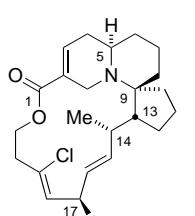


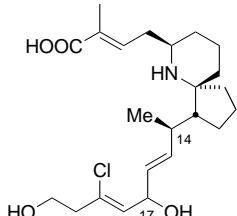
Totalsynthese von (+)-Halichlorin, einem Inhibitor der Expression von VCAM-1**

Dirk Trauner, Jacob B. Schwarz und Samuel J. Danishefsky*

VCAM-1 (=Vascular Cell Adhesion Molecule-1), ein Mitglied der Immunglobulin-Superfamilie, reguliert die Migration bestimmter Leukocyten in entzündetes Gewebe.^[1] Da die Infiltration von Leukocyten bei vielen entzündlichen und allergischen Prozessen, z.B. Asthma oder Arteriosklerose, eine zentrale Rolle spielt, eignet sich VCAM-1 möglicherweise als Target für die Entwicklung neuer entzündungshemmender Wirkstoffe. Grundsätzlich sollte sich die Inhibition von VCAM-1 auf die Leukocyten-Migration auswirken. Daher wäre eine Substanz, die die Expression von VCAM-1 spezifisch inhibiert, von besonderem Interesse. Auf der Suche nach bioaktiven marinischen Naturstoffen isolierten Uemura et al. aus dem Meeresschwamm *Halichondria okadai* KADOTA eine Substanz, die sie Halichlorin nannten und für die sie die Struktur **1** angaben.^[2] Eine verwandte Verbindung, Pinnasäure **2**, wurde aus der bei Okinawa gefundenen Muschel *Pinna muricata* isoliert.^[3]



1



2

Abgesehen von mehreren für den organischen Chemiker reizvollen strukturellen Merkmalen verdient Halichlorin besonderes Interesse als selektiver Inhibitor der induzierten Expression von VCAM-1 ($IC_{50} = 7 \mu\text{g mL}^{-1}$). Dagegen wurde Pinnasäure interessanterweise im Verlaufe eines Assays gefunden, der auf die Identifizierung spezifischer Inhibitoren der cytosolischen Phospholipase A₂ (cPLA₂) abzielte.

Zu den von Halichlorin gestellten Herausforderungen gehört vor allem die Totalsynthese.^[4] Damit können nicht

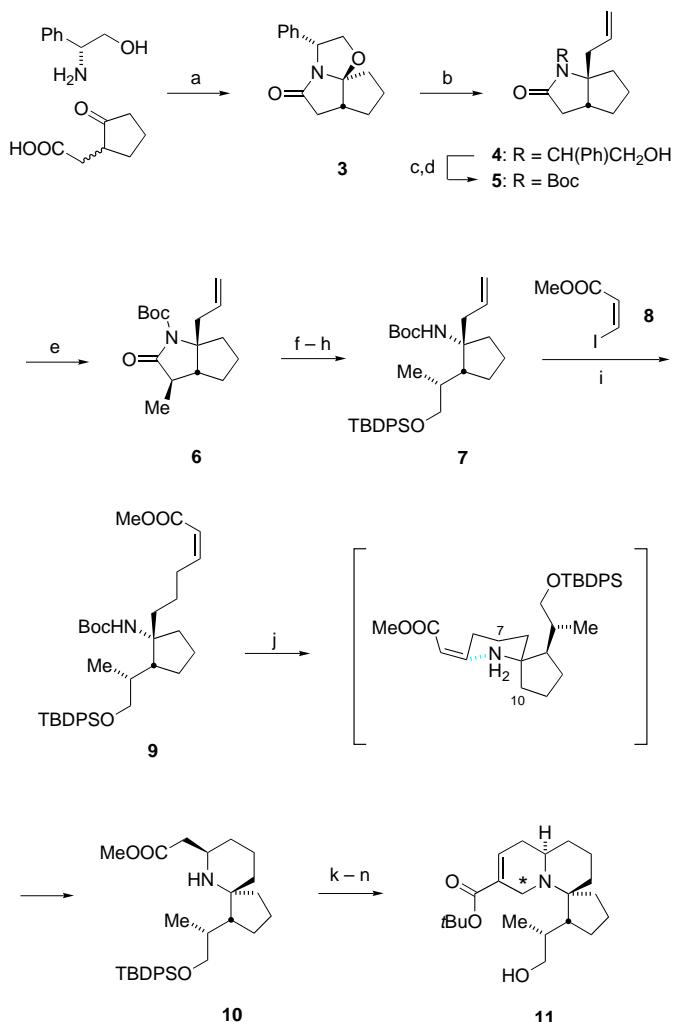
[*] Prof. S. J. Danishefsky,^[+] Dr. D. Trauner, Dr. J. B. Schwarz
Laboratory for Bioorganic Chemistry
Sloan-Kettering Institute for Cancer Research
1275 York Avenue, New York, NY 10021 (USA)
Fax: (+1) 212-772-8691
E-mail: s-danishefsky@ski.mskcc.org

[+] Weitere Adresse:

Department of Chemistry
Columbia University
Havemeyer Hall, New York, NY 10027 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health unterstützt (Förder-Nr. CA-28824 (S.J.D.), CA-08748 (Sloan Kettering Institute Core Grant) und NIH-F3218804 (J.B.S.)). D.T. dankt sich bei der Schering Forschungsgesellschaft, Berlin, für ein Postdoktorandenstipendium. Wir danken George Sucknick (NMR Core Facility) für die Aufnahme der Massenspektren.

nur interessante chemische Fragestellungen angegangen werden, sondern auch molekulare Sonden zur Ermittlung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen bereitgestellt werden. Wir haben bereits über unsere grundlegende Strategie für eine stereoselektive Synthese von Halichlorin berichtet (Schema 1).^[5] Das leicht zugängliche Meyers-Lactam **3**^[6] lieferte

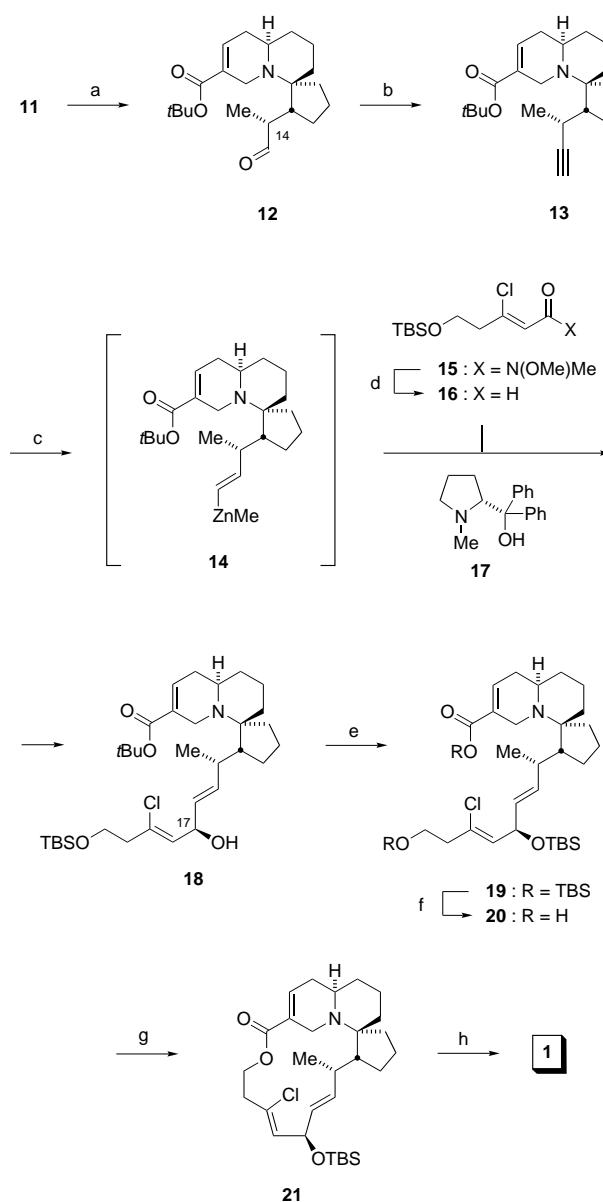


Schema 1. a) PhMe, Δ (95%); b) Allyltrimethylsilane, TiCl_4 , CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ (99%); c) Na, NH_3 , THF, EtOH, -78°C (92%); d) Boc_2O , DMAP, THF (96%); e) 1. LiHMDS, THF, -40°C ; 2. MeI , $-78 \rightarrow 0^\circ\text{C}$ (90%); f) LiOH, THF, H_2O (89%); g) 1. CICOEt , Et_3N , THF; 2. NaBH_4 , MeOH (82%); h) TBDPSCl , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 (95%); i) 1. 9-BBN, THF; 2. **8**, $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}]_2$, AsPh_3 , Cs_2CO_3 , DMF, H_2O ; j) 1. TFA, CH_2Cl_2 ; 2. H_2O , K_2CO_3 (77% Gesamttausbeute bezogen auf 7); k) $t\text{BuOAc}$, LiHMDS, THF, $-50^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ (86%); l) H_2CO , EtOH (73%); m) 1. LiHMDS, THF, 0°C ; 2. $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$, RT (91%), n) HF/Pyridin, Pyridin, THF (94%). 9-BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan; Boc = *tert*-Butoxycarbonyl; DMAP = 4-Dimethylaminopyridin; dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocene; HMDS = 1,1,1,3,3-Hexamethyldisilazan; TBDMSCl = *tert*-Butyldimethylsilylchlorid; TFA = Trifluoressigsäure.

einen wertvollen Baustein zur Herstellung von **4** und dann **5** durch Sakurai-Strategie. Die stereoselektive Methylierung von **5** auf der konvexen Seite der dachförmigen Verbindung lieferte **6**. Mit dieser Alkylierung wurde die Konfiguration an C14 der Zielverbindung festgelegt. Das resultierende bicyclische Lactam **6** wurde dann in **7** umgewandelt. Die Verlängerung der Seitenkette und ihre zweckmäßige Funktio-

nalisierung gelang durch die *B*-Alkyl-Suzuki-Kupplung in einem Schritt mit dem (*Z*)-Iodacrylat **8** als Kupplungspartner (\rightarrow **9**).^[7] Der Abspaltung der Boc-Schutzgruppe schloß sich eine stereoselektive Michael-Reaktion an, die das Azaspirobicyclo-Gerüst mit der erwünschten Konfiguration an C5 lieferte (**9**–**10**). Der Tetrahydropyridin-Ring wurde schließlich ausgehend von **10** über eine gekreuzte Claisen-Kondensation mit *tert*-Butylacetat und eine Mannich-Reaktion mit Formaldehyd als „Klammer“ gebildet (siehe Stern in **11**).

Leider gerieten wir beim Versuch, die Synthese von **11** aus fortzusetzen, in größere Schwierigkeiten (Schema 2). Unser



Schema 2. a) TPAP, NMO, MeCN, RT; b) $N_2CHP(O)(OMe)_2$, KOtBu, THF, -78°C (57 % bezogen auf **11**); c) 1. $[Cp_2Zr(HCl)]$, CH_2Cl_2 ; 2. Zn_2Me , Heptan, -65°C ; 3. **17** (10 %), $-65 \rightarrow -30^\circ\text{C}$; 4. **16**, $-30^\circ\text{C} \rightarrow RT$ (67 % Gesamtausbeute, 4:1-Mischung mit **18** als Hauptprodukt); d) DIBAH, PhMe, CH_2Cl_2 , -78°C (82 %); e) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow RT$; f) NH_4F , MeOH, H_2O (66 % Gesamtausbeute von **18**); g) EDCl, DMAP, DMAP·HCl, $CHCl_3$, THF, Rückfluß (54 %); h) HF/Pyridin, Pyridin, THF (95 %). Cp = Cyclopentadienyl; DIBAH = Diisobutylaluminiumhydrid; EDCl = 3-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid.

ursprünglicher Plan sah vor, den primären Alkohol **11** zum Aldehyd **12** zu oxidieren, der dann dazu dienen sollte, die C16–C21-Kette mit einer der vielen verfügbaren Olefinierungs-Reaktionen anzuknüpfen. Mehrere Versuche, **11** zu **12** umzusetzen, scheiterten – vermutlich wegen der Nähe der tertiären Aminogruppe. Nach zahlreichen fehlgeschlagenen Experimenten gelang diese Oxidation schließlich mit katalytischen Mengen an Tetra-*n*-propylammonium-Perruthenat (TPAP) mit einem Überschuß an *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid (NMO) in Acetonitril-Lösung.^[8] Da bei der anschließenden Chromatographie an Kieselgel eine teilweise Epimerisierung des C14-Stereozentrums auftrat, wurde **12** ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt. Leider waren alle Versuche, Horner-Wadsworth-Emmons- oder ähnliche Reaktionen mit **12** durchzuführen, entweder völlig erfolglos oder resultierten in vollständiger Racemisierung an C14.^[9] Es liegt wiederum nahe, diese Mißerfolge der tertiären Aminogruppe zuzuschreiben.

Die einzige effiziente und zugleich sinnvolle Reaktion, die sich am Rohprodukt **12** durchführen ließ, war dessen Umwandlung in das entsprechende Alkin **13** mit dem Gilbert-Reagens (57 % Gesamtausbeute).^[10] Unter den von uns angewandten Bedingungen kam es dabei zu weniger als 5 % Epimerisierung an C14.

Damit waren wir in der Lage, von Wipf et al. entwickelte Synthesemethoden anzuwenden und gleichzeitig bedeutend zu erweitern.^[11] Die Hydrozirconierung von **13** nach Schwartz und anschließende Transmetallierung mit Dimethylzink lieferte die hochfunktionalisierte Vinylzinkverbindung **14**, die glatt an den Aldehyd **16** addiert werden konnte. Dieser wurde aus dem bereits bekannten Weinreb-Amid **15**^[4a] hergestellt. Wenn dieser Schlüsselschritt in Gegenwart von Soais chiralem Aminoalkohol **17**^[12] durchgeführt wurde, bildete sich eine 4:1-Mischung des erwünschten (*17R*)-Diastereomers **18** und seines (*17S*)-Epimers (nicht gezeigt). In Abwesenheit des chiralen Additivs fiel das Verhältnis (*17R*):(*17S*) auf etwa 1:1. Es ist sicherlich nötig (und möglich) diesen Schritt weiter zu optimieren. Die Trennung der Diastereomere gelang aber auf dieser Stufe nicht, weshalb die 4:1-Mischung als solche weiter umgesetzt wurde.

Nachdem die entscheidende Kupplung der Fragmente **13** und **16** gelungen war, galt es immer noch, bedeutende Schwierigkeiten zu überwinden. Wegen der Säureempfindlichkeit der Divinylalkohol-Einheit mußte der *tert*-Butylester mit größter Vorsicht entschützt werden. Die Behandlung von **18** mit *tert*-Butyldimethylsilyl triflat (TBSOTf) lieferte den entsprechenden Silylester unter gleichzeitigem Schützen der sekundären Hydroxygruppe (\rightarrow **19**).^[13] Die Behandlung von **19** mit Ammoniumfluorid in wäßrigem Methanol^[14] führte zur Abspaltung der Silylgruppen von der Carboxygruppe und der primären Hydroxygruppe, während die wertvolle Schutzgruppe an der sekundären Hydroxygruppe weiter erhalten blieb (**19**–**20**). Eine Makrolactonisierung unter Keck-Bedingungen^[15] lieferte dann **21** (d.h. 17-TBS-Halichlorin) in 54 % Ausbeute. Auf dieser Stufe gelang auch die Trennung der (*17S*)- und (*17R*)-Verbindungen (8:1-Mischung nach der Makrolactonisierung).

Die Totalsynthese von **1** wurde mit dem Entschützen der C17-Hydroxygruppe mit HF/Pyridin abgeschlossen. Der Ver-

gleich der $^1\text{H-NMR}$ -, $^{13}\text{C-NMR}$ -, IR- und Massenspektren und der chromatographischen Eigenschaften des synthetischen Halichlorins mit einer Probe des Naturstoffs, die uns von Professor Uemura zur Verfügung gestellt wurde, bewies deren Identität.^[16] Der Drehwert der synthetischen Verbindung ($[\alpha]_D^{25} = +234.9$, $c = 1.04$ in MeOH) stimmt mit dem für den Naturstoff angegebenen ($[\alpha]_D = +240.7$, $c = 0.54$ in MeOH) ebenfalls gut überein. Angesichts der Eindeutigkeit der Konfiguration des von uns hergestellten Halichlorins besteht damit kein Zweifel mehr an der Richtigkeit der Absolutkonfiguration von Halichlorin **1**.

Zu den Schlüsselreaktionen unserer Totalsynthese gehörte die Suzuki-Michael-Sequenz (**7 → 10**), die Claisen-Mannich-Sequenz (**10 → 11**) und die neuartige Umsetzung von **13** zu **18**, die eine Zr→Zn-Transmetallierung einschließt. Die Anwendbarkeit unserer Strategie auf die Synthese von Pinnasäure wird zur Zeit geprüft. Das Hauptgewicht des Halichlorin-Projektes liegt jetzt jedoch auf der weiteren Untersuchung der in der Einleitung genannten biologischen Fragestellungen, wobei das aus unserer effizienten Totalsynthese stammende Material eingesetzt werden soll.

Eingegangen am 19. August 1999 [Z13903]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3542–3545

Stichwörter: Alkaloide · C-C-Kupplungen · Naturstoffe · Totalsynthesen

- [1] a) A. N. Barclay, M. H. Brown, S. K. A. Law, A. J. McKnight, M. G. Tomlinson, P. A. Van der Merwe, *The Leucocyte Antigen Facts Book*, Academic Press, Oxford, **1997**; b) C. A. Foster, *J. Allergy Clin. Immunol.* **1996**, S272; c) T. A. Springer, *Cell* **1994**, *76*, 301; d) T. M. Carlos, J. K. Harlan, *Blood* **1994**, *84*, 2068.
- [2] a) M. Kuramoto, C. Tong, K. Yamada, T. Chiba, Y. Hayashi, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3867; b) H. Arimoto, I. Hayakawa, M. Kuramoto, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 861.
- [3] T. Chou, M. Kuramoto, Y. Onati, K. Yamada, M. Shikano, K. Yazawa, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3871.
- [4] Präparative Ansätze zur Synthese von Halichlorin und Pinnasäure:
 - a) S. P. Keen, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6739; b) H. Arimoto, S. Asano, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3583; c) S. Lee, Z. Zhao, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 681.
- [5] D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6513.
- [6] a) J. A. Ragan, M. C. Claffey, *Heterocycles* **1995**, *41*, 57; b) M. D. Ennis, R. L. Hoffman, N. B. Ghazal, D. W. Old, P. A. Mooney, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5813; für eine Übersicht über die Chemie bicyclischer Lactame siehe: c) A. I. Meyers, G. P. Brengel, *Chem. Commun.* **1997**, *1*; d) D. Romo, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9503.
- [7] Für eine umfassende Übersicht über die Suzuki-Reaktion siehe: a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. Neuere Beispiele der $\text{sp}^2\text{-sp}^3$ -Suzuki-Kupplung: b) A. Balog, C. Harris, K. Savin, K.-G. Zhang, T.-C. Chou, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2821; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2675; c) B. M. Trost, C. B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6818; d) M. Sasaki, H. Fuwa, M. Inoue, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9027; e) A. Fürstner, I. Konetzki, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3072; f) M. Ohba, N. Kawase, T. Fujii, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8250; g) C. R. Johnson, M. P. Braun, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11014.
- [8] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639.
- [9] Für ein Phosphonat, das die Einheit C15–C21 von Halichlorin umfaßt, siehe Lit. [4a].
- [10] a) J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997; b) M. Rao, M. A. McGuigan, X. Zhang, Z. Shaked, W. A. Kinney, M. Bulliard, B. Laboue, N. E. Lee, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4541; c) D. T. Hung, J. B. Nerenberg, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11054.

- [11] a) P. Wipf, S. Ribe, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6454; b) P. Wipf, P. D. G. Coish, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5073; c) P. Wipf, W. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5197.
- [12] a) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833; b) K. Soai, K. Takahashi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1257; c) C. Dreisbach, G. Wischnewski, U. Kragl, C. Wandrey, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 875.
- [13] a) D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, D.-S. Su, T. Kamenecka, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073; b) A. B. Jones, A. Villalobos, R. G. Linde, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2786.
- [14] a) W. Zhang, M. J. Robins, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1177; b) J. D. White, J. C. Amedio, S. Gut, S. Ohira, L. R. Jayasinghe, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2270.
- [15] a) E. P. Boden, G. E. Keck, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394; b) A. E. Weber, M. G. Steiner, P. A. Krieter, A. E. Coletti, J. R. Tata, T. A. Halgren, R. G. Ball, J. J. Doyle, T. W. Schorn, R. A. Stearns, R. R. Miller, P. K. S. Siegl, W. J. Greenlee, A. A. Patchett, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3755.
- [16] Wir danken Professor D. Uemura und Dr. H. Arimoto auch für die Bereitstellung der Spektren von Halichlorin und seinem Methanolyse-Produkt.

Molekulare Nanokapseln auf der Basis von amphiphilen hyperverzweigten Polyglycerinen

Alexander Sunder, Michael Krämer, Ralf Hanselmann, Rolf Mühlaupt und Holger Frey*

Für Dendrimere wurden in den letzten Jahren sehr ungewöhnliche Eigenschaften gefunden,^[1] etwa der topologische Einschluß von verschiedenartigen Gastmolekülen^[2] sowie für Dendrimere mit amphiphiler Kern-Schale-Struktur micellartige Eigenschaften, die zum Bild der „unimolekularen Micelle“ geführt haben.^[3] Allerdings werden bei den meisten in diesem Zusammenhang beschriebenen Systemen aufgrund ihres amphiphilen Charakters in Lösung Aggregate gebildet.^[4] Amphiphile Makromoleküle mit Kern-Schale-Struktur, die keine Aggregation in Lösung zeigen, haben ein attraktives Anwendungspotential als Phasentransfer-Reagentien sowohl in polaren^[5, 6] als auch unpolaren Medien.^[7, 8] Diese Solubilisierung von Gastmolekülen wird als eine einzigartige Eigenschaft der strukturell perfekten, aber aufwendig hergestellten Dendrimere angesehen. Die kompakte Dendrimer-topologie erscheint daher vielversprechend für kontrollierte Freisetzung^[9] sowie für die Herstellung chemischer Nanoreaktoren.^[10]

Hyperverzweigte Polymere (herstellbar in einem Reaktionsschritt aus Monomeren mit AB_m -Struktur und damit im Unterschied zu Dendrimeren statistisch verzweigt) werden aufgrund ihrer breiten Verteilung als wenig definiert angesehen,^[11] was auf die bisher allgemein verwendete Stufen-

[*] Priv.-Doz. Dr. H. Frey,* Dipl.-Chem. A. Sunder, M. Krämer, Dr. R. Hanselmann, Prof. Dr. R. Mühlaupt
Institut für Makromolekulare Chemie
Hermann-Staudinger-Haus und Freiburger Materialforschungszentrum (FMF) der Universität
Stefan-Meier-Straße 21/31, D-79104 Freiburg
Fax: (+49) 761-203-4709
E-mail: hofrey@fmf.uni-freiburg.de