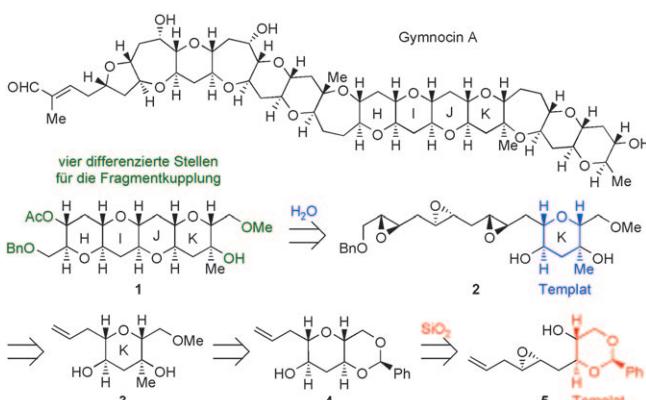


Funktionalisierte Template für den konvergenten Aufbau von Polyethern: Synthese der HIJK-Ringe von Gymnocin A**

Aaron R. Van Dyke und Timothy F. Jamison*

Epoxidöffnungskaskaden bieten eine attraktive Strategie zum Aufbau *trans-syn*-polykondensierter Anordnungen von Sauerstoffheterocyclen, dem zentralen Merkmal leiterförmiger Polyether-Naturstoffe wie Gymnocin A.^[1] Die effizienten wasser vermittelten Kaskaden, die wir in früheren Studien beschrieben haben, verwendeten als Templat einen nur minimal funktionisierten Tetrahydropyranring (THP), weshalb die Produkte für eine weitere Verwendung in der Synthese ungeeignet waren.^[2] Um die Anwendung dieser Methode auf zielorientierte Synthesen zu erweitern, wurden jetzt zwei hochfunktionalisierte Heterocyclen synthetisiert, die nicht nur als Template in den Kaskaden dienten, sondern auch mehrere funktionelle Gruppen aufwiesen, die weiter modifiziert oder in Fragmentkupplungsreaktionen eingesetzt werden können. Eines dieser Template (THP **2**) entspricht dem K-Ring des Naturstoffs Gymnocin A (Schema 1). Das



Schema 1. Gymnocin A und Retrosynthese der Ringe HIJK.

andere Templat (1,3-Dioxan **5**) findet sich zwar selbst nicht in leiterförmigen Polyethern wieder, kann aber einfach zu Ringen umgewandelt werden, die in Gymnocin A vorhanden sind. Die Reaktivitäts- und Selektivitätstypen dieses neuen

[*] A. R. Van Dyke, Prof. T. F. Jamison

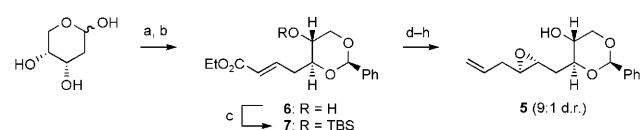
Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology,
77 Massachusetts Ave, Rm 18-492 (USA)
Fax: 1-617-324-0253
E-Mail: tfj@mit.edu

[**] Die Autoren danken dem NIGMS (GM72566) für die Unterstützung dieser Arbeit, Wyeth Research für ein Stipendium (für A.V.D.), Dr. Jeffery A. Byers und Christopher J. Morten (MIT) für die aufschlussreichen Diskussionen und Dr. Li Li (MIT) für die Aufnahme der Massenspektren.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200900924> zu finden.

Dioxan-Templats unterscheiden sich stark von denen der THP-Templats; beide Templattypen sind daher komplementär.

Unser Syntheseplan sah vor, das HIJK-Ringfragment (**1**) von Gymnocin A durch eine wasser vermittelte Kaskade des Triepoxids **2** zu synthetisieren, wobei der K-Ring des Naturstoffs als Templat für diese Reaktion dienen würde (Schema 1). Das Triepoxid wiederum könnte durch eine Metathesereaktion ausgehend von Olefin **4** hergestellt werden, wobei der THP-Ring in **4** durch eine *endo*-selektive Cyclisierung des Epoxyalkohols **5** gebildet würde. Da wir bis zu diesem Zeitpunkt noch keine solchen 1,3-Dioxane auf ihre Eignung als Template geprüft hatten, begannen wir unsere Untersuchungen mit der Synthese und Evaluierung von **5**. Die Transformation von 2-Desoxyribose in das Benzyliden-acetal **7**, gefolgt von einer Reduktion und einer Sharpless-Epoxidierung verlief mit guter Ausbeute und hoher Diastereoselektivität (Schema 2).^[3] Die Umwandlung des Alkohols



Schema 2. Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Et}$, THF, Rückfluss, 83:17 E/Z; b) $\text{PhCH}(\text{OMe})_2$, CSA, DCM, 76% (2 Schritte); c) TBSCl , Imid, DMF, 71%; d) DIBALH, DCM, 97%; e) $d-(--)\text{-DET}$, $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, TBHP, DCM, -25°C , 95%, 9:1 d.r.; f) I_2 , Imid, PPH_3 , Et_2O , CH_3CN , 83%; g) $\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$, $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$, HMPA, THF, -25°C , 84%; h) TBAF, THF, 0°C , 90%. CSA = Camphersulfonsäure, DCM = Dichlormethan, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, DIBALH = Diisobutylaluminiumhydrid, DET = Diethyltartrat, TBHP = *tert*-Butylhydroperoxid, HMPA = Hexamethylphosphortriimid, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

in das entsprechende Iodid, eine kupferkatalysierte Substitution^[4] und die Abspaltung des Silylethers lieferten **5** in Ausbeuten von mehreren Gramm.

Es war rasch ersichtlich, dass sich das Reaktionsverhalten des 1,3-Dioxan-Templats merklich von dem des THP-Templats unterscheidet.^[2] Wasser, das sich bei den THP-Templaten als wirkungsvoller Promotor herausgestellt hatte, führte bei Raumtemperatur nicht zur beabsichtigten Cyclisierung von **5**, während bei erhöhten Temperaturen nur die Abspaltung der Acetalgruppe beobachtet wurde (Tabelle 1, Nr. 1 und 2). Da sowohl das Lösungsmittel als auch der Promotor einen großen Einfluss auf die Selektivität haben können, wurde eine ganze Reihe von Bedingungen geprüft, um einen effizienten Promotor für das Dioxantemplet zu finden (Tabelle 1, Nr. 3–8). Im Allgemeinen wurden dabei niedrige Selektivi-

Tabelle 1: Promotoren für die *endo*-selektive Cyclisierung von 5.

Nr.	Lsgm.	Promotor	T [°C]	t	8/9^a	Ausb. [%]
					[^b]	
1	H ₂ O	–	23	13 d	– ^[b]	–
2	H ₂ O	–	60	3 d	– ^[c]	–
3	H ₂ O	NaOH	23	12 h	2.0:1	58
4	MeOH	Cs ₂ CO ₃	23	12 h	1.2:1	45
5	MeOH	Imidazol	23	12 h	– ^[b]	–
6	MeOH	–	23	9 d	– ^[b]	–
7	C ₆ H ₆	CSA	23	1 h	1.9:1 ^[c]	51
8	CH ₂ Cl ₂	–	40	2 d	– ^[b]	–
9	CH ₂ Cl ₂	SiO ₂ (35) ^[d]	40	2 d	>9:1 ^[e]	45
10	CH ₂ Cl ₂	SiO ₂ (35) ^[d,f]	40	2 d	>9:1 ^[e]	47
11	CH ₂ Cl ₂	SiO ₂ (90) ^[d,f]	40	2 d	>9:1	78
12	CH ₂ Cl ₂	SiO ₃ H ₂ (90) ^[d,f]	40	2 d	>9:1	75
13	CH ₂ Cl ₂	SiO ₃ H ₂ (90) ^[d,f]	135	0.2 h	>9:1	72

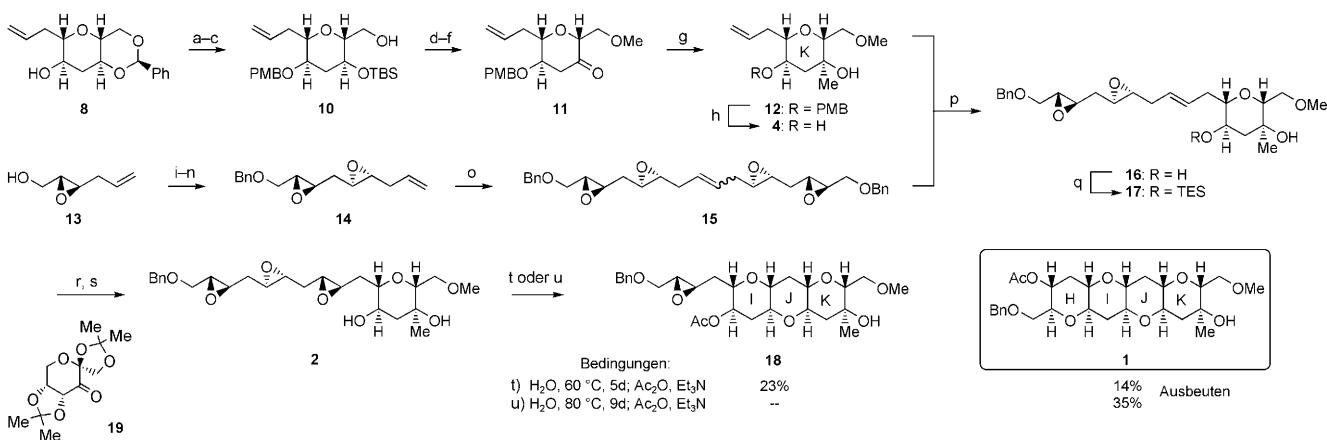
[a] Bestimmung mittels ¹H-NMR-Spektroskopie. [b] <5% Cyclisierung von 5. [c] Abspaltung von 1,3-Dioxan. [d] mg Promotor/mg 5. [e] 50–60% Cyclisierung von 5. [f] Promotor vor Gebrauch 12 h bei 140°C getrocknet.

täten und Umsätze beobachtet, wobei aber erfreulicherweise mit Kieselgel eine hohe *endo*-Selektivität, wenn auch nur mit schlechter Ausbeute, erreicht werden konnte (Tabelle 1, Nr. 9).^[5] Da Kieselgel hygroskopisch ist, war es für uns zunächst nicht klar, ob Spuren von Wasser oder die Silanoloberfläche des Kieselgels die Reaktion vermittelte. Sorgfältiges Trocknen des Kieselgels vor dessen Gebrauch hatte keinerlei Auswirkungen auf den Umsatz oder die Selektivität (Tabelle 1, Nr. 10), was darauf hinwies, dass es sich beim Promotor tatsächlich um die Silanoloberfläche handelt.^[6] Durch einfaches Erhöhen der Promotormenge konnte ein vollständiger Umsatz der Reaktion erreicht werden (Tabel-

le 1, Nr. 11). Kiesel säure (SiO₃H₂) vermittelte die Cyclisierung ebenfalls (Tabelle 1, Nr. 12). Aufgrund der milden Eigenschaften dieser Siliciumpromotoren cyclisierte bei 40°C jeweils nur das Hauptdiastereomer, sodass das ungewollte Diastereomer mittels Chromatographie einfach abgetrennt werden konnte. Praktischerweise konnte die Reaktionszeit durch Mikrowellenbestrahlung ohne nennenswerte Verluste an Ausbeute oder Selektivität von mehreren Tagen auf Minuten verkürzt werden (Tabelle 1, Nr. 13).

Nachdem nun ein neuer und effizienter Promotor für die Cyclisierung des 1,3-Dioxan-Templats mit einem einzelnen Epoxid gefunden worden war,^[7] richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf den neu gebildeten THP-Ring in 8 und dessen Umformung zum K-Ring des zugrundeliegenden Naturstoffs, der als Templat für die nächste Kaskade dienen sollte. Das Schützen von Alkohol 8 als PMB-Ether gefolgt von einer Acetalsolvolyse ergab ein Diol, dessen sekundärer Alkohol als Silylether geschützt wurde (Schema 3).^[8] Wir entschieden uns zu diesem Zeitpunkt, den Alkohol 10 als Methylether zu schützen, der nach der Epoxidöffnungskaskade als orthogonal geschützte Gruppe zur Fragmentkupplung dienen sollte. Die Abspaltung der Silylgruppe mit anschließender Oxidation und stereoselektiver Addition eines Methyl-Grignard-Reagens^[9] ergab 12, den Ring K des Naturstoffs, mit einer Gesamtausbeute von 38% ausgehend von 8.

Die Olefinmetathese zur Kupplung des Templat mit dem Epoxid enthaltenden Fragment 14 (hergestellt aus dem bekannten Epoxidalkohol 13^[10] in sechs Schritten) stellte sich anfänglich als schwierig heraus. Versuche, mithilfe von Ruthenium-Katalysatoren die Olefine 12 und 14 zu kuppeln, führten hauptsächlich zum Selbstmetatheseprodukt 15 von 14 bei nur minimaler Bildung des gekreuzten Metatheseprodukts. Mit der Annahme, dass der PMB-Ether von 12 die gewünschte Reaktion behindern könnte,^[11] wurde diese



Schema 3. Reagentien und Bedingungen: a) KH, PMBCl, THF, 94%; b) CSA, MeOH/THF (3:1), 90%; c) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, CSA, MeOH, 91%; d) Ag₂O, Mel, CH₃CN, 60°C, 76%; e) TBAF, THF, 98%; f) Dess-Martin-Periodinan, CH₂Cl₂, 96%; g) MeMgBr, PhCH₃, -78°C, 75%; h) DDQ, CH₂Cl₂/H₂O (20:1), 0°C, 93%; i) NaH, BnBr, THF, 87%; j) CH₂=CHCHO, Hoveyda-Grubbs-Kat. (2. Generation), DCM, 40°C, 83%, >10:1 E/Z; k) NaBH₄, MeOH; l) D-(–)-DET, Ti(O*i*Pr)₄, TBHP, DCM, -25°C, 64% (2 Schritte), 5:1 d.r.; m) I₂, Imid, PPh₃, Et₂O/CH₃CN (3:1), 87%; n) CuBr-DMS, CH₂=CHMgBr, HMPA, THF, -25°C, 84%; o) Hoveyda-Grubbs-Kat. (2. Generation), DCM, 40°C, 85%; p) Hoveyda-Grubbs-Kat. (2. Generation), DCM, 40°C, 74%, 2.6:1 E/Z; q) TESCl, Imid, DMF, 82%; r) **19**, Oxone, Bu₄NHSO₄, K₂CO₃, pH 10.5, DMM/CH₃CN (2:1), 82%, 93:7 d.r.; s) TBAF, THF, 77%; t) H₂O, 60°C, 5 d, Ac₂O, Et₃N; u) H₂O, 80°C, 9 d, Ac₂O, Et₃N. PMB = *p*-Methoxybenzyl, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyanbenzochinon, DMM = Dimethoxymethan.

Gruppe entfernt, wobei dann unter identischen Reaktionsbedingungen, wie sie zuvor für **12** verwendet wurden, das Diol **4** eine gekreuzte Metathesereaktion einging und **16** mit mäßiger Ausbeute und *E/Z*-Selektivität erhalten werden konnte. Die Ausbeute wurde deutlich verbessert, wenn das Olefin **14** durch einen Überschuss des Selbstmetatheseprodukts **15** ersetzt wurde.^[12] Nichtumgesetztes **15** wurde dann zu mehr als 90% zurückgewonnen und konnte später ohne Probleme wieder in der Metathesereaktion verwendet werden. Überdies verläuft die gekreuzte Metathesereaktion zwar nur mit mäßiger *E/Z*-Selektivität, jedoch können die beiden Olefinisomere voneinander getrennt und das unerwünschte *Z*-Olefin erneut in die Metathesereaktion eingebracht werden. Alles in allem erlaubte diese Metathesestrategie die Synthese von mehreren hundert Milligramm von **16**.^[13] Zum Schluss wurde der Alkohol **16** als Silylether geschützt, um unerwünschte Cyclisierungen während der anschließenden asymmetrischen Epoxidation mittels des von Fructose abgeleiteten Ketons **19** zu vermeiden.^[14]

Nach erfolgtem konvergentem Aufbau von Polyepoxid **2** unterzogen wir die wasservermittelte Kaskade der näheren Untersuchung. Im Wissen, dass die Änderung des Templaats einen drastischen Effekt auf die *endo*-Selektivität haben könnte,^[15] war es schwierig vorherzusagen, ob Ring K, der an der 2-Position einen Methoxymethylsubstituenten und an der 3-Position einen tertiären Alkohol sowie eine axiale Methylgruppe aufweist, die Reaktion in die gewünschte Richtung lenken würde. Erhitzen von **2** auf 60°C in H₂O während 5 Tagen und anschließende Acetylierung ergaben ein Gemisch aus der gewünschten Tetrad **1** und einer Verbindung, bei der sich die Ringe IJ gebildet hatten, das letzte Epoxid aber intakt geblieben war. Diese Triade **18** interessierte uns aus zwei Gründen: Erstens wurde in früheren Kaskaden typischerweise nach 3 Tagen bei 60°C ein vollständiger Umsatz beobachtet. Zweitens konnte zuvor noch nie ein Epoxid enthaltendes Intermediat auf dem Weg zum Endprodukt der Kaskade isoliert werden. Die geringere Reaktivität des verbleibenden Epoxids kann auf die Anwesenheit eines elektronenziehenden Sauerstoffatoms in der benachbarten Benzylethergruppe zurückgeführt werden. Durch eine höhere Reaktionstemperatur und längere Reaktionszeit (80°C, 9 d) konnte die zum Stillstand gekommene Kaskade zu Ende geführt werden, sodass nach Acetylierung das gewünschte HIJK-Fragment **1** von Gymnocin A in einer Ausbeute von 35% für die gesamte Kaskade (entsprechend rund 70% Ausbeute pro neu gebildetem Ring) erhalten wurde.

Zusammenfassend haben wir zwei unterschiedliche funktionalisierte Template zur Synthese der HIJK-Ringe von Gymnocin A verwendet. Das erste Templat (1,3-Dioxan **5**) gewährleistet eine hohe *endo*-Selektivität in Gegenwart von SiO₂-basierten Promotoren. Das Produkt **8** dieser Cyclisierung ist von großem präparativem Nutzen und wurde mühe-los in ein zweites Templat (K-Ring von Gymnocin A) umgewandelt, das die einfache, wasservermittelte Kaskade von Triepoxid **2** zur Tetrad **1** ermöglicht. Es ist erwähnenswert, dass dieses Polyetherfragment insgesamt vier unterschiedli-

che funktionelle Gruppen aufweist – zwei an jedem Ende –, wodurch die weitere Umsetzung der beiden Termini ermöglicht wird. Die Verwendung von Dioxanen und anderen funktionalisierten Templayen in der Totalsynthese von leiterförmigen Polyether-Naturstoffen wird momentan in unserer Gruppe untersucht.

Eingegangen am 16. Februar 2009
Online veröffentlicht am 8. Mai 2009

Stichwörter: Metathesereaktionen · Naturstoffe · Polyether · Reaktionskaskaden · Templayen

- [1] Übersichtsartikel zu leiterförmigen Polyether-Naturstoffen:
a) K. C. Nicolaou, M. O. Frederick, R. J. Aversa, *Angew. Chem. 2008*, **120**, 7292–7335; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, **47**, 7182–7225.
- [2] I. Vilotijevic, T. F. Jamison, *Science* **2007**, **317**, 1189–1192.
- [3] K. C. Nicolaou, D. A. Nugiel, E. Couladouros, C. K. Hwang, *Tetrahedron* **1990**, **46**, 4517–4552.
- [4] K. C. Nicolaou, M. E. Duggan, T. Ladduwahetty, *Tetrahedron Lett.* **1984**, **25**, 2069–2072.
- [5] Kieselgel wurde bereits früher für *endo*-selektive Öffnungen von Epoxysilanen verwendet (G. Adiwidjaja, H. Flörke, A. Kirschning, E. Schaumann, *Tetrahedron Lett.* **1995**, **36**, 8771–8774), soweit uns bekannt aber nicht bei elektronisch unbeeinflussten Epoxiden wie **5**. Wir konnten uns vergewissern, dass der Allylsubstituent das Epoxid elektronisch nicht beeinflusst, da Untersuchungen mit dem gesättigten Analogon zu vergleichbaren Resultaten führten.
- [6] Die Konzentration von **5** in der Reaktionslösung verringerte sich nach Zugabe von Kieselgel jeweils um eine Größenordnung (UV-Analyse), was auf eine signifikante Adsorption am SiO₂ hindeutet.
- [7] Aufgrund der wenig sauren Natur des Kieselgels erwarteten wir nicht, dass es ein effektiver Promotor für eine Epoxidöffnungskaskade sein könnte. Tatsächlich führten SiO₂-basierte Promotoren bei Versuchen mit Templayen, die zwei Epoxide aufwiesen, zur Bildung von unerwünschten Oxetan- und Tetrahydrofuranringen.
- [8] G. Koch, O. Loiseleur, K.-H. Altmann, *Synlett* **2004**, 693–697.
- [9] H. Fuwa, M. Sasaki, K. Tachibana, *Tetrahedron* **2001**, **57**, 3019–3033.
- [10] G. Sabitha, K. Sudhakar, N. M. Reddy, M. Rajkumar, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2005**, **46**, 6567–6570.
- [11] S. J. Connan, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2003**, **115**, 1944–1968; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, **42**, 1900–1923.
- [12] a) H. E. Blackwell, D. J. O'Leary, A. K. Chatterjee, R. A. Waschenfelder, D. A. Bussmann, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, **122**, 58–71; b) D. J. O'Leary, H. E. Blackwell, R. A. Waschenfelder, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, **39**, 7427–7430.
- [13] Obwohl die Metathesereaktion das Produkt **16** in ausreichenden Mengen lieferte, um die Eignung von Ring K als Templat in Epoxidöffnungskaskaden zu testen, werden zurzeit andere, allgemeinere Strategien zur Synthese von ähnlichen „übersprungenen“ Polyepoxiden erforscht.
- [14] Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, **118**, 9806–9807.
- [15] J. A. Byers, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, **131**, Article ASAP, DOI: 10.1021/ja9004909.