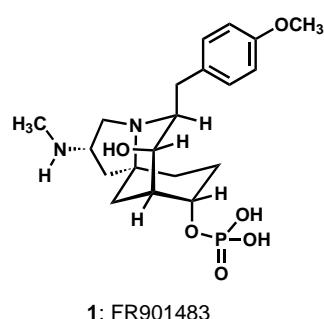


## Eine enantioselektive Synthese des potentiellen Immunsuppressivums FR901483\*\*

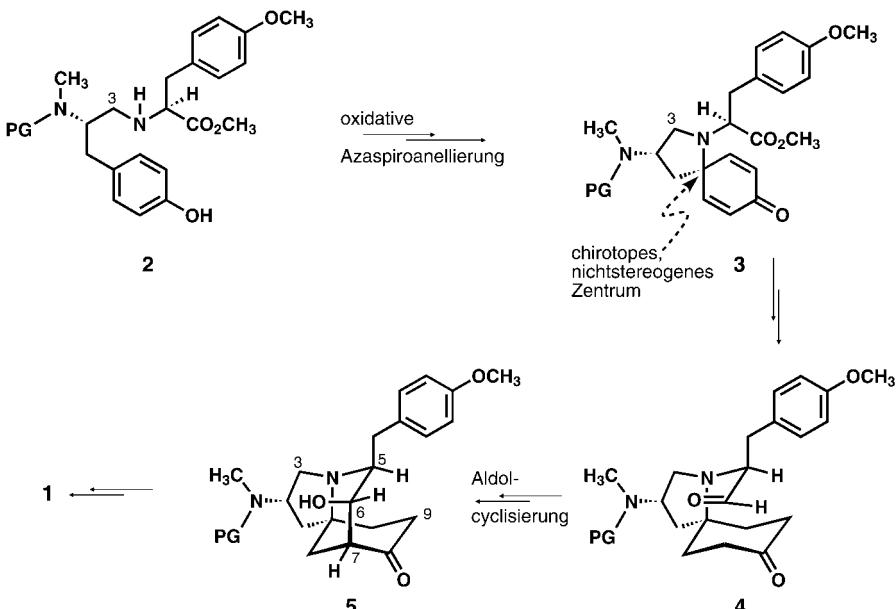
Goetz Scheffler, Hirofumi Seike und Erik J. Sorensen\*

In der Geschichte der Organischen Chemie gibt es viele Beispiele für Bindungsknüpfungen durch phenolische Oxidationen. Sir Derek Bartons Konzept für die zweistufige Synthese von Usninsäure<sup>[1]</sup> war entscheidend für das Verständnis des Verlaufs von oxidativen Phenolradikalkuppelungen, die in der Biogenese einer Anzahl von Naturstoffen eine wichtige Rolle spielen.<sup>[2]</sup> Wir waren interessiert an der Frage, ob das Azaspiro[4.5]decangerüst des Immunsuppressivums FR901483 **1**<sup>[3]</sup> vielleicht im Verlauf der Oxidation der Phenolgruppe eines Tyrosins gebildet werden könnte. **1** wird von einem Pilz produziert und enthält ein neuartiges, tricyclisches Grundgerüst mit einem auffallenden Monophosphatrest. Die faszinierende Struktur von **1** weist Ähnlichkeiten mit zwei verknüpften Tyrosinmolekülen auf, und wir entwickelten ein Synthesekonzept für diese Substanz aus L-Tyrosin, das sich an dem möglichen Verlauf der Biosynthese orientiert.<sup>[4]</sup> Schlüsselschritte dieser konvergenten, enantiospezifischen Synthese sind eine oxidative Azaspiroanellierung und eine intramolekulare Aldolreaktion.<sup>[5]</sup>



1: FR901483

Wir erwarteten, dass die N-C3-Bindung des Intermediats **2** (Schema 1) bei einer reduktiven Kupplung von zwei L-Tyrosinderivaten gebildet werden könnte. **2** sollte dann durch Oxidation mit einem geeigneten Reagens, wie Iodbenzoldiacetat,<sup>[6]</sup> zu **3** umgesetzt werden. Bei einem solchen Ringschluss würde die Azaspiro[4.5]decan-Unterstruktur von **1** entstehen, wobei



Schema 1. Retrosynthese von **1** mit einer oxidativen Azaspiroanellierung und Aldolcyclisierung als Schlüsselschritte (PG = Schutzgruppe).

die Bildung anderer – störender – Diastereomere nicht zu erwarten wäre.<sup>[7-9]</sup> Trotz der möglicherweise schwierigen Oxidation der sekundären Aminogruppe in **2** durch hypervalente Iodoxidantien war unser Ziel, ein Konzept mit einer intramolekularen C-N-Verknüpfung zu entwickeln, wobei die eingesetzten Substrate am C3 den Oxidationszustand des Naturstoffes aufweisen sollten.

Der noch fehlende Ring mit dem Stereozentrum an C6 sollte durch eine intramolekulare Aldolreaktion aufgebaut werden (**4** → **5**),<sup>[10]</sup> trotz der möglichen Schwierigkeiten hinsichtlich der Diastereoselektivität und einer eventuellen Epimerisierung.<sup>[4]</sup> Die Einführung des Phosphatrestes in **5** führt zur Zielverbindung **1**, deren Synthese im Folgenden beschrieben ist.

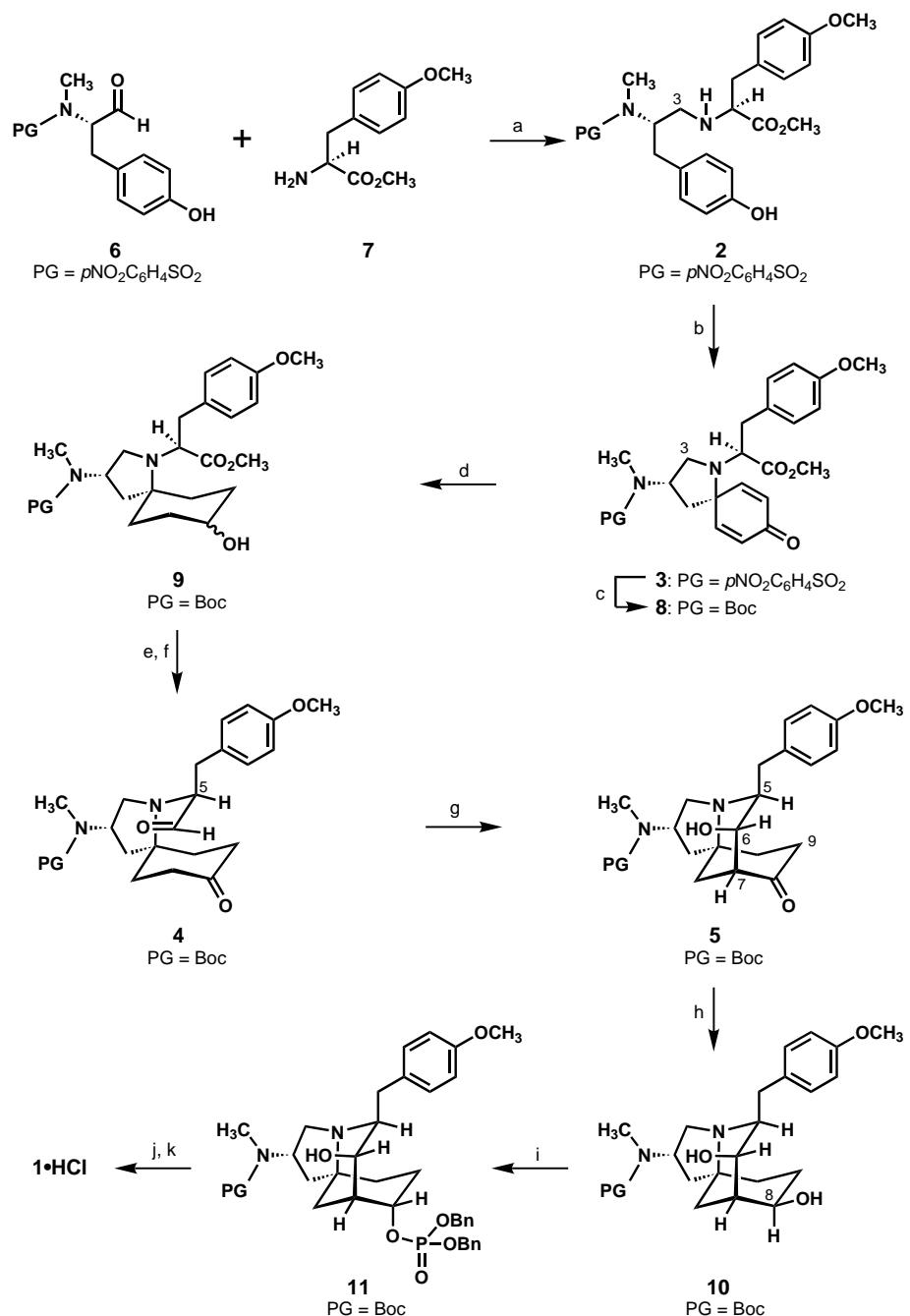
Die Edukte **6** und **7** (Schema 2) wurden aus kommerziell erhältlichem *N*-Boc-L-Tyrosin hergestellt<sup>[11]</sup> und anschließend unter reduktiven Bedingungen zu **2** (PG = *p*NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>) verknüpft.<sup>[12]</sup> Eine Lösung von **2** in 1,1,1,3,3-Hexafluor-2-propanol reagiert mit Iodbenzoldiacetat bei Raumtemperatur zum Azaspiro[4.5]decadienon **3**, das bereits eine wichtige Teilstruktur von **1** enthält. Das Ergebnis dieses Ringschlusses ist beachtenswert, weil ähnliche Aminophenole unter solchen Reaktionsbedingungen in anellierte Ringsysteme überführt werden.<sup>[9c]</sup> An diesem Punkt der Synthese war es notwendig, die Nitrobenzolsulfonamidschutzgruppe<sup>[13]</sup> in **3** durch eine in diesem Fall günstigere Boc-Gruppe zu ersetzen (**3** → **8**, Schema 2). **8** wurde in EtOAc/EtOH mit Raney-Nickel als Katalysator zu den epimeren Alkoholen **9** hydriert. Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte eine Mischung von Diolen, die dann durch Swern-Oxidation in den Ketoaldehyd **4** überführt wurden.<sup>[14, 15]</sup>

In einem weiteren Schritt sollte die C6-C7-Bindung und der verbleibende Ring von **1** durch eine Aldolcyclisierung gebildet werden. Problematisch sind hierbei die verschiedenen möglichen Stellen, an denen **4** deprotoniert werden könnte. In Anlehnung an die Arbeiten von Snider et al.<sup>[5]</sup> konnte **4** in das

[\*] Prof. Dr. E. J. Sorensen, Dr. G. Scheffler, H. Seike

Department of Chemistry and  
The Skaggs Institute for Chemical Biology  
The Scripps Research Institute, 10550 North Torrey Pines Road  
La Jolla, CA 92037 (USA)  
Fax: (+1) 858-784-2798  
E-mail: sorensen@scripps.edu

[\*\*] Dr. G. Scheffler und H. Seike waren gleichermaßen an dieser Arbeit beteiligt. Wir danken Dr. L. B. Pasternack und D. H. Huang für die Hilfe bei der NMR-Spektroskopie und Dr. G. Siuzdak für die Hilfe bei der Massenspektrometrie. Wir danken auch Dr. S. Takase und Dr. H. Setoi von Fujisawa Pharmaceutical Co. für die physikalischen Daten von FR901483. Diese Arbeit wurde unterstützt durch das Skaggs Institute for Chemical Biology und von Merck Research Laboratories sowie durch einen Beckman Young Investigator Award für E.J.S. und ein Promotionsstipendium von der Heiwa Nakajima Foundation für H.S.



**Schema 2.** Synthese von **1·HCl**: a) **6** (1.0 Äquiv.), **7** (1.5 Äquiv.),  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1.5 Äquiv.),  $\text{MS } 4 \text{ \AA}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h, dann RT, 24 h, 80%; b)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ , (1.1 Äquiv.),  $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ , RT, 10 min, 51% (bezogen auf 70% verbrauchtes **2**); c)  $\text{NaSPh}$  (1.5 Äquiv.), DMSO, RT, 3 h; dann  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (2 Äquiv.), Pyr (2 Äquiv.), RT, 12 h, 71% von **3**; d)  $\text{H}_2$ , Raney-Ni,  $\text{EtOAc/EtOH}$  (2:1), RT, 15 h, 93%; e)  $\text{LiAlH}_4$  (3 Äquiv.), THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 1 h; dann  $0^\circ\text{C}$ , 2 h, 90%; f)  $(\text{COCl})_2$  (8 Äquiv.), DMSO (16 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 30 min; dann  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (20 Äquiv.),  $-78^\circ\text{C}$ , 30 min; dann  $0^\circ\text{C}$ , 1 h, ca. 100%; g)  $\text{NaOMe}$  (1.1 Äquiv.),  $\text{MeOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 2 h, 34% von **5** (74% Gesamtausbeute an Aldoladdukten); h)  $\text{H}_2$ , Raney-Ni,  $\text{EtOAc/EtOH}$  (1:10), RT, 4 h, 92%; i) Dibenzylhydrogenphosphat (6 Äquiv.), Tris(4-chlorophenyl)phosphan (3 Äquiv.), DIAD (3 Äquiv.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (10 Äquiv.), Toluol, 26 h, 37% von **11** + 17% Alken; j)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{MeOH}$ , RT, 5 h, 95%; k) 4 N  $\text{HCl}$ , Dioxan,  $0^\circ\text{C}$ , 30 min dann RT, 2 h, 84% von **1·HCl** (gefällt aus  $\text{MeOH}$  mit  $\text{Et}_2\text{O}$ ). DIAD = Diisopropylazodicarbonylat, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Bn = Benzyl, Pyr = Pyridin).

gewünschte Hydroxyketon **5** überführt werden.<sup>[16]</sup> Das äquatoriale C6-Epimer von **5** entstand aus **4** (in THF) mit Pyrrolidin (0.3 Äquiv.) und AcOH (1.2 Äquiv.;  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 51% Ausbeute).<sup>[17]</sup> Trotz der mäßigen Ausbeute für die Aldolcyclisierung von **4** mit Natriumethanolat konnte **5** in ausreichender Menge hergestellt werden.

Die starre und konkave Struktur des Hydroxyketons **5** ließ eine diastereoselektive Hydrierung zum Diol **10** zu. Die Inversion des C8-Stereozentrums sowie die Bildung des C8-Monophosphatesters gelang in einem Schritt durch Mitsunobu-Reaktion mit Dibenzylhydrogenphosphat (**10** → **11**).<sup>[18, 19]</sup> Dieser in der Naturstoffsynthese neue Reaktionstyp kann in Gegenwart der freien C6-Hydroxygruppe durchgeführt werden.<sup>[20]</sup> Das Produkt mit der Phosphatgruppe an C8 hat dieselbe Konfiguration wie **1**. Hydrogenolyse des Dibenzylphosphats von **11** und anschließende Abspaltung der Boc-Gruppe ergab FR901483 **1** als Hydrochlorid.

Eingegangen am 21. August 2000 [Z15675]

- [1] D. H. R. Barton, A. M. Deflorin, O. E. Edwards, *J. Chem. Soc.* **1956**, 530–534.
- [2] Übersichtsartikel: a) D. H. R. Barton, T. Cohen, *Festschr. Arthur Stoll* **1957**, 117–143; b) D. H. R. Barton, *Chem. Ber.* **1967**, 330–337; c) A. I. Scott, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1965**, 19, 1–35; c) T. Kametani, K. Fukumoto, *Synthesis* **1972**, 657–674; d) D. H. R. Barton, *Half A Century of Free Radical Chemistry*, Cambridge University Press, New York, **1993**, S. 7–20.
- [3] K. Sakamoto, E. Tsujii, F. Abe, T. Nakanishi, M. Yamashita, N. Shigematsu, S. Izumi, M. Okuhara, *J. Antibiot.* **1996**, 49, 37–44.
- [4] Übersichtsartikel über enantiospezifische Synthesen von Heterocyclen aus  $\alpha$ -Aminosäuren: F. J. Sardina, H. Rapoport, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1825–1872.
- [5] Nachdem wir unsere Studien begonnen hatten, demonstrierte Snider et al. die Durchführbarkeit einer intramolekularen Aldoladdition im Verlauf der Synthese von Demethylamino-FR901483: B. B. Snider, H. Lin, B. M. Foxman, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6442–6443. Im folgenden Jahr berichteten Snider und Lin über die erste Synthese und die absolute Konfiguration von FR901483 **1**: B. B. Snider, H. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7778–7786. Die Autoren postulierten auch, dass die oxidative Cyclisierung eines methylierten Tyrosin-Tyrosin-Dipeptids ein Schlüsseleschritt der Biosynthese von **1** sein könnte.
- [6] Übersichtsartikel über hypervalente Iodreaktionen: a) T. Kitamura, Y. Fujisawa, *Org. Prep. Proced. Int.* **1997**, 29, 409–458; b) A. Varvoglis, *Tetrahedron* **1997**, 53, 1179–1255; c) R. M. Moriarty, O. Prakash, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1998**, 69, 1–87; d) T. Wirth, U. H. Hirt, *Synthesis* **1999**, 1271–1287.
- [7] Die Cyclisierung einer Verbindung vom Typ **2** zu **3** würde ein chirotopes, nichtstereogenes Zentrum erzeugen (K. Mislow, J. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3319–3328).

- [8] Kita et al. beschrieben Oxidationen von phenolischen Amiden mit hypervalenten Iodreagentien: a) Y. Tamura, T. Yakura, J.-i. Haruta, Y. Kita, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3927–3930; b) Y. Kita, T. Yakura, H. Tohma, K. Kikuchi, Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1119–1120; c) Y. Kita, H. Tohma, K. Kikuchi, M. Inagaki, T. Yakura, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 435–438.
- [9] Während unserer Versuche zu oxidativen Azaspiroanellierungen beschrieben Ciufolini und Mitarbeiter neuartige oxidative Cyclisierungen zu Oxazolinen ausgehend von Tyrosin-Tyrosin-Dipeptiden: a) N. A. Braun, M. A. Ciufolini, K. Peters, E.-M. Peters, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4667–4670; b) N. A. Braun, J. D. Bray, M. A. Ciufolini, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4985–4988; c) N. A. Braun, M. Ousmer, J. D. Bray, D. Bouchu, K. Peters, E.-M. Peters, M. A. Ciufolini, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4397–4408. Dieser Reaktionstyp ist mit einigen oxidativen Spiroanellierungen verwandt, z. B.: d) A. V. R. Rao, M. K. Gurjar, P. A. Sharma, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6613–6616; e) P. Wipf, Y. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5477–5480; f) P. Wipf, Y. Kim, P. C. Fritch, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7195–7203; g) P. Wipf, Y. Kim, D. M. Goldstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11106–11112; h) A. McKillop, L. McLaren, R. J. K. Taylor, R. J. Watson, N. Lewis, *Synlett* **1992**, 201–203; i) A. McKillop, L. McLaren, R. J. K. Taylor, R. J. Watson, N. J. Lewis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 1385–1393; j) K. Marshall Aubart, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 16–22; k) D. Yang, M.-K. Wong, Z. Yan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4179–4184.
- [10] Anwendungen der Aldolreaktion in Synthesen von Bicyclo[3.3.1]nonanen und Azabicyclo[3.3.1]nonanen: a) W. A. Kinney, G. D. Crouse, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4986–5000; b) R. J. K. Taylor, S. M. Turner, D. C. Horwell, O. W. Howarth, M. F. Mahon, K. C. Molloy, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2145–2150; c) H.-J. Teuber, C. Tsaklakidis, J. W. Bats, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 781–787; d) S. Patir, P. Rosenmund, P. H. Götz, *Heterocycles* **1996**, *43*, 15–22.
- [11] **6** wurde aus dem bekannten Aminoester **7** folgendermaßen hergestellt: 1) 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid, *iPr*<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 0.5 h, 88%; 2) MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, RT, 1 h, 91%; 3) AlCl<sub>3</sub>, EtSH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 2.5 h, 92%; 4) BH<sub>3</sub>·THF, THF, 0°C, 1 h; dann RT, 2 h, 94%; 5) SO<sub>3</sub>·Pyr, DMSO, *iPr*<sub>2</sub>NEt, RT, 10 min, ca. 100% (**6** wurde als Rohprodukt weiter umgesetzt).
- [12] A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849–3862.
- [13] T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373–6374.
- [14] A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165–185.
- [15] **4** wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt, da teilweise Epimerisierung an C5 während der Kieselgelchromatographie auftrat. Zur Stabilität und Chemie von optisch aktiven  $\alpha$ -Aminoaldehyden: A. G. Myers, D. W. Kung, B. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3236–3237.
- [16] **5** war die Hauptkomponente einer Mischung aus drei Aldolcyclisierungsprodukten. Das äquatoriale C6-Epimer von **5** wurde in ca. 19% Ausbeute gebildet und eine Verbindung, für die eine C6-C9-Aldolproduktstruktur postuliert wird, wurde in ca. 21% Ausbeute erhalten.
- [17] Diese Aldolreaktion ergibt Verbindung **5** in 17% Ausbeute und 12% des postulierten C6-C9-Aldolproduktes, siehe Lit. [16]. Bisher gelang es nicht, das C6-Epimer von **5** in unserer Synthese zu nutzen.
- [18] a) O. Mitsunobu, K. Kato, J. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6510–6511; b) D. A. Campbell, J. C. Bermak, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 658–660.
- [19] Die Ergebnisse von COSY-, HMQC- und ROESY-NMR-Experimenten waren in Einklang mit der Struktur von **11**. Zusätzlich zu **11** wurde durch Eliminierung ein C8-C9-Alken in 17% Ausbeute gebildet.
- [20] Mitsunobu-Reaktionen sind empfindlich gegenüber der sterischen Umgebung; seitenselektive Modifikationen von Diolen sind daher möglich, siehe z. B.: a) D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434–9453; b) R. S. Coleman, J. R. Fraser, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 385–392.

## Zur Laserpuls-Präparation reiner Enantiomere aus einem Racemat: quantenmechanische Modellsimulation für H<sub>2</sub>POSH\*\*

Yuichi Fujimura, Leticia González, Kunihito Hoki, Dominik Kröner, Jörn Manz\* und Yukiyoshi Ohtsuki

Die Laserpulskontrolle chemischer Reaktionen ist ein wichtiges Gebiet der Femtosekundenchemie.<sup>[1]</sup> Nach theoretischen Entwürfen verschiedener Szenarien für die Laserpulskontrolle<sup>[2–7]</sup> wurden entsprechende Experimente durchgeführt, und zwar zunächst für kleine,<sup>[8–10]</sup> neuerdings aber auch für größere Moleküle, z. B. für die selektive Abspaltung von Liganden aus metallorganischen Komplexen.<sup>[11]</sup> Eine besondere Herausforderung auf diesem Gebiet ist der Entwurf von Laserpulsen für die selektive Präparation von Enantiomeren. Der erste Vorschlag dazu stammt von Shapiro und Brumer.<sup>[12]</sup> Demnach sollte ein prochiraler Eigenzustand eines symmetrischen Reaktanten ABA' zunächst derart in eine kohärente Überlagerung zweier Zustände mit entgegengesetzter Symmetrie angeregt werden, dass die ABA'-Symmetrie gebrochen wird. Anschließend sollte ein zweiter Laserpuls das so angeregte ABA'-System selektiv in Enantiomere AB+A' oder A+BA' photodissoziieren. Ein alternativer Vorschlag wurde – mit entsprechender Modellsimulation für H<sub>2</sub>POSH – für orientierte Moleküle im Grundzustand ihrer Torsionsbewegung gemacht, welcher der kohärenten 50%:50%-Überlagerung von Links- und Rechts-Atropisomeren entspricht.<sup>[13]</sup> Hierbei erzeugt ein optimaler Laserpuls letztendlich eine nahezu perfekte kohärente 50%:50%-Überlagerung der beiden niedrigsten Torsionszustände mit entgegengesetzter Symmetrie, sodass ein reines Enantiomer gebildet wird. Ein grundsätzlich anderer Weg wurde von Quack aufgezeigt: Demnach sollte man die verschiedenen Enantiomere selektiv anregen können, weil sie infolge der schwachen Wechselwirkung geringfügig unterschiedliche Eigenenergien haben.<sup>[14, 15]</sup> Ergänzend zu diesen Entwürfen<sup>[12–15]</sup> wurden verschiedene Methoden zur nachfolgenden Laserpulskontrolle reiner Enantiomere entwickelt, z. B. ihrer Stabilisierung,<sup>[16]</sup> oder zur selektiven Umwandlung eines Enantiomers in sein Spiegelbild<sup>[17]</sup> oder in eine Überlagerung chiraler Wellenfunktionen.<sup>[18]</sup>

Im Folgenden stellen wir erstmals einen Entwurf für Laserpulse zur Präparation eines reinen Enantiomers aus einem Racemat vor.<sup>[19]</sup> Der entsprechende Anfangszustand ist eine inkohärente statistische Mischung von Enantiomerzuständen mit entgegengesetzter Chiralität, im Unterschied zu den beiden früheren Arbeiten,<sup>[12, 13]</sup> welche den einfacheren

[\*] Prof. Dr. J. Manz, Dr. L. González, D. Kröner  
Institut für Chemie, Physikalische und Theoretische Chemie  
Freie Universität Berlin  
Takustraße 3, 14195 Berlin (Deutschland)  
Fax: (+49) 30-838-54792  
E-mail: manz@chemie.fu-berlin.de

Prof. Y. Fujimura, K. Hoki, Dr. Y. Ohtsuki  
Department of Chemistry, Graduate School of Science  
Tohoku University, Sendai 980-8578 (Japan)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der DFG (Projekt Ma 515/18-1) und der JSPS gefördert.