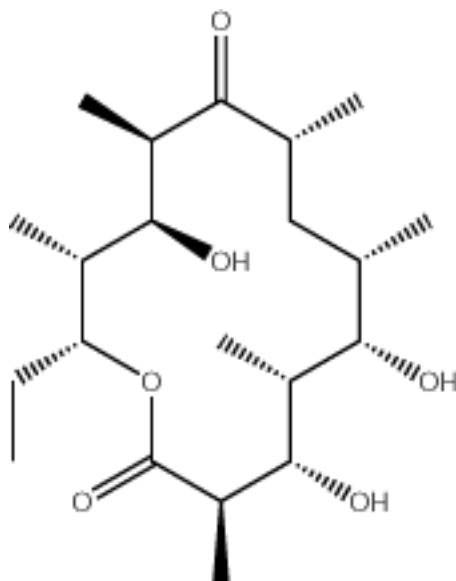


6-Deoxyerythronolide B

Masamune - Eine stereochemische Lösung der Aldolreaktion
Hannover, 9. Juni 2008

Daniel Vennemann



Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	1
2	Einleitung	2
2.1	Die Aldolreaktion	2
3	Masamue-Aldol-Reaktion	3
3.1	Einführung	3
3.2	syn-selektive Aldolreaktion	3
3.2.1	Synthese des (Z)-Bor-Enolats	3
3.2.2	Zimmermann-Traxler-Modell	4
3.2.3	Aufarbeitung	5
3.2.4	Ligandeneinfluss	6
4	Vergleich	6
5	6-Deoxyerythronolide B	7
5.1	Einleitung	7
5.2	Retrosynthese	8
5.3	West-Fragment	9
5.4	Ost-Fragment	9
5.5	Kupplung der Fragmente	11
5.6	Endgame	13
6	Literaturverzeichnis	13

1 Abkürzungsverzeichnis

Akronym	Bedeutung
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Collins-Reagenz	Chromtrioxid-Pyridin Komplex $\text{CrO}_3 \cdot 2 \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	N,N-Diisopropylethylamin
DMF	N,N-Dimethylformamid
PCC	Pyridiniumchlorochromat
TBAF	Tetraäthylammoniumfluorid
TBS	t-Butyldimethylsilyl
TBDPS	t-Butyldiphenylsilyl
TES	Triethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure

3 Masamue-Aldol-Reaktion

3.1 Einführung

Bei der Masamune-Aldol-Reaktion werden chirale Metall-Enolate ($M = B, Li, Ti$) in der Regel zur Synthese von α -Methyl- β -Hydroxycarbonsäuren eingesetzt. Bei der *syn*-selektiven Variante verwendet man meistens (*Z*)-Enolate, bei der *anti*-Variante (*E*)-Enolate. Masamune-Aldolreaktionen erreichen sehr hohe Stereoselektivitäten. In Abbildung 3 ist eine Masamune-Aldolreaktion für ein *anti*-Aldol-Produkt und ein *syn*-Aldol-Produkt schematisch dargestellt. Zur Synthese des *anti*-Produkts werden von Masamune et al. überwiegend chirale Borliganden eingesetzt, wohingegen bei der Synthese der *syn*-Bor-Enolate vorwiegend Enolate mit chiralen Substituenten zum Einsatz kommen.

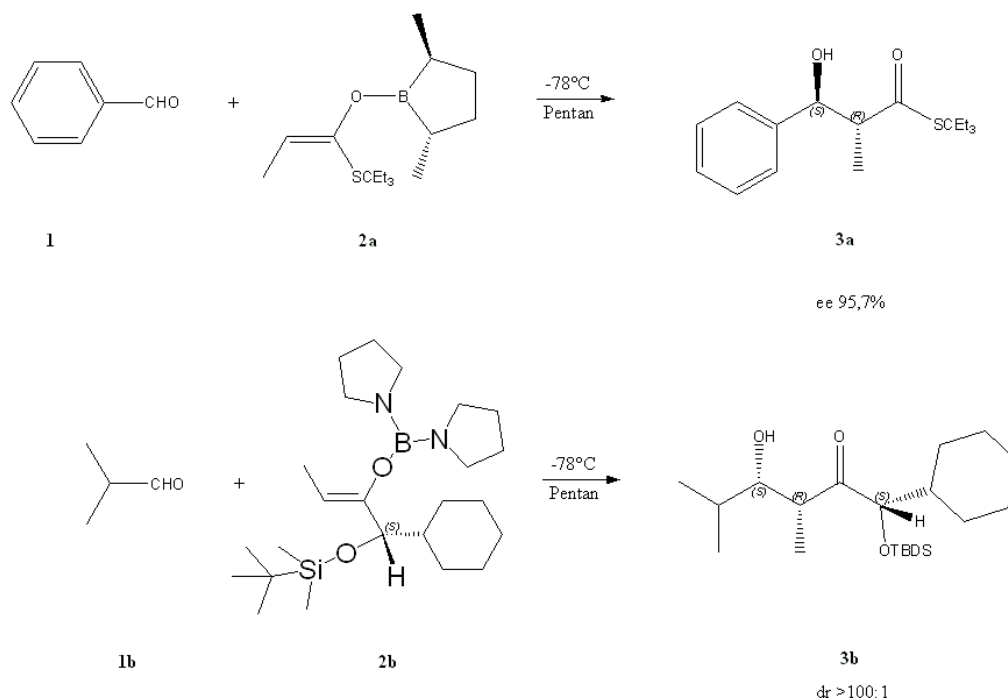


Abbildung 3: Beispiele für Masamune Aldolreaktionen

Um schließlich bei der in Abbildung 3 gezeigten Reaktion zum eigentlichen Produkt, der α -Methyl- β -Hydroxycarbonsäure, zu gelangen, wird der Thioester von **3a** in Gegenwart von NaOH und MeOH verseift. Die Aufarbeitung von **3b** wird mit HF und NaIO_4 durchgeführt. Der Mechanismus wird in Abschnitt 3.2.3 erklärt.

3.2 *syn*-selektive Aldolreaktion

Zur mechanistischen Beschreibung einer Aldolreaktion nach Masamune wird im folgenden eine *syn*-selektive Reaktion aufgeführt. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass Masamune größtenteils Bor-Enolate verwendet hat. Dies ist damit zu erklären, dass Borenolate eine höhere Stereoselektivität gewährleisten als andere Metall-Enolate. Ursache dafür ist ein kompakterer Übergangszustand der durch die kurze Sauerstoff-Bor-Bindung (140 pm) zu erklären ist (Sauerstoff-Lithium: 192 pm).

3.2.1 Synthese des (*Z*)-Bor-Enolats

(*Z*)-Enolate bilden sich bevorzugt beim Einsatz von kleinen Bor-Liganden, einer guten Abgangsgruppe am Bor und einer sterisch anspruchsvollen Base. Für (*E*)-Enolate gilt jeweils das

Gegenteil. In Abbildung 4 ist die Bildung eines (Z)-Enolats dargestellt. Die dominierende Komponente für die Bildung des (Z)-Enolats ist hier die sehr gute Abgangsgruppe am Bor, das Triflat.

Ausgehend von (S)-Mandelsäure (**4**) als Beispiel wird im ersten Schritt der Phenylrest zum Cyclohexyl-Rest hydriert. Anschließend wird mit Ethyllithium die Carbonsäure zum Keton reduziert. Der Alkohol wird TBS geschützt. Mit Bortriflat **8** wird das Borenolat in Gegenwart von DIPEA gebildet. Man erhält selektiv **9a** (Abb. 4).

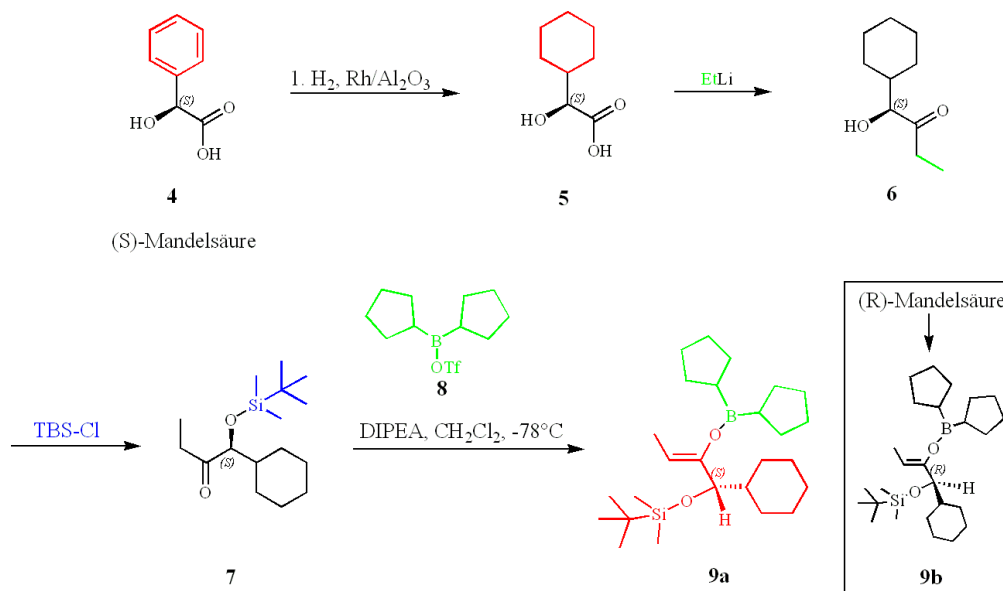


Abbildung 4: Synthese eines Borenolats aus Mandelsäure

Analog der Reaktionsfolge aus Abbildung 4 gelangt man unter Verwendung von (R)-Mandelsäure zum (Z)-Enolat mit einer (R)-Konfiguration (**9b**).

3.2.2 Zimmermann-Traxler-Modell

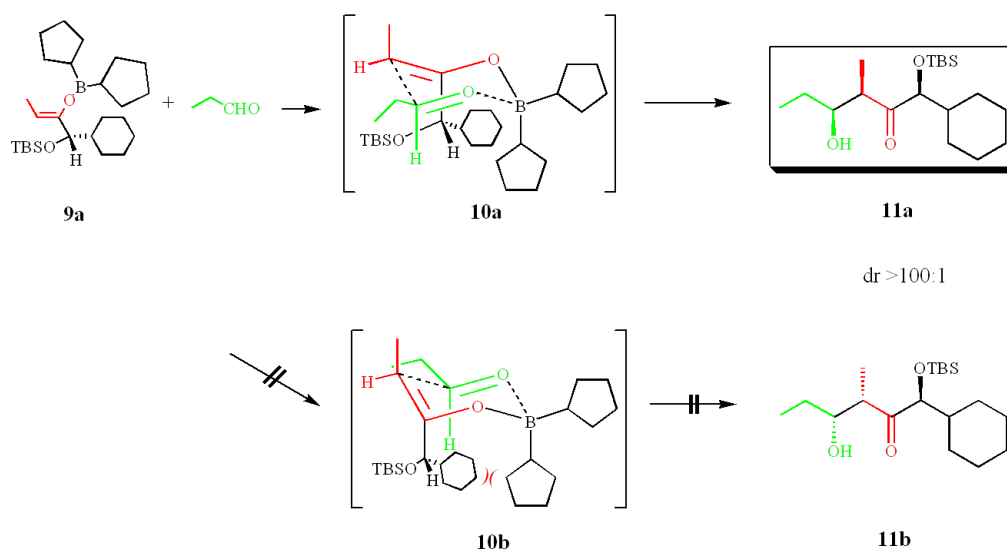


Abbildung 5: Zimmermann-Traxler-Modell

Die Substituenten des chiralen Auxiliars sind im Übergangszustand so orientiert, dass die sterische Hinderung minimiert ist. Im favorisierten Übergangszustand (**10a**, Abb. 5) ist die Wechselwirkungen des Cyclohexylrings mit dem Vinyl-Proton und den Liganden am Bor vermieden. In dem gewählten Beispiel ist der Angriff des Enolats auf den Aldehyd von der Re-Seite (**10a**)

somit gegenüber demjenigen von der Si-Seite (**10b**), bei dem Wechselwirkungen zwischen Cyclohexylring und den Liganden am Bor auftreten, begünstigt.

Dies kommt auch in der Stereoselektivität der Reaktion, die bei 100:1 zu Gunsten von **11a** liegt, zum Ausdruck.

3.2.3 Aufarbeitung

Nach der Aldolreaktion gilt es das chirale Auxiliar abzuspalten. Man bedient sich dabei einer Abspaltungsreaktion, die von Fluorwasserstoffsäure eingeleitet wird, um die OTBS-Gruppe in eine Hydroxygruppe zu überführen. Anschließend wird das α -Hydroxyketon in Gegenwart von Natriumperiodat gespalten. Dabei kommt es zu einer Reduktion des Iods und unter Abspaltung entstehen **16** und **12**, wie in Abbildung 6 zu sehen ist.

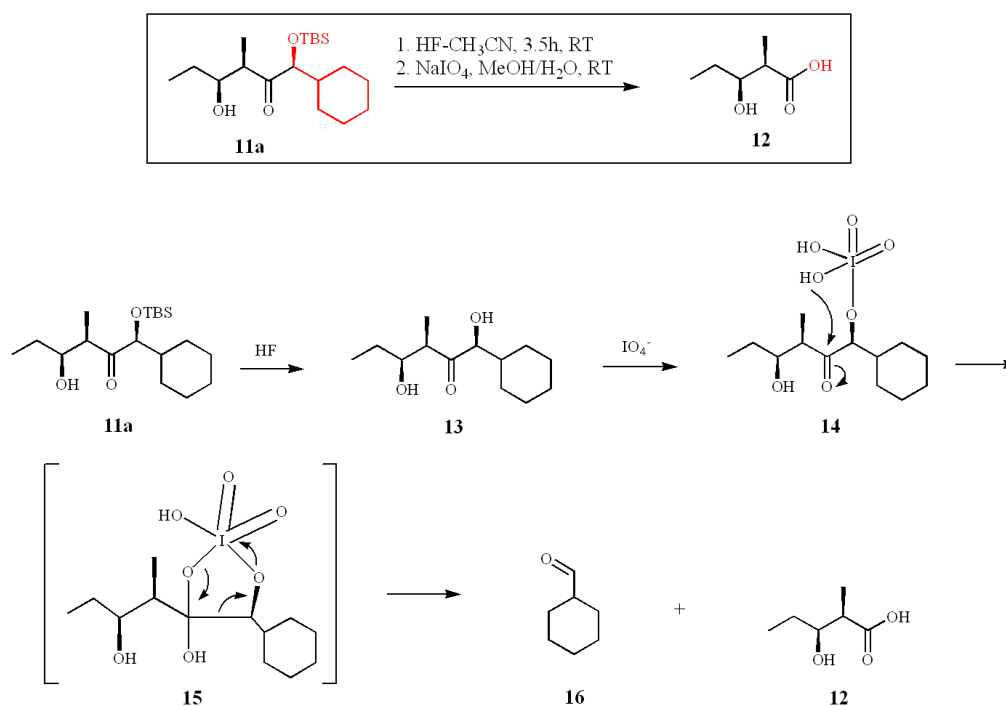


Abbildung 6: Aufarbeitung des Aldolprodukts

3.2.4 Ligandeneinfluss

In Tabelle 1 gezeigt den Einfluss verschiedener Borliganden auf die Selektivität der Reaktion.

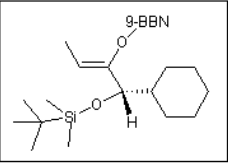
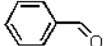
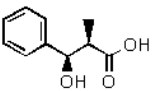
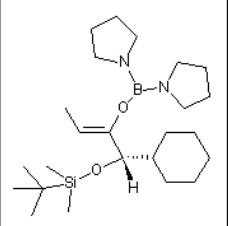

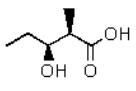
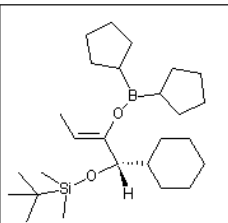

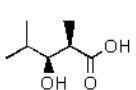
Entry	Aldehyde	Bor-Enolat	Selektivität	Hauptprodukt	
1		A	14:1		
2		B	40:1		
3		C	75:1		
4		A	17:1		
5		B	50:1		
6		C	>100:1		
7		A	>100:1		
8		B	>100:1		
9		C	keine Reaktion		

Tabelle 2: Ligandeneinfluss auf die Stereoselektivität

Es ist zu erkennen, dass je größer der Borligand ist, desto höher ist auch die Selektivität der Aldolreaktion. Masamune empfiehlt für Aldehyde mit *alpha*-Substituenten Bor-Enolat A und für Aldehyde ohne *alpha*-Substituenten Bor-Enolat C. Dafür sind sterische Gründe während des Übergangszustandes verantwortlich.

4 Vergleich

Es bietet sich an dieser Stelle an, verschiedene Methoden der Stereokontrolle bei der Aldolreaktion miteinander zu vergleichen. Dabei werden eine Aldolreaktion nach Evans (Abb. 7) und eine Aldolreaktion nach Paterson (Abb. 8) zu Vergleichszwecken herangezogen.

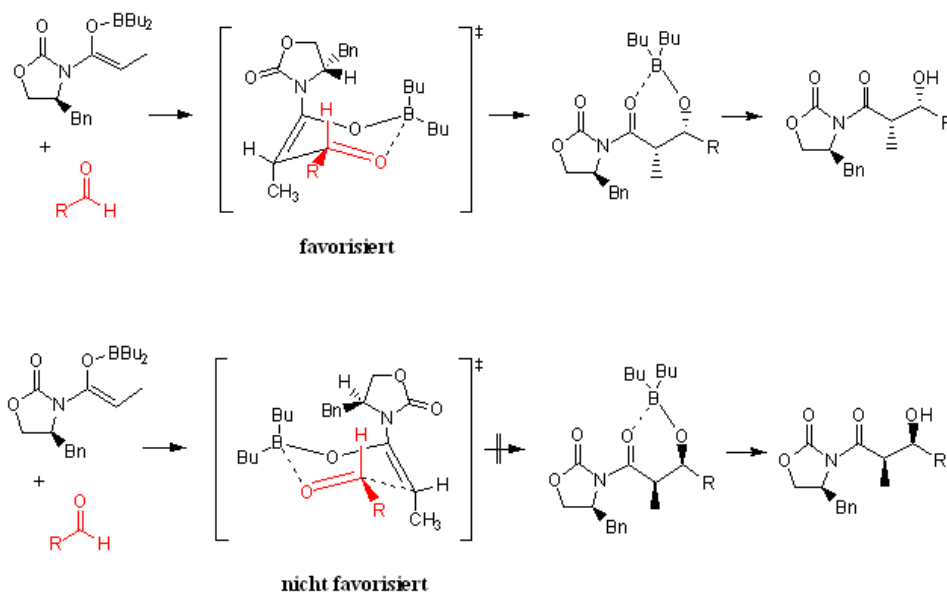


Abbildung 7: Evans-Aldolreaktion

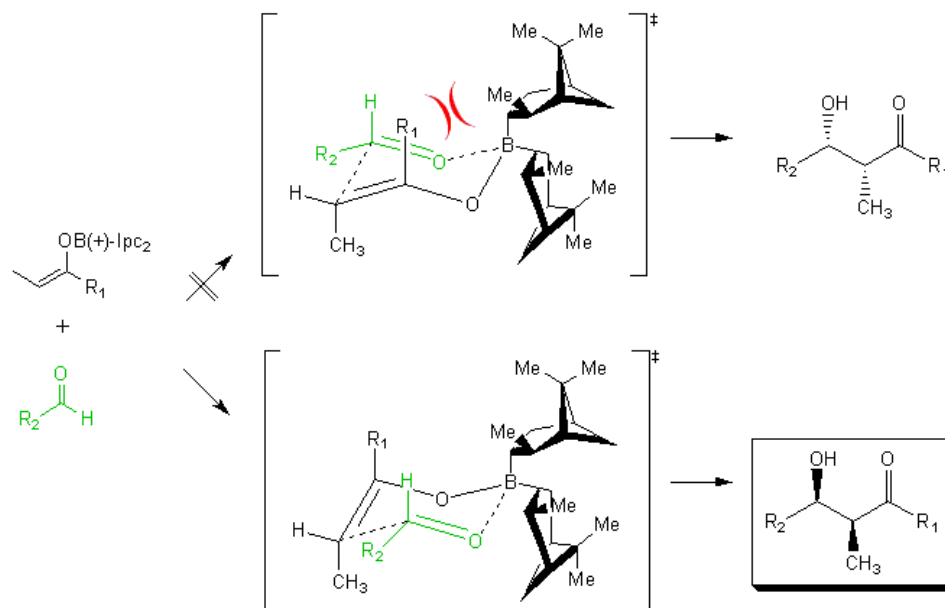


Abbildung 8: Paterson-Aldolreaktion

Die Unterschiede der drei Aldolreaktionen liegen in der Art der Stereokontrolle. Diese sind anhand der Übergangszustände zu erklären. Bei der Masamune-Aldol-Reaktion findet die Stereokontrolle über die chirale Gruppe am Enolat statt, deren Orientierung wie in Abschnitt 5 beschrieben erklärt werden kann. Bei der Evans-Aldolreaktion wird die Stereokontrolle über den Benzylrest am Oxazolidinon erreicht. Mit Bor als Gegenion ist der Oxazolidinon Sauerstoff aufgrund von Dipolabstoßung nicht an das Borenolat koordiniert. Bei der Paterson-Aldolreaktion wird die Stereokontrolle über die (+)-Diisopinocampheyl-Liganden erreicht.

Prinzipiell erreicht man mit der Evans-Aldolreaktion höhere Stereoselektivitäten als bei den anderen vorgestellten Aldolreaktionen nach Paterson und Masamune. Welche der Varianten im Experiment die besten Selektivitäten erzielt lässt sich gerade bei Komplexen Molekülen jedoch meist schwer vorhersagen. Trotzdem scheint die Evans-Aldol Variante vielseitiger anwendbar, da mehrere Spaltungsreaktionen zur Verfügung stehen. Dennoch stellt die Masamune-Aldol-Reaktion bei der Synthese von α -Methyl- β -Hydroxycarbonsäuren eine gute Alternative dar. Man hat aber wiederum das Problem, dass man nach der Einbringung des sterisch anspruchsvollen Auxiliars dieses auch wieder abspalten muss. Als ein Nachteil bei der Masamune-Reaktion erweist sich hier der Einsatz der Silylschutzgruppe für den Alkohol, da diese auch oft als Schutzgruppe in der Organischen Chemie verwendet wird und man diese nicht zwingend entfernen möchte. Die Paterson-Aldolreaktion erzielt oft schlechtere Stereoselektivitäten und lässt sich außerdem ausschließlich mit Diisopinocampheyl-Resten steuern. Die Paterson-Aldol-Reaktion benötigt im Gegensatz zu Evans und Masamune allerdings kein chiralen Auxiliars, wodurch mehrere Syntheseschritte wegfallen.

5 6-Deoxyerythronolide B

5.1 Einleitung

6-Deoxyerythronolide B (**17**) ist ein Vorläufer in der Biosynthese von Erythronolid A (**18**) (Abb. 9). Aus **18** ist wiederum Erythromycin A zugänglich, welches als Antibiotikum Anwendung findet.

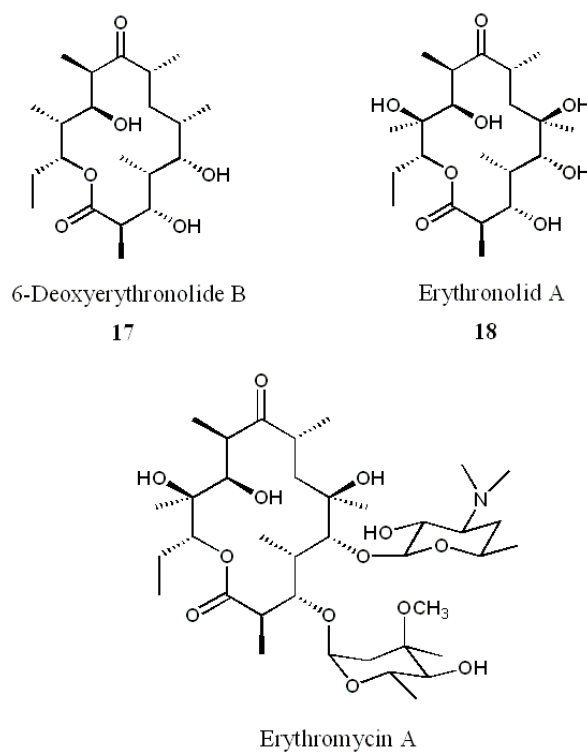


Abbildung 9: 6-Deoxyerythronolid-B, Erythronolid A und Erythromycin A

5.2 Retrosynthese

Die Totalsynthese von 6-Deoxyerythronolide B (**17**) mit seinen zehn Stereozentren wurde 1981 von der Arbeitsgruppe um Satoru Masamune entdeckt. In Abbildung 11 ist die Retrosynthese von **17** dargestellt und zur weiteren Veranschaulichung sind in Abbildung 10 die durch Aldolreaktionen neu geküpfte C-C Bindungen zu sehen.

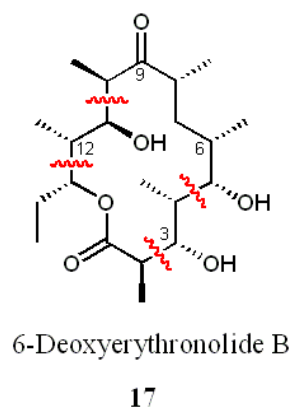


Abbildung 10: 6-Deoxyerythronolide B

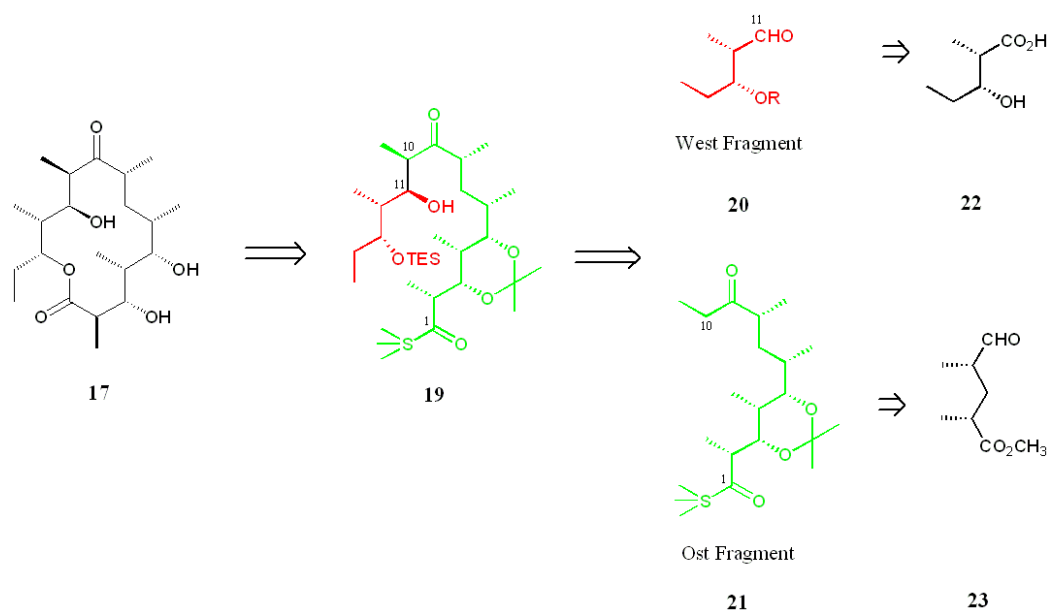


Abbildung 11: Retrosynthese

5.3 West-Fragment

Die Synthese des West-Fragments ist in Abbildung 12 beschrieben.

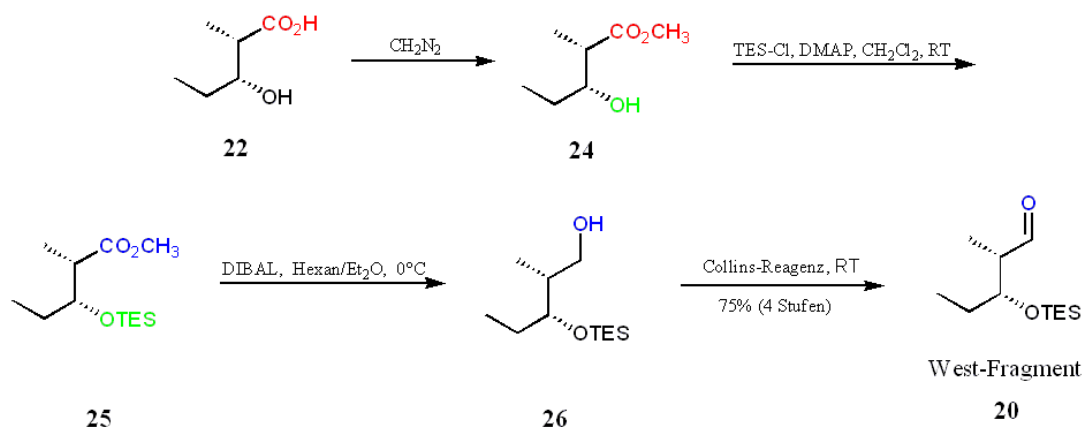


Abbildung 12: West-Fragment

Die α -Methyl- β -Hydroxy-Carbonsäure **22** erhält man durch eine Aldolreaktion nach Masamune. Die Reaktionsbedingungen sind aus Tabelle 1 (Abschnitt 3.2.4) zu entnehmen. Danach wird im ersten Schritt die Carbonsäure mit Diazomethan in einen Ester überführt. Man gelangt so zu Verbindung **24**. Im Anschluss daran wird die Hydroxygruppe mit TESCl in einer nucleophilen Substitution geschützt. Die Ester-Gruppe von **25** wird mit DIBAL zum Hydroxyd reduziert, um danach mittels Collinsreagenz zum Aldehyd oxidiert zu werden.

5.4 Ost-Fragment

Das Ost-Fragment erhält man, indem eine *syn*-selektive Aldolreaktion zwischen **23** und **27** durchgeführt wird (Abb. 13). Es handelt sich dabei um eine doppelt asymmetrische Synthese. Darunter versteht man, dass sowohl Aldehyd als auch Enolat chiral sind und eine dirigierende Wirkung bezüglich der relativen Konfiguration an der 3,4-Position (3,4-*syn* oder 3,4-*anti*) haben. Wie bereits erwähnt wird die 2,3-Konfiguration durch die Enolatkonfiguration gesteuert ((*Z*)-Enolat \rightarrow 2,3-*syn*, (*E*)-Enolat \rightarrow 2,3-*anti*). Die dirigierende Wirkung des α -chiralen Aldehyds folgt der Felkin-Kontrolle. In der Regel dominiert jedoch die Stereokontrolle des chiralen

Das chirale Auxiliär, das in Verbindung **31** zu erkennen ist, wird nun mit TBAF und NaIO₄ abgespalten (Abb. 14). Anschließend wird die so erzeugte Carbonsäure mit TIS-t-Butyl geschützt. Mit KOH wird das Lacton geöffnet und mit TBDPS-Cl wird die Carbonsäure geschützt. Anschließend wird mit 2-Methoxypropen (TFA katalytisch eingesetzt) ein cyclisches Acetal zum Schutz der 1,3-Diol-Funktion gebildet und danach die Säure mit TBAF wieder entschützt. Mit Oxalylchlorid wird die Säure in das entsprechende Säurechlorid umgewandelt und dann mit Lithiumdiethylcuprate das Keton erzeugt. In Abbildung 15 sind diese Vorgänge zu sehen.

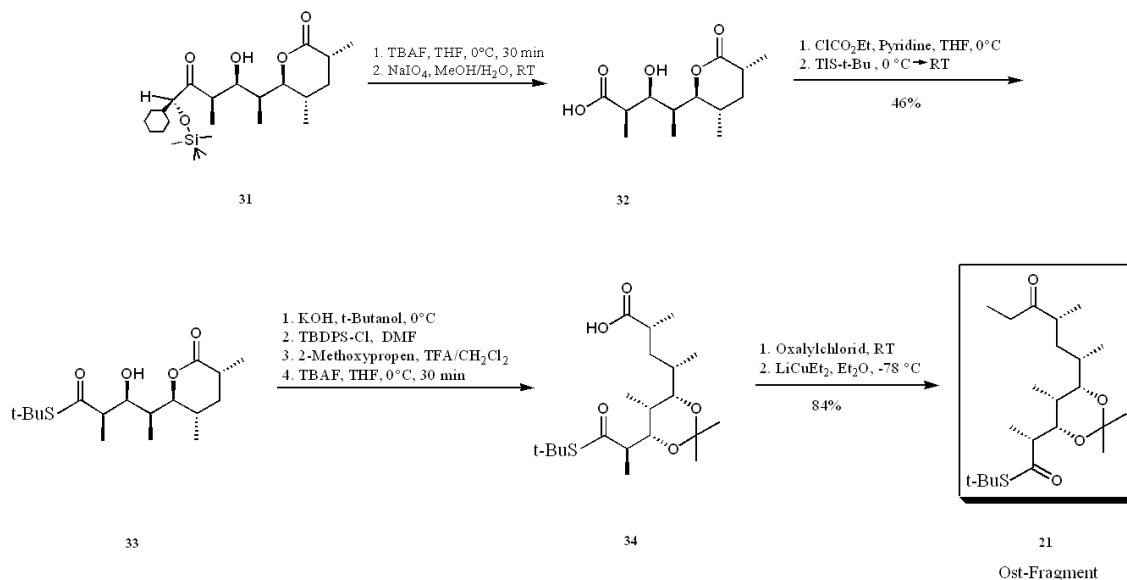
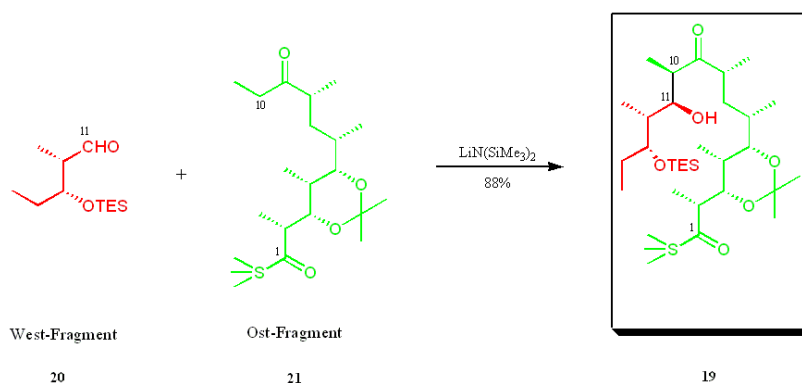


Abbildung 15: Ost-Fragment-Aufarbeitung

5.5 Kupplung der Fragmente

West-Fragment und Ost-Fragment werden an dieser Stelle zusammengeführt und reagieren in einer Aldolreaktion, die in diesem Fall nicht über ein Borenolat sondern über ein Lithiumenolat verläuft (Abb. 16). Der Mechanismus kann mit einem Cram-Chelat Übergangszustand beschrieben werden.



dr 17:1

Abbildung 16: Kupplung der Fragmente

Die Stereoselektivität dieser Aldolreaktion beträgt 17:1. Anschließend wird die Carbonylgruppe an C⁹ zu einer Hydroxygruppe reduziert (Abb. 17). Als Reduktionsmittel wird NaBH₄ verwendet. Anschließend schützt man die Hydroxygruppen an C⁹ und C¹⁰ mit Dichloracetatanhydrid und entschützt die Alkohol-Funktion an C¹³ mit Essigsäure.

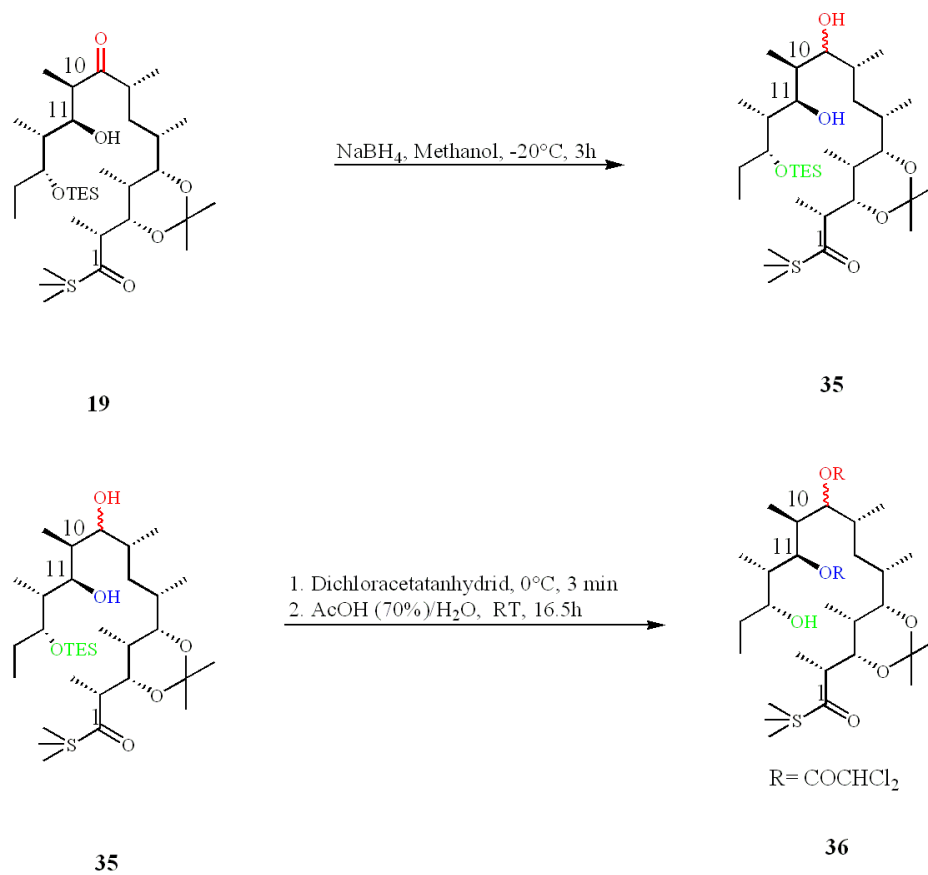


Abbildung 17: Kupplung der Fragmente

Im folgenden wird mit DIPEA deprotoniert und in Gegenwart von Kupfer(I)triflat die Lactonisierung erzielt.

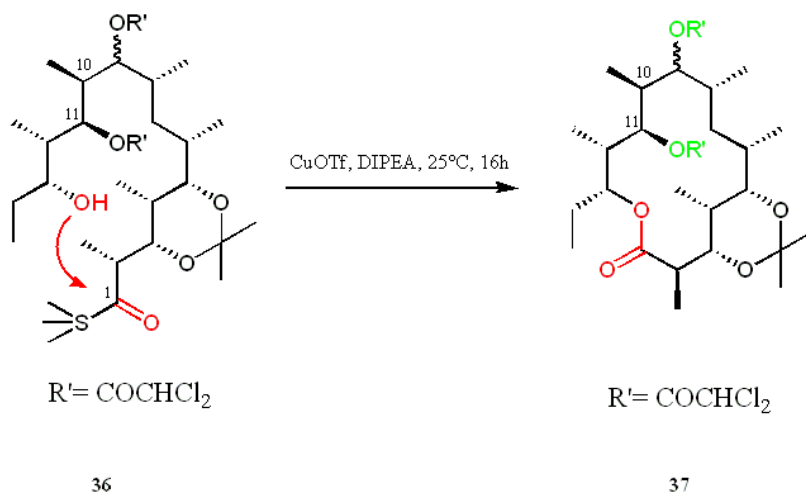


Abbildung 18: Ringschluss

5.6 Endgame

Mit Kaliumhydroxyd wird an C⁹ und C¹¹ entschützt. Man erhält Verbindung **38** (Abb. 19). Mit Pyridinchlorochromat (PCC) wird selektiv die Hydroxygruppe an C⁹ zur Carbonylgruppe oxidiert. Nach Umsatz mit TFA wird das Diol entschützt und somit 6-Deoxyerythronolide generiert.

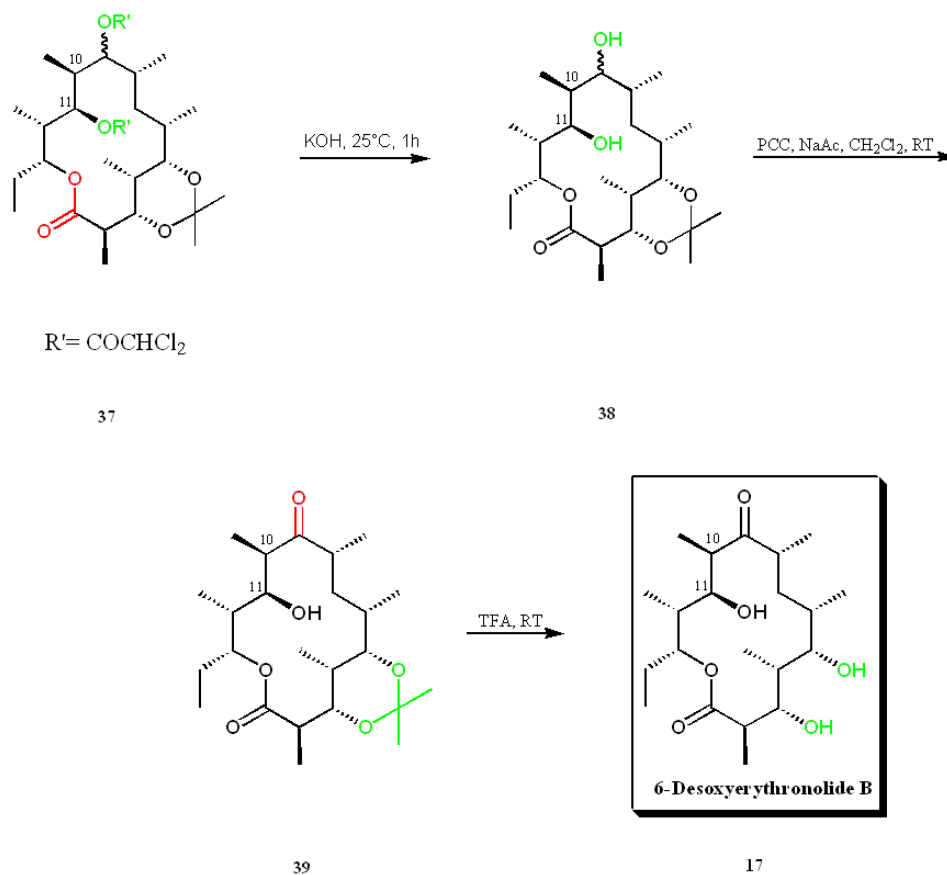


Abbildung 19: Endgame

6 Literaturverzeichnis

- [1] Masamune, S.; Hiramama, M.; Mori, S.; Ali, Sk. A.; Garvey, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103,1568-1571.
- [2] Masamune, S.; Choy, W.; Kerdesky, F. A. J.; Imperiali, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103,1566-1568.
- [3] Masamune, S.; Sato, T.; Kim, B.; Wollmann, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108,8279-8281.
- [4] Abiko, A.; Liu, J.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119,2586-2587.
- [5] Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127-2129.
- [6] Masamune, S.; Mori, S.; Van Horn, D.; Brooks, D. W. *Tetrahedron* **1979**, 19, 1665-1668.
- [7] Cram, D. J.; Kopecky, K. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 81, 2748-2755.
- [8] Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1985**, 24, 1-76.
- [9] Masamune, S.; Sk. Asrof, A.; Snitman, D. L.; Gravey, D. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1980**, 19, 557-558.
- [10] Corey E.J. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4618-4620.
- [11] Brückner, R.; Reaktionsmechanismen 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg, Berlin, 2003, 554-564.

- [12] Clayden J.; Greeves N.; Warren, S.; Wothers P.; Organic Chemistry, 1.Edition, Oxford University Press, Oxford, 2001, 898-902.
- [13] Carey F.A.; Sundberg R.J.; Organische Chemie, 2. Auflage, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 2004, 808-822.