

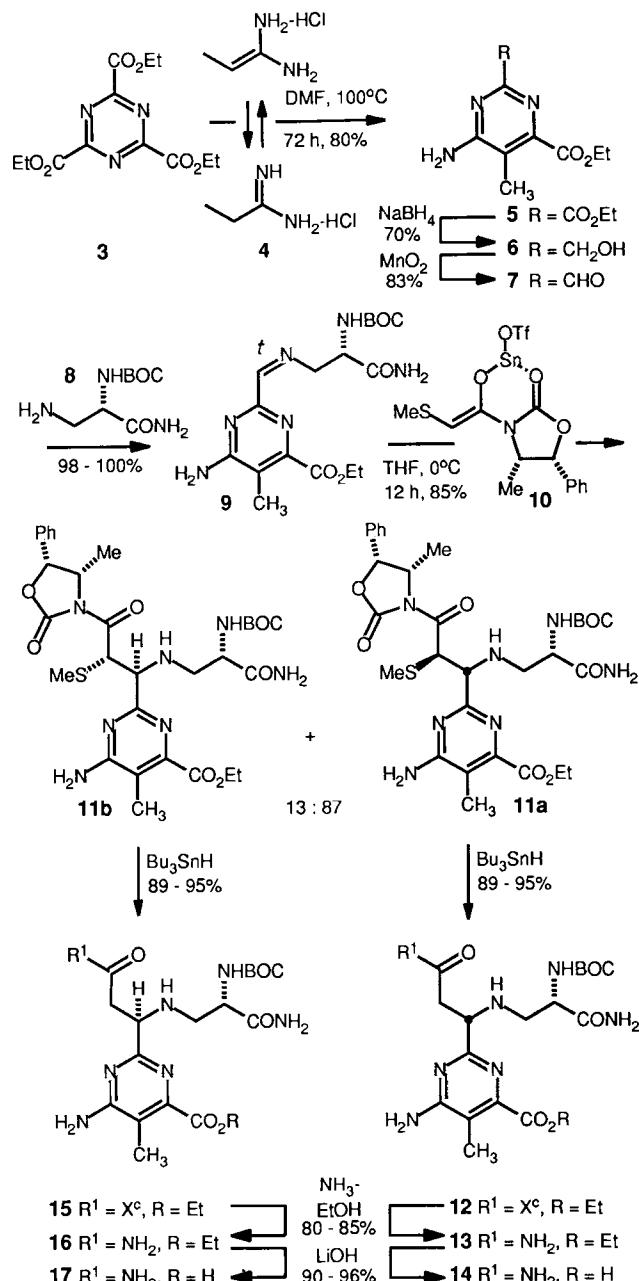
# Totalsynthese von (–)-Pyrimidoblamsäure und Deglycobleomycin A<sub>2</sub> \*\*

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

Die Bleomycine sind klinisch verwendbare Glycopeptid-Cytostatika/Antibiotika, deren Wirkung vermutlich auf der metallabhangigen oxidativen Spaltung doppelsträngiger DNA beruht<sup>[1]</sup>. Bleoxan, ein klinisch genutztes Antitumormittel, stammt aus natürlichen Quellen und ist daher ein Gemisch von Bleomycinen, in dem Bleomycin A<sub>2</sub> (70 %) und Bleomycin B<sub>2</sub> (20 %) die Hauptbestandteile sind. Demzufolge waren Bleomycin A<sub>2</sub><sup>[2]</sup>, seine natürlich vorkommenden Derivate<sup>[3]</sup>, Abbauprodukte und halbsynthetische Verbindungen<sup>[4]</sup> wie auch die synthetischen Analoga<sup>[5, 6]</sup> Gegenstand umfangreicher Untersuchungen. Wir berichten hier über die effiziente, diastereokontrollierte Totalsynthese von (–)-Pyrimidoblamsäure **2**<sup>[7]</sup> und Deglycobleomycin A<sub>2</sub> **1**<sup>[2]</sup> 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<sup>[8]</sup> von 2,4,6-Tris(ethoxycarbonyl)-1,3,5-triazin **3**<sup>[9]</sup> mit Propionamidin-Hydrochlorid **4** sowie eine diastereoselektive Imin-Additionsreaktionen, durch die erstmals die steuerekontrollierte 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)<sup>[10]</sup>. 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 leicht zugänglichen und elektronisch reaktiveren Ethoxycarbonylgruppe an C-2 in **5** (1.0 Äquiv. NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 5 °C, 150 h, 70 %) ergab **6**<sup>[6, 10]</sup>. Oxidation von **6** (10 Äquiv. MnO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 84 °C, 3 h, 83 %) und anschließende Konensation des Produkts **7** mit **8**<sup>[6, 10]</sup> (10 Gew.-Äquiv. Molekularsieb 4 Å, CH<sub>3</sub>CN, 25 °C, 6 h, 98–100 %) führte zu **9**.

Die Addition des Zinn-(Z)-enolats **10**, das durch Umsetzung des entsprechenden Oxazolidinons<sup>[11]</sup> (1 Äquiv., THF, –20 °C, 1 h) mit *i*Pr<sub>2</sub>NEt (2.2 Äquiv.) und Sn(OTf)<sub>2</sub> (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<sup>[12, 13]</sup>, die hauptsächlich das *anti*-Addukt liefert, war die Verwendung des Zinnenolats<sup>[14, 15]</sup> (2.0 Äquiv.) in Gegenwart von zwei weiteren Äquivalenten Sn(OTf)<sub>2</sub>; 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)<sup>[16]</sup>. Die reduktive Entschwefelung des Hauptdiastereomers *anti*-**11a** wie auch die von *syn*-**11a** (3 Äquiv. Bu<sub>3</sub>SnH, 0.3 Äquiv. Azobisisobutyronitril (AIBN), C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 80 °C, 45 min, 89–95 %) zu **12** (X<sup>c</sup> =



Schema 1. Synthese von (–)-Pyrimidoblamsäure.

Oxazolidinyl) und anschließende Aminolyse (16 % NH<sub>3</sub>-EtOH, 0 °C, 1 h, 80–85 %) führte zu **13**;  $[\alpha]_D^{25} - 10.8$  (*c* = 0.36 in EtOH) [Lit.<sup>[7c]</sup>:  $[\alpha]_D^{25} - 7.5$  (*c* = 1.0 in EtOH)].

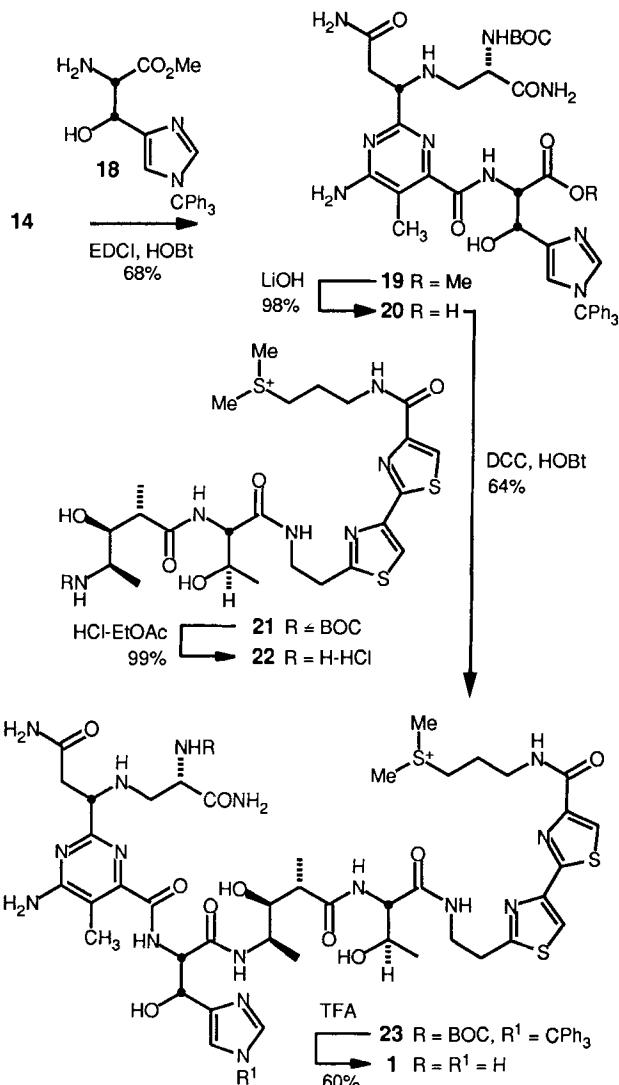
Hydrolyse des Ethylesters **13** (1.5 Äquiv. LiOH, THF/H<sub>2</sub>O/MeOH 3:1:1, 0 °C, 1 h, 90–95 %) ergab das gut charakterisierte *N*<sup>a</sup>-*tert*-Butyloxycarbonyl (BOC)-Derivat von (–)-Pyrimidoblamsäure **14**,  $[\alpha]_D^{25} - 35.6$  (*c* = 0.8 in H<sub>2</sub>O), dessen säurekatalysierte Deblockierung (3 N HCl/EtOAc, 25 °C, 1 h, 100 %) (–)-Pyrimidoblamsäure **2**,  $[\alpha]_D^{25} - 26.7$  (*c* = 0.12 in H<sub>2</sub>O), lieferte. Die Anwendung dieser Reaktionssequenz auf das Nebendiastereomer **11b** (*anti*:*syn* > 20:1) führte zu **15**–**17** und *epi*-(+)-Pyrimidoblamsäure,  $[\alpha]_D^{25} + 20.1$  (*c* = 0.11 in H<sub>2</sub>O).

Die direkte Verknüpfung von **14** mit *erythro*-*N*<sup>a</sup>-Triphenylmethyl-β-hydroxy-L-histidinmethylester **18**<sup>[17]</sup> zu **19** (1.05 Äquiv. 1-Ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]carbodiimid-hydrochlorid (EDCI), 1.0 Äquiv. Hydroxybenztriazol (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 92307 (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 A<sub>2</sub> und Deglycobleomycin A<sub>2</sub> erhalten wurden.



Schema 2. Synthese von Deglycobleomycin A<sub>2</sub>.

LiOH, THF/CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O 3:1:1; 0 °C, 1.5 h, 98%) zu **20** und anschließende direkte Verknüpfung mit synthetisch hergestelltem Tetrapeptid S **22**<sup>[17]</sup> zu **23**<sup>[18]</sup> (3 Äquiv. Dicyclohexylcarbodiimid (DDC), 1.0 Äquiv. HOBT, 2.5 Äquiv. NaHCO<sub>3</sub>, 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 A<sub>2</sub> **1**<sup>[18]</sup>, das nach den Ergebnissen von <sup>1</sup>H-NMR- und IR-Spektroskopie sowie normaler und hochauflösender Massenspektrometrie, aber auch von Dünnschichtchromatographie und HPLC mit authentischem Material<sup>[19]</sup> 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 *Bloemycin Chemotherapy* (Hrsg.: B. I. Sikic, M. Rosenweig, 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. Sugiyra, 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 Pyrimidoblaumsäure: 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 Zinzenolat **10** erwies sich als wirksamer als das Titanenolat (TiCl<sub>4</sub>, 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 (–)-Pyrimidoblaumsäure **2** wie auch durch den Einbau in Deglycobleomycin A<sub>2</sub> bestimmt. Die Zuordnung der relativen Konfigurationen von *anti*-**11a** und *syn*-**11a** erfolgte durch ihre unabhängige Umsetzung zum Cyclocarbamat, das durch NaBH<sub>4</sub>-Reduktion des Acyloxazolidinons zum primären Alkohol und anschließende Reaktion mit Phosgen entsteht. Die axiale und die äquatoriale Anordnung des Thiomethylsubstituenten wurde über <sup>1</sup>H-NMR-Kopplungskonstanten, Halbwertsbreiten und 2D-<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-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**:  $[\alpha]_D^{25} - 19.3$  ( $c = 0.29$ , CHCl<sub>3</sub>), Fp = 122–124 °C (EtOAc-Hexan); **13**:  $[\alpha]_D^{25} - 10.8$  ( $c = 0.36$ , EtOH), Fp = 157–159 °C (iPrOH-Hexan), Lit. [7e]:  $[\alpha]_D^{25} - 7.5$  ( $c = 1.0$ , EtOH), Fp = 159–162 °C (iPrOH); **14**:  $[\alpha]_D^{25} - 35.6$  ( $c = 0.8$ , H<sub>2</sub>O), Fp = 220–222 °C (EtOH-Hexan), Lit. [7b]:  $-32.8$  ( $c = 0.75$ , H<sub>2</sub>O), Fp = 223–225 °C (EtOH), Lit. [7e]:  $[\alpha]_D^{25} - 33.6$ , Fp = 220–222 °C; (–)-Pyrimidoblaumsäure **2**:  $[\alpha]_D^{25} - 26.7$  ( $c = 0.12$ , H<sub>2</sub>O); **15**:  $[\alpha]_D^{25} - 1.1$  ( $c = 0.2$ , CHCl<sub>3</sub>), Fp = 121–123 °C (EtOAc-Hexan); **16**:  $[\alpha]_D^{25} + 37.7$  ( $c = 0.6$ , EtOH), Fp = 69–72 °C (iPrOH-Hexan), Lit. [7e]:  $[\alpha]_D^{25} + 14.8$  ( $c = 1.0$ , EtOH), Fp = 64–66 °C (iPrOH); **17**:  $[\alpha]_D^{25} + 20.8$  ( $c = 0.4$ , H<sub>2</sub>O), Fp = 221–223 °C (EtOH-Hexan), Lit. [7e]:  $[\alpha]_D^{25} + 20.8$  ( $c = 0.65$ , H<sub>2</sub>O), Fp = 221 °C (EtOH); *epi*(+)-Pyrimidoblaumsäure:  $[\alpha]_D^{25} + 20.1$  ( $c = 0.1$ , H<sub>2</sub>O); **19**:  $[\alpha]_D^{25} + 18.3$  ( $c = 0.08$ , CH<sub>3</sub>OH); **20**:  $[\alpha]_D^{25} - 12.5$  ( $c = 0.07$ , CH<sub>3</sub>OH); **23**:  $[\alpha]_D^{25} - 21$  ( $c = 0.03$ , CH<sub>3</sub>OH).
- [19] D. L. Boger, R. F. Menezes, W. Yang, *BioMed. Chem. Lett.* 1992, 2, 959.

## S-glycosyierte Cyclopeptide \*\*

Von Manfred Gerz, Hans Matter und Horst Kessler \*

Die immense biologische Bedeutung natürlicher Glycopeptide<sup>[1–3]</sup> 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.