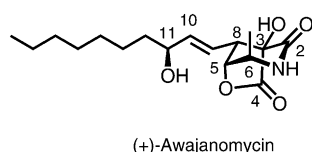


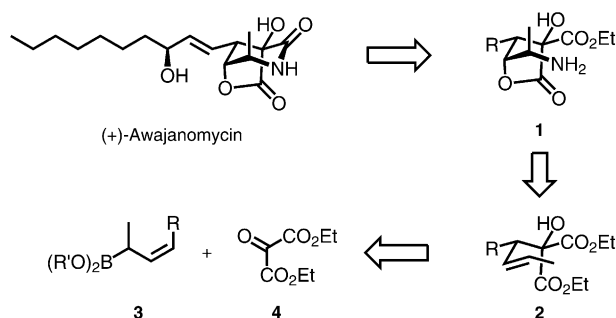
# Asymmetrische Allylbrierung von *vic*-Tricarbonylverbindungen: Totalsynthese von (+)-Awajanomycin\*\*

Malte Wohlfahrt, Klaus Harms und Ulrich Koert\*

(+)-Awajanomycin wurde aus dem marinen Pilz *Acremonium* sp. AWA16-1 isoliert, der am Meeresboden nahe der Insel Awajishima (Japan) gesammelt worden war,<sup>[1]</sup> und hat wegen seiner Bioaktivität (IC<sub>50</sub>-Wert für A549-Zellen: 27.5 µg mL<sup>-1</sup>) und seines einzigartigen γ-Lacton, δ-Lactam-Grundgerüsts großes Interesse bei Syntheschemikern geweckt. Dementsprechend wurde bereits über eine Totalsynthese<sup>[2]</sup> und zwei Zugänge zum bicyclischen Grundgerüst<sup>[3]</sup> berichtet.



Eine Synthesestrategie für Awajanomycin mit einer asymmetrischen Allylbrierung einer *vic*-Tricarbonylverbindung als Schlüsselschritt ist in Schema 1 dargestellt. Das bicyclische Grundgerüst des Naturstoffs könnte durch Lactambildung aus dem Aminoester **1** aufgebaut werden. Der Schritt vom Olefin zum γ-Lacton **1** erfordert eine stereoselektive Aminohydroxylierung der Doppelbindung und eine Differenzierung der diastereotopen Estergruppen. **2** könnte durch die stereokontrollierte Addition eines α,γ-disubstituierten Allylboronats **3** an Diethylketomalonat **4** zugänglich



**Scheme 1.** Retrosynthese von (+)-Awajanomycin mit einer Allylbrierung als Schlüsselschritt.

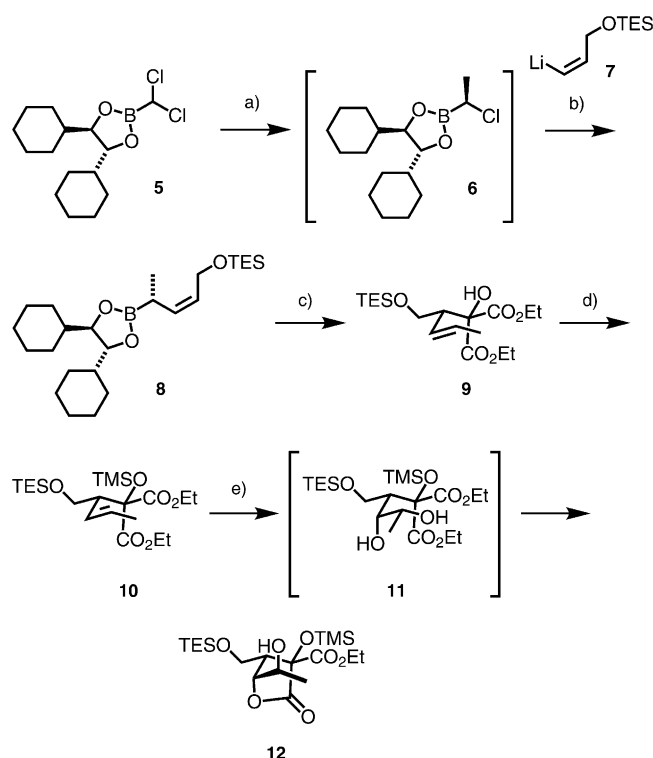
[\*] Dipl.-Chem. M. Wohlfahrt, Dr. K. Harms, Prof. Dr. U. Koert  
Fachbereich Chemie, Philipps-Universität Marburg  
Hans-Meerwein-Straße, 35043 Marburg (Deutschland)  
E-Mail: koert@chemie.uni-marburg.de

[\*\*] Wir danken der Stiftung der Deutschen Wirtschaft (Stipendium für M.W.) für finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201103679> zu finden.

sein. Während die stereokontrollierte Allylbrierung von Aldehyden und α-Ketoestern eine etablierte Methode ist,<sup>[4]</sup> wurde die Allylbrierung von *vic*-Tricarbonylverbindungen bisher weder untersucht noch in der Naturstoffsynthese angewendet. Chirale *Z*-Pentenylboronate zählen zu den effizientesten Allylbrierungsreagentien für Aldehyde,<sup>[5]</sup> und daher sollten Verbindungen vom Typ **3** gute Kandidaten sein. 1,2-Dicyclohexylethan-1,2-diol ist eine exzellente chirale Steuerungsgruppe zur Einführung des Stereozentrums im α,γ-disubstituierten Allylboronat **3**.<sup>[5,6]</sup>

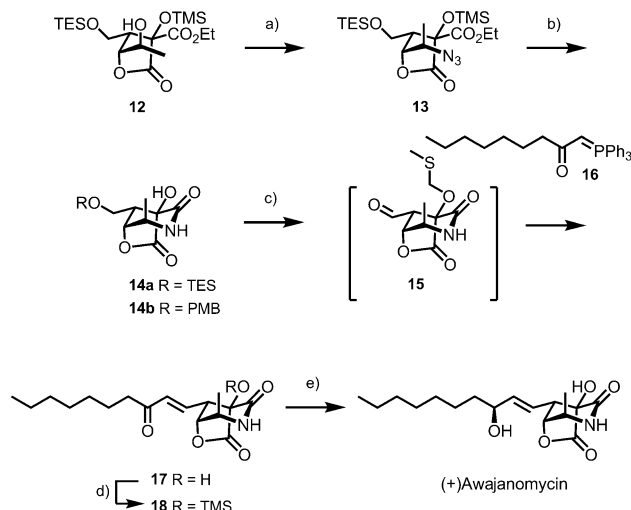
Die einstufige Synthese des für die Awajanomycin-Strategie geeigneten Allylboronats **8** ging vom Dichlormethylboronat **5** aus (Schema 2).<sup>[5]</sup> Dessen Reaktion mit Methyl-lithium und ZnCl<sub>2</sub> resultierte in einer Zwischenstufe **6**, die nach Zugabe des *Z*-Alkenyllithiumreagens **7**<sup>[7]</sup> das gewünschte chirale *Z*-Pentenylboronat **8** ergab.<sup>[5,8]</sup> Die Umsetzung des Allylboronats **8** mit 2.5 Äquivalenten der *vic*-Tricarbonylverbindung **4** ohne Lösungsmittel bei Raumtempe-



**Scheme 2.** Stereokontrollierte Allylbrierung, Dihydroxylierung und Differenzierung der diastereotopen Estergruppen. a) MeLi, ZnCl<sub>2</sub>, THF, -78 → 20 °C; b) **7**, -78 → 20 °C, 72 %; c) 2.5 Äquiv. Diethylmesoxolat, 9 d, 85 %; d) TMSCl, Imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 89 %; e) 5 mol-% K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub> (OH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 2.5 Äquiv. NMO, tBuOH/H<sub>2</sub>O 2:1, 86 %. NMO = 4-Methylmorpholin *N*-oxid, TMS = Trimethylsilyl.

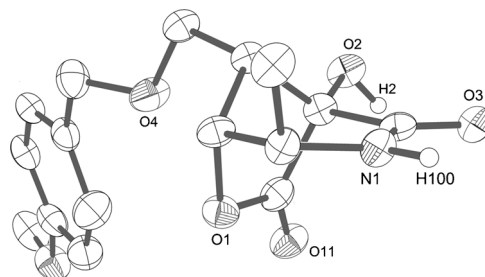
ratur über neun Tage führte zum Allylborierungsprodukt **9** in 85 % Ausbeute mit 92 % *ee* (bestimmt durch  $^{19}\text{F}$ -NMR-spektroskopische Analyse der entsprechenden Mosher-Ester des Hydroxylactons **12**). Die Dihydroxylierung des Alkens **9** lieferte eine komplexe Mischung stereoisomerer  $\gamma$ - und  $\delta$ -Lactone. Diese Situation änderte sich nach TMS-Schutz der tertiären Alkoholfunktion komplett. Der resultierende homoallylische TMS-Ether **10** zeigte eine klare konformative Präferenz, die eine substratkontrollierte Dihydroxylierung des *E*-Alkens ermöglichte. Das Produkt der Dihydroxylierung, **11**, cyclisierte direkt weiter zum  $\gamma$ -Lacton **12**. Nur eine der diastereotopen Estergruppen in **11** wurde durch das Diol angegriffen, um selektiv ausschließlich das Lacton **12** zu ergeben. Die Einführung der TMS-Gruppe führte demnach zu einer stereoselektiven Dihydroxylierung und einer nachfolgenden Differenzierung der diastereotopen Estergruppen. Die Schutzgruppe trug eindeutig über ihren konformativen Einfluss aktiv zum Erfolg dieser Reaktionssequenz bei.

Der sekundäre Alkohol **12** wurde unter Mitsunobu-Bedingungen in das Azid **13** umgewandelt (Schema 3).<sup>[9]</sup> Für die nachfolgende  $\delta$ -Lactambildung musste zuerst die TMS-



**Schema 3.**  $\delta$ -Lactambildung und Komplettierung der Awajanomycin-synthese. a)  $\text{PPh}_3$ , DIAD, DPPA, THF, 88 %; b)  $\text{NEt}_3\cdot 3\text{HF}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; TESCl, Imidazol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 84 % über 2 Stufen; Pd/C,  $\text{H}_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , EtOAc, 79 %; c)  $(\text{COCl})_2$ , DMSO,  $\text{NEt}_3$ ,  $-50 \rightarrow -20^\circ\text{C}$ ; Ylen **16**,  $50^\circ\text{C}$ ; TsOH  $50^\circ\text{C}$ , 76 %; d)  $\text{TMSCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, 94 % e) (*R*)-Methyl-CBS-oxazaborolidin,  $\text{BH}_3$ , THF, Toluol,  $-80^\circ\text{C}$ ;  $\text{NEt}_3\cdot 3\text{HF}$ , THF, 83 %. DIAD = Diisopropylazodicarboxylat, DPPA = Diphenylphosphorylazid, TES = Triethylsilyl, TsOH = *p*-Toluolsulfonsäure.

Gruppe von der tertiären Hydroxygruppe an C3 entfernt werden. Dann lieferte die katalytische Hydrierung des Azids ein Amin, das spontan zum gewünschten Lactam **14a** cyclisierte. Die Strukturzuordnung der bicyclischen Struktur von **14a** erfolgte durch Vergleich ihrer spektroskopischen Daten mit denen eines entsprechenden *p*-Methoxybenzyl(PMB)-Analogons *rac*-**14b**. Dieses wurde auf demselben Weg synthetisiert und seine Struktur über Röntgenstrukturanalyse eindeutig bestimmt (Abbildung 1).<sup>[10]</sup>



**Abbildung 1.** Molekülstruktur im Kristall von *rac*-**14b** mit dem bicyclischen Grundgerüst von Awajanomycin.

Der Abschluss der Synthese bestand in der Einführung der Seitenkette. Swern-Oxidation<sup>[11]</sup> des primären TES-Ethers **14a** gab den entsprechenden, labilen Aldehyd **15**, der ohne weitere Reinigung direkt in einer Wittig-Reaktion mit dem Ylen **16**<sup>[12]</sup> zum Enon **17** umgesetzt wurde. Die tertiäre Hydroxygruppe in **14** wandelte sich auf der Aldehydstufe in ein S,O-Acetal um, das vor der Reinigung des Enons **17** wieder gespalten wurde. Der letzte Schritt der Synthese erforderte die stereoselektive Reduktion des Enons zum Allylalkohol mit *S*-Konfiguration. Versuche einer substratkontrollierten Reduktion von **17** mit  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  ergaben keine Diastereoselektivität. Die CBS-Reduktion des Enons **17** mit dem freien tertiären Alkohol lieferte eine 3:1-Selektivität.<sup>[13]</sup> Mit dem TMS-Ether **18** als Ausgangsverbindung war eine optimale CBS-Reduktion (> 95:5) möglich. Die spektroskopischen Daten und der Drehwert von synthetischem (+)-Awajanomycin waren mit denen des Naturstoffs identisch.<sup>[1]</sup>

Zusammenfassend wurde eine effiziente, stereoselektive Totalsynthese von (+)-Awajanomycin erreicht (22.5 % über 10 Stufen (von **4**) gegenüber 3.8 % über 13 Stufen in Lit. [2b]). Schlüsselschritte waren eine asymmetrische Allylborierung einer *vic*-Tricarbonylverbindung, eine substratkontrollierte Alkendihydroxylierung mit einer nachfolgenden Differenzierung diastereotoper Estergruppen und eine katalysatorkontrollierte Reduktion eines Enons. Hervorzuheben ist die entscheidende Rolle der Silylschutzgruppe auf dem tertiären Alkohol bei der Einführung von drei der fünf Stereozentren.

Eingegangen am 30. Mai 2011

Online veröffentlicht am 14. Juli 2011

**Stichwörter:** Allylborierungen · Asymmetrische Synthesen · Naturstoffe · Totalsynthesen · *vic*-Tricarbonylverbindungen

- [1] J. H. Jang, K. Kanoh, K. Adachi, Y. Shizuri, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1358–1360.
- [2] a) R. Fu, J. Chen, L. C. Guo, J. L. Ye, Y. P. Ruan, P. Q. Huang, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5242–5245; b) R. Fu, J. L. Ye, X.-J. Dai, Y. P. Ruan, P. Q. Huang, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4230–4234.
- [3] a) D. R. Pritchard, J. D. Wilden, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1819–1821; b) K. Hiroya, K. Kawamoto, K. Inamoto, T. Sakamoto, T. Doi, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2115–2118.
- [4] H. Lachance, D. G. Hall, *Org. React.* **2008**, 73, 1–573.

- [5] R. W. Hoffmann, K. Ditrich, G. Köster, R. Stürmer, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1783–1789.
  - [6] W. C. Hiscox, D. S. Matteson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8315–8316.
  - [7] **7** wurde aus dem entsprechenden Alkenyliodid und *t*BuLi hergestellt (siehe Hintergrundinformationen).
  - [8] D. S. Matteson, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 294–300.
  - [9] a) P.-O. Johansson, Y. Chen, A. K. Belfrage, M. J. Blackman, I. Kvarnström, K. Jansson, L. Vrang, E. Hamelink, A. Hallberg, A. Rosenquist, B. Samuelsson, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3353–3366; b) K. Ninomiya, T. Shioiri, S. Yamada, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2151–2157.
  - [10] CCDC 827318 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.
  - [11] A. Rodriguez, M. Nomen, B. W. Spur, J. J. Godfroid, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5161–5164.
  - [12] Ylen **16** wurde durch Alkylierung von MeCOCH=PPh<sub>3</sub> mit Hexyliodid hergestellt: M. P. Cooke, Jr., *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4082–4084.
  - [13] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553.
-