = 7.0 Hz; CH_3), 1.72 (mc, 1 H; CH_3CH), 1.80 (mc, 1 H; CH_3CH), 3.25 (m, 3 H), 3.42 (mc, 1 H), 3.53 (mc, 1 H), 3.64 (mc, 1 H), 4.32 (t, 1 H, J = 5.1 Hz; OH), 4.52 (t, 1 H, J = 5.4 Hz; OH), 4.56 (d, 1 H, J = 4.3 Hz; OH), 4.76 (d, 1 H, J = 5.7 Hz; OH); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_4]$ Methanol): δ = 13.1, 15.4, 38.9, 40.2, 64.4, 65.1, 75.2, 79.7; $[\alpha]_D^{20}$ = –7.0 (c = 2.1, Methanol)

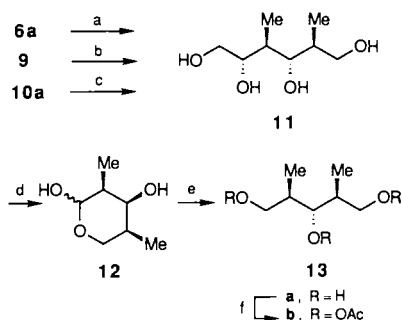
bar. Die regiochemische Steuerung des Cupratangriffs auf **5** könnte durch die sterische Repulsion der Tosylatgruppe bedingt sein. Möglicherweise lenkt auch die primäre Hydroxygruppe das Organometall durch Komplexierung in die benachbarte Position. In **Z-1** ist die sterische Abstoßung durch die bereits vorhandene Methylgruppe vermutlich ausschlaggebend für den Ort des zweiten Cupratangriffs. Lithiumdimethylhomocuprat reagiert weniger regioselektiv (**6a**:**6b** = 7:1).

Variante B (Schema 2) bedient sich der Umwandlung von **3** in das C_2 -symmetrische Bisepoxid **7** (Tabelle 1). Entscheidend für die Regiokontrolle bei der Öffnung des Folgeprodukts **8** mit Cupratreagentien sind die beiden Hydroxyschutzgruppen. Nur die sperrige *tert*-Butyldiphenylsilyleinheit bewirkt den regiochemisch einheitlichen Angriff auf eine der beiden äquivalenten "inneren" Epoxidpositionen, so daß das nicht isolierte Zwischenprodukt **Z-2** entsteht. Der Angriff der zweiten Cuprateinheit wird wie zuvor durch die Anwesenheit der ersten Methylgruppe gesteuert, deren Einfluß gegenüber dem der Silylgruppe eindeutig dominiert. Erwartungsgemäß verläuft die Umwandlung von **3** zu **7** ohne Payne-Umlagerung, da in diesem Fall ein *cis*-Epoxid entstehen müßte. Ebenso unterbleibt im Zuge der Bildung von **9** (Tabelle 1) aus **8a** (Tabelle 1) die denkbare Cyclisierung zum Tetrahydrofuranring. Zur enantiomeren Tetrade **ent-9** gelangt man analog durch Verwendung des aus D-Mannit gleichfalls in wenigen Stufen zugänglichen Enantiomers **ent-7**^[8]. Aus dem Bis(methoxymethylether) **8b** erhält man mit



Schema 2. a) $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$, 22°C , 3 h, 93%; b) **8a**: $t\text{BuPh}_2\text{SiCl}/\text{Imidazol}/\text{DMF}$, 22°C , 12 h, 95%; **8b**: $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}/\text{Et}_3\text{N}/\text{THF}$, $30-40^\circ\text{C}$, 30 h, 86%; **8c**: $\text{Et}_3\text{SiCl}/\text{Imidazol}/\text{DMF}$, 22°C , 2 h, 96%; c) $\text{Me}_2\text{CNCuLi}_2/\text{Et}_2\text{O}$, -78°C , 3 h, **9**: 67%, **10a**: 55%, **10b**: 28%.

dem Cuprat hingegen zwei Regioisomere **10a** und **10b** im Verhältnis 2:1. **7** und **8c** reagieren regiounkontrolliert. Die Konfigurationen von **6a**, **9** und **10a** wurden durch den Abbau über **11** (Tabelle 1) und **12** zur literaturbekannten Meso-verbindung **13b**^[9] bewiesen (Schema 3).



Schema 3. a) $\text{TFE}/\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$, 22°C , 24 h, 88%; b) $n\text{Bu}_4\text{NF}/\text{THF}$, 22°C , 12 h, 92%; c) $\text{HCl}(\text{kat.})/\text{MeOH}$, 60°C , 12 h, 82%; d) $\text{H}_3\text{IO}_6/\text{THF}$, 22°C , 1 h, 96%; e) $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$, 22°C , 1–2 h, 87%; f) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{DMAP}/\text{Pyridin}$, 22°C , 3 h, 96%.

Über das Halbacetal **12** gelangt man zu der sonst schwer zugänglichen *anti-anti*-Triade **1**, die z. B. in Rifamycin S^[10] oder Tirandamycin^[11] vorkommt. Die Strukturen von **6b** und **10b** wurden durch ^1H - ^1H -COSY-Messungen ermittelt.

Die Varianten A und B ergänzen sich hinsichtlich des Schutzgruppenmusters der Tetrade: In **6a** sind die 1,2-OH- von den 3,6-OH-Gruppen differenziert, in **9** hingegen die 1,6-OH- von den 2,4-OH-Gruppen. Über den Einbau beider Tetraden in Polypropionat-Antibiotica sowie über die Reaktion von **5** und **8** mit anderen Nucleophilen werden wir in Kürze berichten.

Eingegangen am 28. Juli 1990 [Z 4092]

CAS-Registry-Nummern:

3, 20706-73-4; **4**, 129965-99-7; **5**, 129966-00-3; **6a**, 130059-98-2; **6b**, 129966-04-7; **7**, 20706-76-7; **8a**, 129966-01-4; **8b**, 129966-05-8; **8c**, 129966-06-9; **9**, 129966-02-5; **10a**, 129966-03-6; **10b**, 129966-07-0; **11**, 130059-99-3; **12** (Isomer 1), 130060-00-3; **12** (Isomer 2), 130060-01-4; **13a**, 94842-97-4; **13b**, 94942-09-3; D-Mannit, 69-65-8.

[1] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* 99 (1987) 503; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 489, zit. Lit.

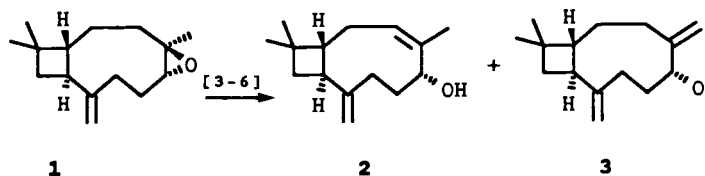
- [2] S. J. Danishefsky, D. F. Harvey, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 6647.
 [3] a) H. A. Brooks, J. P. Poyser, D. Gardner, T. King, *J. Antibiot.* 37 (1984) 1501; b) L. Radics, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1984) 599; c) U. Grafe, W. Schade, M. Roth, L. Radics, M. Incze, K. Ujszaszy, *J. Antibiot.* 37 (1984) 836; S. J. Danishefsky, H. G. Selnick, R. E. Zelle, M. P. De Nino, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 4368.
 [4] F. E. Ziegler, M. R. Becker, *J. Org. Chem.* 55 (1990) 2800.
 [5] S. Hanessian, N. G. Cooke, B. DeHoff, Y. Sakito, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 5276; D. A. Evans, R. L. Dow, T. L. Shih, J. M. Takacs, R. Zahler, *ibid.* 112 (1990) 5290.
 [6] B. H. Lipshutz, *Synthesis* 1987, 325; B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, J. A. Kozlowski, *Tetrahedron* 40 (1984) 5005.
 [7] Vgl. M. J. Kurth, M. A. Abreo, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 5631.
 [8] C. Pietschmann, unveröffentlichte Versuche, Berlin 1990.
 [9] Y. Oikawa, T. Nishi, H. Itaya, O. Yanemitsu, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 1987.
 [10] H. Nagaoka, W. Rutsch, G. Schmid, H. Iio, M. R. Johnson, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 7962; H. Nagaoka, Y. Kishi, *Tetrahedron* 37 (1981) 3873; W. C. Still, J. C. Barrish, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 2487.
 [11] P. J. Murphy, G. Procter, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 1059–1062.

Eine stereoselektive π -Cyclisierung zu einem kombinierten Brückenkopfolefin/-alkohol**

Von Uwe Vogt, Ulrike Eggert, Alexandra M. Z. Slawin, David J. Williams und H. M. R. Hoffmann*

Brückenkopfstruktur und Brückenkopfreaktivität haben Wesentliches zur Entwicklung von Konzepten in der Organischen Chemie beigetragen. Ausgehend von natürlichem (–)-Caryophyllenoxid **1** beschreiben wir eine einfache Synthese enantiomerenreiner Käfigverbindungen, in denen sich die beiden Brückenkopfkohlenstoffatome funktionell unterscheiden.

Aufgrund der Vielfalt seiner charakteristischen Reaktionen und molekularen Umlagerungen wird Caryophyllen unter den Sesquiterpenen als einzigartig angesehen^[1, 2]. Die Isomerisierung seines Epoxids **1** wurde häufig untersucht, und es wurde gezeigt, daß sich die Allylalkohole **2** und **3**



sowie nicht identifizierte Produkte bilden^[3–6] (Tabelle 1). Leider ist die chromatographische Trennung der beiden Isomere und die Isolierung von reinem **3** mühsam, was in der Caryophyllenchemie allerdings nicht ungewöhnlich ist. Weitere Versuche, **1** zu isomerisieren (mit $\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$ in Toluol unter Rückfluß^[7] und mit $\text{KO}t\text{Bu}$ in Pyridin unter Rückfluß^[8]), lieferten beide Isomere (Dünnschichtchromatographie) mit einem höheren Anteil an Nebenprodukten.

[*] Prof. H. M. R. Hoffmann, Dr. U. Vogt[*], U. Eggert
 Institut für Organische Chemie der Universität
 Schneiderberg 1B, W-3000 Hannover
 A. M. Z. Slawin, Dr. D. J. Williams
 Chemical Crystallography Laboratory
 Department of Chemistry, Imperial College
 GB-London SW7 2AY (Großbritannien)

[*] Neue Adresse: FB-F2, Bayerwerk, W-5090 Leverkusen

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.