

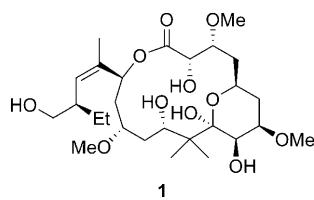
Eine hoch konvergente Synthese von Pelurosid A

Paul E. Floreancig*

Aldolreaktionen · Asymmetrische Synthesen ·

Makrocyclen · Naturstoffe · Reduktionen

Ein erklärtes Ziel bei vielen Arbeiten auf dem Gebiet der Totalsynthese ist es, einen Zugang zu Strukturen zu schaffen, die interessante biologische Aktivitäten aufweisen. Allerdings ist die Bedeutung der organischen Synthese für die Bereitstellung von Naturstoffen oder deren Analoga zur biologischen Evaluierung und letztlich zum therapeutischen Einsatz immer noch durch die komplexen Strukturen und die Größe der Zielverbindungen begrenzt. Um den Aufbau großer Moleküle zu vereinfachen, wurden konvergente Strategien entwickelt, bei denen zwei oder mehr Untereinheiten der Zielverbindung unabhängig voneinander hergestellt und in einem späten Schritt der Synthesesequenz gekuppelt werden. Obwohl konvergente Zugänge die Zahl insgesamt notwendiger Syntheseschritte im Allgemeinen nicht verringern, können sie die Länge der linearen Synthesesequenzen stark herabsetzen und den Umsatz verbessern. Darüber hinaus ermöglichen diese modularen Ansätze die Herstellung von Analoga durch die Synthese von Untereinheiten mit abgewandelten Strukturen. In den letzten zehn Jahren konnten einige Naturstoffe mithilfe konvergenter Zugänge in beachtlichen Mengen hergestellt werden.^[1] Evans et al. beschrieben vor kurzem einen hoch konvergenten Zugang zu Pelurosid A (**1**), der geeignet erscheint, größere Mengen dieses faszinierenden Naturstoffs bereitzustellen und Analoga für biologische Untersuchungen zu liefern.^[2]

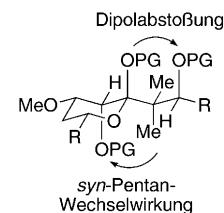


Pelurosid A wurde von Northcote und Mitarbeitern aus Schwämmen der Gattung *Mycale* in Neuseeland isoliert.^[3] Seine Konstitution und die relative Konfiguration wurden durch umfangreiche NMR-spektroskopische Untersuchungen ermittelt. Bei der Einwirkung von **1** auf P388-Zellen wurde eine starke Cytotoxizität beobachtet, und nachfol-

gende Untersuchungen zeigten, dass diese Aktivität auf dem Auslösen der Apoptose durch die Stabilisierung von Mikrotubuli beruht.^[4] Zwar sind widersprüchliche Veröffentlichungen in Bezug auf die Bindestelle von Pelurosid A an den Mikrotubuli erschienen,^[5] es ist aber erwiesen, dass sich diese von der Bindestelle von Paclitaxel unterscheidet.^[6] Das therapeutische Potenzial wird durch das Vorhandensein zweier Bindungsstellen verbessert, sodass eine synergistische Wirkung von Paclitaxel und Pelurosid A möglich ist.^[7] Da Pelurosid A in der Natur von Schwämmen produziert wird, die empfindlich auf Umwelteinflüsse reagieren,^[8] sollte eine Synthese die verlässlichste Substanzquelle für zukünftige biologische Untersuchungen sein.

De Brabander und Mitarbeiter beschrieben die erste Totalsynthese des Enantiomers von Pelurosid A.^[9] Diese bahnbrechende Arbeit umfasste die Bestimmung der absoluten Konfiguration des Naturstoffs und die Identifizierung schwerwiegender sterischer Wechselwirkungen, die die Bildung des Makrolactons behindern können, wenn die Hydroxygruppen in der Nähe des Tetrahydrofuranrings geschützt sind (Schema 1). Taylor und Jin vervollständigten die erste Synthese des natürlichen Enantiomers von **1** mithilfe einer konvergenten Sequenz, in der zwei fortgeschrittene Fragmente durch eine Aldolreaktion miteinander gekuppelt wurden.^[10] Die sterische Hinderung bei der Makrolactonisierung wurde durch die Verwendung eines Dihydropyron-Intermediats vermieden, das einer oxidativen Funktionalisierung unterzogen wurde, um die Synthese abzuschließen. Ghosh et al. nutzten in ihrer Synthese von **1**^[11] ebenfalls die Kupplung zweier komplexer Fragmente durch eine Aldolreaktion, die über eine innovative reduktive Enolatbildung verlief. Diese Sequenz umging die sterische Hinderung bei der Cyclisierung, indem der Aufbau des Tetrahydropyranrings hinter die Makrolactonisierung verschoben wurde. Mehrere Veröffentlichungen zur Synthese von Fragmenten von Pelurosid A oder deren Epimeren haben ebenfalls dazu beigetragen, das Verhalten dieser hoch funktionalisierten Struktur zu verstehen.^[12,13]

Das Ziel von Evans et al. in ihrer Synthese von Pelurosid A war es, einen Weg zu entwickeln, der ausreichend flexibel für die Herstellung von Analoga ist. Diese Flexibilität wurde durch den Aufbau des Moleküls aus drei vergleichbar

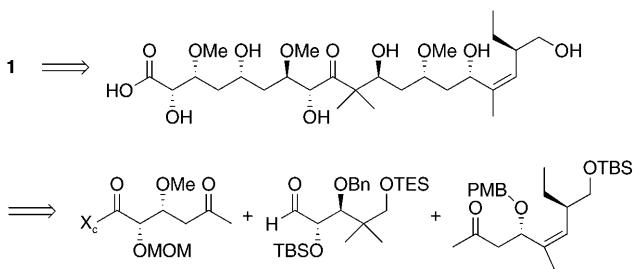


Schema 1. Sterische und elektronische Wechselwirkungen in Pelurosid A.

[*] Prof. Dr. P. E. Floreancig

Department of Chemistry, University of Pittsburgh
Pittsburgh, PA 15260 (USA)
Fax: (+1) 412-624-8611
E-Mail: florean@pitt.edu

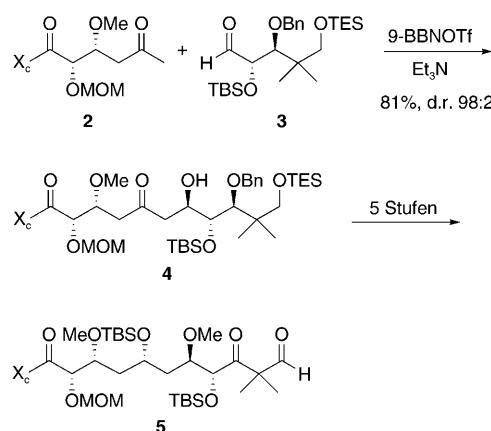
komplexen Fragmenten erzielt (Schema 2). Aldolreaktionen, also die Additionen von Enolaten (oder ihren Surrogaten) an Aldehyde unter Bildung von β -Hydroxycarbonylverbindungen, wurden aufgrund ihrer Effizienz – sogar für große, hoch



Schema 2. Retrosynthese für Pelorusid A. X_c = Benzylloxazolidinon, MOM = Methoxymethyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Bn = Benzyl, TES = Triethylsilyl, PMB = *para*-Methoxybenzyl.

funktionalisierte Substrate – und wegen ihrer Leistungsfähigkeit hinsichtlich der gezielten und selektiven Einführung von Stereozentren verwendet, um die Fragmente zu kuppeln. Ein zweites strategisches Element war die Verwendung dirigierter Keton-Reduktionen zur stereoselektiven Bildung sekundärer Alkohole. Diese Vorgehensweise ist vor allem für die Synthese von Analoga nützlich.

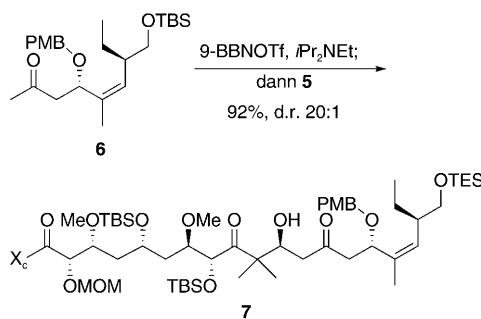
Die Kupplung von **2**, das in sechs Schritten ausgehend von (*S*)-4-Benzyl-2-oxazolidinon synthetisiert wurde, mit **3**, hergestellt in sieben Schritten aus (*S*)-Pantolacton, ist eine hervorragende Anwendung der Aldolreaktion zur Bildung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, wobei die stereochemischen Informationen im Nucleophil und Elektrophil den Aufbau eines neuen Stereozentrums lenken (Schema 3). Es konnte gezeigt werden, dass Borenolate von β -Alkoxyketonen Aldolreaktionen eingehen, bei denen Produkte erhalten werden, in denen die Alkoxygruppe und die neu gebildete Hydroxygruppe mit guter bis hervorragender Diastereoselektivität in einer *anti*-Anordnung zueinander stehen.^[14] Aldehyde, die in α - und β -Position Alkoxygruppen in einer *anti*-Anordnung enthalten, reagieren im Allgemeinen effizient und selektiv mit Borenolaten unter Bildung von



Schema 3. Die erste Aldolreaktion zur Kupplung von Fragmenten. 9-BBN-OTf = 9-Borabicyclononyltrifluoromethansulfonat.

Stereotriaden mit einer *anti,anti*-Konfiguration.^[15] Diese Beobachtung widerspricht Vorhersagen bezüglich der Addition an α - oder β -Monoalkoxyaldehyde^[16] und wurde auf der Grundlage der Minimierung der sterischen Wechselwirkungen in Cornforth-Übergangszuständen^[17] erklärt. Wenngleich diese Faktoren darauf hindeuteten, dass die Kupplung von **2** mit einem Aldehyd wie **3** effizient und hoch stereoselektiv verlaufen würde, hing das Ergebnis der Aldolreaktion stark von den Alkylgruppen am Boratom und in geringerem Maß vom Raumbedarf der Schutzgruppen ab. Das beste Ergebnis wurde beobachtet, wenn das 9-Borabicyclononyl-Enolat (BBN-Enolat) von **2** verwendet wurde und die Hydroxygruppen in den α - und δ -Positionen des Aldehyds mit Trialkylsilylgruppen geschützt wurden (wie in **3**). Unter diesen Bedingungen wurde **4** in 81 % Ausbeute als 98:2-Diastereomerengemisch gebildet. Verbindung **4** wurde in einer fünfstufigen Sequenz in den Aldehyd **5** – die elektrophile Komponente für die nächste Aldolkupplung – umgewandelt.

Die Stereoselektivität in der Kupplung von **5** mit dem Methylketon **6** (Schema 4) stimmte mit der zuvor diskutierten Beobachtung überein, dass β -Alkoxyketonborenolate im

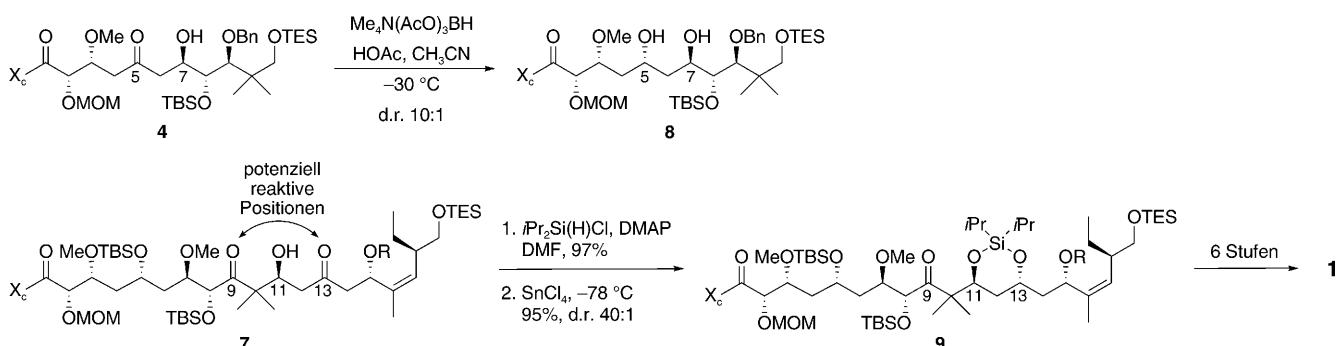


Schema 4. Die zweite Aldolreaktion zur Kupplung von Fragmenten.

Allgemeinen 1,5-*anti*-selektive Aldolreaktionen eingehen. Die sterische Hinderung durch die geminalen Methylgruppen in **5** setzt die elektrophile Reaktivität der Aldehydgruppe deutlich herab. Es stellte sich heraus, dass analoge Verbindungen, die eine reduzierte Form der β -Ketogruppe enthalten, gegenüber Borenolaten inert waren. Die Aldolreaktion zwischen **5** und dem 9-BBN-Enolat von **6** erwies sich allerdings als bemerkenswert effizient und ergab **7** in 92 % Ausbeute als 20:1-Diastereomerengemisch. Diese Umwandlung vervollständigte das Kohlenstoffgerüst in der linearen Vorstufe von Pelorusid A.

Auf jede Fragmentkupplung durch Aldolreaktion folgte sofort eine stereoselektive Reduktion der Ketogruppe (Schema 5). Die Synthese des Naturstoffs erforderte, dass beide Reduktionsschritte im Hinblick auf die Hydroxygruppen, die bei den Kupplungen gebildet wurden, *anti*-selektiv verläuft. Die Reduktion der Carbonylgruppe an C5 in **4** mit $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{BH}$ ^[18] wurde von der Hydroxygruppe an C7 gesteuert; erwartungsgemäß entstand das Diol **8** in nahezu quantitativer Ausbeute als > 10:1-Diastereomerengemisch.

Die Reduktion, die durch die Hydroxygruppe an C11 in **7** gesteuert wurde, wurde durch die Ketogruppen an C9 und C13 erschwert. $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{BH}$ konnte, trotz der geminalen



Schema 5. Stereo- und regioselektive Reduktion der Aldolprodukte **4** und **7**. DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, DMF = *N,N*-Dimethylformamid.

Methylgruppen an C10, nicht zwischen den Carbonylgruppen differenzieren. Für die Reduktion wurde infolgedessen eine schrittweise Strategie entwickelt, die die Bildung eines Diisopropylethers und eine SnCl_4 -vermittelte Hydrosilylierung der Ketogruppe^[19] umfasste und das Siladioxan **9** in 95% Ausbeute als 40:1-Diastereomerengemisch lieferte. Die Regioselektivität dieser Reaktion geht offensichtlich aus dem vergrößerten sterischen Einfluss der geminalen Methylgruppen bei der Verwendung eines sperrigeren Reduktionsmittels hervor.

Jede dieser Reduktionen beruht letztlich darauf, dass eine Hydroxygruppe von der anderen differenziert werden kann. Bei der Monofunktionalisierung, die mit hervorragender Regioselektivität verläuft, wurden jeweils sterische und elektronische Unterschiede genutzt. Eine effiziente sechsstufige Sequenz, in der die Makrolactonisierung der Tetrahydropyranbildung vorausging, schloss die Synthese ab. Die längste lineare Sequenz dieses Synthesewegs umfasste ausgehend von Pantolacton 22 Schritte.

Das Ziel dieser Synthese war es, einen hoch konvergenten Zugang zu Pelorusid A zu entwickeln, der die einfache Herstellung von Analoga ermöglichen sollte. Grundsätzlich können Analoga durch den Einbau von Fragmenten mit verschiedenen Substituenten und/oder Substituenten mit unterschiedlicher stereochemischer Ausrichtung in die Sequenz eingebaut werden. Es ist wahrscheinlich, dass dieser Zugang im Hinblick auf die Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen erfolgreich sein wird; allerdings könnte die ausgezeichnete stereochemische Selektivität, die in der Synthese des Naturstoffs beobachtet wurde, schwer zu erreichen sein, weil benachbarte funktionelle Gruppen einen starken Effekt auf die konkurrierenden Übergangszustände in Aldolreaktionen haben können. Obwohl dieser Umstand die Möglichkeit, auf entsprechendem Weg große Mengen an Analoga zu erhalten, beeinflussen könnte, ist es unwahrscheinlich, dass dies ein Hindernis für die Erforschung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen sein wird. Die durch Hydroxygruppen gesteuerten Reduktionen liefern zusätzlich die Gelegenheit, Stereoisomere von Pelorusid A herzustellen, denn es sind zahlreiche Vorschriften zur *syn*-selektiven Reduktion von β -Hydroxyketonen bekannt.^[20] Diese Vorschriften könnten leicht in die Synthesesequenz einbezogen werden, um eine Reihe stereochimisch verschiedener Analoga zu erzeugen.

Auch wenn es kein erklärtes Ziel dieser Synthese von Evans et al. war, geeignete Substanzmengen für Studien der biologischen Aktivität von Pelorusid A bereitzustellen, zeigt sich bei Betrachtung der Untereinheiten und einzelnen Reaktionsschritte, dass der Syntheseweg Hunderte von Milligramm des Naturstoffs zugänglich machen könnte. Die Fähigkeit, ausreichende Mengen der Zielverbindung und eine Auswahl an Analoga durch konvergente Synthesestrategien zu erhalten, kann von großer Bedeutung für die Verwendung komplexer Naturstoffe zum Studium biologischer Vorgänge und, möglicherweise, für die Entwicklung von Leitstrukturen für Wirkstoffe sein.

Eingegangen am 26. Juni 2009

Online veröffentlicht am 8. September 2009

- [1] a) A. B. Smith III, T. Tomioka, C. A. Risatti, J. B. Sperry, C. Sfouggatakis, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4359–4362; b) S. J. Mickel, D. Niederer, R. Daeffler, A. Osmani, E. Kuesters, E. Schmid, K. Schaefer, R. Gamboni, W. Chen, E. Loeser, F. R. Kinder, Jr., K. Konigsberger, K. Prasad, T. M. Ramsey, O. Repic, R.-M. Wang, G. Florence, I. Lyothier, I. Paterson, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 122–130; c) C. H. Heathcock, M. McLaughlin, J. Medina, J. L. Hubbs, G. A. Wallace, R. Scott, M. M. Claffey, C. J. Hayes, G. R. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12844–12849; d) A. B. Smith III, T. J. Beauchamp, M. J. LaMarche, M. D. Kaufman, Y. Qiu, H. Arimoto, D. R. Jones, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8654–8664.
- [2] D. A. Evans, D. S. Welch, A. W. H. Speed, G. A. Moniz, A. Reichelt, S. Ho, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3840–3841.
- [3] L. M. West, P. T. Northcote, C. N. Battershill, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 445–449.
- [4] K. A. Hood, L. M. West, B. Rouwé, P. T. Northcote, M. V. Berridge, S. J. Wakefield, J. H. Miller, *Cancer Res.* **2002**, *62*, 3356–3360.
- [5] a) J. Jiménez-Barbero, A. Canales, P. T. Northcote, R. M. Buey, J. M. Andreu, J. F. Díaz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8757–8765; b) J. T. Huzil, J. K. Chik, G. W. Slysz, H. Freedman, J. Tuszyński, R. E. Taylor, D. L. Sackett, D. C. Schriemer, *J. Mol. Biol.* **2008**, *378*, 1016–1030.
- [6] T. N. Gaitanos, R. M. Buey, J. F. Diaz, P. T. Northcote, P. Teesdale-Spittle, J. M. Andreu, J. H. Miller, *Cancer Res.* **2004**, *64*, 5063–5067.
- [7] a) E. Hamel, B. W. Day, J. H. Miller, M. K. Jung, P. T. Northcote, A. K. Ghosh, D. P. Curran, M. Cushman, K. C. Nicolaou, I. Paterson, E. J. Sorensen, *Mol. Pharmacol.* **2006**, *70*, 1555–1564;

- b) A. Wilmes, K. Bargh, C. Kelly, P. T. Northcote, J. H. Miller, *Mol. Pharm.* **2007**, *4*, 269–280.
- [8] a) M. Page, L. West, P. Northcote, C. Battershill, M. Kelly, *J. Chem. Ecol.* **2005**, *31*, 1161–1174; b) M. J. Page, P. T. Northcote, V. L. Webb, S. Mackey, S. J. Handley, *Aquaculture* **2005**, *250*, 256–269.
- [9] X. Liao, Y. Wu, J. K. De Brabander, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1686–1690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1648–1652.
- [10] a) R. E. Taylor, M. Jin, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4959–4961; b) M. Jin, R. E. Taylor, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1303–1305.
- [11] A. K. Ghosh, X. Xu, J.-H. Kim, C.-X. Xu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1001–1004.
- [12] a) I. Paterson, M. E. Di Francesco, T. Kühn, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 599–602; b) M. K. Gurjar, Y. Pedduri, C. V. Ramana, V. G. Puranik, R. G. Gonnade, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 387–390; c) D. W. Engers, M. J. Bassindale, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 663–666; d) E. Roulland, M. S. Ermolenko, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2225–2228; e) T. R. Hoye, T. D. Ryba, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8256–8257; f) R. M. Owen, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3941–3944; g) Z.-L. Chen, W.-S. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5289–5292; h) A. B. Smith III, J. M. Cox, N. Furuchi, C. S. Kenesky, J. Zheng, O. Atasoylu, W. M. Wuest, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5501–5504; i) D. R. Williams, M. J. Walsh, C. D. Claeboe, N. Zorn, *Pure Appl. Chem.* **2009**, *81*, 181–194.
- [13] Eine Übersicht: R. E. Taylor, Z. Zhao, S. Wünsch, *C. R. Chem.* **2008**, *11*, 1369–1381.
- [14] a) I. Paterson, K. R. Gibson, R. M. Oballa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8585–8588; b) D. A. Evans, P. J. Coleman, B. Côté, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 788–789; c) D. A. Evans, B. Côté, P. J. Coleman, B. T. Connell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10893–10898.
- [15] D. A. Evans, V. J. Cee, S. J. Siska, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9433–9441.
- [16] Stereochemische Modelle einer nucleophilen Addition an α -Alkoxyaldehyde: a) J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, K. K. Mathew, *J. Chem. Soc.* **1959**, 112–127; b) M. Chérest, H. Felkin, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2205–2208; c) N. T. Anh, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61–70; ein stereochemisches Modell einer nucleophilen Addition an β -Alkoxyaldehyde: d) D. A. Evans, J. L. Duffy, M. J. Dart, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8537–8540.
- [17] a) D. A. Evans, S. J. Siska, V. J. Cee, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1803–1807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1761–1765; b) V. J. Cee, C. J. Cramer, D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2920–2930.
- [18] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560–3578.
- [19] S. Anwar, A. P. Davis, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3761–3770.
- [20] a) T. Nakata, S. Takao, T. Fukui, T. Tanaka, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3873–3876; b) K. M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repic, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155–158; c) C. R. Sarko, S. E. Collibee, A. L. Knorr, M. DiMare, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 868–873; d) T. A. Davis, P. R. Chopade, G. Hilmersson, R. A. Flowers II, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 119–122.