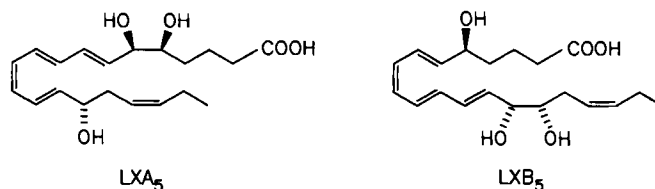


Stereokontrollierte Totalsynthesen der Lipoxine A₅ und B₅**

Von K. C. Nicolaou*, S. E. Webber, J. Ramphal und Y. Abe

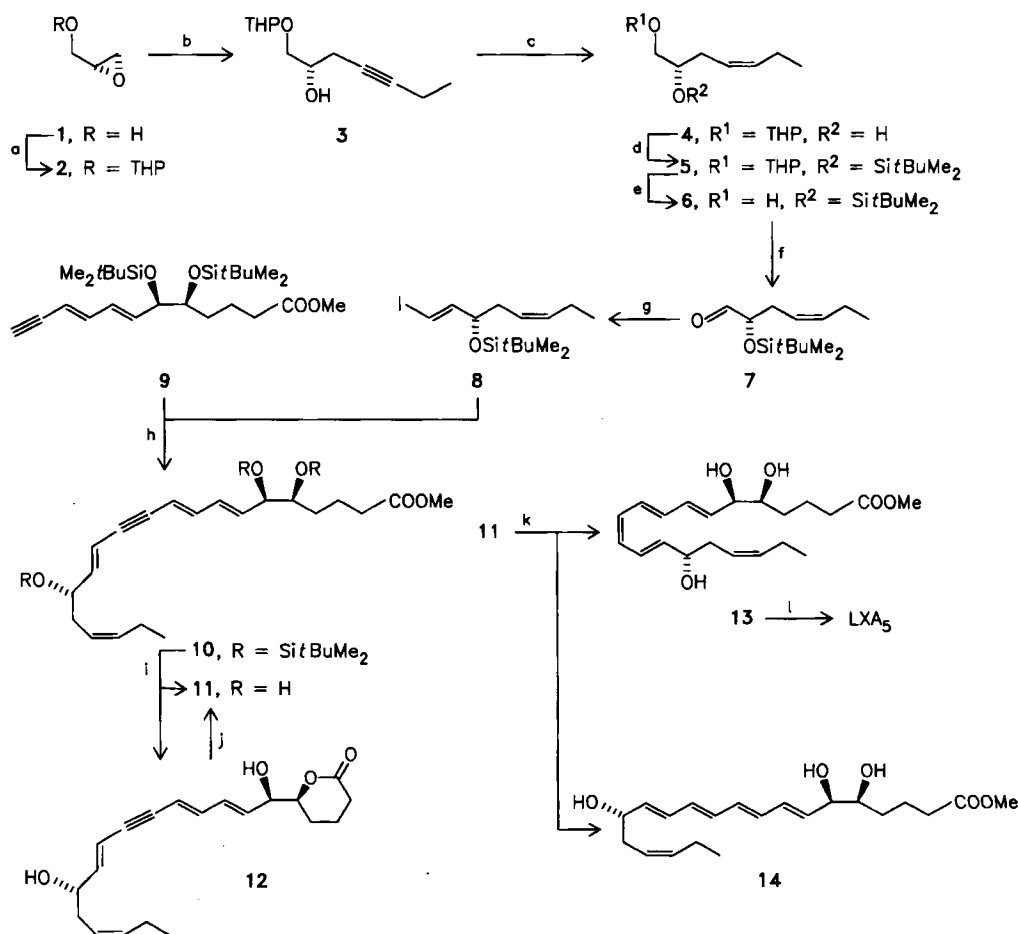
Vor kurzem berichteten Wong et al.^[1] über die Isolierung der Lipoxine A₅ (LXA₅, 5,6,15-Trihydroxy-7,9,11,13,17-icosapentaensäure) und B₅ (LXB₅, 5,14,15-Trihydroxy-6,8,10,12,17-icosapentaensäure) aus inkubierten Mischungen von Schweineleukocyten und 15-Hydroperoxyicosapentaensäure (15-HPEPE). Angesichts des Interesses von Ernährungswissenschaftlern und Biomedizinern^[2] an Icosapentaensäure (EPA) und deren Metaboliten und angesichts der winzigen Mengen, in denen diese Substanzen durch Biosynthese verfügbar sind, planten wir die Totalsynthese. Ein weiterer Grund waren Unsicherheiten hinsichtlich der Strukturen und der biologischen Profile dieser Verbindungen. Wir berichten hier über die erste Totalsynthese von (5S,6R,15S)-5,6,15-Trihydroxy-7,9,11,13,17-icosapentaensäure (LXA₅) und (5S,14R,15S)-5,14,15-Trihydroxy-6,8,10,12,17-icosapentaensäure (LXB₅). In Kenntnis der Struktur der Lipoxine A₄ (LXA₄)^[3] und B₄ (LXB₄)^[4] nahmen wir an, daß unsere Verbindungen mit den biosynthetisch gewonnenen LXA₅ und LXB₅ identisch sind.

Zur Synthese von LXA₅ und LXB₅ gingen wir von unserer kürzlich entwickelten generellen Strategie für den Auf-



bau linearer Icosanoide aus^[5]. Diese effiziente Strategie umfaßt eine Pd⁰-Cu^I-katalysierte Kupplung terminaler Acetylene mit Vinylhalogeniden^[6] zum Icosanoid-Gerüst und eine Lindlar-Hydrierung, um stereoselektiv Z-Olefine zu erhalten. Schema 1 zeigt die Synthese von LXA₅ aus dem gut zugänglichen R-Epoxyalkohol 1^[7]: 1-Lithiobutin reagierte mit dem THP-Ether von 1 in Gegenwart von TMEDA in THF (-78→25°C) zu 3 (Ausbeute 77%). Selektive Hydrierung der Dreifachbindung in 3 (Lindlar-Katalysator) lieferte das Olefin 4 (91%), das mit Standardmethoden über 5 und 6 in den Aldehyd 7 überführt wurde. Das E-Vinylidid 8 wurde anschließend aus 7 nach der kürzlich beschriebenen Methode von Takai et al.^[8] unter Verwendung von CrCl₂ und CHI₃ dargestellt (45%). Kupplung von 8 mit dem bekannten^[5b] terminalen Acetylen 9 unter Standard-Pd⁰-Cu^I-Bedingungen^[5] führte zu 10 (94%). Die Desilylierung von 10 mit Pyridiniumfluorid lieferte zusätzlich zum erwarteten Produkt 11 (60%)

Schema 1. Synthese von LXA₅. Reagentien und Reaktionsbedingungen. a) 1.5 Äquiv. Dihydropyran, TsOH (Katalysator), CH₂Cl₂, 0°C, 2 h, 88%. b) 5.0 Äquiv. 1-Butin, 1.1 Äquiv. n-BuLi, 1.0 Äquiv. TMEDA, THF, -78→-20°C, 1 h, anschließend Zugabe von 0.5 Äquiv. 2, -78→25°C, 12 h, 77%. c) 12 Gew.-% Lindlar-Katalysator (Fluka), 1.0 Äquiv. Chinolin, H₂, Hexan, 25°C, 91%. d) 1.2 Äquiv. t-BuMe₂SiCl, 2.5 Äquiv. Imidazol, DMF, 25°C, 12 h, 98%. e) 4.0 Äquiv. Me₂AlCl, CH₂Cl₂, -30→25°C, 95%. f) 9.0 Äquiv. SO₃·Pyridin, 20.0 Äquiv. Et₃N, DMSO, 25°C, 85%. g) 6.0 Äquiv. CrCl₂, 1.2 Äquiv. CHI₃, THF, 0°C, 45%. h) 1.0 Äquiv. 8, 0.04 Äquiv. [Pd(Ph₃P)₄], 1.4 Äquiv. n-PrNH₂, Benzol (entgast), anschließend Zugabe von 1.0 Äquiv. 9, 0.16 Äquiv. CuI, 25°C, 3 h, 94%. i) Überschießiges HF·Pyridin, THF, 0→25°C, 3 h, Aufarbeitung mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, 11 (60%), 12 (24%). j) 5.0 Äquiv. Et₃N, MeOH, 25°C, 4 h, 83%. k) 10 Gew.-% Lindlar-Katalysator (Fluka), 0.5 Äquiv. Chinolin, H₂, CH₂Cl₂, 25°C, 5 h, 11 (30%), 13 (51%), 14 (9%). l) 2.0 Äquiv. LiOH, THF:H₂O (4:1), 25°C, anschließend verdünnte wäßrige H₂SO₄, pH 5-6, 90%.



[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. S. E. Webber, J. Ramphal, Dr. Y. Abe
Department of Chemistry, University of Pennsylvania,
Philadelphia, PA 19104 (USA)

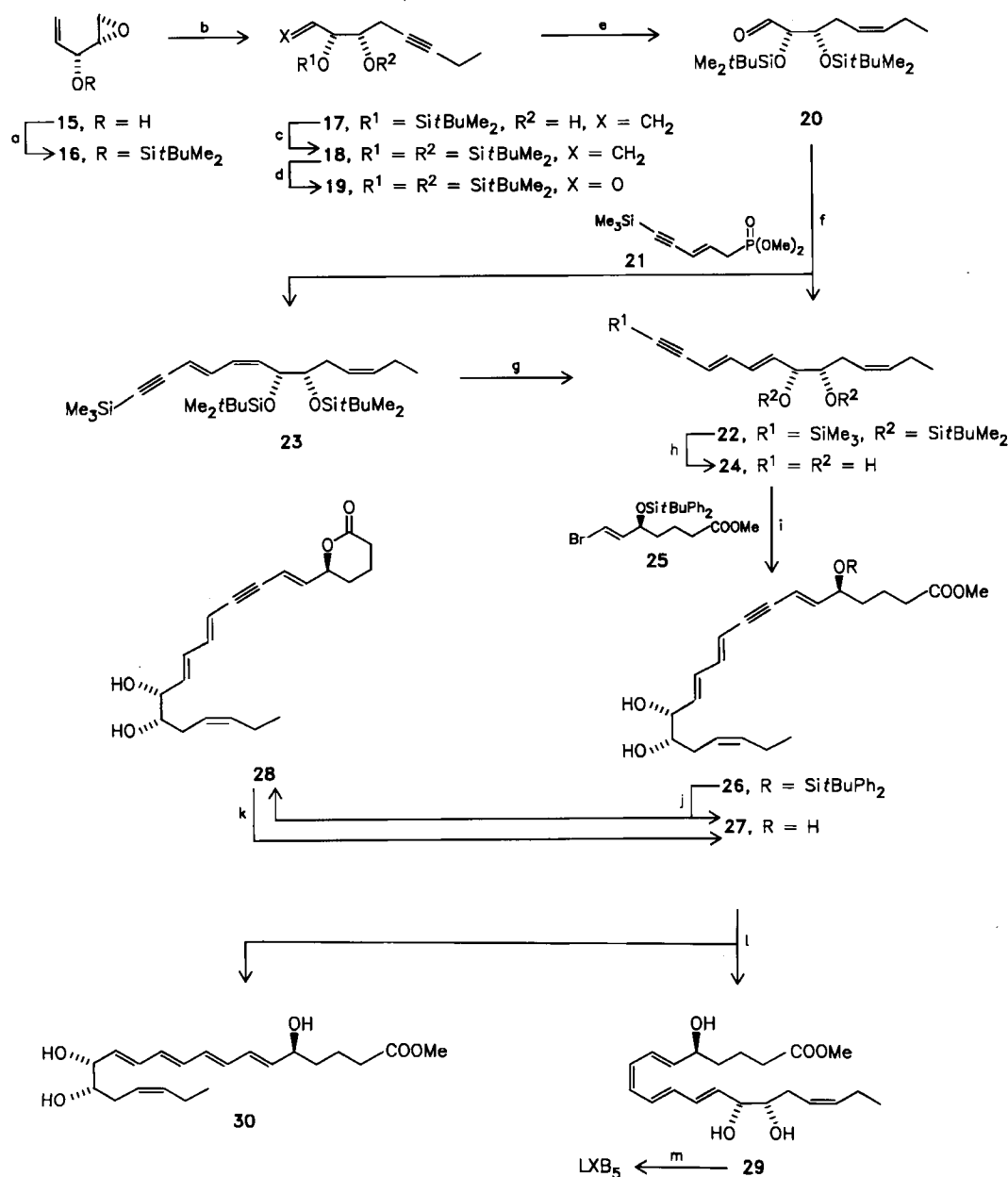
[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health, von Merck, Sharpe and Dohme, Smith Kline & French sowie Hoffmann-La Roche, USA, gefördert.

das δ-Lacton 12 (24%), das sich jedoch mit Et₃N in Methanol in 11 überführen ließ (83%). Schließlich lieferte die kontrollierte Hydrierung von 11 (Lindlar-Katalysator) den LXA₅-Methylester 13 (51%), dessen Isomer 14 (9%) und unumgesetzte Ausgangsverbindung 11 (30%), die

durch HPLC gereinigt wurden [Umkehrphase: Altex-ULtrasphere ODS, Teilchengröße 5 µm; MeOH : H₂O (7 : 3); 3.5 mL/min; Retentionszeiten: 9.4 min (11), 11.6 min (14), 12.7 min (13)]. Der LXA₅-Methylester 13 isomerisiert bei Raumtemperatur langsam zum Isomer 14; diese Umwandlung wird durch katalytische Mengen Iod beschleunigt. 13 wurde mit LiOH in wäßrigem THF zu LXA₅ hydrolysiert^[5a].

Bei der Synthese von LXB₅ und dessen Methylester 29 wurden der leicht zugängliche optisch aktive Epoxyalkohol 15^[9] und das optisch aktive Vinylbromid 25^[10] als Aus-

gangsverbindungen eingesetzt; die Reaktionssequenz ähnelte der der Synthese von LXA₅. Schema 2 faßt Reagenzien, Reaktionsbedingungen und Ausbeuten zusammen. Der LXB₅-Methylester 29 wurde durch HPLC wie oben beschrieben isoliert (Retentionszeit: 13 min); auch hier wurde bei Raumtemperatur eine langsame Isomerisierung zum Isomer 30 beobachtet, ein Prozeß, der sich durch Iodspuren katalysieren läßt. LXB₅ konnte analog zu LXA₅ durch Verseifung von 29 erhalten werden. Einige wichtige spektrale und andere physikalische Daten der Verbindungen 10, 13, 26 und 29 sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.



Schema 2. Synthese von LXB₅. Reagenzien und Reaktionsbedingungen. a) 1.1 Äquiv. *t*BuMe₂SiCl, 2.0 Äquiv. Imidazol, DMF, 25°C, 12 h, 90%. b) 5.0 Äquiv. 1-Butin, 1.3 Äquiv. *n*BuLi, 1.8 Äquiv. Et₂AlCl [11], Toluol, 0→25°C, anschließend Zugabe von 1.0 Äquiv. 16, 25→60°C, 4 h, 77%. c) Wie a), 88%. d) O₃, CH₂Cl₂, -78°C, anschließend Zugabe von 1.1 Äquiv. PPh₃, -78→25°C, 2 h, 82%. e) 20 Gew.-% Lindlar-Katalysator (Fluka), EtOAc:Hexan (4 : 1), 25°C, 4 h, 85%. f) 1.5 Äquiv. 21, 1.3 Äquiv. LiN(SiMe₃)₂, THF, -78°C, 0.5 h, dann 5 min 0°C, anschließend Zugabe von 1.0 Äquiv. 20, -78→25°C, 2 h, 80%. g) 0.007 Äquiv. I₂, Benzol, 25°C, 4 h, 93%. h) 5.0 Äquiv. *n*Bu₄NF, THF, 0→25°C, 1 h, 81%. i) 1.2 Äquiv. 24, 0.02 Äquiv. [Pd(Ph₃P)₄], Et₂NH (Lösungsmittel, 1.4 M, entgast), anschließend Zugabe von 1.0 Äquiv. 25, 0.16 Äquiv. CuI, 25°C, 4 h, 82%. j) Überschüssiges HF·Pyridin, THF, 0→25°C, 14 h, Aufarbeitung mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, 27 (70%), 28 (15%). k) 5.0 Äquiv. Et₃N, MeOH, 25°C, 4 h, 27 (85%). l) 10 Gew.-% Lindlar-Katalysator (Fluka), 0.5 Äquiv. Chinolin, H₂, CH₂Cl₂, 25°C, 6 h, 27 (25%), 29 (55%), 30 (8%). m) 2.0 Äquiv. LiOH, THF:H₂O (4 : 1), 25°C, anschließend verdünnte wäßrige H₂SO₄, pH 5-6, 92%.

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Daten der Verbindungen 10, 13, 26 und 29.

10: R_f = 0.38 (Kieselgel, Petrolether:Ether (95:5)); $[\alpha]_D^{25}$ = -8.1° (c = 1.17, CHCl_3); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 3020 (m), 2965 (vs), 2890 (s), 2860 (vs), 2180 (w), 1745 (s), 1425 (m), 1365 (m), 1255 (s), 1105 (s), 840 (vs), 775 (vs) cm^{-1}; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.55 (dd, $J_{(9,10)}$ = 15.4 Hz, $J(8,9)$ = 10.8 Hz, 1H, H-9), 6.16 (dd, $J(7,8)$ = 15.3 Hz, $J(8,9)$ = 10.8 Hz, 1H, H-8), 6.13 (dd, $J(13,14)$ = 15.7 Hz, $J(14,15)$ = 5.3 Hz, 1H, H-14), 5.80 (dd, $J(13,14)$ = 15.7 Hz, $J(13,15)$, $J(10,13)$ = 1.9 Hz, 1H, H-13), 5.72 (dd, $J(7,8)$ = 15.3 Hz, $J(6,7)$ = 7.1 Hz, 1H, H-7), 5.68 (dd, $J(9,10)$ = 15.6 Hz, $J(10,13)$ = 2.1 Hz, 1H, H-10), 5.46 (m, 1H, H-17), 5.32 (m, 1H, H-18), 4.19 (m, 1H, H-15), 3.97 (m, 1H, H-6), 3.66 (s, 3H, COOCH_3), 3.56 (m, 1H, H-5), 2.28 (t, $J(2,3)$ = 7.4 Hz, 2H, H-2), 2.24 (m, 2H, H-16), 2.02 (m, 2H, H-19), 1.68 (m, 2H, H-3), 1.50 (m, 2H, H-4), 0.95 (t, $J(19,20)$ = 7.5 Hz, 3H, H-20), 0.89–0.86 (drei Singulets, insgesamt 27H, Si^iBu), 0.05–0.00 (sechs Singulets, insgesamt 18H, SiMe_2); UV (qualitativ, MeOH): λ_{max} = 282, 296, 314 nm 13: R_f = 0.16 (Kieselgel, CH_2Cl_2:MeOH (95:5)); $[\alpha]_D^{25}$ = $+11.2^\circ$ (c = 1.76, CHCl_3); IR (CHCl_3): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 3610 (m), 3020 (s), 2965 (m), 2935 (m), 2880 (m), 1735 (vs), 1440 (m), 1380 (m), 1220 (s), 1075 (m), 1000 (s), 980 (vs), 665 (m) cm^{-1}; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.58 (m, 2H, H-10,13), 6.35 (dd, $J(7,8)$ = 15.0 Hz, $J(8,9)$ = 10.8 Hz, 1H, H-8), 6.21 (dd, $J(9,10)$ = 14.5 Hz, $J(8,9)$ = 10.8 Hz, 1H, H-9), 5.99 (m, 2H, H-11,12), 5.76 (dd, $J(13,14)$ = 15.0 Hz, $J(14,15)$ = 5.7 Hz, 1H, H-14), 5.75 (dd, $J(7,8)$ = 15.0 Hz, $J(6,7)$ = 7.8 Hz, 1H, H-7), 5.56 (m, 1H, H-17), 5.33 (m, 1H, H-18), 4.24 (m, 1H, H-15), 4.11 (m, 1H, H-6), 3.66 (m, 1H, H-5), 3.63 (s, 3H, COOCH_3), 2.32 (m, 5H, H-2,16, OH), 2.04 (m, 2H, H-19), 1.85 (br. s, 2H, OH), 1.81–1.66 (m, 2H, H-4), 1.40 (m, 2H, H-3), 0.94 (t, $J(19,20)$ = 7.5 Hz, 3H, H-20); UV (qualitativ, MeOH): λ_{max} = 278, 288, 302, 316 nm 26: R_f = 0.29 (Kieselgel, CH_2Cl_2:MeOH (95:5)); $[\alpha]_D^{25}$ = -89.9° (c = 0.525, CHCl_3); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 3605 (s), 3010 (s), 2980 (s), 2930 (vs), 2190 (w), 1735 (vs), 1440 (m), 1360 (m), 1255 (m), 1080 (m), 990 (s), 870 (m) cm^{-1}; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.63 (m, 4H, aromatisch), 7.40 (m, 6H, aromatisch), 6.56 (dd, $J(11,10)$ = 15.4 Hz, $J(11,12)$ = 10.9 Hz, 1H, H-11), 6.34 (dd, $J(12,13)$ = 15.4 Hz, $J(12,11)$ = 10.8 Hz, 1H, H-12), 6.03 (dd, $J(6,7)$ = 15.7 Hz, $J(6,5)$ = 5.95 Hz, 1H, H-6), 5.82 (dd, $J(12,13)$ = 15.2 Hz, $J(13,14)$ = 6.7 Hz, 1H, H-13), 5.73 (d, $J(10,11)$ = 15.4 Hz, 1H, H-10), 5.67 (d, $J(7,6)$ = 15.8 Hz, 1H, H-7), 5.55 (m, 1H, H-17), 5.35 (m, 1H, H-18), 4.21 (m, 2H, H-5,14), 5.70 (m, 1H, H-15), 3.59 (s, 3H, COOCH_3), 2.26 (m, 2H, H-16), 2.11 (t, $J(2,3)$ = 7.2 Hz, 2H, H-2), 2.03 (m, 2H, H-19), 1.54 (br. s, 2H, OH), 1.43 (m, 4H, H-3,4), 1.04 (s, 9H, Si^iBu), 0.95 (t, $J(20,19)$ = 7.5 Hz, 3H, H-20); UV (MeOH): λ_{max} = 283, 297, 314 nm 29: R_f = 0.22 (Kieselgel, CH_2Cl_2:MeOH (95:5)); $[\alpha]_D^{25}$ = $+14^\circ$ (c = 0.570, MeOH); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 3610 (s), 3020 (m), 2970 (m), 2940 (m), 2880 (m), 1730 (vs), 1445 (m), 1380 (m), 1250 (m), 1075 (m), 1000 (s), 980 (s), 870 (m) cm^{-1}; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.68 (m, 2H, H-10,12), 6.36 (dd, $J(7,6)$ = 14.9 Hz, $J(7,8)$ = 10.5 Hz, 1H, H-7), 6.23 (m, 2H, H-8,9), 5.99 (m, 1H, H-11), 5.78 (dd, $J(6,7)$ = 15.2 Hz, $J(6,5)$ = 6.9 Hz, 1H, H-6), 5.72 (dd, $J(13,12)$ = 15.1 Hz, $J(13,14)$ = 6.6 Hz, 1H, H-13), 5.55 (m, 1H, H-17), 5.33 (m, 1H, H-18), 4.20 (m, 2H, H-5,14), 3.69 (m, 1H, H-15), 3.64 (s, 3H, COOCH_3), 2.33 (t, $J(2,3)$ = 7.2 Hz, 2H, H-2), 2.24 (m, 2H, H-16), 2.15 (m, 2H, H-19), 2.02 (m, 2H, H-4), 1.73–1.61 (m, 2H, H-3), 1.57 (br. s, 3H, OH), 0.93 (t, $J(20,19)$ = 7.5 Hz, 3H, H-20); UV (MeOH): λ_{max} = 315, 301, 288 nm

Damit sind die beiden neuen Metabolite LXAs und LXBs von Icosapentaensäure (EPA) in optisch aktiver Form leicht zugänglich. Ein Vergleich der synthetischen mit den natürlichen Verbindungen sowie biologische Untersuchungen sind im Gange^[12].

Eingegangen am 10. Juni,
veränderte Fassung am 20. Juli 1987 [Z 2292]

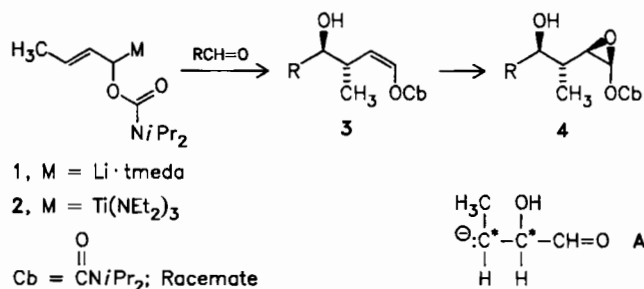
- [1] P. Y.-K. Wong, R. Hughes, B. Lam, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 126 (1985) 763.
- [2] M. H. Davidson, P. R. Liebson, *Cardiovas. Rev. Rep.* 7 (1986) 461.
- [3] C. N. Serhan, K. C. Nicolaou, S. E. Webber, C. A. Veale, S.-E. Dahlen, T. J. Puustinen, B. Samuelsson, *J. Biol. Chem.* 261 (1986) 16840.
- [4] C. N. Serhan, M. Hamberg, B. Samuelsson, J. Morris, D. G. Wishka, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83 (1986) 1983.
- [5] a) K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 5734; b) K. C. Nicolaou, C. A. Veale, S. E. Webber, H. Katerinopoulos, *ibid.* 107 (1985) 7515; c) K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *Synthesis* 1986, 453; d) K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 1816.
- [6] a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hogihara, *Tetrahedron Lett.* 1975, 4467; b) V. Ratovelomana, G. Linstumelle, *Synth. Commun.* 11 (1981) 917.
- [7] J. M. Klunder, S. Y. Ko, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 3710.

- [8] T. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 7408.
- [9] a) S. L. Schreiber, T. S. Schreiber, D. B. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 1525; b) R. E. Babine, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 5791; c) B. Häfele, D. Schröter, V. Jäger, *Angew. Chem.* 98 (1986) 89; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 87.
- [10] Dieses Vinylbromid wurde analog zu seinem *tert*-Butyldimethylsilyl-Pendant [5c] dargestellt.
- [11] R. S. Matthews, D. J. Eickhoff, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 3923.
- [12] Alle neuen Verbindungen lieferten zufriedenstellende Spektren einschließlich analytischer und hochaufgelöster Massenspektren. Die Ausbeuten beziehen sich auf spektroskopisch und chromatographisch reine Substanzen.

Enantioselektive Synthese von Methylfuranosiden unnatürlicher 3,6-Didesoxy-3-methyl-aldohexosen aus Milchsäureestern durch Homoaldol-Reaktion**

Von Dieter Hoppe*, Gerhard Tarara, Marcus Wilckens, Peter G. Jones, Dieter Schmidt und John J. Stezowski
Professor Ulrich Schöllkopf zum 60. Geburtstag gewidmet

Einfache racemische 1-Oxy-oxirane des Typs 4 mit vier aufeinanderfolgenden Chiralitätszentren sind hochdiastereoselektiv (>98% *ds*) in nur zwei Schritten durch Homoaldol-Reaktion^[1] zugänglich^[2]. Die Addition des α -titaniierten^[3] (*E*)-2-Butenylcarbamats 2^[4] an prochirale Aldehyde ergibt die *anti*-Enolcarbamate 3, welche Vanadyl-katalysiert in die reaktiven Epoxide 4 übergeführt werden. Abhängig von den Reaktionsbedingungen öffnen Nucleophile den Dreiring entweder an C-2 (Inversion der Konfiguration) oder an C-1 (Retention an C-2)^[2b]. Wir berichten nun über die Kettenverlängerung von optisch aktiven 2-Oxyalkanen um eine 2-Hydroxy-3-methylpropanal-Einheit A zu verzweigten Desoxyhexosen in drei Stufen (einschließlich einer einfachen Diastereomerentrennung) (Schema 1).



(*S*)-2-Benzoyloxypropanal 5^[5,6], erhalten aus (*S*)-Milchsäureethylester, reagiert mit 2^[3,4] zu zwei enantiomerenreinen (*Z*)-3,4-*anti*-Addukten^[7,8] 6 und 7 im Verhältnis 53:47 (Ausb. 42.5% 6 und 37.5% 7 nach einfacher chromatographischer Trennung an Kieselgel). Erwartungsgemäß bewirkt das Chiralitätszentrum des Aldehyds 5 keine diastereofaciale Differenzierung, da die Topizität des Carbonyl-angriffs vom stereogenen α -C-Atom des racemischen Reagens 2 bestimmt wird^[9].

- [*] Prof. Dr. D. Hoppe, G. Tarara, M. Wilckens
Institut für Organische Chemie der Universität
Olshausenstraße 40, D-2300 Kiel 1
Prof. Dr. P. G. Jones, D. Schmidt
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Tammannstraße 4, D-3400 Göttingen
Prof. Dr. J. J. Stezowski
Institut für Organische Chemie der Universität
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Der Schering AG, Bergkamen, und der BASF AG, Ludwigshafen, danken wir für großzügige Chemikalienspenden.