

Polyketide

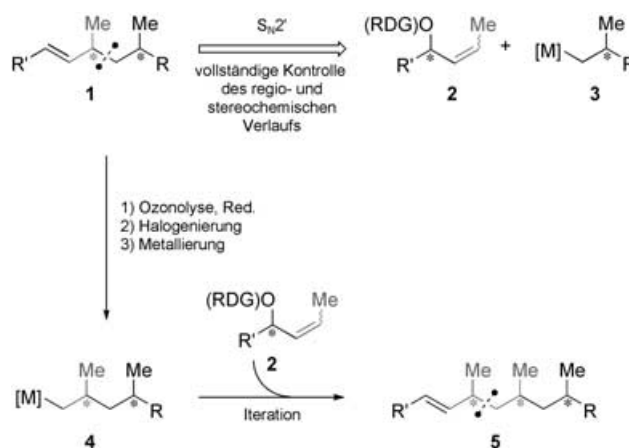
Iterative Desoxypropionat-Synthese auf der Basis einer kupfervermittelten dirigierten allylischen Substitution**

Bernhard Breit* und Christian Herber

Viele biologisch relevante, von Polyketiden abgeleitete Naturstoffe enthalten eine völlig reduzierte, 1,3,5,...*n*(„Skip“)-Polymethyl-substituierte Kohlenstoffkette.^[1] Solche Ketten, die als „Desoxypropionat-Oligomere“ aufgefasst werden können, werden im Allgemeinen durch eine iterative asymmetrische Enolatalkylierung nach Evans et al. aufgebaut.^[2] Deutliche Verbesserungen wurden durch die Verwendung von Amidonolaten auf der Basis von Pseudoephedrin^[3] und durch den Einsatz von Azaenolaten ausgehend von (*R*)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-Hydrazone (RAMP-Hydrazone) erzielt.^[4] Nachteile dieser Methode sind jedoch die oft geringe Enolatreaktivität gegenüber den Alkylierungsmitteln sowie der hohe Preis und die schwierige Abspaltung des chiralen Auxiliars, was eine Anwendung in größerem Maßstab behindert.

Wir berichten hier über eine alternative iterative Strategie auf der Basis einer stereospezifischen kupfervermittelten dirigierten allylischen Substitution. Dieser Ansatz ermöglicht die flexible Synthese jedes gewünschten Oligo(desoxypropionat)-Stereoisomers. Das zugrundeliegende Konzept ist in Schema 1 dargestellt.

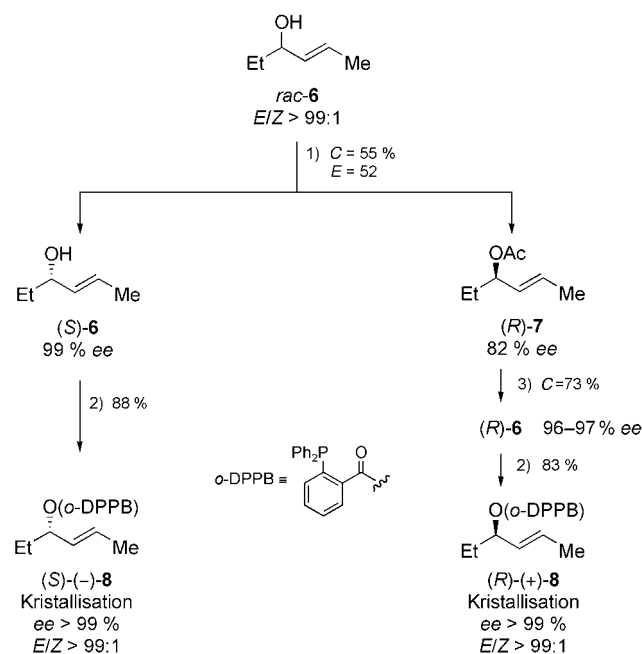
Der Schlüsselschritt unserer Strategie ist eine S_N2' -Reaktion des metallorganischen Reagens **3** mit dem Allylelektrophil **2** unter Bildung des Bis(desoxypropionat)-Bausteins **1**. Die Iteration gelingt durch eine oxidative Alkenspaltung von **1** und anschließende Metallierung zum neuen metallorganischen Nucleophil. Diese Methode ist somit das Gegenstück zur bekannten Enolatalkylierung: Die wachsende Propionatkette wird hier als Nucleophil und nicht als Elektrophil eingeführt („Umpolung“). Die allylische Substitutionsreaktion muss unter vollständiger Kontrolle von Chemo-, Regio- und Stereoselektivität mit vollständigem 1,3-Chiralitätstransfer an acyclischen Systemen ablaufen, damit diese Strategie gelingt. Die von uns kürzlich entwickelte „dirigierte“ kupfervermittelte allylische Substitution unter Verwendung der *ortho*-Diphenylphosphanylbenzoat-Funktion (*o*-DPPB) als Reagens-dirigierender Abgangsgruppe erfüllt zwar diese Voraussetzungen,^[5] bisher war allerdings unklar, ob diese Methode kompatibel mit enantiomerenreinen in β -Position verzweigten Grignard-Reagentien (**3**) sein würde. Außerdem



Scheme 1. Iterative Strategie zum enantioselektiven Aufbau von Desoxypropionat-Strukturen auf der Basis einer dirigierten kupfervermittelten allylischen Substitution (RDG = Reagens-dirigierende Gruppe).

musste ein praktikabler Zugang zu den enantiomerenreinen Bausteinen **2** und **3** entwickelt werden.

Wir wählten die Enzymkatalyse, um größere Mengen beider Enantiomere des Allylelektrophils **2** zu gewinnen. Uns gelang ausgehend vom Allylalkohol *rac*-**6** die enzymatische Racemattrennung mithilfe von Novozym 435 (Schema 2).^[6] Enantiomerenreines (*S*)-**6** wurde bei einem Umsatz *C* von 55 % (Enantioselektivitätsfaktor *E* = 52) erhalten. Die Hydrolyse des aus dieser Reaktion hervorgehenden Acetates (*R*)-**7** (82 % *ee*) – ebenfalls durch Novozym 435 – lieferte (*R*)-**6** (96–97 % *ee*). Beide Enantiomere von **6** wurden in die entsprechenden *ortho*-Diphenylphosphanylbenzoate **8** über-



Scheme 2. Synthese der enantiomerenreinen *o*-DPPB-Allylester **8**. 1) Novozym 435, Vinylacetat, 30 °C; 2) *o*-DPPBS, DCC, DMAP, CH_2Cl_2 ; 3) Novozym 435, Puffer (pH 7), 5 °C. S = Säure, DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin

[*] Prof. Dr. B. Breit, Dipl.-Chem. C. Herber
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Albertstraße 21, 79104 Freiburg (Deutschland)
Fax: (+49) 761-203-8715
E-mail: bernhard.breit@organik.chemie.uni-freiburg.de

[**] Diese Arbeit wurde unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, den Fonds der Chemischen Industrie sowie durch die Krupp-Stiftung (Alfried Krupp-Förderpreis für junge Hochschul-lehrer für B.B.).

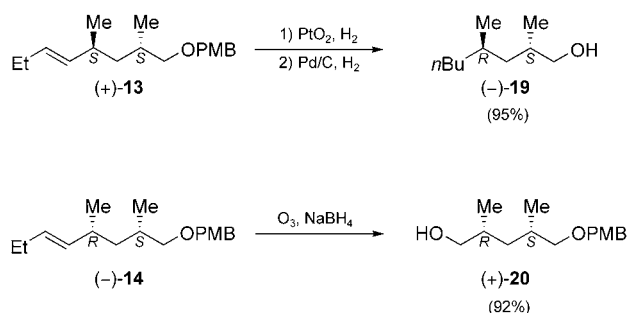
führt, die durch Kristallisation gereinigt wurden. Auf diese Weise konnten wir einige Gramm beider Enantiomere des Allylelektrophils **8** in reiner Form herstellen. Die kristallinen Allyl-*o*-DPPB-Ester **8** sind mehrere Monate ohne nachweisbare Zersetzung (z. B. Oxidation zum Phosphanoxid) stabil.

Als metallorganischer Baustein des Typs **3** sollte das Grignard-Reagens **12** – ausgehend vom bekannten Bromid **10** – verwendet werden.^[7] Beide Enantiomere dieses Bromids sind rasch zugänglich: zum einen ausgehend vom kommerziell verfügbaren Roche-Ester (**9**)^[8] und zum anderen durch enzymatische Veresterung ausgehend von 2-Methylpropan-1,3-diol (**11**)^[9] oder einem davon abgeleiteten Derivat.^[10]

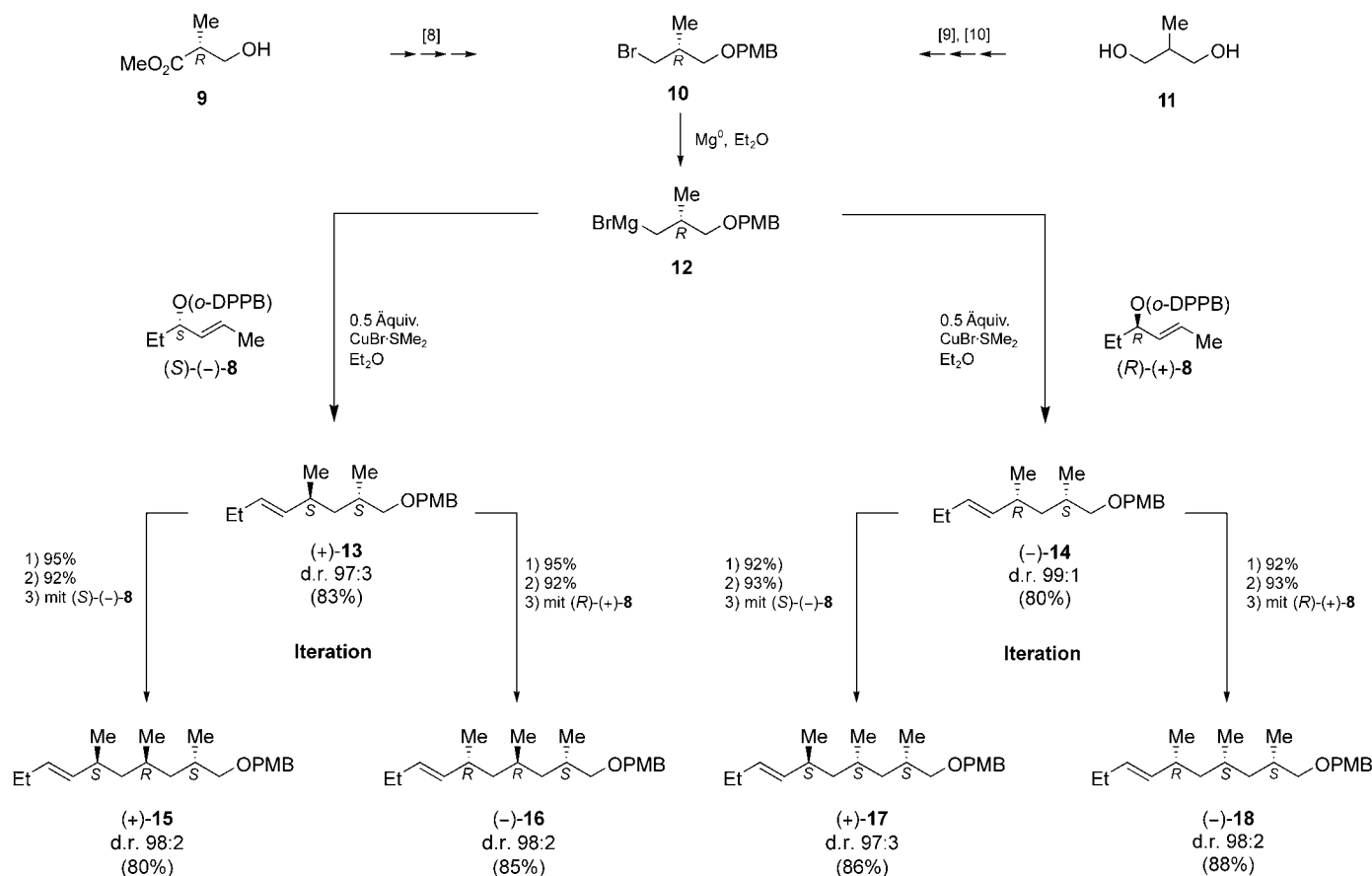
Um die Verwendbarkeit unserer Strategie bei der Herstellung mehrerer konfigurativer unterschiedlicher Desoxypropionate zu erproben, entschieden wir uns, eine Serie aller möglichen Diastereomere von Bis- und Tris(desoxypropionaten) aufzubauen (Schema 3). Dazu überführten wir das Bromid **10** in das entsprechende Grignard-Reagens **12**. Dabei erwies es sich als essenziell, das verwendete Magnesium nach der Dry-Stir-Methode zu aktivieren.^[11,12] Durch Zugabe einer frisch hergestellten Lösung von **12** zum Allylelektrophil (*S*)-(**−**)-**8** in Gegenwart von 0.5 Äquiv. CuBr·SMe₂ gelang die allylische Substitution unter Bildung des Bis(desoxypropionats) (+)-**13** mit exzellenter Regio- (> 99:1) und Diastereoselektivität (d.r. 97:3) in guter Ausbeute (83 %). Eine noch bessere Diastereoselektivität wurde bei der Umsetzung des

Grignard-Reagens **12** mit dem (*R*)-Allylelektrophil (+)-**8** zu (−)-**14** gefunden (d.r. 99:1, Ausbeute 80 %). Damit scheint die Reaktion zum Aufbau der 1,3-*syn*-Relativkonfiguration (bei (−)-**14**) der Matched-Fall und jene unter Bildung der 1,3-*anti*-Konfiguration (bei (+)-**13**) der Mismatched-Fall zu sein. Die relative und absolute Konfiguration der Bis(desoxypropionate) (+)-**13** und (−)-**14** wurde durch Überführung in die bekannten Alkohole (−)-**19**^[13] und (+)-**20**^[14] verifiziert (Schema 4).

Die Iteration dieser Sequenz – nun ausgehend von (+)-**13** und (−)-**14** – begann mit einer oxidativen Alkenspaltung durch Ozonolyse mit anschließender reduktiver Aufarbeitung



Schema 4. Bestimmung der relativen und absoluten Konfiguration von (+)-**13** und (−)-**14**.



Schema 3. Enantioselektiver Aufbau von Bis- und Tris(desoxypropionaten) auf der Basis einer *o*-DPPB-dirigierten kupfervermittelten allylischen Substitution. 1) O₃, NaBH₄; 2) I₂, Im, PPh₃; 3) 2 *t*BuLi, MgBr₂·OEt₂, dann (*S*)-(**−**)-**8**, CuBr·SMe₂, Et₂O. Im = Imidazol, PMB = *para*-Methoxybenzyl.

(Schema 3, Schritt 1). Dies führte zur Bildung der entsprechenden primären Alkohole in exzellenten Ausbeuten. Auf dieser Stufe entschieden wir uns für eine alternative Methode zur Grignard-Reagens-Herstellung durch einen Halogen-Metall-Austausch, weil diese Variante vorteilhaft für kleinere Ansatzgrößen war. Dazu wurden die im ersten Schritt hergestellten primären Alkohole zunächst in die entsprechenden Iodide überführt (Schema 3, Schritt 2). Der Halogen-Metall-Austausch mithilfe von *tert*-Butyllithium und einer anschließenden Transmetallierung durch $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ lieferte quantitativ die funktionalisierten Bis(desoxypropionat)-Grignard-Reagentien. Diese wurden unmittelbar mit den Allylelektrophilen (*S*)-(-)-**8** oder (*R*)-(+)-**8** unter den Bedingungen der dirigierten allylischen Substitution in Gegenwart von 0.5 Äquiv. $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ umgesetzt. Auf diese Weise gelang die Synthese aller vier möglichen diastereomeren Tris(desoxypropionat)-Bausteine **15–18** in guten Ausbeuten und perfekter Regio- und Stereoselektivität.

Die hier vorgestellte neue flexible iterative Strategie ermöglicht den Aufbau jedes beliebigen Oligo(desoxypropionat)-Stereoisomers. Der Schlüsselschritt ist eine *o*-DPPB-dirigierte kupfervermittelte allylische Substitution mit enantiomerenreinen Grignard-Reagentien, die eine perfekte Kontrolle aller Selektivitätsparameter erlaubt. Dieser gerüstaufbauende Kupplungsschritt weist eine inverse Polarisierung der Reaktionspartner gegenüber der etablierten Enolatalkylierungsmethodik auf. Somit können die von der Enolatalkylierung bekannten Probleme wie die geringe Enolatreaktivität sowie die hohen Kosten und schwierige Abspaltung des Auxiliars umgangen werden.

Experimentelles

Repräsentative Arbeitsvorschrift: Synthese von (+)-**13**: Zu einer Lösung von (-)-**8** (77.7 mg, 0.20 mmol) in Diethylether (4 mL) wurde bei Raumtemperatur $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ (20.6 mg, 0.10 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 5 min gerührt. Zu der entstandenen gelben Lösung wurde tropfenweise das Grignard-Reagens **12** (2.4 mL, 0.24 mmol, 0.1 M Lösung in Diethylether) gegeben, und die Lösung wurde weitere 2 h gerührt. Zur Reaktionsmischung wurde gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (2 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit Dichlormethan extrahiert (3 × 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Flash-Chromatographie des Rückstands (Petrolether/*tert*-Butylmethylether 50:1) lieferte (+)-**13** als farbloses Öl (45.9 mg, 83 %, d.r. 97:3). HPLC (EC 250/4 Nucleosil 100-5 von Macherey-Nagel, $0.4 \times 25 \text{ cm}$, 0.8 mL min^{-1} , *n*-Heptan/Ethylacetat 200:0.3, 25°C , 275 nm): $t_R((-)\text{-}\mathbf{13}) = 52.4 \text{ min}$ (2.8 %), $t_R((+)\text{-}\mathbf{13}) = 55.0 \text{ min}$ (97.2 %). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18.2$ ($c = 0.68$ in CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (499.873 MHz, CDCl_3 , 27°C , TMS): $\delta = 0.91$ (d, $^3J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H, CH_3), 0.92 (d, $^3J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H, CH_3), 0.95 (t, $^3J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H, CH_3), 1.08 (dt, $^2J = 13.5 \text{ Hz}$, $^3J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 1.29 (m, 1H, CH_2), 1.81 (m, 1H, CH), 1.98 (m, 2H, CH_2), 2.14 (m, 1H, CH), 3.18 (dd, $^2J = 9.1 \text{ Hz}$, $^3J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 3.32 (dd, $^2J = 9.1 \text{ Hz}$, $^3J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.41 (d, $^2J = 11.7 \text{ Hz}$, 1H, CH_2Ar), 4.44 (d, $^2J = 11.7 \text{ Hz}$, 1H, CH_2Ar), 5.25 (ddt, $^3J = 15.3$, 7.6 Hz, $^4J = 1.4 \text{ Hz}$, 1H, CH), 5.38 (dtd, $^3J = 15.3$, 6.2 Hz, $^4J = 0.9 \text{ Hz}$, 1H, CH), 6.87 (m, 2H, ArH), 7.26 ppm (m, 2H, ArH). $^{13}\text{C-NMR}$ (125.709 MHz, CDCl_3 , 27°C , TMS): $\delta = 14.0$, 17.7, 20.7, 25.5, 31.0, 34.0, 41.2, 55.3, 72.6, 75.6, 113.7 (2C), 129.1 (2C), 129.9,

131.0, 135.6, 159.0 ppm. C,H-Analyse: ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (276.41): C 78.21, H 10.21; gef.: C 77.90, H 10.32.

Eingegangen am 11. Februar 2004 [Z53990]

Stichwörter: Allylierungen · Asymmetrische Synthesen · Diastereoselektivität · Organokupferreagentien · Polyketide

- [1] Ionomycin: W.-C. Liu, D. Smith-Slusarchyk, G. Astle, W. H. Trejo, W. E. Brown, E. J. Meyers, *J. Antibiot.* **1978**, *31*, 815–819; Borrelidin: J. Berger, L. M. Jampolsky, M. W. Goldberg, *Arch. Biochem.* **1949**, *22*, 476–478; Pectinaton: J. E. Biskupiak, C. M. Ireland, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3055–3058.
- [2] D. A. Evans, R. L. Dow, T. L. Shih, J. M. Takacs, R. Zahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5290–5313.
- [3] A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, D. J. Kopecky, *Synlett* **1997**, 457–459.
- [4] A. A. Birkbeck, D. Enders, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7823–7826.
- [5] B. Breit, P. Demel, C. Studte, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3874–3877; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3786–3789; B. Breit, P. Demel, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 429–432.
- [6] a) Novozym 435 ist eine Lipase (fettspaltende Hydrolase) aus *Candida antarctica* (*Candida antarctica* Lipase B, CAL-B). Für Details siehe www.novozymes.com; b) für ausgewählte Beispiele von 2-Alkanolen, die mit CAL-B getrennt wurden, siehe: U. T. Bornscheuer, R. J. Kazlauskas in *Hydrolases in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, S. 70–72.
- [7] D. Sawada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10521–10532.
- [8] (*S*)-**10**: S. D. Meyer, T. Miwa, M. Nakatsuka, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5058–5060.
- [9] a) E. Santaniello, P. Ferraboschi, P. Grisenti, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5657–5660; b) C. Bertucci, A. Petri, G. Felix, B. Perini, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4455–4462; c) P. Grisenti, P. Ferraboschi, A. Manzocchi, E. Santaniello, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3827–3834; d) Z.-F. Xie, H. Suemune, K. Sakai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 973–980.
- [10] T. Akeboshi, Y. Ohtsuka, T. Ishihara, T. Sugai, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 624–637.
- [11] P. M. Smith, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3541–3556.
- [12] K. V. Baker, J. M. Brown, N. Hughes, A. J. Skarnulis, A. Sexton, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 698–703.
- [13] S. Karlsson, E. Hedenström, *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 620–630.
- [14] (-)-**20**: P. J. Kocienski, R. C. D. Brown, A. Pommier, M. Procter, B. Schmidt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 9–40.