

## 2 Literatursynthesen

### 2.1 Totalsynthese nach Danishefsky

1988 publizierten S. J. Danishefsky *et al.* die erste Totalsynthese von Zincophorin.<sup>13</sup>

Der Schlüsselschritt der Synthese ist eine chelatkontrollierte [4+2]-Cyclokondensation mit sogenannten 'Danishefsky-Dienen', die in der Synthese gleich zweimal Anwendung findet (Abbildung 4).

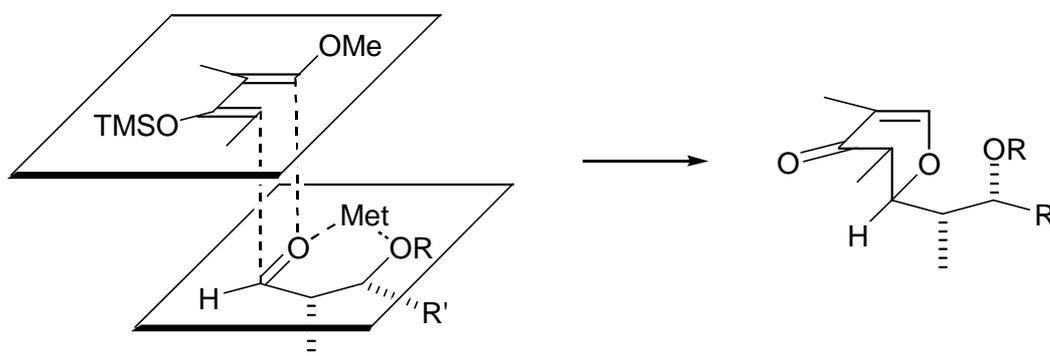


Abbildung 4: Chelatkontrollierte Cyclokondensation

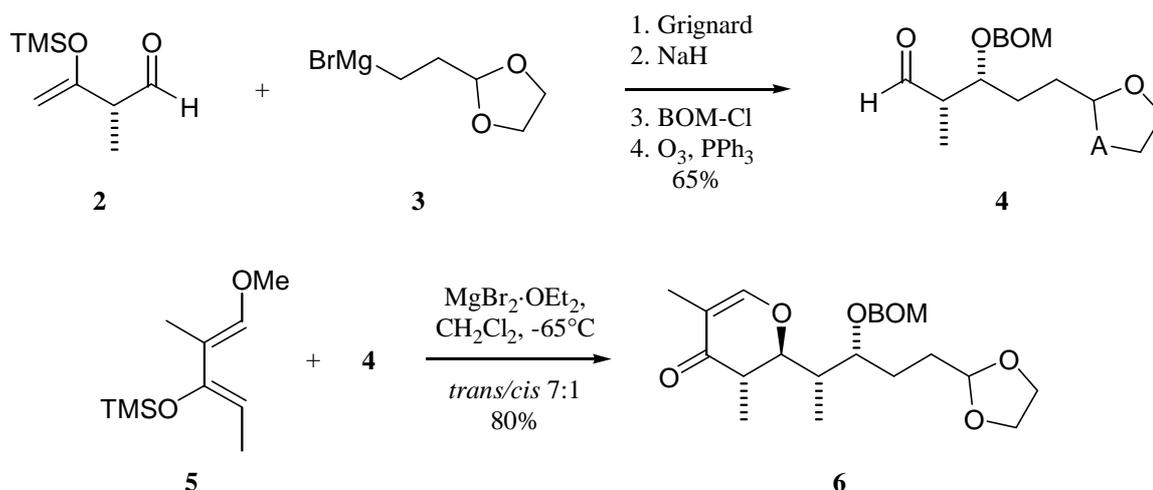
#### 2.1.1 Synthese des C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>-Fragments (14)

Das Edukt der Synthese ist der (*S*)-Aldehyd **2**, der bereits 1984 von F. Sato *et al.* über die asymmetrische Epoxidierung von (*E*)-Crotylalkohol hergestellt wurde.<sup>14</sup> Dieser Aldehyd **2** zeichnet sich durch ungewöhnlich hohe Diastereoselektivität bei der nachfolgenden Grignard-Addition aus. Man erhält mit dem Grignard-Reagenz **3** ausschließlich das chelatkontrollierte *syn*-Addukt, das nach Desilylierung, Schützen des Alkohols als Benzyloxymethylether (BOM) und Ozonolyse in den Aldehyd **4** überführt wird. Die ebenfalls chelatkontrollierte [4+2]-Cyclokondensation mit dem Dien **5** unter Magnesiumbromid-Katalyse liefert dann das Dihydropyron **6** (Schema 1).

Nach der Reduktion des Ketons zum Alkohol erfolgt eine Ferrier-Verschiebung mit 3,4-Dimethoxybenzylalkohol als Nucleophil. Man erhält das Olefin **7**, wobei man nach Hydroborierung, Swern-Oxidation und Reduktion mit *L-Selectrid* die gewünschte Konfiguration an Kohlenstoff C<sub>9</sub> erhält.

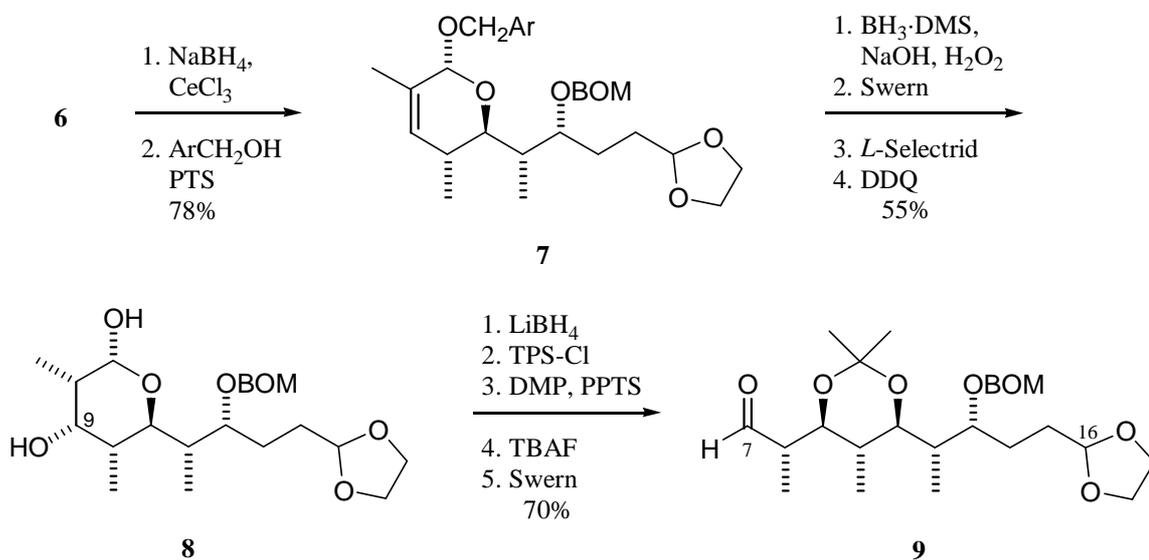
<sup>13</sup> S. J. Danishefsky\*, H. G. Selnick, M. P. DeNinno, R. E. Zelle *J. Am. Chem. Soc.* **1987** *109*, 1572-1574; *ibid.* **1988**, *110*, 4368-4378.

<sup>14</sup> Y. Kobayashi, Z. Kitano, F. Sato\* *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1984**, 1329-1330.



**Schema 1:** Synthese des C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Fragments nach Danishefsky *et al.*, 1. Teil

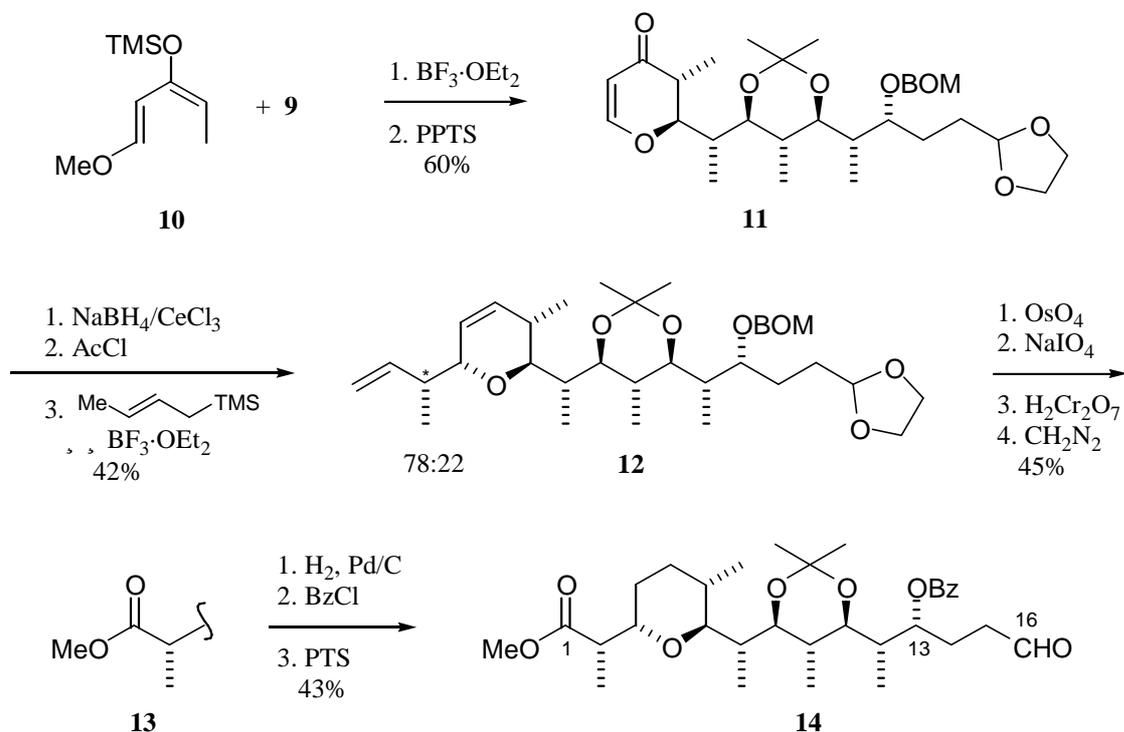
Die folgende Abspaltung der 3,4-Dimethoxybenzylgruppe liefert das Halbacetal **8**, welches mit Lithiumborhydrid zum freien Triol reduziert wird. Die primäre Hydroxylgruppe wird selektiv als TPS-Ether geschützt, die beiden sekundären mit 2,2-Dimethoxypropan (DMP) als Acetonid. Nach Desilylierung und Swern-Oxidation gelangt man zum Aldehyd **9** (Schema 2).



**Schema 2:** Synthese des C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Fragments nach Danishefsky *et al.*, 2. Teil

Eine zweite [4+2]-Cyclokondensation mit dem Danishefsky-Dien **10** ergibt zu 5-10 % direkt das Pyron **11**. Hauptprodukte sind jedoch zwei "Aldol"-Produkte, die mit PPTS nachträglich

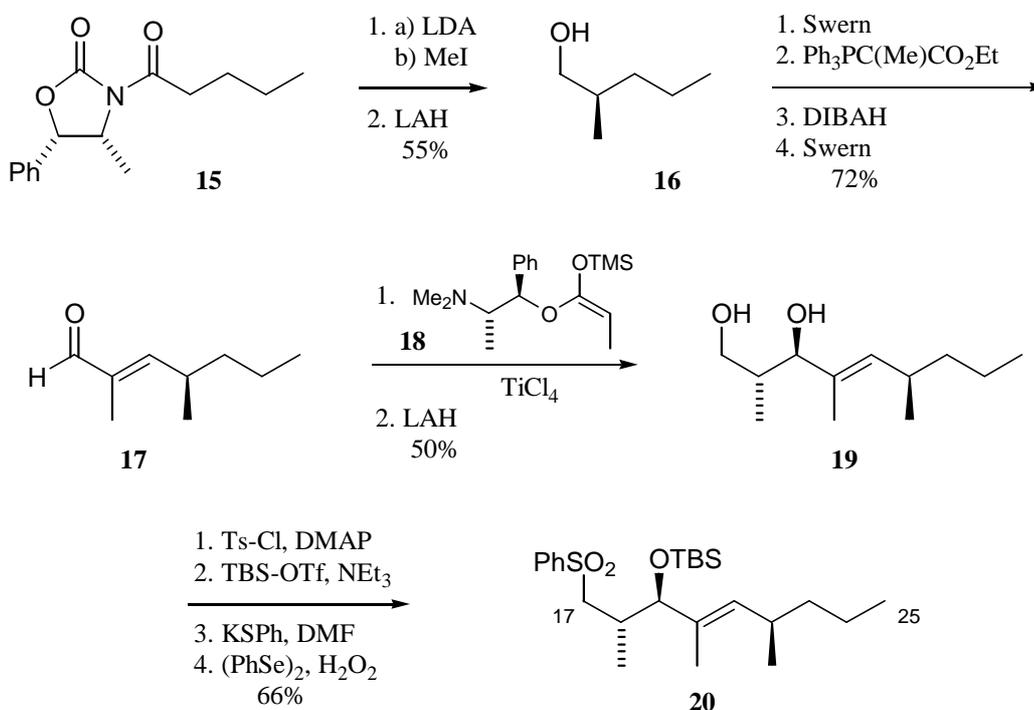
cyclisiert werden können. Die Carbonylgruppe aus **11** wird zum Alkohol reduziert und dieser acyliert. Der Aufbau der Seitenkette zu **12** erfolgt mit dem (*E*)-Crotyltrimethylsilan unter  $\text{BF}_3$ -Katalyse durch erneute Ferrier-Verschiebung. Nach selektiver Osmylierung der terminalen Vinylgruppe, Periodatspaltung, Jones-Oxidation und Methylierung erhält man den Carbonsäuremethylester **13**. Hydrierung der Doppelbindung, erneutes Schützen der durch die Hydrierung freigelegten Hydroxylfunktion am C-13 als Benzoat und Abspaltung des 1,3-Dioxolans liefert den Aldehyd **14** (Schema 3).



**Schema 3:** Synthese des C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Fragments nach Danishefsky *et al.*, 3. Teil

### 2.1.2 Synthese des C<sub>17</sub>-C<sub>25</sub>-Fragments (20)

Die Synthese des C<sub>17</sub>-C<sub>25</sub>-Fragments wurde von Danishefsky bereits 1986 beschrieben.<sup>15</sup> Hierbei wird das Valeroyloxazolidin **15** nach Evans methyliert. Die Diastereoselektivität beträgt 8:1. Nach HPLC-Trennung und reduktiver Entfernung des chiralen Auxiliars erhält man den (*R*)-Alkohol **16** in hoher Enantiomerenreinheit. Eine Wittig-Olefinierung nach Ireland erzeugt das Enoat, das durch eine Reduktions-Oxidations-Sequenz in das Enal **17** überführt wird. Die Kondensation nach Gennari mit dem Silylketenacetals **18** unter Lewis-sauren Bedingungen generiert den Ester, der anschließend zum Diol **19** reduziert wird. Nach Tosylierung der primären Hydroxylgruppe und Silylierung der sekundären wird das Tosylat in das Phenylsulfid überführt und zum Sulfon **20** oxidiert (Schema 4).

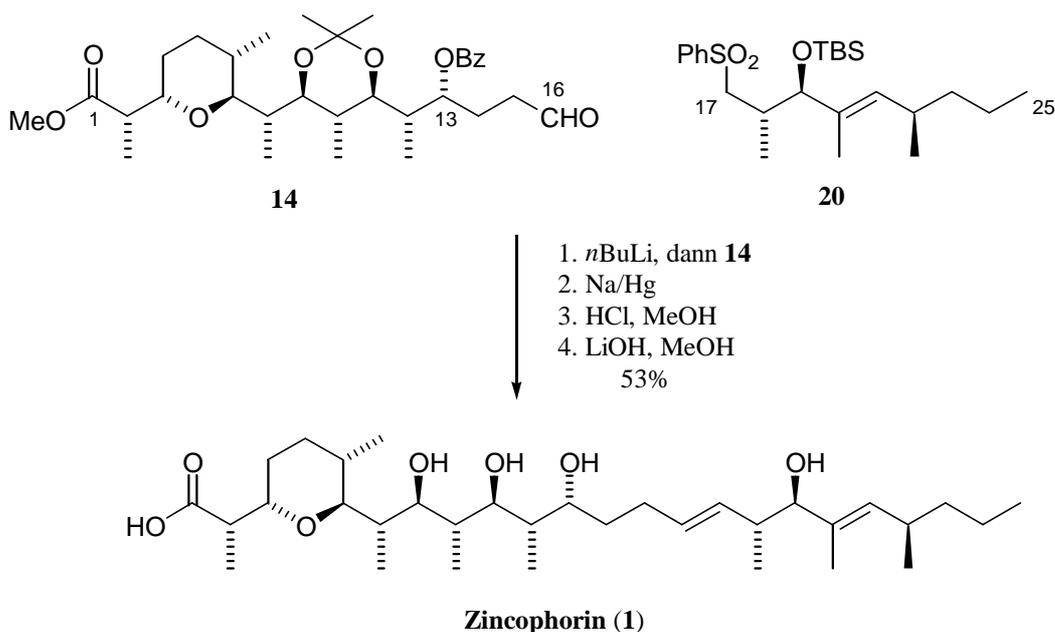


**Schema 4:** Synthese des C<sub>17</sub>-C<sub>25</sub>-Fragments nach Danishefsky *et al.*

<sup>15</sup> R. E. Zelle, M. P. DeNinno, H. G. Selnick, S. J. Danishefsky\* *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5032-5036.

### 2.1.3 Verknüpfung der Fragmente und Restarbeiten

Das C<sub>17</sub>-C<sub>25</sub>-Fragment **20** wird über eine Julia-Lythgoe-Kondensation an den Aldehyd **14** angeknüpft. Das *E/Z*-Verhältnis beträgt 8:1. Nach Abspaltung der Schutzgruppen und Verseifung des Methylresters erhält man das naturidentische Produkt Zincophorin **1** als freie Säure (Schema 5).



**Schema 5:** Julia-Lythgoe-Kondensation der Fragmente **14** und **20**

### 2.1.4 Zusammenfassung der Totalsynthese nach Danishefsky

Die Totalsynthese von Zincophorin nach Danishefsky gelingt in insgesamt 44 Stufen, wobei zwei Fragmente synthetisiert und erst in den letzten Stufen miteinander verknüpft werden.

Ausgehend vom chiralen Aldehyd **2** wird das C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Fragment (**14**) in 28 Stufen und einer Ausbeute von 0.76% synthetisiert. Die Synthese des C<sub>17</sub>-C<sub>25</sub>-Fragments (**20**) benötigt zwölf Stufen mit einer Ausbeute von 13.1%. Die Verknüpfung der Bausteine sowie die Abspaltung der Schutzgruppen verläuft in vier Stufen und einer Ausbeute von 53%. Die längste Sequenz verläuft damit über 32 Stufen bei einer Gesamtausbeute von 0.40%.

Die chirale Ausgangsverbindung **2** wird über eine Sharpless-Epoxidierung gewonnen und besitzt einen Enantiomerenüberschuß von *ee* = 95%. Die übrigen 14 Stereozentren werden mit einer durchschnittlichen Diastereoselektivität von 90.7 : 9.3 aufgebaut (Abbildung 5).

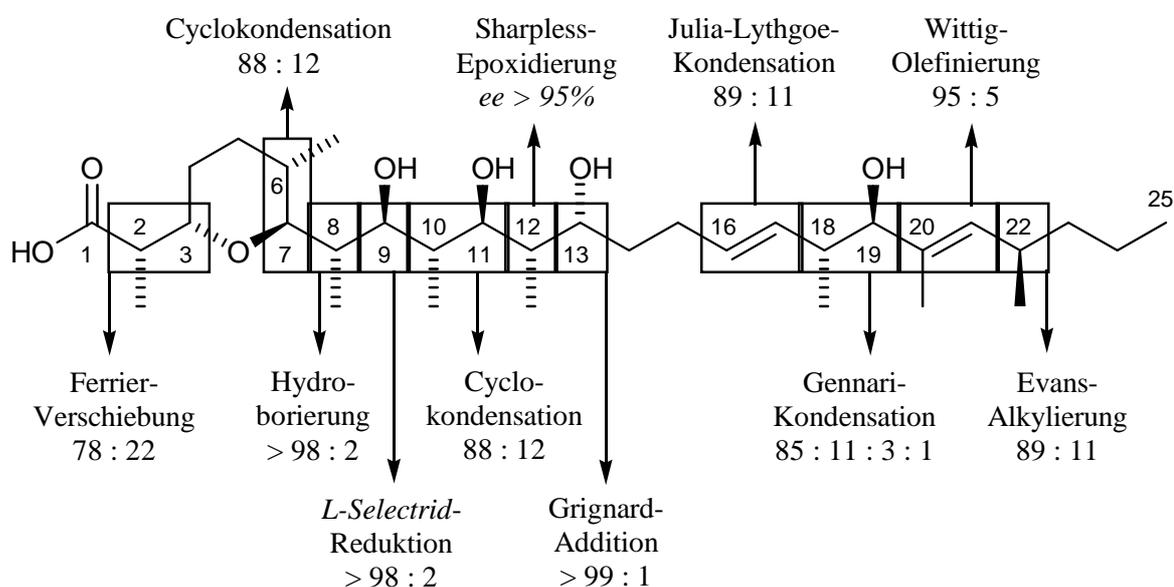
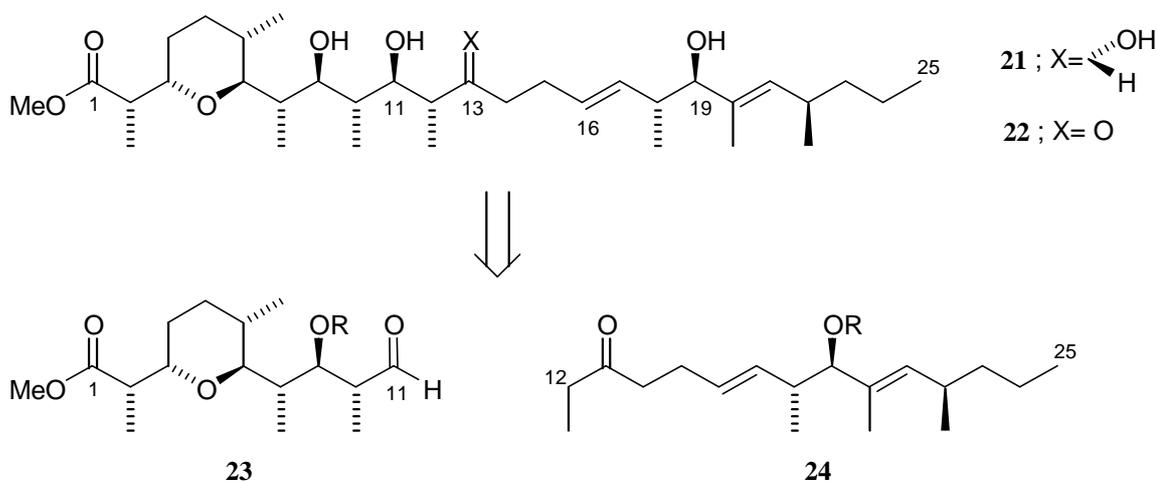


Abbildung 5: Übersicht der Diastereoselektivitäten

## 2.2 Synthese nach Kallmerten

Der retrosynthetische Schnitt bei der Syntheseplanung von Zincophorin nach Kallmerten *et al.* liegt bei den Kohlenstoffatomen C<sub>11</sub> und C<sub>12</sub>. Die Verknüpfung der Fragmente Keton **24** und Aldehyd **23** soll über eine Aldoladdition erfolgen. (Schema 6).<sup>16</sup>

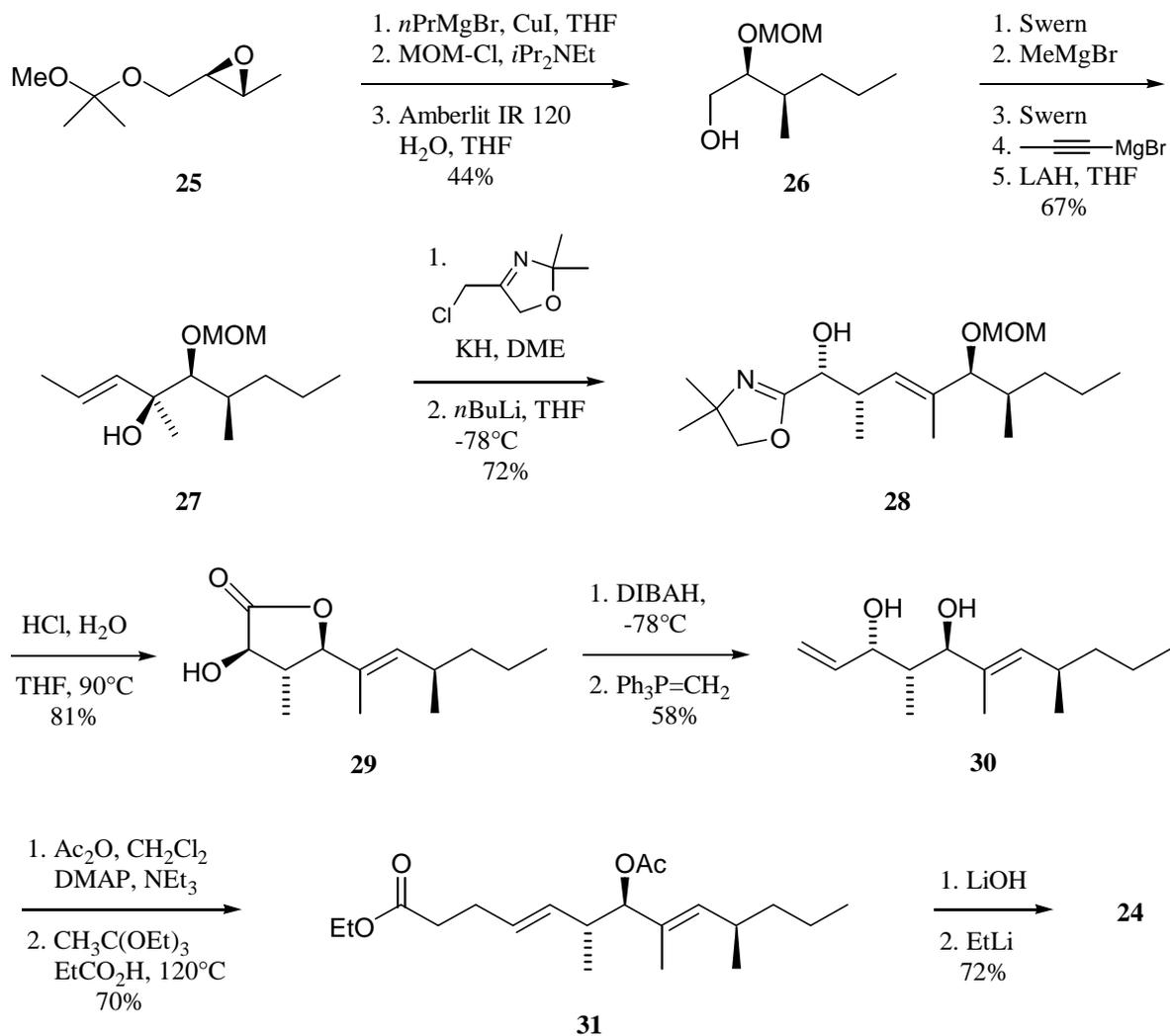


Schema 6: Retrosynthetische Betrachtung nach Kallmerten

<sup>16</sup> M. Balestra, M. D. Wittman, J. Kallmerten\* *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6905-6908.

### 2.2.1 Synthese des C<sub>12</sub>-C<sub>25</sub>-Fragments (**24**)

Der Schlüsselschritt der Synthese des C<sub>12</sub>-C<sub>25</sub>-Fragments **24** ist eine [2,3]-Wittig-Umlagerung von tertiären Allylethern. Als Ausgangsmaterial dient Epoxid **25**, das aus (-)-Crotyl-epoxid erhältlich ist.<sup>17</sup> Eine Kupfer-(I)-katalysierte Addition von *n*-Propyl-Grignard-Reagenz öffnet das Epoxid **25**. Das Regioisomerenverhältnis beträgt 9:1, die Trennung gelingt durch einfache Flash-Chromatographie.



**Schema 7:** Synthese des C<sub>12</sub>-C<sub>25</sub>-Bausteins nach Kallmerten

<sup>17</sup> E. J. Corey\*, E. J. Tribulski, L. S. Melvin, K. C. Nicolaou, J. A. Secrist, R. Lett, P. W. Sheldrake, J. R. Falck, D. J. Brunelle, M. F. Haslanger, S. Kim, S. Yoo *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4618-4620.

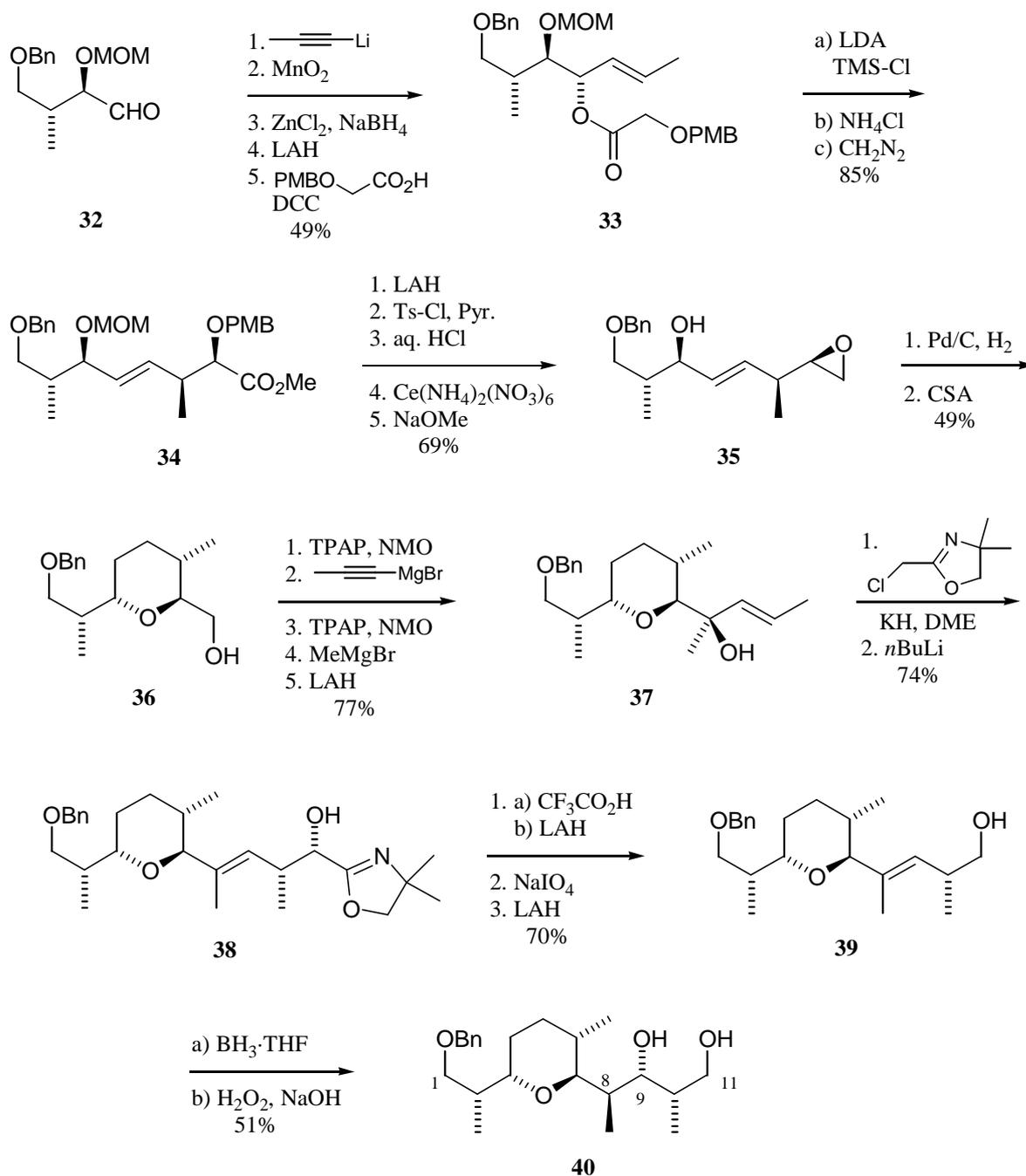
Das Schützen des Hauptprodukts als MOM-Ether und Deketalisierung bringt den Alkohol **26**. Swern-Oxidation und Methyl-Grignard-Addition, erneute Oxidation zum Keton gefolgt von einem chelatkontrollierten Propinyl-Grignard-Addition ergibt den Propargylalkohol als einziges Produkt, der mit LAH nach Attenburrow reduziert wird.

Der tertiäre Allylalkohol **27** wird mit Chlormethyloxazolin zum Ether umgesetzt, der nach Deprotonierung eine [2,3]-Wittig-Umlagerung durchläuft. Das Produktverhältnis fällt mit 3.8:1 zugunsten des (*E*)-Olefins **28** aus. Das Oxazolin **28** wird hydrolysiert und säurekatalytisch über eine S<sub>N</sub>2'-Lactonisierung in das Lactam **29** überführt. Eine Reduktion mit DIBALH zum Lactol gefolgt von einer Methylen-Wittig-Olefinierung generiert das Diol **30**. Glücklicherweise kann dieses selektiv monoacyliert werden. Nach Überführung in den Orthoester und Claisen-Umlagerung erhält man das Dien **31**. Verseifung des Esters und Kettenverlängerung mit Ethyllithium gibt das gewünschte Keton **24** (Schema 7).

### 2.2.2 Versuchte Synthese des C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub>-Fragments

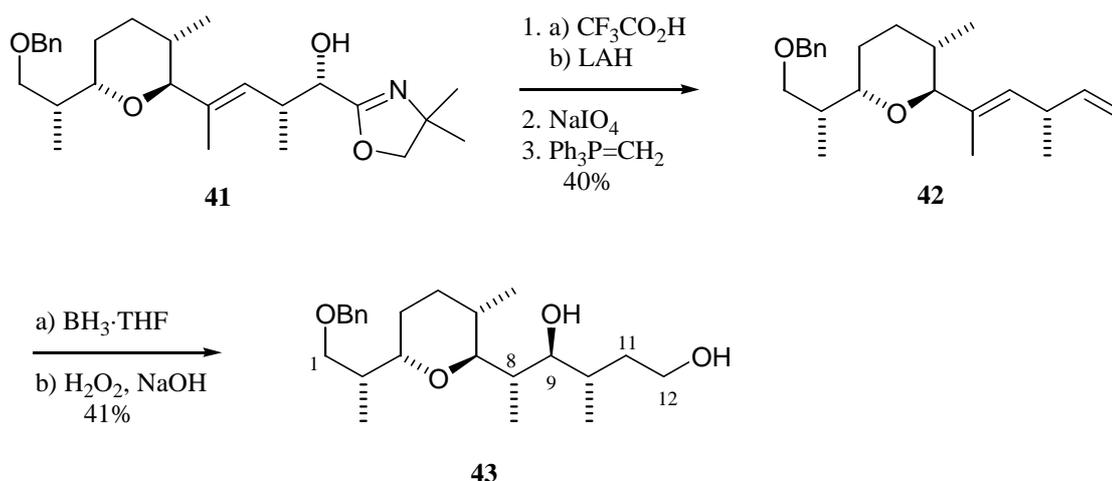
Auch bei der Synthese des C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub>-Bausteins findet die [2,3]-Wittig-Umlagerung von tertiären Allylethern ihre Anwendung.<sup>18</sup> Die Addition von Propinylolithium an den aus (*E*)-1,4-Dihydroxy-2-buten erhältlichen Aldehyd (*2R,3R*)-**32** gibt eine 3:1-Mischung diastereomerer Alkohole, die mit Braunstein oxidiert und chelatkontrolliert erneut reduziert werden. Die Reduktion nach Attenburrow ergibt den (*E*)-Allylalkohol, der zu **33** acyliert wird. Das PMB-geschützte Glycolat durchläuft deprotoniert eine Claisen-Umlagerung und wird zum Ester **34** methyliert. Nach Überführung in das Epoxid **35** wird die Doppelbindung hydriert und säurekatalytisch der Tetrahydropyranylalkohol **36** gebildet. Oxidation zum Aldehyd, Propinyl-Grignard-Addition, Oxidation, Methyl-Grignard-Addition und Attenburrow-Reduktion generiert den Allylalkohol **37**. Die Alkylierung mit Chlormethyloxazolin ergibt das gewünschte [2,3]-Wittig-Substrat. Nach Umlagerung erhält man das Oxazolin **38** als einziges Produkt. Reduktion zum Diol, Periodatspaltung und Reduktion liefern den Alkohol **39**, dessen Hydroborierung allerdings die nicht gewünschte Konfiguration ergibt (Schema 8).

<sup>18</sup> C. L. Cywin, J. Kallmerten\* *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1103-1106.



**Schema 8:** Synthese des  $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ -Bausteins nach Kallmerten

Die steuernde Einheit bei der Hydroborierung ist der primäre Hydroxylgruppe. Wird die Kohlenstoffkette um eine Methyleneinheit verlängert, erhält man die gewünschte Steuerung. Ausgehend vom Oxazolin **41** erzeugt die Reduktion zum Diol, Periodatspaltung und ein Methylen-Wittig das Dien **42**, aus dem nach zweifacher Hydroborierung das Diol **43** generiert wird (Schema 9).



**Schema 9:** Gewünschte Konfiguration der Hydroborierung

### 2.2.3 Zusammenfassung der Synthese nach Kallmerten

Die Syntheseplanung nach Kallmerten besteht aus der Synthese zweier etwa gleich großer Fragmente, die miteinander verknüpft werden sollen.

Ausgehend vom chiralen Epoxid **25** wird das  $\text{C}_{12}$ - $\text{C}_{25}$ -Fragment (**24**) in 18 Stufen mit einer Ausbeute von 5.03% synthetisiert. Die Synthese des  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{11}$ -Fragments (**40**) verläuft mit 26 Stufen und einer Ausbeute von 2.86%.

Hier wurde die Synthese beendet. Fragment **40** besitzt an zwei Stereozentren die falsche Konfiguration an  $\text{C}_8$  und  $\text{C}_9$ , Fragment **43** enthält dagegen ein Kohlenstoffatom in der Kette zuviel ( $\text{C}_{12}$ ). Kallmerten beschränkt sich bei seinen Arbeiten deshalb auf diese Synthesestudien. Eine abschließende Totalsynthese blieb aus.

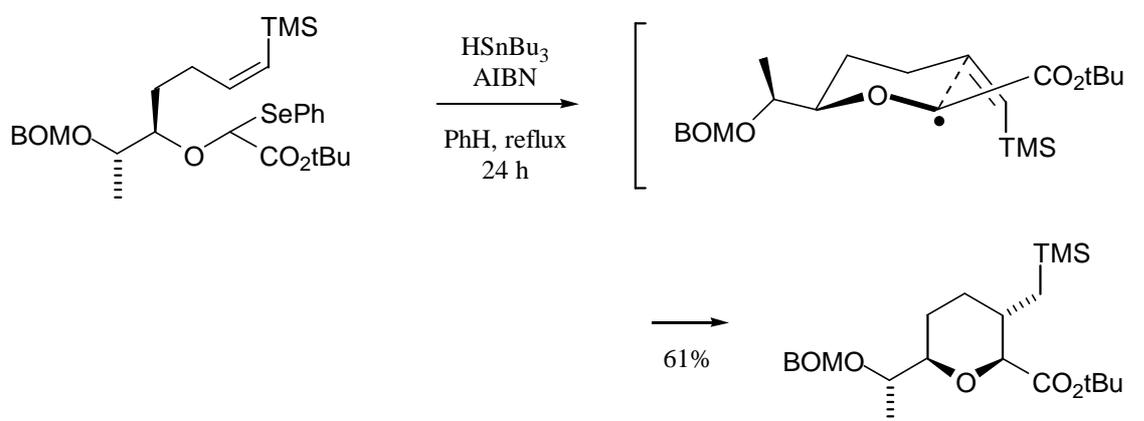
## 2.3 Diastereoselektive Synthese hochsubstituierter THP-Bausteine

Das Schlüsselfragment viele Polyether ist ein hochsubstituierter THP-Baustein. Zur Synthese derartiger Systeme wurden eine Reihe von Strategien entwickelt. Im folgenden wird eine Auswahl aktueller Methoden beschrieben. Eine umfangreiche Übersicht älterer Synthesen erschien 1987 von T. L. B. Boivin.<sup>19</sup>

<sup>19</sup> T. L. B. Boivin *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309-3362.

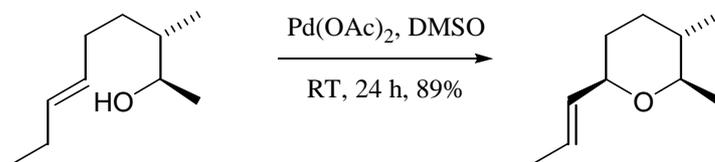
### 2.3.1 Additionen, Substitutionen und Umlagerungen

Burke *et al.* publizierten 1991 eine systematische Studie von Substituenteneffekten bei radiaklischen Cyclisierungen. Einen steuernden Einfluß hatte die Konfiguration des silyl-substituierten Alkens. Das (*Z*)-Alken generierte dabei ein einheitliches *anti*-konfiguriertes Produkt. Die homolytische Spaltung der Kohlenstoff-Selen-Bindung leitete die radikalische Cyclisierung zu einem einzigen Diastereomeren ein. Als Nebenprodukt entstand u. a. der thermodynamisch ungünstigere 7-Ring-Ether (Schema 10).<sup>20</sup>



**Schema 10:** Radikalische Cyclisierung nach Burke

Im Rahmen der Synthese von Tetromycin erreichten Semmelhack *et al.* die diastereo-kontrollierte Bildung des THP-Systems durch eine  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung.<sup>21</sup> Die intermolekulare Version palladiumkatalysierter Alkoxy-Carbonylierungen von Alkenen ist eine anwendbare Methode, jedoch ist die Diastereoselektivität nur in wenigen Fällen so hoch wie in diesem Beispiel gezeigt (Schema 11).

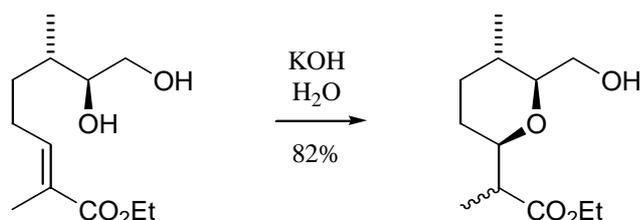


**Schema 11:** Intramolekulare palladiumkatalysierte  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung nach Semmelhack

<sup>20</sup> S.D. Burke, J. Rancourt *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2335-2336.

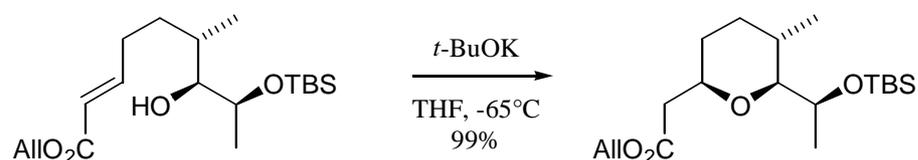
<sup>21</sup> M. F. Semmelhack, C. R. Kim, W. Dobler, M. Meier *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4925-4928.

Einfacher gelingt die Cyclisierung, wenn die Doppelbindung durch einen Ester aktiviert ist. B. Schöllhorn erzielte 1992 über eine intramolekulare Michael-Addition mit wässriger Kalilauge einen einheitlichen Ringschluß. Die Konfiguration der  $\alpha$ -Methylverzweigung war jedoch unselektiv (Schema 12).<sup>22</sup>



**Schema 12:** Intramolekulare Michael-Addition

Die intramolekulare Michael-Addition wurde 1996 von N. D. Smith bei der Synthese von Herboxidiolen erfolgreich angewandt. Die Bildung eines THP-Rings führt in nahezu quantitativer Ausbeute zum 2,6-*syn*-substituierten Produkt (Schema 13).<sup>23</sup>



**Schema 13:** Bildung eines Oxanone-Ringsystems *via* intramolekularer Michael-Addition

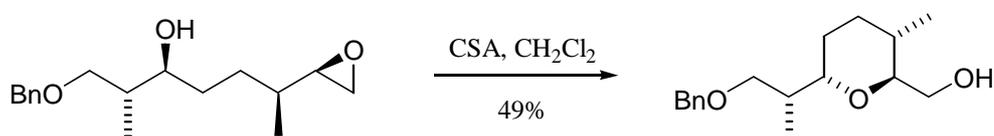
Cyclisierungen aus offenkettigen Systemen führen in der Regel zum thermodynamisch kontrollierten 2,6-*syn*-substituierten Produkt. Diese Konfiguration ermöglicht dem Sechsering bei einer bevorzugten Sesselkonformation eine diäquatoriale Anordnung der beiden Substituenten.

Anders verhält es sich, wenn die absolute Konfiguration bereits vorgegeben ist. So realisierten Kallmerten *et al.* 1993 bei Synthesestudien zum Zincophorin den Aufbau des 2,6-*anti*-substituierten THP-Rings mit der säurekatalytischen Öffnung eines Epoxids (Schema 14).

<sup>22</sup> B. Schöllhorn, Dissertation, Berlin **1992**, 102.

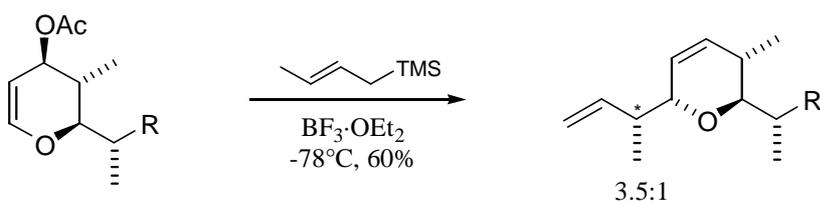
<sup>23</sup> N. D. Smith\*, P. J. Kocienski, S. D. A. Street *Synthesis* **1996**, 5, 652-666.

Diese Methode wurden 1985 von Nicolaou *et al.* in der Synthese von Indanomycin erstmals angewendet.<sup>24</sup>



**Schema 14:** Aufbau des 2,6-disubstituierten Oxanrings nach Kallmerten (1993)

Ebenfalls das Target Zincophorin anvisierend, gingen Danishefsky *et al.* 1988 von einem cyclischen System aus. Unter  $\text{BF}_3$ -Katalyse gelingt eine Ferrier-Verschiebung, in deren Übergangszustand das (*E*)-Trimethylcrotylsilan axial von unten angreift und damit die Konfiguration der eingeführten Seitenkette bestimmt (Schema 15).<sup>25</sup>



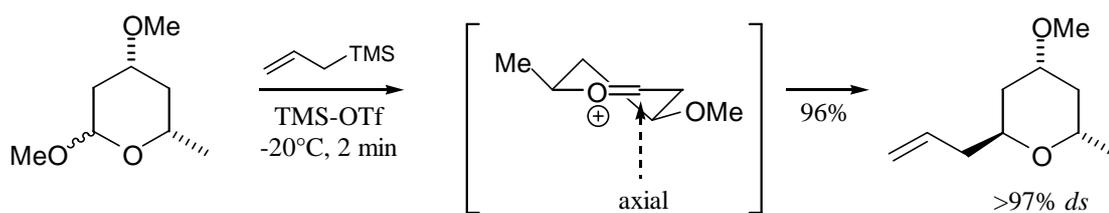
**Schema 15:** Aufbau des 2,6-disubstituierten Oxanrings *via* Ferrier-Verschiebung

Nach dem gleichen Prinzip gelangen 1992 Paterson *et al.* bei der Totalsynthese von Swinholid der Aufbau des 2,6-*anti*-substituierten THP-Rings. Das Anomerengemisch des cyclischen Acetals reagiert mit Allyltrimethylsilan unter Säurekatalyse zum *anti*-substituierten Tetrahydropyran. Auch hier erfolgt in einer kinetischen Reaktion der Angriff auf das Oxoniumion axial. Bemerkenswert ist die hohe Diastereoselektivität bei gleichfalls hoher Ausbeute (Schema 16).<sup>26</sup>

<sup>24</sup> K. C. Nicolaou\*, D. P. Papahatjis, D. A. Claremon, R. L. Magolda, R. E. Dolle *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1440-1456.

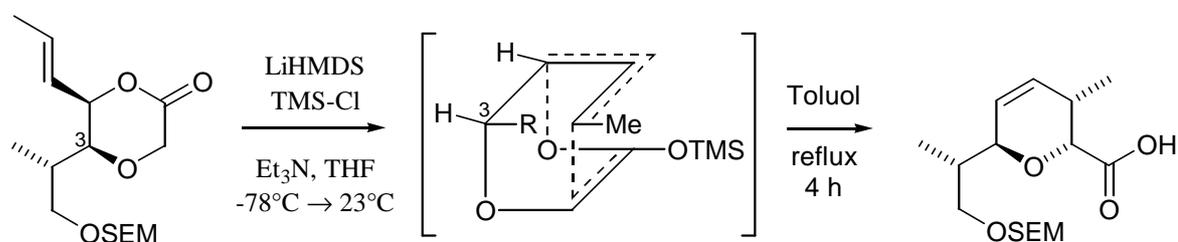
<sup>25</sup> S. J. Danishefsky\*, H. G. Selnick, R. E. Zelle, M. P. DeNinno *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4368-4378.

<sup>26</sup> I. Paterson\*, J. G. Cumming *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2847-2850.



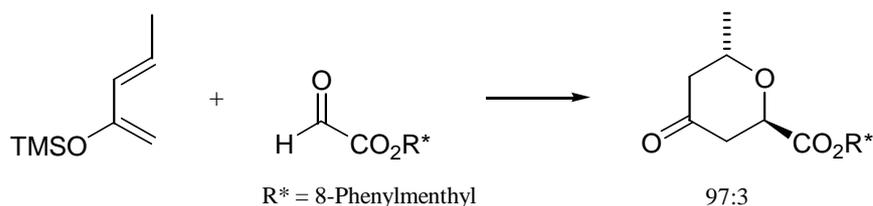
**Schema 16:** Ausschnitt aus der Totalsynthese von Swinholid nach I. Paterson

Burke *et al.* verwendeten bei der Totalsynthese von Indanomycin eine Ireland-Esterenolat-Claisen-Umlagerung.<sup>27</sup> Das Dioxanon wird ins Lactam-Enolat überführt, wobei nach der Thermolyse des Silyl-ketenacetals nur ein Isomer erhalten wird (Schema 17).<sup>28</sup>



**Schema 17:** Die [3,3]-sigmatrope Umlagerung in der Totalsynthese von Indanomycin

Ein neuer direkter Zugang zu einem 2,6-*anti*-substituierten Tetrahydropyranlysystemen wurden von Mulzer *et al.* mit einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion entwickelt. Das gewünschte Fragment des Swinholids konnte in guter Ausbeute und hoher Stereoselektion erzeugt werden (Schema 18).<sup>29</sup>



**Schema 18:** Die Hetero-Diels-Alder-Reaktion in der Synthese von Swinholid

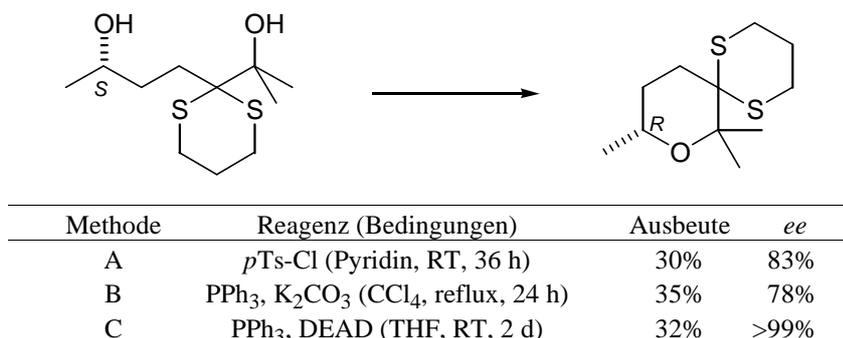
<sup>27</sup> R. E. Ireland\*, J. P. Doub *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 479-485.

<sup>28</sup> S. D. Burke\*, A. D. Piscopio, M. E. Kart, M. A. Matulenko, M. H. Parker, D. M. Armistead, K. Shankaran *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 332-347.

<sup>29</sup> J. Mulzer\*, F. Meyer *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3503-3507.

### 2.3.2 Cyclodehydratisierung von Diolen

H. Chikashita *et al.* publizierten 1993 die Cyclisierung eines sterisch anspruchsvolleren Diols unter verschiedenen dehydratisierenden Bedingungen (Tabelle 1).<sup>30</sup> Die hohe Stereoselektivität der Methode C fällt dabei besonders auf. Trotz der geringen Ausbeute erweisen sich die klassischen Mitsunobu-Bedingungen für eine solche Cyclisierung gut geeignet und bedürfen näherer Untersuchung.



**Tabelle 1:** Stereoselektive Cyclodehydratisierung eines 1,5-Diols

Die Mitsunobu-Reaktion ist seit Ende der 60er Jahre bekannt. Alkyl- und Arylphosphine reagieren mit schwachen Hetero-Hetero-Verbindungen, wie S-S, O-O oder Azoverbindungen zu reaktiven Phosphoniumsalzen, die eine 'Redox'-Kondensation mit Verbindungen eingehen, die über ein azides Wasserstoffatom verfügen.

Eine ausführliche Übersicht der Mitsunobu-Reaktion in allen Anwendungsbereichen zeigt D. L. Hughes.<sup>31</sup> Die typischen Anwendungen sind Inversionen von sekundären Alkoholen durch N- oder O-Anionen. Die klassische Kombination des Redoxsystems ist Triphenylphosphin (TPP) und Diethylazodicarboxylat (DEAD). Die Reaktion verläuft in drei Schritten:

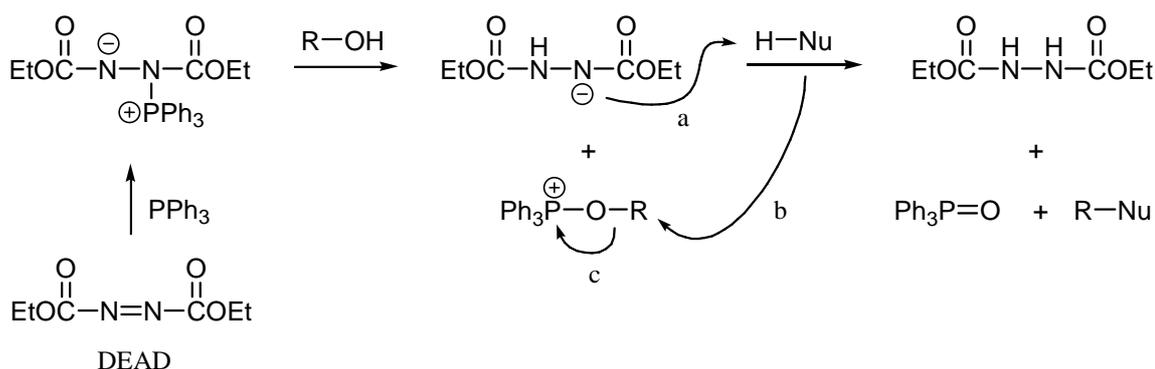
1. Addition des Triphenylphosphin an das Azodicarboxylat,
2. Aktivierung des Alkohols,
3. S<sub>N</sub>2-Reaktion am Rest R.

In der Gesamtreaktion reagiert der Alkohol R-OH mit der sauren Verbindung H-Nu zum Kondensationsprodukt R-Nu, wobei TPP oxidiert und das Azodicarboxylat zum Hydrazin reduziert wird (Schema 19).<sup>32</sup>

<sup>30</sup> H. Chikashita\*, K. Hirao, K. Itoh *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 1738-1742.

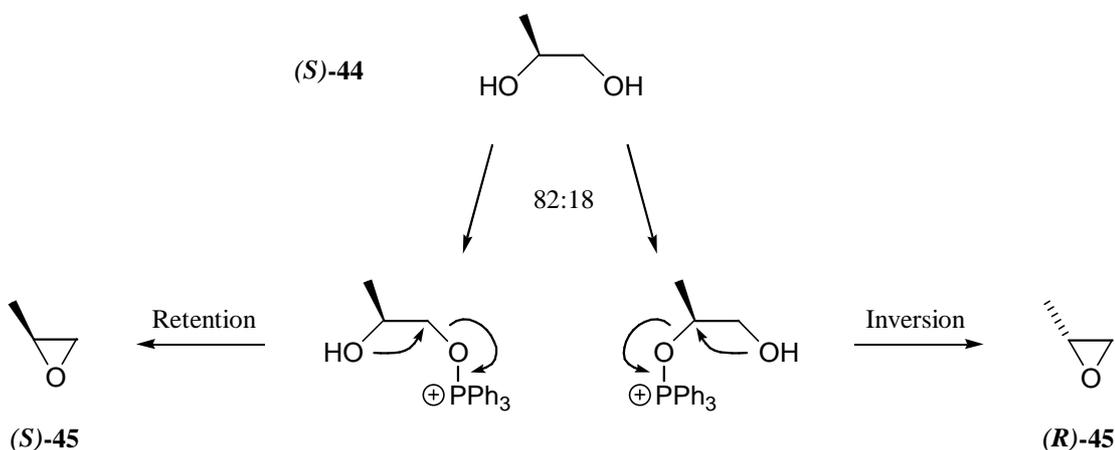
<sup>31</sup> D. L. Hughes *Org. React.* **1992**, 42, 335-656; D. L. Hughes *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, 28, 127-164.

<sup>32</sup> T. Tsunoda\*, Y. Yamamiya, S. Ito *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1639-1642.



**Schema 19:** Allgemeiner Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion

Die Azidität von Alkoholen als Nucleophil reicht bei einer intermolekularen Reaktion nicht aus. Anders verhält es sich bei intramolekularen Reaktionen. So verläuft die Cyclisierung von 1,5-Pentandiol zum Tetrahydropyran unter Mitsunobu-Bedingungen mit 95% Ausbeute.<sup>33</sup> Auch Oxirane und Oxetane können unter diesen Bedingungen hergestellt werden.<sup>34</sup> Die Regiochemie ist am Beispiel des (*S*)-Propan-1,2-diol **44** zum 2-Methyloxiran **45** erkennbar. Die sterisch weniger gehinderte Hydroxylgruppe wird vom sterisch anspruchsvollen Triphenylphosphin bevorzugt aktiviert und schließlich invertiert (Schema 20).<sup>35</sup> Für eine Cyclisierung von sekundären Diolen gibt es bislang nur wenige Beispiele.



**Schema 20:** Regioselektivität bei der Cyclisierung von (*S*)-Propan-1,2-diol unter Mitsunobu-Bedingungen

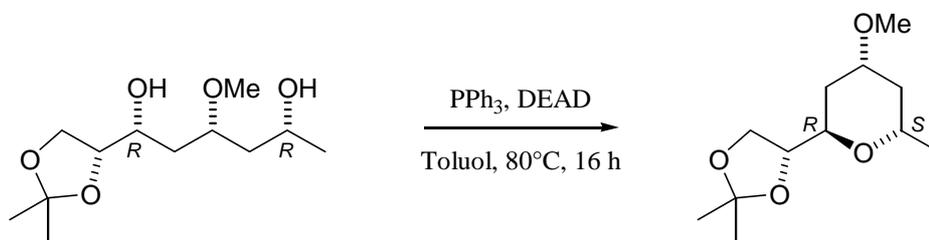
<sup>33</sup> J. T. Carlock, M. P. Mack\* *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 5153-5156.

<sup>34</sup> P. L. Robinson, C. N. Barry, S. W. Bass, S. E. Jarris, S. A. Evans Jr. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5396-5398.

<sup>35</sup> W. Schurig\*, B. Koppelhofer, W. Buerke *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 538-541.

Der Unaufmerksamkeit eines Praktikanten verdankte E. Gnutzmann, ein Mitarbeiter unseres Arbeitskreises, einen neuen Zugang zum Tetrahydropyranylfragment von Swinholid. Unbeabsichtigt wurde ein Diol entschützt, das aus zwei sekundären Alkoholen besteht, die dadurch voneinander nicht mehr differenzierbar schienen. Glücklicherweise führte eine nachfolgende Mitsunobu-Cyclisierung jedoch ausschließlich zu dem gewünschten Diastereomer (Schema 21).<sup>36</sup>

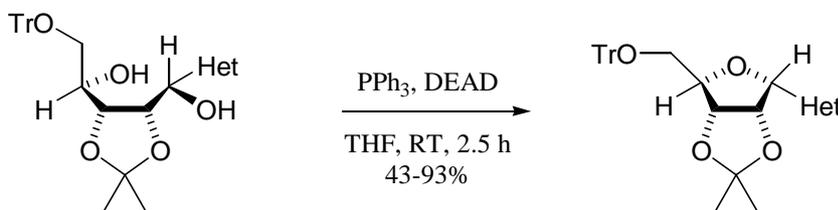
Die hohe Regioselektivität kann durch die sterische Abschirmung des 1,2-Dioxolansystems begründet werden. Ausgehend von dem allgemeingültigen Reaktionsmechanismus der Mitsunobu-Reaktion greift das Triphenylphosphin bevorzugt die ungehinderte Hydroxylgruppe an, deren Zentrum bei der Cyclisierung die Walden-Umkehr erfährt.



**Schema 21:** Cyclisierung eines 1,5-Diols unter Mitsunobu-Bedingungen

Auch M. Yokoyama *et al.* konnten sich 1994 bei der Synthese von C-Ribonucleosiden die Mitsunobu-Reaktion zu nutze machen. Die Cyclisierung unter Standardbedingungen verläuft stereospezifisch und in zum Teil sehr guten Ausbeuten bis zu 93% (Schema 22).<sup>37</sup>

Der steuernder Einfluß scheint auch hier die sterische Abschirmung der einen Hydroxylgruppe zu sein, die in unmittelbarer Nachbarschaft zu einem Tritylether steht, so daß ausschließlich die andere Hydroxylgruppe invertiert wird.



Het = Heterocyclus: 2-Furyl, 2-Indolyl, 2-Pyridyl u. a.

**Schema 22:** Synthese von C-Ribonucleosiden nach Yokoyama *et al.*

<sup>36</sup> E. Gnutzmann, unveröffentlichte Ergebnisse.

<sup>37</sup> M. Yokoyama\*, A. Toyoshima, T. Akiba, H. Togo *Chem. Lett.* **1994**, 265-268.

## 2.4 Konvergente Synthese komplexer Polyketid-Strukturen

Eine besondere Herausforderung an den Chemiker liegt in der Synthese von komplexen Polyketid-Strukturen, sogenannter 'polyketidischer Einheiten'. Sie zeichnen sich aus durch unmittelbar benachbarter Stereozentren, in denen hydroxysubstituierte sekundäre Kohlenstoffatome mit tertiären Kohlenstoffatomen alternieren (Abbildung 6).

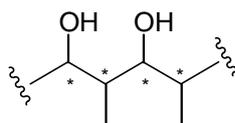


Abbildung 6: Polyketidische Einheit

Paterson und Cuming publizierten 1992 die Totalsynthese von Swinholid A. Der Aufbau der polyketidischen Einheit an C<sub>20</sub> bis C<sub>25</sub> gelingt mit guten Ausbeuten und ausgesprochen hoher Diastereoselektivität (Schema 23).<sup>38</sup>

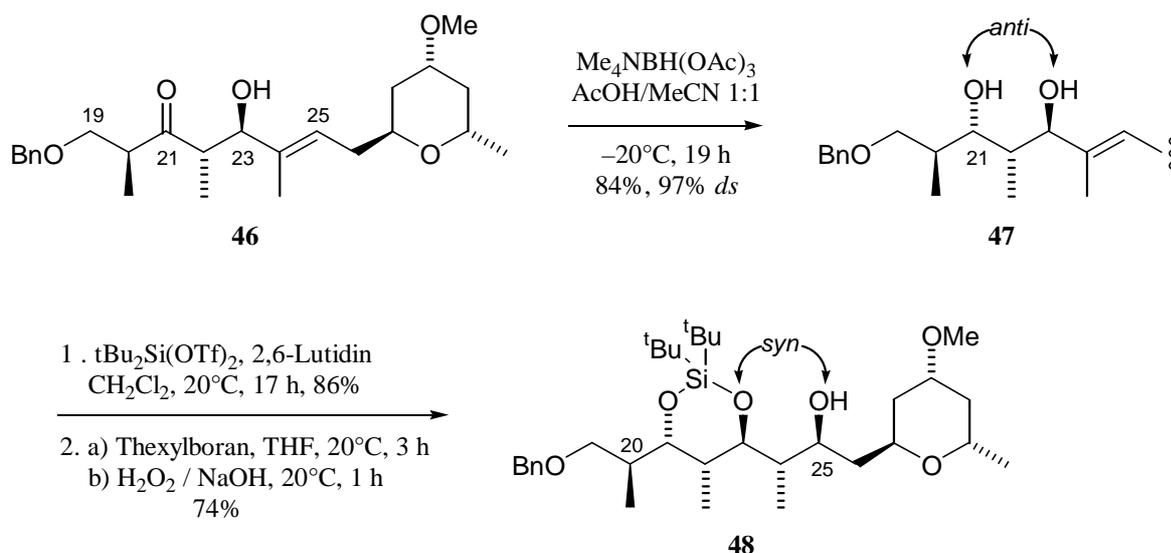
Ausgehend vom Enon **46** wird zunächst die Ketogruppe an C<sub>21</sub> substratkontrolliert reduziert. Die 1,3-*anti*-Reduktion von  $\beta$ -Hydroxy-ketonen wurde von Evans *et al.* entwickelt und gehört mittlerweile zu den Standardreaktionen der diastereoselektiven Synthese. Als Reduktionsmittel wird allgemein Tetramethylammonium-triacetoxyborhydrid verwendet, wobei das Bor an die freie Hydroxylgruppe koordiniert und in einem sechsgliedrigen Übergangszustand das Hydridion auf die  $\beta$ -ständige Ketogruppe überträgt. Die gebildete Hydroxylgruppe steht damit entgegengesetzt, also in *anti*-Konfiguration.<sup>39</sup>

Die Stereoselektivität der nachfolgenden Hydroborierung ist von der Chelatisierung des benachbarten Sauerstoffatoms und des verwendeten Borans abhängig und gehorcht dem erweiterten Modell nach Kishi und Houk.<sup>40</sup> Unter der Vorgabe, daß die Konformation des Allylkohols durch eine 1,3-allyl-strain-Spannung fixiert ist, greift das Borhydrid in diesem Falle von der *re*-Seite an. Bei der Regioselektivität werden 1,3-Diole stark bevorzugt gebildet. Man erhält es eine 1,3-*syn*-Konfiguration, wobei kein weiteres Stereoisomer detektiert werden kann.

<sup>38</sup> I. Paterson\*, J. G. Cuming *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2847-2850.

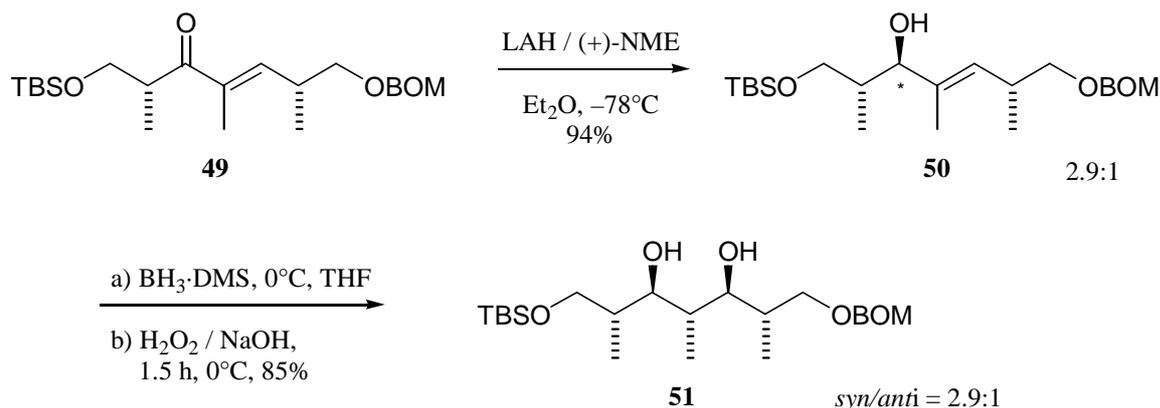
<sup>39</sup> D. A. Evans\*, K. T. Chapman, E. M. Carreira *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560-3578;  
D. A. Evans, J. A. Gauchet-Prumet, E. M. Carreira, A. B. Charette *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 741-750;  
I. Paterson\*, R. D. Tillyer *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4233-4236.

<sup>40</sup> K. N. Houk\*, N. G. Rondan, Y.-D. Wu, J. T. Metz, M. N. Paddon-Row *Tetrahedron* **1984**, 40, 2257-2274;  
L. D. Coutts, C. L. Cywin, J. Kallmerten\* *Synlett* **1993**, 696-698.



**Scheme 23:** Aufbau eines Swinholid-Fragments nach Paterson *et al.*

Christoph Brücher, ein Mitarbeiter unseres Arbeitskreises, zeigte 1998 im speziellen den Aufbau des C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub>-Fragments des Zincophorins. In einer konvergenten Synthese generierte er mittels einer HWE-Olefinierung das Enon **49** und funktionalisierte es zu einer kompletten polyketidischen Einheit. Wie schon in der Synthese von Paterson und Cumming erfolgt dabei die Reduktion des Enons zum Allylkohol und eine anschließende Hydroborierung (Schema 24).<sup>41</sup>



**Scheme 24:** Diastereoselektiver Aufbau der C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>-Einheit **51** des Zincophorins nach C. Brücher

<sup>41</sup> C. Brücher, Dissertation, Frankfurt a. M. 1998, 129.

## 2.5 Vergleich der Literatursynthesen: Stärken und Schwächen

Die Synthesen von Zincophorin nach Danishefsky und Kallmerten sind beide konvergent, wobei jeweils zwei Fragmente gesondert synthetisiert und erst am Schluß miteinander verknüpft werden.

Kallmerten setzt den retrosynthetischen Schnitt zwischen  $C_{11}$  und  $C_{12}$ . Zum Aufbau polyketidischer Einheiten favorisiert er die [2,3]-Wittig-Umlagerung von tertiären Allylethern und die Claisen-Umlagerung. Problematisch ist die Synthese des  $C_1$ - $C_{11}$ -Fragments. Ausgehend von chiralen Aldehyd **32** sind für den Aufbau weiterer fünf Stereozentren 26 weitere Stufen nötig. Dies entspricht einem Durchschnitt von 5.2 Stufen pro Zentrum, was für eine Synthese schlicht zu viel ist. Die Synthese scheitert schließlich an der falschen Konfiguration an  $C_8$  und  $C_9$  des Fragments **40**.

Danishefsky verwendet als Schlüsselreaktion die Cycloaddition mit sogenannten 'Danishefsky-Dienen'. Der Aufbau der polyketidischen Einheit von  $C_6$  bis  $C_{13}$  gelingt damit zügig und in akzeptablen Ausbeuten. Lediglich die Korrektur der Konfiguration an  $C_9$  durch eine Oxidations-Reduktions-Sequenz wirkt unvollkommen, zeigt aber auch die Flexibilität der Cycloaddition.

Zum Aufbau des THP-Systems findet eine Ferrier-Verschiebung ihre Anwendung. Die Diastereoselektivität beträgt bei dieser Stufe nur 78:22. Der Durchschnitt aller Diastereoselektivitäten fällt damit auf 90.7 : 9.3, was noch immer einen guten Wert darstellt.

Sehr elegant erfolgt die Julia-Lythgoe-Kondensation beider Fragmente und die nachfolgende Abspaltung aller Schutzgruppen. Über vier Stufen wird eine Ausbeute von 53% erreicht.

Der entscheidende Nachteil der Synthese nach Danishefsky ist die strikt lineare Synthese des Fragments **14**, wobei in einer Sequenz von 28 isolierten Stufen eine Ausbeute von lediglich 0.76% erreicht werden kann. Einen Ausweg zeigte C. Brücher mit einer konvergenten Strategie über eine HWE-Olefinierung und anschließender Funktionalisierung durch Reduktion und Hydroborierung. Mit der Methode gelangt man innerhalb weniger Stufen zu größeren polyketidischen Einheiten.

Einen ähnlichen Weg zeigten auch Paterson und Cuming in der Synthese des polyketidischen Naturstoffs Swinholid. Hier konnte im Vergleich zu Brüchers Modellsystem gezeigt werden, daß die sterischen Hinderungen in einem komplexen Molekül wie Swinholid die Diastereoselektivitäten der Funktionalisierungen maßgeblich erhöhen, ohne eine Abnahme der Ausbeuten zu bewirken. Diese Beobachtung ist sicher für die letzten Stufen in der Totalsynthese von Zincophorin von entscheidender Bedeutung.