

Die Totalsynthese von Chlorotonil A**

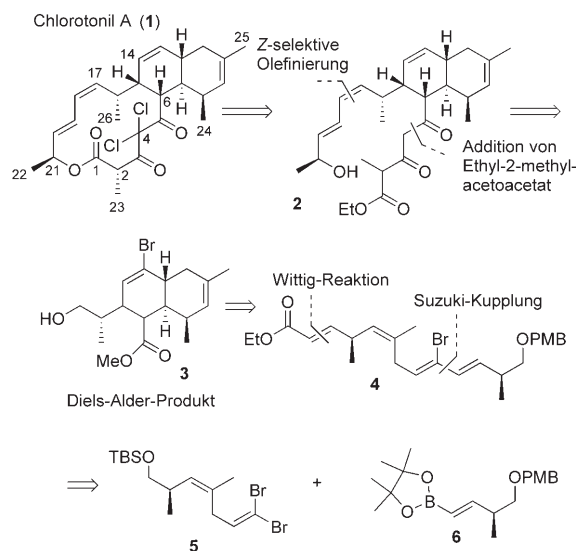
Nicola Rahn und Markus Kalesse*

Professor Ekkehard Winterfeldt zum 75. Geburtstag gewidmet

Myxobakterien sind eine der reichhaltigsten Quellen für Naturstoffe mit zuvor unbekannter Struktur, die vielfältige biologische Aktivitäten aufweisen. 2004 berichteten Wissenschaftler vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (ehemals GBF) über die Isolierung von Chlorotonil aus Myxobakterien der Gattung *Sorangium cellulosum*.^[1] Die Struktur wurde NMR-spektroskopisch und röntgenographisch^[2] aufgeklärt; sie enthält ein zuvor nicht bekanntes Motiv, bei dem ein geminales Dichlorid in einem 14-gliedrigen Ring von zwei Carbonylgruppen flankiert ist. Diese ungewöhnliche Struktur, einhergehend mit ersten vielversprechenden Befunden zur biologischen Aktivität,^[3] macht Chlorotonil zu einem interessanten Zielmolekül für die Synthese. Hier berichten wir über die erste Totalsynthese von Chlorotonil A (**1**) über eine biomimetische und hoch stereoselektive Route, die zusätzlich zur Aufklärung der absoluten Konfiguration von Chlorotonil führt.

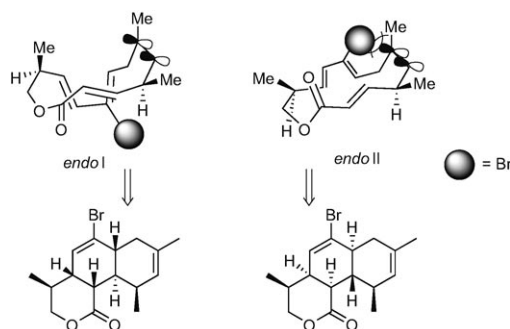
In unserer Retrosynthese haben wir Fragment **3** als zentralen Baustein identifiziert, der durch eine Z-selektive Olefinierung^[4] und Addition von Ethyl-2-methylacetoacetat zum Hydroxyester **2** erweitert werden kann (Schema 1). Wir nahmen an, dass die gewünschte Konfiguration an der C2-Position erhalten werden kann, indem man die unterschiedliche Acidität der axialen und der äquatorialen Position im Makrolacton nutzt. In Übereinstimmung mit der Molekülstruktur von Chlorotonil A (**1**) befindet sich die Methylgruppe an dieser Position in axialer Position und annähernd in der Ebene der π -Orbitale. Diese Anordnung führt zu einer signifikanten Dekonjugation des Protons an der C2-Position mit Bezug auf die benachbarten Carbonylgruppen.

Der ungesättigte Ester **4** sollte wiederum durch eine *anti*-selektive Suzuki-Kupplung zwischen Dibromolefin **5** und Vinylboronat **6** erhalten werden. In Anlehnung an die Arbeiten von Evans, Roush et al.^[5] nutzten wir das Konzept der Differenzierung durch den zusätzlichen Brom-Substituenten und erhielten so das gewünschte *endo*-Produkt bei der Diels-Alder-Reaktion. Hier führen sowohl elektronische Abstimmung zwischen dem Bromatom und der C9-C10-Doppelbin-



Schema 1. Retrosynthese von Chlorotonil A (**1**). TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, PMB = *para*-Methoxybenzyl.

dung als auch sterische Effekte zur Unterdrückung des *endo*-II-Übergangszustandes (Schema 2). Dibromolefin **5** wurde in sechs Stufen ausgehend vom TBS-geschützten Aldehyd des



Schema 2. Vergleich der *endo*-Übergangszustände.

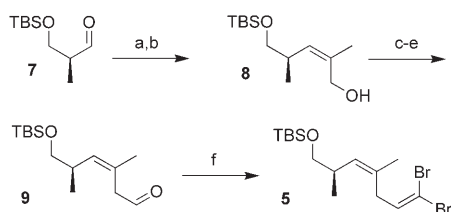
Roche-Esters (**7**)^[6] erhalten (Schema 3). Eine Still-Gennari-Reaktion^[7] mit anschließender Dibal-H-Reduktion lieferte den Allylalkohol **8**,^[8] der wiederum durch zwei aufeinander folgende Schritte in den homologen Aldehyd **9** überführt wurde.

Diese beiden Substitutionsreaktionen führten zum Allylchlorid, und die anschließende Reaktion des Nitrils mit Dibal-H^[9] lieferte den entsprechenden Aldehyd. An dieser Stelle erwarteten wir die ersten präparativen Probleme in Form einer ungewollten Isomerisierung zum α,β -ungesättig-

[*] Dr. N. Rahn, Prof. Dr. M. Kalesse
Institut für Organische Chemie
Leibniz Universität Hannover
Schneiderberg 1B, 30167 Hannover (Deutschland)
Fax: (+49) 511-762-3011
E-Mail: Markus.Kalesse@oci.uni-hannover.de

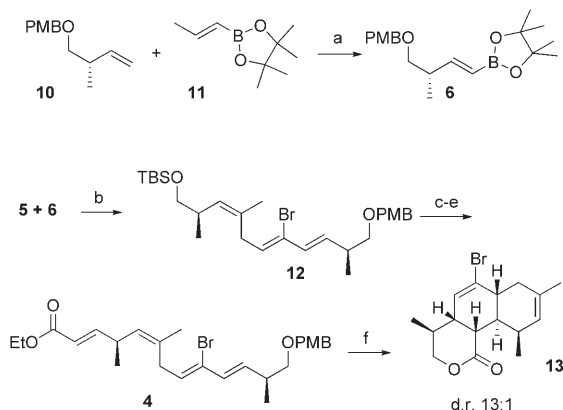
[**] Wir danken R. Jansen, H. Steinmetz und K. Gerth (HZI) für die Bereitstellung von authentischem Chlorotonil A.

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



Scheme 3. Synthese von **5**: a) $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3$, [18]Krone-6, KHMDS, THF, $-40 \rightarrow -78^\circ\text{C}$, 85 %; b) Dibal-H, CH_2Cl_2 , -78°C , 87 %; c) LiCl, 2,6-Lutidin, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, DMF, 79 %; d) NaCN, DMF, 0°C , 96 % (basierend auf zurückgewonnenem Ausgangsmaterial); e) Dibal-H, CH_2Cl_2 , -78°C , EtOH, 81 %; f) CBr_4 , PPh_3 , Zn, CH_2Cl_2 , RT, 91 %. KHMDS = Kalium-bis(trimethylsilyl)amid, Dibal-H = Diisobutylaluminiumhydrid, DMF = *N,N*-Dimethylformamid.

ten Nitril oder Aldehyd – bemerkenswerterweise fand jedoch keine Isomerisierung statt. Die Corey-Fuchs-Reaktion ergab schließlich das benötigte Dibromolefin **5** in guten Ausbeuten.^[10] Die Synthese von **6** setzte auf eine Kreuzmetathese von Olefin **10**^[11] mit Vinylboronat **11**^[12] im letzten Schritt (Schema 4) und lieferte Boronester **6** in guten Ausbeuten und hoher *E*-Selektivität (*E/Z* > 50:1).



Scheme 4. Synthese von **13**: a) Grubbs-Katalysator der zweiten Generation, CH_2Cl_2 , Rückfluss, 81 %, *E/Z* > 50:1; b) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, TiOEt , $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$, RT, 76 %; c) HF-Pyridin, THF/Pyridin (1:1), RT, 96 %; d) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , RT, 82 %; e) $\text{PPh}_3=\text{CHCO}_2\text{Et}$, CH_2Cl_2 , RT, 89 %; f) $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, Toluol, 85°C , 58 %.

Die weiteren Stufen zum Ester **4** begannen mit einer Suzuki-Kreuzkupplung von Boronester **6** mit Dibromolefin **5** (Schema 4).^[13] Im Anschluss wurde die TBS-Gruppe von **12** durch Umsetzung mit HF-Pyridin entfernt. Dabei wurde gleichzeitig die resultierende freie Hydroxygruppe oxidiert und nachfolgend in einer Wittig-Reaktion umgesetzt. Die zentrale Diels-Alder-Reaktion gelang schließlich durch Umsetzung mit $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ bei Raumtemperatur und nachfolgendes dreistündiges Erhitzen auf 85°C . Dabei führten diese Reaktionsbedingungen zur gleichzeitigen PMB-Entschüttung, Lactonisierung und Diels-Alder-Reaktion und lieferten **13** in einem hohen Diastereomerenverhältnis von 13:1. Die Konfiguration dieses Intermediates konnte mithilfe einer Röntgenstrukturanalyse zweifelsfrei als die des benötigten *endo*-Isomers bestimmt werden (Abbildung 1). Das für die Lenkung der *endo*-Selektivität verantwortliche Bromatom

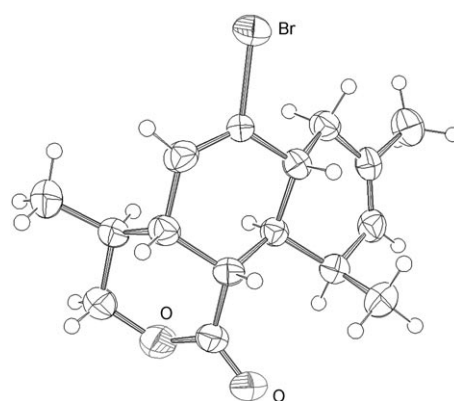
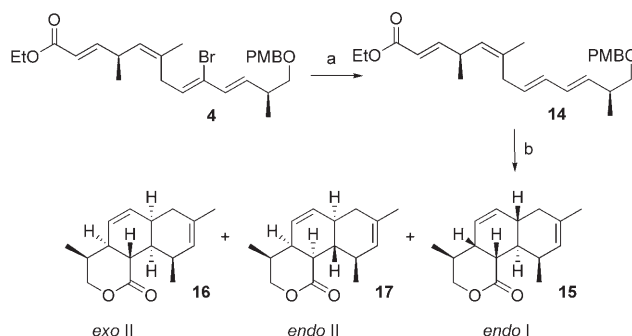


Abbildung 1. Molekülstruktur von **13** (Schwingungsellipsoide bei 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit).^[14]

konnte in einer späteren Synthesestufe mit Natriumamalgam in Methanol entfernt werden (siehe Schema 7).

Um zu bestimmen, wie stark der lenkende Einfluss des Bromatoms ist, synthetisierten wir Tetraen **14**, das keinen steuernden Substituenten enthält, indem wir **4** mit Natriumamalgam umsetzten. Das modifizierte Substrat für die Diels-Alder-Reaktion wurde den gleichen Reaktionsbedingungen ausgesetzt wie zuvor schon **4** (Schema 5). Die Analyse der

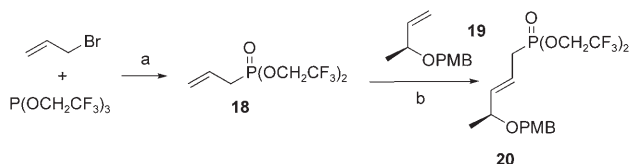


Scheme 5. a) Na/Hg (5 %), MeOH, RT, 2 h, 61 %; b) $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, Toluol, 85°C , 49 %, **15/16/17** = 3:1:1.

komplexen Reaktionsmischung ergab ein Produktverhältnis von 3:1:1 für das gewünschte *endo*-Produkt **15**, das *endo*-II-Produkt **17** und das *exo*-Produkt **16**, die in insgesamt 49 % Ausbeute gebildet worden waren. Dieser Befund zeigt deutlich, dass der lenkende Einfluss des Brom-Substituenten erforderlich ist, um ausreichende Selektivitäten zu erhalten, und demonstriert damit die höhere Effizienz der halogen-gesteuerten Diels-Alder-Reaktion gegenüber herkömmlichen Verfahren.

Für die Erweiterung des Fragmentes **13** (siehe Schema 7) mussten die Reaktionsbedingungen optimiert werden. Zunächst wurde das Lacton mit KOH/MeOH geöffnet und die resultierende Hydroxysäure sofort mit Diazomethan in den Methylester überführt. Der so an der C17-Position erhaltene Alkohol wurde anschließend zu Aldehyd **21** oxidiert. Für die Erweiterung zu **22** wurde ein neues Allylphosphonat (**20**) verwendet, das in einer Kreuzkupplung von Allylphosphonat

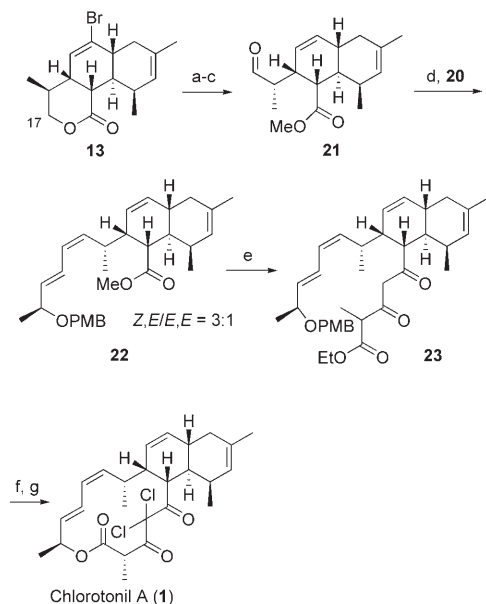
18 mit Olefin **19** erhalten worden war (Schema 6). An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass das Anion von Phosphonat **20** nicht – wie erwartet werden könnte – zu einer Eliminierung der terminalen OPMB-Gruppe führte. Die Optimierung



Schema 6. a) Bu_4NI (kat.), 180°C , in Substanz, 61%; b) Grubbs-Katalysator der zweiten Generation, CH_2Cl_2 , 64%.

der Reaktionsbedingungen ergab schließlich, dass KHMDS in Et_2O die optimale Kombination aus Base und Lösungsmittel darstellte, um ausreichende Selektivitäten und Ausbeuten zu erzielen.

Die Erweiterung der zweiten Seitenkette gelang durch die Addition des aus Ethyl-2-methylacetoacetat erhaltenen Dianions (Schema 7). Da wir zu Beginn der Synthese erkannt hatten, dass $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ zu einer effizienten Spaltung des PMB-Ethers bei gleichzeitiger Lactonisierung führen kann, setzten wir **23** mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ bei Raumtemperatur um. Bereits nach 20 Minuten war die Ausgangsverbindung verbraucht, und eine neue Verbindung konnte isoliert werden, die sich als die dechlorierte Variante von Chlorotonil herausstellte. Diese wurde dabei in Form eines einzigen Stereoisomers isoliert und war den NMR-Spektren zufolge identisch mit der Verbindung, die durch Dechlorierung des Naturstoffs erhalten wurde. Eine abschließende Chlorierung mit NCS^[15] vervoll-



Schema 7. Synthese von Chlorotonil A (**1**): a) Na/Hg , MeOH , RT, 92%; b) KOH , MeOH dann Diazomethan, RT, 97%; c) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , RT, 79%; d) KHMDS, **20**, Et_2O , -80°C , 55%; e) NaH , $n\text{BuLi}$, Ethyl-2-methylacetoacetat, THF , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; f) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Toluol, RT, 47% über zwei Stufen; g) NCS, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , RT, 65%. NCS = N-Chlorsuccinimid.

ständigte die Totalsynthese von Chlorotonil. Der Vergleich der Drehwerte von synthetischem und authentischem Chlorotonil ermöglichte zusätzlich die Festlegung der absoluten Konfiguration des Naturstoffs gemäß der hier vorgestellten Struktur.^[16]

Wir haben hier die erste Totalsynthese von Chlorotonil A (**1**) präsentiert. Sie verläuft über eine hoch stereoselektive modulare Route, die zusätzlich Derivate für die Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen liefern kann. Zentraler Schritt ist die halogengesteuerte Diels-Alder-Reaktion in Kombination mit der Eintopf-PMP-Ether-Spaltung und Lactonisierung. Weiterhin stellen wir mit dem Allylphosphonat **20** ein neues Olefinierungsreagens für den raschen Aufbau der Seitenkette vor. Die Analyse der konformationsabhängigen Acidität ebnete schließlich den Weg zum Aufbau des Chiralitätszentrums an der C2-Position. Nicht zuletzt demonstriert die hier vorgestellte Synthese die breite Anwendbarkeit des Konzeptes der halogen gesteuerten Diels-Alder-Reaktionen.

Eingegangen am 27. August 2007,
veränderte Fassung am 15. Oktober 2007
Online veröffentlicht am 28. November 2007

Stichwörter: Chlorotonil · Cycloadditionen · Kreuzkupplungen · Olefinierungen · Totalsynthesen

- [1] Chlorotonil wurde erstmals auf den 16. Irseer Naturstofftagen präsentiert, R. Jansen, H. Irschick, K. Gerth, H. Reichenbach, G. Höfle, *DECHEMA*, handbook, **2004**, S. 32.
- [2] K. Gerth, H. Steinmetz, G. Höfle, R. Jansen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 610; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 600.
- [3] Über die biologische Aktivität soll in Kürze berichtet werden.
- [4] Beispiele der vinylogenen Still-Gennari-Reaktion: a) S. J. Miller, M. D. Ennis, D. A. Evans, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 471; b) S. R. Chemler, D. S. Coffey, W. R. Roush, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1269.
- [5] a) R. Riva, M. Kageyama, B. B. Brown, J. S. Warmus, K. J. Moriarty, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1192; b) B. B. Brown, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2268; c) M. L. Reilly, K. Koyama, B. B. Brown, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8708; d) J. T. Starr, D. A. Evans, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1865; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1787.
- [6] K. P. Chary, M. Quitschalle, A. Burzlaff, C. Kasper, T. Scheper, M. Kalesse, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1129.
- [7] W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405.
- [8] J. A. Marshall, B. E. Blough, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1540.
- [9] A. Villalobos, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2776.
- [10] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3768.
- [11] E. Kattinig, O. Lepage, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9194.
- [12] C. Morrill, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6031.
- [13] a) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147; b) S. A. Frank, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4316.
- [14] Wir danken M. Wiebcke für seine Hilfe bei der Anfertigung der Röntgenkristallstrukturen.
- [15] W. S. Weiner, N. Maslough, R. V. Hoffman, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5790. Die Halogenierung wurde sowohl an synthetischem als auch an authentischem Material durchgeführt.
- [16] Synthetisches Chlorotonil: $[\alpha]_D^{25} = -180.9$ ($c = 1.05$, CHCl_3); natürliches Chlorotonil: $[\alpha]_D^{22} = -159.5$ ($c = 1.05$, CHCl_3).