

Katalyse in der Totalsynthese von Bryostatin 16**

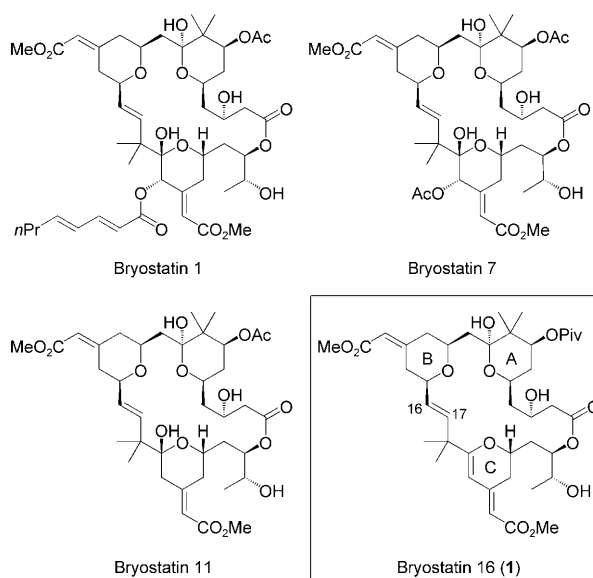
Aubry K. Miller*

Bryostatine · Homogene Katalyse · Lactone ·
Makrocyclen · Totalsynthesen

Makrocyclische Sekundärmetabolite, vielleicht am besten veranschaulicht am Beispiel von Polyketid-Makrolactonen, nehmen einen besonderen Platz in der Geschichte der Totalsynthese von Naturstoffen ein. Das außergewöhnliche biologische Potenzial und die neuen Wirkungsweisen vieler dieser Naturstoffe in Verbindung mit der Tatsache, dass sie häufig nicht in ausreichenden Mengen zur vollständigen Testung erhalten werden können, geben den Anreiz für die Entwicklung effizienter Syntheserouten ausgehend von stabilen Rohstoffen.

Nahezu alle denkbaren Synthesen von Makrolactonen mit Polyketidgerüst benötigen einen Makrocyclisierungsschritt. Zwar kennt man zahlreiche Ringschlussmethoden, nur wenige von ihnen werden jedoch in der Totalsynthese genutzt. Dies kann auf die hochfunktionalisierten und häufig empfindlichen Vorstufen zurückgeführt werden, welche die Verwendung besonders milder und chemoselektiver Methoden erforderlich machen. Demzufolge wurde dieses Gebiet vor allem von Makrolactonisierungen^[1] und in letzter Zeit von Ringschlussmetathesen (RCM)^[2] bestimmt.^[3] Ende 2008 berichteten Trost und Dong über eine elegante Totalsynthese von Bryostatin 16, die sich durch einen seltenen Palladium-katalysierten „Alkin-Inoat“-Kupplungsschritt zur Bildung des Makrolactons auszeichnet.^[4] Diese Reaktion ist eine effiziente Makrocyclisierungsmethode, die breite Anwendung in der Totalsynthese finden könnte.

Das Zielmolekül von Trosts Synthese, Bryostatin 16 (**1**), gehört zu einer Familie von Makrolactonen, den Bryostatinen.^[5] Zum ersten Mal wurden diese Verbindungen von Pettit et al. aus dem marinen Moostierchen (Bryozoum) *Bugula neritina* isoliert,^[6] und es konnte gezeigt werden, dass die Bryostatine hochwirksame Antitumorstoffe sind.^[5] So wurde Bryostatin 1 bereits in zahlreichen Untersuchungen der klinischen Phasen I und II als Tumorthapeutikum getestet,^[7] und kürzlich konnte außerdem eine positive Wirkung auf das Wahrnehmungs- und Erinnerungsvermögen von Tieren nachgewiesen werden.^[8] Des Weiteren hat Bryostatin 1



bereits Phase II der klinischen Studien zur Behandlung von Alzheimer erreicht.^[7]

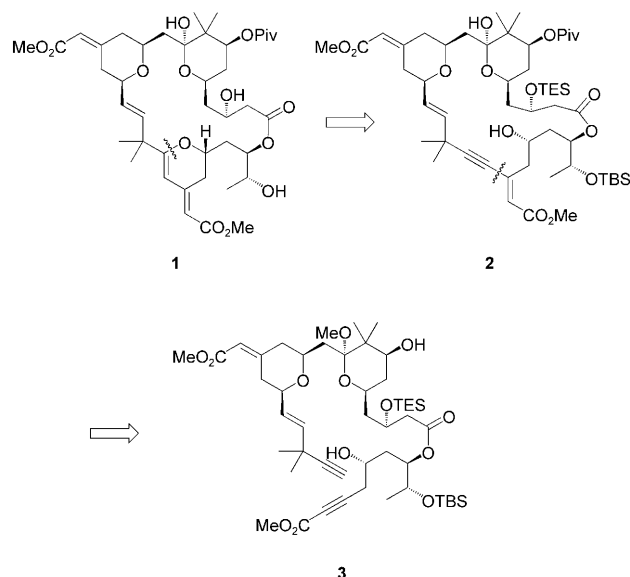
Die Bryostatine sind präparativ äußerst anspruchsvolle, komplexe, 26-gliedrige Lactone, die drei mehrfach substituierte Pyranringe (A, B und C), zwei empfindliche exocyclische, dreifach substituierte Enoat-Fragmente sowie eine sterisch gehinderte *trans*-Doppelbindung zwischen C16 und C17 enthalten. Die Hauptunterschiede dieser Verbindungen liegen im Oxidationsgrad des C-Rings sowie im Acylierungsmuster der Ringe A und C. Die Bryostatine haben Chemiker schon seit ihrer Entdeckung vor mehr als 25 Jahren vor eine schwierige präparative Aufgabe gestellt, was einer der Gründe ist, warum bislang außer der aktuellen Synthese von Trost erst drei weitere Totalsynthesen veröffentlicht wurden.^[9] All diese Totalsynthesen – jede einzelne von ihnen gilt als Meilenstein – beruhten in ähnlicher Weise auf einer Julia-Olefinierung zum Aufbau der C16-C17-Doppelbindung und einer späten Yamaguchi-Lactonisierung zum Schließen des Makrocyclus.^[10]

Vielleicht wurde Trosts Retrosynthese von Bryostatin 16 vom Wunsch beeinflusst, den Ringschluss zum Bryostatinmakrocyclus auf andere Weise durchzuführen und dabei die in seiner Gruppe entwickelten Synthesemethoden mit einzubeziehen. Neueste Ergebnisse der beiden Forschungsgruppen von Trost^[11] und Thomas^[12] haben die Schwierigkeiten der Verwendung der RCM zum Ringschluss an der

[*] Dr. A. K. Miller
Medicinal Chemistry in Preclinical Target Development,
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Im Neuenheimer Feld 517, 69120 Heidelberg (Deutschland)
Fax: (+49) 6221-42-4323
E-Mail: aubry.miller@dkfz.de
Homepage: <http://www.dkfz.de/en/drugs/G0404medi.html>

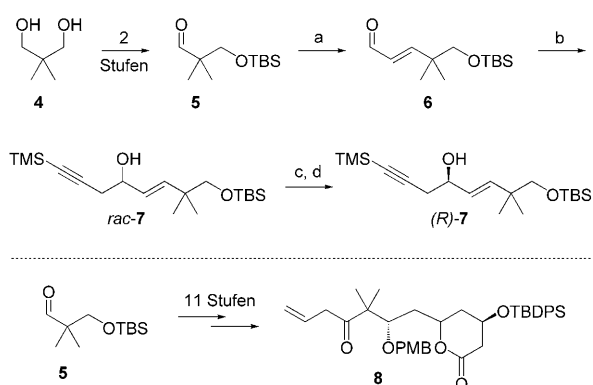
[**] Mein besonderer Dank gilt Dr. J. P. Lumb für seine wertvollen Anmerkungen und Sandra Dreisigacker für die deutsche Übersetzung.

C16-C17-Doppelbindung verdeutlicht. Dies veranlasste Trost und Dong zu dem Versuch, eine noch nie da gewesene „Alkin-Inoat“-Kupplung als Makrocyclisierungsschritt zu testen (Schema 1). Diese Reaktion,^[13] welche die Autoren bereits bei früheren Bryostatinstudien zum intermolekularen Aufbau des C-Rings verwendet hatten,^[11] würde nicht nur den Makrocyclus (3→2) schließen, sondern zugleich auch den Aufbau des C-Rings ermöglichen (2→1).



Schema 1. Skizze der Retrosynthese von Bryostatin 16. Piv = Pivaloyl; TES = Triethylsilyl; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

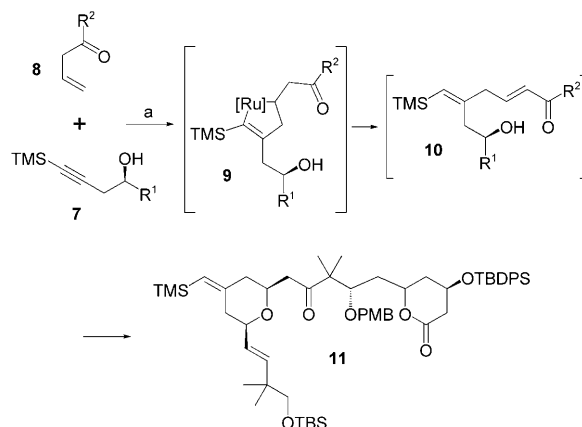
Der Ausgangspunkt der Synthese war kostengünstiges 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol (**4**), das über zwei einfache Stufen den Aldehyd **5** lieferte (Schema 2).^[14] Mithilfe einer effizienten Homologisierung nach Wender et al.^[15] konnte Aldehyd **6** erhalten werden, der über eine Indium-vermittelte Propargylierung in den racemischen Alkohol **7** überführt



Schema 2. Synthese von Alkin **7** und Alken **8**. a) (Z)-1-Brom-2-ethoxyethen, *t*BuLi, Me₂Zn, Et₂O, –78 °C, dann **5**, dann NaHSO₄, RT, 97%; b) (3-Brom-1-propinyl)trimethylsilan, In⁰, InF₃ (10 Mol-%), THF, 65 °C, 68%; c) Dess-Martin-Periodinan, NaHCO₃, CH₂Cl₂; d) (S)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidin (5 Mol-%), Catecholboran, CH₂Cl₂, –78 °C, 90% *ee*, 90% (2 Stufen). CBS = Corey-Bakshi-Shibata; TMS = Trimethylsilyl; TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl; PMB = 4-Methoxybenzyl.

wurde.^[16] Dess-Martin-Oxidation und anschließende CBS-Reduktion lieferten dann enantiomerenangereicherten Alkohol **7** (90% *ee*). Eine Besonderheit dieser Synthese ist die Tatsache, dass das Alken **8** ebenfalls ausgehend von Aldehyd **5** in einer Elf-Stufen-Sequenz zugänglich ist.^[17]

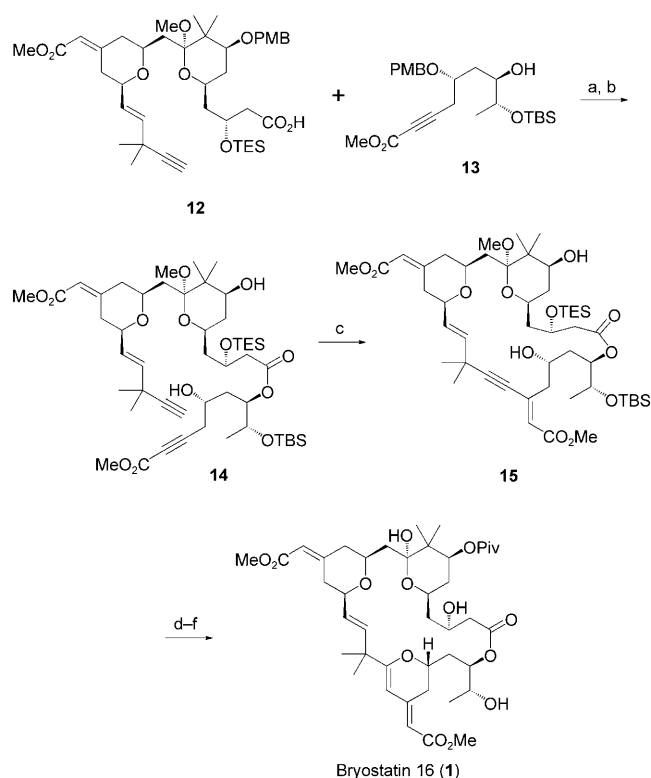
Nach Herstellung der Fragmente **7** und **8** konnten nun unter Verwendung von Methoden, die Trost et al. selbst entwickelt hatten, die abschließenden Synthesestufen in Angriff genommen werden.^[18] Ein kationischer Rutheniumkomplex katalysierte die Kupplung von Alkin **7** und Alken **8** zum Pyran **11** (Schema 3); die Kupplung verlief atomökonomisch,



Schema 3. Ruthenium(II)-katalysierte Kupplung von Alkin **7** mit Alken **8**. a) [CpRu(MeCN)₃]PF₆ (13 Mol-%), CH₂Cl₂, 34% (80% basierend auf zurückgewonnenem Ausgangsmaterial); Cp = Cyclopentadienyl.

d. h. unter Einbau aller Atome der beiden Reaktanten in das Produkt. Diese eindrucksvolle Reaktion erzeugt die benötigte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, baut den Tetrahydropyranring B mit der passenden relativen Konfiguration auf und legt die richtige Konfiguration der resultierenden exocyclischen trisubstituierten Doppelbindung fest – und das in einem Schritt, vermutlich über den Ruthenacyclus **9** und das Hydroxyenon **10** als Intermediate. Die Fähigkeit dieser Sequenz aus „Alkin-Enon“-Kupplung und Michael-Addition, die exocyclische Doppelbindung in Form eines einzelnen Stereoisomers zu liefern, ist bemerkenswert angesichts der Tatsache, dass sich die Einführung dieser Funktion bei früheren Bryostatinsynthesen als problematisch erwiesen hatte.^[9b,c] Die Ausbeute von 34% ist nicht gerade optimal, was allerdings durch die außergewöhnliche Effizienz dieser Methode ausgeglichen wird, die einen schnellen Aufbau dieses komplexen Naturstoffes ermöglicht. Zudem konnte eine signifikante Menge der beiden Ausgangsstoffe zurückgewonnen werden, was einen ausreichenden Stoffdurchsatz ermöglicht.

Eine Serie von Modifikationen der funktionellen Gruppen, mit der zugleich Ring A aufgebaut wurde, überführte das Keton **11** in die Carbonsäure **12**. Die Kupplung von **12** mit Alkohol **13** unter Yamaguchi-Bedingungen lieferte nach Entfernung der beiden Benzylschutzgruppen den Ester **14** (Schema 4). Nun, da alle Kohlenstoffatome von Bryostatin 16 richtig angeordnet waren, konnte der Schlüsselschritt der Synthese in Angriff genommen werden, die Makrocyclisie-



Schema 4. Makrocyclisierung und Vervollständigung der Synthese.

a) **12**, 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et₃N, Toluol, dann **13**, DMAP, 92 %; b) DDQ, Puffer (pH 7.0), CH₂Cl₂, 75 %; c) Pd(OAc)₂ (12 Mol-%), TDMPP (15 Mol-%), Toluol, 56 %; d) [AuCl(PPh₃)] (20 Mol-%), AgSbF₆ (20 Mol-%), NaHCO₃, CH₂Cl₂/MeCN, 0 °C → RT, 73 %; e) Piv₂O, DMAP, CH₂Cl₂, 50 °C, 62 %; f) TBAF, THF, ca. 52 %. DMAP = N,N'-4-Dimethylaminopyridin; DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon; TDMPP = Tris(2,6-dimethoxyphenyl)phosphan; TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

rung. Dabei führten schließlich katalytische Mengen von Pd(OAc)₂ und Tris(2,6-dimethoxyphenyl)phosphan in Toluol bei Raumtemperatur zu einer Ausbeute an Enin **15** von 56 %. Diese hoch chemoselektive Reaktion, eigentlich eine Isomerisierung, vollzieht den Ringschluss zum 26-gliedrigen Lacton, wobei das potenziell empfindliche Enoat und Acetal intakt bleiben. Wie bereits in Schema 3 gezeigt, führt die Reaktion durch den Einfluss des Katalysators zur Bildung der entscheidenden Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, bei gleichzeitiger stereoselektiver Bildung des schwer zugänglichen, dreifach substituierten Enoats. Beeindruckend ist die Einfachheit der Reaktion: *syn*-Addition eines terminalen Alkins über ein Alkinoat. Das Retron für diese Makrocyclisierung – ein 2,2-disubstituiertes Enoat mit einem Alkinylnrest – enthält drei Funktionalitäten für weitere Umsetzungen. Dies in Kombination mit der Tatsache, dass Alkine und Alkinoate relativ einfach herzustellen sind, lässt diese Reaktion als ausgesprochen nützlich für die Synthese vieler anderer Makrocyclen erscheinen.

Die letzte Hürde der Synthese war nun der Ringschluss unter Bildung von Ring C. Obwohl Trost et al. in der Vergangenheit ähnliche 6-*endo*-dig-Cyclisierungen nichtmakrocyclischer Substrate mit Pd^{II}-Katalysatoren gelungen waren,^[11] ergaben die gleichen Katalysatoren in Kombination

mit **15** untrennbare Gemische der 5-*exo*-dig- und 6-*endo*-dig-Cyclisierungsprodukte. Glücklicherweise erwies sich [Au(PPh₃)]SbF₆ als hochselektiver Katalysator für das gewünschte Produkt. Letztlich wurde die Synthese durch die Einführung der Pivaloylgruppe am sekundären Alkohol des Ringes A mit anschließender Entschützung vervollständigt.

Die Totalsynthese von Bryostatin **16** nach Trost und Dong ist kurz und zielgerichtet: 28 Stufen umfasst die längste lineare Sequenz, 42 Stufen sind es ausgehend von Diol **4**. Dies ist bemerkenswert im Vergleich zu vorherigen Bryostatin-synthesen, die über 40 Stufen für die längste lineare Sequenz und über 70 Gesamtstufen aufweisen. Dank einer gut durchdachten Retrosynthese konnten Trost und Dong einfache Reaktionen nutzen, die keine Substrataktivierung verlangen und zudem von Trost et al. selbst entwickelt wurden. Die verwendete Ruthenium-katalysierte Tandemreaktion aus Alkin-Enon-Kupplung und Michael-Addition sowie die bemerkenswerte Palladium-katalysierte „Alkin-Inoat“-Makrocyclisierung legen die Messlatte für zukünftige Bryostatin-synthesen deutlich höher. Vielleicht werden diese Synthesen ebenfalls aus den Trostschen Laboratorien stammen. Der Grund, warum die Synthese von Trost und Dong gerade auf Bryostatin **16** und keine andere Verbindung der Bryostatinfamilie abzielte, ist darauf zurückzuführen, dass sich Bryostatin **16** prinzipiell in nahezu alle anderen Bryostatine wie auch in viele nichtnatürliche Analoga überführen lässt. Wir dürfen gespannt sein, ob Trost et al. versuchen werden, dieses Ziel zu erreichen.

Online veröffentlicht am 3. März 2009

- [1] A. Parenty, X. Moreau, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911–939.
- [2] A. Gradillas, J. Pérez-Castells, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6232–6247; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086–6101.
- [3] Andere bekannte Makrocyclisierungsmethoden, von denen weniger häufig berichtet wurde: Horner-Wadsworth-Emmons, Nozaki-Hiyama-Kishi, intramolekulare Kreuzkupplung.
- [4] B. M. Trost, G. Dong, *Nature* **2008**, *456*, 485–488.
- [5] Überblick über chemische und biologische Eigenschaften der Bryostatine: K. J. Hale, M. G. Hummersone, S. Manaviar, M. Frigerio, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 413–453.
- [6] G. R. Pettit, C. L. Herald, D. L. Doubek, D. L. Herald, E. Arnold, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846–6848.
- [7] Nähere Informationen: <http://clinicaltrials.gov>.
- [8] J. Hongpaisan, D. L. Alkon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 19571–19576.
- [9] a) Totalsynthese von Bryostatin 7: M. Kageyama, T. Tamura, M. H. Nantz, J. C. Roberts, P. Somfai, D. C. Whitenour, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407–7408; b) Totalsynthese von Bryostatin 2: D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, A. B. Charette, J. A. Prunet, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540–7552; c) Totalsynthese von Bryostatin 3: K. Ohmori, Y. Ogawa, T. Obitsu, Y. Ishikawa, S. Nishiyama, S. Yamamura, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2376–2379; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2290–2294.
- [10] Eine faszinierende Prins-Makrocyclisierungsstrategie zum Aufbau von Bryostatinanaloga: P. A. Wender, B. A. DeChristopher, A. J. Schrier, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6658–6659.
- [11] B. M. Trost, H. Yang, O. R. Thiel, A. J. Frontier, C. S. Brindle, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2206–2207.

- [12] M. Ball, B. J. Bradshaw, R. Dumeunier, T. J. Gregson, S. MacCormick, H. Omori, E. J. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2223–2227.
- [13] B. M. Trost, S. Matsubara, J. J. Caringi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8745–8746.
- [14] B. M. Trost, H. Tang, G. A. Wuitschik, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4761–4764.
- [15] P. A. Wender, J. L. Baryza, C. E. Bennett, F. C. Bi, S. E. Brenner, M. O. Clarke, J. C. Horan, C. Kan, E. Lacôte, B. Lippa, P. G. Nell, T. M. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13648–13649.
- [16] M. Lin, T. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13042–13043.
- [17] Trost et al. beschrieben im Vorfeld eine Synthese von **8** über 16 Stufen, ausgehend von (*R*)-Pantolacton: Lit. [11].
- [18] B. M. Trost, H. Yang, G. A. Wuitschik, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4761–4764.

With its efficient and thorough peer-review system, ChemMedChem has quickly established itself as an attractive venue for reporting high-quality work in medicinal chemistry.

Steven Ley (University of Cambridge, UK)

www.ChemMedChem.org

ChemPubSoc Europe

WILEY-VCH