

Chiralitätstransfer als Zugang zu oxygenierten gewinkelten aromatischen Polyketiden**

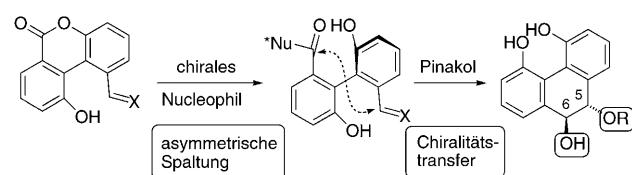
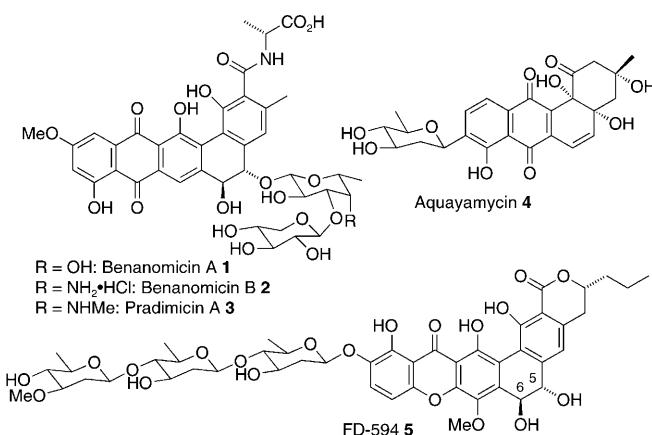
Aleksandra Baranczak und Gary A. Sulikowski*

Aromatische Polyketide · Axialchiralität · Pinakolkupplung · Totalsynthesen · Tumortherapeutika

Natürliche aromatische Polyketide sind eine wichtige Quelle für therapeutische Leitstrukturen, wie die Anthracycline und Tetracycline. Die Entwicklung von Synthesestrategien, die Zugang zu dieser Klasse von Naturstoffen ermöglichen, ist darum ein wichtiger Bereich der organisch-chemischen Forschung. Eine erhebliche Herausforderung aus präparativer Sicht sind aromatische Polyketide mit einem oxygenierten gewinkelten Ringsystem; hierzu zählen die Benzo[*a*]anthracen-Antibiotika **1–4**^[1] und das Naphthoxan-

repräsentiert durch die Benanomicine A/B (**1, 2**) und Pradimicin (**3**). Eine der Hydroxygruppen des *trans*-Diols in **1–3** ist mit einer Disaccharid-Einheit glycosyliert. Die pseudo-*C*₂-Symmetrie des *trans*-Diolsystems macht diese Glycosylierung zu einer beachtlichen Herausforderung für die organische Synthese.

Eine Reihe von Strategien wurde für die BPA-Synthese entworfen.^[4] 2005 beschrieben Suzuki und Mitarbeiter einen eleganten und allgemeinen Ansatz,^[5] der nun kürzlich auf die Totalsynthese des Aglycons von FD-594 ausgedehnt wurde.^[6] Die Schlüsselemente der Suzuki-Strategie sind in Schema 1



Schema 1. Suzuki-Strategie basierend auf einer asymmetrischen Lactonspaltung mit anschließendem Chiralitätstransfer.

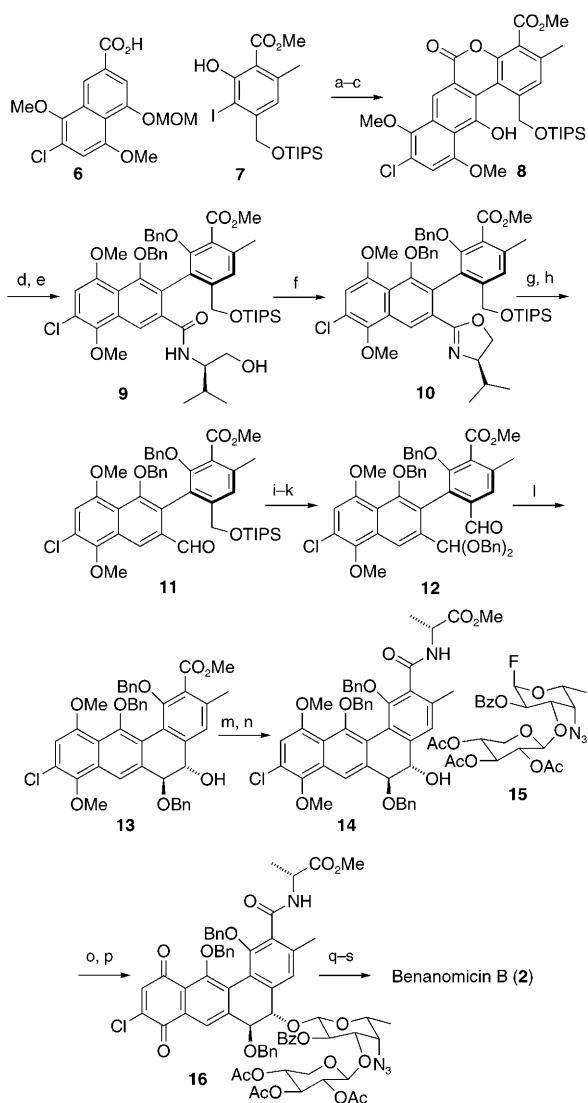
then-Antibiotikum FD-594 (**5**).^[2] Insbesondere zeigen die Benanomicin-Pradimicin-Antibiotika **1–3** eine beträchtliche antimykotische und HIV-abwehrende Aktivität, und FD-594 (**5**) wirkt antibakteriell gegen bestimmte Gram-positive Bakterien. FD-594 weist ein einzigartiges Strukturmerkmal auf, nämlich eine lösungsmittelabhängige Atropisomerie.^[3] Dieses dynamische stereochemische Verhalten hängt mit dem Vorliegen der *trans*-Diolgruppe an C5 und C6 im Biarylmotiv des Polycyclus zusammen. Ein ähnliches Strukturmotiv findet sich auch in den Benanomicin-Pradimicin-Antibiotika (BPA),

illustriert. Im ersten Schritt eines zweistufigen Prozesses liefert die asymmetrische Bringmann-Spaltung^[7] eines Biaryl-lactons mit einem chiralen Nucleophil ein diastereomeren-angereichertes Biaryl als Zwischenstufe. Anschließend überträgt eine modifizierte Pinakolkupplung die Axialchiralität des Biaryls auf das pseudo-*C*₂-symmetrische *trans*-Diol. Die Pinakolkupplung zeichnet sich dadurch aus, dass sie das Diol nur einfach geschützt liefert. Die C5-Hydroxygruppe kann nun selektiv glycosyliert werden, was einen direkten Zugang zu den Benanomicin-Pradimicin-Antibiotika bietet.

Die Suzuki-Synthese des Benanomicin-Pradimicin-Aglycons begann mit dem Aufbau des Biaryl-lactons **8** in einer dreistufigen Reaktionssequenz bestehend aus einer Yamaguchi-Veresterung der Carbonsäure **6** mit dem Phenol **7**, der Abspaltung des MOM-Ethers und einem Palladium-katalysierten Ringschluss (Schema 2). Bei Versuchen, eine enantioselektive Reduktion des Lactons **8** mit chiralen reduzierenden Reagentien herbeizuführen, wurde zufällig eine diastereoselektive Lactonöffnung mit L-Valin beobachtet. Daran anschließende, ausführliche Tests mit anderen chiralen nucleophilen Aminen ergaben (*R*)-Valinol als hochselektives Nucleophil. Die Behandlung von **8** mit (*R*)-Valinol lieferte ein 91:9-Gemisch von diastereomeren Atropisomeren, die chro-

[*] A. Baranczak, Prof. G. A. Sulikowski
Department of Chemistry, Vanderbilt University
Institute of Chemical Biology
12415F MRB IV, Nashville, TN 37235 (USA)
Fax: (+1) 615-343-1234
E-Mail: gary.a.sulikowski@vanderbilt.edu

[**] Wir danken den National Institutes of Health für die Unterstützung.



Schema 2. Totalsynthese von Benanomicin B (2): a) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et₃N, DMAP, Toluol (99%); b) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂ (96%); c) Pd(OAc)₂ (30 Mol-%), PPh₃ (60 Mol-%), tBuCuO₂Na, DMA, 110°C, 20 min (99%); d) (R)-Valinol (2.6 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C, 43 h (90%, d.r. 91:9); e) BnBr, Cs₂CO₃, DMF, 0°C → RT (97%); f) I₂, PPh₃, Imidazol, CH₂Cl₂, 0°C (100%); g) MeOTf, 2,6-Di-*tert*-butylpyridin, CH₂Cl₂; h) L-Selectride, 0°C, dann SiO₂, 17 h (96%, zwei Stufen); i) BnOTMS, TMSOTf, Toluol, -15°C; j) nBu₄NF, THF, 0°C; k) MnO₂, CH₂Cl₂ (94%, drei Stufen); l) SmI₂, BF₃·OEt₂, MeOH, THF, -78°C, 1 min, dann 0°C, 10 min. (95%, *trans/cis* > 99:1, > 99% ee); m) 5 M NaOH, EtOH, Einschmelzrohr, 100°C; n) D-Ala-OMe-HCl, BOP, Et₃N, DMF (84%, zwei Stufen); o) 14, [Cp₂HfCl₂] / 2AgOTf, 4-Å-Molekülsieb, CH₂Cl₂, -78°C, 20 min, dann -35°C, 11 h (72% β-Anomer, 9% α-Anomer); p) Ce(NH₄)₂(NO₃)₆, CH₃CN, H₂O, 0°C, 5 min; q) 1. (E)-(1,3-Dimethoxybuta-1,3-dienyloxy)trimethylsilan, THF, 2 h; 2. SiO₂, 12 h; 3. K₂CO₃, CH₂Cl₂, THF, 3 h (74%, zwei Stufen); r) 5 M NaOH, MeOH; s) H₂, Pd/C, MeOH, 1 M HCl, DMF (53%, zwei Stufen). Bn = Benzyl, BOP = Benzotriazol-1-yloxotris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat, Bz = Benzoyl, DMA = Dimethylacetamid, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, DMF = Dimethylformamid, MOM = Methoxymethyl, Tf = Trifluormethansulfonyl, TIPS = Triisopropylsilyl, TMS = Trimethylsilyl.

matographisch getrennt werden konnten. Auf Grundlage einer Einkristall-Röntgenstrukturanalyse wurde dem Hauptisomer die *M*-(–)-Konfiguration zugewiesen. Benzylierung

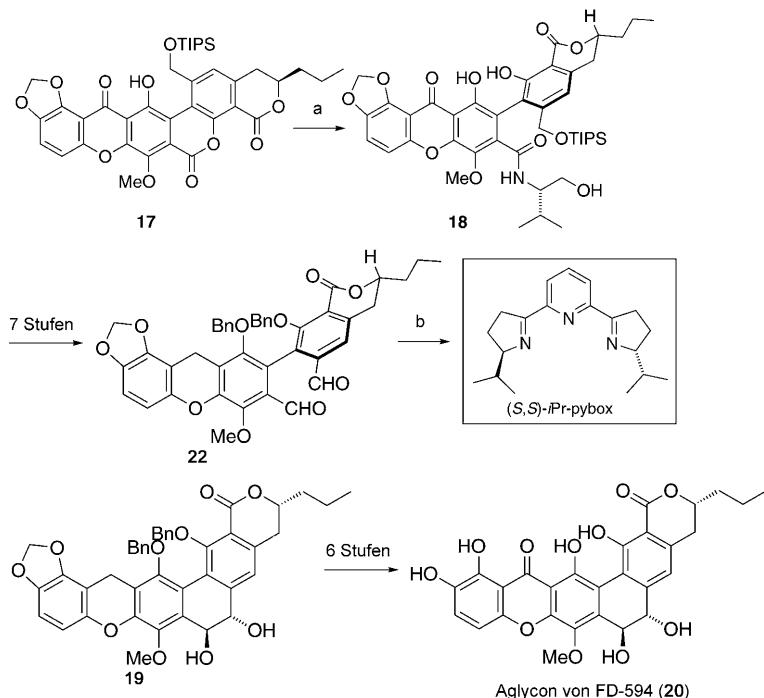
und anschließende Cyclodehydrierung des Hydroxyamids ergaben das Oxazolin **10**, das durch N-Methylierung, Reduktion und Behandlung mit Kieselgel in den benötigten Aldehyd **11** überführt wurde. Eine Acetalbildung, die Entfernung der TIPS-Schutzgruppe und die Oxidation zum Aldehyd **12** bereiteten die entscheidende Pinakolcyclisierung vor.

Die Reaktionsbedingungen des Cyclisierungsschritts wurden ausgiebig optimiert. Dabei wurde gefunden, dass die Behandlung des Aldehyds **12** mit SmI₂ in Gegenwart von Bortrifluoridetherat und MeOH das gewünschte geschützte Diol (*S,S*)-**13** mit über 99% ee lieferte. Ohne den Zusatz von MeOH waren die Ausbeuten niedrig und nicht reproduzierbar. Verseifung des Methylesters und Kupplung der entstehenden Carbonsäure mit D-Alanin ergaben **14**. Der Glycosylierung mit dem Glycosylfluorid **15**, das mit [Cp₂HfCl₂] und AgOTf aktiviert wurde, folgte eine Oxidation zum Chiron **16**, das als Vorstufe für eine Diels-Alder-Reaktion zur Bildung des linken Rings der Zielstruktur diente. Eine Esterhydrolyse, die Abspaltung der Acetat- und Benzoatgruppen und eine Hydrierung lieferten schließlich den Naturstoff Benanomicin B (2).

Ebenfalls Suzuki und Mitarbeiter wendeten diese Strategie der asymmetrischen Spaltung mit anschließendem Chiralitätstransfer (Schema 1) zur Totalsynthese des Aglycons von FD-594 an (Schema 3).^[6] Die entscheidenden Transformationen waren die gleichen wie bei der Synthese von Benanomicin B (2): Diesmal lieferte die asymmetrische Spaltung des Lactons **17** mit einem Überschuss (*S*)-Valinol das Amid (*M*)-**18** als Hauptdiastereomer (14:1). Wie erwartet, bewirkte die Verwendung von (*R*)-Valinol in der Lactonspaltung eine Umkehrung der Stereokonfiguration, und das *M*-Atropisomeren entstand nun als Nebendiastereomer (1:18). Die Reaktion verläuft demzufolge reagenskontrolliert. Eine siebenstufige Reaktionssequenz wurde benötigt, um das Amid **18** in den Dialdehyd **22** zu überführen. Da die Carbonylgruppe des Xanthons bei der Pinakolcyclisierung störte, war eine temporäre Reduktion zum Xanthen **22** erforderlich. Die Cyclisierung des Dialdehyds **22** gelang am besten mit SmI₂ in THF bei -78°C und mit (*S,S*)-iPr-pybox als Additiv. **19** wurde schließlich in einer sechsstufigen Reaktionssequenz in das Aglycon von FD-594, **20**, überführt.

Mit der Totalsynthese mehrerer Benanomicin-Pradimicin-Antibiotika^[5b] und nun des Aglycons von FD-594^[6] haben Suzuki und Mitarbeiter den Nachweis geführt, dass ihre Strategie der asymmetrischen Spaltung mit anschließendem Chiralitätstransfer (Schema 1) breit einsetzbar ist. Die Methode sollte viele weitere nichtnatürliche Derivate für die Erforschung der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen innerhalb dieser faszinierenden Naturstoffklasse zugänglich machen. Interessant ist, dass (*R*)- und (*S*)-Valinol bei strukturell verwandten Lactonsubstraten dieselbe Axialchiralität induzieren (**8**→**9** und **17**→**18**),^[8] und es wäre daher wichtig zu erfahren, welche Faktoren die Diastereoselektivität dieser asymmetrischen Spaltungen bestimmen.

Eingegangen am 30. März 2009
Online veröffentlicht am 25. Juni 2009



Schema 3. a) (S)-Valinol (3.2 Äquiv.), THF, 26 °C, 20 min (d.r. 14:1); b) Sml₂, (S,S)-iPr-pybox, THF, –78 °C, 0.5 h (72%).

- [1] a) S. Gomi, M. Sezaki, S. Kondo, T. Hara, H. Naganawa, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1019–1028; b) T. Oki, M. Konishi, K. Tomatsu, K. Tomita, K. Saitoh, M. Tsunakawa, M. Nishio, T. Miyaki, H. Kasaguchi, *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1701–1704; c) T. Hasegawa, M. Kakushima, M. Hatori, S. Aburaki, S. Kakinuma, T. Furumai, T. Oki, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 598–605; d) K. Saitoh, Y. Sawada, K. Tomita, T. Tsuno, M. Hatori, T. Oki, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 387–393; e) M. Sezaki, S. Kondo, K. Maeda, H. Umezawa, M. Ohno, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5171–5190.
- [2] Y. F. Qiao, T. Okazaki, T. Ando, K. Mizoue, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 282–287.
- [3] T. Eguchi, K. Kondo, K. Kakinuma, H. Uekusa, Y. Ohashi, K. Mizoue, Y. F. Qiao, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5371–5376.
- [4] a) T. R. Kelly, Q. Li, V. Bhushan, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 161–164; b) F. M. Hauser, W. A. Dorsch, D. Mal, *Org. Lett.* **2002**, *4*,

2237–2239; c) K. Krohn, S. Bernhard, U. Floerke, N. Hayat, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3218–3222.

- [5] a) K. Ohmori, M. Tamiya, M. Kitamura, H. Kato, M. Oorui, K. Suzuki, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3939–3942; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3871–3874; b) M. Tamiya, K. Ohmori, M. Kitamura, H. Kato, T. Arai, M. Oorui, K. Suzuki, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9791–9823.
- [6] R. Masuo, K. Ohmori, L. Hintermann, S. Yoshida, K. Suzuki, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3514–3517; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3462–3465.
- [7] G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler, *Synthesis* **1999**, 525–558.
- [8] Eine Diskussion der stereochemischen Prinzipien der Ringöffnungsreaktion ist in Lit. [7] gegeben.