

Naturstoffsynthese

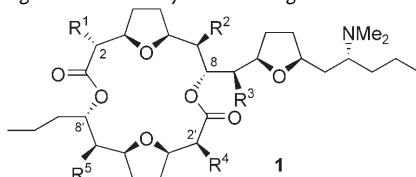
DOI: 10.1002/ange.200501511

Eine generelle Sulton-Route zu den Pamamycin-Makrodioliden – Totalsynthese von Pamamycin-621A und Pamamycin-635B**

Petra Fischer, Ana Belén García Segovia, Margit Gruner und Peter Metz*

Im Gedenken an Udo Gräfe

Die Pamamycine (**1**) sind eine Gruppe 16-gliedriger Makrodiolide, die aus verschiedenen *Streptomyces*-Spezies isoliert wurden (Tabelle 1).^[1,2] Neben ausgeprägter autoregulatori-

Tabelle 1: Ausgewählte Pamamycin-Homologe.

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Pamamycin
1a	Me	Me	Me	Me	H	607
1b	Me	Me	Me	Me	Me	621A
1c	Et	H	Me	Me	Me	621B
1d	Me	Me	Et	Me	Me	635A
1e	Me	Me	Me	Et	Me	635B
1f	Et	Me	Me	Me	Me	635C
1g	Et	Me	Et	Me	Me	649B

scher, anionophorer und fungizider Aktivität zeigen einige Mitglieder dieser Familie auch eine hohe Wirksamkeit gegen Gram-positive Bakterien, inklusive mehrfach antibiotikaresistenter Stämme von *Mycobacterium tuberculosis*.^[1a,3]

Uns gelang kürzlich eine Totalsynthese von Pamamycin-607 (**1a**)^[4,5] mithilfe von Sulton-Methodik.^[6] Um detaillierte Studien zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung hinsichtlich der

[*] Dipl.-Chem. P. Fischer, M.Sc. A. B. García Segovia, Dr. M. Gruner, Prof. Dr. P. Metz
Institut für Organische Chemie
Technische Universität Dresden
Bergstraße 66, 01069 Dresden (Deutschland)
Fax: (+49) 351-4633-3162
E-mail: peter.metz@chemie.tu-dresden.de

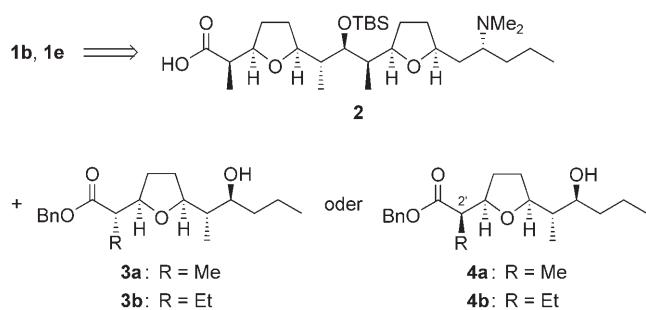
[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Graduierten-Kolleg „Struktur-Eigenschafts-Beziehungen bei Heterocyclen“) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. A.B.G.S. dankt dem Spanischen Ministerium für Wissenschaft und Technologie für ein Stipendium. Prof. Dr. U. Gräfe,[†] ehemals Hans-Knöll-Institut für Naturstoff-Forschung, Jena, danken wir für eine Probe von natürlichem Pamamycin-621A und Prof. Dr. M. Natsume, Tokyo University of Agriculture and Technology, für ¹H-NMR-Spektren von natürlichem Pamamycin-635B.

antimycobakteriellen Aktivität der Pamamycine zu ermöglichen, nutzten wir unsere Sulton-Route zu (N)Actinsäuren und Analoga^[7] auch zur Synthese ausgewählter höherer Homologe von **1a**. Ein Hauptproblem war dabei die enantioselektive Synthese der kleineren in **1** enthaltenen Hydroxysäuren mit R⁵ ≠ H. Während das kleinere Fragment von Pamamycin-607 (**1a**) mit R⁵ = H durch regioselektive Öffnung eines enantiomerenreinen terminalen Epoxids mit lithiertem Furan einfach aufgebaut werden konnte,^[4,8,9] musste ein alternatives Protokoll für die effiziente Synthese des Hydroxyalkylfurans gefunden werden, das als Schlüsselintermediat für Zielverbindungen mit R⁵ ≠ H benötigt wird. Hier berichten wir über eine Lösung für dieses Problem, die schließlich einen raschen Weg zu Pamamycin-621A (**1b**)^[10–13] und Pamamycin-635B (**1e**)^[13a,14] mithilfe von Sultonchemie eröffnete.

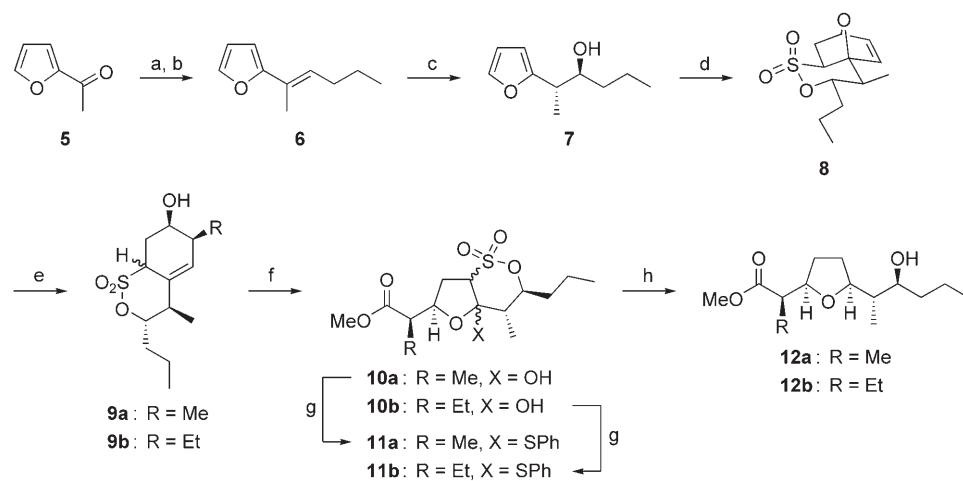
Gemäß der Strategie, die für **1a** erfolgreich war,^[4] wurden die Pamamycine **1b** und **1e** retrosynthetisch zunächst in die silylierte größere Hydroxysäure **2** und die Benzylester **3a** bzw. **3b** zerlegt (Schema 1). Die Säure **2** wurde bereits als das größere Fragment in unserer Synthese von **1a** verwendet, und die **3a** entsprechende kleinere Hydroxysäure kommt ebenfalls in den Pamamycinen **1c**, **1d**, **1f** und **1g** vor. Vor kurzem fanden wir, dass unsere Route zu **1a**^[4] durch Verwendung des leichter zugänglichen Benzylesters des C2'-epimeren kleineren Fragments noch weiter verkürzt werden kann, da die abschließende Makrolactonisierung unter vollständiger Epimerisierung an C2' verläuft.^[2] Daher nahmen wir an, dass der Einsatz von **4a,b** anstelle von **3a,b** eine praktikable Alternative für einen verwandten Zugang zu Pamamycin-621A (**1b**) und Pamamycin-635B (**1e**) bieten könnte.

Die Benzylester **3a,b** und **4a,b** wurden wie in Schema 2 und Schema 3 illustriert enantioselektiv synthetisiert. Eine Butyl-Grignard-Addition an 2-Acetyl furan (**5**) mit an-

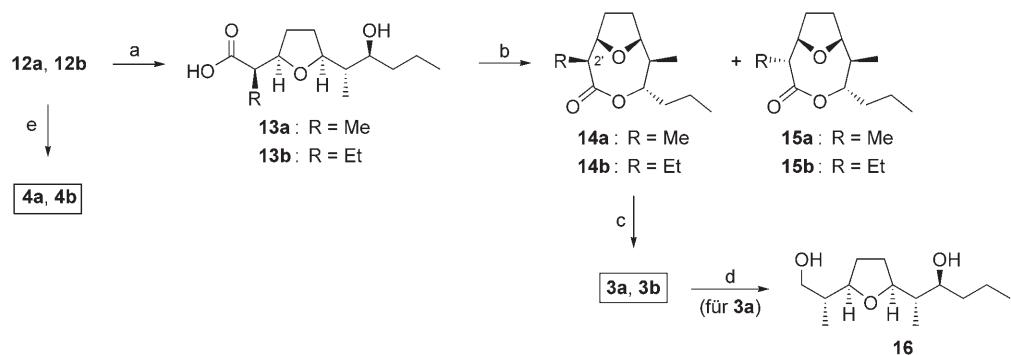
schließender säurekatalysierter Dehydratisierung des resultierenden tertiären Alkohols unter äquilibrierenden Bedingungen ergab das Olefin **6** als Gemisch von Isomeren (E/Z = 93:7, Schema 2). Die asymmetrische Hydroborierung



Schema 1. Retrosynthetische Analyse für **1b** und **1e**.



Schema 2. Sulton-Route zu den Hydroxyestern **12a,b**. a) BuMgBr, Et₂O, Rückfluss; b) kat. HCl, CH₂Cl₂, Rückfluss, 58% aus **5**, E/Z = 93:7; c) 1. IpcBH₂, THF, –25 °C, 2. H₂O₂, NaOH, 70 °C, 76% **7** (81% ee) + syn-Isomer; d) 1. CH₂=CHSO₂Cl, NEt₃, THF, 0 °C → RT, 2. Umkristallisation, 74% ($\geq 99\%$ ee); e) 1. 2 MeLi (für **9a**) oder 2 EtLi (für **9b**), THF, –78 °C → RT, 2. NH₄Cl, H₂O, –78 °C → RT, 53% **9a**, 68% **9b**; f) 1. O₃, NaHCO₃, CH₂Cl₂, MeOH, –78 °C, 2. Ac₂O, Pyridin, CH₂Cl₂, RT → Rückfluss, 87% **10a**, 86% **10b**; g) 1. PhSH, BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, RT, 79% **11a**, 80% **11b**; h) Raney-Ni (W2), 50 bar H₂, EtOH, RT, 59% **12a**, 58% **12b**. IpcBH₂ = Mono-isopinocampheylboran.



Schema 3. Synthese der kleineren Bausteine **3a,b** und **4a,b**. a) 2 N NaOH, RT (für **13a**) oder 90 °C (für **13b**), 100% **13a**, 79% **13b**; b) 1. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et₃N, THF, RT, 2. DMAP, Toluol, Rückfluss, 65% **14a**, 11% **15a**, 68% **14b**, 14% **15b**; c) BnOLi, BnOH, THF, RT, 59% **3a**, 40% **3b** (bezogen auf zurückgewonnenes Ausgangsmaterial); d) LiAlH₄, Et₂O, RT → Rückfluss, 70% aus **3a**; e) BnOH, 10 Mol-% Bu₂SnO, 160 °C, 93% **4a**, 100% **4b**. DMAP = 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin.

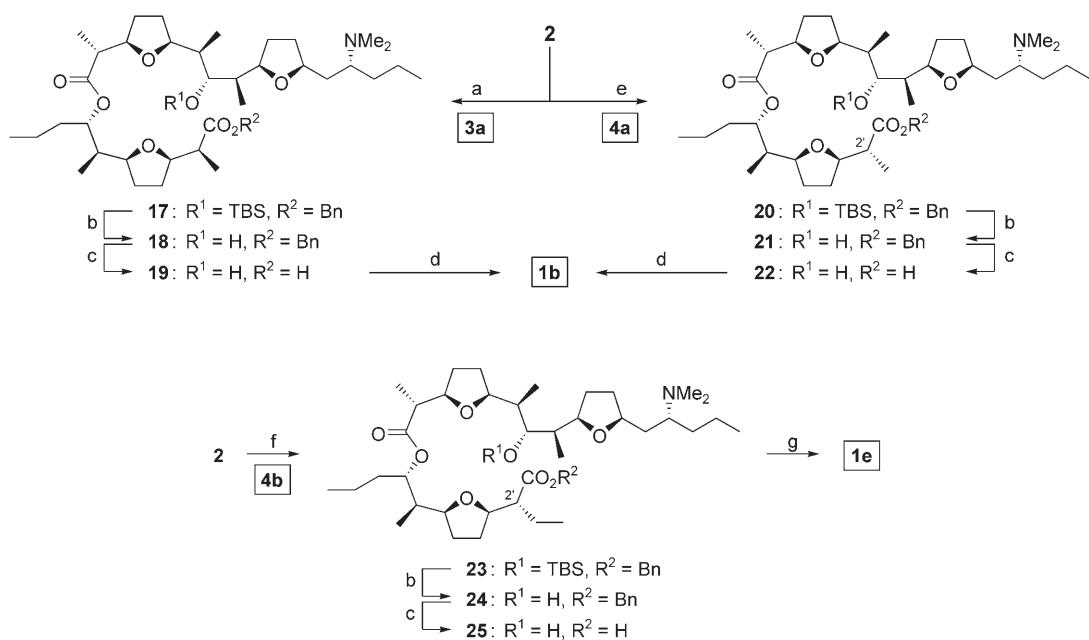
dieses Gemischs mit Monoisopinocampheylboran aus (+)- α -Pinen mit 91 % *ee*, gefolgt von einer Oxidation, lieferte den gewünschten *anti*-Alkohol **7** (81 % *ee* laut chiraler GC) sowie etwas *syn*-Isomer von **7** in 76 % Gesamtausbeute. Die Umsetzung dieser Mischung mit Vinylsulfonsäurechlorid bewirkte eine glatte Dominoreaktion aus Veresterung und intramolekularer Diels-Alder-Reaktion,^[6,8,16,17] und nach chromatographischer Reinigung sowie Umkristallisation wurde das reine *exo*-Sulton **8** ($\geq 99\%$ *ee* laut chiraler HPLC) erhalten. Die Reaktionsfolge^[7,8,18] mit Dominoreaktion aus Eliminierung und alkoxydieriger 1,6-Addition,^[19] Ozonolyse mit anschließender Cyclisierung, Lewis-Säure-katalysiertem Hydroxy-Phenylthio-Austausch sowie einer Dominoreaktion aus reduktiver Eliminierung und Hydrierung überführte das Sulton **8** in die Methylester **12a,b**.

Die Benzylester **3a,b** mit der in **1b** und **1e** vorliegenden relativen Konfiguration an C2' wurden in einer dreistufigen Sequenz^[9] aus den Methylestern **12a,b** hergestellt (Schema 3). Nach Verseifung von **12a,b** sowie Yamaguchi-Lactonisierung^[20,21] der Hydroxysäuren **13a,b** wurden die an C2' epimerisierten Lactone **14a,b** als Hauptprodukte erhalten, was aus 2D-NOESY-Untersuchungen jeweils beider Lactondiastereomere hervorging. Das Lacton **14a** wurde kürzlich aus *Streptomyces globisporus* isoliert und zeigte eine signifikante antibakterielle Aktivität.^[22] Eine anschließende Spaltung der Lactone **14a,b** mittlerer Ringgröße mit dem Lithiumalkoholat aus Benzylalkohol^[4,23] ergab isomerenreines **3a,b**. Die absolute Konfiguration von **3a**, und somit auch von **3b**, wurde durch Vergleich des optischen Drehwerts des bekannten Diols **16**,^[13a] das aus **3a** synthetisiert wurde, mit Literaturdaten bewiesen.^[24] Eine Dibutylzinnoxid-katalysier-

te Umesterung^[25] von **12a,b** mit Benzylalkohol führte in ausgezeichneten Ausbeuten direkt zu den Fragmenten **4a,b**.

Die Yamaguchi-Kupplung^[20] der silylierten größeren Hydroxysäure **2** mit dem natürlich konfigurierten kleineren Baustein **3a** (1.2 Äquiv.) für **1b** baute effizient die doppelt geschützte Secosäure **17** auf (Schema 4). Nach Desilylierung und reduktiver Debenzylierung ergab eine modifizierte Yamaguchi-Makrolactonisierung^[23] von **19** (1.3×10^{-3} M) bei Raumtemperatur in Dichlormethan Pamamycin-621A (**1b**) in hoher Ausbeute.^[11,26,27] Da der Einsatz von **4a** statt **3a** bei der Fragmentkupplung eine kürzere Route zu **1b** versprach, untersuchten wir diesen einfacheren Zugang. Eine intermolekulare Yamaguchi-Veresterung von **2** mit **4a** (1.2 Äquiv.) lieferte das Kupplungsprodukt **20** in hoher Ausbeute. Die Desilylierung und nachfolgende Debenzylierung zur Secosäure **22** verliefen problemlos. Erfreulicherweise ergab eine Yamaguchi-Makrolactonisierung von **22** (1.2 $\times 10^{-3}$ M) unter Fleming-Bedingungen^[23] wiederum Pamamycin-621A (**1b**)^[11,26,27] als einziges Makrodiolid in 64 % Ausbeute. Somit wird die Cyclisierung von **22** nach diesem Protokoll von einer vollständigen Epimerisierung an C2' begleitet, wie schon für den entsprechenden Ringschluss zu **1a** beobachtet worden war.^[2]

Ermutigt durch die leichte Lactonisierung von **22** zu **1b**, wandten wir bei der Synthese von Pamamycin-635B (**1e**) direkt solch eine verkürzte Sequenz an. Die Secosäure **25** wurde nach Kupplung von **2** mit dem nichtnatürlich konfigurierten kleineren Baustein **4b** (1.4 Äquiv.) und anschließende Entschützung mühelos erhalten, ihre Cyclisierung unter den modifizierten Yamaguchi-Bedingungen der Synthese von **1b** führte jedoch nur zu geringem Umsatz. Dies ist vermutlich



Schema 4. Abschließende Stufen der Synthesen von Pamamycin-621A (**1b**) und Pamamycin-635B (**1e**). a) 1. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et₃N, THF, 0°C → RT, 2. **3a**, DMAP, Toluol, RT, 94%; b) wässr. HF, MeCN, RT, 97 % **18**, 95 % **21**, 95 % **24**; c) H₂, 10 % Pd/C, THF, RT, 100 % **19**, 84 % **22**, 100 % **25**; d) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, DMAP, 4 Å MS, CH₂Cl₂, RT, 78 % **1b** aus **19**, 64 % **1b** aus **22**; e) 1. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et₃N, THF, 0°C → RT, 2. **4a**, DMAP, Toluol, RT, 88%; f) 1. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et₃N, THF, 0°C → RT, 2. **4b**, DMAP, Toluol, RT, 78%; g) 1. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et₃N, THF, 0°C → RT, 2. DMAP, Toluol, Rückfluss, 57%. MS = Molekularsieb.

mit der höheren sterischen Abschirmung durch die Ethylgruppe an C2' zu erklären. Glücklicherweise lieferte eine Yamaguchi-Makrolactonisierung^[20,21] von **25** nach separater Aktivierung der Säurefunktion als gemischtes Anhydrid und nachfolgendem Erhitzen in siedendem Toluol unter Hochverdünnungsbedingungen in Gegenwart von 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin schließlich Pamamycin-635B (**1e**)^[14,27,28] als einziges Makrodiolid in 57% Ausbeute.

Wir haben einen kurzen und hoch stereoselektiven Zugang zu den kleineren Bausteinen **3a,b** und **4a,b** der Pamamycine **1b–g** mithilfe einer asymmetrischen Hydroborierung und der Anwendung von Sulton-Methodik entwickelt. Ausgehend von den Benzylestern **3a** oder **4a** wurde die erste Totalsynthese des Makrodiolids-Antibiotiks Pamamycin-621A (**1b**) vollendet, die erste Totalsynthese von Pamamycin-635B (**1e**) wurde durch Verwendung des Benzylesters **4b** erreicht. Über weitere Untersuchungen zur Synthese und biologischen Aktivität der Pamamycine werden wir in Kürze berichten.

Eingegangen am 2. Mai 2005

Online veröffentlicht am 7. September 2005

Stichwörter: Antibiotika · Dominoreaktionen · Naturstoffe · Schwefelheterocyclen · Totalsynthesen

- [1] Übersichten: a) B. M. Pogell, *Cell. Mol. Biol.* **1998**, *44*, 461–463; b) M. Natsume, *Recent Res. Dev. Agric. Biol. Chem.* **1999**, *3*, 11–22.
- [2] Eine Übersicht zu Synthesestudien für Pamamycine: P. Metz, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *244*, 215–249.
- [3] P. Lefèvre, P. Peirs, M. Braibant, M. Fauville-Dufaux, R. Vanhoof, K. Huygen, X.-M. Wang, B. Pogell, Y. Wang, P. Fischer, P. Metz, J. Content, *J. Antimicrob. Chemother.* **2004**, *54*, 824–827.
- [4] Y. Wang, H. Bernsmann, M. Gruner, P. Metz, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7801–7804.
- [5] Totalsynthesen von **1a** durch andere Gruppen: a) O. Germay, N. Kumar, E. J. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4969–4974; b) E. Lee, E. J. Jeong, E. J. Kang, L. T. Sung, S. K. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10131–10132; c) S. H. Kang, J. W. Jeong, Y. S. Hwang, S. B. Lee, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1450–1453; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1392–1395; d) E. J. Jeong, E. J. Kang, L. T. Sung, S. K. Hong, E. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14655–14662.
- [6] Eine Übersicht zur Chemie von Sultonen: P. Metz, *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 1–10.
- [7] U. Meiners, E. Cramer, R. Fröhlich, B. Wibbeling, P. Metz, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2073–2078.
- [8] H. Bernsmann, B. Hungerhoff, R. Fechner, R. Fröhlich, P. Metz, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1721–1724.
- [9] H. Bernsmann, M. Gruner, R. Fröhlich, P. Metz, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5377–5380.
- [10] Die erste Isolierung einer Pamamycin-Mischung mit einem Homologen des Molekulargewichts 621 als Hauptkomponente: P. A. McCann, B. M. Pogell, *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 673–678.
- [11] Isolierung und Strukturaufklärung von Pamamycin-621A: a) U. Gräfe, R. Schlegel, K. Dornberger, W. Ihn, M. Ritzau, C. Stengel, M. Beran, W. Günther, *Nat. Prod. Lett.* **1993**, *3*, 265–271; b) M. Natsume, J. Tazawa, K. Yagi, H. Abe, S. Kondo, S. Marumo, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1159–1164.
- [12] Bioaktivitäten von Pamamycin-621A: a) W.-G. Chou, B. M. Pogell, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1981**, *20*, 443–454; b) W.-G. Chou, B. M. Pogell, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1981**, *100*, 344–350; c) C. Stengel, G. Reinhardt, U. Gräfe, *Basic Microbiol.* **1992**, *32*, 339–345; d) U. Gräfe, C. Stengel, U. Möllmann, L. Heinisch, *Pharmazie* **1994**, *49*, 343–346; e) P. Grigoriev, A. Berg, R. Schlegel, U. Gräfe, *Bioelectrochem. Bioenerg.* **1996**, *39*, 295–298.
- [13] Weitere Synthesestudien: a) R. D. Walkup, S. W. Kim, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3433–3441; b) L. Arista, M. Gruttaduria, E. J. Thomas, *Synlett* **1997**, 627–628; c) M. A. Calter, F. C. Bi, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1529–1531; d) A. Miura, H. Kiyota, S. Kuwahara, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1061–1067.
- [14] Isolierung, Strukturaufklärung und Bioaktivitäten von Pamamycin-635B: M. Natsume, K. Yasui, S. Kondo, S. Marumo, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3087–3090.
- [15] a) H. C. Brown, A. K. Mandal, N. M. Yoon, B. Singaram, J. R. Schwier, P. K. Jadhav, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5069–5074; b) H. C. Brown, P. K. Jadhav, A. K. Mandal, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5074–5083.
- [16] H. Bernsmann, R. Fröhlich, P. Metz, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4347–4351.
- [17] J. Merten, R. Fröhlich, P. Metz, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6117–6120; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5991–5994.
- [18] H. Bernsmann, M. Gruner, P. Metz, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7629–7633.
- [19] P. Metz, U. Meiners, R. Fröhlich, M. Grehl, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3687–3689.
- [20] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [21] J. Mulzer, H. M. Kirstein, J. Buschmann, C. Lehmann, P. Luger, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 910–923.
- [22] T. Rázanka, J. Spížek, V. Příkrylová, V. M. Dembitsky, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4239–4244.
- [23] I. Fleming, S. K. Ghosh, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2733–2747.
- [24] Verbindung **16** aus der Reduktion von **3a** mit LiAlH₄: $[\alpha]_D^{25} = -19.1$ (*c* = 1.03, Benzol); Lit. [13a]: $[\alpha]_D^{25} = -19.1$ (*c* = 6, Benzol).
- [25] P. Baumhof, R. Mazitschek, A. Giannis, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3784–3786; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3672–3674.
- [26] Die analytischen Daten von synthetischem **1b** entsprechen exakt denen des Naturstoffs, der durch Flashchromatographie aus einer Mischung (ca. 2:1) von natürlichem Pamamycin-621A (**1b**) und Pamamycin-607 (**1a**) erhalten wurde, die freundlicherweise von Prof. Dr. U. Gräfe,[†] ehemals Hans-Knöll-Institut für Naturstoff-Forschung, Jena, zur Verfügung gestellt wurde.
- [27] Detaillierte 2D-NMR-Analysen (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) bestätigten die angegebene relative Konfiguration, insbesondere an C2 und C2'.
- [28] Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten von synthetischem **1e** sind identisch mit denen des Naturstoffs, die freundlicherweise von Prof. Dr. M. Natsume, Tokyo University of Agriculture and Technology, mitgeteilt wurden.