

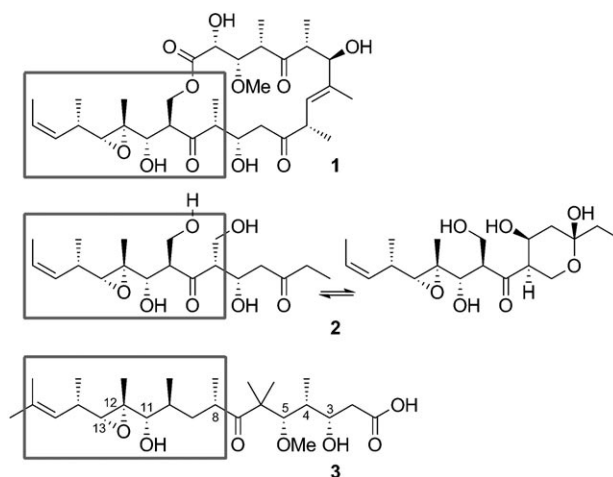
Gephyronsäure, ein fehlendes Bindeglied zwischen Polyketid-Inhibitoren der eukaryotischen Proteinsynthese (Teil II): Totalsynthese**

Timo Anderl, Lionel Nicolas, Johanna Münkemer, Angelika Baro, Florenz Sasse, Heinrich Steinmetz, Rolf Jansen, Gerhard Höfle, Richard E. Taylor* und Sabine Laschat*

Professor Horst Kunz zum 70. Geburtstag gewidmet

Marine Invertebraten sowie marine und terrestrische Mikroorganismen produzieren eine Vielfalt biologisch aktiver Sekundärmetabolite, die pharmazeutisch relevante Leitstrukturen sein können.^[1] Dazu zählen die strukturell ähnlichen Polyketidnaturstoffe Tedanolid (**1**), das aus dem karibischen Feuerschwamm *Tedania ignis* isoliert wurde,^[2] die kürzeren, aus der Trugkoralle *Myriapora truncata*^[3] gewonnenen Myriaporone 3 und 4 (**2**) und die vom Myxobakterium *Archangium gephyra*, Stamm Ar 3895, gebildete Gephyronsäure (**3**),^[4] die ein mögliches pharmakophores Bindeglied zwischen strukturell verschiedenen Polyketidklassen ist (Schema 1).

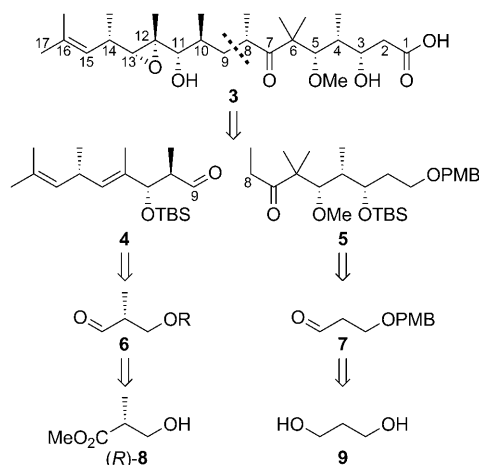
Die Verbindungen **1–3** inhibieren wirksam die eukaryotische Proteinsynthese und sind ausgeprägt cytotoxisch. Deshalb wurden Synthesen ausgearbeitet,^[5,6] die in den Totalsynthesen von Tedanolid (**1**)^[7] und den Myriaporonen **2**^[8] gipfelten. In einer Arbeit über die strukturellen Gemeinsamkeiten zwischen den Polyketiden **1–3** und Pederin wurde erstmals eine trisubstituierte Epoxideinheit in Gephyronsäure (**3**) angenommen.^[9] Da die Konfigurationen an C8 und C3–C5 jedoch unklar blieben, wurde eine detaillierte NMR-Studie durchgeführt.^[10] Zur Bestätigung der aufgrund der NMR-Daten postulierten Struktur von **3** war eine Totalsynthese unerlässlich. Unsere Strategie zum Aufbau von Gephyronsäure (**3**) beruhte auf der retrosynthetischen Zerlegung in die Bausteine C9–C17 (**4**) und C1–C8 (**5**), die sich auf



Schema 1. Die Polyketidnaturstoffe Tedanolid (**1**), Myriaporon 3/4 (**2**) und Gephyronsäure (**3**; Struktur aus NMR-Studien^[9,10]).

(*R*)-3-Hydroxy-2-methylpropionsäuremethylester ((*R*)-**8**) bzw. 1,3-Propandiol (**9**) zurückführen lassen (Schema 2).

Die Synthese von Fragment **4** startete mit einer Wittig-Olefinierung von Aldehyd **6**^[11,12] und dem Entschützen im Säuren.^[13] Der Alkohol **10** wurde mit Dess-Martin-Periodinan oxidiert und durch Wittig-Reaktion mit dem stabilisierten Ylid **11** zum Ester **12** olefiniert (Schema 3). Der nach



Schema 2. Retrosynthese von Gephyronsäure (**3**). PMB = *para*-Methoxybenzyl.

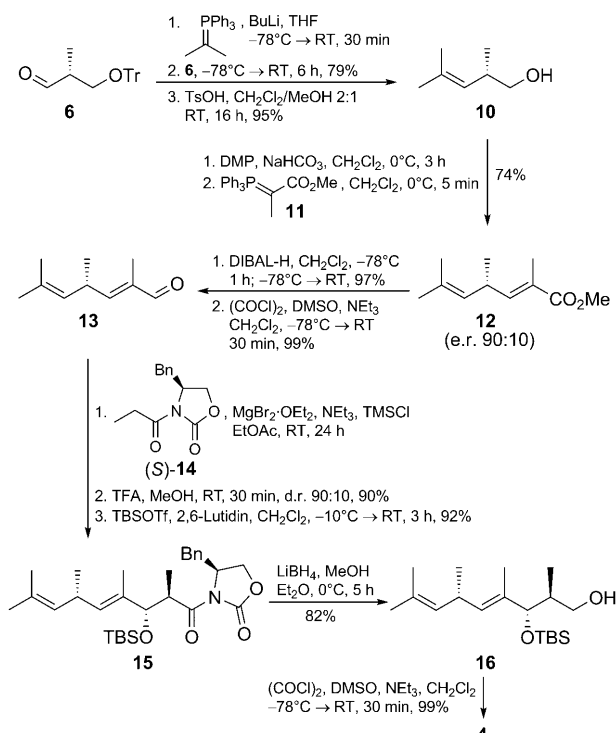
[*] T. Anderl, J. Münkemer, Dr. A. Baro, Prof. S. Laschat
Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart
Pfaffenwaldring 55, 70569 Stuttgart (Deutschland)
Fax: (+49) 711-685-64285
E-Mail: sabine.laschat@oc.uni-stuttgart.de

L. Nicolas, Prof. R. E. Taylor
Department of Chemistry & Biochemistry
University of Notre Dame, IN 46556-5670 (USA)

Dr. F. Sasse, H. Steinmetz, Dr. R. Jansen, Prof. G. Höfle
Abteilung Chemische Biologie und
Arbeitsgruppe Mikrobielle Wirkstoffe
Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation, der Deutschen Forschungsgemeinschaft (CHE-0924351 für R.E.T. und F.S.), dem Deutschen Akademischen Austauschdienst (Stipendium für T.A.), dem Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst des Landes Baden-Württemberg (Landesgraduiertenstipendium für T.A.) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201005605> zu finden.

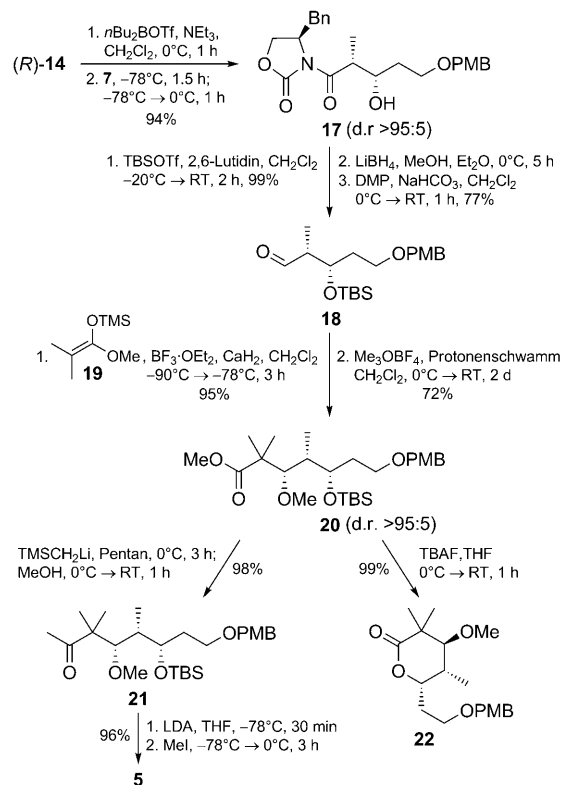


Schema 3. Synthese des C9–C17-Fragments **4**. DMP = Dess-Martin-Periodin, DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid, DMSO = Dimethylsulfoxid, TFA = Trifluoressigsäure, TMS = Trimethylsilyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Tf = Trifluormethansulfonyl.

Reduktion mit DIBAL-H^[14] und Swern-Oxidation erhaltene Aldehyd **13** reagierte in einer $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ -katalysierten *anti*-Aldolreaktion^[15,16] mit dem Oxazolidin-2-on **14** zum Aldolprodukt **15**. Nach Schützen des sekundären Hydroxysubstituenten an C3 mit TBSOTf gelang die chromatographische Abtrennung des Hauptdiastereomers. Entfernen des Evans-Auxiliars von **15** mit LiBH_4 in MeOH^[17] und Swern-Oxidation von **16** vervollständigten den Aufbau des Bausteins **4**.

Mithilfe der Evans-Aldol-Methode^[18] wurden das (4*R*)-Oxazolidinon **14** und das Propanal **7**^[19–21] hoch diastereoselektiv zum *syn*-Aldolprodukt **17** (d.r. > 95:5) umgesetzt (Schema 4). Dieses wurde durch Schützen mit TBSOTf, Entfernen des Auxiliars und Dess-Martin-Oxidation^[20] in den Aldehyd **18** überführt. Die $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -vermittelte Mukaiyama-Aldolreaktion^[22] zwischen **18** und dem Silylketenacetal **19**^[22b] verlief mit ausgezeichneter *syn*-Selektivität (Felkin-Anh-Kontrolle). Nach O-Methylierung mit Meerwein-Salz und Protonenschwamm^[23] wurde der *syn,syn*-Methylester **20** als einziges Diastereomer isoliert (d.r. > 95:5). Behandeln von **20** mit TMSCH_2Li und Zugabe von MeOH^[24,25] ergaben das Methylketon **21**, das abschließend zum gewünschten Ethylketon **5** methyliert wurde.^[24] Durch NMR-Analyse des aus **20** erhaltenen Lactons **22** ließ sich die *syn*-Stereochemie in **20** belegen (Schema 4).^[26]

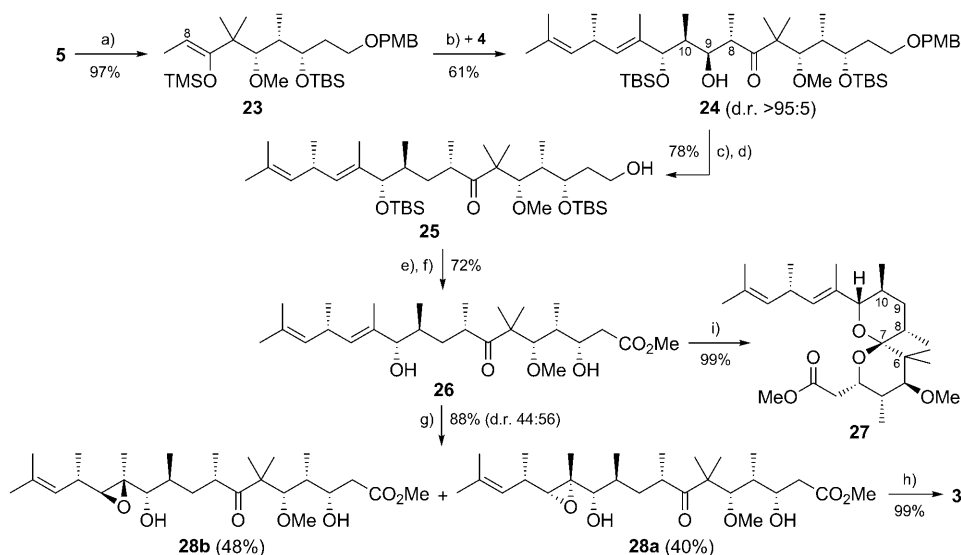
Als Schlüsselschritt zur Kupplung von **4** und **5** wählten wir eine stereodifferenzierende $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -vermittelte Mukaiyama-Aldolreaktion,^[27] in der wir aufgrund der facialis Selektivitäten des *anti*-Aldehyds **4** und des Enolsilans von **5** eine *anti*-selektive Aldolbildung^[22a,28,29] erwarteten (Schema 5). In



Schema 4. Synthese des C1–C8-Fragments **5**. LDA = Lithiumdiisopropylamid, TBAF = *tert*-Butylammoniumfluorid.

der Tat kuppelten das aus **5** erhaltene Enolsilan **23** und das Fragment **4** hauptsächlich zum Felkin-Diastereomer **24**, dessen *anti*-Konfiguration an C8–C9 ein Vergleich der Kopplungskonstanten ($J_{8\text{-H},9\text{-H}} = 9.8$, $J_{9\text{-H},10\text{-H}} = 1.4$ Hz) mit denen strukturverwandter Verbindungen^[27] eindeutig belegte. Milde Desoxygenierung, d. h. Behandeln mit NaHMDs in CS_2 und MeI^[30] und Reduktion des intermediären Xanthogenats mit $\text{Bu}_3\text{SnH} \cdot \text{Et}_3\text{B}$,^[31] und anschließendes Entschützen mit DDQ^[32] lieferten den primären Alkohol **25** in 78 % Ausbeute über drei Stufen. Dieser wurde aufeinanderfolgend nach Swern und Pinnick mit NaClO_2 in Gegenwart von 2-Methyl-2-buten^[33] oxidiert, und die entstandene Carbonsäure wurde mit Trimethylsilyldiazomethan^[34] methyliert. Abspalten der TBS-Schutzgruppen an C3 und C11 mit $3\text{HF} \cdot \text{NEt}_3$ ^[12] gab nach 7 Tagen den Methylester **26** in 77 % Ausbeute zusammen mit 21 % der an C3 monoentschützten Verbindung. Die Kopplungskonstanten des aus **26** hergestellten, vollständig charakterisierten Spiroacetats **27** bestätigten die Konfiguration von C8.

Leider gab die Reaktion von **26** mit *m*CPBA bei -60°C ^[8,12] nach 2 Tagen ein Gemisch an Oxidationsprodukten, sodass es stattdessen einer Sharpless-Epoxidierung^[35] unterworfen wurde. Mit der (*S*)-Konfiguration an C11 ist **26** jedoch ein typischer Mismatched-Fall für die klassische asymmetrische Sharpless-Epoxidierung mit D-(–)-Diethyltartrat; deshalb war die Reaktionsgeschwindigkeit so niedrig, dass keine Umsetzung beobachtet wurde. Die Reaktion mit *t*BuOOH und $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ in CH_2Cl_2 bei -20°C lieferte die Epoxide **28a,b** in 88 % Ausbeute (d.r. = 44:56). Nach chro-



Schema 5. Vervollständigung der Synthese von Gephyronsäure (**3**). Reagentien und Bedingungen: a) 1. LDA (1.3 Äquiv.), THF, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -50^{\circ}\text{C}$, 30 min, 2. HMPA (2.0 Äquiv.), -78°C , 30 min, 3. TMSOTf (2.0 Äquiv.), $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 5 h; b) **23** (3.0 Äquiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (3.3 Äquiv.), CaH_2 (1.0 Äquiv.), **4** (1.0 Äquiv.), $-100^{\circ}\text{C} \rightarrow -78^{\circ}\text{C}$, 3 h; c) 1. NaHMDS (1.4 Äquiv.), CS_2 , -78°C , 1 h, danach Mel (15.0 Äquiv.), $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$, 3 h, 99%, 2. Bu_3SnH (7.0 Äquiv.), Et_3B (1.1 Äquiv.), Luft, Toluol, RT, 1 h, 86%; d) DDQ (1.3 Äquiv.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{pH-7-Puffer}$ 9:1, $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1 h, 93%; e) 1. $(\text{COCl})_2$ (2.0 Äquiv.), DMSO (3.0 Äquiv.), NEt_3 (6.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2. NaClO_2 (2.5 Äquiv.), KH_2PO_4 (7.0 Äquiv.), 2-Methyl-2-buten (4.5 Äquiv.), $\text{tBuOH}/\text{H}_2\text{O}$ 3:1, RT, 1 h, 3. TMSCHN_2 (2.0 Äquiv.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 4:1, RT, 1 h, 94%; f) 3 $\text{HF} \cdot \text{NEt}_3$, NEt_3 , MeCN, RT, 7 d, 77%; g) tBuOOH (1.5 Äquiv.), $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (0.2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -20°C , 14 h; h) 0.1 M KOH-Lösung/MeOH 1:1, RT, 1.5 h; i) PPTS (20 Mol-%), MeOH, RT, 24 h. HMDS = Bis(trimethylsilyl)amid, HMPA = Hexamethylphosphoramid, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon, PPTS = Pyridiniumtoluol-4-sulfonat.

matographischer Trennung wurde **28a** (40%) abschließend mit KOH/MeOH (1:1)^[36] zu Gephyronsäure (**3**) verseift (99%).

Wir haben hier eine konvergente Totalsynthese von Gephyronsäure (**3**) über 27 Stufen (19 Stufen in der längsten linearen Sequenz) in 4.4% Ausbeute vorgestellt. Ein Vergleich der Drehwerte in MeOH [Naturstoff: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +46.5^{\circ} \text{cm}^3 \text{g}^{-1} \text{dm}^{-1}$ ($c = 1.00$ in 100 mL), synthetisiertes Produkt: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +45.7^{\circ} \text{cm}^3 \text{g}^{-1} \text{dm}^{-1}$ ($c = 0.42$ in 100 mL)] und der spektroskopischen Daten beweist die Übereinstimmung mit dem Naturstoff. Die Totalsynthese eröffnet einen alternativen Zugang zum Naturstoff und ermöglicht so weitergehende biologische Untersuchungen, die derzeit durchgeführt werden.

Eingegangen am 7. September 2010
Online veröffentlicht am 29. Dezember 2010

Stichwörter: Aldolreaktionen · Naturstoffe · Polyketide · Stereoselektivität · Totalsynthesen

- [1] a) J. Clardy, C. T. Walsh, *Nature* **2004**, 432, 829–837; b) M. S. Butler, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 162–195; c) M. S. Butler, *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 2141–2153; d) D. T. Hung, T. F. Jamison, S. L. Schreiber, *Chem. Biol.* **1996**, 3, 623–639.
[2] a) F. J. Schmitz, S. P. Gunasekera, G. Yalamanchili, M. B. Hos-sain, D. van der Helm, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7251–7252; b) D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **1993**, 10, 593–624.

- [3] K. L. Rinehart, K. Tachibana, *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 344–358.
[4] F. Sasse, H. Steinmetz, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1995**, 48, 21–25. Es wurden Halbketale zusammen mit der acyclischen Form **3** isoliert. Für weitere Details siehe die vorangehende Zuschrift.^[10]
[5] a) A. B. Smith III, C. M. Adams, S. A. Lodise Barbosa, A. P. Degnan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 350–351; b) A. B. Smith III, C. M. Adams, S. A. Lodise Barbosa, A. P. Degnan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 12042–12047; c) L. D. Julian, J. S. Newcom, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6186–6187.
[6] a) T. Matsushima, K. Horita, N. Nakajima, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 385–388; b) J.-F. Liu, A. Abiko, Z. Pei, D. C. Buske, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1873–1876; c) R. E. Taylor, J. P. Ciavarri, B. R. Hearn, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9361–9364; d) W. R. Roush, G. C. Lane, *Org. Lett.* **1999**, 1, 95–98; e) M. E. Jung, R. Marquez, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1669–1672; f) T. Matsushima, N. Nakajima, B.-Z. Zheng, O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 855–860; g) T.-P. Loh, L.-C. Feng, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3223–3226; h) K. Matsui, B.-Z. Zheng, S. Kusaka, M. Kuroda, K. Yoshimoto, H. Yamada, O. Yonemitsu, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3615–3624; i) J. Hassfeld, M. Kalesse, *Synlett* **2002**, 2007–2010; j) W. R. Roush, J. S. Newcom, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4739–4742.
[7] G. Ehrlich, J. Hassfeld, U. Eggert, M. Kalesse, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14038–14039.
[8] a) K. N. Fleming, R. E. Taylor, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1760–1762; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1728–1730; b) M. Pérez, C. del Pozo, F. Reyes, A. Rodríguez, A. Francesch, A. M. Echavarren, C. Cuevas, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1756–1759; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1724–1727.
[9] R. E. Taylor, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 854–861.
[10] Siehe Teil I: L. Nicolas, T. Anderl, F. Sasse, H. Steinmetz, R. Jansen, G. Höfle, S. Laschat, R. E. Taylor, *Angew. Chem.* **2010**, DOI: 10.1002/ange.2010055530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, DOI: 10.1002/anie.201005530.
[11] M. J. Gaunt, A. S. Jessiman, P. Orsini, H. R. Tanner, D. F. Hook, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4819–4822.
[12] G. Ehrlich, J. Hassfeld, U. Eggert, M. Kalesse, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2232–2247.
[13] A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2480–2482.
[14] J. R. Dunetz, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2059–2062.
[15] D. A. Evans, J. S. Tedrow, J. T. Shaw, C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 392–393.
[16] M. J. Schnermann, F. A. Romero, I. Hwang, E. Nakamaru-Ogiso, T. Yagi, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11799–11807.

- [17] a) 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; b) J. Lin, X. Yue, P. Huang, D. Cui, F.-L. Qing, *Synthesis* **2010**, 267–275.
- [18] P. Phukan, S. Sasmal, M. E. Maier, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1733–1740.
- [19] R. A. Urbanek, S. F. Sabes, C. J. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2523–2533.
- [20] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156–4156.
- [21] F. Arian, J. Li, D. Menche, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3521–3524.
- [22] a) D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322–4343; b) S. Kiyooka, M. Shiinoki, K. Nakata, F. Goto, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5377–5380.
- [23] D. A. Evans, A. M. Ratz, B. E. Huff, G. S. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3448–3467.
- [24] J. Mulzer, A. Mantoulidis, E. Öhler, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7456–7467.
- [25] M. Demuth, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3136–3138.
- [26] a) J. Merten, A. Hennig, P. Schwab, R. Fröhlich, S. V. Tokalov, H. O. Gutzeit, P. Metz, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1144–1161; b) G. Majetich, A. Casares, D. Chapman, M. Behnke, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1745–1753.
- [27] D. A. Evans, M. G. Yang, M. J. Dart, J. L. Duffy, A. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9598–9599.
- [28] C. H. Heathcock, S. K. Davidsen, K. T. Hug, L. A. Flippin, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3027–3037.
- [29] Anti-selektive Mukaiyama-Aldolreaktionen sind selten; für ein neueres Beispiel siehe: M. E. Jung, T. Zhang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 137–140.
- [30] H. Fujioka, Y. Ohba, K. Nakahara, M. Takatsuji, K. Murai, M. Ito, Y. Kita, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5605–5608.
- [31] a) K. Nozaki, K. Oshima, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 2578–2583; b) K. Nozaki, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6125–6126.
- [32] R. Lira, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 533–536.
- [33] a) J.-Z. Wu, J. Gao, G.-B. Ren, Z.-B. Zhen, Y. Zhang, Y. Wu, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 289–299; b) B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.
- [34] G. E. Keck, D. S. Welch, P. K. Vivian, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3667–3670.
- [35] Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765–5780.
- [36] C. H. Heathcock, C. R. Hadley, T. Rosen, P. D. Theisen, S. J. Hecker, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1858–1873.