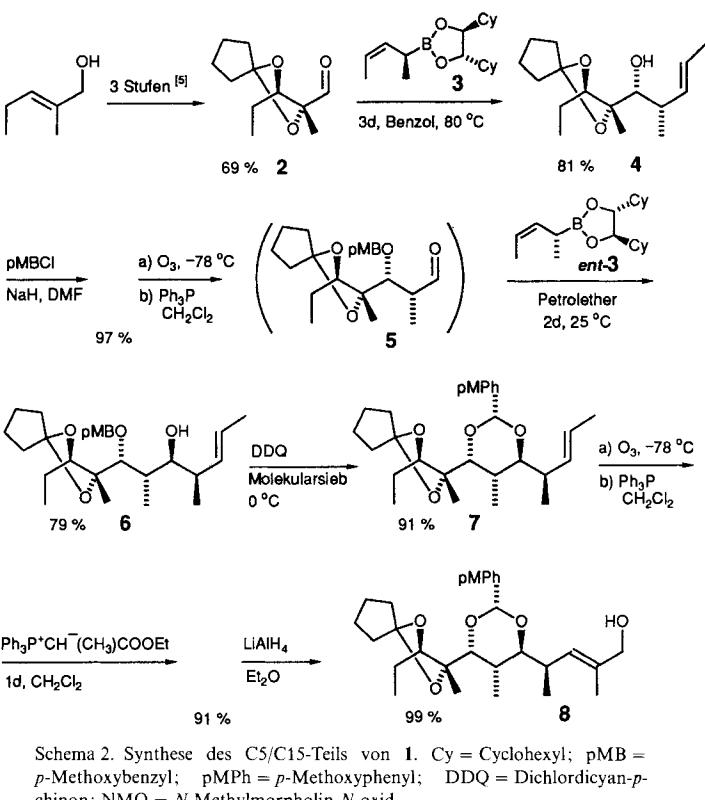


Eine kurze, lineare Synthese von (9S)-Dihydroerythronolid A^{**}

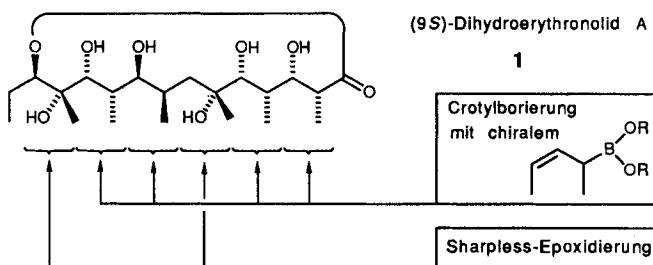
Von Rainer Stürmer*, Kerstin Ritter und Reinhard W. Hoffmann*

Kürzlich charakterisierte *Mulzer*^[1] die Bemühungen um Erythronolid-Synthesen als eine „unendliche Geschichte“, die um so mehr verwundert, als keine direkte Notwendigkeit für solche Synthesen besteht. Die Motivation ist eine andere: Seit Woodwards berühmten Erythromycin-Statement von 1956^[2] sind Erythronolid-Synthesen der Maßstab, an dem der Stand unserer Fähigkeiten zur effizienten stereoselektiven Synthese gemessen wird. Nahezu alle bisher publizierten Synthesen oder Versuche der Synthese der Erythronolide A und B hatten zum Ziel, die Zuverlässigkeit oder Überlegenheit einer bestimmten Methodik oder Strategie zu demonstrieren. Am Beispiel der Erythronolid-Synthesen^[3] lässt sich somit eine Geschichte der Methodenentwicklung in der stereoselektiven Synthese schreiben.

Wir stellen hier eine stereoselektive Synthese des (9S)-Dihydroerythronolids A **1** vor, dessen weitere Überführung in Erythronolid A bekannt ist^[3, k]. In unserer Synthese werden, im Kontrast zu der von Woodward et al.^[4], alle Stereozentren durch externe asymmetrische Induktion erzeugt, wozu Allylborierungsreaktionen und die Sharpless-Epoxidierung eingesetzt wurden (Schema 1). Unsere Synthese ist



Schema 2. Synthese des C5/C15-Teils von **1**. Cy = Cyclohexyl; pMB = *p*-Methoxybenzyl; pMPH = *p*-Methoxyphenyl; DDQ = Dichloridcian-p-chinon; NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid.

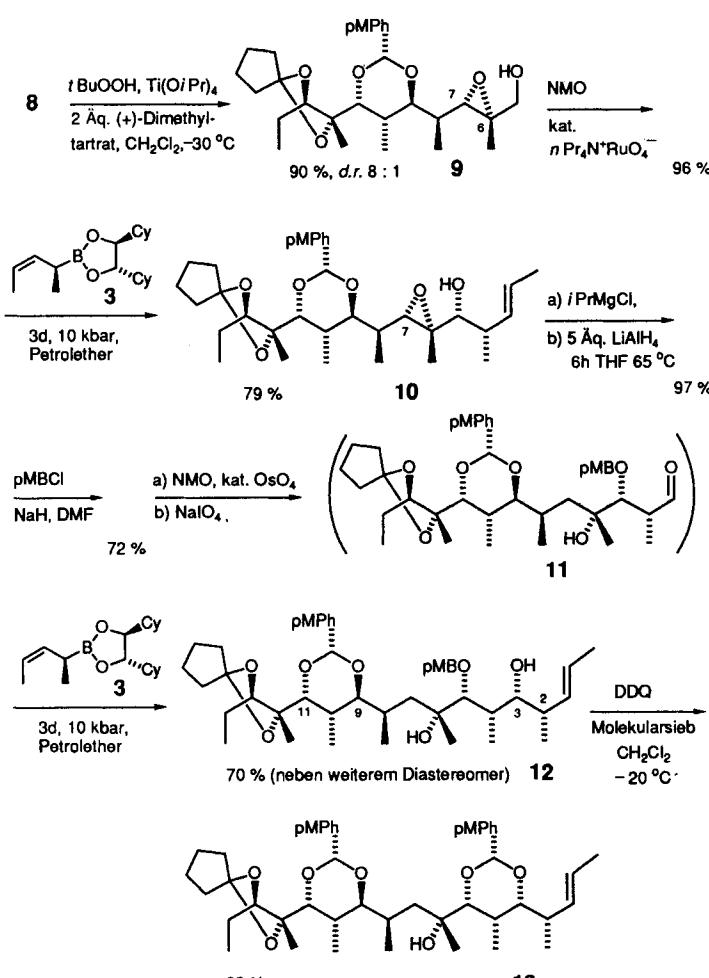


Schema 1. Strategie zur Erzeugung der Stereozentren in (9S)-Dihydroerythronolid A **1**.

linear, und dennoch ist sie mit 23 Schritten (und 16 isolierten Zwischenstufen) die bisher kürzeste Synthese von Verbindungen dieses Typs.

Der Gang der Synthese ist einfach zu beschreiben: Sie geht von einem C11-C15-Baustein **2** aus (Schema 2), der durch Sharpless-Epoxidierung gewonnen wurde^[5]. Reaktion mit dem (*S,S,S*)-1-Methyl-2-but enylboronsäureester **3** führte in 81% Ausbeute zu dem Alkohol **4** (*ds* > 96%)^[6].

Die Hydroxygruppe wurde als *p*-Methoxybenzylether geschützt. Ozonolyse ergab den Aldehyd **5**, der nunmehr mit dem (*R,R,R*)-1-Methyl-2-but enylboronsäureester *ent*-**3** zur Reaktion gebracht wurde. Dies führte zu dem Homoallylalkohol **6** mit >95% *ds*. Die Hydroxygruppe in **6** wurde durch DDQ-Oxidation als *p*-Methoxybenzylidenacet al **7** geschützt, worauf die C-C-Doppelbindung ozonolytisch gespalten wurde. Nach Überführen des Aldehyds in den Allylalkohol **8** wurde das nächste Stereozentrum durch eine Sharpless-Epoxidierung generiert (Schema 3). Die Diastereoselektivität zugunsten des gesuchten Epoxids **9** lag bei 90%.



Schema 3. Synthese des C1/C15-Teils von **1**.

[*] Dr. R. Stürmer, Prof. Dr. R. W. Hoffmann, K. Ritter

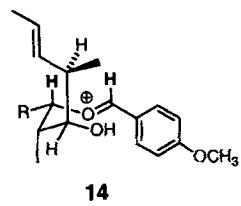
Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, W-3550 Marburg

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Graduierten-Kolleg „Metallorganische Chemie“ an der Universität Marburg und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Das andere Diastereomer, 6,7-di-*epi*-9, kristallisierte und ermöglichte die Absicherung der relativen Konfiguration aller bisher aufgebauten Stereozentren durch eine Röntgenstrukturanalyse. Der Epoxyalkohol 9 wurde zum Aldehyd oxidiert, der dann mit (S,S,S)-3 den Homoallylalkohol 10 (*ds* > 95%) ergab. Auf dieser Stufe wurde das 6,7-Epimer abgetrennt.

Bei Versuchen zur reduktiven Spaltung der C7-Sauerstoff-Bindung auf der Stufe der Epoxide 9 oder 10 versagten 18 Standardreagentien. Die Lösung des Problems, die Epoxidspaltung durch die Bildung eines Magnesiumchelats zu aktivieren, geht auf eine Arbeit von Marshall et al.^[7] zurück. In dem resultierenden Diol wurde dann die sekundäre Hydroxygruppe selektiv als *p*-Methoxybenzylether geschützt. Schließlich wurde der Aldehyd 11, diesmal über eine Bis-hydroxylierung und Periodat-Spaltung der C-C-Doppelbindung von 10 erhalten. Bei der nächsten Kettenverlängerung bevorzugt der Aldehyd die Bildung des *anti*-Cram-Produktes (nicht gezeigt)^[8], während das Cram-Produkt 12 gewonnen werden muß. Immerhin reichte die asymmetrische Induktion des chiralen Reagens (S,S,S)-3 aus, um die Kettenverlängerung zu 12 mit einer Diastereoselektivität von 89 % zu erzielen. Das zweite Diastereomer hatte eine (Z)-konfigurierte Doppelbindung und sollte demnach an C2 und C3 die umgekehrte Konfiguration aufweisen. Als nächstes wurde die Hydroxygruppe an C3 durch Behandeln mit DDQ als *p*-Methoxybenzylidenacetal geschützt (→13). Bei der nachfolgenden oxidativen Spaltung der C-C-Doppelbindung resultierte das außerordentlich labile Derivat 15 der Erythronolid-A-Secosäure.

Die so planmäßig und glatt aussehende Synthese war jedoch wiederholt einem Scheitern nahe. Die Notmaßnahmen, mit denen der Erfolg letztlich erzwungen wurde, sind das eigentlich Mitteilenswerte. Der erste kritische Punkt lag in der DDQ-Oxidation von 6 zu 7, wobei frisch kristallisiertes DDQ eingesetzt werden mußte. Denn um eine spätere Makrolactonisierung zu ermöglichen, muß der *para*-Methoxyphenylrest an dem Dioxan 7 α -ständig sein^[3c, p, 4]. Dies läßt sich durch kinetische Kontrolle^[9] erreichen, weil das Oxo-nium-Ion 14 als Folge einer Allylspannung^[10] in der Konformation mit *syn*-ständigen H-Atomen erzeugt wird.



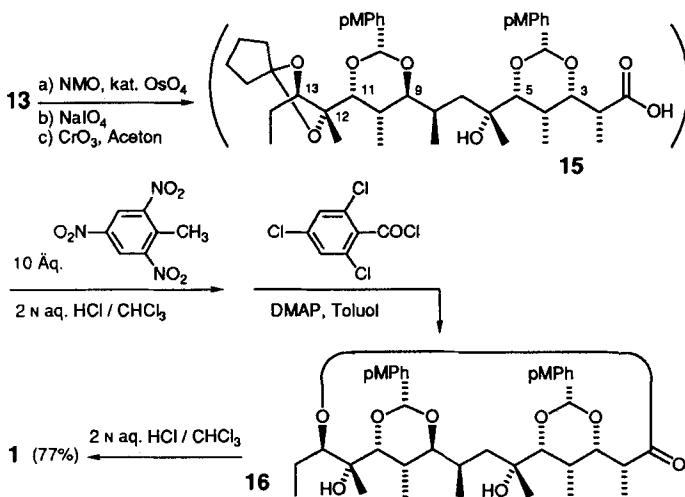
14

Sobald äquilibrierende Bedingungen hinzukommen, isomerisiert das Acetal zu dem thermodynamisch stabileren, aber für die Synthese wertlosen Isomer von 7 mit β -ständigem Arylrest. Dies trat zum Beispiel regelmäßig bei der zweiten DDQ-Oxidation 12 → 13 ein, wobei das gebildete schwach saure Dichloridcyanhydrochinon eine Epimerisierung des gespannten^[11] C9/C11-Dioxans auslöste. Die Verwendung von DDQ auf Molekularsieb (aber nicht auf Alox oder Kieselgel) erlaubte schließlich die epimerisierungsfreie Oxidation von 12 zu 13.

Das schwierigste Problem stand aber noch bevor: Die Secosäure 15 zersetzte sich bei allen Versuchen einer Isolierung, und zwar wurden die labilen C9/C11- und C3/C5-Dioxanringe gespalten. Dies trat ebenso als erstes bei den Versuchen ein, den C12/C13-Cyclopentylidenrest selektiv in Gegenwart der *p*-Methoxybenzylidenacetale zu hydrolysieren, was zu-

vor an Modellverbindungen gelungen war. An dieser Stelle war ein Neubeginn der Synthese mit einer anderen C12/C13-Schutzgruppe nicht diskutabel. Also mußte die Hydrolyse der *p*-Methoxybenzylidenacetale selektiv verlangsamt werden. Ein Einschluß dieser Reste in Cyclodextrin brachte nicht den gewünschten Erfolg. Dafür gelang eine Charge-Transfer-Desaktivierung der *p*-Methoxyphenylgruppen: In Gegenwart von zehn Äquivalenten Trinitrotoluol konnte jetzt die Cyclopentylidengruppe in einem Zweiphasensystem selektiv hydrolysiert werden.

Die bewährte Lactonisierung zu 16 nach Yamaguchi et al.^[12] schloß sich hier unmittelbar an. 16 entsprach in seinen spektralen Daten denen ähnlicher Verbindungen^[13]. Die *p*-Methoxybenzylidenacetale wurden dann normal hydrolysiert. So wurde aus 13 ohne Isolierung der Zwischenstufen das (9*S*)-Dihydroerythronolid A 1 in 77 % Ausbeute (bezogen auf 13, 10 % Gesamtausbeute über alle Schritte) gewonnen. 1 stimmte in seinem Schmelzpunkt von 201–203 °C^[13] und dem Drehwert von +9.2 (c = 0.7 in Methanol)^[13k] mit den Literaturangaben überein. Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von 1 glichen Spektren, die uns freundlicherweise von Dr. I. Paterson (Cambridge, England) und Prof. O. Yonemitsu (Sapporo, Japan) übermittelt worden waren.



Schema 4. Abschließende Schritte der Synthese von 1. DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

Die Geschichte der Erythronolid-Synthesen ist damit sicherlich nicht zu Ende. Unsere Synthese spiegelt nur den gegenwärtigen Stand in der Methodenentwicklung der stereoselektiven Synthese wider; mit besseren Methoden werden in Zukunft vermutlich noch effizientere Erythronolid-Synthesen gelingen.

Eingegangen am 14. August 1992 [Z 5518]

- [1] J. Mulzer, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1484–1486; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1452–1455.
- [2] R. B. Woodward in *Perspectives in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. Todd), Interscience, London, **1956**, S. 160: „Erythromycin, with all our advantages, looks at present hopelessly complex, particularly in view of its plethora of asymmetric centers.“
- [3] Für eine Zusammenfassung früherer Arbeiten siehe: a) I. Paterson, M. M. Mansuri, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3569–3624; für neuere Beiträge siehe: b) S. D. Burke, F. J. Schoenen, C. W. Murtiashaw, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 449–452; c) S. D. Burke, F. J. Schoenen, M. S. Nair, *ibid.* **1987**, *28*, 4143–4146; d) S. D. Burke, A. C. Chandler, III, M. S. Nair, O. Campopiano, *ibid.* **1987**, *28*, 4147–4148; e) G. Stork, S. D. Rychnowsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1565–1566, 6904; f) T. Nakata, M. Fukui, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2219–2222; g) I. Paterson, D. D. P. Laffan, D. J.

- Rawson, *ibid.* **1988**, *29*, 1461–1464; h) I. Paterson, D. J. Rawson, *ibid.* **1989**, *30*, 7463–7466; i) N. K. Kochetkov, A. F. Sviridov, M. S. Ermolenko, D. V. Yashunsky, V. S. Borodkin, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5109–5136; j) M. C. Born, C. Tamm, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2083–2086; k) M. Nakata, M. Arai, K. Tomooka, N. Ohsawa, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 2618–2635; l) A. R. Chamberlin, M. Dezube, S. H. Reich, D. J. Sall, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6247–6256; m) S. F. Martin, G. J. Pacofsky, R. P. Gist, W.-C. Lee, *ibid.* **1989**, *111*, 7634–7636; n) Y. G. Kim, K. Whang, R. J. Cooke, J. K. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3275–3278; o) D. C. Myles, S. J. Danishefsky, G. Schulte, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1636–1648; p) M. Hikota, H. Tone, K. Horita, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4613–4628; q) A. F. Sviridov, V. S. Borodkin, M. S. Ermolenko, D. V. Yashunsky, N. K. Kochetkov, *ibid.* **1991**, *47*, 2317–2336; r) N. I. Totah, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6255–6256; s) J. Mulzer, H. M. Kirstein, J. Buschmann, C. Lehmann, P. Luger, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 910–923.

[4] R. B. Woodward et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210–3217.

[5] R. Stürmer, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 311.

[6] R. W. Hoffmann, K. Dittrich, G. Köster, R. Stürmer, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1783–1789.

[7] J. A. Marshall, R. C. Andrews, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1602–1606.

[8] R. W. Hoffmann, U. Weidmann, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 3966–3979.

[9] Y. Oikawa, T. Nishi, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4037–4040.

[10] J. L. Broeker, R. W. Hoffmann, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5006–5017.

[11] S. L. Schreiber, Z. Wang, G. Schulte, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4085–4088.

[12] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.

Pentafluorphenylxenon(II)-pentafluorbenzoat: erste präparative Synthese und strukturelle Charakterisierung einer Acyloxyverbindung von Xenon(II)**

Von *Hermann Josef Frohn**, *Angela Klose* und *Gerald Henkel*

Bislang sind kovalente Xenon(II)-Sauerstoff-Verbindungen des Typs $\text{XO}-\text{Xe}-\text{OX}$ und $\text{F}-\text{Xe}-\text{OX}$ bekannt^[1]. Für $\text{X} = \text{TeF}_5$ und SeF_5 sind die Verbindungen bis zu 130°C thermisch stabil, während für $\text{X} = \text{SO}_2\text{F}$, ClO_3 , IOF_4 ^[2], POF_2 und SO_2CF_3 die thermische Stabilität in der Regel unter Raumtemperatur absinkt und explosive Verbindungen resultieren. Alle Versuche, Xenon(II)-carboxylate des Typs $\text{RCO}_2-\text{Xe}-\text{O}_2\text{CR}$ oder $\text{F}-\text{Xe}-\text{O}_2\text{CR}$ zu isolieren und spektroskopisch zweifelsfrei zu charakterisieren, waren bislang nicht erfolgreich^[3, 4]. Mit $\text{C}_6\text{F}_5-\text{Xe}-\text{O}_2\text{CC}_6\text{F}_5$ 3 wird erstmals ein spektroskopisch und strukturell charakterisiertes Xenon(II)-carboxylat vorgestellt, welches sich erst bei $85 \pm 3^\circ\text{C}$ exotherm zersetzt.

Im Widerspruch zu mancher Lehrbuchmeinung und Literaturaussage, daß nur die stärksten elektronegativen Liganden effektive Bindungen mit Xenon eingehen^[3d, 5], steht die Beobachtung, daß das von uns hergestellte Xenon(II)-carboxylat des Typs R-Xe-O₂CR stabiler ist als bislang bekannte Verbindungen vom Typ F-Xe-O₂CR. So beträgt bei F-Xe-O₂CCF₃ als kinetisch instabiler, leicht detonierender Verbindung^[3e] die Halbwertzeit bei Raumtemperatur nur 10–12 h^[3c, 3d], während sich **3** bei Raumtemperatur innerhalb von 5 Tagen nicht zersetzt.

Mit der Isolierung^[6] von Arylxenonsalzen mit $[C_6F_5Xe]^+$ als Kation^[7] und schlecht polarisierbaren komplexen Fluoriden $[EF_n]^-$ als Gegenionen haben wir die Voraussetzung geschaffen, durch Austausch in Wasser(!) zu neuen Arylxenonverbindungen mit polarer kovalenter Bindung zu ge-

langen. Nach diesem Prinzip wurde **1** mit dem Caesiumsalz **2** in 80% Ausbeute zur Titelverbindung **3** umgesetzt [Gl. (a)]. **3** ist in Wasser unlöslich in CH_2Cl_2 und MeCN lös-

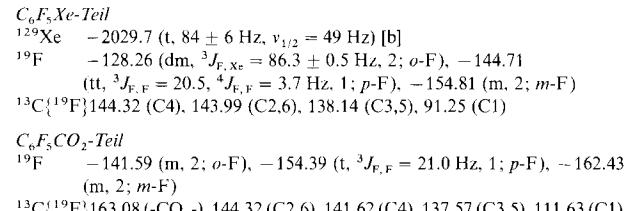


lich und als Feststoff bei Raumtemperatur nahezu unbegrenzt lagerfähig. In CH_2Cl_2 liegt **3** bei -45°C auch nach über sieben Tagen noch völlig unzersetzt vor, während bei Raumtemperatur bereits binnen Stunden Zersetzung eintritt ($\tau_{1/2} \approx 3$ h bei 35°C). In MeCN läßt sich während der langsam verlaufenden Zersetzung bei 35°C ein CIDNP-Effekt nachweisen: Das ^{19}F -NMR-Signal eines Zersetzungsprdukts bei $\delta = -139.4$ (*o*-F einer C_6F_5 -Gruppe) wird als Emissionssignal (negativer Peak mit überproportionaler Intensität) detektiert. Aus dem CIDNP-Effekt folgt, daß bei der Zersetzung ein radikalisches Reaktionszwischenprodukt fluoraromatischer Natur durchlaufen wird. Hauptzersetzungsprdukt ist der Ester $\text{C}_6\text{F}_5\text{CO}_2\text{C}_6\text{F}_5$.

Die Xenonverbindung **3** ist sowohl in Lösung als auch im Feststoff als kovalente Verbindung mit stark polarisierter Xe-O-Bindung zu charakterisieren. Gegen eine ionische Beschreibung als $[\text{C}_6\text{F}_5\text{Xe}]^+ [\text{O}_2\text{CC}_6\text{F}_5]^-$ sprechen sowohl die gute Löslichkeit von **3** im nicht koordinierenden Solvens CH_2Cl_2 (**1** und alle bislang bekannten Salze mit Arylxenon-Kationen sind hierin vollkommen unlöslich) als auch die Ergebnisse der NMR-Spektroskopie, insbesondere die ^{19}F -NMR-Daten. Während das Kation in **1** in MeCN solvatisiert als $[\text{MeCN} \cdots \text{XeC}_6\text{F}_5]_{\text{solv}}^+$, d. h. analog koordiniert wie im Kristall^[6b], mit einer $^3J_{\text{Xe},\text{F}}$ -Kopplung von 67.2 ± 0.5 Hz vorliegt, weist **3** in MeCN eine $^3J_{\text{Xe},\text{F}}$ -Kopplung von 84.0 ± 0.5 Hz auf. Da ferner die $^3J_{\text{Xe},\text{F}}$ -Kopplungskonstante von **3** in MeCN und CH_2Cl_2 nahezu identisch ist, muß **3** in beiden Lösungsmitteln molekular vorliegen. Des Weiteren spricht die Verschiebung des Signals des *p*-F-Atoms im $\text{C}_6\text{F}_5\text{Xe}$ -Teil beim Übergang von **1** zu **3** zu niedrigeren Frequenzen (in MeCN von $\delta = -141.27$ zu $\delta = -146.21$) für eine Abnahme der mesomeren Wechselwirkung zwischen C_6F_5 -Gruppe und Xe^{II} , d. h. für eine Erniedrigung der effektiven Ladung an Xe^{II} , hervorgerufen durch den Ersatz der Neutralbase MeCN durch die Anionenbase $[\text{C}_6\text{F}_5\text{CO}_2]^-$.

Mit $\delta = -2029.7$ (bezogen auf XeF_2) wurde bei 3 unseres Wissens der bislang niederfrequenteste ^{129}Xe -Verschiebungswert gemessen (Tabelle 1). Gegenüber dem basenkoor-

Tabelle 1. ^{129}Xe -, ^{19}F - und ^{13}C -NMR-Daten für **3** in CD_2Cl_2 bei -10°C [a].



[a] Gemessen mit Bruker WP 80 SY (^{13}C mit Bruker WM 300), $\delta(\text{Xe})$ relativ zu $\delta(\text{XeF}_2)$ in CD_2Cl_2 , $\delta(\text{F})$ relativ zu $\delta(\text{CCl}_3\text{F})$. In Klammern stehen nach den δ -Werten Angaben zur Signalmultiplizität, zum Betrag der Kopplungskonstanten J , zur Signalintensität und die Signalzuordnung. [b] $\delta = 1327.8$ relativ zu $\delta(\text{Xe}^0)$ in MeCN bei -30°C .

dinierten Kation $[\text{MeCN} \cdots \text{XeC}_6\text{F}_5]^+$ mit $\delta = -1956.0$ erfolgt beim Übergang zur kovalenten Neutralverbindung **3** erwartungsgemäß eine Verschiebung zu niedrigeren Frequenzen.

[*] Priv.-Doz. Dr. H. J. Frohn, Dipl.-Chem. A. Klose, Prof. Dr. G. Henkel
Fachgebiet Anorganische Chemie der Universität
Lotharstraße 1, W-4100 Duisburg 1

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