

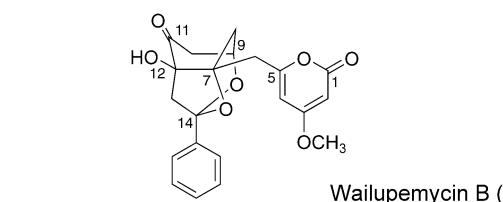
Polyketid-Totalsynthese

Totalsynthese von (+)-Wailupemycin B**

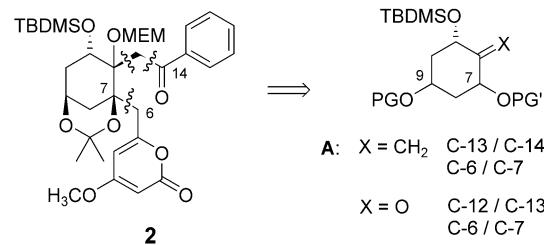
Stefan Kirsch und Thorsten Bach*

Professor Reinhard W. Hoffmann
zum 70. Geburtstag gewidmet

Wailupemycin B (**1**) wurde zusammen mit zwei strukturell verwandten Verbindungen (Wailupemycin A und C) von Davidson et al. als α -Pyron-haltiger Metabolit aus *Streptomyces maritimus* isoliert, einem am Wailupe Beach Park an der Südostküste von Oahu (Hawaii) vorkommenden Actinomyceten.^[1] Aufgrund der geringen Verfügbarkeit wurde das antiinfektive Potenzial des Naturstoffs nur unzureichend evaluiert. Für uns schien Wailupemycin B als Repräsentant einer neuartigen Strukturklasse präparativ reizvoll, u. a. auch deshalb weil die beiden peripheren cyclischen Substituenten durch De-novo-Synthese beliebig verändert werden können. Die Verbindung ist strukturell als Cyclohexanon polyketiden Ursprungs durch eine hohe Dichte funktioneller Gruppen gekennzeichnet. Während die Biosynthese der Wailupemycine recht intensiv untersucht wurde,^[2] existiert unseres Wissens bislang keine Totalsynthese eines Wailupemycins. Wir berichten nun über die erste Totalsynthese von (+)-Wailupemycin B.



Wailupemycin B (1) ist das cyclische Ketal eines Ketons (C-14) und eines *cis*-1,3-Cyclohexandiols (C-7, C-9). Auf die hohe Säurelabilität der Verbindung wiesen bereits Davidson et al. hin.^[1] Wir beabsichtigten, die Oxidation an C-11 als letzten Syntheseschritt am vorgebildeten Ketal vorzunehmen, um Chemoselektivitätsprobleme aufgrund einer konkurrierenden Oxidation an C-9 zu vermeiden. Die Hydroxygruppe an C-11 musste axial stehen, um eine reibungslose, selektive Ketalisierung zu ermöglichen. Aus dieser Überlegung ergab sich als Schlüsselintermediat das Cyclohexan **2** (Schema 1; TBDSO = *tert*-Butyldimethylsilyl, MEM = Methoxyethoxy-



Schema 1. Retrosynthese des Schlüsselintermediats **2** der Wailupemycin-synthese. PG, PG' = Schutzgruppen.

methyl), das bereits alle stereogenen Zentren in der richtigen Konfiguration enthält. Der weitere Plan sah vor, die peripheren Substituenten so einzuführen, dass eine größtmögliche strukturelle Flexibilität besteht und dass eine hohe Stereoselektivität beim Aufbau der stereogenen Zentren gewährleistet ist. Als Grundbausteine boten sich Cyclohexane des Typs **A** an, die leicht aus Carvon hergestellt werden können.^[3]

Da zum Knüpfen der Bindung C-13/C-14 an einem von **A** ($X = \text{CH}_2$) abgeleiteten Epoxid oder C-12/C-13 an einem Keton **A** ($X = \text{O}$) starke Nucleophile benötigt werden, war klar, dass die C-6/C-7-Bindungsbildung nachrangig erfolgen musste, um das α -Pyron nicht zu gefährden (Schema 1). Eine Alternative wäre, das α -Pyron durch Bindungsbildung zwischen C-4 und C-5 und anschließende Cyclisierung aufzubauen.^[4]

In Vorversuchen wurde festgestellt, dass ein durch Epoxidöffnung gewonnenes, an C-14 als Dithian geschütztes Keton keine Carbonyladdition an C-7 oder C-5 zulässt. Wir entschieden uns deshalb dafür, ausgehend von einem Keton **A** ($X = \text{O}$) die Bindungsbildung in der Reihenfolge C-12/C-13 und C-6/C-7 vorzunehmen. Die Wahl der Konfiguration an den späteren C-Atomen C-7 und C-9 ist dabei für die Frage der faciellen Diastereoselektivität von zentraler Bedeutung. Für diesen Fall legten die Vorversuche eindeutig nahe, die Konformation durch zwei große äquatoriale Gruppen zu fixieren. Der Angriff eines hinreichend sperrigen Nucleophils am Keton **3** ($\text{TBDPSO} = \text{tert}$ -Butyldiphenylsilyl, TMS = Trimethylsilyl) erfolgt dann, wie schematisch angedeutet, bevorzugt

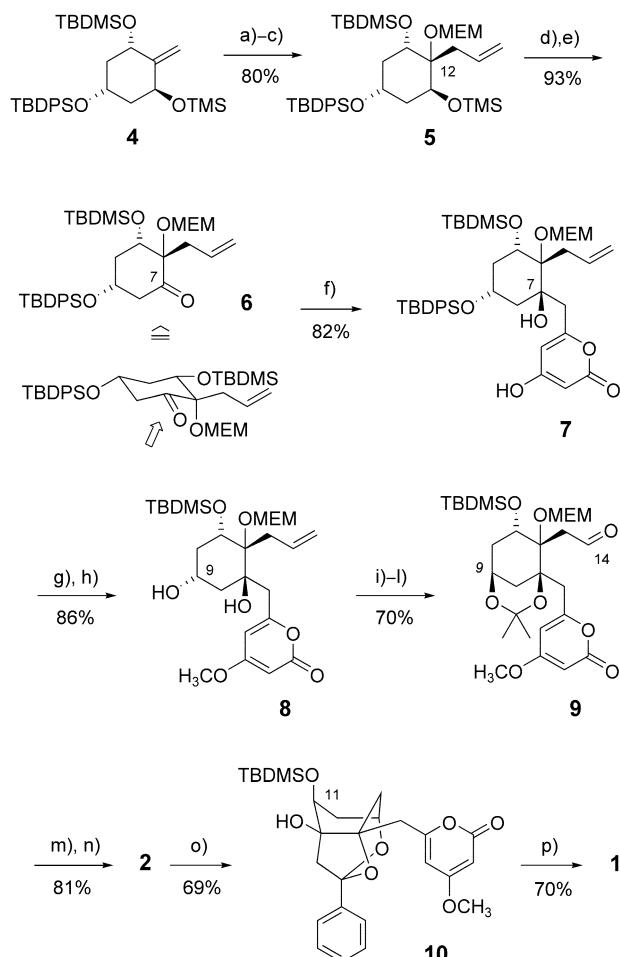


äquatorial. Epimere des Ketons **3** mit der richtigen Konfiguration am späteren C-Atom C-9 lieferten schlechtere Diastereoselektivitäten oder reagierten gar nicht.

Ausgehend von (S)-(+)-Carvon wurde nach bekannten Vorschriften^[5] das orthogonal geschützte Cyclohexantriol **4** in 42 % Gesamtausbeute erhalten (Schema 2). Nach Ozonolyse und reduktiver Aufarbeitung wurde das so erhaltene Keton **3** mit Allylmagnesiumbromid umgesetzt (der Grund für die

[*] Prof. Dr. T. Bach, Dipl.-Chem. S. Kirsch
Lehrstuhl für Organische Chemie I
Technische Universität München
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2891-3315
E-mail: thorsten.bach@ch.tum.de

[**] Dieses Projekt wurde von der Bayer AG (Wuppertal) gefördert. Wir danken Herrn Olaf Ackermann für hervorragende experimentelle Unterstützung.



Schema 2. Totalsynthese von (+)-Wailupemycin B (**1**). Alle Ausbeuten beziehen sich auf isolierte, vollständig charakterisierte Produkte. a) O_3 , MeOH in CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$; dann Me_2S , $-78^\circ C \rightarrow RT$, quant.; b) CH_2CHCH_2MgBr (1.5 Äquiv.) in THF, $-20^\circ C$, 1 h, quant. (d.r. = 90:10); c) MEMCl (2.0 Äquiv.), EtN/Pr_2 (3.0 Äquiv.) in DCE, $70^\circ C$, 4 h, 80% (d.r. > 95:5); d) 3% (w/v) K_2CO_3 in MeOH, RT, 12 h, 95%; e) IBX (2.0 Äquiv.) in DMSO, RT, 5 h, 98%; f) 4-Hydroxy-6-methylpyran-2-one (2.5 Äquiv.), $tBuLi$ (5.3 Äquiv.) in THF, $-85 \rightarrow 0^\circ C$; dann **6** in THF, $-85^\circ C$, 2 d, 82%; g) Dimethylsulfat (2.0 Äquiv.), K_2CO_3 (10.0 Äquiv.) in Aceton, RT, 6 h, 92% (d.r. > 95:5); h) HF-py in THF, $0^\circ C \rightarrow RT$, 12 h, 94%; i) IBX (1.5 Äquiv.) in DMSO, RT, 4 h, 96%; j) L-Selectride (1.0 Äquiv.) in THF, $-78^\circ C$, 1 h, 97%; k) 2-Methoxypropen (2.0 Äquiv.), PPTS (kat.) in DCE, RT, 3 h, 90%; l) OsO_4 (0.2 Äquiv.), $NaIO_4$ (2.4 Äquiv.), $NaOAc$ (24.0 Äquiv.) in THF/H_2O (1:1 v/v), RT, 4 h, 83%; m) $PhMgBr$ (1.5 Äquiv.) in THF, $-78^\circ C$, 1 h, 89%; n) DMP (2.0 Äquiv.), $NaHCO_3$ (14.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 , RT, 3 h, 91%; o) TFA/ $HOAc/H_2O/THF$ (1:2:2:4 v/v), RT; 1.5 h, 69%; p) 1. $TBAF$ (1.0 Äquiv.) in THF, $0^\circ C$, 25 min; 2. IBX (5.0 Äquiv.) in $EtOAc$, $77^\circ C$, 4 h, 70%. Nicht im Text erläuterte Abkürzungen: $tBuLi$ = *tert*-Butyllithium, L-Selectride = Lithiumtri(*sec*-butyl)borhydrid, PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

Wahl dieses Reagens wird weiter unten diskutiert). Die Reaktion erfolgte mit guter Diastereoselektivität (d.r. = 90:10). Während die Veretherung der tertiären Hydroxygruppe an C-12 mit MEMCl zu **5** nur bei höheren Temperaturen in 1,2-Dichlorehan (DCE) als Lösungsmittel gelang,^[6,7] verließen die Entschützung der Hydroxygruppe

an C-7 und die anschließende durch 2-Iodoxybenzoësäure (IBX)^[8] vermittelte Oxidation^[9,10] problemlos. Das Keton **6** erlaubte durch Umsetzung mit dem von 4-Hydroxy-6-methylpyran-2-on abgeleiteten Dianion^[11] den direkten Einbau des α -Pyronfragments. Die faciale Diastereoselektivität der Reaktion ist sehr gut und lässt sich mit der in Schema 2 gezeigten Konformation des Ketons **6** erklären. Dieses Ergebnis bestätigte unsere Planung hinsichtlich der Konfiguration des Ketons **3** und der Schutzgruppen. Nach O-Methylierung des Hydroxypyrons wurde die TBDS-Gruppe selektiv mit HF-py (py = Pyridin) entfernt. Die hohe Chemoselektivität überrascht insofern nicht, als sich die TBDS-Schutzgruppe an einem stark abgeschirmten sekundären Alkohol (C-11) befindet. In der Tat ist diese Schutzgruppe ohne Abspaltung der MEM-Gruppe praktisch nicht mehr zu entfernen.

Die Inversion des stereogenen Zentrums an C-9 durch eine Oxidations-Reduktions-Sequenz bereitete keine Schwierigkeiten. Der Hydridangriff erfolgte an dem konformativ fixierten System ausschließlich äquatorial. Nach Acetalisierung des 1,3-Diols wurde die Phenylgruppe an C-14 eingeführt. Diesen Schritt hätte man sich durch Addition von 2-Phenylpropenylmagnesiumbromid anstelle von Allylmagnesiumbromid in Schritt (b) sparen können. Wir entschieden uns aber für den beschriebenen Weg, weil wir so eine größere Flexibilität bei der Einführung anderer Substituenten an C-14 erlangten und weil die Erfahrung zeigte, dass die sperrige Phenylgruppe zahlreiche Reaktionen am dicht bepackten Cyclohexangerüst erschwert oder vollständig vereitelt. Lemieux-Johnson-Oxidation^[12] ergab den Aldehyd **9**, der bei tiefer Temperatur glatt mit Phenylmagnesiumbromid reagierte. Das erhaltene Gemisch der an C-14 epimeren Alkohole ließ sich mit einer breiten Palette der gängigen Verfahren nicht zum Keton oxidieren, was die angesprochene Problematik belegt. Die Oxidation fand nicht statt oder führte zu einer Fülle von undefinierbaren Produkten. Rettung brachte erst die Verwendung von Dess-Martin-Periodinan (DMP)^[13] in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat.^[14] Auf diese Weise wurde das Schlüsselintermediat **2**^[15] erhalten, das unter Verwendung eines 1:2:2:4-Gemisches von TFA (Trifluoressigsäure), Essigsäure, Wasser und THF erfolgreich in das Ketal **10** umgewandelt werden konnte. Durch Abspaltung der TBDS-Schutzgruppe erhielten wir den nicht isolierbaren, instabilen axialen Alkohol, der durch sofortige IBX-Oxidation in Wailupemycin B (**1**) überführt wurde. Die von uns synthetisierte Substanz stimmt in allen spektroskopischen Daten^[16] mit dem Naturstoff überein. Sie erwies sich als rechtsdrehend ($[\alpha]_D^{20} = +79.0$ [$c = 0.09$, MeOH]; Naturstoff:^[1] $[\alpha]_D^{24} = +77.7$ [$c = 0.07$, MeOH]), womit auch die von Davidson et al. getroffene Vermutung zur Absolutkonfiguration bestätigt werden konnte.

Wir haben hier beschrieben, wie (+)-Wailupemycin B (**1**) aus der aus (+)-Carvon leicht erhältlichen Ausgangsverbindung **4** in 16 Syntheseoperationen und mit einer Gesamtausbeute von 14% synthetisiert wurde. Die stereogenen Zentren wurden mit hoher Kontrolle der facialem Diastereoselektivität aufgebaut, und die gewählte Strategie erlaubt eine Modifizierung des Naturstoffs durch andere Substituenten in der Peripherie. Untersuchungen hierzu sowie zur bio-

logischen Aktivität von Wailupemycin und seinen Derivaten werden derzeit durchgeführt.

Eingegangen am 24. März 2003 [Z51455]

Stichwörter: Antibiotika · Asymmetrische Synthesen · Ketone · Polyketide · Totalsynthesen

- [1] N. Sitachitta, M. Gadeppalli, B. S. Davidson, *Tetrahedron* **1996**, 52, 8073–8080.
- [2] a) B. S. Moore, C. Hertweck, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, 19, 70–99; b) L. Xiang, J. A. Kalaitzis, G. Nilsen, L. Chen, B. S. Moore, *Org. Lett.* **2002**, 4, 957–960; c) J. Piel, C. Hertweck, P. R. Shipley, D. M. Hunt, M. S. Newman, B. S. Moore, *Chem. Biol.* **2000**, 7, 943–955; d) C. Hertweck, B. S. Moore, *Tetrahedron* **2000**, 56, 9115–9120; e) J. Piel, K. Hoang, B. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5415–5416.
- [3] a) J. Wang, R. Busson, N. Blaton, J. Rozenski, P. Herdewijn, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3051–3058; b) S. Hatakeyama, H. Numata, K. Osanai, S. Takano, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3515–3517; c) K. A. Parker, A. Dermatakis, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6692–6696.
- [4] T. Bach, S. Kirsch, *Synlett* **2001**, 1974–1976.
- [5] Ausgehend von (S)-(+)-Carvon wurde weitgehend den Vorschriften aus Lit. [3b] gefolgt, wobei wir die Reduktion zum gewünschten Diastereomer gemäß Lit. [3b], Fußnote 13, mit $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$ erreichten.
- [6] E. J. Corey, J.-L. Gras, P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 809–812.
- [7] Beispiele für die Verwendung von 1,2-Dichlorethan als Lösungsmittel bei höheren Temperaturen: a) H. Paulsen, B. Mielke, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 169–180; b) D. A. Clark, F. De Riccardis, K. C. Nicolaou, *Tetrahedron* **1994**, 50, 11391–11426; c) P. A. Procopiou, E. J. Bailey, C. Chan, G. G. A. Inglis, M. G. Lester, A. R. P. Srikantha, P. J. Sidebottom, N. S. Watson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1341–1348.
- [8] Synthese von IBX: a) C. Hartmann, V. Meyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 1727–1732; b) M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4537–4538.
- [9] a) M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8019–8022; b) S. De Munari, M. Frigerio, M. Santagostino, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9272–9279; c) J. D. More, N. S. Finney, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3001–3003.
- [10] Übersicht zu IBX-Oxidationen: T. Wirth, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2893–2895; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2812–2814.
- [11] a) M. P. Wachter, T. M. Harris, *Tetrahedron* **1970**, 26, 1685–1694; b) G. A. Poulton, T. D. Cyr, *Can. J. Chem.* **1982**, 60, 2821–2829; c) W. C. Groutas, M. A. Stanga, M. J. Brubaker, T. L. Huang, M. K. Moi, R. T. Carroll, *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1106–1109.
- [12] a) R. Pappo, D. S. Allen, R. U. Lemieux, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 478–479; b) C.-Y. Chen, D. J. Hart, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3840–3849; c) P. Wipf, Y. Kim, D. M. Goldstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11106–11112.
- [13] a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155–4156; b) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277–7287; c) R. K. Boeckman, Jr., P. Shao, J. J. Mullins, *Org. Synth.* **1999**, 77, 141–149.
- [14] Beispiele für die Verwendung von NaHCO_3 im Verlauf einer Dess-Martin-Oxidation: a) T. I. Richardson, S. D. Rychnovsky, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8977–8996; b) K. C. Nicolaou, J. Jung, W. H. Yoon, K. C. Fong, H.-S. Choi, Y. He, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2183–2189.
- [15] Die Relativkonfiguration und die Konformation zahlreicher Intermediate wurden durch NOESY-Messungen bestimmt. Die

hier gezeigte Vorstufe der Verbindung **2** bot die Möglichkeit, die Konfiguration noch einmal zu überprüfen. Die wichtigsten NOE-Kontakte (---- = mittelstark, — = stark) sind dargestellt ($\text{Ar} = 4\text{-Methoxy-6-oxo-pyran-2-yl}$).

- [16] Spektroskopische Daten von **1**:

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 1.62$ (d, $^2J = 13.3$ Hz, 1 H; $H_{8a}\text{H}_b$), 2.41 (ddd, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, $^4J = 2.6$ Hz, 1 H; $H_{a}\text{H}_{8b}$), 2.55 (d, $^2J = 13.6$ Hz, 1 H; $H_{13a}\text{H}_b$), 2.74 (dd, $^2J = 18.7$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, 1 H; $H_{10a}\text{H}_b$), 2.76 (d, $^2J = 13.6$ Hz, 1 H; $H_{a}\text{H}_{13b}$), 2.85 (d, $^2J = 14.9$ Hz, 1 H; $H_{6a}\text{H}_b$), 3.03 (d, $^2J = 14.9$ Hz, 1 H; $H_{a}\text{H}_{6b}$), 3.14 (br d, $^2J = 18.7$ Hz, 1 H; H_{10b}), 3.80 (s, 3 H; OCH_3), 4.01 (br s, 1 H; OH), 4.76 (virt. t, $^3J = 5.0$ Hz, 1 H; H_9), 5.43 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H, H_2), 6.02 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H; H_4), 7.36–7.41 (m, 3 H; CH_{ar}), 7.59 ppm (d, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H; CH_{ar}); $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 36.1$, 38.7, 43.7, 54.7, 55.8, 69.0, 85.0, 85.4, 88.2, 103.2, 105.9, 125.0, 128.3, 128.9, 138.5, 160.5, 164.3, 171.0, 208.9 ppm; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 384 (18) [M^+], 356 (48), 209 (51), 140 (100), 125 (50), 105 (92), 77 (33).

