

Asymmetrische Festphasensynthese von 6,6-Spiroacetalen**

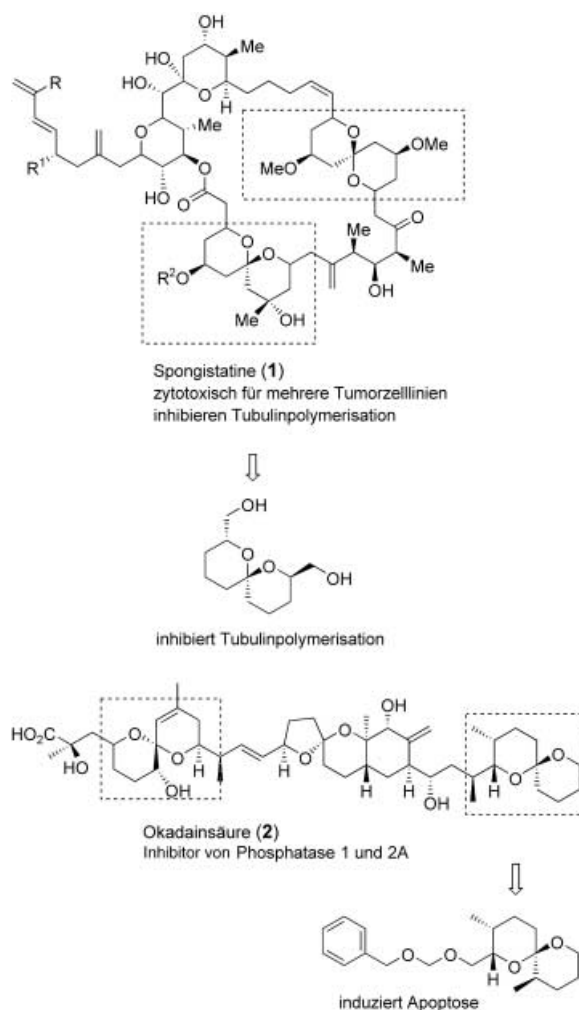
Okram Barun, Stefan Sommer und Herbert Waldmann*

Für die chemische Biologie sowie die medizinische Chemie hat sich die Festphasensynthese im Postgenomzeitalter zu einer Schlüsseltechnologie entwickelt, um Substanzbibliotheken mit bestimmten Profilen und Eigenschaften herzustellen. Die grundlegende Struktur der Verbindungen sollte biologisch validiert sein^[1] und/oder biologisch privilegierte Teilstrukturen aufweisen, also solche, die es den Bibliotheksmolekülen ermöglichen, an unterschiedliche Proteine zu binden.^[2]

Die Voraussetzung der biologischen Validierung ist für aktive Naturstoffe erfüllt, die als in der Evolution selektierte Liganden für strukturell konservierte, aber genetisch mobile Proteindomänen betrachtet werden können.^[1] Daher liegt es nahe, naturstoffbasierte Substanzbibliotheken aufzubauen, die vielversprechende Startpunkte für die chemische Biologie wären und zu einer effizienteren Entwicklung von Leitstrukturen in der medizinischen Chemie beitragen könnten.^[1,3] Dies erfordert effiziente und zuverlässige festphasenchemische Methoden zum mehrstufigen Aufbau (typischerweise > 10 Stufen) biologisch interessanter Naturstoffgerüste, die ähnlich effizient und selektiv verlaufen wie konkurrierende Verfahren in Lösung. Dieses Ziel wurde bislang nur in wenigen Fällen erreicht.^[1,4]

Hier berichten wir über die stereoselektive Festphasensynthese von 6,6-Spiroketalen.^[5] Diese enthält eine stereoselektive Bor-Enolat-Aldolreaktion zur Stereodifferenzierung, verläuft über 12 lineare Stufen und gewährt einen Zugang zu den gewünschten Spiroketalen in präparativ nützlicher Gesamtausbeute sowie mit sehr hoher Stereoselektivität.

6,6-Spiroketale sind häufige Strukturelemente in vielen wichtigen Naturstoffen mit unterschiedlicher biologischer Aktivität. Herausragende Beispiele sind die Spongistatine **1** oder die Okadainsäure **2** (Schema 1).^[6,7] Bemerkenswerterweise behalten strukturell vereinfachte, von Naturstoffen abgeleitete Spiroketale ihre biologische Aktivität^[7] (Schema 1), sodass sich die grundlegende 6,6-Spiroketalstruktur für die Entwicklung von naturstoffbasierten Biblio-



Schema 1. Biologisch aktive Naturstoffe mit Spiroketalteilstruktur und davon abgeleitete, strukturell vereinfachte, biologisch aktive Analoga.

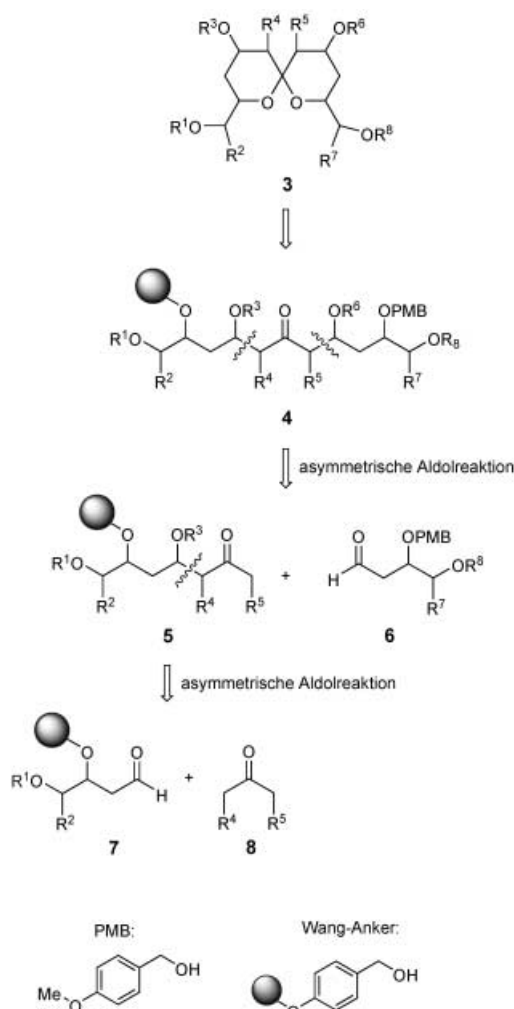
theken eignet. Ley et al. berichteten bereits über die Synthese und den Nutzen von Spiroketalen in der kombinatorischen Chemie.^[8]

Bei der Syntheseplanung wählten wir Verbindungen mit der allgemeinen Struktur **3** als Zielverbindungen (Schema 2), die retrosynthetisch auf die Aldoladdukte **4**, **5** und **7** zurückgeführt wurden. Eine der zur Acetalbildung benötigten Hydroxygruppen wurde am polymeren Träger verankert. Die zweite wurde mit einer Schutzgruppe versehen, die der Ankergruppe entsprach. Abspaltung von der festen Phase im letzten Schritt bei gleichzeitiger Entfernung der Schutzgruppe sollte unter Einhaltung geeigneter Bedingungen zu einer spontanen Cyclisierung führen und die gewünschten Spiroketale **3** in einem Schritt liefern. Der *p*-Methoxybenzylether (PMB) als Schutzgruppe und der davon abgeleitete Wang-Anker erfüllten diese Voraussetzungen (Schema 2).

Die immobilisierten Aldol-Intermediate **4** und **7** wären durch asymmetrische borvermittelte Aldolreaktionen mit festphasengebundenen und löslichen chiralen Borenolaten zugänglich. Stereoselektive Aldolreaktionen mit löslichen^[9] und festphasengebundenen^[10] chiralen Enolaten wurden bereits beschrieben, die Verwendung von polymergebunde-

[*] Dr. O. Barun, Dipl.-Chem. S. Sommer, Prof. Dr. H. Waldmann
Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie
Abteilung Chemische Biologie
Otto-Hahn-Straße 11
44227 Dortmund (Deutschland)
und
Universität Dortmund, Fachbereich 3, Organische Chemie
Fax: (+49) 231-133-2499
E-mail: herbert.waldmann@mpi-dortmund.mpg.de

[**] Unsere Arbeit wurde von der Max-Planck-Gesellschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. O.B. wurde durch ein Forschungsstipendium der Humboldt-Stiftung und S.S. durch ein Kekulé-Stipendium des Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

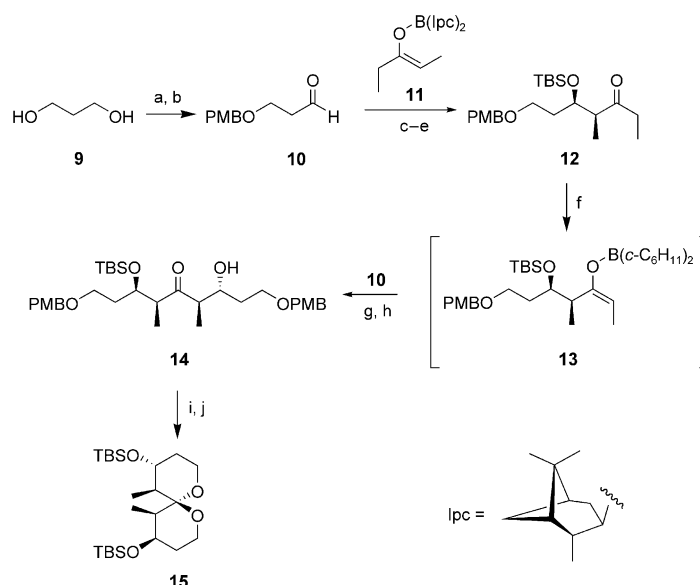


Schema 2. Retrosynthetische Analyse der 6,6-Spiroketales.

nen chiralen Borenolaten in Aldolreaktionen war jedoch bislang unerforscht.

Die Strategie wurde zunächst in Lösung mit dem (*Z*)-Diisopinocampheylborinat **11**^[11] und dem (*E*)-Enolat **13**^[12] untersucht (Schema 3), um die entsprechenden *syn*- und *anti*-Aldole zu synthetisieren.^[13] Die absolute Konfiguration des Aldoladdukts **14** wurde unter der Annahme bestimmt, dass die Reaktion analog zu sehr ähnlichen Fällen verläuft.^[14] Die gleichzeitige oxidative Abspaltung der PMB-Gruppen und die spontane Cyclisierung lieferten das isomerenreine Spiroketal **15**. Dessen Konfiguration wurde nach Entschützen NOE-spektroskopisch sowie durch Vergleich mit bekannten Verbindungen zugewiesen.

Nach Entwicklung der Reaktionssequenz in Lösung übertrugen wir sie auf die feste Phase. Die Festphasensynthese ist in Schema 4 gezeigt. Das Merrifield-Harz **16**, versehen mit einem Wang-Anker (Beladung 1.2 mmol g⁻¹), wurde als Trichloracetimidat^[15] aktiviert und mit einfach silylgeschütztem Propandiol nucleophil substituiert. Die beiden Umsetzungen konnten mittels FT-IR-Spektroskopie verfolgt werden. Nach Abspaltung der TBS-Gruppe wurde der primäre Alkohol mit 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) zum Aldehyd **17** oxidiert. Die Beladung betrug auf dieser Stufe

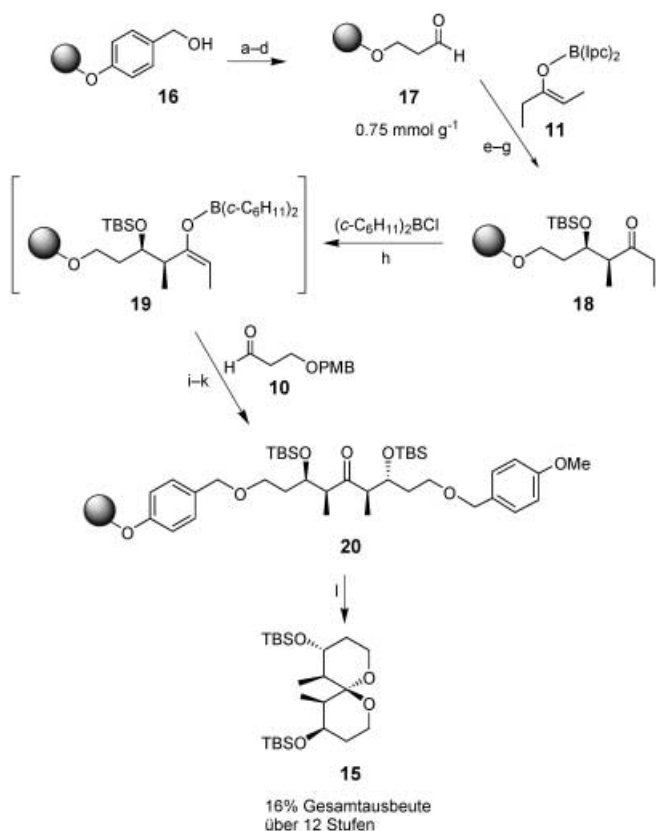


Schema 3. Synthese von Spiroketal **15** in Lösung. a) NaH (1.5 Äquiv.), PMBCl (1.1 Äquiv.), DMF, 0°C → RT, 24 h, 63 %; b) (COCl)₂ (1.5 Äquiv.), DMSO (2.5 Äquiv.), Et₃N (4 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78 → 0°C, 2 h, 93 %; c) 3-Pentanone (1 Äquiv.), (-)-lpcBOTf (1.2 Äquiv.), DIEA (1.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78 → -30°C, 20 h; d) 30 % wässr. H₂O₂/MeOH/pH-7-Puffer (1.5/5/1), 0°C → RT, 2 h, 69 %; e) TBSCl (1.3 Äquiv.), Imidazol (2.1 Äquiv.), DMF, RT, 24 h, 91 %; f) Chlordicyclohexylboran (1.3 Äquiv.), Et₃N (1.5 Äquiv.), Et₂O, 0°C, 4 h; g) **10** (1.4 Äquiv.), Et₂O, -78 → -30°C, 24 h; h) 30 % wässr. H₂O₂/MeOH/pH-7-Puffer (1.5/5/1), 0°C → RT, 2 h, 89 %; i) TBSCl (1.3 Äquiv.), Imidazol (2.5 Äquiv.), DMF, RT, 24 h, 92 %; j) DDQ (2.8 Äquiv.), CH₂Cl₂/pH-7-Puffer, 0°C → RT, 3 h, 88 %. DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon, DIEA = *N,N*-Diisopropylethylamin, DMF = *N,N*-Dimethylformamid, DMSO = Dimethylsulfoxid, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Tf = Trifluormethansulfonyl.

0.75 mmol g⁻¹.^[16] Anschließend wurde bei -78°C frisch hergestelltes (*Z*)-Enolat **11** zum polymergebundenen Aldehyd in Dichlormethan zugegeben und auf 0°C erwärmt. Die Prozedur wurde zweimal durchgeführt. Nach oxidativer Aufarbeitung zur Spaltung der B-O-Bindung wurde der sekundäre Alkohol als TBS-Ether geschützt und das Aldoladdukt **18** erhalten (Reaktionskontrolle durch FT-IR-Spektroskopie).

Für die entscheidende zweite Aldolreaktion an fester Phase wurde ein polymergebundenes chirales Borenolat benötigt. Dazu wurde das Ketonharz **18** in Diethylether gequollen und bei 0°C eine Lösung von Chlordicyclohexylboran und Triethylamin in Diethylether zugegeben. Nach sechs Stunden wurde das Harz gewaschen und die Addition wiederholt. Analog zur Enolatbildung in Lösung (siehe oben und [12]) wurde das (*E*)-Dicyclohexyl-Borenolat **19** an der festen Phase gebildet. Dieses Intermediat wurde bei -78°C mit Aldehyd **10** behandelt und nach oxidativer Aufarbeitung wurde der freie sekundäre Alkohol (starke Absorption bei 3504 cm⁻¹ und 1714 cm⁻¹ im IR-Spektrum) zum TBS-Ether **20** geschützt.

Behandlung der Zwischenstufe **20** mit DDQ in einer Mischung aus Dichlormethan und wässrigem Puffer (pH 7) induzierte das Entschützen des Alkohols, die Abspaltung vom polymeren Träger und die spontane Spiroketalisierung. Nach Reinigung durch Filtration über eine kurze Kieselgelsäule wurde das Spiroketal **15** als reines Stereoisomer



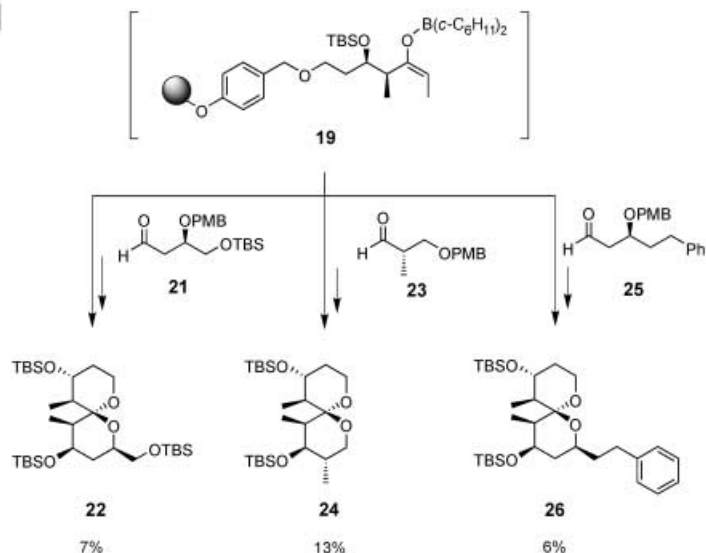
Scheme 4. Festphasensynthese von Spiroketal **15**. a) CCl_3CN (8 Äquiv.), DBU (3 Mol-%), CH_2Cl_2 , 0°C , 40 min; b) $\text{TBSO}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ (5 Äquiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3 Mol-%), Cyclohexan, CH_2Cl_2 , RT, 15 min; c) TBAF (8 Äquiv.), THF, RT, 14 h; d) IBX (8 Äquiv.), DMSO, RT, 36 h; e) 3-Pentanon (6 Äquiv.), $(-)\text{-Ipc}_2\text{BOTf}$ (6.1 Äquiv.), DIEA (7 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $-78^\circ \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 20 h; zweimal Filtrieren und Waschen; f) 30% wässr. $\text{H}_2\text{O}_2/\text{MeOH}/\text{DMF}/\text{pH-7-Puffer}$ (1.5/4/4/1), 0°C , 8 h; g) TBSCl (10 Äquiv.), DMAP (1 Mol-%), Imidazol (10 Äquiv.), DMF/ CH_2Cl_2 (1/1), RT, 24 h, (2 Zyklen); h) Chlordicyclohexylboran (8 Äquiv.), Et_3N (9 Äquiv.), Et_2O , 0°C , 24 h, zweimal Filtrieren und Waschen; i) **10** (10 Äquiv.), Et_2O , $-78^\circ \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 26 h; (2 Zyklen); j) 30% wässr. $\text{H}_2\text{O}_2/\text{MeOH}/\text{DMF}/\text{pH-7-Puffer}$ (1.5/4/4/1), 0°C , 8 h; k) TBSCl (10 Äquiv.), DMAP (1 Mol-%), Imidazol (10 Äquiv.), DMF/ CH_2Cl_2 (1/1), RT, 24 h; (2 Zyklen); l) DDQ (10 Äquiv.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{pH-7-Puffer}$ (20/1), $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 6 h. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

erhalten (belegt durch HPLC, ^1H - und ^{13}C -NMR^[13]). Ein Vergleich der spektroskopischen Daten und des spezifischen Drehwertes sowie NOE-spektroskopische Untersuchungen zeigten, dass es identisch mit dem in Lösung synthetisierten Spiroketal **15** war.

Das Spiroketal wurde in der 12-stufigen Festphasensynthese in einer Gesamtausbeute von 16% erhalten, was einer durchschnittlichen Ausbeute von 86% pro Stufe entspricht. Dies ist im Vergleich mit der Gesamtausbeute von 27% für die 10-stufige Synthese in Lösung sehr respektabel. Die Tatsache, dass die Konfiguration der Spiroketale sowohl für die Synthese an der Festphase als auch in Lösung identisch ist, belegt, dass beide Aldolreaktionen am polymeren Träger vollständig analog zu den entsprechenden asymmetrischen

Transformationen in Lösung verlaufen. Die Effizienz der Stereodifferenzierung ist in beiden Fällen sehr ähnlich.

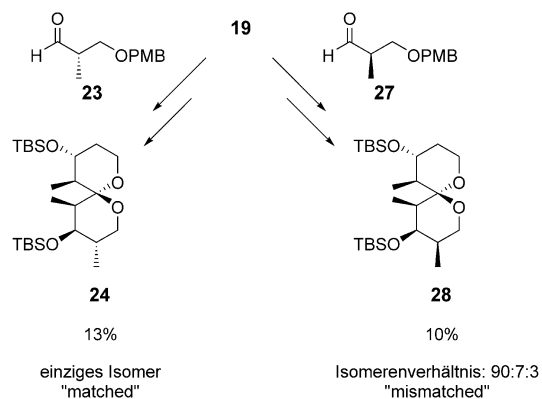
Um zu belegen, dass die Synthese einer Bibliothek mit der in Schema 4 gezeigten Reaktionssequenz möglich ist, wurden drei unterschiedliche Spiroketale synthetisiert. Dafür wurden die chiralen Aldehyde **21**, **23** und **25** hergestellt^[17] und in Aldolreaktionen mit **19** umgesetzt (Schema 5). Nach Aufar-



Scheme 5. Festphasensynthese der Spiroketale **22**, **24** und **26**. Reaktionsbedingungen siehe Schema 4.

beitung und Abspaltung konnten die Spiroketale **22**, **24** und **26** als reine Isomere mit Gesamtausbeuten von 7%, 13% bzw. 6% erhalten werden.

Um einen tieferen Einblick in die Stereoselektivität der asymmetrischen Bor-Aldolreaktion an der festen Phase zu gewinnen, prüften wir, ob das Prinzip der doppelten Stereodifferenzierung auch in diesem Fall greift. Dazu wurde Aldehyd **27** synthetisiert und mit **19** umgesetzt. Das Spiroketal **28** wurde mit zwei weiteren Isomeren in 10% Gesamtausbeute in einem Verhältnis von 90:7:3 isoliert (Schema 6; GC-massenspektrometrisch bestimmt). Die Isomere konnten



Scheme 6. Doppelte Diastereodifferenzierung bei der Bor-Aldolreaktion an fester Phase.

nicht voneinander getrennt werden. Das Ergebnis belegt, dass in beiden Reaktionen mit dem chiralen Enolat **19** und den enantiomerenreinen Aldehyden **23** und **27** das *anti*-Addukt als Hauptprodukt entsteht. In Übereinstimmung mit ähnlichen Fällen^[18] entspricht die Kombination von **19** mit **23** dem „Matched“-Fall und die Kombination von **19** mit **27** dem „Mismatched“-Fall.

Eingegangen am 22. Dezember 2003 [Z53609]

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen · Chemische Biologie · Festphasensynthesen · Naturstoffe · Spiroverbindungen

- [1] R. Breinbauer, I. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3002–3150; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878–2890, zit. Lit.
- [2] B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. DiPrado, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Veber, P. S. Anderson, R. S. L. Chang, V. J. Lotti, D. J. Cerino, T. B. Chen, P. J. Cling, K. A. Kunkel, J. P. Springer, J. Hershfield, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235–2246.
- [3] a) W. P. Walters, M. Ajay, M. A. Murko, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 384–387; b) G. W. Bemis, M. A. Murko, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2887–2893; c) A. K. Ghose, V. N. Vishwanadhan, J. J. Wendolosky, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55–68. d) M.-L. Lee, G. Schneider, *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 284–289.
- [4] Übersicht: P. Arya, R. Joseph, D. T. H. Chou, *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 145–156.
- [5] a) F. Perron, K. F. Albizati, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617–1661; b) K. T. Mead, B. N. Brewer, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 227–256.
- [6] B. A. Kulkarni, G. P. Roth, E. Lobkovsky, J. A. Porco, Jr., *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 56–72.
- [7] a) H. Huang, C. Mao, S.-T. Jan, F. M. Uckun, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1699–1702; b) M. Uckun, C. Mao, A. O. Vassilev, H. Huang, S. T. Jan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 541–545; c) S. Mitsuhashi, H. Shima, T. Kawamura, K. Kikuchi, M. Oikawa, A. Ichihara, H. Oikawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2007–2012.
- [8] R. Haag, A. G. Leach, S. V. Ley, M. Nettekoven, J. Schnaubelt, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2965–2977.
- [9] Iterative Aldolreaktionen an fester Phase: a) M. Reggelin, V. Brenig, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6851–6852; b) C. Gennari, S. Ceccarelli, U. Piarulli, K. Aboutayab, M. Donghi, I. Paterson, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14999–15016; c) I. Paterson, M. Donghi, K. Gerlach, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3453–3457; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3315–3319; d) I. Paterson, T. Temal-Laib, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2473–2476.
- [10] Beispiele für den Gebrauch von polymergebundenen Enolaten in unterschiedlichen Reaktionen: a) P. M. Worster, C. R. McArthur, C. C. Leznoff, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 255; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 221–222; b) S. M. Jelin, S. J. Shuttleworth, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8023–8026; c) K. Burgess, D. Lim, *Chem. Commun.* **1997**, 785–786.
- [11] a) I. Paterson, J. M. Goodman, M. A. Lister, R. C. Schuman, C. K. McClure, R. D. Norcross, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663–4684; b) I. Paterson, A. N. Hulme, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3288–3300.
- [12] a) H. C. Brown, R. K. Dhar, R. K. Bakshi, P. K. Pandiarajan, B. Singaran, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3441–3442; b) D. A. Evans, D. L. Rieger, M. T. Bilodeau, F. Urpi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047–1049; c) I. Paterson, M. V. Perkins, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 801–804.
- [13] Die *syn*-Konfiguration des Aldoladdukts **12** wurde über die Kopplungskonstante von $J = 4.7$ Hz für das $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)$ -Proton bestimmt und mit Literaturwerten verglichen.^[11] Die *de*-Werte konnten über das HPLC-Diagramm des Rohproduktes ermittelt werden, die *ee*-Werte wurden über chirale GC und über ¹H-NMR-Spektroskopie in Gegenwart chiraler Europium-Verschiebungsreagentien bestimmt. Die *anti*-Konfiguration des Aldoladdukts **14** wurde über die Kopplungskonstante von $J = 9.7$ Hz für das $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)$ -Proton bestimmt und mit Literaturwerten verglichen.^[12] Die *de*-Werte konnten über das HPLC-Diagramm des Rohproduktes ermittelt werden (siehe Hintergrundinformationen). Das Rohprodukt von Spiroketal **15** wurde nach Abspaltung von der festen Phase (Schema 4) mittels GC-MS analysiert und ergab nur ein einzelnes Stereoisomer. Analytische Daten für Verbindung **15**: $R_f = 0.34$ (Kieselgel, Cyclohexan), $[\alpha]_D^{20} = +104.4^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.80$), IR (KBr): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3015, 2859, 1255 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.27$ (dt, $J_1 = 11.5, J_2 = 4.9$ Hz, 1H), 3.70–3.59 (m, 4H), 3.53–3.50 (m, 1H), 2.17–2.10 (m, 1H), 1.82–1.45 (m, 4H), 1.39–1.34 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.51 (s, 3H), 0.04 ppm (s, 9H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 102.7, 72.7, 66.9, 59.3, 58.0, 44.4, 43.4, 35.5, 29.6, 26.1, 26.1, 18.4, 18.3, 14.0, 9.6, -3.9, -4.2, -4.4, -4.4$ ppm; GC/MS: m/z (%): 444 (8) [M^+], 387 (15) [$M^+ - 57$]; HRMS-EI (70 eV) ber.: $\text{C}_{23}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{Si}_2$ 444.3091, gef.: 404.3099.
- [14] a) K. C. Nicolaou, J. Xu, F. Murphy, S. Barluenga, O. Baudoin, H. Wei, D. L. F. Gray, T. Ohshima, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2599–2604; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2447–2451; b) A. Vulpetti, A. Bernardi, C. Gennari, J. M. Goodman, I. Paterson, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 685–696.
- [15] S. Hanessian, F. Xie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 733–736.
- [16] D. Brohm, N. Philippe, S. Metzger, A. Bhargava, O. Müller, F. Lieb, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13171–13178.
- [17] a) I. Paterson, C. Savi, M. Tudge, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3149–3152; b) A. B. Smith III, T. J. Beauchamp, M. J. LaMarche, M. D. Kaufman, Y. Qiu, H. Arimoto, D. R. Jones, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8654–8664; c) J. Nokami, K. Nomiyama, S. Matsuda, N. Imai, K. Kataoka, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1311–1314; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1273–1276.
- [18] D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, D. L. Rieger, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9073–9074.