

Diss. ETH 6862

CHIRALE BAUSTEINE AUS WEINSÄURE
UND VERSUCHE ZUR TOTALSYNTHESE DES
MAKRODIOLIDS COLLETODIOL

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels eines
Doktors der Naturwissenschaften
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von

ERNST HUNGERBÜHLER

Dipl. Chem. HTL und ETH
geboren am 15. Juli 1951
von Zürich und Romanshorn

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. D. Seebach, Referent

Prof. Dr. A. Eschenmoser, Korreferent

Seebach
Eschenmoser

Zürich 1981

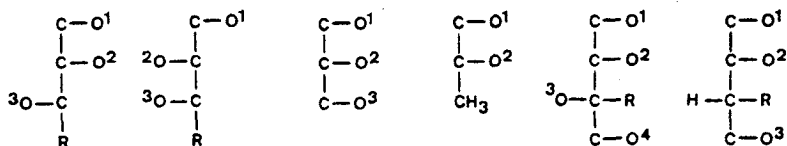
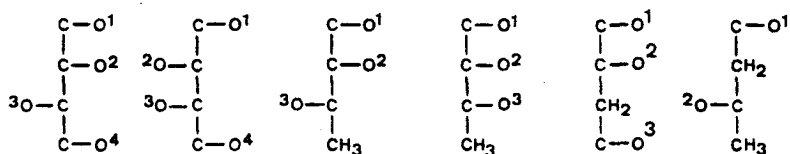
E. ZUSAMMENFASSUNG

Ausgehend von den beiden in der Natur vorkommenden chiralen Weinsäuren wurden nützliche Bausteine zur Synthese enantiomerenreiner Natur- und Wirkstoffe hergestellt. Die vier möglichen Stereoisomeren von 2,3- und 3,4-Epoxy-butandiol-derivaten wurden im präparativen Massstab zugänglich gemacht, wobei mit diesen Strukturen alle vier im Weinsäuremolekül paarweise identischen Sauerstofffunktionen unterschieden werden können.

Durch Hydrierungen am Weinsäuregerüst wurden Derivate der 2,3-Dihydroxybuttersäure, der Aepfelsäure und der β -Hydroxybuttersäure erhalten. Eine alternative Herstellung von enantiomerenreinem (S)- β -Hydroxybuttersäureäthylester gelingt durch Hefe-Reduktion von Acetessigester (ca. 85% ee.) und Enantiomerenanreicherung über das kristalline 3,5-Dinitrobenzoat.

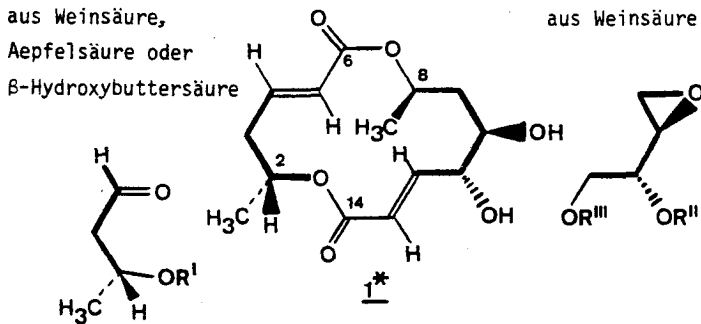
Durch Verlängerung der Kohlenstoffkette von 1,3-Butandiol oder von β -Hydroxybuttersäure um zwei und um vier Kohlenstoffatome (\rightarrow 5- bzw. 7-Hydroxy-2-hexen- bzw. 2,4-hexadiensäurederivate) wurden ebenfalls interessante Bausteine erhalten.

Des weitern wurden Verfahren zur Kettenverlängerung (\rightarrow Pentose- und Hexosederivate), zur Kettenverkürzung (\rightarrow Milchsäurederivate) und zur Verzweigung des Weinsäuregerüsts unter nucleophilen Substitution von H durch R oder von OH durch R ausgearbeitet (vgl. symbolisierte Strukturen).

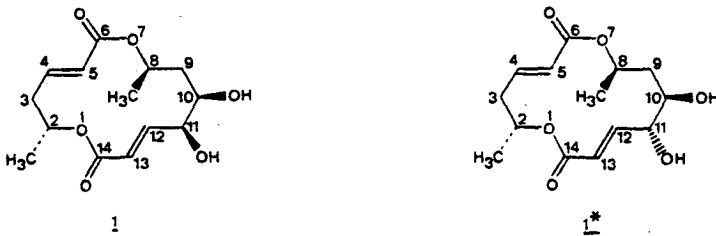


Einige dieser chiralen Bausteine wurden bei der Totalsynthese des Makrodiolids Colletodiol in enantiomerenreiner Form eingesetzt. Im Zuge dieser Synthese (siehe untenstehendes Schema) ergaben sich Hinweise, dass die publizierte Struktur

Schema



von Colletodiol (1) bezüglich der Konfiguration am C(11) revidiert werden muss. Eine Röntgenstrukturanalyse bestätigte, dass Colletodiol nicht (2R,8R,10R,11S)- wie in 1 angegeben, sondern (2R,8R,10R,11R) konfiguriert ist (s. 1*).



Die synthetisierte Secosäure 65 (s. S. 56) wurde durch Veresterung der entsprechenden, an den alkoholischen Zentren geschützten, Trihydroxyoctensäure 55 (s. S. 47) mit dem Alkohol-Baustein 36b (s. S. 40) erhalten. Nach Entschützen und Cyclisierung sollt eines der zwei möglichen Diastereoisomeren das Enantiomere von Colletodiol 1* sein. Somit stammen letztlich die Chiralitätszentren C(2), C(10) und C(11) von Colletodiol (1*) aus der Weinsäure (s. obiges Schema).

F. S U M M A R Y

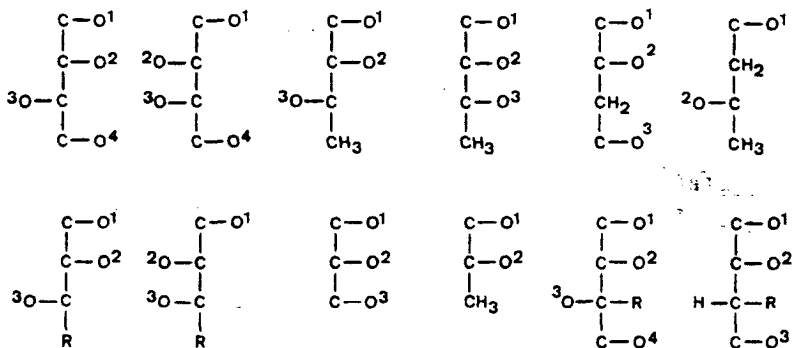
Starting from commercially available (2R,3R)- and (2S,3S)-tartaric acid useful chiral building blocks for the syntheses of natural products or physiologically active compounds were prepared. The four stereoisomers from 2,3- and 3,4-epoxybutanediol derivatives were produced on a large scale. These compounds have four different functional groups, as opposed to only two in tartaric acid.

An alternative route to enantiomerically pure ethyl-(S)-3-hydroxy butyrate started from ethyl acetoacetate. Reduction with baker's yeast gave the hydroxy ester (ca. 85% ee.) which could easily be transformed into the crystalline 3,5-dinitrobenzoate. Mild basic hydrolysis gave the enantiomerically pure ethyl-3-hydroxy butyrate.

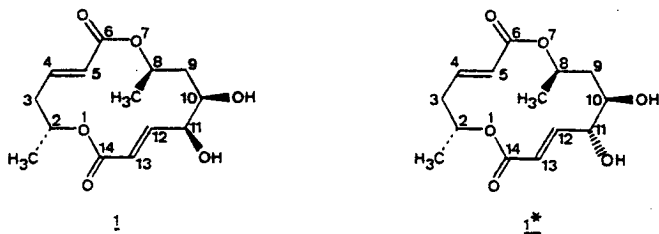
Chain elongation starting from 1,3-butanediol or 3-hydroxy butyric acid led to 5- and 7-hydroxy-2-hexene or 2,4-hexadiene acid derivatives respectively.

The above mentioned 2,3-hydroxy-epoxides led to different pentose and hexose derivatives.

Procedures for chain shortening (\rightarrow lactic acid derivatives) and branching (substitution of H or OH by R) of the tartaric acid skeleton are also given. The symbolized structures represent the above mentioned transformations starting from (2R,3R)-tartaric acid. It should be remembered that all the enantiomers of these chiral building blocks are also accessible from (2S,3S)-tartaric acid.



Some of these chiral building blocks were used for the total synthesis of the macrodiolide colletodiol. During the synthesis it was found, that the published structure of colletodiol had to be revised. An X-ray structure confirmed the (2R,8R,10R,11R)- and not the (2R,8R,10R,11S)-configuration for colletodiol (see 1 and 1*).



The secoacid 55 (see p. 47) (1:1 mixture of diastereoisomers at C(7)) leads to the enantiomer of colletodiol (1*) and is available from the corresponding hydroxy protected trihydroxy-2-octenoic acid 55 and 5-hydroxy-hexenoic acid ester (36b) (see p. 40). After cyclisation the chiral centres C(2), C(10) and C(11) from colletodiol (1*) were finally incorporated from tartaric acid (see scheme).

Scheme

from tartaric acid,
malic acid or
3-hydroxy-butanoic acid

