

## Naturstoffsynthesen

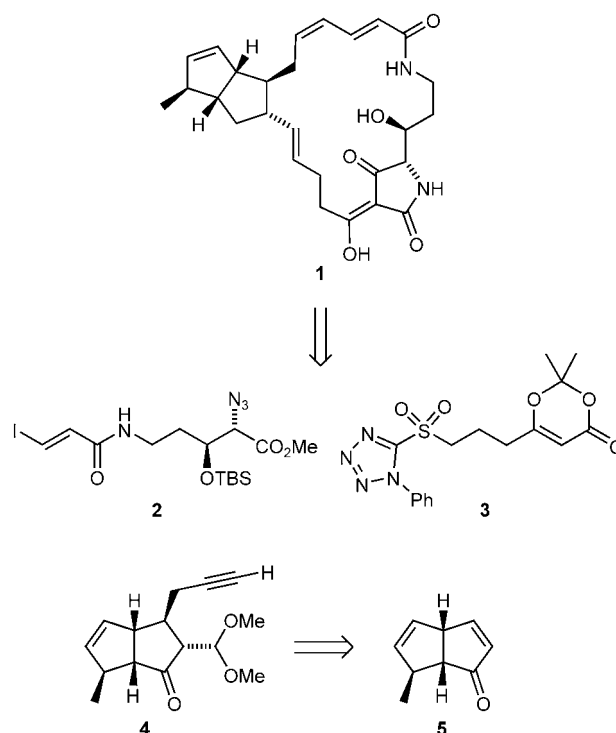
Enantioselektive Totalsynthese von  
Cylindramid\*\*Nicolai Cramer, Sabine Laschat,\* Angelika Baro,  
Harald Schwalbe und Christian Richter

Professor Franz Effenberger zum 75. Geburtstag gewidmet

Marine Organismen produzieren eine von anderen Lebewesen bislang unerreichte Vielfalt an Sekundärmetaboliten,<sup>[1]</sup> die wegen ihrer interessanten biologischen Eigenschaften häufig als Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Pharmaka herangezogen werden. Der Naturstoff Cylindramid (**1**) wurde 1993 von Fusetani et al. aus dem Schwamm *Halichondria cylindrata* isoliert und fiel bereits in den ersten Untersuchungen durch seine ausgeprägte Cytotoxizität gegen B16-Melanomzellen auf.<sup>[2]</sup> Cylindramid gehört zur Klasse der Tetramsäurelactame, zu der auch strukturell verwandte Verbindungen zählen wie Discodermid aus dem karibischen Schwamm *Discodermia dissoluta*,<sup>[3]</sup> Alteramid A aus einem mit dem Schwamm *Halichondria okadae* assoziierten Bakterium *Alteromonas* sp.,<sup>[4]</sup> Aburatubolactam A aus einer Streptomyceten-Art, die mit einem japanischen marinen Weichtier vergesellschaftet ist,<sup>[5]</sup> Maltophilin aus *Stenotrophomonas maltophilia*<sup>[6]</sup> und Geodin-A-Magnesiumsalz, das erst kürzlich aus dem australischen Meeresschwamm *Geodia* isoliert wurde.<sup>[7]</sup> Charakteristisches Merkmal dieser Substanzklasse ist neben der Tetramsäureeinheit das substituierte Bicyclo[3.3.0]octan-Gerüst. Bis auf eine Modellstudie<sup>[8]</sup> und zwei Totalsynthesen des verwandten Ikarugamycin, das statt der Bicyclooctan-Einheit ein Decahydroindacen-Gerüst aufweist,<sup>[9,10]</sup> sind nach unseren Kenntnissen bisher keine Synthesen dieser Naturstoffklasse in der Literatur beschrieben.

Unsere Strategie zur Totalsynthese von **1** sah eine retrosynthetische Zerlegung in die drei Fragmente **2–4** vor

(Schema 1). Das Pentalenderivat **4** sollte durch einen Tandemprozess aus einer Michael-Addition und einer elektrophilen Abfangreaktion aus dem Pentalenon **5** zugänglich sein. Durch Sonogashira-Kupplung und Julia-Kocienski-Olefinie-



Schema 1. Retrosynthese des Naturstoffs Cylindramid (**1**).

rung sollten das Hydroxyornithin **2** bzw. das Phenyltetrazolyl(PT)-Sulfon **3** an das Pentalen **4** geknüpft werden. Nach Makrocyclisierung sollte der Aufbau der Tetramsäureeinheit die Synthese abschließen.

Für den Aufbau des Bausteins **2** (Schema 2) wurde der Boc-geschützte  $\beta$ -Aminoaldehyd **6**<sup>[11]</sup> durch Wittig-Reaktion zu **7** olefiniert. Das Derivat **7** wurde nach Sharpless asymmetrisch dihydroxyliert und anschließend regioselektiv zum Alkohol **8** nosyliert.<sup>[12]</sup> Nucleophile Substitution mit Tetramethylguanidiniumazid (TMGN<sub>3</sub>),<sup>[13]</sup> Schützen der OH-Funktion und Entfernen der Boc-Schutzgruppe lieferte den  $\alpha$ -Azidoester **9**, der mit  $\beta$ -Iodacrylsäure **10** nach der Methode von Shioiri et al.<sup>[14]</sup> in 83 % Ausbeute zu **2** gekuppelt wurde.

Das Sulfon **3** wurde ausgehend von 2,2,5-Trimethyl-4H-1,3-dioxin-4-on (**11**)<sup>[15]</sup> hergestellt (Schema 3). Alkylierung, Ozonolyse und reduktive Aufarbeitung lieferte den kettenverlängerten Alkohol **13**. Einführung des Phenyltetrazolthiols unter Mitsunobu-Bedingungen und Mo-katalysierte Oxidation mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>[16]</sup> ergab das PT-Sulfon **3**.

Die Pentalen-Einheit wurde aus enantiomerenreinem Bicyclo[3.3.0]octanonacetal **15** aufgebaut, das durch transannuläre Pd-katalysierte Kupplung an Cycloocta-1,5-dien und nachfolgende enzymatische Racematspaltung in fünf Stufen erhältlich ist.<sup>[17]</sup> Die Oxidation von **15** zum Enon **16** gelang mit der IBX-Methode von Nicolaou et al.<sup>[18]</sup> in 63 % Ausbeute (Schema 4).

[\*] Dipl.-Chem. N. Cramer, Prof. S. Laschat, Dr. A. Baro  
Institut für Organische Chemie

Universität Stuttgart

Pfaffenwaldring 55, 70569 Stuttgart (Deutschland)

Fax: (+49) 711-685-4285

E-mail: sabine.laschat@oc.uni-stuttgart.de

Prof. H. Schwalbe, Dr. C. Richter

Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie

Zentrum für Biomolekulare Magnetische Resonanz

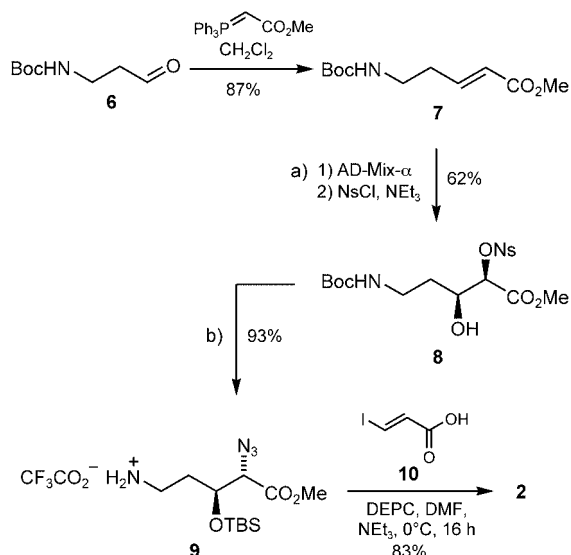
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt

Marie-Curie-Straße 11, 60439 Frankfurt am Main (Deutschland)

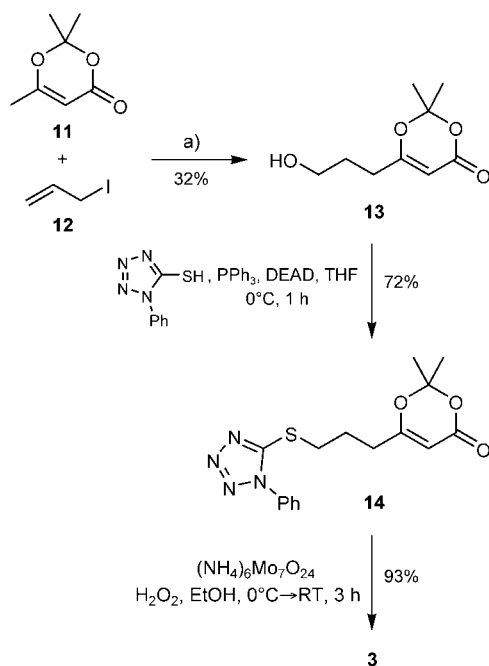
[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst des Landes Baden-Württemberg gefördert. N.C. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Promotionsstipendium. Dipl.-Chem. N. Steinke und M. Buchweitz danken wir für die Mitarbeit, Prof. N. Fusetani und Dr. S. Matsunaga für die Überlassung von Vergleichsspektren und der Firma Amersham Buchler für Chemikalien-spenden.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

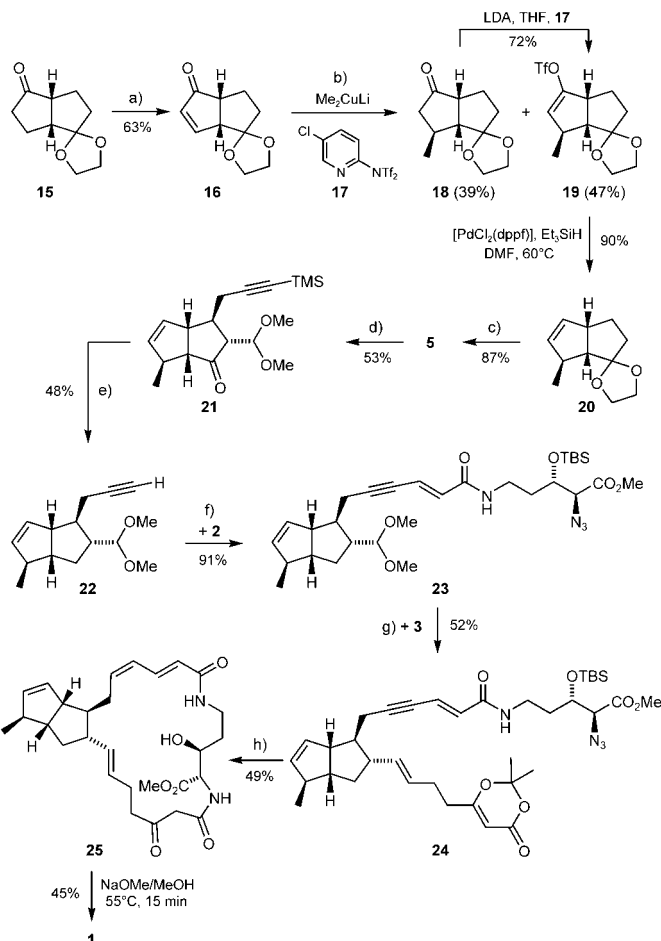


**Schema 2.** a) 1. AD-Mix- $\alpha$ , *t*BuOH/H<sub>2</sub>O, MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 0°C, 1 d, 95%, 96% ee, 2. 4-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid (NsCl) (1 Äquiv.), NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 12 h, 65%; b) 1. Tetramethylguanidiniumazid (TMGN<sub>3</sub>) (6 Äquiv.), DMF, 50°C, 15 h, 96%, d.r. = 85:15, 2. TBSCl, DMAP, DMF, 97%, 3. TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 1 h, quant., DEPC = Diethylcyanphosphonat.



**Schema 3.** a) 1. LDA, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), THF, 11, 0°C, 1 h, 12, -40°C→RT, 16 h, 50%; 2. O<sub>3</sub>, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pyridin (3:3:1), -78°C, dann NaBH<sub>4</sub>, 64%. DEAD = Diethylazodicarboxylat.

Die 1,4-Addition von Me<sub>2</sub>CuLi an das Enon **16** und Abfangen mit Comins-Reagens (**17**)<sup>[19]</sup> führte zu einem Gemisch aus Enoltriflat **19** (47%) und Keton **18** (39%). Glücklicherweise ließ sich **18** durch erneute Deprotonierung mit LDA und Umsetzung mit **17** in 72% Ausbeute in das gewünschte Enoltriflat **19** überführen. Nachfolgende Pd-katalysierte Reduktion mit Et<sub>3</sub>SiH<sup>[20]</sup> lieferte das Pentalen-acetal **20** (90%), das entschützt und in das Pentalenon **5** in



**Schema 4.** a) LDA, THF, TMSCl, -78°C→0°C, 4-Methoxypyridin-N-oxid (MPO), IBX, DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 45 min, 63%; b) Me<sub>2</sub>CuLi, THF, -78°C→0°C; c) 1. Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS), Aceton, H<sub>2</sub>O, Rückfluss, quant., 2. LDA, THF, TMSCl, -78°C→0°C, dann MPO, IBX, DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 30 min, 87%; d) TMS-C≡CH, *t*BuLi, TMEDA, THF, -40°C, 1 h, CuI, TMSCl, THF, -78°C, 5, 2 h, dann BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, HC(OMe)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20°C, 1 h, 53%; e) 1. NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0°C, 2. (Im)<sub>2</sub>Cs (5 Äquiv.), DMAP (5 Äquiv.), DCE, Rückfluss, 16 h, 3. Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, Toluol, 110°C, 45 min, 57% über drei Stufen, 4. EtOH, H<sub>2</sub>O, AgNO<sub>3</sub>, 0°C, 3 h, KCN, 30 min, 85%; f) 1. [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], CuI, NEt<sub>3</sub>, THF, 91%; g) 1. PPTS, Aceton, H<sub>2</sub>O, Rückfluss, 2. 3 (3 Äquiv.), NaHMDS, DME, -55°C→RT, 52%; h) 1. PPh<sub>3</sub>, THF, H<sub>2</sub>O, RT, 24 h, 2. Toluol, 2.5×10<sup>-4</sup> M, Rückfluss, 10 h, 82%, 3. H<sub>2</sub>, Pd/BaSO<sub>4</sub>, Chinolin, EtOH, 66% (bezogen auf reisoliertes Ausgangsmaterial), 4. HF/MeCN, RT, 3 h, 91%.

87% Ausbeute überführt wurde. Durch Umsetzung von **5** mit dem TMS-geschützten Propinylcuprat<sup>[21]</sup> und nachfolgende Zugabe von Orthoameisensäureester und BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> wurde das Pentalenderivat **21** nach NMR- und GC-Daten als einziges Diastereoisomer in 53% Ausbeute erhalten und mit NaBH<sub>4</sub> zu einem 1:1-Gemisch diastereomerer Alkohole reduziert. Trotz sterischer Hinderung des konvexen Bicyclo[3.3.0]octan-Gerüsts gelang die Barton-Desoxygenierung und anschließende Desilylierung zu **22** mit 48% Ausbeute.

Somit standen für den Aufbau des Makrocyclus alle benötigten Kupplungspartner zur Verfügung. Sonogashira-Kupplung<sup>[22]</sup> des Pentalens **22** mit Iodacrylat **2** ergab das Enin **23** in 91% Ausbeute. Nach Hydrolyse des Dimethylacetals

wurde der entsprechende Aldehyd in Gegenwart des Sulfons **3** unter Julia-Kocienski-Bedingungen<sup>[16]</sup> zum *E*-Alken **24** olefiniert (52 %).<sup>[23]</sup> Durch Staudinger-Reduktion der Azid-Gruppe und Erhitzen in Toluol konnte das Makrolactam unter Verdünnung ( $2.5 \times 10^{-4}$  M) in 82 % Ausbeute gebildet werden. Als kritischer Schritt erwies sich die Lindlar-Reduktion der Enin-Einheit zum *Z,E*-Dien. Nur bei unvollständigem Umsatz konnte eine Ausbeute von 66 % für das gewünschte Dien erzielt werden. Bei längeren Reaktionszeiten wurde dagegen Überreduktion beobachtet. Die Abspaltung der Silylschutzgruppe lieferte den makrocyclischen  $\beta$ -Hydroxyester **25** in 91 % Ausbeute. Erhitzen von **25** mit NaOMe in MeOH<sup>[24]</sup> führte unter teilweiser Epimerisierung (3:1) zum gewünschten Zielmolekül **1**, wobei das Hauptdiastereomer (2*S*,3*S*)-**1** durch Umkehrphasenchromatographie in reiner Form erhalten wurde. Die spektroskopischen Daten des synthetischen Cylindramids (**1**) (Hauptdiastereomer) stimmen mit denen des Naturproduktes überein.<sup>[25]</sup>

Mit der hier beschriebenen konvergenten Route gelang erstmals die Totalsynthese des cytotoxischen Tetramsäurelactams **1** mit insgesamt 29 Stufen in 1.0 % Gesamtausbeute, wobei die längste lineare Sequenz 18 Stufen umfasst. Damit ergeben sich Synthesemöglichkeiten für andere interessante, bereits in der Einleitung erwähnte Tetramsäurelactame.

Eingegangen am 30. August 2004

Online veröffentlicht am 28. Dezember 2004

**Stichwörter:** Macrolactame · Tetramsäure · Totalsynthesen

- [1] Übersicht: R. J. Capon, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 633–645.
- [2] S. Kanazawa, N. Fusetani, S. Matsunaga, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1065–1068.
- [3] S. P. Gunasekera, M. Gunasekera, P. McCarthy, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4830–4833.
- [4] H. Shigemori, M.-A. Bae, K. Yazawa, T. Sasaki, J. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4317–4320.
- [5] M.-A. Bae, K. Yamada, Y. Ijuin, T. Tsuji, K. Yazawa, Y. Tomono, D. Uemura, *Heterocycl. Commun.* **1996**, 2, 315–318.
- [6] M. Jakobi, G. Winkelmann, D. Kaiser, C. Kempter, G. Jung, G. Berg, H. Bahl, *J. Antibiot.* **1996**, 49, 1101–1104.
- [7] R. J. Capon, C. Skene, E. Lacey, J. H. Gill, D. Wadsworth, T. Friedel, *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1256–1259.
- [8] R. K. Boeckman, R. B. Perni, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5486–5489.
- [9] R. K. Boeckman, C. H. Weidner, R. B. Perni, J. J. Napier, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8036–8037.
- [10] L. A. Paquette, D. Macdonald, L. G. Anderson, J. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8037–8039.
- [11] S.-G. Shin, T. Obara, S. Segami, Y. Yonezawa, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3827–3830.
- [12] P. R. Fleming, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2869–2875.
- [13] Die Substitution der ONs- durch die N<sub>3</sub>-Gruppe verlief unter teilweiser Epimerisierung. Das Diastereomergemisch (85:15) der beiden TBS-geschützten Azide konnte jedoch chromatographisch getrennt werden.
- [14] S. Takuma, K. Hamada, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 3147–3153.
- [15] H. Graalfs, R. Fröhlich, C. Wolff, J. Mattay, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1057–1073.
- [16] P. R. Blakemore, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2563–2585.
- [17] a) Y.-W. Zhong, X.-S. Lei, G.-Q. Lin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2251–2255; b) K. Lemke, S. Ballschuh, A. Kunath, F. Theil, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2051–2055.
- [18] K. C. Nicolaou, D. L. F. Gray, T. Montagnon, S. T. Harrison, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1038–1042; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 996–1000.
- [19] D. L. Comins, A. Dehghani, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6299–6302.
- [20] W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3033–3040.
- [21] E. J. Corey, H. A. Kirst, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 5041–5043.
- [22] K. Sonogashira in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1997**, S. 203–230.
- [23] Bei der Umsetzung von **23** zu **24** wurde nach NMR-Spektren und Gaschromatogrammen keine Epimerisierung beobachtet.
- [24] R. N. Lacey, *J. Chem. Soc.* **1954**, 850–854.
- [25] Beim synthetischen Cylindramid (**1**) deutet das Fehlen der C=O-Signale der Tetramsäureeinheit im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum auf das Vorliegen komplexer Tautomerengleichgewichte hin. Die Verbreiterung einiger <sup>1</sup>H-NMR-Signale weist darauf hin, dass **1** Metallionen bindet. Diese Interpretation wird durch die FAB-Massenspektren unterstützt, in denen [M–H+2Na]<sup>+</sup>-Addukte mit hoher Intensität auftreten. Die Tautomerengleichgewichte und die Metallionenkomplexierung sind Gegenstand weiterführender Untersuchungen.