

DOI: 10.1002/ange.200501511

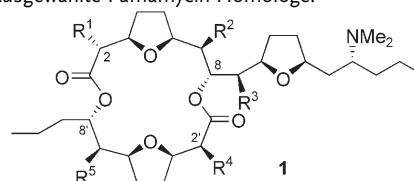
# Eine generelle Sulton-Route zu den Pamamycin-Makrodioliden – Totalsynthese von Pamamycin-621A und Pamamycin-635B\*\*

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).<sup>[1,2]</sup> Neben ausgeprägter autoregulatori-

Tabelle 1: Ausgewählte Pamamycin-Homologe.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Pamamycin
<b>1 a</b>	Me	Me	Me	Me	H	607
<b>1 b</b>	Me	Me	Me	Me	Me	621A
<b>1 c</b>	Et	H	Me	Me	Me	621B
<b>1 d</b>	Me	Me	Et	Me	Me	635A
<b>1 e</b>	Me	Me	Me	Et	Me	635B
<b>1 f</b>	Et	Me	Me	Me	Me	635C
<b>1 g</b>	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*.<sup>[1a,3]</sup>

Uns gelang kürzlich eine Totalsynthese von Pamamycin-607 (**1 a**)<sup>[4,5]</sup> mithilfe von Sulton-Methodik.<sup>[6]</sup> 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

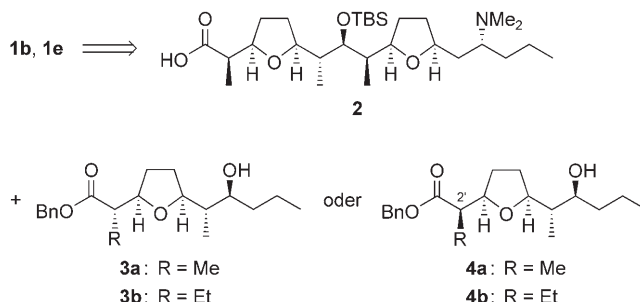
[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Graduierten-Kolleg „Struktur-Eigenschafts-Beziehungen bei Heterocyclen“) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. A.B.G.S. dankt dem Spanischen Ministerium für Wissenschaft und Technologie für ein Stipendium. Prof. Dr. U. Gräfe,<sup>†</sup> 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 <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von natürlichem Pamamycin-635B.

antimycobakteriellen Aktivität der Pamamycine zu ermöglichen, nutzten wir unsere Sulton-Route zu (N)Actinsäuren und Analoga<sup>[7]</sup> auch zur Synthese ausgewählter höherer Homologe von **1a**. Ein Hauptproblem war dabei die enantioselektive Synthese der kleineren in **1** enthaltenen Hydroxysäuren mit  $R^5 \neq H$ . Während das kleinere Fragment von Pamamycin-607 (**1a**) mit  $R^5 = H$  durch regioselektive Öffnung eines enantiomerenreinen terminalen Epoxids mit lithiiertem Furan einfach aufgebaut werden konnte,<sup>[4,8,9]</sup> musste ein alternatives Protokoll für die effiziente Synthese des Hydroxyalkylfurans gefunden werden, das als Schlüsselintermediat für Zielverbindungen mit  $R^5 \neq H$  benötigt wird. Hier berichten wir über eine Lösung für dieses Problem, die schließlich einen raschen Weg zu Pamamycin-621A (**1b**)<sup>[10–13]</sup> und Pamamycin-635B (**1e**)<sup>[13a,14]</sup> mithilfe von Sultonchemie eröffnete.

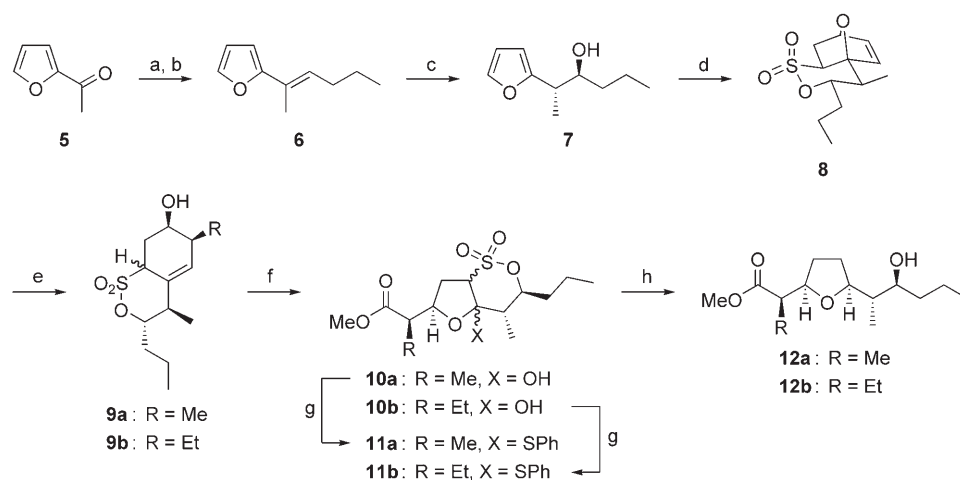
Gemäß der Strategie, die für **1a** erfolgreich war,<sup>[4]</sup> wurden die Pamamycine **1b** und **1e** retrosynthetisch zunächst in die silylierte größere Hydroxysäure **2** und die Benzylester **3a** bzw. **3b** zerlegt (Schema 1). Die Säure **2** wurde bereits als das größere Fragment in unserer 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**<sup>[4]</sup> 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.<sup>[2]</sup> 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-Acetylfuran (**5**) mit an-

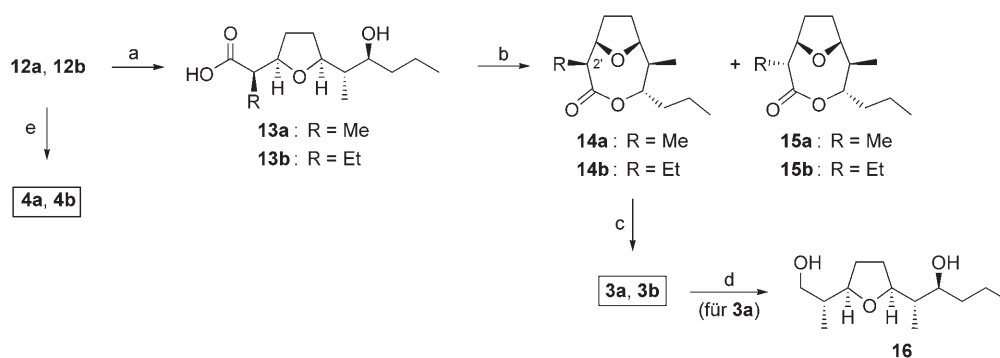
schließender säurekatalysierter Dehydratisierung des resultierenden tertiären Alkohols unter äquilibrierenden Bedingungen ergab das Olefin **6** als Gemisch von Isomeren ( $E/Z = 93:7$ , Schema 2). Die asymmetrische Hydroborierung<sup>[15]</sup>



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



Schema 2. Sulton-Route zu den Hydroxyestern **12a,b**. a) BuMgBr, Et<sub>2</sub>O, Rückfluss; b) kat. HCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Rückfluss, 58% aus **5**,  $E/Z = 93:7$ ; c) 1. IpcBH<sub>2</sub>, THF, –25 °C, 2. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaOH, 70 °C, 76% **7** (81% ee) + syn-Isomer; d) 1. CH<sub>2</sub>=CHSO<sub>2</sub>Cl, NEt<sub>3</sub>, THF, 0 °C → RT, 2. Umkristallisation, 74% (≥ 99% ee); e) 1. 2 MeLi (für **9a**) oder 2 EtLi (für **9b**), THF, –78 °C → RT, 2. NH<sub>4</sub>Cl, H<sub>2</sub>O, –78 °C → RT, 53% **9a**, 68% **9b**; f) 1. O<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH, –78 °C, 2. Ac<sub>2</sub>O, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT → Rückfluss, 87% **10a**, 86% **10b**; g) PhSH, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 79% **11a**, 80% **11b**; h) Raney-Ni (W2), 50 bar H<sub>2</sub>, EtOH, RT, 59% **12a**, 58% **12b**. IpcBH<sub>2</sub> = Monoisopinocampheylboran.



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, Et<sub>3</sub>N, 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) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, RT → Rückfluss, 70% aus **3a**; e) BnOH, 10 Mol-% Bu<sub>2</sub>SnO, 160 °C, 93% **4a**, 100% **4b**. DMAP = 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin.

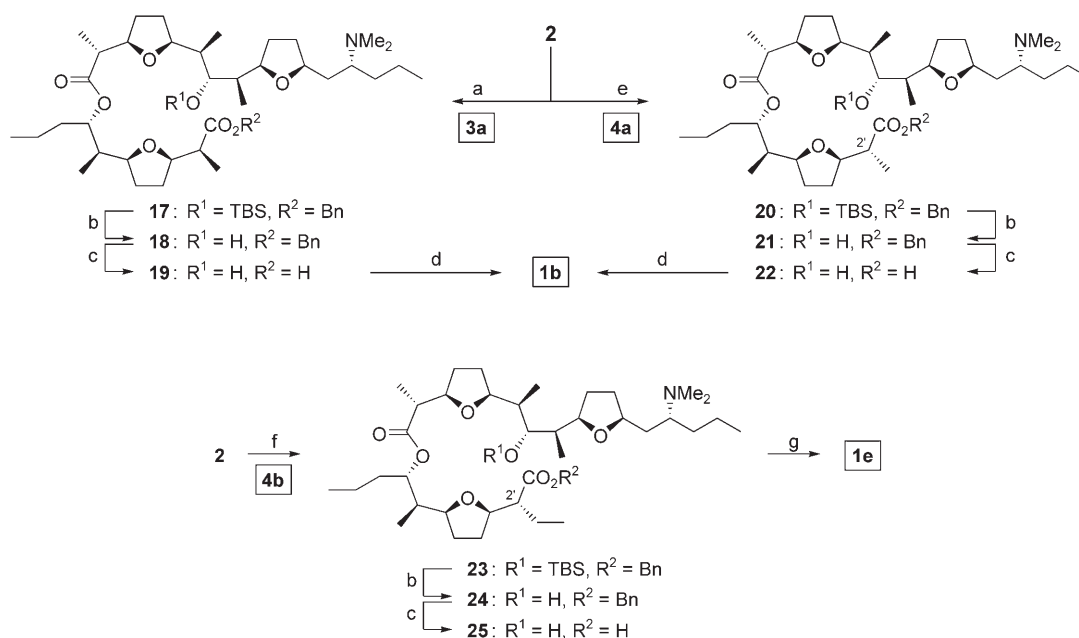
dieses Gemischs mit Monoisopinocampheylboran aus (+)- $\alpha$ -Pinen mit 91 % *ee*, gefolgt von einer Oxidation, lieferte den gewünschten *anti*-Alkohol **7** (81 % *ee* laut chiraler GC) sowie etwas *syn*-Isomer von **7** in 76 % Gesamtausbeute. Die Umsetzung dieser Mischung mit Vinylsulfonsäurechlorid bewirkte eine glatte Dominoreaktion aus Veresterung und intramolekularer Diels-Alder-Reaktion,<sup>[6,8,16,17]</sup> und nach chromatographischer Reinigung sowie Umkristallisation wurde das reine *exo*-Sulton **8** ( $\geq 99$  % *ee* laut chiraler HPLC) erhalten. Die Reaktionsfolge<sup>[7,8,18]</sup> mit Dominoreaktion aus Eliminierung und alkoxidierter 1,6-Addition,<sup>[19]</sup> 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<sup>[9]</sup> aus den Methylestern **12a,b** hergestellt (Schema 3). Nach Verseifung von **12a,b** sowie Yamaguchi-Lactonisierung<sup>[20,21]</sup> der Hydroxysäuren **13a,b** wurden die an C2' epimerisierten Lactone **14a,b** als Hauptprodukte erhalten, was aus 2D-NOESY-Untersuchungen jeweils beider Lactondistereomere hervorging. Das Lacton **14a** wurde kürzlich aus *Streptomyces globisporus* isoliert und zeigte eine signifikante antibakterielle Aktivität.<sup>[22]</sup> Eine anschließende Spaltung der Lactone **14a,b** mittlerer Ringgröße mit dem Lithiumalkoholat aus Benzylalkohol<sup>[4,23]</sup> ergab isomerenreines **3a,b**. Die absolute Konfiguration von **3a**, und somit auch von **3b**, wurde durch Vergleich des optischen Drehwerts des bekannten Diols **16**,<sup>[13a]</sup> das aus **3a** synthetisiert wurde, mit Literaturdaten bewiesen.<sup>[24]</sup> Eine Dibutylzinnoxid-katalysier-

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

Die Yamaguchi-Kupplung<sup>[20]</sup> 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<sup>[23]</sup> von **19** ( $1.3 \times 10^{-3}$  M) bei Raumtemperatur in Dichlormethan Pamamycin-621A (**1b**) in hoher Ausbeute.<sup>[11,26,27]</sup> 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<sup>[23]</sup> wiederum Pamamycin-621A (**1b**)<sup>[11,26,27]</sup> als einziges Makrodiol 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.<sup>[2]</sup>

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, Et<sub>3</sub>N, THF, 0°C→RT, 2. **3a**, DMAP, Toluol, RT, 94%; b) wässr. HF, MeCN, RT, 97% **18**, 95% **21**, 95% **24**; c) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, THF, RT, 100% **19**, 84% **22**, 100% **25**; d) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, DMAP, 4 Å MS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 78% **1b** aus **19**, 64% **1b** aus **22**; e) 1. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et<sub>3</sub>N, THF, 0°C→RT, 2. **4a**, DMAP, Toluol, RT, 88%; f) 1. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et<sub>3</sub>N, THF, 0°C→RT, 2. **4b**, DMAP, Toluol, RT, 78%; g) 1. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et<sub>3</sub>N, 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<sup>[20,21]</sup> 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**)<sup>[14,27,28]</sup> als einziges Makrodiolide 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 Hydrobrierung und der Anwendung von Sulton-Methodik entwickelt. Ausgehend von den Benzylestern **3a** oder **4a** wurde die erste Totalsynthese des Makrodiolide-Antibiotikums 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

- 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.
- Eine Übersicht zu Synthesestudien für Pamamycine: P. Metz, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *244*, 215–249.
- 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.
- Y. Wang, H. Bernsmann, M. Gruner, P. Metz, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7801–7804.
- Totalsynthesen von **1a** durch andere Gruppen: a) O. Gernay, 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.
- Eine Übersicht zur Chemie von Sultonen: P. Metz, *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 1–10.
- U. Meiners, E. Cramer, R. Fröhlich, B. Wibbeling, P. Metz, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2073–2078.
- H. Bernsmann, B. Hungerhoff, R. Fechner, R. Fröhlich, P. Metz, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1721–1724.
- H. Bernsmann, M. Gruner, R. Fröhlich, P. Metz, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5377–5380.
- 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.
- 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.
- 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, *J. 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.
- Weitere Synthesestudien: a) R. D. Walkup, S. W. Kim, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3433–3441; b) L. Arista, M. Gruttadauria, 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.
- Isolierung, Strukturaufklärung und Bioaktivitäten von Pamamycin-635B: M. Natsume, K. Yasui, S. Kondo, S. Marumo, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3087–3090.
- 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.
- H. Bernsmann, R. Fröhlich, P. Metz, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4347–4351.
- J. Merten, R. Fröhlich, P. Metz, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6117–6120; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5991–5994.
- H. Bernsmann, M. Gruner, P. Metz, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7629–7633.
- P. Metz, U. Meiners, R. Fröhlich, M. Grehl, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3687–3689.
- J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- J. Mulzer, H. M. Kirstein, J. Buschmann, C. Lehmann, P. Luger, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 910–923.
- T. Řezanka, J. Spížek, V. Přikrylová, V. M. Dembitsky, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4239–4244.
- I. Fleming, S. K. Ghosh, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2733–2747.
- Verbindung **16** aus der Reduktion von **3a** mit LiAlH<sub>4</sub>: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –19.1 (*c* = 1.03, Benzol); Lit. [13a]: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –19.1 (*c* = 6, Benzol).
- P. Baumhof, R. Mazitschek, A. Giannis, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3784–3786; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3672–3674.
- 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,<sup>†</sup> ehemals Hans-Knöll-Institut für Naturstoff-Forschung, Jena, zur Verfügung gestellt wurde.
- Detaillierte 2D-NMR-Analysen (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) bestätigten die angegebene relative Konfiguration, insbesondere an C2 und C2'.
- Die <sup>1</sup>H-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.