

3 Aufgabenstellung

Das Ziel der Arbeit ist die Entwicklung einer neuen konvergenten Synthese für den polyketidischen Naturstoff Zincophorin. Als eine der Verknüpfungsreaktionen soll die HWE-Olefinierung zu trisubstituierten Doppelbindungen verwendet werden, deren weitere Funktionalisierung parallel von C. Brücher untersucht wird.

Bei der Synthese der Bausteine sollen über moderne Synthesemethoden ein gezielter und flexibler Zugang verwirklicht und gleichzeitig eigene Methoden entwickelt werden. Die Verwendung von Schutzgruppen sollte dabei auf das Notwendige beschränkt bleiben.

Ein besonderes Augenmerk ist auf die Kontrolle der aufzubauenden stereogenen Einheiten zu legen. Hohe Diastereoselektivitäten sollen nicht nur aufwendige HPLC-Trennungen vermeiden und die Ausbeuten erhöhen, sondern auch die literaturbekannten Synthesen übertreffen.

Die Synthese stellt in synthetischer Hinsicht eine besondere Herausforderung dar. Mit fünfzehn stereogener Einheiten (dreizehn Chiralitätszentren und zwei Doppelbindungen) auf 33 Kohlenstoffatomen weist Zincophorin eine sehr hohe Funktionalitätsdichte auf.

4 Synthesen

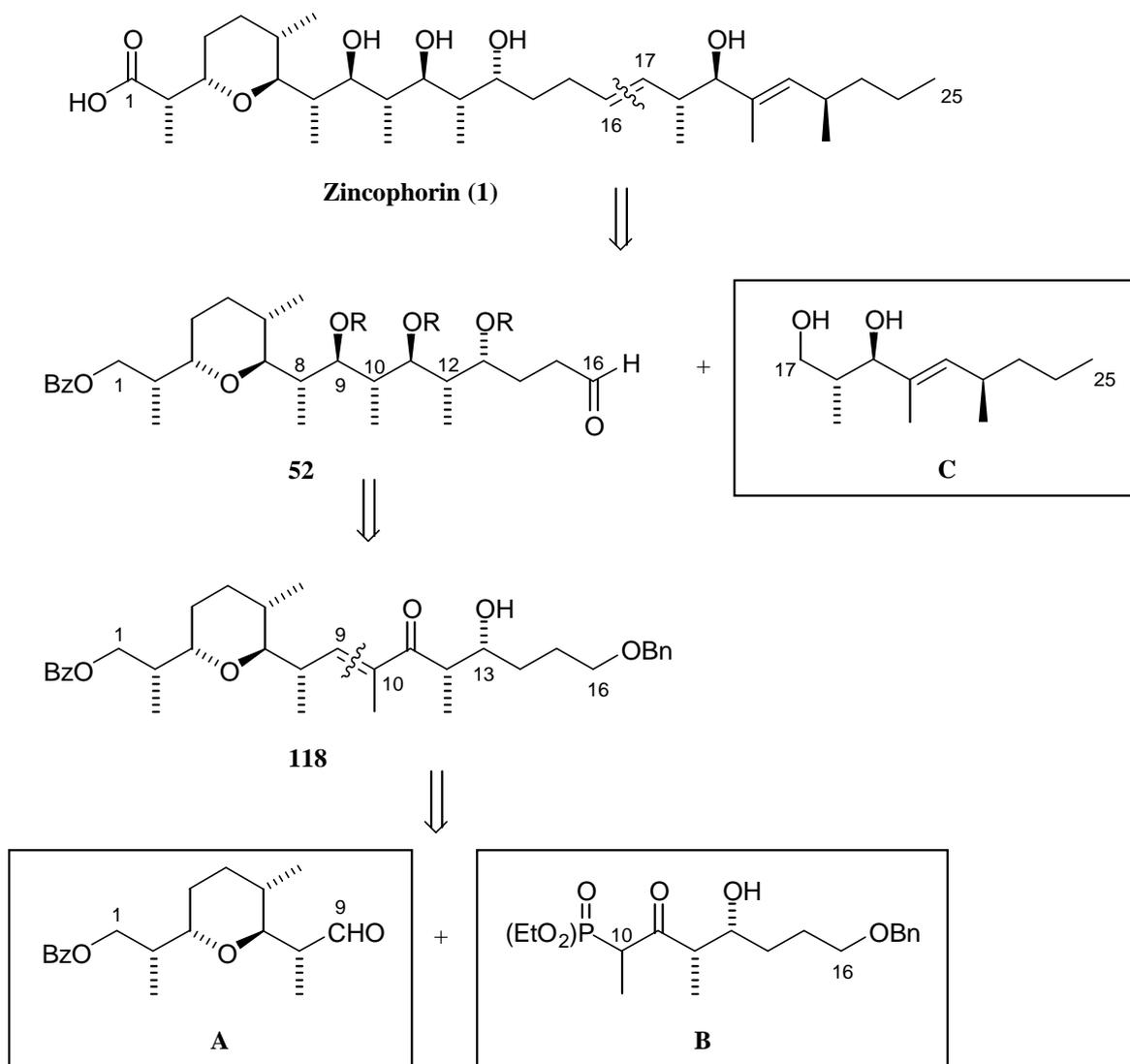
4.1 Syntheseplanung

Ein geeigneter retrosynthetischer Schnitt liegt an der Doppelbindung bei C₁₆ und C₁₇. Durch eine Julia-Lythgoe-Olefinierung lassen sich der Aldehyd **52** und das Sulfon **C** miteinander verbinden, wie sie bereits Danishefsky *et al.* beschrieben.¹³ Die Schutzgruppen R sollten dabei so gewählt werden, daß sie in den letzten Umsetzungen unter milden Bedingungen leicht abzuspalten sind. Als vorteilhaft ist auch die späte Oxidation an C₁ zur Carbonsäure anzusehen, um mögliche Eliminierungen auszuschließen.

Den Aldehyd **52** erhält man durch 1,3-*anti*-Reduktion und anschließende Hydroborierung des Enons **118**. C. Brücher, ein Mitarbeiter unseres Arbeitskreises, führte den Aufbau der polyketidischen Einheit von C₈ bis C₁₂ an einem Modellsystem bereits erfolgreich durch.⁴¹ Der Vorteil der diastereoselektiven Reduktion am Enon **118** liegt bei der Hydroxylgruppe an C₁₃. Im Gegensatz zu Brüchers Modellsystem ist eine 1,3-*anti*-Reduktion möglich, die eine weitaus höhere Steuerung verspricht.^{38,39}

Die Hauptaufgabe liegt deshalb in der Synthese des Enons **118**. Dieses kann mit einer Horner-Wadsworth-Emmons-(HWE)-Olefinierung aus den Bausteinen **A** und **B** generiert werden.

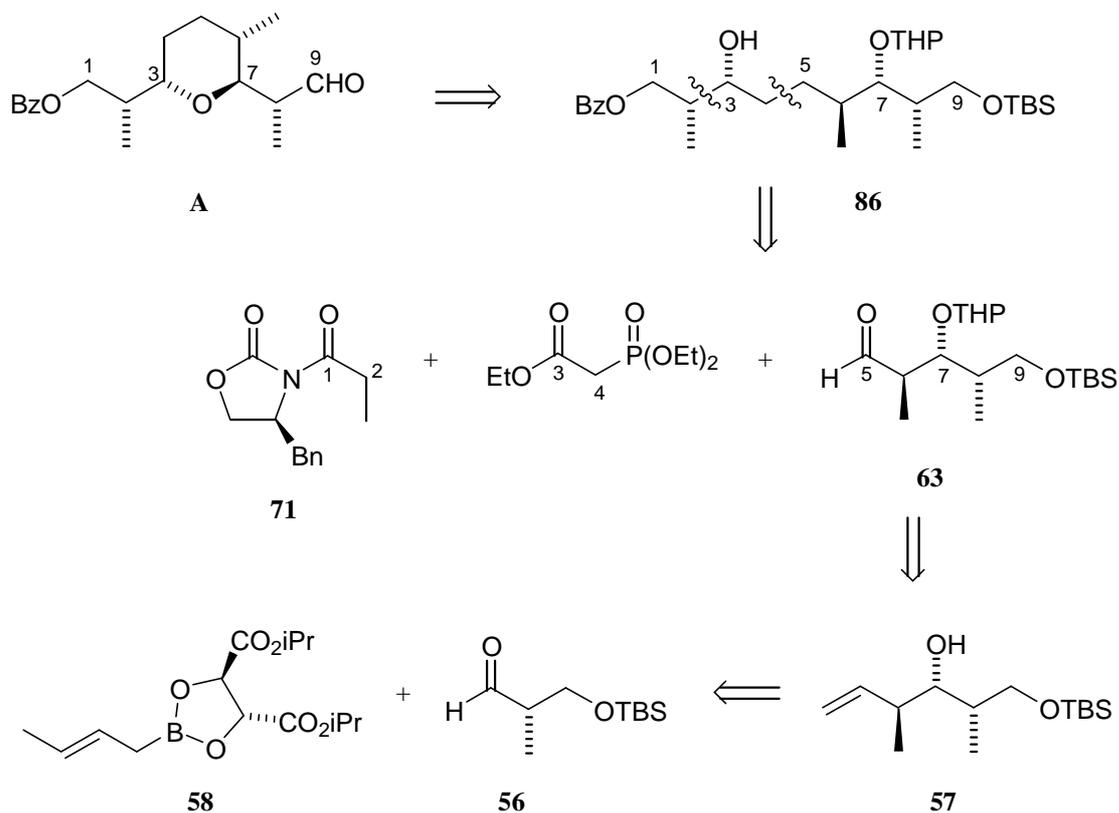
Zincophorin wird so in drei etwa gleich große Bausteine zerlegt, die in wenigen Stufen miteinander verknüpft werden können (Schema 25).



Schema 25: Retrosynthetische Betrachtung von Zincophorin

Baustein **A** wird retrosynthetisch in die acyclische Verbindung **86** überführt. Zum Aufbau des Kohlenstoffgerüsts wird der Aldehyd **63** mittels einer Horner-Olefinierung und anschließender Hydrierung um 2 Kohlenstoffatome verlängert. Die folgende Aldoladdition mit dem chiralen Oxazolidinon **71** vervollständigt die Kohlenstoffkette. Die Stereozentren an C₂

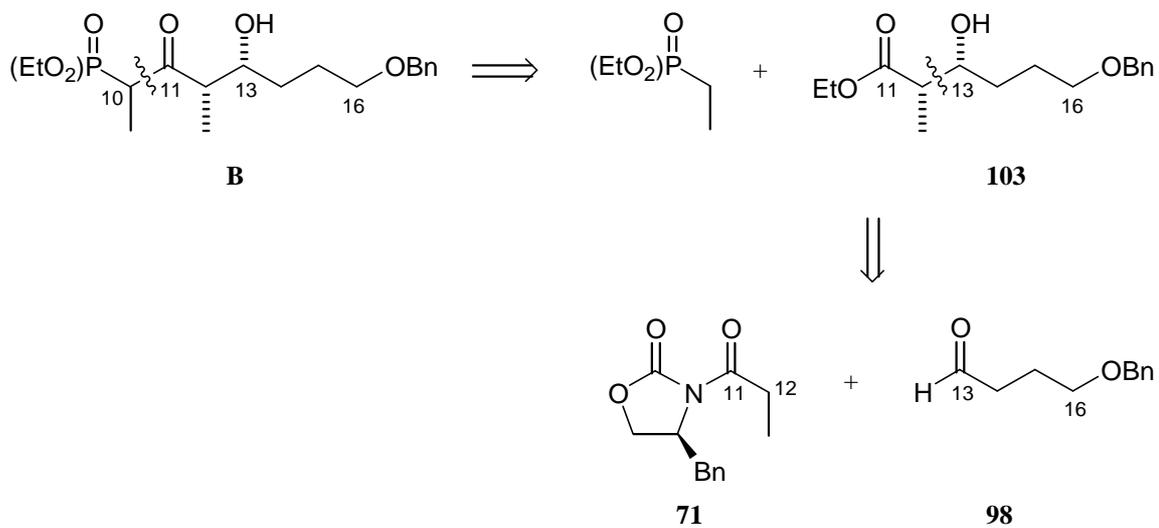
und C₃ werden dabei über das chirale Evans-Auxiliar reagenzkontrolliert aufgebaut. Den Aldehyd **68** gewinnt man aus der Stereotriade **57**, die aus (*S*)-Roche-Aldehyd **56** und Roush's Crotylboronat **58** synthetisiert wird (Schema 26).



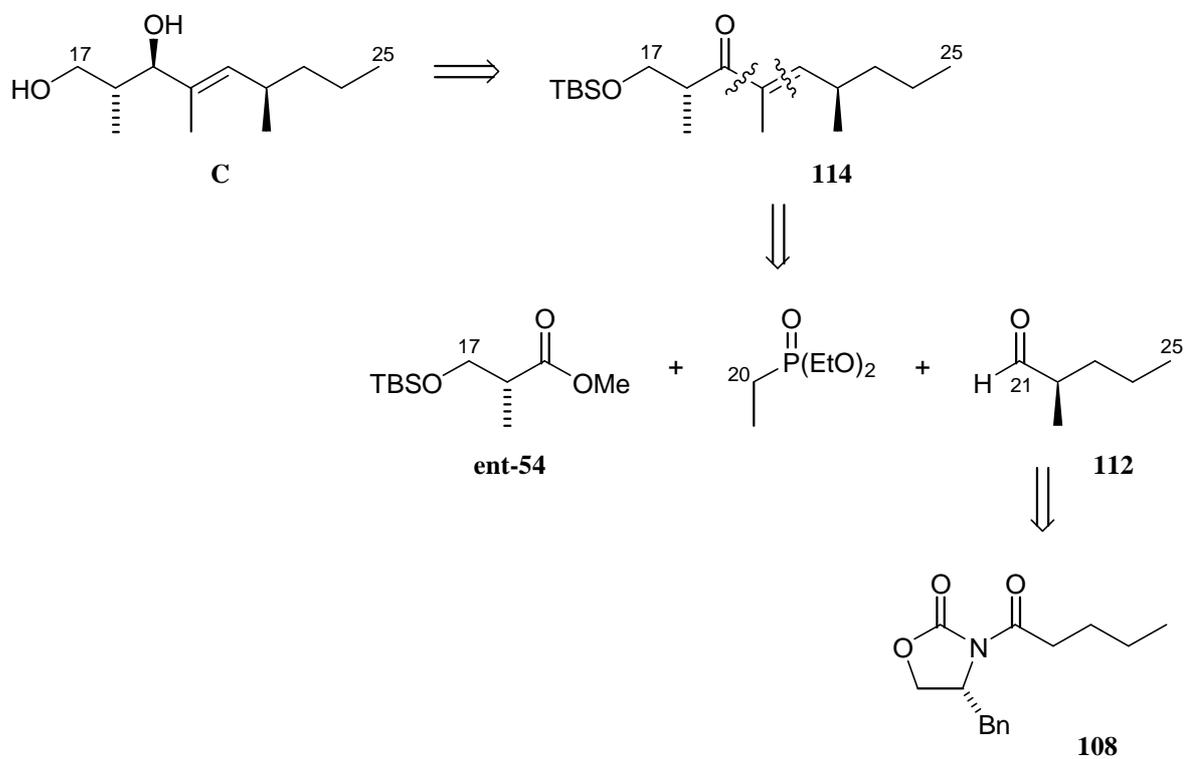
Schema 26: Retrosynthese von Baustein **A**

Baustein **B** erhält man aus der Corey-Kwiatkowski-Reaktion von Ethanphosphonsäurediethylester mit dem Ester **103**. Der Ester wird über eine Evans-Aldoladdition aus dem Oxazolidinon **71** und dem Aldehyd **98** generiert. Der Aufbau der Stereozentren verläuft auch hier reagenzkontrolliert (Schema 27).

Baustein **C** ist durch diastereoselektive Reduktion des Enons **114** erhältlich. Das Enon erhält man durch eine Corey-Kwiatkowski-Reaktion und nachfolgende HWE-Olefinierung aus den Komponenten (*R*)-Roche-Ester **ent-54**, Ethanphosphonsäure-diethylester und Aldehyd **112**. Der Aldehyd lässt sich in hoher Enantiomerenreinheit aus der Evans-Alkylierung des Oxazolidinons **108** gewinnen (Schema 28).



Schema 27: Retrosynthese von Baustein **B**



Schema 28: Retrosynthese von Baustein **C**

4.2 Synthese des C₁-C₉-Fragments (Baustein A)

4.2.1 Synthese der Stereotriade

Als Startmaterial wird sog. 'Roche-Ester' verwendet, einem käuflichen und vielseitig verwendbaren Baustein in der Organischen Chemie. Bereits 1971 publizierten Goodhue and Schäffer die mikrobiologische Oxidation von Isobuttersäure in einer Enantiomerenreinheit größer 98%.⁴² Seither erfreut sich der Roche-Ester wachsender Beliebtheit als *chiral pool*-Startmaterial in der enantioselektiven Synthese.⁴³

Die Silylierung des (*S*)-Roche-Esters **53** erfolgt standardgemäß mit TBS-Chlorid und Imidazol in DMF. Die Aufarbeitung erfolgt jedoch nicht mit Wasser. Diese Methode würde überschüssiges TBS-Chlorid zum Silanol hydrolysieren, das selbst säulenchromatographisch nur unvollständig abgetrennt werden kann. Stattdessen wird dem Ansatz zum Quenchen Methanol zugesetzt. Der entstehende Methylsilylether kann nun problemlos im Hochvakuum abgetrennt werden. Eine weitere Reinigung des gewünschten Reaktionsprodukts ist nicht erforderlich.

Zur Reduktion des Methylesters **54** wurden verschiedene Methoden getestet. Die Reduktion mit LAH führt zur Eliminierung der Silylgruppe. Mit Boran-THF-Komplex⁴⁴ erreicht man eine Ausbeute von 95%, die Reaktion ist aber aufgrund des relativ hohen Preises für das Reduktionsmittel für größere Ansätze nicht zu empfehlen. Die Reduktion mit DIBAH gelingt dagegen nur mit einer Ausbeute von 80%.⁴⁵ Erfreulicherweise kann die Ausbeute auch hier auf 95% erhöht werden, indem der Ansatz mit einer wäßrigen K-, Na-tartrat-lösung aufgearbeitet wird. Durch Komplexbildung vermeidet man das Ausfallen von Aluminiumhydroxidschlacke, aus der das gewünschte Reaktionsprodukt bislang nur mühsam und nicht quantitativ herausgewaschen werden kann.

Nach der Swern-Oxidation⁴⁶ zum Aldehyd **56** ergibt die Addition von (*R,R*)-Crotylboronat **58** nach Roush⁴⁷ die Stereotriade **57** (Schema 29). Die Diastereoselektivität beträgt dabei 97:3. Das Minderdiastereomer der Addition läßt sich bereits dünnenschichtchromatographisch erkennen und *via* HPLC auch im Grammbereich problemlos abtrennen.

⁴² C. T. Goodhue, J. R. Schäffer *Biotechnol. Bioeng.* **1971**, *13*, 203.

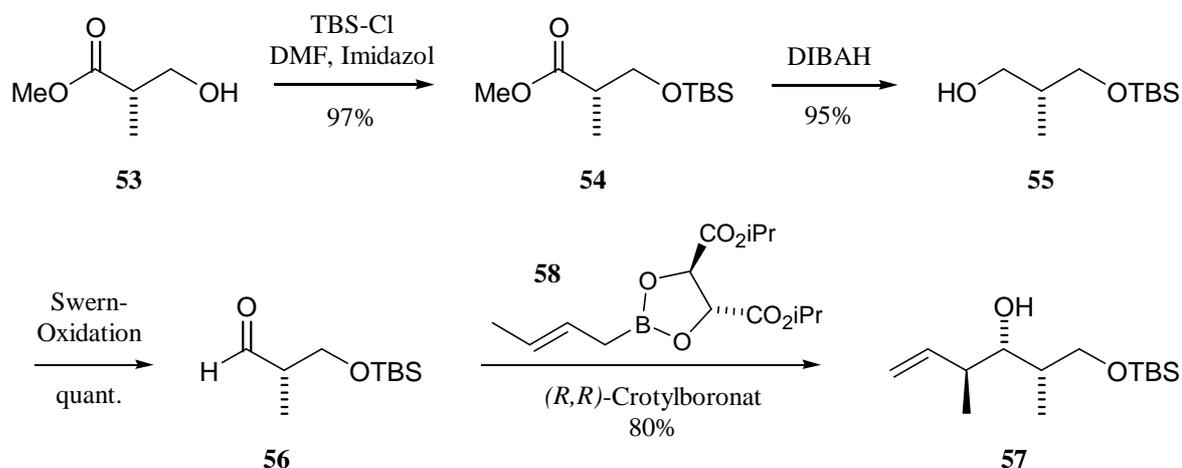
⁴³ Review: L. Banfi, G. Guanti *Synthesis* **1993**, 1029-1056.

⁴⁴ J. M. Hawkins*, T. A. Lewis *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2114-2121.

⁴⁵ T. K. Jones*, R. A. Reamer*, R. Desmond, S. G. Mills* *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2998-3017.

⁴⁶ A. J. Mancuso, S. L. Huang, D. Swern* *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.

⁴⁷ W. R. Roush*, K. Ando, D. B. Powers, A. D. Palkowitz, R. L. Haltermann *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6339-6348.



Schema 29: Synthese der Stereotriade **57**

Roush's Crotylboronate in der Reaktion mit Aldehyden bieten eine Alternative zur klassischen Aldol-Methodik. Die regiospezifisch unter Allylverschiebung entstehenden Homomallylalkohole kann man als Synthone für Aldole auffassen. Die Geometrie der Doppelbindung bestimmt die relative Konfiguration der Reaktionsprodukte. Eine *E*-Doppelbindung liefert *anti*-Anordnung und entsprechend eine *Z*-Doppelbindung *syn*.

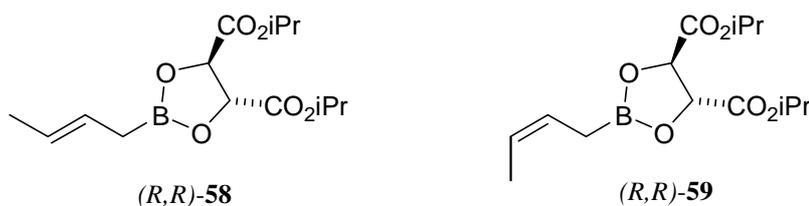


Abbildung 7: Roush's Crotylboronate

Neben der simplen Diastereoselektion über die Doppelbindung wird die absolute Konfiguration der Additionsprodukte auch durch die Reagenzstruktur hervorgerufenen Wechselwirkungen bestimmt. Beim chiralen Tartratrest der Crotylboronate kann man zwischen (*R,R*)- und (*S,S*)-Konfiguration unterscheiden. Der stereodifferenzierende Effekt wird durch die Abstoßung der freien Elektronenpaare des Aldehyds und der Carboxylgruppen des Boronats bewirkt. Der Substituent des Aldehyds steht jeweils äquatorial (Abbildung 8).⁴⁸

⁴⁸ W. R. Roush*, A. E. Walts, L. K. Hoong *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186-8190.

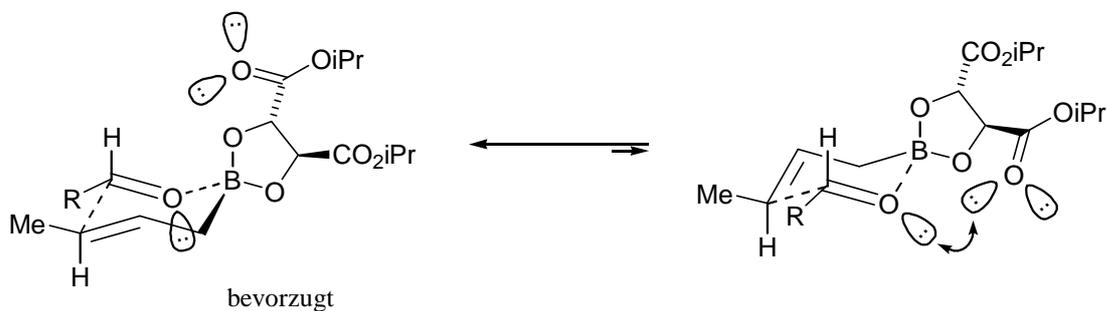
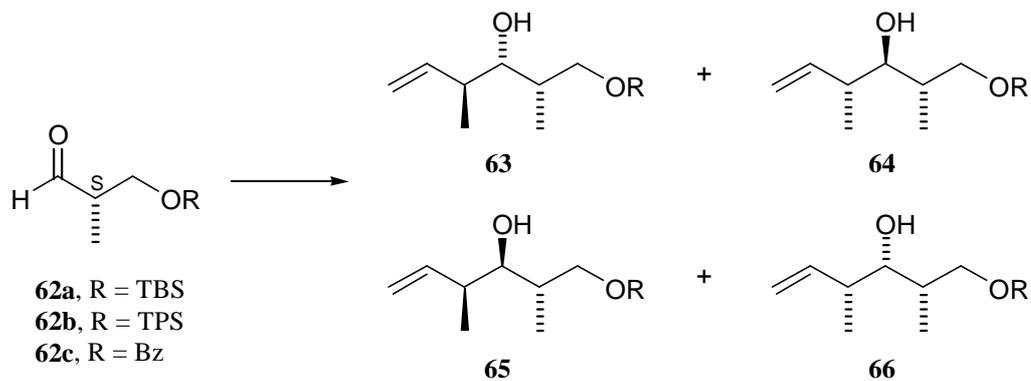


Abbildung 8: Vorzugskonformation der Addition im Übergangszustand



Ansatz	Aldehyd	Reagenz	63	64	65	66
1	62a	(R,R)-58	97	3	–	–
2	62b	(R,R)-58	82	16	1	2
3	62c	(R,R)-58	93	5	1	1
4	62a	(S,S)-58	18	82	–	–
5	62b	(S,S)-58	10	90	–	–
6	62c	(S,S)-58	15	85	–	–
7	62a	(S,S)-59	–	4	95	1
8	62b	(S,S)-59	–	4	85	12
9	62c	(S,S)-59	–	3	88	9
10	62a	(R,R)-59	12	2	44	41
11	62b	(R,R)-59	4	1	32	63
12	62c	(R,R)-59	2	–	46	52

Tabelle 2: Produktverhältnisse mit Roush's Crotylboronaten

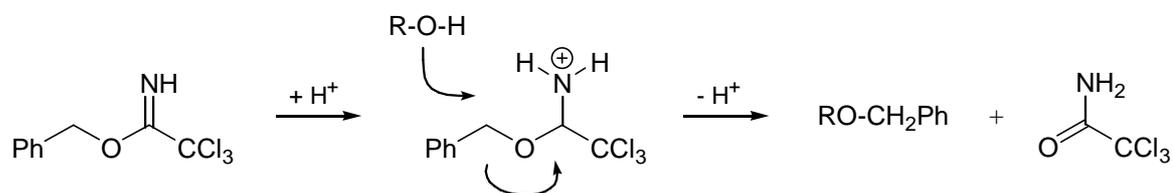
Ausgehend von α -chiralen Aldehyden lassen sich bei der Crotyladdition nach Roush durch die doppelte Diastereoselektion prinzipiell alle vier möglichen diastereomeren Triaden synthetisieren. Die Reagenzkontrolle ist jedoch nicht spezifisch und wird durch eine zusätzliche Steuerung durch die Struktur des Substrats überlagert. Konkurrieren diese beiden Effekte miteinander, bricht die Steuerung fast völlig zusammen (*mismatched*). Liegen Reagenz- und Substratkontrolle im Einklang, dem sog. *matched*-Fall, lassen sich dagegen hohe Diastereoselektivitäten erreichen (Tabelle 2).⁴⁹

Einen vierten Einfluß bei der Addition an α -chirale Roche-Aldehyde **62** ist durch die Wahl der Schutzgruppe der Hydroxylfunktion bedingt. Die Verwendung des TBS-Ethers führt von allen hier aufgeführter Beispiele die höchste Selektivität und wird deshalb für die weitere Synthese verwendet (Ansatz 1).

4.2.2 Die Wahl der Schutzgruppe

Zum Schutz der generierten sekundären Hydroxylfunktion der Triade **57** wurde anfangs die Benzylgruppe verwendet. Die Wahl des Benzylethers resultierte aus der leichten Verfügbarkeit, einfacher NMR-Spektren und der möglichen hydrogenolytischen Abspaltung, ohne andere Funktionen zu gefährden.

Die Benzylierung erweist sich jedoch als problematisch. Unter klassischen Bedingungen mit einem Benzylhalogenid und Natriumhydrid kann fast vollständige Eliminierung beobachtet werden. Als nichtbasische Alternative der Benzylierung eignet sich bei leicht zu Eliminierung neigenden Systemen Bundle's Reagenz, daß säurekatalytisch umgesetzt wird.⁵⁰ Die Triebkraft der Benzylierung ist dabei die Bildung von Trichloracetamid (Schema 30).



Schema 30: Mechanistischer Verlauf der Benzylierung mit Bundle's Reagenz

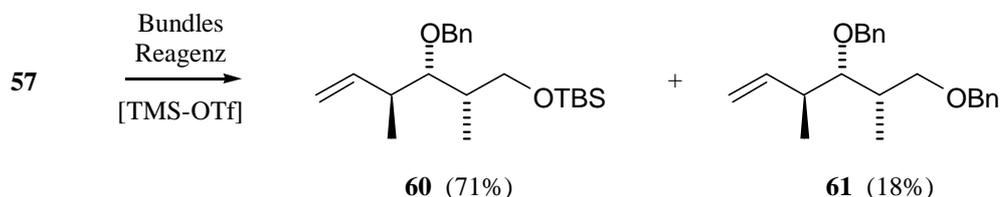
Die Ausbeute des gewünschten Benzylethers wird durch die Wahl der Säure beeinflusst. Als günstig erweisen sich CF₃SO₃H⁵¹ oder TMS-OTf.⁵² Die Verwendung ersterer führt bei der

⁴⁹ W. R. Roush*, A. D. Palkowitz, K. Ando *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348-6359.

⁵⁰ P. Eckenberg, U. Groth*, T. Huhn, N. Richter, C. Schmeck *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1619-1624.

⁵¹ P. Barbier, F. Schneider *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1218-1221.

Triade **57** nur zu geringer Ausbeute. Mit TMS-OTf kann bis zu 71% erreicht werden. Für eine Schutzgruppenoperation bleibt diese Ausbeute unbefriedigend. Die Ursache ergab sich im isolierten Nebenprodukt, welches sich als Dibenzylether **61** herausstellte (Schema 31).



Schema 31: Produkte der Benzylierung der Triade **57**

Anscheinend wird unter den sauren Bedingungen teilweise die Silylgruppe angegriffen. Bei der Verwendung der säurestabileren TPS-Gruppe wird dagegen keine Substitution festgestellt.⁵³ Die TPS-Gruppe wurde jedoch nicht verwendet, weil sie wesentlich schlechtere Resultate bei der Crotyladdition ergibt (Tabelle 2, Ansatz 2).

Alternativ wird der sekundäre Alkohol der Triade **57** klassisch als THP-Ether geschützt. Die Vorteile dieser Schutzgruppe liegen klar in der einfachen Darstellung und der im allgemeinen guten Ausbeute. Größter Nachteil bei der Verwendung von THP-Ethern ist die Generierung eines neuen Stereozentrums, was bei chiralen Verbindungen zu einem Diastereomerenmisch führt, das bei NMR-Spektren einen doppelten Signalsatz ergibt. Im Falle der THP-Ether **67** konnten die beiden Epimere jedoch schon säulenchromatographisch angetrennt und problemlos *via* HPLC endgültig separiert werden.

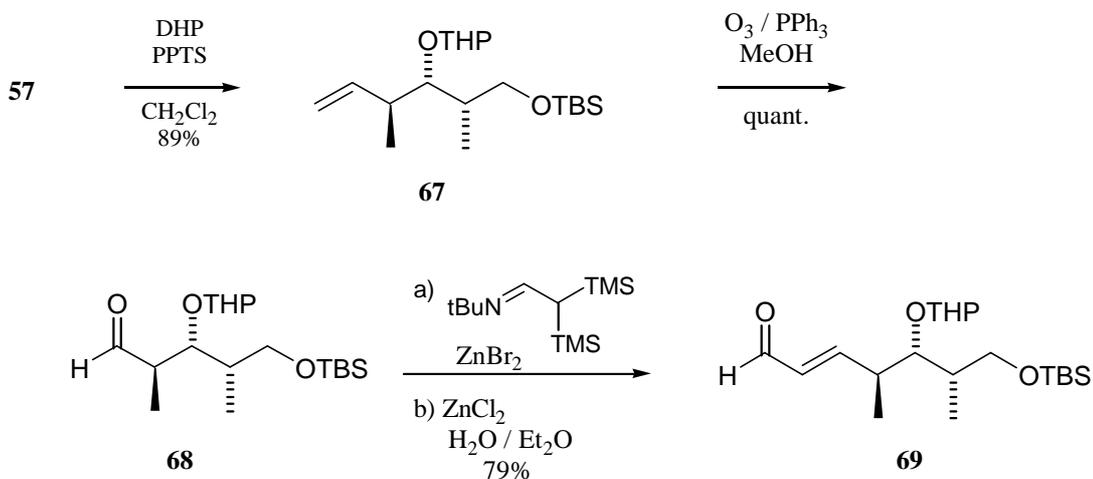
4.2.3 Die Peterson-Olefinierung

Nach der Ozonolyse von **67** erhält man den rohen Aldehyd **68**, den man direkt einer Peterson-Olefinierung⁵⁴ unterwirft. Den erhaltenen α,β -ungesättigten Aldehyd **69** kann man säulenchromatographisch reinigen und einige Tage im Kühlschrank aufbewahren (Schema 32).

⁵² H.-P. Wessel, T. Iversen, D. R. Bundle* *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 2247-2250.

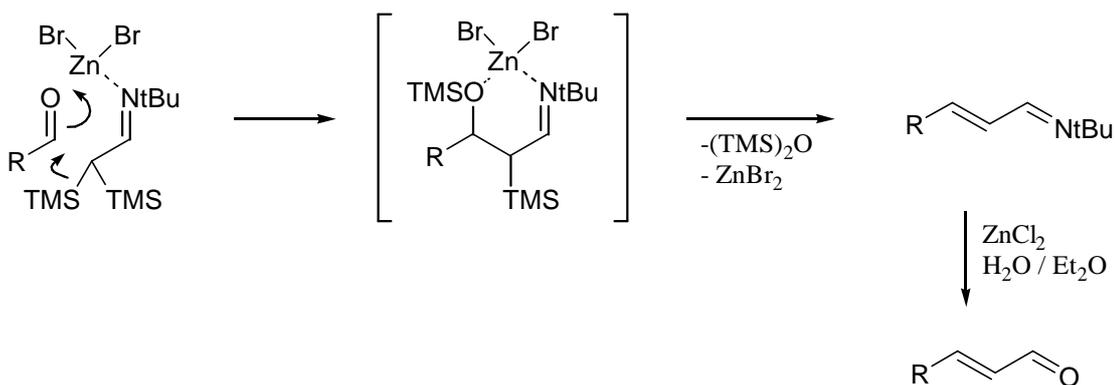
⁵³ K. Melzer, Dissertation, Berlin **1998**.

⁵⁴ M. Bellassoued*, A. Majidi *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2517-2522.



Schema 32: C2-Verlängerung der Triade **57** durch Peterson-Olefinierung

Die Peterson-Olefinierung verläuft analog einer Aldolkondensation. Als Reagenz dient Acetaldehyd, der zuvor als *tert.*-Butylimin geschützt wird. Zusätzlich werden zwei Protonen durch TMS-Gruppen ersetzt. Durch die Aktivierung der aziden CH-Gruppe ist eine Generierung eines Carbanions durch eine Base nicht erforderlich. Die Addition an einen Aldehyd gelingt nunmehr bei milden, Lewis-sauren Bedingungen mit Zinkbromid.



Schema 33: Mechanistischer Verlauf der Peterson-Olefinierung

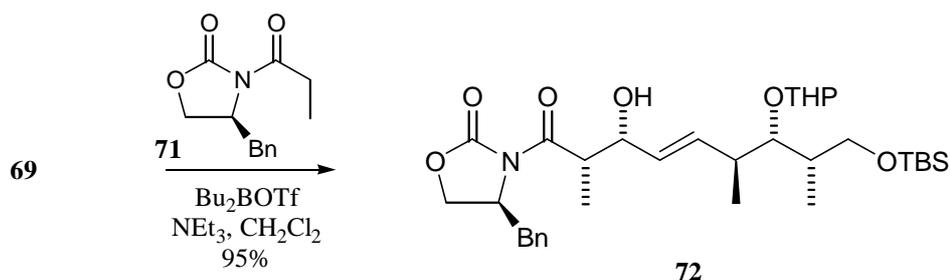
Nach der Eliminierung zum konjugierten System wird das entstandene korrespondierende Imin im Zuge der Aufarbeitung mit wässriger Zinkchloridlösung zum α,β -ungesättigten Aldehyd hydrolysiert (Schema 33).

Eine alternative Olefinierung über eine Formylmetylen-Wittig-Reaktion⁵⁵ erbrachte keine nennenswerte Ausbeute und wurde nicht weiter verfolgt.

4.2.4 Die Evans-Aldoladdition

Direkt im Anschluß an die Olefinierung erfolgt eine erneute Verlängerung der Kohlenstoffkette durch eine Aldoladdition nach Evans.⁵⁶ Allgemein sind Evans-Auxiliare für asymmetrische Alkylierung, Acylierung, Aminierung, Azidierung, Bromierung, Hydroxylierung und eben Aldoladdition an Enolaten geeignet.⁵⁷

Im Falle der Aldoladdition des deprotonierten Oxazolidinons **71** an den Aldehyd **69** gelangt man mit sehr guter Ausbeute stereoselektiv zu dem gewünschten Aldoladdukt **72**. Die Kohlenstoffkette C₁ bis C₉ für den Baustein **A** ist damit bereits komplett aufgebaut (Schema 34).



Schema 34: Die Evans-Aldoladdition an den Aldehyd **69**

Die Evans-Aldoladdition ist besonders erfolgreich, wenn nur *syn*-Aldole aufgebaut werden sollen. Das chirale N-Acyl-2-oxazolidinon **71**, das in drei Stufen aus Phenylalanin gewonnen wird, kann unter Mukaiyama-Bedingungen in das entsprechende Boronenolat überführt werden. Die Reaktion mit einem Aldehyd führt zu einem einzigen Aldoladdukt mit 2,3-*syn*-Konfiguration und sehr hohen Enantiomerenreinheit.

Der Reaktionsverlauf kann durch das cyclischen Zimmermann-Traxler-Modell beschrieben werden.⁵⁸ Hierbei reagieren Enolate in einem sechsgliedrigen Übergangszustand ab. Der stereodifferenzierende Effekt ist die Vermeidung von 1,3-diaxialen Wechselwirkungen, die durch äquatoriale Stellung des Restes am Aldehyd erreicht wird. Von vier möglichen

⁵⁵ H. J. Bestmann, K. Roth, M. Ettliger *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 748; T. Katsuki, A. W. Lee, P. Ma, V. S.

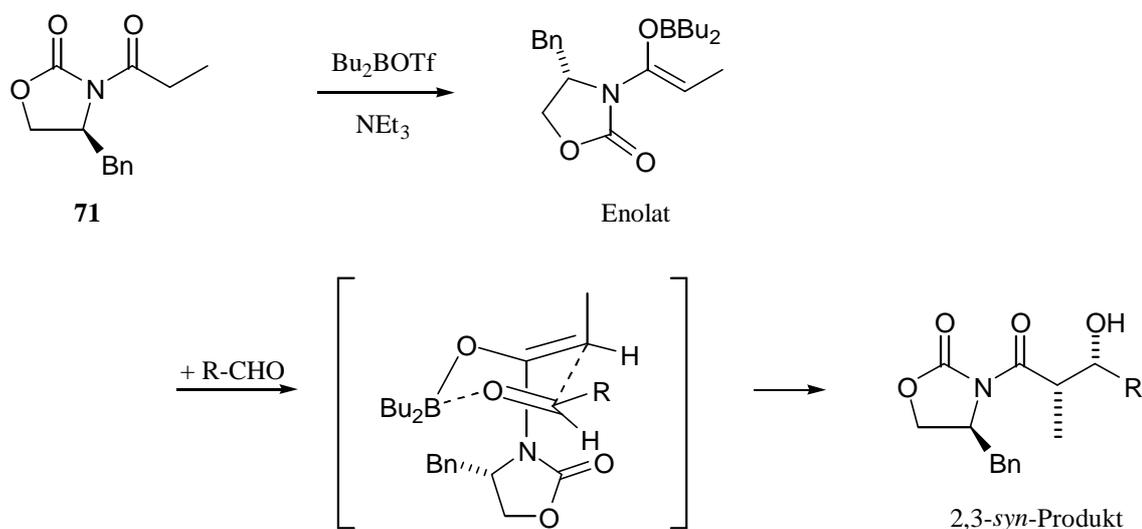
Martin, S. Masamune*, K. B. Sharpless*, D. Tuddenham, F. J. Walker *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1373-1378.

⁵⁶ J. R. Gage, D. A. Evans* *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83-91.

⁵⁷ D. A. Evans*, T. C. Britton, J. A. Ellman *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141-6144.

⁵⁸ H. E. Zimmermann, M. D. Traxler *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920-1923.

Übergangszuständen führen daher nur zwei zu Produkten, die anderen werden wegen sterischen Wechselwirkungen nicht durchlaufen. Neben der simplen Diastereoselektion wird die Enantioselektivität über die Benzylgruppe des Auxiliars bestimmt. Durch Abstoßung der freien π -Orbitale wendet sich der Carbamidsauerstoff vom Enolatsauerstoffs ab. Die Benzylgruppe schirmt so eine Seite des Enolats für die Aldehyd-Addition ab. Diese Reagenzkontrolle ist hoch selektiv und erreicht eine Enantiomeren- bzw. Diastereomerenreinheit von >99:1 für das entstehende *syn*-Produkt (Schema 35).⁵⁹



Schema 35: Steuerung der Evans-Aldoladdition nach Zimmermann-Traxler

Im allgemeinen sind die Aldoladdukte sehr flexibel in der weiteren Umsetzung wie z. B. Umesterung, Transaminierung, Hydrolyse oder Reduktion.⁶⁰ Das chirale Auxiliar kann dabei in der Regel zurückgewonnen werden.

Das Gelingen der Addition ist stark von der Güte des verwendeten *n*-Dibutylboryltriflat abhängig. Die anfangs verwendete 1 molare Lösung in Dichlormethan der Firma FLUKA (Best.-Nr. 34630) brachte Einbußen in Ausbeute und Steuerung. Bereits 1989 wiesen Evans *et al.* auf die mangelnde Qualität käuflicher Lösungen des Reagenzes hin.⁶¹

Für einen optimalen Reaktionsverlauf wird das *n*-Dibutylboryltriflat deshalb stets frisch hergestellt⁶² und unverdünnt eingesetzt. Seine geeignete Reinheit erkennt man sowohl an der

⁵⁹ B. M. Kim, S. F. Williams, S. Masamune* *Comprehensive Org. Synth.* **1991**, 2, 249-256.

⁶⁰ D. A. Evans*, T. C. Britton, J. A. Ellman *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6141-6144.

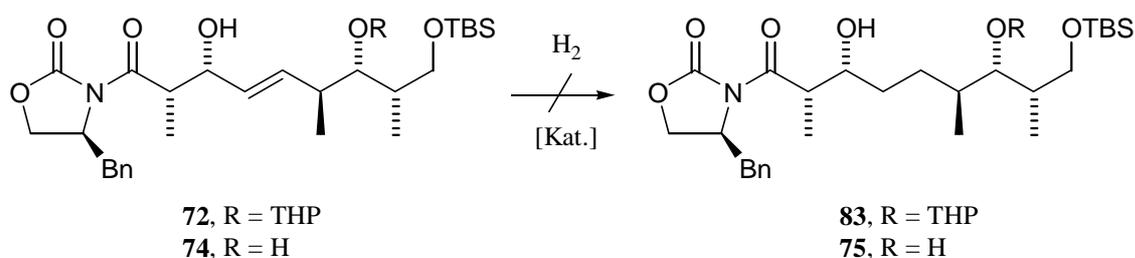
⁶¹ J. R. Gage, D. A. Evans* *Org. Synth.* **1989**, 68, 77-91.

⁶² T. Inoue, T. Mukaiyama *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 174-178.

Farblosigkeit als auch an seinem Schmelzpunkt von 8°C. Sollte das Reagenz gelb gefärbt sein und im Kühlschrank nicht mehr erstarren, empfiehlt sich eine erneute Destillation.

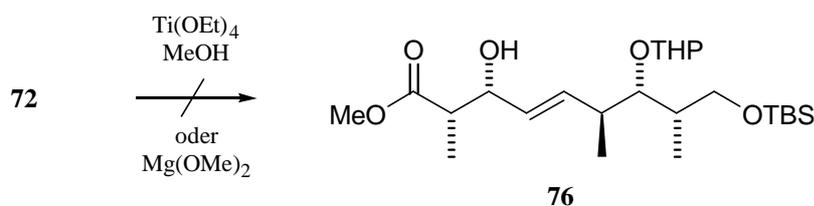
4.2.5 Versuchte Hydrierungen der Doppelbindung

Nach dem Aufbau des Kohlenstoffgerüsts soll zunächst die Doppelbindung in **72** hydriert werden. Dafür wurden verschiedene Katalysatoren getestet. Milde Bedingungen mit 5% Rh/C und 1 bar Wasserstoff in Methanol oder Essigester brachten keinen Umsatz. Auch 10% Rh/C und 3 bar Wasserstoff führten nicht zum Erfolg. Aktivere Katalysatoren wie Pd/C oder Raney-Nickel bewirkten dagegen lediglich die Zersetzung des Moleküls. Der Grund der Unempfindlichkeit der Doppelbindung war in der sterischen Abschirmung durch das Evans-Auxiliar oder des benachbarten THP-Ethers zu suchen (Schema 36).



Schema 36: versuchte Hydrierung der Doppelbindung

Zur Abspaltung des THP-Ether eignet sich Magnesiumbromid-etherat, das frisch aus Magnesiumspänen und 1,2-Dibromethan hergestellt wird.⁶³ Andere Methoden mit Zinkbromid oder Ameisensäure in Ether bringen keine zufriedenstellenden Ausbeuten. Das erhaltene Olefin **74** zeigte die gleichen Schwierigkeiten bei der Hydrierung wie das Olefin **72**. Auch eine mögliche Variante mit Hydrazin-hydrat⁶⁴ führt nicht zum Erfolg.



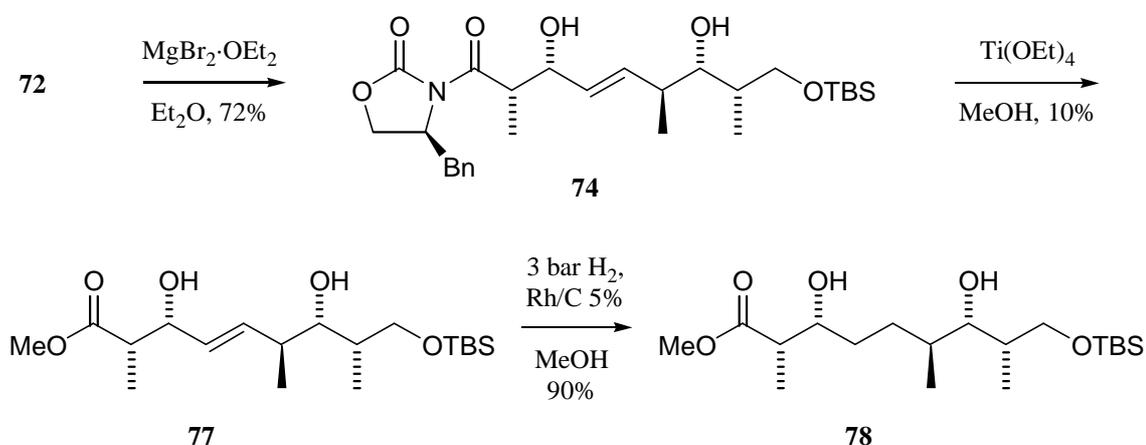
Schema 37: Versuchte Abspaltung des Evans-Auxiliars beim Aldoladdukts **72**

⁶³ S. Kim, J. H. Park *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 439-440.

⁶⁴ J. Pasto, T. Taylor *Org. React.* **1991**, 40, 91-155 (102).

Als nächstes wurde versucht, das Evans-Auxiliar abzuspalten. Was beim Aldoladdukt **103** mit einer Ausbeute von 95% problemlos funktioniert (s. Seite 50), führt beim Aldoladdukt **72** zur Zersetzung des Moleküls. Auch die alternative Methode der Umesterung mit Magnesiummethanolat zum Methylester **76** versagt (Schema 37).

Nach der Abspaltung des THP-Ethers zu **74** ist zwar eine Umesterung mit Titanatetraethanolat zu **77** möglich, jedoch ist die Ausbeute von 10% verheerend. Interessanterweise gelingt die Hydrierung der Doppelbindung zu **78** nun problemlos (Schema 38).

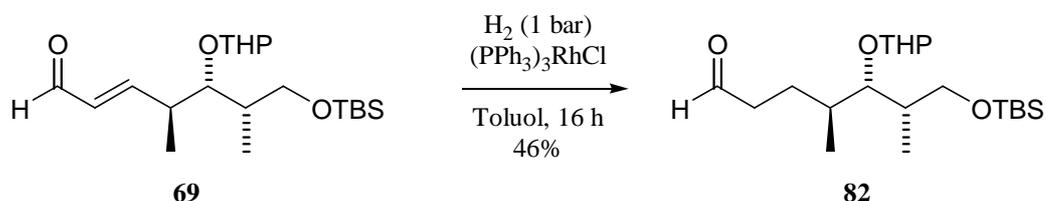


Schema 38: Hydrierung der Doppelbindung des Aldoladdukts **72**

Die Synthese steckte in einer Sackgasse: Die Hydrierung der Doppelbindung wurde von dem Evans-Auxiliar behindert, gleichzeitig zersetzte sich das Molekül bei dem Versuch, das Auxiliar in Gegenwart der Doppelbindung abzuspalten.

Als Ausweg sollte deshalb bereits vor der Evans-Aldoladdition die Doppelbindung hydriert sein. Eine gute Möglichkeit ist die Hydrierung des α,β -ungesättigten Aldehyds **69**, der aus der Peterson-Olefinierung erhalten wird. Als Katalysator wird Tris-(triphenylphosphin)-chlororhodium(I) verwendet, das allgemein als Wilkinson-Katalysator bekannt ist.⁶⁵ Die Ausbeute des gesättigten Aldehyds **82** liegt bei lediglich 46%. Im DC erkennt man eine Anzahl polarer Nebenprodukte. Es ist daher anzunehmen, daß teils auch der gesättigte Aldehyd über seine Enolform zum Alkohol reduziert wurde bzw. die Schutzgruppen angegriffen werden (Schema 39).

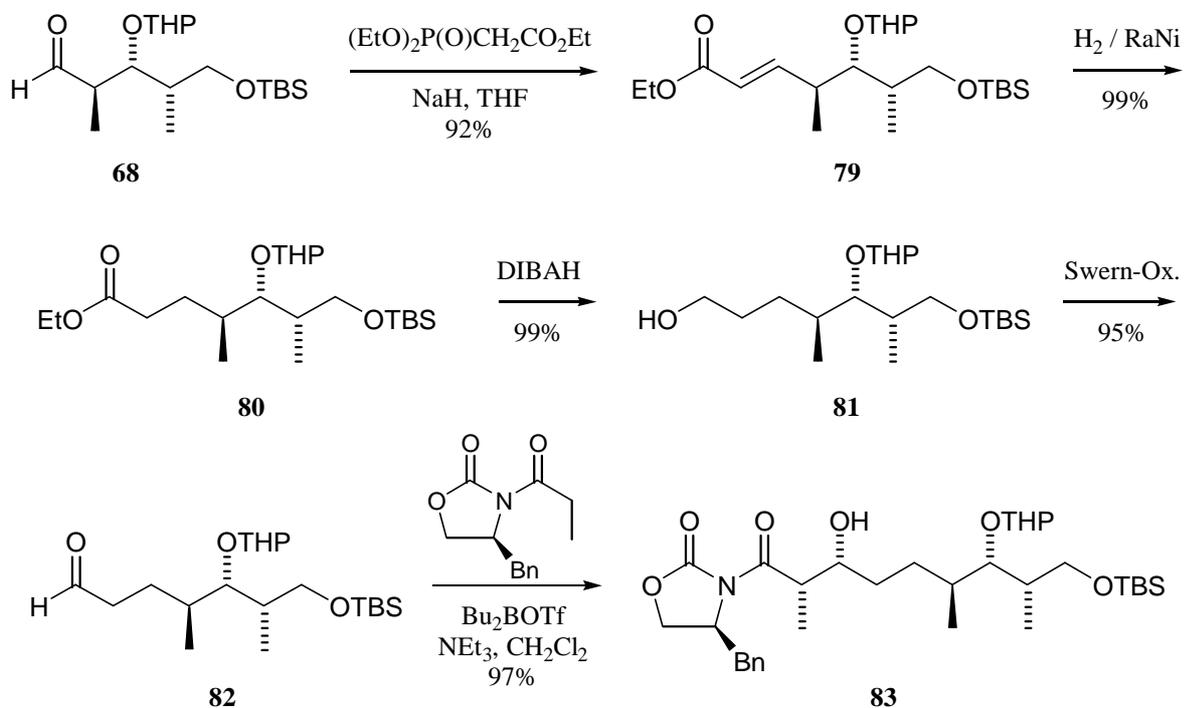
⁶⁵ F. H. Jardine, G. Wilkinson* *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 270-271.



Schema 39: Hydrierung des α,β -ungesättigten Aldehyds **69**

4.2.6 Alternativer Aufbau des Kohlenstoffgerüsts

Als günstiger erweist sich die Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung⁶⁶ mit Triethylphosphonoacetat zum α,β -ungesättigten Ester **79**. Auf dieser Stufe ist die Doppelbindung mit Raney-Nickel problemlos hydrierbar. Man erhält in nahezu quantitativer Ausbeute den gesättigten Ester **80**. Eine Reduktions-Oxidations-Sequenz mit ebenfalls sehr guten Ausbeuten führt über den Alkohol **81** zu dem gewünschten Aldehyd **82**. Nach Evans-Aldoladditionen erhält man das gesättigte Aldoladdukt **83**. Die Selektivität liegt bei >99:1 (Schema 40).

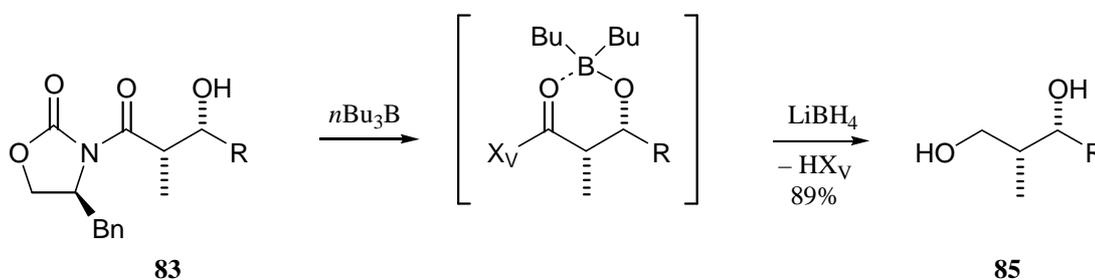


Schema 40: Synthese des Aldoladdukts **83**

⁶⁶ W. S. Wadsworth, W. D. Emmons *Org. Synth. Coll. 5*, **1973**, 547-549.

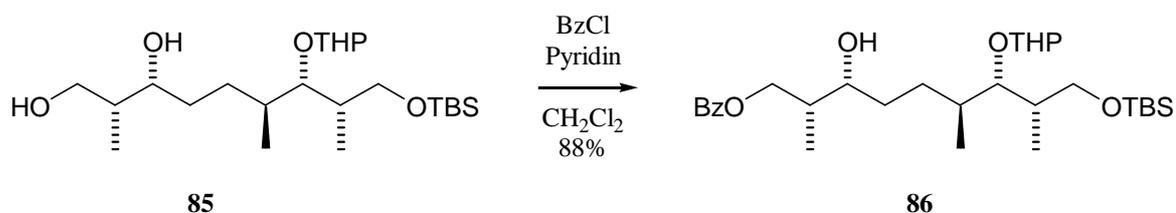
Ausgehend vom Aldehyd **68** benötigt man so zum C2-verlängerten Aldehyd **82** insgesamt vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 86%. Im Gegensatz dazu gelingt die Peterson-Olefinierung mit anschließender Hydrierung in nur zwei Stufen, jedoch mit weitaus geringerer Ausbeute.

Die Abspaltung des Auxiliars beim Aldoladdukt **83** gelingt reduktiv mit Lithiumborhydrid. Der sekundäre Alkohol wird dafür nicht geschützt. Zur Vermeidung von Retro-Aldoladdition werden das Alkoholat und der Carbamidsauerstoff vor der Reduktion durch Zusatz von Tributylboran miteinander verklammert. Das Evans-Auxiliar läßt sich nahezu quantitativ zurückgewinnen (Schema 41).⁶⁷



Schema 41: Reduktion des Evans-Aldoladdukts

Zur Differenzierung der beiden Hydroxylgruppen des Diols **85** wird monobenzoyliert. Die Ausbeute beträgt 88%. Als Nebenprodukte erhält man das sekundäre Benzoat und das Dibenzoat. Beide Verbindungen lassen sich einfach im DC detektieren (Hex/EE 3:1) und säulenchromatographisch abtrennen. Nach der Verseifung mit 2%iger wäßriger LiOH-Lösung in Methanol und THF (1:1:2)⁶⁸ läßt sich das Diol **85** zu etwa 90% wiedergewinnen (Schema 42).



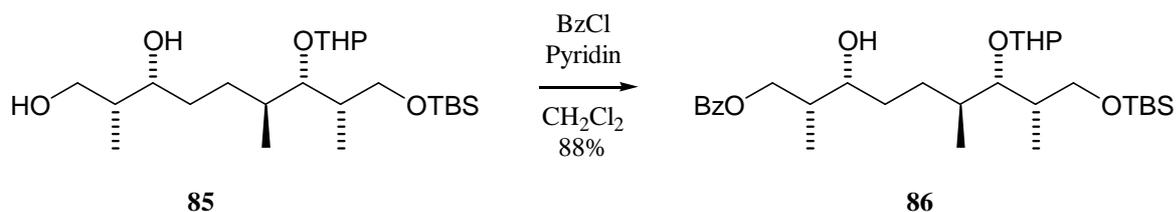
Schema 42: Monobenzoylierung des Diols **85**

⁶⁷ D. A. Evans*, E. B. Sjogren, J. Bartroli, R. L. Dow *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4957-4960.

⁶⁸ E. J. Corey*, W.-G. Su *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2089-2092.

4.2.7 Cyclisierungen

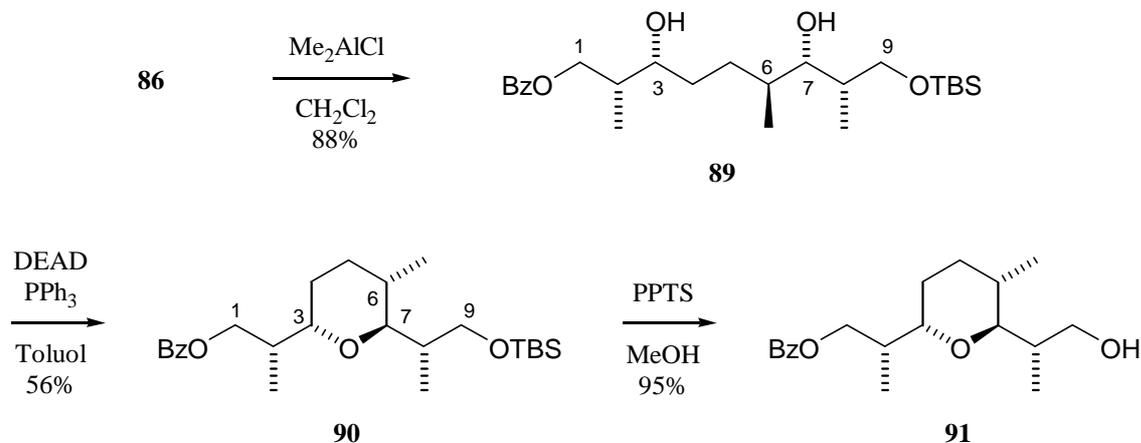
Mit der Evans-Aldoladdition ist das Kohlenstoffgerüst des Bausteins **A** komplett aufgebaut. Die Oxidationsstufe an C₁ entspricht dabei die des Zielmoleküls Zincophorin **1**. Es liegt daher nahe, die Oxidationszahl nicht mehr zu verändern. Die versuchte Mitsunobu-Reaktion des Diols **75** führt jedoch nicht unerwartet, aber ausschließlich zum Eliminierungsprodukt **88** (Schema 43).



Schema 43: Eliminierung des β -Hydroxyesters **78** unter Mitsunobu-Bedingungen

Als vorteilhafter erwies sich die Reduktion zum Diol **85**, wobei der entstehende primäre Alkohol als Benzoat **86** geschützt wurde (Schema 42).

Zur Abspaltung der THP-Schutzgruppe wurden verschiedene Methoden getestet. Das Problem bestand in der Gegenwart der TBS-Schutzgruppe, die ebenfalls säurelabil ist. Gängige Methoden mit verdünnter Salzsäure, PTS und selbst PPTS sind ungeeignet. Auch bringen 4%ige Ameisensäure in Methanol oder Magnesiumbromid-etherat in Diethylether oder Methylenechlorid keine zufriedenstellende Ergebnisse.



Schema 44: Cyclisierung des Diols **89** unter Mitsunobu-Bedingungen

Als Mittel der Wahl stellte sich schließlich Dimethylaluminiumchlorid heraus.⁶⁹ In Abänderung zur Literatur erwies sich ein Überschuß von insgesamt fünf Äquivalenten der Lewis-Säure als geeignet. Nur so verlief die Reaktion quantitativ. Weiterhin wurde der Ansatz mit wäßriger K,Na-Tartrat-lösung gequentscht und damit das Aluminium komplexiert. Mit dieser Methode konnte eine Ausbeute von 88% erreicht werden (Schema 44).

Für die Cyclodehydratisierung unter Mitsunobu-Bedingungen, kurz Mitsunobu-Cyclisierung wurden verschiedene Reagenzien und Bedingungen getestet. Die klassische Kombination des Redoxsystems Triphenylphosphin (TPP) und Diethylazodicarboxylat (DEAD)⁷⁰ lieferte dabei die besten Ausbeuten (Tabelle 3). Variationen mit dem reaktiveren Tributylphosphin (TBP) führten lediglich zur Zersetzung des Moleküls, während TBP in Kombination mit dem sterisch anspruchsvolleren 1,1'-(Azodicarbonyl)-dipiperidin (ADDP)⁷¹ keine Reaktion ergaben.

Methode	TPP	DEAD	Temp.	Lsm.	Ausbeute
A	10 eq	10 eq	0°C	Toluol	0 %
B	10 eq	10 eq	20°C	THF	0 %
C	10 eq	10 eq	20°C	Toluol	12 %
D	2 eq	2 eq	20°C	Toluol	0 %
E	10 eq	10 eq	40°C	THF	18 %
F	2 eq	2 eq	40°C	Toluol	25 %
G	10 eq	10 eq	40°C	Toluol	56 %
H	20 eq	20 eq	40°C	Toluol	35 %
I	10 eq	10 eq	60°C	Toluol	32 %

Tabelle 3: Die Mitsunobu-Reaktion des Diols **89**

Als geeignetes Lösungsmittel stellte sich Toluol gegenüber THF als besser geeignet heraus. Für optimalen Umsatz ist ein Überschuß der Reagenzien von 10 Äquivalenten erforderlich. Die Ausbeute der Cyclisierung ist stark temperaturabhängig. Bei Raumtemperatur liegt sie gerade bei 12%. Es bedarf einer thermischen Aktivierung, denn bereits bei 40°C erhöht sich die Ausbeute auf 56%. Eine weitere Temperaturerhöhung begünstigt jedoch auch die Eliminierung und damit Zersetzung des Diols **89**, sodaß bei 60°C die Ausbeute auf 32% zurückfällt.

⁶⁹ Y. Ogawa, M. Shibasaki* *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 663-664.

⁷⁰ J. T. Carlock, M. P. Mack* *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 5153-5156.

⁷¹ T. Tsunoda*, Y. Yamamiya, S. Ito *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1639-1642.

4.2.8 Konfigurationsbeweis

Bei der Mitsunobu-Cyclisierung konnten prinzipiell zwei Produkte gebildet werden. Jeweils eine der beiden sekundären Hydroxylgruppen wird invertiert. Das Ergebnis übertraf unsere Erwartungen: Das gewünschte THP-Ether **90** wird hoch regioselektiv gebildet. Das Regioisomer **92** konnte nicht nachgewiesen werden.

Nach der Desilylierung zum Alkohol **91** wurde die Konfiguration des THP-Ethers mittels NOE-Messungen bestimmt. Der THP-Ring nimmt dabei eine Sesselkonformation ein. Die 2,6-Substituenten stehen in *anti*-Stellung zueinander, was mit dem Zuwachs von H2/H5 und H2/H7 erklärt werden kann. Daß bei der Cyclisierung wirklich das thermodynamisch günstigere Produkt **90** entstanden ist, zeigt sich am Zuwachs 6-Me/H7. Interessanterweise ergibt die Hydroxylgruppe an C₉ mit dem Ethersauerstoff eine Wasserstoffbrückenbindung, sodaß auch Zuwächse zwischen 9-OH/H_{1B} und 9H_B/1H_B zu beobachten sind (Abbildung 9).

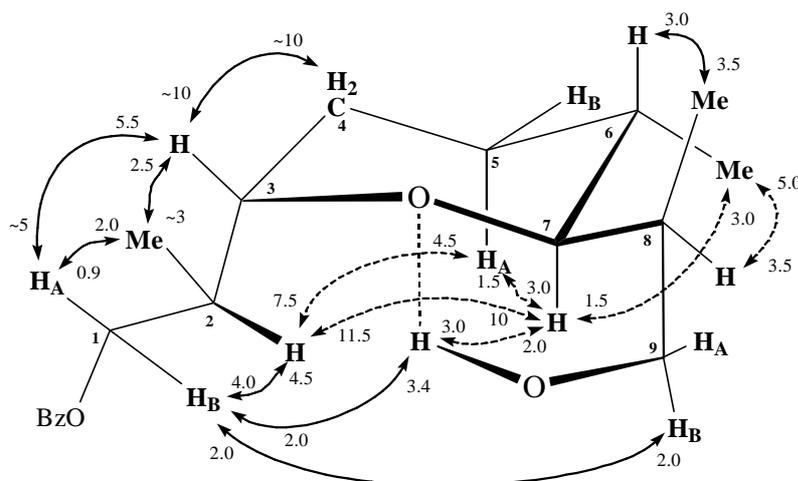


Abbildung 9: NOE des Tetrahydropyransystems **91**

Um die thermische Belastung des Diols **89** bei der Cyclisierung gering zu halten, wurde die Reaktionsführung der Mitsunobu-Reaktion verändert. Üblicherweise werden das Diol und TPP im Lösungsmittel vorgelegt und DEAD unverdünnt zutropft. Man erkennt die Reaktion mit dem TPP zum Primäraddukt an der spontanen Entfärbung des sonst orangefarbenen DEAD. Die Variation lag nun darin, zunächst das DEAD zur Lösung des TPP zutropfen, um erst anschließend eine Lösung des Diols zuzugeben. Die Ausbeute konnte damit jedoch nicht erhöht werden. Stattdessen konnte im Verhältnis von 88:12 ein weiteres Diastereomer isoliert werden. Nach Desilylierung wurde auch dessen Konfiguration

durch NOE-Messungen bestimmt. Der Unterschied zum THP-Ether **91** liegt in der Konfiguration an C₃. Statt einer einheitlichen Walden-Umkehr erfolgt zum Teil Retention. Bei dieser Reaktionsführung wird der S_N1-Mechanismus begünstigt. Die Triebkraft liegt in der Konfiguration des Produkts: alle drei Substituenten haben eine äquatoriale Anordnung (Abbildung 10).

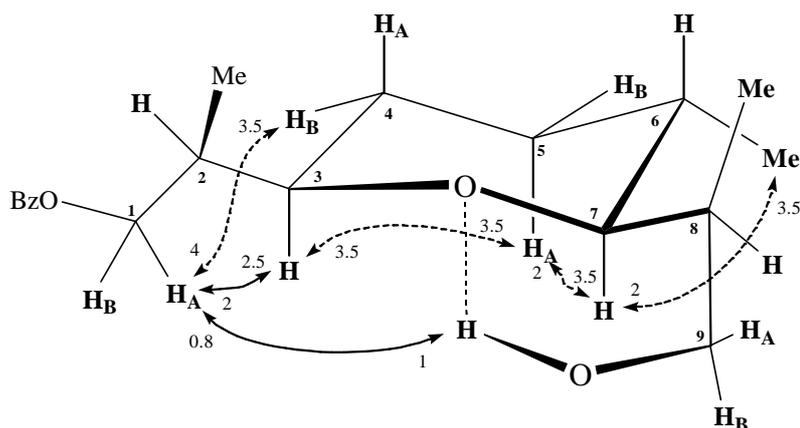


Abbildung 10: NOE des Tetrahydropyransystems **93**

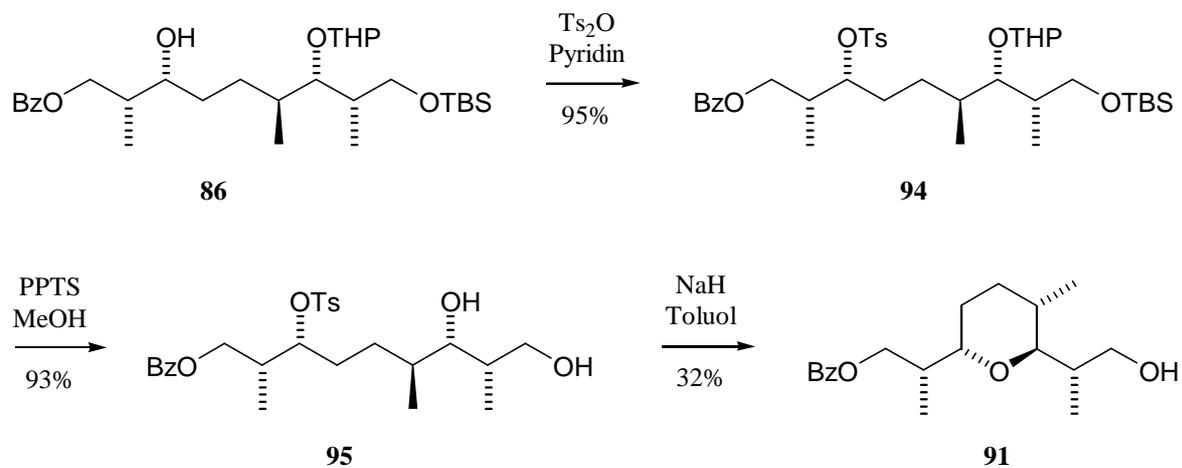
Als zusätzlichen Konfigurationsbeweis wurde eine zweite Cyclisierungsmethode angewendet. Dazu wird der Alkohol **86** zunächst tosyliert. Man erreicht eine sehr gute Ausbeute bei der Verwendung von Tosylanhydrid. Durch die bessere Abgangsgruppe ist dieses Tosylierungsreagenz reaktiver als üblich verwendetes Tosylchlorid und insbesondere für gehinderte Alkohole geeignet.⁷² Eine alternative Umsetzung des Alkohols **86** zum Triflat⁷³ scheiterte dagegen an der Nachbarschaft des Benzoats, das eine spontane Substitution bewirkt.

Das bei der Tosylierung entstehende PPTS kann direkt für die Abspaltung des THP-Schutzgruppe verwendet werden. Dazu wird die Reaktionslösung mit 2 N Salzsäure neutralisiert. Lediglich für analytischen Zwecke wurde das Tosylat **94** isoliert. Das nach der Hydrolyse erhaltene Diol **95** wird nun mit Natriumhydrid in Toluol umgesetzt.⁷⁴ Man erhält direkt den THP-Cyclus **91**. Seine NMR-Spektren sind mit dem Hauptprodukt der vorangegangenen Mitsunobu-Cyclisierung identisch (Schema 45).

⁷² R. P. Linstead, L. N. Owen, R. F. Webb *J. Chem. Soc.* **1953**, 1225-1231.

⁷³ P. J. Stang, M. Hanack*, L. R. Subramanian *Synthesis* **1982**, 85-126.

⁷⁴ P.-T. Ho *Can. J. Chem.* **1982**, 60, 90-94.



Schema 45: Cyclisierung zum THP-Systems **91** über ein Tosylat

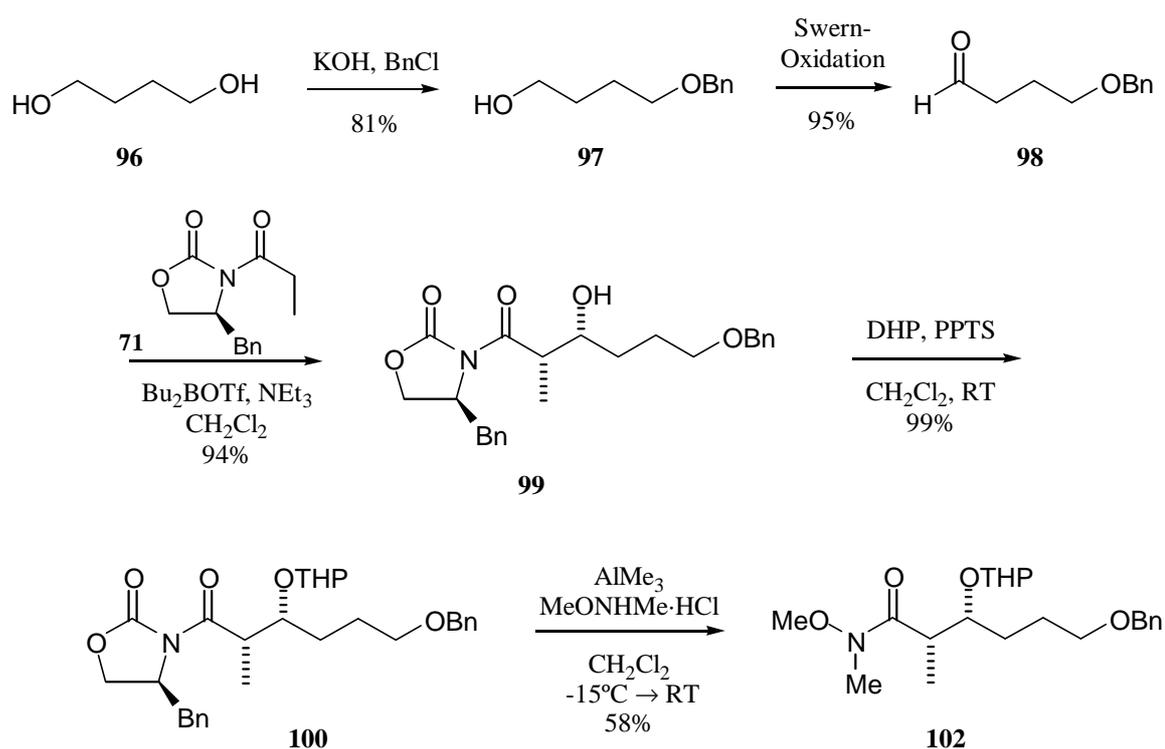
Eine Swern-Oxidation führt schließlich zum Baustein **A**.

4.3 Synthese des C₁₀-C₁₆-Fragments (Baustein B)

4.3.1 Aufbau der Stereozentren

Als Startmaterial wird 1,4-Butandiol verwendet, das zunächst monobenzyliert wird. Aus praktischen Gründen verwendet man für diese Reaktion kein klassisches Natriumhydrid und das Diol gleichzeitig als Lösungsmittel. Mit einem Unterschub an Kaliumhydroxid wird das Diol **96** deprotoniert und das entstehende Wasser abdestilliert. Das Kaliumalkoholat wird danach mit Benzylchlorid umgesetzt.⁷⁵ Der Benzylether **97** kann vom überschüssigen Diol und dem als Nebenprodukt entstandene Dibenzylether destillativ abgetrennt werden.

Nach einer Swern-Oxidation erhält man den literaturbekannten Aldehyd **98**,⁷⁶ der mit dem Oxazolidinon **71** eine Aldoladdition nach Evans erfährt. Bereits auf dieser Stufe erhält man die beiden Stereozentren für den Baustein **B**.



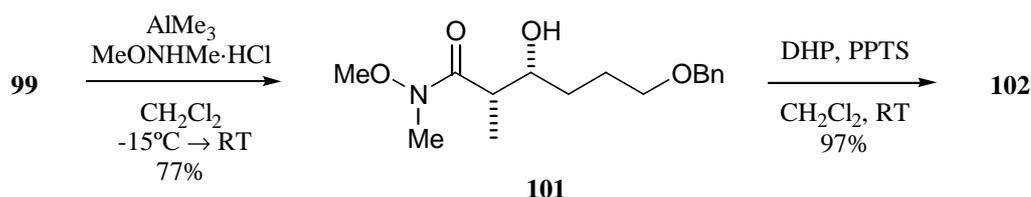
Schema 46: Synthese des Weinrebamids **102** aus 1,4-Butandiol

⁷⁵ M. H. Green, A. G. Renfrew, C. L. Butler *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 1783-1784.

⁷⁶ M. I. Dawson, M. Vasser *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2783-2785;
R. Paul, S. Tchetitchoff *Bull. Chim. Soc., Fr.* **1948**, 197-200.

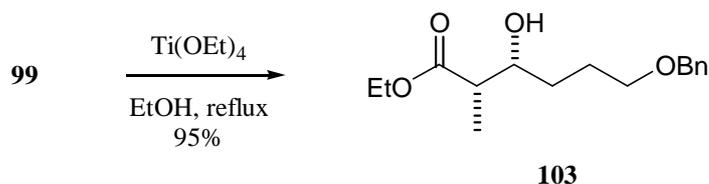
Ein Weg in der Syntheseplanung sah zunächst die Alkinkupplung mit einem Weinreb-Amid vor. Zu diesem Zwecke wird das Aldoladdukt **99** mit einer THP-Schutzgruppe versehen und dann in das Amid **102** überführt (Schema 46).⁷⁷

Eine bessere Ausbeute an Amid **102** konnte erzielt werden, indem die Transaminierung direkt am Aldoladdukt **99** erfolgt. Ein Schutz der Hydroxylfunktion ist nicht erforderlich. Man erhält das Amid **101**, das im Anschluß als THP-Ether geschützt wird (Schema 47).



Schema 47: Ein alternativer Weg zum Weinreb-Amid **102**

Als geeigneter stellte sich jedoch die Verknüpfung der Bausteine **A** und **B** über eine Horner-Olefinierung heraus, wie sie auch in Baustein **C** Anwendung findet. Dazu wird das Aldoladdukt **99** zunächst in den Ethylester **103** überführt.⁷⁸ Die Umesterung mit Tetraethylorthotitanat besticht durch eine leichte Reaktionsführung mit einer sehr guten Ausbeute. Auch bei dieser Art der Auxiliarabspaltung kann auf einen vorherigen Schutz der Hydroxylgruppe verzichtet werden. Man erhält den Ester **103** und die Flexibilität der freien Schutzgruppenwahl auf der nächsten Stufe (Schema 48).



Schema 48: Umesterung des Aldoladdukts **99**

⁷⁷ D. A. Evans*, S. L. Bender, J. Morris *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506-2526;
 G. E. Keck*, A. Palani, S. F. McHardy *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3113-3122.
⁷⁸ M. Harre*, J. Trabant, J. Westermann *Lieb. Ann. Chem.* **1989**, 1081-1083.

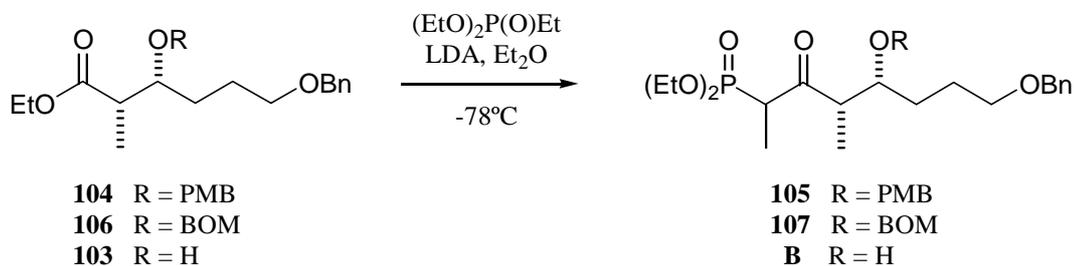
4.3.2 Die Corey-Kwiatkowski-Reaktion

Bei der Wahl der geeigneten Schutzgruppe für die freie Hydroxylfunktion in **103** waren die üblichen Kriterien zu beachten: Die Schutzgruppe muß leicht, d. h. in guten Ausbeuten anzubringen sein, muß nachfolgende Reaktionen unbeschadet überstehen und muß im Anschluß leicht zu entfernen sein. Weiterhin sollte sie in unserem Fall nach der HWE-Olefinierung gegen Benzoat und Benzylether differenzierbar bleiben.

THP- und Silylether kamen nicht in Betracht, da sie unter den basischen Bedingungen der Esterkondensation und der HWE-Olefinierung zu leicht zur Eliminierung neigen.⁷⁹ Zunächst wurde deshalb der *para*-Methoxybenzylether verwendet. Als Bundle's Reagenz läßt sich die PMB-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen an einen Alkohol anbringen.⁸⁰ Die Entfernung sollte selektiv mit DDQ erfolgen.⁸¹ Die Ausbeute an PMB-Ether **104** lag bei 67%, was für eine simple Schutzgruppenoperation unbefriedigend blieb. Bereits die nachfolgende Esterkondensation erbrachte nur eine Spur des gewünschten Phosphonats **105**, sodaß auf die Verwendung dieser Schutzgruppe verzichtet wurde.

Als geeignet schien die Benzyloxymethyl-Schutzgruppe. Als BOM-Chlorid mit Hünig-Base läßt sie sich mit dem Alkohol **103** in quantitativer Ausbeute zum Ether **106** umsetzen. Die Esterkondensation gelingt mit einer Ausbeute von 86%. Bei der HWE-Olefinierung lief die Ausbeute jedoch gegen null, daß auch die BOM-Schutzgruppe nicht in Frage kam.

Schließlich wurde ganz auf einen Schutz der Hydroxylgruppe verzichtet. Die direkte Umsetzung vom Alkohol **103** zum Phosphonat **B** gelingt mit einer Ausbeute von 67% und auch die nachfolgende HWE-Olefinierung erbrachte die noch beste Ausbeute dieser Kuppelung. Zum zweiten Mal zeigte es sich, daß die Verwendung einer Schutzgruppe in manchen Fällen unnötig, ja sogar hinderlich sein kann (Schema 49).



Schema 49: Die Corey-Kwiatkowski-Reaktion zu Baustein **B**

⁷⁹ C. Brücher, Dissertation, Frankfurt a. M. **1998**.

⁸⁰ N. Nakajima, K. Horita, R. Abe, O. Yonemitsu* *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4139-4142;
 R. D. Walkup*, M. D. Mosher *Tetrahedron* **1993**, 49, 9285-9294.

⁸¹ Y. Oikawa*, T. Yoshioka, O. Yonemitsu *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 885-888.

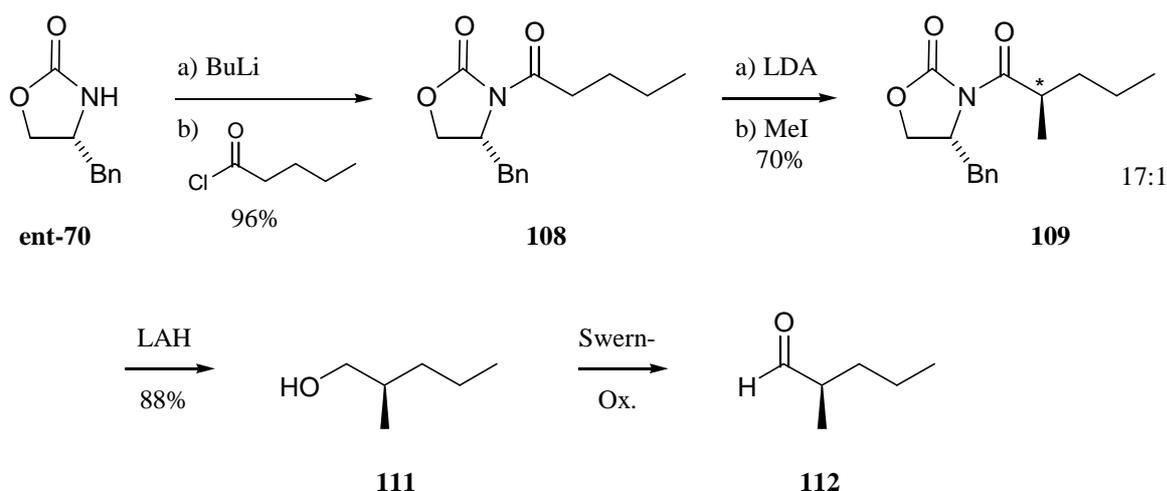
4.4 Synthese des C₁₇-C₂₅-Fragments (Baustein C)

4.4.1 Enantioselektive Synthese des Aldehyds 112

Zur enantiomerenreinen Synthese des Aldehyds **112** wird wie schon bei der Aldoladdition das Evans-Auxiliar verwendet. In diesem Fall benötigt man jedoch das andere, 'unnatürliche' Enantiomer **ent-70**, das analog der *L*-Form aus *D*-Phenylalanin hergestellt wird.

Die Acylierung mit Valerylchlorid ergibt das Oxazolidinon **108**, das mit Methyljodid zu **109** alkyliert werden kann. Das Diastereomenverhältnis zugunsten des gewünschten Produkts beträgt 17:1 und wurde über die analytische HPLC bestimmt.

Die Abspaltung des Auxiliars beim Oxazolidinon **109** kann mit LAH erfolgen. Problematisch auf dieser Stufe war lediglich die Flüchtigkeit des entstandenen Alkohols **111**. Eine Swern-Oxidation ergibt schließlich den gewünschten Aldehyd **112** (Schema 50).



Schema 50: Enantioselektive Synthese des Aldehyds **112**

4.4.2 Die HWE-Olefinierung

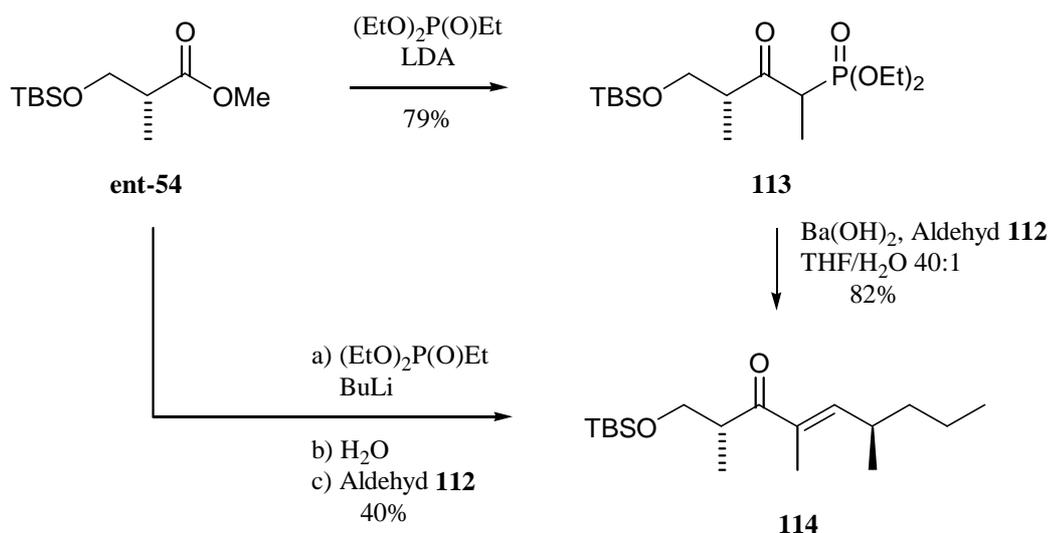
Zum kompletten Aufbau des Kohlenstoffgerüsts für Baustein **C** wird der Aldehyd **112** einer Corey-Kwiatkowski-HWE-Tandemreaktion nach Mulzer *et al.* unterworfen.⁸² Dazu wird der TBS-geschützte Roche-Ester **ent-54** ins Phosphonat überführt und der Ansatz ohne Aufarbeitung mit einer definierten Menge Wasser versetzt. Das entstehende Lithiumhydroxid

⁸² J. Mulzer*, H. J. Martin, B. List *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9177-9178.

dient als Base, um *in situ* das generierte Phosphonat zu deprotonieren. Nach Zugabe des Aldehyds **112** erfolgt die HWE-Olefinierung zum Enon **114**.

Nach dieser Methode erfährt die Olefinkonfiguration des entstehenden Enons **114** lediglich eine Steuerung von *trans*:*cis* = 6:1. Die NMR-Spektren zeigen ein weiteres Manko dieser 'Eintopf-Reaktion': 29% des isolierten Enons waren epimerisiert. Die Ausbeute verringert sich damit auf 40%. Dieses Problem ist nicht neu: Bereits 1978 wiesen Overman *et al.* auf die mögliche Epimerisierung der Aldehydkomponente hin, wenn der Aldehyd dem basischen Phosphat-Carbanion zugegeben wird.⁸³

Frei von Epimerisierung zeigte sich dagegen die Deprotonierung mit Bariumhydroxid. Das Phosphonat **113** wird mit einer Ausbeute von 79% isoliert und anschließend mit dem Aldehyd **112** umgesetzt. Die Gesamtausbeute über beide Stufen lag bei 65% (Schema 51).



Schema 51: Die HWE-Olefinierung zum Enon **114**

Neben Lithiumhydroxid⁸⁴ konnte sich in den letzten Jahren Bariumhydroxid als milde Base für die HWE-Olefinierung durchsetzen.⁸⁵ Das handelsübliche Bariumhydroxid-Oktahydrat

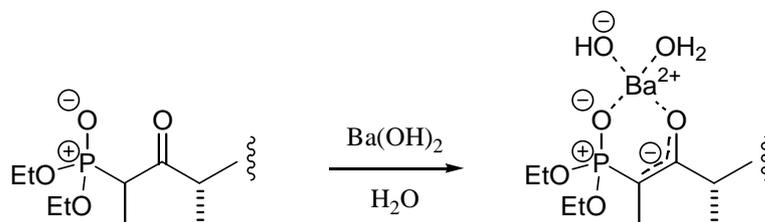
⁸³ L. E. Overman*, P. J. Jessup *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5179-5185.

⁸⁴ C. M. Blackwell, A. H. Davidson, S. B. Launchbury, C. N. Lewis*, E. M. Morrice, M. M. Reeve, J. A. R. Roffey, A. S. Tipping, R. S. Todd *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1935-1937;
 F. Bondies*, A. Cardilli, A. Lattanzi, L. R. Orelli, A. Scettri* *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3383-3386.

⁸⁵ I. Paterson*, K.-S. Yeung, J. B. Smaill *Synlett* **1993**, 774-780;

I. Paterson*, D. J. Wallace *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9477-9480.

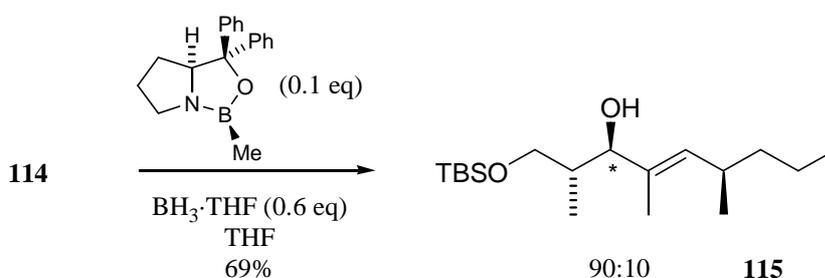
wird bei 140°C von seinem Kristallwasser befreit und erreicht seine optimale Aktivität als mikrokristallines $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 0.8 \text{H}_2\text{O}$ (Schema 52).⁸⁶



Schema 52: Aktivierung eines Phosphonats mit Bariumhydroxid

4.4.3 Die CBS-Reduktion

Mit der Olefinierung zum Enon **114** ist der Aufbau des Kohlenstoffgerüsts für Baustein **C** abgeschlossen. Zur Generierung des noch fehlenden Stereozentrums muß noch das Keton reduziert werden. Dies gelingt nach der Methode von Corey, Bakshi und Shibata, die allgemein als CBS-Reduktion bezeichnet wird. Hierbei werden Ketone mit einem Boran-Komplex reduziert, wobei ein chiraler Katalysator, dem sogenannten Corey-Katalysator, die gewünschte Stereoselektivität einbringt (Schema 53).⁸⁷



Schema 53: CBS-Reduktion des Enons **114**

Die Synthese des Katalysators erfolgt aus Diphenylprolinol und Methanboronsäure in Toluol unter Rückfluß an einem Dean-Stark-Wasserabscheider. Der Katalysator zeichnet sich durch praktische Stabilität und Handhabbarkeit aus und kann an der Luft abgewogen werden.⁸⁸

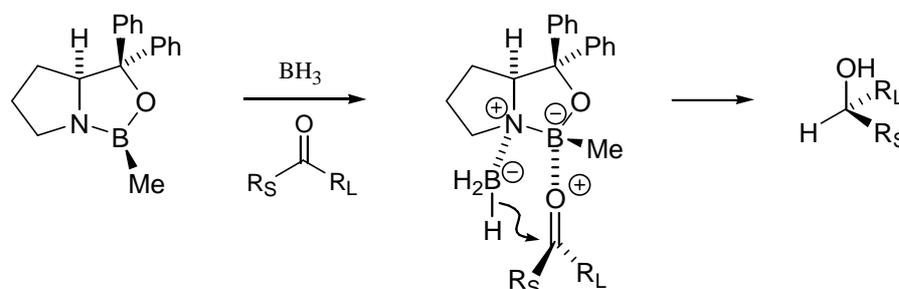
⁸⁶ J. V. Siniterra, J. M. Maranias, F. Riquelme, M. S. Arias *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1431-1440.

⁸⁷ E. J. Corey*, R. K. Bakshi *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 611-614;

G. J. Quallich*, T. M. Woodall *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 785-788.

⁸⁸ E. J. Corey*, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926.

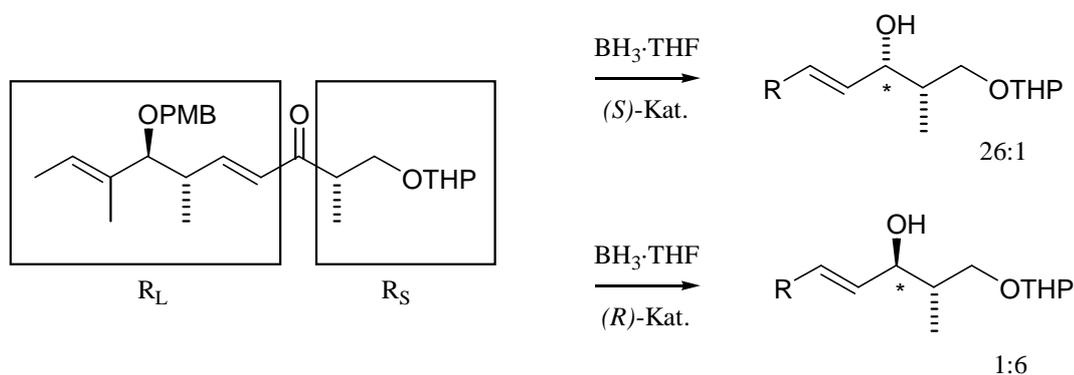
Bei der mechanistischen Betrachtung der CBS-Reduktion koordiniert im ersten Schritt der Katalysator an den Sauerstoff des Ketons, wobei seine Ausrichtung durch die Größe der Substituenten R_S und R_L bestimmt wird. Im zweiten Schritt wird auch das Boran koordiniert, das nun selektiv ein Hydridion auf den Carbonylsauerstoff überträgt (Schema 54).



Schema 54: Mechanistischer Verlauf der CBS-Reduktion

Die Zuordnung des großen Restes R_L und des kleinen Rest R_S ist nicht immer trivial. Spätere Ergebnisse zeigten, daß das von Corey 1987 vorgeschlagene Modell bei α,β -ungesättigten Ketonen nicht anwendbar ist.⁸⁹ Im Zweifelsfall war das Probieren beider enantiomeren Katalysatoren sinnvoll.

So erhielt Susanne Dupré im Rahmen der Totalsynthese von (-)-ACRL Toxin III B den unerwarteten Befund, daß bei einem reduzierten Keton trotz der α -Methylverzweigung dieser Rest R_S entspricht, während die α,β -Doppelbindung den Rest R_L darstellt (Schema 55).⁹⁰



Schema 55: Steuerung der CBS-Reduktion bei S. Dupré

⁸⁹ D. A. Evans *Science* **1988**, *240*, 420-426;

D. K. Jones, D. C. Liotta*, I. Shinkai, D. J. Mathre *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 799-801.

⁹⁰ S. Dupré, Dissertation, Berlin **1993**, 81-82.

Andere Systeme belegen diese Beobachtung, so daß Corey sein Modell dahingehend ergänzt: Bei acyclischen α,β -ungesättigten Ketonen wirkt der Alkenylrest im allgemeinen wie eine große Gruppe R_L . α - und β -Substituenten können die entsprechende Präferenz der Koordination an eines der freien Elektronenpaare noch verstärken (Abbildung 11).⁹¹

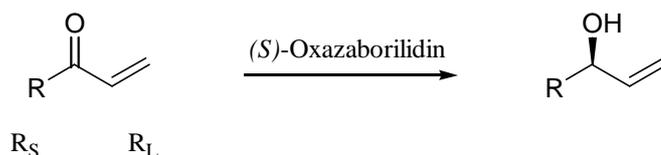


Abbildung 11: voraussichtliche Steuerung der CBS-Reduktion bei α,β -ungesättigten Ketonen

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die CBS-Methode bei kurzen Reaktionszeiten mit ausgezeichneter Enantioselektivität nahezu quantitativ zu Produkten führt, deren absolute Konfiguration sich anhand der relativen räumlichen Ansprüche der beiden Carbonylsubstituenten mittlerweile leicht vorhersagen läßt. Bemerkenswert ist zudem, daß die katalytische Vorstufe Diphenylprolinol effizient wiedergewonnen werden kann, indem sie als Hydrochlorid aus einem organischen Lösungsmittel ausgefällt wird.

Zur Überprüfung der relativen und absoluten Konfiguration des erwarteten Reduktionsprodukts werden die Verbindungen **115** und **116** desilyliert und die erhaltenen Dirole **C** und **117** mit den Literaturwerten von Danishefsky verglichen (Abbildung 12).⁹²

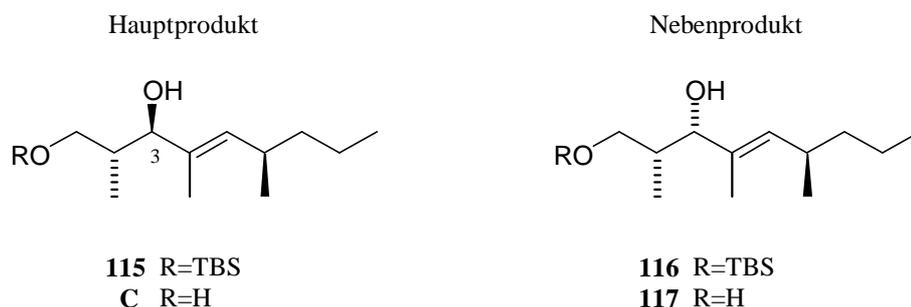


Abbildung 12: Produkte der CBS-Reduktion

⁹¹ E. J. Corey*, C. J. Helal *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092-2118.

⁹² R. E. Zelle, M. P. De Ninno, H. G. Selnick, S. J. Danishefsky* *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5032-5036.

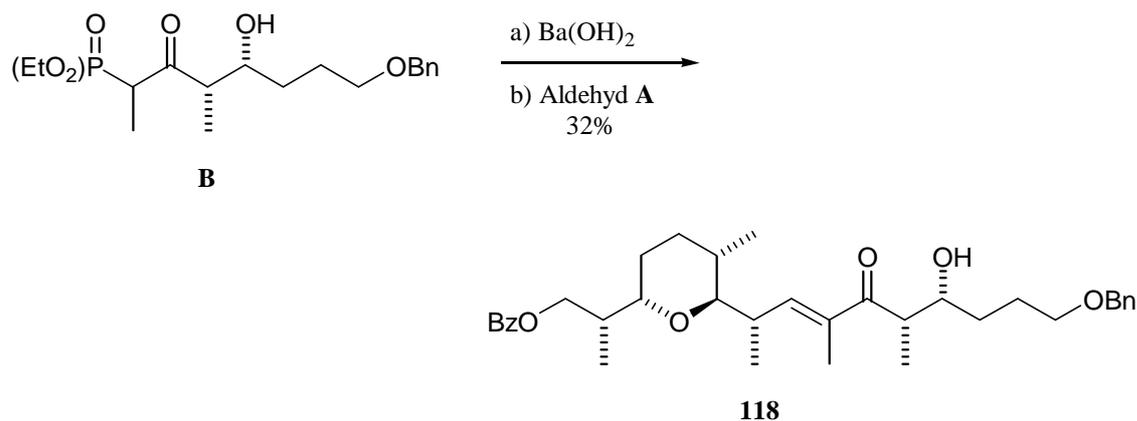
4.4.4 Konfigurationsbeweis

Die Literaturdaten von Danishefsky entsprechen der Verbindung **C**. Im Vergleich zu den spektroskopischen Daten des Minderdiastereomers **117** sind die beiden Signale des H-3 der jeweiligen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren besonders markant. Bei dem Diol **C** beobachtet man ein Dublett mit einer chemischen Verschiebung bei 3.85 und einer Kopplungskonstanten von $J = 9.5 \text{ Hz}$, deren Werte der Literatur entsprechen. Das Nebenprodukt **117** zeigt dagegen dieses Signal weit tieffeldiger bei 4.10 und mit einer Kopplungskonstanten von $J = 4.5 \text{ Hz}$, was einer 2,3-syn-Konfiguration entspricht.

Der Vergleich des Drehwerts bestätigt zusätzlich das Diol **C** als die gewünschte Verbindung. Coreys erweitertes Modell der CBS-Reduktion läßt sich also auch auf das Enon **114** anwenden.

4.5 Verknüpfung der Bausteine

Die Verknüpfung der Bausteine **A** und **B** erfolgt über eine Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung. Diese Reaktion konnte bereits in der Synthese des Bausteins **C** erfolgreich angewendet werden. Die Ausbeute von 82% zum Enon **114** konnte jedoch nicht erreicht werden (Schema 56).



Schema 56: HWE-Olefinierung zum Enon **118**

Die Reaktion verläuft über mehrere Tage, wobei sich das Phosphonat **B** langsam zersetzt. Zunächst bildet sich das β -Hydroxyketon **119** und im Anschluß daran das Enon **120** (Abbildung 13). Diese Dephosphonylierung wird unter normalerweise drastischeren Bedingungen wie etwa Natriumhydrid von Oh *et al.* beschrieben.⁹³

Der Aldehyd **A** bleibt davon unbeeindruckt und kann zurückgewonnen werden. Ein kontinuierliches Zutropfen von einer Lösung des Phosphonats **B** zu einer Lösung von Aldehyd **A** sollte die Ausbeute erhöhen können.

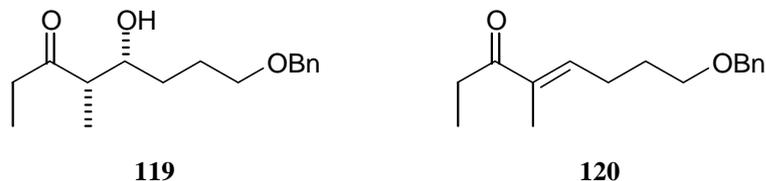


Abbildung 13: Nebenprodukte der HWE-Olefinierung

⁹³ J. E. Hong, W. S. Shin, W. B. Jang, D. Y. Oh* *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2199-2201.