

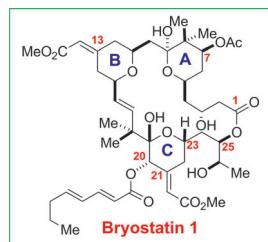
# Totalsynthese von Bryostatin 1: eine kurze Route

Soraya Manaviazar und Karl J. Hale\*

$\beta$ -Hydroxyalkylallylsilane · Makrolide · Prins-Cyclisierung · Totalsynthese · Tumorthерапеutика

Professor Leslie Hough gewidmet

**N**ahezu drei Jahrzehnte nach ihrer ursprünglichen Entdeckung sind Moleküle der Bryostatin-Familie nach wie vor beliebte Syntheseziele,<sup>[1,2]</sup> vor allem wegen ihrer bemerkens-



werten biologischen Eigenschaften und ihrer ungewöhnlichen Strukturen, die eine enorme Herausforderung an die effiziente stereokontrollierte chemische Synthese stellen.<sup>[2]</sup> Die erste Totalsynthese eines Bryostatins, von Bryostatin 7, gelang Masamune und Mitarbeitern im Jahr 1990.<sup>[3]</sup> Der damalige Ansatz diente als Leitfaden für alle späteren Synthesemühungen auf diesem Gebiet. 1998 beschrieben Evans et al. die Totalsynthese von Bryostatin 2,<sup>[4]</sup> zwei Jahre darauf folgte die Synthese von Bryostatin 3 durch Nishiyama und Yamamura, die bedeutsamerweise mehr als 25 mg des synthetischen Naturstoffs erhielten.<sup>[5]</sup> Im Jahr 2006 vermeldeten Hale und Manaviazar eine neue formale asymmetrische Totalsynthese von Bryostatin 7 und Analoga,<sup>[6]</sup> und 2008 folgten Trost und Dong mit einer Totalsynthese von Bryostatin 16 durch eine erstaunliche Palladium-vermittelte Makrocyclisierung.<sup>[7]</sup> Einer der jüngsten Höhepunkte war im Jahr 2010 die kurze asymmetrische Totalsynthese von Bryostatin 1 durch Keck und Mitarbeiter,<sup>[8]</sup> die zudem im Verlauf der Synthese viele eigens entwickelte Synthesetechniken zum Einsatz brachten und außerdem auf neuartige Methoden der Arbeitsgruppe Rainier zurückgriffen.<sup>[9]</sup>

\* Prof. Dr. K. J. Hale

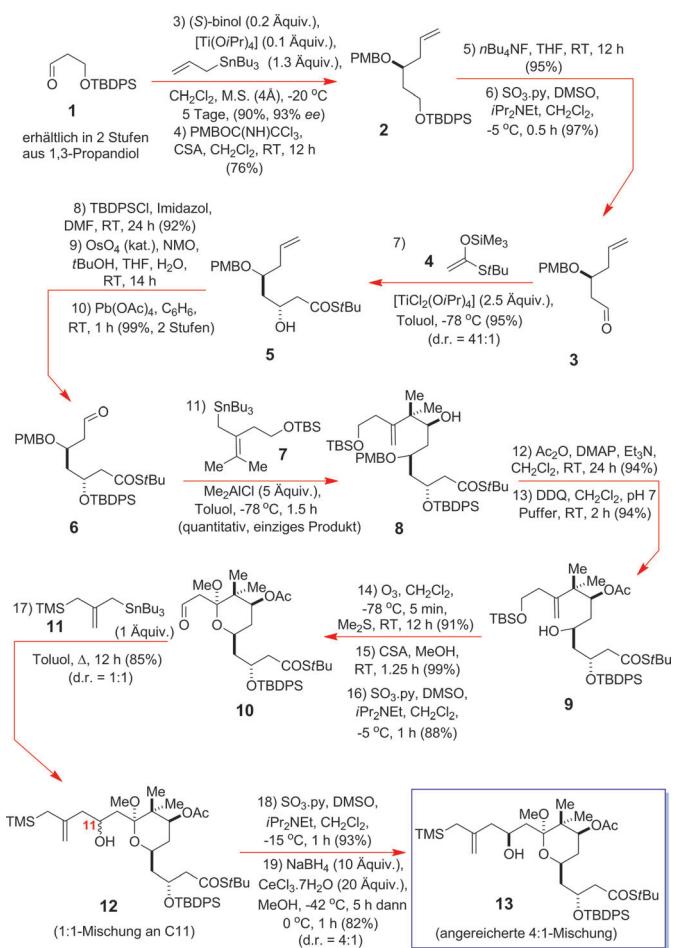
The School of Chemistry and Chemical Engineering and the CCRCB, Queen's University Belfast, Stranmillis Road, Belfast BT9 5AG, Northern Ireland (Großbritannien)  
Fax: (+44) 289-097-4579  
E-Mail: k.j.hale@qub.ac.uk  
Homepage: <http://www.ch.qub.ac.uk/staff/hale/index.html>

Dr. S. Manaviazar  
The School of Chemistry and Chemical Engineering, Queen's University Belfast, Stranmillis Road, Belfast BT9 5AG, Northern Ireland (Großbritannien)

Die erste Etappe in Kecks Totalsynthese von Bryostatin 1 war die Herstellung des A-Rings in Form des Allylsilans **13** (Schema 1), das in einer neuartigen Lewis-Säure-vermittelten intermolekularen Prins-Reaktion bei niedrigen Temperaturen mit dem „südlichen“ Enal **29** (Schema 2) verknüpft werden sollte (Schema 3).<sup>[10]</sup> Die Synthese von **13** begann mit einer katalytischen asymmetrischen Allylstannierung des Aldehyds **1** in Gegenwart eines aus (*S*)-binol und Titantetrakisopropoxid erzeugten Katalysatorkomplexes (Schema 1).<sup>[11]</sup> Die Reaktion liefert das endständige Alken **2** mit sehr guter Enantioselektivität (93 % ee). Der nächste Schlüsselschritt war die chelatgesteuerte asymmetrische Aldolreaktion des Aldehyds **3** mit dem Silylketenthioacetal **4**, die den Alkohol **5** mit einer Selektivität von 41:1 lieferte. Anschließende Umwandlung in den Aldehyd **6** und Reaktion mit **7** lieferte **8**, das durch eine weitere Allylstannierung, diesmal unter Beteiligung von **10** und **11**, in **12** umgewandelt wurde. Das 1:1-Diastereomerengemisch **12** (an C11-Position) wurde durch weitere Behandlung in das 4:1-Gemisch **13** überführt.

Für die Synthese des Kupplungspartners, des C-Rings **29** (Schema 2), setzten Keck und Mitarbeiter das Isobutyl-D-lactat **14** ein, das in nur 16 linearen Stufen (20 Stufen insgesamt) in das gewünschte Produkt überführt wurde. Eine Serie von Keck-Allylstannierungen erzeugte die stereogenen Zentren an C23 und C25 im Alkohol **18** mit hoher Stereokontrolle (d.r. > 95:5). Es folgten eine Veresterung zwischen **18** und **19** und eine Homologisierung, die eine titaninduzierte Rainier-Ringschlussmetathese (RCM)<sup>[9]</sup> zum Aufbau des Glycals **25** vorbereitete. Die weiteren Schritte zur Zielverbindung **29** umfassten eine Glycalepoxid-Ringöffnung/Oxidation nach Wender<sup>[12a]</sup> und eine Methylglyoxalat-Aldoladdition nach Evans<sup>[4]</sup> zur Einführung und Weiterbehandlung des exocyclischen Enoats an C21.

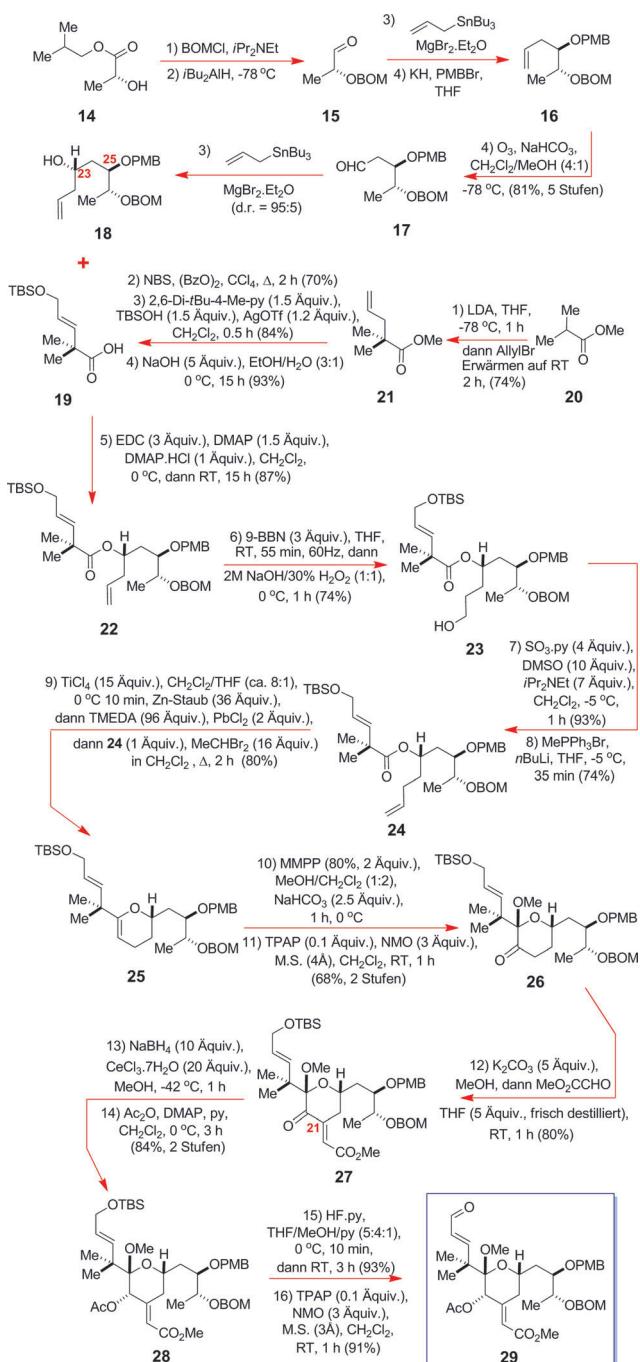
Für die Prins-Verknüpfung zwischen **13** und **29** zum Aufbau des Tricyclus **32** (Schema 3) erwies sich TMSOTf als die optimale Lewis-Säure. Es folgten weitere Umsetzungen funktioneller Gruppen, und eine Yamaguchi-Makrolactonisierung von **33** ergab **34**. Statt anschließend einen potenziell kniffligen Ozonyseschritt an C13 auszuführen, wie es zuvor Wender bei einer verwandten Synthese eines ABC-Makrolids von Bryostatin getan hatte,<sup>[12b]</sup> setzte Keck eine asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung<sup>[13]</sup> und eine oxidative 1,2-Diolspaltung am Alken **34** zur Bildung des Ketons **35** ein. Dieses wurde einer Fuji-Olefinierung ausgesetzt (Selektivität 4:1)<sup>[14]</sup> und anschließend selektiv an O20 desacyliert und acyliert. Nach Entfernen sämtlicher Schutzgruppen mit LiBF<sub>4</sub>



**Schema 1.** Kecks Synthese des Allylsilans 13 als A-Ring von Bryostatin. binol = 1,1'-Bi-2-naphthyl, CSA = Camphersulfonsäure, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, DMF = N,N-Dimethylformamid, DMSO = Dimethylsulfoxid, M.S. = Molekularsieb, NMO = 4-Methylmorpholin-N-oxid, PMB = para-Methoxybenzyl, py = Pyridin, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, THF = Tetrahydrofuran, TMS = Trimethylsilyl.

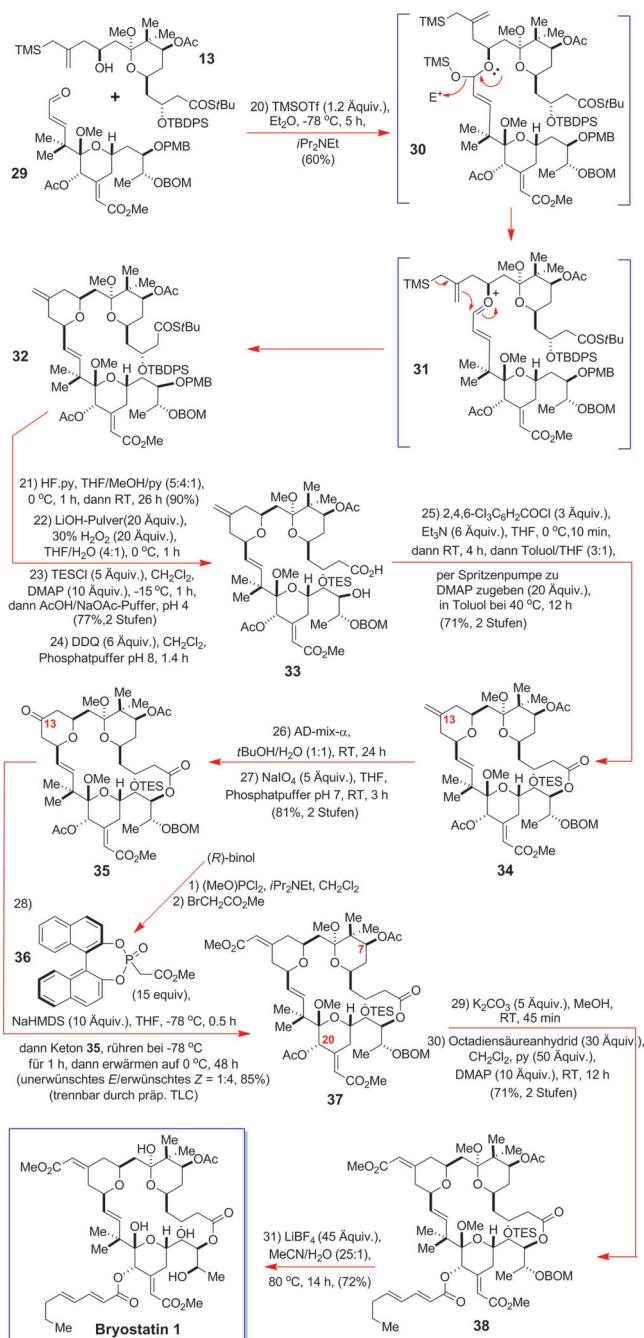
war die Totalsynthese von Bryostatin 1 über eine sehr kurze Route abgeschlossen (60 Stufen insgesamt mit einer längsten linearen Sequenz von 31 Stufen).

Obwohl Kecks Totalsynthese von Bryostatin 1 von mehreren etablierten Methoden profitierte,<sup>[2]</sup> die für die Herstellung dieser Moleküle entwickelt worden sind – z. B. Evans’ asymmetrische Fuji-Olefinierung<sup>[4,14]</sup> zur Steuerung der Olefingeometrie im B-Ring, Wenders chemoselektive oxidative Spaltung einer exocyclischen Methylengruppe am B-Ring in Gegenwart anderer Alkene zur Bildung eines Ketons an C13<sup>[12b]</sup> und Wenders Olefinierungstaktiken am C-Ring<sup>[12a]</sup> –, wurden auch neue Konzepte angewendet, die Keck und Mitarbeiter unabhängig entworfen haben. Insbesondere die Synthesestrategie zur Verknüpfung des ABC-Ringsystems stellt eine beträchtliche Erweiterung der im Arbeitskreis Keck für die Synthese vereinfachter Bryostatin-Analoga entworfener Methoden zum Aufbau des B-Rings dar<sup>[15]</sup> – namentlich die intermolekulare Prins-Pyranringanellierung von Aldehyden mit β-Hydroxyalkylallylsilanen. In der Tat wurde diese Chemie nun auf das weitaus komplexere und



**Schema 2.** Kecks Synthese des Enals 29 als C-Ring von Bryostatin. 9-BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, BOM = Benzylloxymethyl, Bz = Benzoyl, EDC = 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid, LDA = Lithiumdiisopropylamid, MMPP = Magnesiummonoperoxyphthalat, NBS = N-Bromsuccinimid, Tf = Trifluormethansulfonyl, TMEDA = N,N,N',N'-Tetramethylethylenediamin, TPAP = Tetra-n-propylammoniumperruthenat.

vollständig funktionalisierte C-Ring-Enal 29 angewendet, welches das Methylglycosid an C19, eine OAc-Gruppe an C20, das exocyclische Methylenoat an C21 und eine elektronenreiche PMB-Gruppe an C25 besitzt (Schema 3). In Anbetracht der enormen Bandbreite an Funktionalitäten in dieser Molekülregion, sowie auch im Endprodukt, nimmt sich



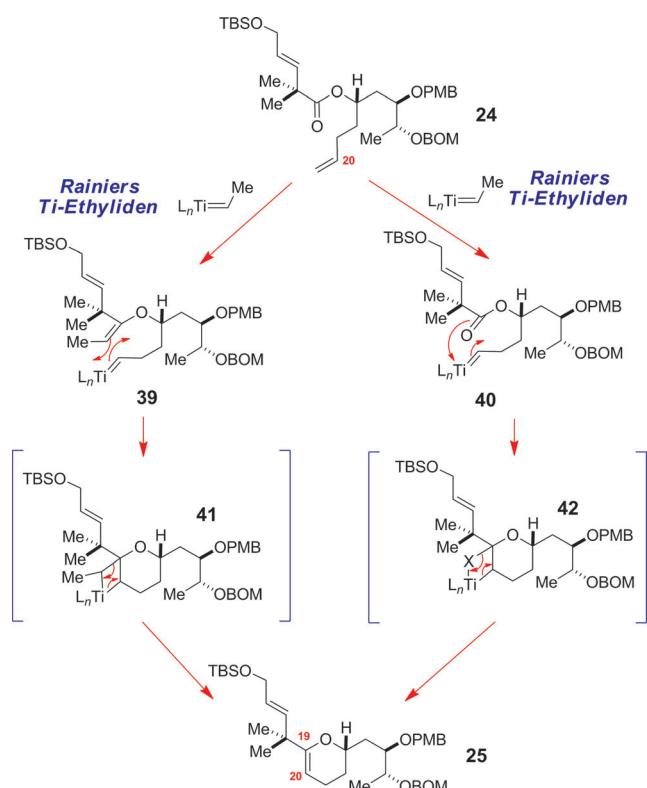
**Schema 3.** Keck's intermolekulare Prins-Verknüpfung von **13** und **29** zur Bildung von **32** und dessen anschließende Umwandlung zu Bryostatin 1. HMDS = 1,1,1,3,3-Hexamethyldisilazan, TES = Triethylsilyl.

diese Reaktion als ein echtes Wunder aus, mussten doch die effiziente intermolekulare Halbacetalisierung von **29** mit **13**, die anschließende Trimethylsilanoloxid-Eliminierung aus **30** und die intramolekulare Allylsilan-Tandemreaktion des Oxoniums **31** bewältigt werden, um zum Alken **32** zu gelangen (Schema 3), das dann schließlich mit der Yamaguchi-Methode makrolactonisiert wurde.

In dieser Schlussphase der Synthese überwand Keck außerdem das neue und potenziell hinderliche Problem, die OAc-Gruppe an C20 aus **37** chemoselektiv abspalten zu

müssen, ohne dabei die OAc-Gruppe an C7 zu verlieren. Eine alles andere als leichte Aufgabe! Keck überlegte jedoch, dass die OAc-Gruppe an C20 wegen ihrer größeren Nähe zum benachbarten anomeren Zentrum am C-Ring deutlich elektrophiler und sterisch weniger gehindert sein sollte als die an C7. Der große Erfolg dieser chemoselektiven Spaltung spielte eine absolut entscheidende Rolle bei der letztendlichen Ver vollständigung dieser Totalsynthese.

Ein weiteres Merkmal, das es hervorzuheben gilt, ist Kecks brillante Demonstration der enormen Nützlichkeit von Rainiers neuer titanvermittelter RCM-Reaktion zur Verknüpfung hoch funktionalisierter Glycale aus olefinischen Estern (und Dienen) mithilfe einer neuen hoch reduzierten Takai-Titanethylidenspezies (derzeit unbekannter Struktur) (Schema 4).<sup>[9,16,17]</sup> Das Rainier-RCM-Protokoll trug ent-



**Schema 4.** Rainier's Titanethylidene-RCM von Enestern.

scheidend dazu bei, dass die Synthese des C-Ring-Glycals **25** in nur neun linearen Stufen gelingen konnte (13 Stufen insgesamt), und schuf damit die Voraussetzungen für eine 20-stufige Synthese des eigentlichen C-Ring-Enals **29**.

Für jedwede Arbeitsgruppe ist die asymmetrische Totalsynthese eines Bryostatinmakrolids bereits eine große Errungenschaft – jedoch ist die vollständige Synthese eines an C20 oxygenierten Bryostatins in nur 60 Stufen noch sehr viel beeindruckender. Gegenüber den ursprünglichen Strategien von Masamune,<sup>[3]</sup> Evans,<sup>[4]</sup> Nishiyama/Yamamura<sup>[5]</sup> und Hale/Manaviazar<sup>[6]</sup> wurden mehr als 20 Stufen eingespart, wobei über die gesamte Synthese ein guter Grad an Stereokontrolle eingehalten wurde und viele wertvolle, neu entwickelte Synthesemethoden zur Anwendung kamen. Mit der Synthese von

Bryostatin 1 konnten Keck und Mitarbeiter den enormen präparativen Wert ihrer intermolekularen Prins-Pyranannelierung mit  $\beta$ -Hydroxyalkylsilanen<sup>[15]</sup> für die Synthese komplexer Pyranringe demonstrieren, sowie auch vieler anderer asymmetrischer Reaktionen, die in dieser Arbeitsgruppe entwickelt wurden – die bemerkenswerteste ist vielleicht die katalytische asymmetrische Allylstannierung von Aldehyden.<sup>[11]</sup> Kecks Synthese stellt auch die elegante Titanalkylen-vermittelte Takai-RCM nach Rainier in den Mittelpunkt,<sup>[9]</sup> der diese Reaktion kürzlich selbst in einer vorzüglichen Totalsynthese von Brevenal nutzte.<sup>[9b]</sup>

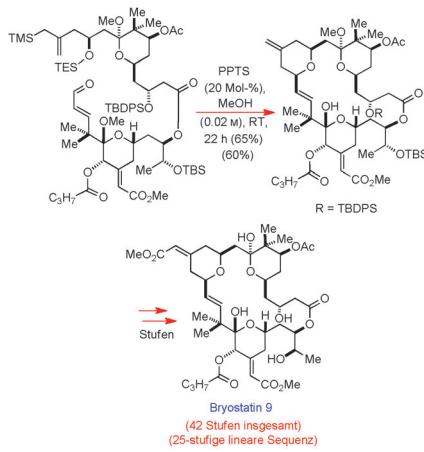
Die hier vorgestellte Totalsynthese ist ein Glanzstück innerhalb der Bryostatinforschung und hat sich ihre zahlreichen Würdigungen, inklusive durch dieses Highlight, redlich verdient. Ohne Zweifel wird diese jüngste Syntheseroute zu den Bryostatinen<sup>[2,18]</sup> weitere Bemühungen zum Aufbau von Analoga für die zukünftige Entwicklung neurologischer Wirkstoffe nach sich ziehen, jetzt wo Mitglieder dieser Naturstoff-Familie nicht länger als vielversprechende einzelfürwirksame Tumortherapeutika für den Menschen gesehen werden.<sup>[19]</sup>

Eingegangen am 3. März 2011

Online veröffentlicht am 12. Juli 2011

- [1] a) Strukturbestimmung von Bryostatin 1: G. R. Pettit, C. L. Herald, D. L. Doubek, D. L. Herald, E. Arnold, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846–6848.
- [2] Übersichten zur Chemie und Biologie von Bryostatin für den Zeitraum 1982–2010: a) K. J. Hale, S. Manaviazar, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 704–754; b) K. J. Hale, M. G. Hummersone, S. Manaviazar, M. Frigerio, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 413–453.
- [3] M. Kageyama, T. Tamura, M. H. Nantz, J. C. Roberts, P. Somfai, D. C. Whritenour, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407–7408.
- [4] D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, J. A. Prunet, A. B. Charette, M. Lautens, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2526–2530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2354–2359.
- [5] 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.
- [6] a) S. Manaviazar, M. Frigerio, G. S. Bhatia, M. G. Hummersone, A. E. Aliev, K. J. Hale, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4477–4480; b) K. J. Hale, M. Frigerio, S. Manaviazar, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 503–505; c) K. J. Hale, M. G. Hummersone, G. S. Bhatia, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2189–2192.
- [7] a) B. M. Trost, G. Dong, *Nature* **2008**, *456*, 485–488; b) B. M. Trost, G. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16403–16416.
- [8] G. E. Keck, Y. B. Poudel, T. J. Cummins, A. Rudra, J. A. Covell, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 744–747.
- [9] a) K. Iyer, J. D. Rainier, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12604–12605; zu Rainiers iterativer Anwendung der Titanethyliden-vermittelten RCM von Enestern in der Totalsynthese von Brevenal: b) Y. Zhang, J. Rohanna, J. Zhu, K. Iyer, J. D. Rainier, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3208–3216.
- [10] Eine Übersicht zur Prins-Reaktion in der Totalsynthese von Makroliden: E. A. Crane, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8494–8505; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8316–8326.

- [11] G. E. Keck, K. H. Tarbet, L. S. Geraci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467–8468.
- [12] a) P. A. Wender, J. De Brabander, P. G. Harran, J.-M. Jimenez, M. F. T. Koehler, B. Lippa, C.-M. Park, M. Shiozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4534–4535; b) P. A. Wender, B. A. De-Christopher, A. J. Schrier, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6658–6659.
- [13] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768–2771.
- [14] K. Tanaka, Y. Ohta, K. Fuji, T. Taga, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4071–4074.
- [15] a) G. E. Keck, Y. B. Poudel, D. S. Welch, M. B. Kraft, A. P. Truong, J. C. Stephens, N. Kedei, N. E. Lewin, P. M. Blumberg, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 593–596; b) G. E. Keck, M. B. Kraft, A. P. Truong, W. Li, C. C. Sanchez, N. Kedei, N. E. Lewin, P. M. Blumberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6660–6661; c) G. E. Keck, A. P. Truong, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2149–2152; d) G. E. Keck, A. P. Truong, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2149–2152.
- [16] Eine Übersicht zur Titanalkylen-vermittelten Esterolefinierung: R. C. Hartley, G. J. McKiernan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2002**, 2763–2793.
- [17] Takais Bericht über die Verwendung von Zn/TiCl<sub>4</sub>/TMEDA zur Herstellung von Titanalkylen aus 1,1-Dibromalkanen: T. Okazoe, K. Takai, K. Oshima, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4410–4412.
- [18] Eine exzellente Übersicht der Thomas-Gruppe über ihre Totalsynthesearbeiten an Bryostatinen: A. P. Green, S. Hardy, A. T. L. Lee, E. J. Thomas, *Phytochem. Rev.* **2010**, *9*, 501–513.
- [19] a) Während der Drucklegung dieses Highlights veröffentlichten Wender und Schrier eine noch kürzere, 42-stufige Route zu Bryostatin 9, deren herausragendes Merkmal die folgende, sehr ungewöhnliche, neuartige PPTS-vermittelte Prins-Makrocyclisierung bei Raumtemperatur war:



siehe: P. A. Wender, A. Schrier, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9228–9231. b) Thomas et al. berichteten zudem über die erste asymmetrische Totalsynthese eines 20-Desoxybryostatins über eine modifizierte Julia-Strategie: A. P. Green, A. T. L. Lee, E. J. Thomas, *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 7200–7202.