

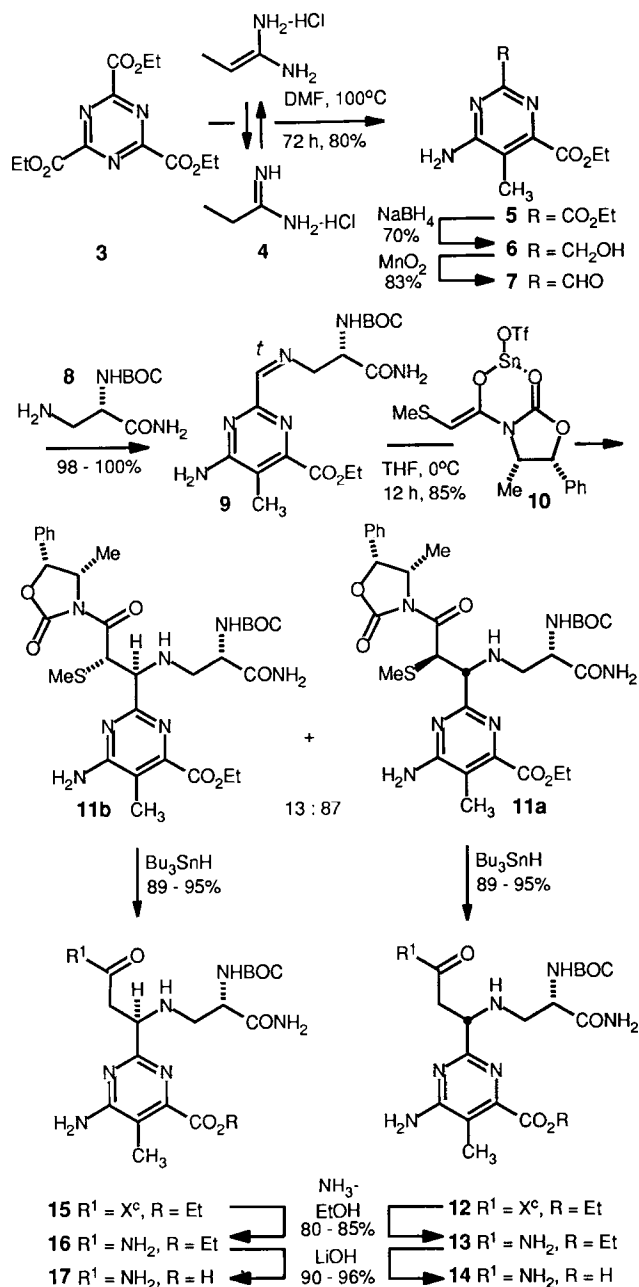
Totalsynthese von (–)-Pyrimidoblamsäure und Deglycobleomycin A₂^{*,**}

Von Dale L. Boger*, Royce F. Menezes und Takeshi Honda

Die Bleomycine sind klinisch verwendbare Glycopeptid-Cytostatika/Antibiotika, deren Wirkung vermutlich auf der metallabhängigen oxidativen Spaltung doppelsträngiger DNA beruht^[1]. Bleoxan, ein klinisch genutztes Antitumormittel, stammt aus natürlichen Quellen und ist daher ein Gemisch von Bleomycinen, in dem Bleomycin A₂ (70%) und Bleomycin B₂ (20%) die Hauptbestandteile sind. Demzufolge waren Bleomycin A₂^[2], seine natürlich vorkommenden Derivate^[3], Abbauprodukte und halbsynthetische Verbindungen^[4] wie auch die synthetischen Analoga^[5,6] Gegenstand umfangreicher Untersuchungen. Wir berichten hier über die effiziente, diastereokontrollierte Totalsynthese von (–)-Pyrimidoblamsäure **2**^[7] und Deglycobleomycin A₂ **1**^[2] durch ein Verfahren, mit dem die natürlich vorkommenden Bleomycine und synthetische Analoga hergestellt werden können. Die Schlüsselschritte der (–)-Pyrimidoblamsäuresynthese sind die einstufige Herstellung des funktionalisierten Pyrimidins **5** durch die elektronisch inverse Diels-Alder-Reaktion^[8] von 2,4,6-Tris(ethoxycarbonyl)-1,3,5-triazin **3**^[9] mit Propionamidin-Hydrochlorid **4** sowie eine diastereoselektive Imin-Additionsreaktionen, durch die erstmals die stereo-kontrollierte Einführung der C2-Acetamido-Seitenkette gelang.

Die Umsetzung von **3** mit **4** (100 °C, Dimethylformamid (DMF), 72 h, 80%) lieferte das Pyrimidin **5** entsprechend einer Sequenz, die über die thermische Tautomerisierung von **4** zum 1,1-Diaminopropen und dessen [4 + 2]-Cycloaddition mit **3** verläuft (Schema 1)^[10]. Die anschließende schrittweise Eliminierung von Ammoniak, Tautomerisierung des entstandenen Imins und Retro-Diels-Alder-Abspaltung von Cyanameisensäureethylester führt in ausgezeichneter Ausbeute direkt zu **5**. Die selektive Reduktion der sterisch leichter zugänglichen und elektronisch reaktiveren Ethoxycarbonylgruppe an C-2 in **5** (1.0 Äquiv. NaBH₄, EtOH, 5 °C, 150 h, 70%) ergab **6**^[6,10]. Oxidation von **6** (10 Äquiv. MnO₂, CH₃CN, 84 °C, 3 h, 83%) und anschließende Kondensation des Produkts **7** mit **8**^[6,10] (10 Gew.-Äquiv. Molekularsieb 4 Å, CH₃CN, 25 °C, 6 h, 98–100%) führte zu **9**.

Die Addition des Zinn-(Z)-enolats **10**, das durch Umsetzung des entsprechenden Oxazolidinons^[11] (1 Äquiv., THF, –20 °C, 1 h) mit *i*Pr₂NEt (2.2 Äquiv.) und Sn(OTf)₂ (2.0 Äquiv.) gebildet wurde, an **9** (0.5 Äquiv., THF, 0 °C, 12 h, 81–85%) lieferte ein trennbares 87:13-Gemisch der Imine **11a** und **11b**. Die angegebenen Reaktionsbedingungen wurden in vielen Versuchen empirisch ermittelt, und es zeigte sich, daß die Umsetzung mit einer minimalen Zahl an Schutzgruppen für das potentiell reaktive Imin **9** verlief. Der Schlüssel zum Erfolg der diastereoselektiven Imin-Addition^[12,13], die hauptsächlich das *anti*-Addukt liefert, war die Verwendung des Zinnenolats^[14,15] (2.0 Äquiv.) in Gegenwart von zwei weiteren Äquivalenten Sn(OTf)₂; unter diesen Bedingungen epimerisierte das Hauptaddukt *anti*-**11a** langsam zu *syn*-**11a** (0 °C, 12 h, *anti*:*syn*-**11a** = 16:1; 0 °C, 24 h, *anti*:*syn*-**11a** = 1.8:1)^[16]. Die reduktive Entschwefelung des Hauptdiastereomers *anti*-**11a** wie auch die von *syn*-**11a** (3 Äquiv. Bu₃SnH, 0.3 Äquiv. Azobisisobutyronitril (AIBN), C₆H₆, 80 °C, 45 min, 89–95%) zu **12** (X^c =



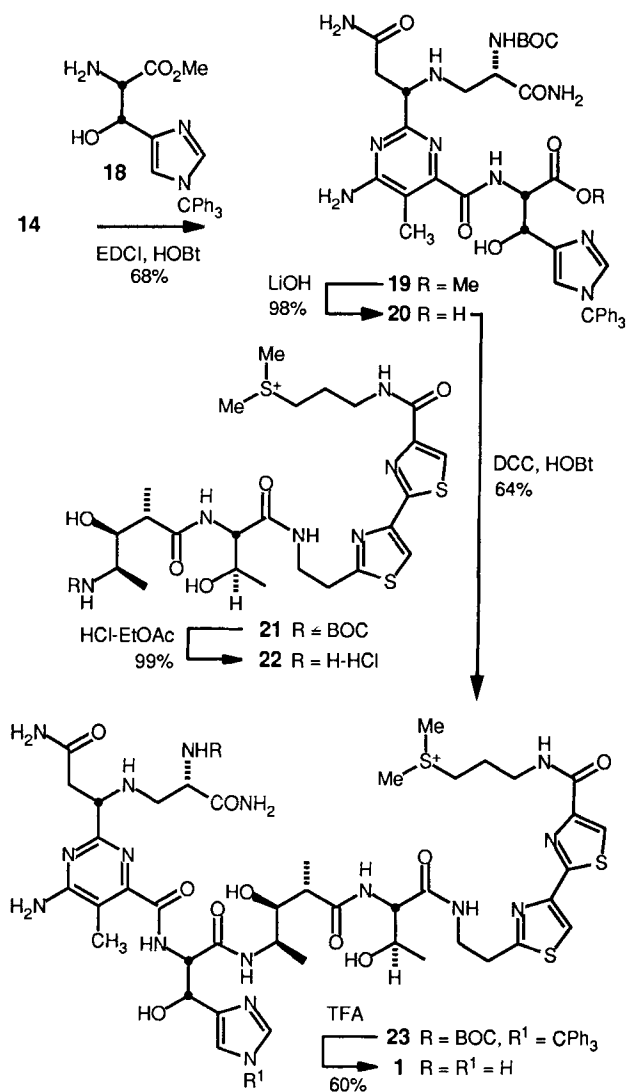
Schema 1. Synthese von (–)-Pyrimidoblamsäure.

Oxazolidinyl) und anschließende Aminolyse (16% NH₃-EtOH, 0 °C, 1 h, 80–85%) führte zu **13**; [α]_D²⁵ –10.8 (*c* = 0.36 in EtOH) [Lit.^[7e]; [α]_D²⁵ –7.5 (*c* = 1.0 in EtOH)]. Hydrolyse des Ethylesters **13** (1.5 Äquiv. LiOH, THF/H₂O/MeOH 3:1:1, 0 °C, 1 h, 90–95%) ergab das gut charakterisierte *N*^α-*tert*-Butyloxycarbonyl(BOC)-Derivat von (–)-Pyrimidoblamsäure **14**, [α]_D²⁵ –35.6 (*c* = 0.8 in H₂O), dessen säurekatalysierte Deblockierung (3 *N* HCl/EtOAc, 25 °C, 1 h, 100%) (–)-Pyrimidoblamsäure **2**, [α]_D²⁵ –26.7 (*c* = 0.12 in H₂O), lieferte. Die Anwendung dieser Reaktionssequenz auf das Nebendiastereomer **11b** (*anti*:*syn* > 20:1) führte zu **15–17** und *epi*-(+)-Pyrimidoblamsäure, [α]_D²⁵ +20.1 (*c* = 0.11 in H₂O).

Die direkte Verknüpfung von **14** mit *erythro*-*N*^α-Triphenylmethyl-β-hydroxy-L-histidinmethylester **18**^[17] zu **19** (1.05 Äquiv. 1-Ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]carbodiimidhydrochlorid (EDCI), 1.0 Äquiv. Hydroxybenzotriazol (HOBt), THF/DMF 2:1, 25 °C, 55 h, 68%) gelang ohne Blockieren der primären oder sekundären Aminogruppe in **14** (Schema 2). Hydrolyse des Methylesters (1.5 Äquiv.

[*] Prof. D. L. Boger, R. F. Menezes, T. Honda
Department of Chemistry, The Scripps Research Institute
10666 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (CA42056) gefördert. Wir danken Q. Dang für die Synthese von **7** (siehe Lit. [6]) und Dr. T. Doyle von Bristol-Myers Squibb für Bleoxanproben, aus denen authentisches Bleomycin A₂ und Deglycobleomycin A₂ erhalten wurden.



Schema 2. Synthese von Deglycobleomycin A₂.

LiOH, THF/CH₃OH/H₂O 3:1:1; 0 °C, 1.5 h, 98 %) zu **20** und anschließende direkte Verknüpfung mit synthetisch hergestelltem Tetrapeptid **S 22**^[17] zu **23**^[18] (3 Äquiv. Dicyclohexylcarbodiimid (DDC), 1.0 Äquiv. HOBT, 2.5 Äquiv. NaHCO₃, DMF, 25 °C, 72 h, 64 %) verlief ohne Einführung weiterer Schutzgruppen. Die abschließende Deblockierung von **23** (Trifluoressigsäure (TFA), 25 °C, 45 min, 60 %) ergab Deglycobleomycin A₂ **1**^[18], das nach den Ergebnissen von ¹H-NMR- und IR-Spektroskopie sowie normaler und hochauflösender Massenspektrometrie, aber auch von Dünnschichtchromatographie und HPLC mit authentischem Material^[19] identisch war.

Eingegangen am 15. Oktober 1992 [Z 5629]

- [1] M. Ohno, M. Otsuka in *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics* (Hrsg.: G. Lukacs, M. Ohno), Springer, New York, **1990**, S. 387.
- [2] T. Takita, Y. Umezawa, S. Saito, H. Morishima, H. Naganawa, H. Umezawa, T. Tsuchiya, T. Miyake, S. Kageyama, S. Umezawa, Y. Muraoka, M. Suzuki, O. Otsuka, M. Narita, S. Kobayashi, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 521; Y. Aoyagi, K. Katano, H. Suguna, J. Primeau, L.-H. Chang, S. M. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5537; T. Takita, Y. Umezawa, S. Saito, H. Morishima, H. Umezawa, Y. Muraoka, M. Suzuki, M. Otsuka, S. Kobayashi, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 671; S. Saito, Y. Umezawa, H. Morishima, T. Takita, H. Umezawa, M. Narita, M. Otsuka, S. Kobayashi, M. Ohno, *ibid.* **1982**, 23, 529; Y. Aoyagi, H. Suguna, N. Murugesan, G. M. Ehrenfeld, L.-H. Chang, T. Ohgi, M. S. Shekhani, M. P. Kirkup, S. M. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5237.
- [3] H. Umezawa, *Pure Appl. Chem.* **1971**, 28, 665.

- [4] H. Umezawa, T. Takita, S. Saito, Y. Muraoka, K. Takahashi, H. Ekimoto, S. Minamide, K. Nishikawa, T. Fukuoka, T. Nakatani, A. Fujii, A. Matsuda in *Bleomycin Chemotherapy* (Hrsg.: B. I. Sikic, M. Rozenweig, S. K. Carter), Academic Press, Orlando, FL, USA, **1985**, S. 289.
- [5] T. Owa, A. Haupt, M. Otsuka, S. Kobayashi, N. Tomioka, A. Itai, M. Ohno, T. Shiraki, M. Uesugi, Y. Sugura, K. Maeda, *Tetrahedron* **1992**, 48, 1193; B. J. Carter, K. S. Reddy, S. M. Hecht, *ibid.* **1991**, 47, 2463; D. L. Boger, R. F. Menezes, Q. Dang, W. Yang, *BioMed. Chem. Lett.* **1992**, 2, 261.
- [6] D. L. Boger, R. F. Menezes, Q. Dang, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4333.
- [7] Strukturbestimmung von Pyrimidoblastamsäure: a) T. Yoshioka, Y. Muraoka, T. Takita, K. Maeda, H. Umezawa, *J. Antibiot.* **1972**, 25, 625; Synthese: b) Y. Umezawa, H. Morishima, S. Saito, T. Takita, H. Umezawa, S. Kobayashi, M. Otsuka, M. Narita, M. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6630; c) M. Otsuka, M. Narita, M. Yoshida, S. Kobayashi, M. Ohno, Y. Umezawa, H. Morishima, S. Saito, T. Takita, H. Umezawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 520; d) H. Arai, W. K. Hagmann, H. Suguna, S. M. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6631; e) Y. Aoyagi, M. S. Chorghade, A. A. Padmapriya, H. Suguna, S. M. Hecht, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6291.
- [8] D. L. Boger, S. M. Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, San Diego, CA, USA, **1987**.
- [9] E. Ott, *Chem. Ber.* **1919**, 52, 656; C. Grundmann, G. Weisse, S. Seide, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1952**, 577, 77.
- [10] D. L. Boger, Q. Dang, *Tetrahedron* **1988**, 44, 3379; D. L. Boger, Q. Dang, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1631.
- [11] D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737; D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *ibid.* **1981**, 103, 2127.
- [12] M. Otsuka, M. Yoshida, S. Kobayashi, M. Ohno, Y. Umezawa, H. Morishima, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2109.
- [13] D. J. Hart, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1447.
- [14] Y. Nagao, W.-M. Dai, M. Ochiai, S. Tsukagoshi, E. Fujita, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1148; T. Yamada, H. Suzuki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1987**, 293, 1986, 915.
- [15] Das Zinnenolat **10** erwies sich als wirksamer als das Titanenolat (TiCl₄, 20–30 % Ausbeute, **11a**:**11b** = 9:1) und ergab die gleichen Produkte mit ähnlicher Diastereoselektivität. Das Di-*n*-butylboronylenolat war unwirksam.
- [16] Die Isomere *anti*-**11a** und *syn*-**11a** wurden durch ihre unabhängige Umsetzung zu **12** korreliert, die absolute Konfiguration am neu entstandenen Asymmetriezentrum wurde durch die Umsetzung von **12** zu natürlich vorkommender (–)-Pyrimidoblastamsäure **2** wie auch durch den Einbau in Deglycobleomycin A₂ bestimmt. Die Zuordnung der relativen Konfigurationen von *anti*-**11a** und *syn*-**11a** erfolgte durch ihre unabhängige Umsetzung zum Cyclocarbamat, das durch NaBH₄-Reduktion des Acyloxazolidinons zum primären Alkohol und anschließende Reaktion mit Phosgen entsteht. Die axiale und die äquatoriale Anordnung des Thiomethylsubstituenten wurde über ¹H-NMR-Kopplungskonstanten, Halbwertsbreiten und 2D-¹H-¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt. Die Epimerisierung von *anti*-**11a** zu *syn*-**11a** geschieht an dem MeS-tragenden C-Atom.
- [17] D. L. Boger, R. F. Menezes, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4331.
- [18] **12**: [α]_D²⁵ –19.3 (c = 0.29, CHCl₃), Fp = 122–124 °C (EtOAc-Hexan); **13**: [α]_D²⁵ –10.8 (c = 0.36, EtOH), Fp = 157–159 °C (iPrOH-Hexan), Lit. [7e]: [α]_D²⁵ –7.5 (c = 1.0, EtOH), Fp = 159–162 °C (iPrOH); **14**: [α]_D²⁵ –35.6 (c = 0.8, H₂O), Fp = 220–222 °C (EtOH-Hexan), Lit. [7b]: –32.8 (c = 0.75, H₂O), Fp = 223–225 °C (EtOH), Lit. [7e]: [α]_D²⁵ –33.6, Fp = 220–222 °C; (–)-Pyrimidoblastamsäure **2**: [α]_D²⁵ –26.7 (c = 0.12, H₂O); **15**: [α]_D²⁵ –1.1 (c = 0.2, CHCl₃), Fp = 121–123 °C (EtOAc-Hexan); **16**: [α]_D²⁵ +37.7 (c = 0.6, EtOH), Fp = 69–72 °C (iPrOH-Hexan), Lit. [7e]: [α]_D²⁵ +14.8 (c = 1.0, EtOH), Fp = 64–66 °C (iPrOH); **17**: [α]_D²⁵ +20.8 (c = 0.4, H₂O), Fp = 221–223 °C (EtOH-Hexan), Lit. [7e]: [α]_D²⁵ +20.8 (c = 0.65, H₂O), Fp = 221 °C (EtOH); *epi*-(+)-Pyrimidoblastamsäure: [α]_D²⁵ +20.1 (c = 0.1, H₂O); **19**: [α]_D²⁵ +18.3 (c = 0.08, CH₃OH); **20**: [α]_D²⁵ –12.5 (c = 0.07, CH₃OH); **23**: [α]_D²⁵ –21 (c = 0.03, CH₃OH).
- [19] D. L. Boger, R. F. Menezes, W. Yang, *BioMed. Chem. Lett.* **1992**, 2, 959.

S-glycosylierte Cyclopeptide**

Von Manfred Gerz, Hans Matter und Horst Kessler*

Die immense biologische Bedeutung natürlicher Glycopeptide^[1–3] legt den Gedanken nahe, Modifikationen derselben zu pharmazeutischen Zwecken einzusetzen. Ein Ziel

* Prof. Dr. H. Kessler, Dr. M. Gerz, Dr. H. Matter
Organisch-chemisches Institut der Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, W-8046 Garching

** Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.