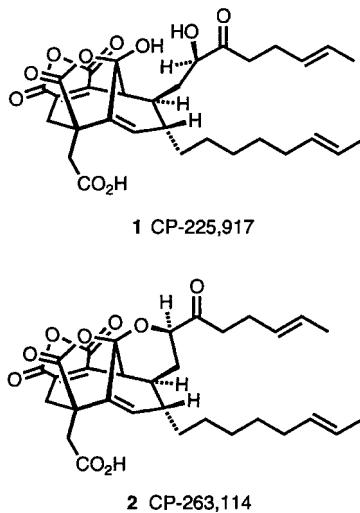


Synthese des bicyclischen Gerüstes von CP-225,917 und CP-263,114 durch intramolekulare Diels-Alder-Reaktion**

Kyriacos Costa Nicolaou,* Michael W. Härter,
Lee Boulton und Bernd Jandeleit

CP-225,917 **1** und CP-263,114 **2**, die kürzlich von einer Pfizer-Forschungsgruppe^[1, 2] aus einem nicht bestimmten Pilz isoliert wurden, sind zwei Naturstoffe mit ungewöhnlicher Struktur.



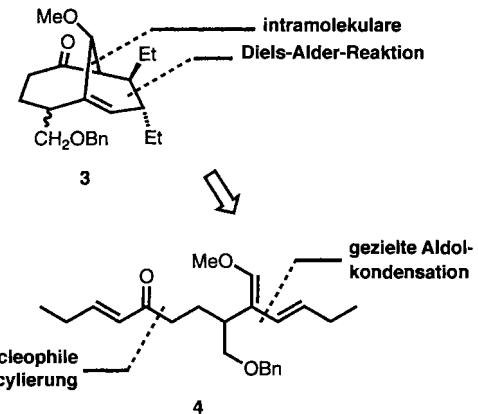
z. B. zur Senkung des Cholesterinspiegels^[5] und zur Chemotherapie bei Krebs.^[5, 6] Auch ihr vermutlicher Biosyntheseweg^[1, 2] und ihre Wirkungsweise machen diese Substanzen zu reizvollen Zielverbindungen für die chemische Synthese, da sie Beiträge sowohl für die Biologie als auch für die Medizin liefern können. Wir berichten hier über einen Synthesezugang zum bicyclischen Gerüst dieser natürlich vorkommenden Verbindungen, der auf einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion beruht.^[7]

Eine Analyse der Strukturen von CP-225,917 **1** und CP-263,114 **2** ergab, daß ihr Kohlenstoffgerüst auf die Modellverbindung **3** reduziert werden kann (Schema 1), die das bicyclische Gerüst der Zielverbindungen, Ankergruppen zum Einfügen der verbleibenden funktionellen Gruppen sowie Ethylgruppen statt der vollständigen Seitenketten enthält. Wendet man eine Retro-Diels-Alder-Reaktion auf **3** an, so erhält man das offenkettige Trien **4** als mögliche Vorläuferverbindung (Schema 1). Da die absolute Konfiguration von **1** und **2** nicht bekannt ist, wurde sie in dieser Phase des Projektes nicht berücksichtigt. Die Synthese des Triens **4** gemäß der strategischen Bindungsbrüche in Schema 1 beinhaltete eine nucleophile Acylierung^[8] und nachfolgende gezielte Aldolkondensation.^[9]

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. M. W. Härter, Dr. L. Boulton, Dr. B. Jandeleit
Department of Chemistry and
The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Telefax: Int. + 619/784-2469

Weitere Adresse:
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

[**] Die vorliegende Arbeit wurde unterstützt vom Skaggs Institute for Chemical Biology und den National Institutes of Health (USA). M. W. H. und B. J. danken der BASF AG und der Studienstiftung des Deutschen Volkes für Postdoktoranden-Stipendien.



Schema 1. Modellverbindung **3** und retrosynthetische Analyse.

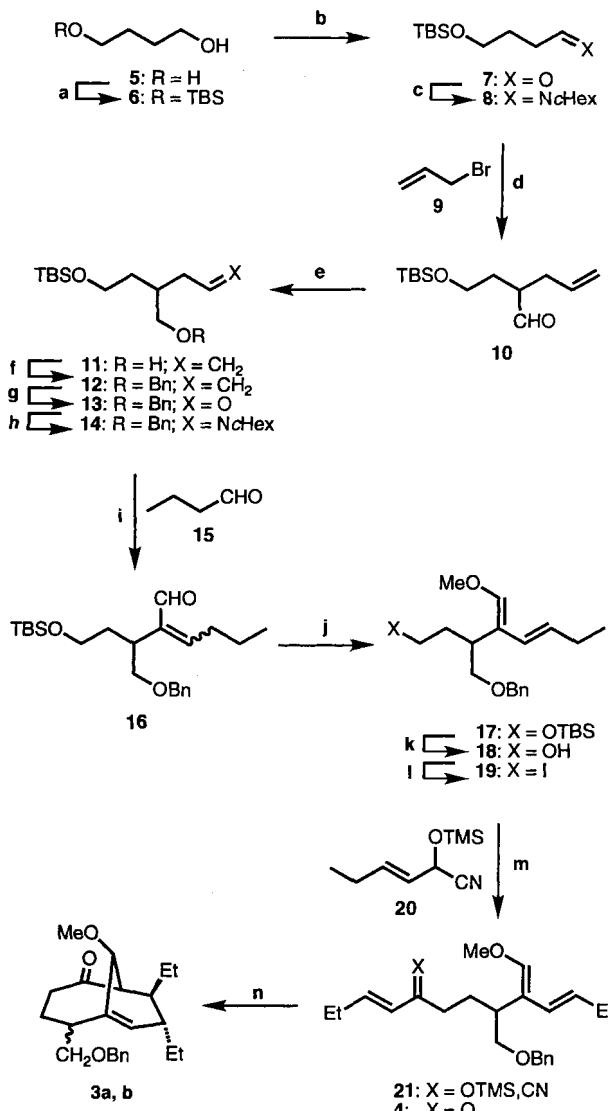
In Schema 2 ist die Synthese der bicyclischen Modellverbindung **3a, b** aus 1,4-Butandiol **5** dargestellt. Die selektive Monosilylierung von **5** mit NaH und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl) in THF ergab in 90 % Ausbeute den Hydroxysilylether **6**, der mit SO_3 -Pyridin/DMSO/Et₃N glatt zum Aldehyd **7** oxidiert wurde. Die Alkylierung von **7** über das *N*-Cyclohexylimin **8** mit LDA und Allylbromid **9** lieferte **10**, das mit NaBH₄ in Methanol zum primären Alkohol **11** reduziert wurde (58 % Ausbeute aus **7**). Nach der Benzylierung von **11** wurde die endständige Doppelbindung durch Ozonolyse gespalten und der Aldehyd **13** nach Aufarbeitung mit Triphenylphosphoran in 84 % Aus-

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Daten von **4** und **3a, b** [10].

4: R_f 0.18 (Kieselgel, Hexan/Ether, 4/1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.32–7.22 (m, 5 H, Phenylgruppe), 6.81 (td, 1 H, J_1 = 9.50, J_2 = 15.84 Hz, CH=CHCO), 6.08 (s, 1 H, MeOCH=C), 6.03 (dd, 1 H, J_1 = 1.50, J_2 = 16.00 Hz, CH=CHCO), 5.74 (d, 1 H, J = 15.59 Hz, =C(C)CH=CH), 5.55 (td, 1 H, J_1 = 5.70, J_2 = 15.50 Hz, =C(C)CH=CHCH₂), 4.48 und 4.49 (2s, 2 H, OCH₂Ph), 3.57 (m, 2 H, C(H)C-CH₂OBn), 3.54 (s, 3 H, OCH₃), 2.90 (m, 1 H, =C(C)C(C)CH₂OBn), 2.49 (m, 2 H, C(O)CH₂CH₂), 2.19 (d vom pseudo-quint., 2 H, J_1 = 1.50, J_2 = 6.5 Hz, H₃CCH₂CH=CHCO), 2.04 (pseudo-quint., 2 H, J = 6.88 Hz, =C(C)CH=CHCH₂CH₃), 1.93 und 1.83 (2 m, 2 H, C(O)CH₂CH₂CH(C)), 1.03 (t, 3 H, J = 7.42 Hz, CH₂CH₃), 0.95 (t, 3 H, J = 7.44 Hz, CH₂CH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 201.1, 148.1, 147.6, 138.8, 129.4, 128.1, 128.0, 127.5, 127.2, 126.7, 126.7, 117.9, 72.7, 72.6, 59.8, 38.2, 36.8, 26.1, 25.4, 24.4, 14.0, 12.2; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3027, 2962, 2872, 1669, 1630, 1455, 1364, 1230, 1114, 978, 740, 699 cm⁻¹; HRMS (FAB): ber. für C₂₃H₃₂O₃Na [M+Na⁺]: 379.2249, gef.: 379.2243.

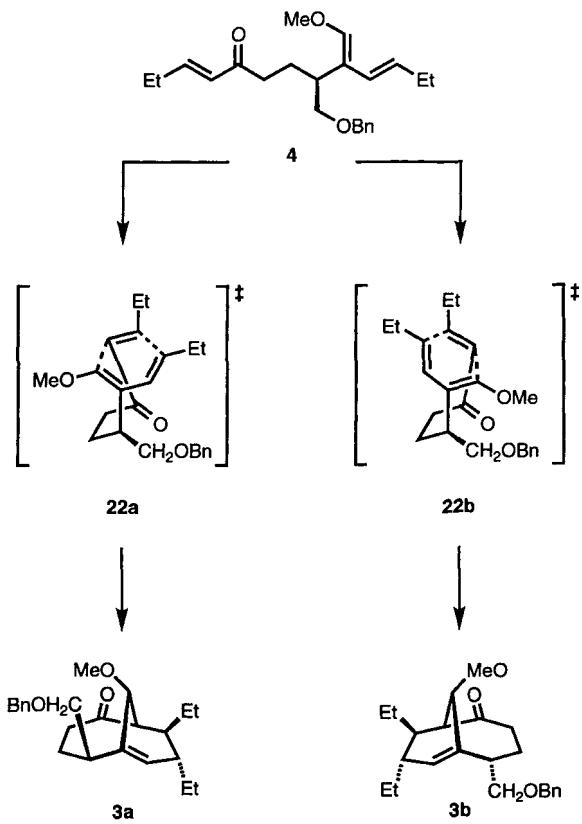
3a, b (Hauptisomer): R_f 0.25 (Kieselgel, Hexan/Aceton, 94/6); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.33–7.23 (m, 5 H, Phenylgruppe), 5.59 (dd, 1 H, J_1 = 2.00, J_2 = 4.00 Hz, C(C)=CHCH(C)), 4.54 (s, 2 H, OCH₂Ph), 3.90 (dd, 1 H, J_1 = 2.00, J_2 = 4.00 Hz, H₃COCH(C)), 3.82 (dd, 1 H, J_1 = 7.75, J_2 = 9.25 Hz, CH(C)CH₂OBn), 3.59 (dd, 1 H, J_1 = 6.75, J_2 = 9.25 Hz, CH(C)CH₂OBn), 3.25 (s, 3 H, OCH₃), 2.85 (dd, 1 H, J_1 = 2.00, J_2 = 4.00 Hz, Brückenkopf-Proton), 2.80 (pseudo-quint., 1 H, J = 8.17 Hz, CH₂CH(C)CH₂OBn), 2.34 (m, 2 H, CH₂O), 1.83 (m, 2 H), 1.75–1.58 (m, 3 H), 1.33–1.18 (m, 3 H), 0.97 (t, 3 H, J = 7.25 Hz, CH₂CH₃), 0.95 (t, 3 H, J = 7.50 Hz, CH₂CH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 214.2, 141.3, 138.7, 132.4, 128.3, 127.6, 127.4, 80.3, 72.9, 72.6, 58.5, 57.0, 48.2, 46.2, 41.3, 40.1, 26.6, 26.1, 25.5, 12.1, 11.3; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2958, 2945, 2869, 1691, 1457, 1383, 1317, 1257, 1204, 1112, 739, 698 cm⁻¹; HRMS (FAB): ber. für C₂₃H₃₂O₃ [M+H⁺]: 357.2429, gef.: 357.2423.

3a, b (Nebenisomer): R_f 0.28 (Kieselgel, Hexan/Aceton, 94/6); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.33–7.24 (m, 5 H, Phenylgruppe), 5.26 (pseudo-tripl., 1 H, J = 2.24 Hz, C(C)=CHCH(C)), 4.54 und 4.53 (2s, 2 H, OCH₂Ph), 3.66 (pseudo-tripl., 1 H, J = 2.25 Hz, H₃COCH(C)), 3.59 (dd, 1 H, J_1 = 7.00, J_2 = 9.00 Hz, CH(C)CH₂OBn), 3.46 (dd, 1 H, J_1 = 6.25, J_2 = 9.25 Hz, CH(C)CH₂OBn), 3.43 (s, 3 H, OCH₃), 3.12 (m, 2 H), 2.48 (d, 1 H, J = 2.00 Hz), 2.22 (m, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 1.73 (m, 1 H), 1.54 (m, 2 H), 1.47 (m, 1 H), 1.34–1.05 (m, 3 H), 0.98 (t, 3 H, J = 7.50 Hz, CH₂CH₃), 0.90 (t, 3 H, J = 7.50 Hz, CH₂CH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 215.0, 146.8, 138.4, 128.4, 127.6, 125.3, 78.3, 73.2, 71.1, 57.5, 57.2, 44.4, 41.9, 41.7, 37.5, 36.3, 26.3, 25.7, 12.4; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3030, 2928, 2858, 1696, 1456, 1380, 1321, 1210, 1112, 1025, 914, 738, 698 cm⁻¹; HRMS (FAB): ber. für C₂₃H₃₂O₃Na [M+Na⁺]: 379.2237, gef.: 379.2237.



Methylierung von **16** mit Dimethylsulfat in Gegenwart von KH und HMPA führte glatt zu **17** als einzigem Isomer. Desilylierung von **17** mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in wäßrigem THF ergab den Alkohol **18**, der mit I₂/Ph₃P/Imidazol in 78% Ausbeute in das Iodid **19** überführt wurde. Die anschließende Reaktion von **19** mit dem lithiierten, TMS-geschützten Cyanhydrin **20**,^[8] gefolgt von einer Umsetzung mit TBAF in wäßrigem THF, lieferte über die Zwischenverbindung **21** das Trien **4** in 86% Gesamtausbeute.

Zwar war das Trien **4** unter thermischen Bedingungen (Toluol, mehrere Stunden bei 110 °C) reaktionsträge, doch ging es die gewünschte Diels-Alder-Reaktion in Gegenwart von Me₂AlCl in CH₂Cl₂ schon bei -10 °C ein. Das erhaltene Isomergemisch des Cycloaddukts **3a, b** konnte chromatographisch getrennt werden (Kieselgel, 6% Aceton in Hexan). Die Komponenten **3a** und **b** (*R*_f 0.25, 66% Ausbeute bzw. *R*_f 0.28, 20% Ausbeute, Konfiguration nicht aufgeklärt) werden wahrscheinlich über die beiden bevorzugten Übergangszustände **22a** und **b** (Schema 3) gebildet. Eine Variation der Substituenten am Ge-



Schema 3. Bevorzugte Diels-Alder-Übergangszustände **22a** und **b**, die zu **3a** bzw. **b** führen. (Es wurde ein racemisches Gemisch verwendet. Nur jeweils ein Enantiomer ist dargestellt.)

rüst von **4**, der Reaktionsbedingungen sowie des Katalysators sollten zu einer erhöhten Stereoselektivität der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion führen, wie es für eine Totalsynthese der Zielverbindungen wünschenswert wäre.

Die beschriebene Synthese zeigt eine mögliche Strategie für die Totalsynthese von CP-225,917 **1** und CP-263,114 **2** auf und eröffnet den Weg für die Herstellung einfacherer Mimetika dieser Stoffklasse für biologische Studien.

Eingegangen am 23. Dezember 1996 [Z9930]

Stichworte: Bicyclen · Diels-Alder-Reaktionen · Naturstoffe · Synthesemethoden

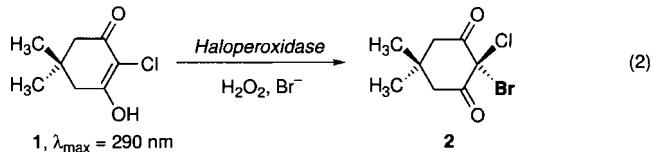
beute erhalten. Die Bildung des Imins von **13** durch Reaktion mit Cyclohexylamin in Benzol unter Zusatz von Molekularsieb, gefolgt von einer Deprotonierung, Kondensation mit *n*-Butanal **15** und sauer-wäßriger Aufarbeitung lieferte den Aldehyd **16** als Isomerengemisch (*E/Z* ca. 1/1) in 74% Gesamtausbeute. Die

- [1] T. T. Dabrah, H. J. Harwood, L. H. Huang, N. D. Jankovich, T. Kaneko, J.-C. Li, S. Lindsey, P. M. Moshier, T. A. Subashi, M. Therrien, P. C. Watts, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 1.
- [2] T. T. Dabrah, T. Kaneko, W. Massefski, Jr., E. B. Whipple, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1594. Wir danken Dr. T. Kaneko für einen Vorabdruck dieser Veröffentlichung.
- [3] G. Popják, W. S. Agnew, *Mol. Cell. Biochem.* **1979**, *27*, 97.
- [4] S. Clarke, *Annu. Rev. Biochem.* **1992**, *61*, 355.
- [5] J. L. Goldstein, M. S. Brown, *Nature* **1990**, *343*, 425.
- [6] J. E. Buss, J. C. Marsters, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 787.
- [7] Für Übersichtsartikel zur intramolekularen Diels-Alder-Reaktion siehe z. B.: a) E. Ciganek, *Org. Synth.* **1984**, *32*, 1; b) W. R. Roush in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 513; c) G. Helmchen in *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed., 1952-, Bd. E21c, **1995**, S. 2872; für die Herstellung von Bicyclo[4.3.1]dec-1(9)-en durch intramolekulare Diels-Alder-Reaktion siehe: d) K. J. Shea, S. Wise, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6519; e) *Tetrahedron Lett.* **1979**, *1011*; f) S. L. Gwaltney, S. T. Sakata, K. J. Shea, *ibid.* **1995**, 7177.
- [8] U. Hertenstein, S. Hüning, M. Öller, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 3783.
- [9] G. Wittig, H. Reiff, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 8; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 7.
- [10] Alle neuen Verbindungen wiesen zufriedenstellende spektroskopische sowie analytische Daten und/oder hochauflöste Massenspektren auf.

als mildem, billigem und umweltverträglichem Oxidans gearbeitet werden kann.

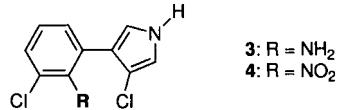
Bei den meisten Haloperoxidases ist an der in Gleichung (1) gezeigten Redoxreaktion ein Cofaktor beteiligt, und dessen Art kann zur Klassifizierung herangezogen werden. So unterscheidet man Häm-haltige und Vanadium-haltige Haloperoxidases sowie solche, die gar kein Metall enthalten. Als präparativ in Oxidationen einsetzbar haben sich von den metallhaltigen bislang nur Häm-Peroxidases bewährt, z. B. die Chloroperoxidase aus dem Pilz *Caldariomyces fumago*.^[14] Wenngleich die Ausbeuten und Enantioselektivitäten bei einigen Substraten sehr gut waren, steht einer breiten Anwendbarkeit die relativ geringe Stabilität dieses Enzyms (bezüglich Temperatur, organischen Co-Solventien, pH, H₂O₂) entgegen.

Vor etwa zehn Jahren wurden von der Arbeitsgruppe van Pee erstmals metallfreie Haloperoxidases bakteriellen Ursprungs beschrieben, nämlich die Chloroperoxidases aus *Pseudomonas pyrrocinia* (CPO-P)^[15] und aus *Streptomyces aureofaciens* Tü24 (CPO-T).^[16] Ihre Haloperoxidase-Aktivität wurde mit dem Monochlormedon-Assay nachgewiesen [Gl. (2)]: Bei diesem Test



wird photometrisch die Abnahme der Enolon-Absorption des Substrats 2-Chlormedon **1** bei $\lambda = 290$ nm als Folge seiner Umwandlung in **2** verfolgt.^[17] Weitere Arbeiten konnten die halogenierende Aktivität dieser Enzyme auch an natürlichen Substraten, z. B. bei der Biosynthese des Antimykotikums Pyrrolnitrin **4**, zeigen.^[5, 8] CPO-P/CPO-T führen in diesem Fall nicht nur die beiden Chloratome ein, sondern bewirken in Gegenwart von Wasserstoffperoxid auch die Oxidation der Aminogruppe des Vorläufers **3** zur Nitrogruppe von **4**.^[9]

CPO-P und CPO-T wurden als sehr stabile Enzyme beschrieben, was sie zu interessanten potentiellen Katalysatoren für präparative Anwendungen macht.^[5, 6] Zum Mechanismus der Oxidationskatalyse durch Häm- und Vanadium-haltige Haloperoxidases existieren relativ klare Vorstellungen,^[1-3] die Funktionsweise der metallfreien bakteriellen Enzyme war dagegen zu Beginn unserer Arbeiten völlig unklar. Ein Vorschlag, der auf der intermediären Bildung eines Methionin-Sulfoxids im aktiven Zentrum des Enzyms beruhte,^[10] ist nach dem Ergebnis einer Kristallstrukturanalyse der Bromoperoxidase A2 aus *Streptomyces aureofaciens* CATCC 10762^[11] wenig realistisch. Vielmehr hat die Kristallstrukturanalyse im aktiven Zentrum des Enzyms eine „katalytische Triade“ Ser-His-Asp nachgewiesen, was zu der Frage führte, wie diese Triade, die üblicherweise die Hydrolyse von Ester- und Amidbindungen katalysiert,^[12] die Aktivierung/Umsetzung von H₂O₂ katalysieren kann. Wir beschreiben hier erstens unsere Versuche zur präparativen Verwendung der Chloroperoxidases aus *Pseudomonas pyrrocinia* und *Streptomyces aureofaciens* als Oxidationskatalysatoren und zweitens Experimente zur Klärung des Katalysemechanismus sowie die daraus abgeleitete mechanistische Hypothese, die die experimentellen Befunde zu erklären vermag.

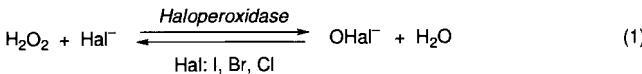


Metallfreie bakterielle Haloperoxidases als ungewöhnliche Hydrolasen: Aktivierung von H₂O₂ durch Bildung von Peressigsäure**

Martin Picard, Jürgen Gross, Ellen Lübbert, Sabine Tölzer, Susanne Krauss, Karl-Heinz van Pee und Albrecht Berkessel*

Professor Waldemar Adam zum 60. Geburtstag gewidmet

Haloperoxidases katalysieren die in Gleichung (1) gezeigte Umsetzung von Wasserstoffperoxid mit Chlorid-, Bromid- oder



Iodid-Ionen zu den entsprechenden Hypohalogeniten, die organische Substrate elektrophil halogenieren können und somit in der Biosynthese halogenierter Naturstoffe eine wichtige Rolle spielen.^[1-3] Haloperoxidases können aber auch die Sauerstoffübertragung von Wasserstoffperoxid auf organische Substrate wie Olefine und Thioether katalysieren.^[4] Aus diesem Grund interessiert diese Enzymklasse auch für präparative Anwendungen, z. B. die asymmetrische Epoxidierung prochiraler Olefine.^[4] Zusätzlich attraktiv ist, daß dabei mit Wasserstoffperoxid

[*] Prof. Dr. A. Berkessel,^[1+] Dipl.-Chem. M. Picard, Dr. J. Gross
Organisch-chemisches Institut der Universität
Im Neuenheimer Feld 270, D-69120 Heidelberg
Telefax: Int. + 6221/54-4205
E-mail: g27@ix.urz.uni-heidelberg.de

Dipl.-Chem. E. Lübbert, Dipl.-Lebensmittelchem. S. Tölzer,
Prof. Dr. K.-H. van Pee
Institut für Biochemie der Technischen Universität
Mommsenstraße 13, D-01069 Dresden

S. Krauss
Institut für Mikrobiologie der Universität Hohenheim
Garbenstraße 30, D-70593 Stuttgart

[+] Neue Anschrift: Institut für Organische Chemie der Universität, Greinstraße 4, D-50939 Köln
Telefax: Int. + 221/470-5102
E-mail: berkessel@uni-koeln.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, von der Max-Bucher-Forschungsstiftung und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.