

Polyketide

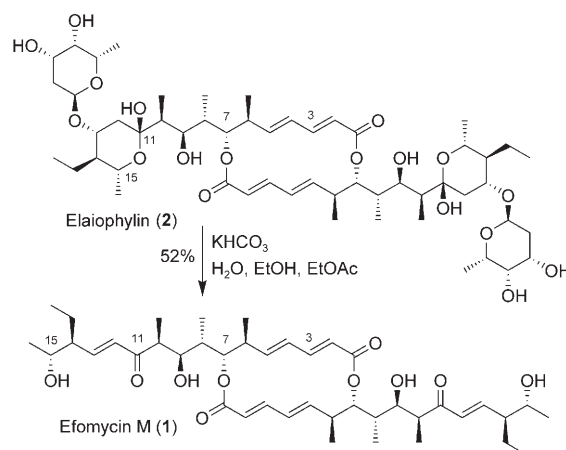
Totalsynthese von Efomycin M**

Roland Barth und Johann Mulzer*

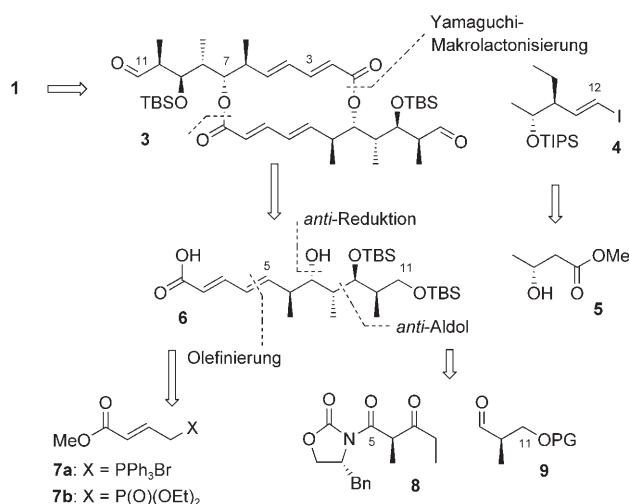
Professor Ekkehard Winterfeldt zum 75. Geburtstag gewidmet

Entzündungserkrankungen der Haut wie Psoriasis oder atopische Dermatitis sind charakteristische Folgen der Expression von E- und P-Selektinen durch endotheliale Zellen. Selektine vermitteln das „Rolling“ der Leukozyten durch die Wechselwirkung mit Sialyl-Lewis^x(sLe^x)-Epitopen, die ihrerseits von Leukozyten exprimiert werden.^[1] Spezifische niedermolekulare Inhibitoren, die die Bindungsstelle der Selektin-Liganden nachahmen, reduzieren die Zahl der in die Haut infiltrierenden Leukozyten. Das Makrodiol Efomycin M (**1**) zeigte signifikante entzündungshemmende Aktivität in zwei unterschiedlichen Psoriasis-Mausmodellen durch die Wechselwirkung mit der Bindungsstelle von E- und P-Selektin.^[2] Diese Resultate wurden als neuer therapeutischer Ansatz für die Behandlung von humanen Entzündungserkrankungen betrachtet,^[3] bis kürzlich von Bonin et al. den ursprünglich angenommenen Wirkmechanismus von **1** stark in Frage stellten, obwohl sie zugleich das entzündungshemmende Profil von **1** bestätigen konnten.^[4] In Anbetracht dieser Kontroverse sollten detaillierte Studien der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) helfen, das biologische Profil von **1** aufzuklären.^[5] Bisher wurde **1** semisynthetisch aus dem Naturstoff Elaiophylin (Azalomycin B, **2**) durch basenkatalysierte β -Eliminierung des L-Desoxyfucose-Restes gewonnen (Schema 1).^[6–8] Die Herstellung von Analoga durch chemische Derivatisierung von **1** ist wegen der Labilität des Moleküls stark eingeschränkt.^[5] Somit schien uns eine Totalsynthese von **1** sinnvoll, die flexibel genug sein sollte, um auch Derivate für spätere SAR-Experimente zugänglich zu machen.

Efomycin M (**1**) enthält einen 16-gliedrigen Makrodiol-Kern, sieben stereogene Zentren und ein labiles α,β -Enon-System. In Anbetracht der C_2 -Symmetrie von **1** planten wir eine bidirektionale Synthese (Schema 2).^[9] Die C11-C12-Bindung sollte auf einer späten Stufe durch den doppelten nucleophilen Angriff einer aus dem Vinyljodid **4** generierten Organometallspezies auf den Dialdehyd **3** gebildet werden. Die zentrale Stereopentade C5–C11 sollte über eine *anti*-



Schema 1. Die basenkatalysierte Bildung von Efomycin M (**1**) aus Elaiophylin (Azalomycin B, **2**).^[6]



Schema 2. Retrosynthetische Analyse von **1**. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TIPS = Triisopropylsilyl, Bn = Benzyl, PG = Schutzgruppe.

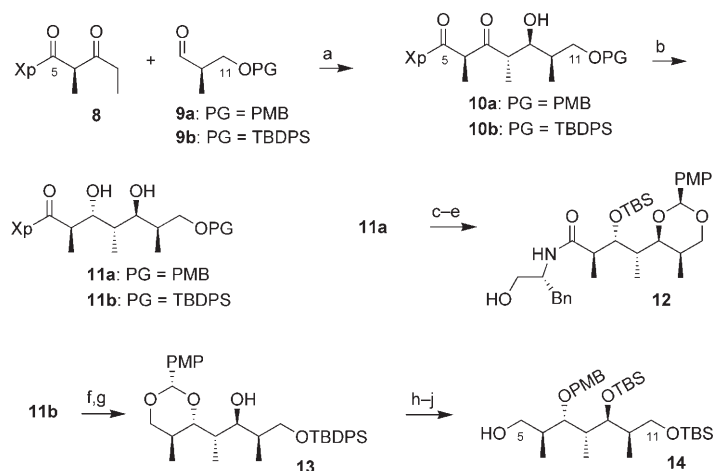
[*] R. Barth, Prof. Dr. J. Mulzer
Institut für Organische Chemie, Universität Wien
Währingerstraße 38, 1090 Wien (Österreich)
Fax: (+43) 1-4277-9521
E-Mail: johann.mulzer@univie.ac.at

[**] R.B. dankt der Österreichischen Akademie der Wissenschaften für ein DOC-Stipendium. Wir danken Dr. B. Buchmann, Schering AG, für hilfreiche Diskussionen und eine authentische Probe von Efomycin M. Ebenso danken wir Dr. H. Kählig und S. Felsinger für die Aufnahme der NMR-Spektren und M. Zinke für die HPLC-Analysen.

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

Aldol-Reaktion in Kombination mit einer diastereoselektiven Keton-Reduktion aufgebaut werden, und die Dimerisierung der *2E,4E*-*seco*-Säure **6** sollte durch Yamaguchi-Makrolactonisierung erfolgen. Die Synthese von **4** umfasst eine Fráter-Seebach-Alkylierung von (*R*)-3-Hydroxybuttersäuremethyl ester (**5**) mit anschließender C_1 -Homologisierung.

Unsere Synthese begann mit der Überführung des β -Ketoids **8** in das *E*-Enolat mit Cy_2BCl/Me_2NEt (Schema 3). Reaktion mit den Aldehyden **9a**^[10] und **9b**^[11] gab die β -Hydroxyketone **10a** (62 %, d.r. 91:9) bzw. **10b** (80 %, d.r. 95:5) in guten Ausbeuten. Die exzellente Diastereoselektivität der



Scheme 3. Aufbau der Stereopentade **14**: a) Cy_2BCl , Me_2NEt , Et_2O , $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$ (**10a**: 62%, d.r. 91:9; **10b**: 80%, d.r. 95:5); b) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, AcOH , MeCN , -40°C (**11a**: 72%, d.r. 94:6; **11b**: 79%, d.r. 96:4); c) DDQ , MS 4 Å, CH_2Cl_2 , 0°C (33%); d) TBSOTf , 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 0°C (99%); e) LiBH_4 , H_2O , Et_2O , 0°C (69%); f) LiBH_4 , H_2O , Et_2O , 0°C (87%); g) $\text{PMPCH}(\text{OMe})_2$, (\pm)-CSA, CH_2Cl_2 , RT; h) TBAF , THF, RT (99% über zwei Stufen); i) TBSOTf , 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 0°C (91%); j) DIBAL , CH_2Cl_2 , -30°C (69%). Xp = (4*R*)-Methylphenyloxazolidin-2-on-3-yl, PMB = *para*-Methoxybenzyl, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, PMP = *para*-Methoxyphenyl, Cy = Cyclohexyl, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyanbenzochinon, MS = Molekularsieb, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, OTf = Trifluormethansulfonat, PMB(OMe)₂ = *para*-Methoxybenzaldehyddimethylacetal, CSA = Camphersulfonsäure, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, DIBAL = Diisobutylaluminiumhydrid.

Addition kann durch eine gleichsinnige doppelte Stereodifferenzierung erklärt werden, weil die Aldehyde **9** generell den Felkin-Anh-Modus bevorzugen.^[12] Die Verwendung von TBDPS als C11-Schutzgruppe ergab im Vergleich zum PMB-Ether höhere Ausbeuten und bessere Diastereoselektivität. Die diastereoselektive *anti*-Reduktion mit $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ schloss die Synthesen der Stereopentaden **11a** (72%, d.r. 94:6) und **11b** (79%, d.r. 96:4) ab (Schema 3).^[13]

Der nächste Schritt bestand in der Differenzierung der beiden sekundären Alkoholfunktionen. In einem ersten Ansatz verwendeten wir die primäre PMB-Gruppe von **11a**, um die benachbarte freie Hydroxygruppe als PMP-Acetal zu schützen.^[14] Die Platzierung einer weiteren Schutzgruppe an der freien Hydroxygruppe und die anschließende reduktive Abspaltung des Auxiliars führten jedoch zur reduktiven Öffnung des Isoxazolidinon-Rings unter Bildung von **12** (Schema 3).

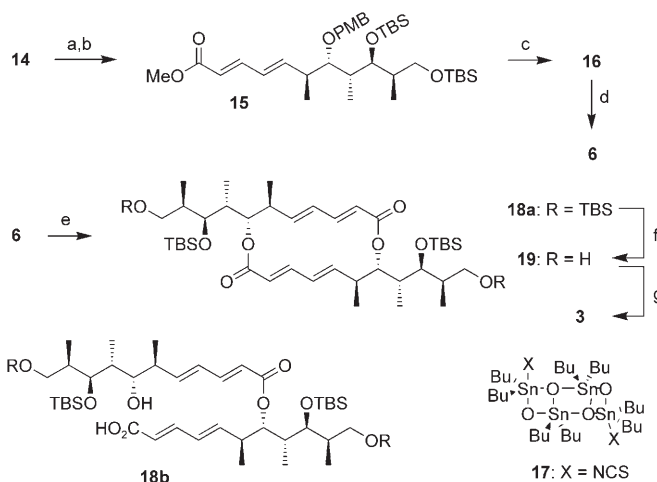
Eine zufriedenstellende Lösung konnte gefunden werden, indem zunächst das Auxiliar von **11b** reduktiv abgespalten und das endständige 1,3-Diol mit $\text{PMPCH}(\text{OMe})_2$ regioselektiv zu **13** geschützt wurde. Die Differenzierung der C9- und C11-OH-Gruppen war für einen späteren Zeitpunkt der Synthese vorgesehen und sollte über zwei TBS-Gruppen erfolgen. Die regioselektive reduktive Öffnung des Acetals wurde mit DIBAL vorgenommen^[15] und ermöglichte die Herstellung des Fragments **14** im Gramm-Maßstab.

Als Nächstes war der Aufbau des Dienesters von **1** geplant, welcher in einer einzigen Olefinierungsreaktion durchgeführt werden sollte. Die primäre Alkoholfunktion in **14** wurde mit dem Dess-Martin-Periodinan oxidiert

(Schema 4), da die entsprechende Swern-Oxidation zur teilweisen Epimerisierung an C6 führte. Die Wittig-Reaktion mit dem Phosphonium-Salz **7a**^[16] ergab nur bescheidene Ausbeuten (46%) und erforderte eine aufwendige chromatographische Entfernung des Phosphinoxids. Demgegenüber ergab die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit Phosphonat **7b** und LDA^[17] den 2*E*,4*E*-Dienester **15** isomerenrein in exzellenten Ausbeuten (96%, 4*E*:4*Z* > 50:1). Die *seco*-Säure **6** wurde nach Abspaltung der PMB-Schutzgruppe und baseninduzierter Hydrolyse des Methylesters erhalten (Schema 4).

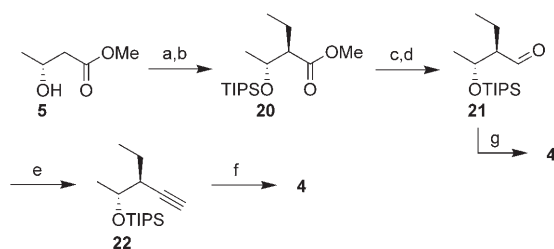
Die Dimerisierung des *seco*-Methylesters **16** mit dem Distannoxan-Katalysator **17** nach Panek et al. schlug fehl und lieferte ausschließlich die *seco*-Säure **6**.^[18] Aus diesem Grund wurde **6** unter den modifizierten Yamaguchi-Makrolactonisierungsbedingungen nach Yonemitsu^[19] dimerisiert, was zur Bildung des kristallinen Dimers **18a** (59%) und einem geringen Anteil an nicht-cyclisiertem Dimer **18b** führte. Die primäre TBS-Gruppe wurde selektiv in Gegenwart der sekundären TBS-Gruppe mit einer verdünnten HF-Pyridin-Lösung in THF abgespalten und der entstandene Dialkohol **19** zum Dialdehyd **3** oxidiert (Schema 4).

Die Synthese des C12-C16-Fragments begann mit der diastereoselektiven Alkylierung von (*R*)-3-Hydroxybuttersäuremethylester (**5**) (Schema 5).^[20] Schützen



Scheme 4. Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung und Yamaguchi-Dimerisierung: a) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; b) **7b**, LDA, THF, -78°C (89% über zwei Stufen, *E*:*Z* > 50:1); c) DDQ, Phosphatpuffer pH 7, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ (98%); d) LiOH , H_2O , THF, RT (91%); e) 2,4,6- $\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, NEt_3 , Toluol, RT, dann DMAP (**18a**: 59%); f) 7% HF-Pyridin, THF, RT (86%); g) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , 0°C (94%). LDA = Lithiumdiisopropylamid, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

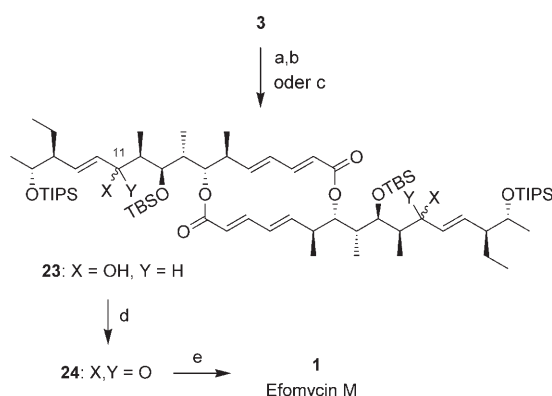
der Hydroxygruppe als TIPS-Ether, DIBAL-Reduktion und Oxidation ergaben Aldehyd **21** in 97% Ausbeute. Es zeigte sich, dass TIPS – im Unterschied zu Alternativen wie TBS, PMB und MOM – die kompatibelste Schutzgruppe für diese Sequenz war. Ursprünglich wollten wir das Vinylidiod **4** durch



Scheme 5. Synthese des Vinyliodids **4**: a) **5**, LDA, THF, -40°C , dann EtI, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ (76 %, d.r. 97:3); b) TIPSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 0°C ; c) DIBAL, Toluol, -78°C (99 % über zwei Stufen); d) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , RT (99 %); e) TMSCHN_2 , $n\text{BuLi}$, Et_2O , -78°C , dann **21**, 0°C (58 %); f) $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$, THF, RT, dann I_2 (66 %, $E:Z > 50:1$); g) CrCl_2 , CH_3I , THF, 0°C (18 %, $E:Z > 40:1$). Cp = Cyclopentadienyl.

Takai-Iodolefinierung synthetisieren.^[21] Sämtliche Versuche gaben **4** mit hohem E/Z -Verhältnis ($> 40:1$), jedoch in niedrigen Ausbeuten (18 %). Deshalb wurde Aldehyd **21** zunächst mit $\text{TMSCHN}_2/n\text{BuLi}$ zum Alkin **22** umgesetzt.^[22] Die gebräuchlichere Corey-Fuchs-Homologisierung^[23] war wegen der aufwendigen chromatographischen Reinigung nicht praktikabel. Schließlich wurde **22** mit dem Schwartz-Reagens nach einer Vorschrift von Negishi et al. hydrozirconiert.^[24] Iodolyse des Organozirconium-Intermediats ergab das Vinyl-iodid **4** (66 %, $E:Z > 50:1$).

Die C11-C12-Kupplung wurde zunächst mit einer Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion erzielt,^[25] die den entsprechenden Dialkylalkohol **23** in nur 34 % Ausbeute lieferte (Schema 6). Eine Hydrozirconierung des Alkins **22** mit anschließender Ummetallierung mit Et_2Zn und Addition an **3** schlug fehl ($< 5\%$). Schließlich wurde **23** in 89 % Ausbeute als statistische 2:1:1-Mischung von Stereoisomeren durch Halogen-Metall-Austausch von **4** mit $t\text{BuLi}$ und Addition des Vinyl-lithium-Derivats an Aldehyd **3** erhalten. Die Makrolacton-Carbonylgruppen waren vollkommen unreaktiv, auch in Gegenwart von überschüssigem Vinyl-lithium. Die Oxidation der Diastereomerenmischung zum Enon **24** und die anschließende Desilylierung mit HF-Pyridin in MeCN/THF gaben **1**



Scheme 6. Die abschließende C11-C12-Verknüpfung: a) **4**, CrCl_2 , NiCl_2 , THF, DMF, RT (34 %); b) **22**, $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$, THF, RT, dann Et_2Zn , -78°C , Toluol, dann **3**, RT ($< 5\%$); c) **4**, $t\text{BuLi}$, Et_2O , -78°C , dann **3**, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$ (89 %); d) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ (82 %); e) 70 % HF-Pyridin, THF, MeCN, RT (70 %). DMF = N,N -Dimethylformamid.

in 57 % Ausbeute über zwei Stufen. Die Verwendung von TBAF resultierte in einer Eliminierung zum $10E,12E$ -Dienon, während AcOH-gepuffertes TBAF nicht reagierte. Die ^1H -NMR-, ^{13}C -NMR-, IR- und MS-Spektren sowie der Drehwert unseres synthetisierten Materials stimmten mit den Werten einer authentischen Probe überein.^[27]

Zusammenfassend haben wir die erste Totalsynthese von Efomycin M (**1**) in 17 Stufen über die längste lineare Sequenz mit 7 % Gesamtausbeute durchgeführt. Unsere stereo- und regiokontrollierte Route wird zurzeit für die Synthese einfacherer Analoga verwendet, um das eingangs erwähnte biologische „Screening“ zu ermöglichen. In diesem Zusammenhang werden vor allem stereochemische Variationen sowie Modifikationen der C12-C16-Seitenkette erprobt.

Eingegangen am 10. März 2007

Online veröffentlicht am 26. Juni 2007

Stichwörter: Aldolreaktionen · Asymmetrische Synthesen · Macrolide · Polyketide · Totalsynthesen

- a) T. Springer, *Cell* **1994**, 76, 301–314; b) E. C. Butcher, L. J. Picker, *Science* **1996**, 272, 60–66; c) A. Varki, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, 91, 7390–7397.
- M. P. Schön, T. Krahn, M. Schön, M.-L. Rodriguez, H. Antonicek, J. E. Schultz, R. J. Ludwig, T. M. Zollner, E. Bischoff, K.-D. Bremm, M. Schramm, K. Henninger, R. Kaufmann, H. P. M. Gollnick, C. M. Parker, W.-H. Boehncke, *Nat. Med.* **2002**, 8, 366–372.
- G. Todderud, X. Nair, D. Lee, J. Alford, L. Davern, P. Stanley, C. Bachand, P. Lapointe, A. Marinier, A. Martel, M. Menard, J. J. Wright, J. Bajorath, D. Hollenbaugh, A. Aruffo, K. M. Trampusch, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, 282, 1298–1304.
- A. von Bonin, B. Buchmann, B. Bader, A. Rausch, K. Venstrom, M. Schäfer, S. Gründemann, J. Günther, L. Zorn, R. Nubbenmeyer, K. Asadullah, T. M. Zollner, *Nat. Med.* **2006**, 12, 873–874.
- B. Buchmann et al., 18. *Irseer Naturstofftage der DECHEMA e.V.* **2006**, Posterpräsentation und persönliche Mitteilung.
- P. Hammann, G. Kretzschmar, *Z. Naturforsch. B* **1990**, 45, 515–517.
- Isolierung von **2**: a) F. M. Arcamone, C. Bertazzoli, M. Ghione, T. G. Scotti, *Giorn. Microbiol.* **1959**, 7, 207–216; b) M. Arai, *J. Antibiot. Ser. A* **1960**, 13, 46–50.
- Totalsynthese von **2**: a) K. Toshima, K. Tatsuta, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 2369–2381; Totalsynthesen des Aglycons von **2**: b) D. Seebach, H.-F. Chow, R. F. W. Jackson, K. Lawson, M. A. Sutter, S. Thaisrivongs, J. Zimmermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5292–5293; c) D. A. Evans, D. M. Fitch, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 454–455; d) I. Paterson, D.-G. Lombart, C. Allerton, *Org. Lett.* **1999**, 1, 19–22.
- Eine Diskussion über symmetriergestützte Synthesen findet sich in: C. R. Poss, S. L. Schreiber, *Acc. Chem. Res.* **1994**, 27, 9–17.
- Synthese des Aldehyds **9a**: J. Hassfeld, M. Kalesse, *Synlett* **2002**, 2007–2010.
- Synthese des Aldehyds **9b**: P. R. R. Meira, L. C. Diaz, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4762–4773.
- D. A. Evans, H. P. Ng, S. Clark, D. L. Rieger, *Tetrahedron* **1992**, 48, 2127–2142.
- a) D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560–3578; b) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ergab höhere Ausbeuten als das entsprechende Tetramethylammonium-Salz.
- Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 889–892.

- [15] S. Takano, M. Akiyama, S. Sato, K. Ogasawara, *Chem. Lett.* **1983**, 1593–1596.
- [16] E. Buchta, F. Andree, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 3111–3116.
- [17] a) K. Sato, S. Mizuno, M. Hirayama, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 177–180; b) W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1390–1404.
- [18] a) T. Yano, Y. Himeno, H. Nozaki, J. Otera, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4501–4504; b) Q. Su, A. B. Beeler, E. Lobkovsky, J. A. Porco, Jr., J. S. Panek, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2149–2152.
- [19] a) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989–1993; b) H. Tone, T. Nishi, Y. Oikawa, M. Hikota, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4569–4572; c) die Makrolactonisierung nach Yamaguchi schien uns für unser System im Vergleich mit anderen Methoden am geeignetsten zu sein: M. Sutter, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 939–949.
- [20] a) G. Fráter, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2825–2828; b) H.-F. Chow, R. F. W. Jackson, M. A. Sutter, S. Thaisrivongs, J. Zimmermann, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1281–1308.
- [21] K. Nitta, K. Utimoto, K. Takai, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7408–7410.
- [22] K. Miwa, T. Aoyama, T. Shioiri, *Synlett* **1994**, 107–108.
- [23] P. L. Fuchs, E. J. Corey, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769–3772.
- [24] a) D. W. Hart, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 8115–8116; b) Z. Huang, E.-I. Negishi, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3675–3678.
- [25] a) K. Takai, K. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5281–5284; b) Übersicht: A. Fürstner, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 991–1045. Die Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung zwischen **4** und **3** gab mäßige Ausbeuten in DMF (34 %) und niedrige Ausbeuten in DMSO (10 %).
- [26] a) W. Xu, P. Wipf, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5197–5200; b) Übersicht: H. Jahn, P. Wipf, *Tetrahedron* **1996**, 52, 12853–12910.
- [27] Siehe Danksagung.