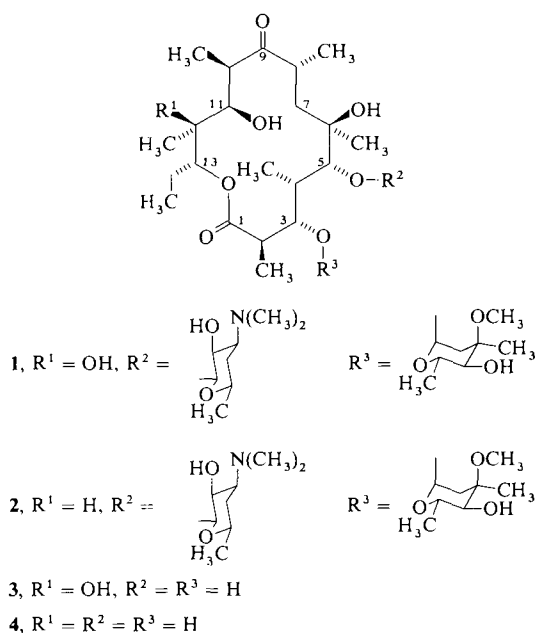


Die Erythromycin-Synthese – eine unendliche Geschichte?

Von *Johann Mulzer**

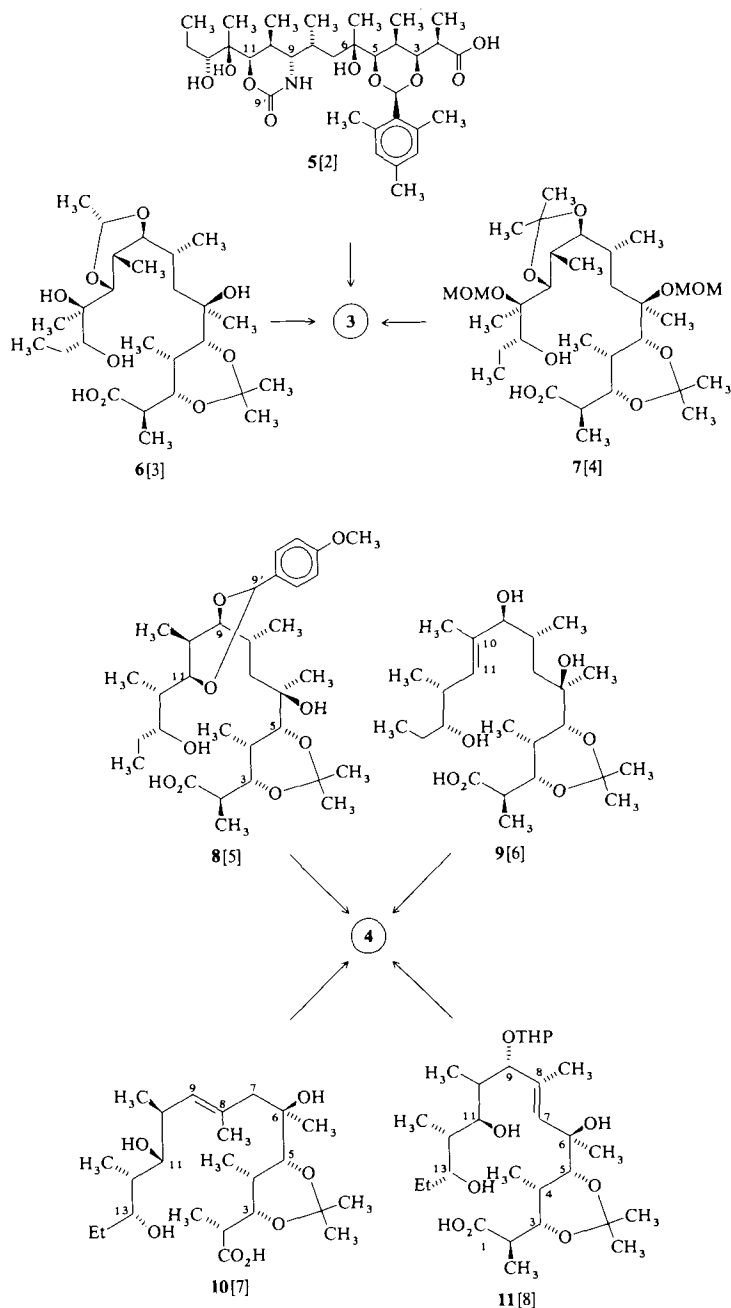
Die Darstellung der gegen grampositive Erreger hochwirksamen Makrolidantibiotica Erythromycin A **1** und B **2** ist wahrscheinlich das umfangreichste Einzelprojekt in der Geschichte der organischen Synthesechemie^[1]. Dieses Phänomen läßt sich rational nicht begreifen, sind doch **1** und **2** in großer Menge aus der Fermentation des Mikroorganismus *Streptomyces erythreus* zugänglich. Es ist wohl die Komplexität der Molekülstruktur, jene Ballung von Stereozentren und funktionellen Gruppen und die Magie von mittleren Ringen, die seit mehr als einem Jahrzehnt rund 15 große Forschergruppen in aller Welt in ihren Bann gezogen hat. Alle Totalsynthesen folgten bislang demselben Muster.



Sie zielen zuerst auf die Aglycone, Erythronolid A und B, **3** bzw. **4**. Die abschließende Glycosidierung, und damit die Synthese von **1**, ist bisher nur der Woodward-Gruppe gelungen^[2]. Die Aglycone gewinnt man in geschützter Form durch Lactonisierung der zugehörigen Secosäuren, z.B. kann **3** aus **5–7** und **4** aus **8–11** hergestellt werden. Die Secosäuren entstehen aus der Verknüpfung kleinerer chiraler Fragmente, die durch Racematspaltung, aus dem „chiralen Pool“ oder durch enantioselektive Synthese aufgebaut werden.

Im Laufe der Zeit haben sich die Akzente mehrfach verschoben. So galt in der Anfangsphase das Hauptaugenmerk den Secosäurefragmenten und damit dem stereokontrollierten Aufbau der in **3/4** mehrfach auftauchenden β -Hydroxycarbonyl- und 1,3-Diol-Einheiten. Die damit angestoßene Entwicklung enantio- und diastereokontrollierender Metho-

den („acyclische Stereoselektion“^[19]) erwies sich als ungemein fruchtbar. Waren in den ersten Secosäuresynthesen^[2, 6] noch cyclische Intermediate, Racematspaltungen und ausgiebiger Rückgriff auf „Relaisverbindungen“ nötig, die durch Abbau des Naturstoffs gewonnen werden mußten, so kann man heute in ca. 15 Stufen Derivate wie **10** und **11** stereoisomerenrein in Grammengen aufbauen^[7, 8].



Die steigende Zahl leicht zugänglicher Secosäuren lenkte das Interesse in den letzten beiden Jahren zunehmend auf den Lactonisierungsschritt. Dieser wird generell über eine

[*] Prof. Dr. J. Mulzer
Institut für Organische Chemie
Fachbereich Chemie der Freien Universität
Takustraße 3, W-1000 Berlin 33

Carboxygruppen-aktivierte Zwischenstufe **12** ausgeführt (Tabelle 1), wobei sich zeigt, daß ein 14gliedriger Makrolidring an sich *nicht* bereitwillig geschlossen wird; Dimerisierung und Polymerisation sind ernstzunehmende Konkurrenten. Die von *Corey et al.* frühzeitig eingeführte Thiopyridyl-Aktivierung mit **12a,b** als Zwischenstufen^[10] galt als Standardrezept der Makrolactonisierung, das allerdings mittlerweile von der Yamaguchi-Lactonisierung, bei der **12c** benötigt wird^[11], abgelöst wurde. Neben der Aktivierung

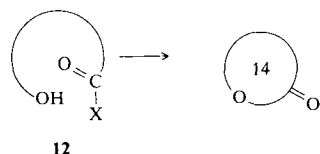
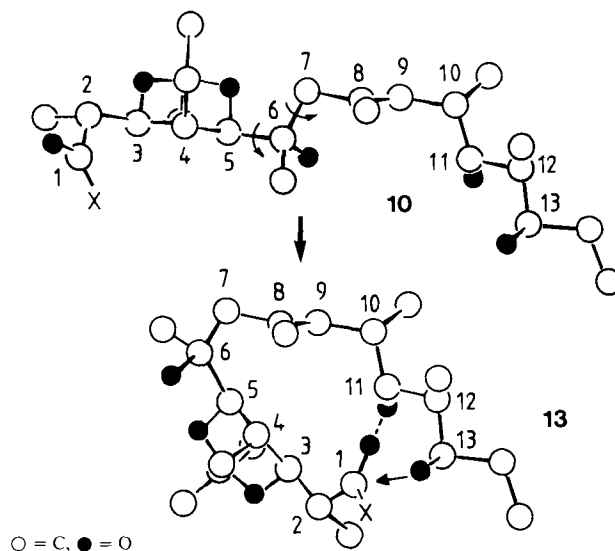


Tabelle 1. Makrolactonisierungen zur Knüpfung des 14gliedrigen Rings bei Erythromycin-Synthesen.

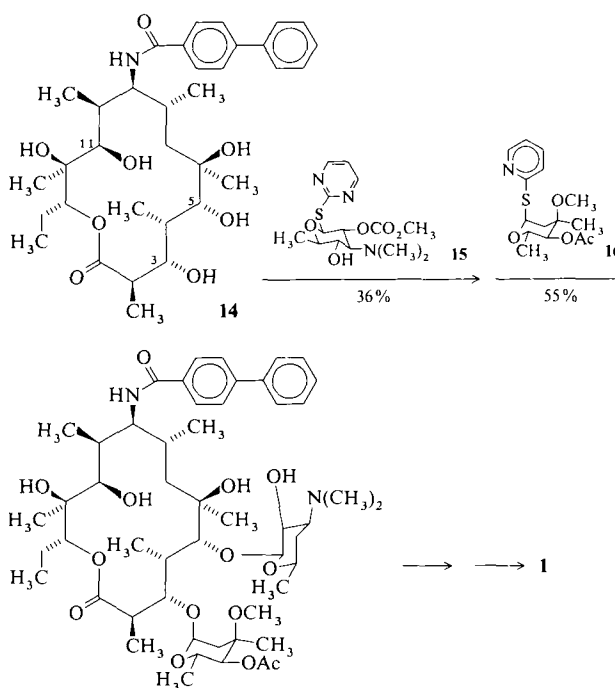
12	aktivierende Gruppe X	Produkt Ausbeute in [%]
a [10]		5 (70)[2]
b [10]		8 (65)[5], 9 (50)[6]
c [11]		7 (27)[4], 10 (89)[7], 11 (>95)[8]

der Carboxygruppe kommt den Hydroxyschutzgruppen zentrale Bedeutung zu. Es gilt, nicht nur unerwünschte Ringgrößen zu unterdrücken, sondern auch das konformative Verhalten der Secosäure günstig zu beeinflussen. So verleiht die in **5–11** anzutreffende 3,5-Acetal- oder Ketaleinheit dem Molekül im Bereich von C-2 bis C-6 eine lineare, starre Struktur, da die Kohlenstoffkette den 1,3-Dioxansessel der Schutzgruppe diäquatorial durchquert. In diesem Fall kann die 6-OH-Funktion frei bleiben, da sie nur nach Umklappen in die diaxiale Anordnung lactonisiert werden könnte. Auch die 9- und 11-Hydroxygruppen werden oft cyclisch geschützt (wie in **5–8**), wobei der 9'-Substituent im Zuge des Ringschlusses erhebliche Transannularspannung erzeugt. In der Tat cyclisieren 9'-disubstituierte Secosäuren wie **7** erheblich schlechter als die entsprechenden 9'-monosubstituierten Derivate **5, 6** und **8**^[3, 4] (Tabelle 1). Daneben ist auch die Konfiguration an C-9 wichtig; (9*S*)-Secosäuren verhalten sich weit günstiger als die (9*R*)-Isomere^[2]. Man vermeidet viele dieser Klippen durch die Einführung von C,C-Doppelbindungen im kritischen Bereich von C-7 bis C-11 (siehe **9–11**). Nun entfallen OH-Funktionen und deren Schutzgruppen; zudem verringern die beiden sp²-Zentren auf der Ringperipherie die Transannularspannung. Trisubstituierte Olefine zeigen das Phänomen der Allyl-1,3-Spannung^[12]. Dies führt bei der Secosäure **10** zu einer sichelförmigen Winkelung der Kohlenstoffkette an C-7 und C-10. So bedarf es nur simpler Rotatio-

nen des starren C-1–C-6-Fragmentes um die C-5/6- und C-6/7-Achse, um zur optimalen Cyclisierungskonformation **13** zu gelangen. Die 11-OH-Gruppe ist für die Carboxyfunktion unerreichbar und kann frei bleiben^[7].

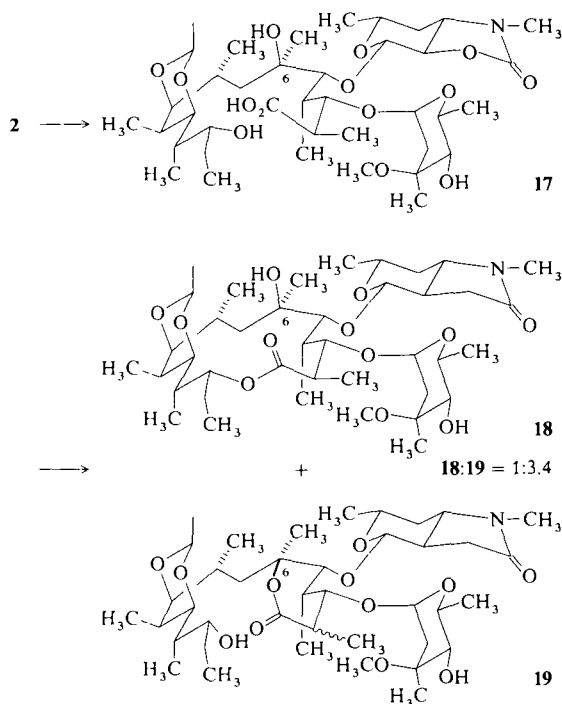


In Anbetracht der hohen Makrolactonisierungsausbeuten (Tabelle 1) blieb die – für die physiologische Aktivität unabdingbare – Glycosierung **3** → **1** und **4** → **2** das letzte noch zu lösende Problem der Erythromycin-Synthese. Frühzeitig hat die Woodward-Gruppe gezeigt^[2], daß die beiden Monosaccharidblöcke Desosamin **15** und Cladinose **16** in geeignet



geschützter und aktivierter Form an ein nahezu „nacktes“ Aglycon **14** angekuppelt werden können. Nur die 5- und die 3-OH-Gruppe sind glykosidierbar, mit deutlichem Geschwindigkeitsvorsprung der 5-OH-Gruppe.

In einem bemerkenswerten Experiment haben nun kürzlich S. F. Martin und M. Yamashita^[13] mit der bisher akzeptierten Reihenfolge, erst Lactonisierung, dann Glycosidierung, gebrochen. Aus **2** wurde in zehn Stufen die diglycosidierte Secosäure **17** partialsynthetisch gewonnen



und den Yamaguchi-Bedingungen unterworfen. Nicht ganz überraschend erhielten die Autoren allerdings nur geringe Mengen des gewünschten Makrolids **18**. Die Hauptprodukte waren die 2-epimeren Siebenringlactone **19**, denn der Sieben-

ring ist begünstigt und kann sich leicht bilden, da die 6-OH-Funktion ungeschützt und auch nicht durch ein 3,5-Ketal blockiert wird. Folgerichtig liefert die Yamaguchi-Lactonisierung des 6-OMe-Derivates von **17** (14 Stufen aus **2**) nur das 6-OMe-Derivat von **18**, allerdings mit einer Ausbeute von nur 53 %.

Haben Martin und Yamashita das Problem der Erythromycin-B-Synthese gelöst? Wohl kaum, denn 1. müssen noch die Schutzgruppen von 6-OMe-**18** entfernt werden, wobei eine schonende 6-O-Demethylierung schwierig sein dürfte, und 2. ist **17** erst partial- und nicht totalsynthetisiert; die dabei nötige 3,5-Differenzierung wird in der acyclischen Form erheblich problematischer sein als im Makrolacton, wo sie sich von selbst ergibt^[12]. So erscheint es im Augenblick lohnender, bei der üblichen Reihenfolge zu bleiben und die Glycosidierung von 3/4-Derivaten zu optimieren, vielleicht durch Enzymkatalyse. Schließlich folgt auch die Biosynthese diesem Weg: zuerst **4**, dann daraus **2**^[14].

- [1] Übersicht: I. Paterson, M. M. Mansuri, *Tetrahedron* **41** (1985) 3569.
- [2] R. B. Woodward et al., *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 3210, 3213, 3215.
- [3] G. Stork, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 1564, 1565.
- [4] H. Tone, T. Nishi, Y. Oikawa, M. Hikota, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 4569; M. Hikota, H. Tone, K. Horita, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **46** (1990) 4613.
- [5] N. K. Kochetkov, A. Sviridov, M. S. Ermolenko, D. V. Yashunsky, V. S. Borodkin, *Tetrahedron* **45** (1989) 5109.
- [6] E. J. Corey et al., *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 4618.
- [7] J. Mulzer, H. M. Kirstein, J. Buschmann, C. Lehmann, P. Luger, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 910.
- [8] J. Mulzer, P. A. Mareski, J. Buschmann, P. Luger, *Synthesis* **1992**, im Druck.
- [9] P. A. Bartlett, *Tetrahedron* **36** (1980) 1.
- [10] E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **96** (1974) 5614; E. J. Corey, D. J. Brunelle, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3409.
- [11] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **52** (1979) 1989.
- [12] R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **89** (1989) 1841.
- [13] S. F. Martin, M. Yamashita, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 5478.
- [14] J. Staunton, *Angew. Chem.* **103** (1991) 1331; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **30** (1991) 1302; Highlight im letzten Heft.

Nur Kopieren ist teurer ...

... und zudem mühsamer! Diplomanden und Doktoranden können als studentische Mitglieder der GDCh die „Angewandte“ für zehn Mark und ein paar Zerquetschte jeden Monat druckfrisch frei Haus erhalten. Das sind weniger als acht Pfennige pro Seite! **Interessiert?** Dann rufen Sie doch einfach bei Beate Schork an (Tel. 06201/606-199), oder schicken Sie ihr ein Fax (06201/606-184). Aber natürlich können Sie ihr auch schreiben:

VCH-Leserservice, Postfach 101161, 6940 Weinheim.