

Totalsynthese von Pactamycin in 15 Stufen: strategische Nutzung latenter Symmetrieelemente**

Jessica K. Kisunzu und Richmond Sarpong*

Alkaloide · Cinchonidin · Pactamycin · Polyamine · Symmetrie

Der Naturstoff Pactamycin (**1**, Abbildung 1) hat seit seiner Isolierung aus *Streptomyces pactum* vor über 50 Jahren (Argoudelis et al.)^[1] eine große Herausforderung an die chemische Totalsynthese gestellt. Natürlich haben Chemiker größere Moleküle wie **1** durch Totalsynthese hergestellt, aber die

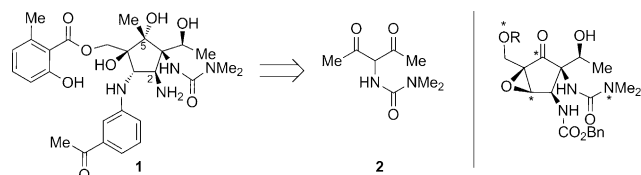


Abbildung 1. Links: Pactamycin und der in der Johnson-Synthese als Ausgangsverbindung eingesetzte Harnstoff. Rechts: ein Schlüsselintermediat in einem späten Synthesestadium.

Dichte an funktionellen Gruppen am zentralen Cyclopentanring (sechs benachbarte Stereozentren, ein primäres Amin und eine Harnstoffeinheit) macht Pactamycin zu einem ungewöhnlich schwierigen Synthesziel. Darüber hinaus würde ein allgemeiner Zugang zu Pactamycin die Voraussetzung für eine detaillierte Untersuchung seiner antiproliferativen biologischen Aktivität schaffen, die in seiner Funktion als universeller Translokationsinhibitor verwurzelt ist.^[2]

Die erstaunliche biologische Aktivität von **1** – das Molekül hat antitumorale, antimikrobielle und antivirale Eigenschaften – wird durch seine Toxizität geschmälert.^[3] Mittels gentechnischer Methoden wurden mehrere Analoga von **1** mit geringerer Toxizität erzeugt, was das Interesse an biologischen Untersuchungen von **1** neu entfacht hat.^[4] Wie es bei vielen komplexen Naturstoffen der Fall ist, werden Studien der biologischen Aktivität des Naturstoffs und verwandter Verbindungen dadurch behindert, dass nur geringe Substanzmengen verfügbar sind. Obwohl Pactamycin durch Isolierung aus der natürlichen Quelle verfügbar ist, hat die synthetische Biologie nur einen überschaubaren Satz von Analoga geliefert, sodass eine geeignete Totalsynthese als

einzig praktische Möglichkeit verbleibt, Zugang zu brauchbaren Mengen von Analoga zu erhalten. Mit der Totalsynthese von Pactamycin in 15 Stufen durch Johnson und Mitarbeiter^[5] wurde nun unlängst ein bedeutender Schritt hin zu diesem Ziel erreicht.

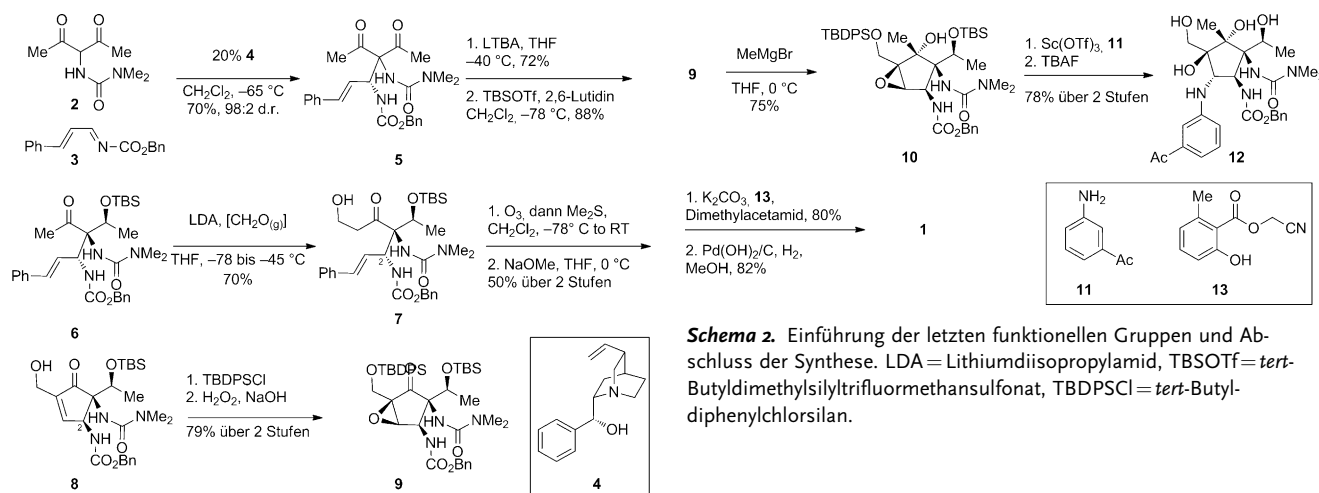
Die Totalsynthese eines derart komplexen Naturstoffs wie Pactamycin erfordert eine sorgfältige strategische Planung, die effiziente Umsetzung dieses Plans mit leistungsfähigen modernen Verfahren und, nicht zuletzt, ein gewisses Maß an Glück. All diese Aspekte sind in Johnsons Totalsynthese von **1** zu finden. Zudem profitierte die Arbeit von Johnson und Mitarbeitern von wertvollen Erkenntnissen, die aus der ersten vollständigen Synthese von Pactamycin durch Hanessian und Mitarbeiter erhalten worden waren.^[6] Johnsons Strategie für die Totalsynthese von **1** ist ein Musterbeispiel für die Anwendung modernster Synthesekonzepte, einschließlich der Vermeidung unnötiger Schutzgruppen, der Nutzung immanenter funktioneller Gruppen, z. B. einer Harnstoffgruppe, für die gezielte Einführung von Stereozentren und der Nutzung latenter Symmetrieelemente. Wie bei vielen Synthesen komplexer Moleküle erkannt wurde (z. B. in den Synthesen von Carpanon^[7] und der Endiandrinensäuren),^[8] kann das Erkennen einer latenten Symmetrie in einer komplexen Zielverbindung die Syntheseaufgabe stark vereinfachen. Bei der Synthese von **1** erfolgte dies in der Form, dass eine Aminoacetylacetongruppe (**2**, siehe Abbildung 1) als Bestandteil des zentralen Cyclopentanrings erkannt wurde.

Das symmetrische Harnstoffderivat **2** (Schema 1) kann in zwei Schritten aus kommerziell erhältlichem Acetylacetone hergestellt werden. Durch die Verwendung dieses Harnstoffs konnte über die Hälfte der im Strukturkern des Naturstoffs vorliegenden Kohlenstoffatome in einem einzigen Arbeitsgang eingeführt werden. Der Einsatz anderer Amid- oder Harnstoffsubstrate auf dieser Stufe böte eine Möglichkeit zur Diversifizierung der Zielstruktur. Der Syntheseweg nach Johnson wies als Besonderheit eine frühe asymmetrische Mannich-Reaktion mit Cinchonidin als Katalysator auf, angelehnt an ein Verfahren von Schaus et al.^[9] Auf diese Weise wurde das Addukt **5** gebildet (70 % Ausbeute, 98:2 e.r.) und ein neues Stereozentrum eingeführt, das bezüglich des Naturstoffs „falsch“ war, aber in einer Art „Wendung des Schicksals“ dazu diente, die korrekte Einführung zusätzlicher Stereozentren zu dirigieren.

Nach erfolgtem Aufbau des Kohlenstoffgerüsts (d. h. **5**) richtete sich das Hauptaugenmerk auf die Desymmetrisie-

[*] J. K. Kisunzu, Prof. R. Sarpong
Department of Chemistry, University of California, Berkeley
Berkeley, CA 94720 (USA)
E-Mail: rsarpong@berkeley.edu

[**] J. K. K. dankt der University of California, Berkeley, für ein Stipendium.



Schema 1. Zugang zum Strukturkern des Pactamycins.

rung des Mannich-Produkts. Die schwierige Aufgabe bestand darin, selektiven Zugang zu einem von vier möglichen Diastereomeren zu erhalten. Johnson et al. fanden, dass die Verwendung von Lithium-*tri-tert*-butoxyaluminiumhydrid (LTBA) das gewünschte Stereoisomer **6** in 72 % Ausbeute mit einem Verhältnis von 10:1 des gewünschten gegenüber den drei anderen Diastereomeren lieferte. Die resultierende Hydroxygruppe wurde als TBS-Ether geschützt. Wie oben erwähnt, war die „falsche“ Konfiguration am C2-Atom entscheidend für diese Selektivität. Auf dieser Stufe könnte im Prinzip die Reduktion mittels Substrat- oder Reagenstkontrolle gezielt zugeschnitten werden, um so die anderen Diastereomere zu gewinnen. Dies böte einen Zugang zu Stereoisomeren des Pactamycinkerns für Studien der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR). Die Addition von **6** an Formaldehyd lief glatt ab und lieferte den Alkohol **7**.

Die Bildung des Cyclopentenrings gelang mittels einer Aldolkondensation, und an dieser Stelle erledigte sich auch das Problem des falschen Stereozentrums. Jeder Syntheschemiker weiß, wie viel Aufwand es bedeuten kann, eine falsche Konfiguration im Verlauf einer Synthese zu korrigieren. Johnson und Mitarbeiter fanden per Zufall, dass unter den für die Aldolkondensation verwendeten Bedingungen nicht nur das gewünschte Enon gebildet wurde, sondern sie beobachteten auch eine Epimerisierung am C2-Atom, das nun die korrekte Konfiguration des Naturstoffs aufwies. Schützungen der primären Alkoholgruppe von **8** und Weitz-Scheffer-Epoxidierung^[10] lieferten das Epoxid **9** als einziges Diastereomer. Die Einführung einer voluminösen Silylschutzgruppe stellte sicher, dass die Einführung der Methylgruppe am C5-Atom diastereoselektiv ablief (**9** zu **10**, Schema 2). Das Epoxid stellte ein Schlüsselintermediat für die weitere Synthese dar, dass in Mengen von mehreren Gramm erhalten werden konnte. In drei der fünf anschließenden finalen Syntheseschritte werden modifizierbare Gruppierungen eingeführt, was Möglichkeiten für die Erzeugung einer Bibliothek von Verbindungen mit Pactamycinkern eröffnet (Abbildung 1, Modifizierungsstellen sind mit Sternchen gekennzeichnet).

Schema 2. Einführung der letzten funktionellen Gruppen und Abschluss der Synthese. LDA = Lithiumdiisopropylamid, TBSOTf = *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat, TBDPSCI = *tert*-Butyldiphenylchlorosilan.

Eine modulare Synthese ist von großer Bedeutung für Studien der biologischen Aktivität von Pactamycin. In diesem Kontext haben Hanessian et al. in einer neueren Arbeit die Aktivität von synthetischen Analoga mit der von natürlichem Pactamycin gegenüber mehreren Bakterien- und Krebszelllinien verglichen.^[11] Des Weiteren wurden erste Studien zur Aufklärung des Pharmakophors von Pactamycin mittels Cokristallisation von Pactamycinanaloga und RNA-Segmenten aus *Thermus thermophilus* durchgeführt.^[12]

In den letzten Stufen der Totalsynthese von Pactamycin führten Johnson und Mitarbeiter durch Sc(OTf)₃-vermittelte Epoxidöffnung eine 3-Acetylanilingroupe in hervorragender Ausbeute ein. In Anlehnung an die Synthese von Hanessian et al. wurde der Ester **13** zur Einführung der Salicylateinheit verwendet, wodurch die letzte benötigte funktionelle Gruppe etabliert wurde. Das primäre Amin wurde unter Hydrogenolysebedingungen mittels Pearlman-Katalysator in 82 % Ausbeute freigesetzt, womit die Totalsynthese von Pactamycin in 15 Stufen abgeschlossen war.

Insgesamt geht die Bedeutung der von Johnson und Mitarbeitern beschriebenen Totalsynthese von Pactamycin über die bloße Herstellung eines potenten biologisch aktiven Naturstoffs hinaus. Ebenso fundamental wichtig war auch das Erkennen und die strategische Nutzung einer latenten Symmetrie, was zu einer starken Vereinfachung der Synthese eines komplexen Moleküls führte. Die Voraussetzungen sind nun geschaffen, um, aufbauend auf den bemerkenswerten ersten Studien von Hanessian und Mitarbeitern, vertiefende SAR-Studien von Pactamycinanaloga durchzuführen.

Eingegangen am 21. Juni 2013

Online veröffentlicht am 22. August 2013

- [1] A. D. Argoudelis, H. K. Jahnke, J. A. Fox, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1962**, 191–197.
- [2] G. Dinos, D. N. Wilson, Y. Teraoka, W. Szaflarski, P. Fucini, D. Kalpaxis, K. H. Nierhaus, *Mol. Cell* **2004**, *13*, 113–124.
- [3] M. Iwatsuki, A. Nishihara-Tsukashima, A. Ishiyama, M. Namatame, Y. Watanabe, S. Handasah, H. Pranamuda, B. Marwoto, A. Matsumoto, Y. Takahashi, K. Otoguro, S. Omura, *J. Antibiot.* **2012**, *65*, 169–171.
- [4] a) W. Lu, N. Roongsawang, T. Mahmud, *Chem. Biol.* **2011**, *18*, 425–431; b) K. Otoguro, M. Iwatsuki, A. Ishiyama, M. Nama-

- tame, A. Nishihara-Tukashima, S. Shibahara, S. Kondo, H. Yamada, S. Omura, *J. Antibiot.* **2010**, 63, 381–384; c) K. Dobashi, K. Isshiki, T. Sawa, T. Obata, M. Hamada, H. Naganawa, T. Takita, T. Takeuchi, H. Umezawa, H. S. Bei, B. Q. Zhu, C. Tong, W. S. Xu, *J. Antibiot.* **1986**, 39, 1779–1783.
- [5] J. T. Malinowski, R. J. Sharpe, J. S. Johnson, *Science* **2013**, 340, 180–182.
- [6] a) S. Hanessian, R. R. Vakiti, S. Dorich, S. Banerjee, F. Lecomte, J. R. DelValle, J. Zhang, B. Deschênes-Simard, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 3559–3562; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3497–3500; b) S. Hanessian, R. R. Vakiti, S. Dorich, S. Banerjee, B. Deschênes-Simard, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9458–9472.
- [7] O. L. Chapman, M. R. Engel, J. P. Springer, J. C. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 6696–6698.
- [8] a) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin, J. Uenishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5555–5557; b) O. L. Chapman, M. R. Engel, J. P. Springer, J. C. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5557–5558; c) O. L. Chapman, M. R. Engel, J. P. Springer, J. C. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5558–5560; d) O. L. Chapman, M. R. Engel, J. P. Springer, J. C. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5560–5562.
- [9] a) S. Lou, B. M. Taoka, A. Ting, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11256–11257; b) A. Ting, S. Lou, S. E. Schaus, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2003–2006.
- [10] E. Weitz, A. Scheffer, *Chem. Ber.* **1921**, 54, 2327–2344.
- [11] S. Hanessian, R. R. Vakiti, A. K. Chattopadhyay, S. Dorich, C. Lavallée, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 1775–1786.
- [12] D. S. Tourigny, I. S. Fernández, A. C. Kelley, R. R. Vakiti, A. K. Chattopadhyay, S. Dorich, S. Hanessian, V. Ramakrishnan, *J. Mol. Biol.* **2013**, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2013.05.004>.