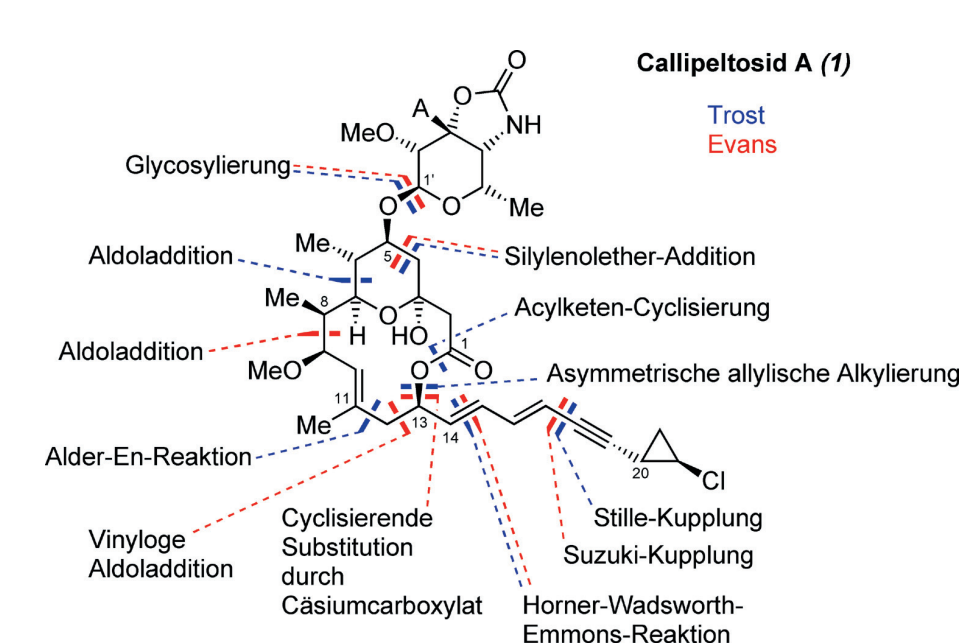


Totalsynthesen von Callipeltosid A

Hohe Konvergenz und der Einsatz leistungsfähiger Aldolreaktionen kennzeichnen die Synthesen des marinen Naturstoffs Callipeltosid A, die kürzlich den Gruppen von Trost und Evans gelangen.

Callipeltosid A (**1**) (Abbildung 1) ist ein monoglycosyliertes Makrolid, das Minale und Mitarbeiter 1996 aus dem Schwamm *Callipelta* sp. vor der Küste von Neukaledonien erstmals isolierten.¹⁾ Callipeltosid A (**1**) erwies sich als Cytotoxin, das in der Lage ist, das Wachstum der Krebszelllinie NSCLC-N6 sowie das von P388-Zellen bei Konzentrationen von 16,6 bzw. 22,5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ zu 50 % zu inhibieren, und zeigte Anti-HIV-Aktivität. Die Struktur von (**1**) klärten Minale et al. mit zweidimensionaler NMR-Spektroskopie auf. Hiernach besteht (**1**) aus einem ein Halbacetal enthaltenden 14-gliedrigen Makrolacton mit sieben Stereozentren und einem *E*-trisubstituierten Alken. An C13 angeknüpft findet sich eine Seitenkette aus einem Dienin-System und einer *trans*-Chlorcyclopropan-Einheit. Die Hydroxygruppe an C5 ist glycosyliert mit dem Aminodesoxyzucker Callipeltose. Während Minale et al. die relative stereochemische Beziehung zwischen Zucker und Makrolacton durch ROESY- und NOE-Differenz-Experimente festlegen konnten, blieben zwei Fragestellungen unbeantwortet, die nach der absoluten Konfiguration von (**1**) sowie die Festlegung der relativen Konfiguration der *trans*-Chlorcyclopropan-Einheit in Bezug auf das Makrolacton.

Mehrere Arbeitsgruppen wählten Callipeltosid A als Syntheseziel, und Teilstrukturen des Aglycons²⁻⁴⁾ sowie Callipeltose⁵⁾ konnten zugänglich gemacht werden. Im vergangenen Jahr



wurde die erste Totalsynthese des Aglycons in enantiomerer Form von Paterson⁶⁾ sowie die Darstellung von Dechlorocallipeltosid A von Trost⁷⁾ publiziert. Kürzlich schlossen die Gruppen von Trost⁸⁾ und Evans⁹⁾ ihre Totalsynthesen von Callipeltosid A ab; damit gelang auch die Zuordnung der absoluten und relativen Konfiguration von (**1**) gemäß Abbildung 1.

Retrosynthetische Betrachtung

Sowohl Trost als auch Evans identifizierten die glycosidische Bindung und die C14-C15-Doppelbindung als retrosynthetische Schnittstellen, wodurch das Zielmolekül in drei Frag-

mente, das zentrale Makrolacton (C1-C14), den Zucker L-Callipeltose und die Enin-Cyclopropan-Seitenkette, zerfällt. In Syntheserichtung wurde dabei die C14-C15-Doppelbindung durch je eine Horner-Wadsworth-Emmons(HWE)-Olefinierung geknüpft. In beiden Gruppen basierte die retrospektiv richtige Entscheidung für die Wahl der absoluten Stereochemie des Makrolactons auf Analogiebetrachtungen mit bekannten Naturstoffen.

Der Ringschluss zum Makrolacton glückte der Trost-Gruppe durch Erzeugung eines intermediären Acylketens, das mit der C13-Hydroxygruppe zur Reaktion gebracht wurde.

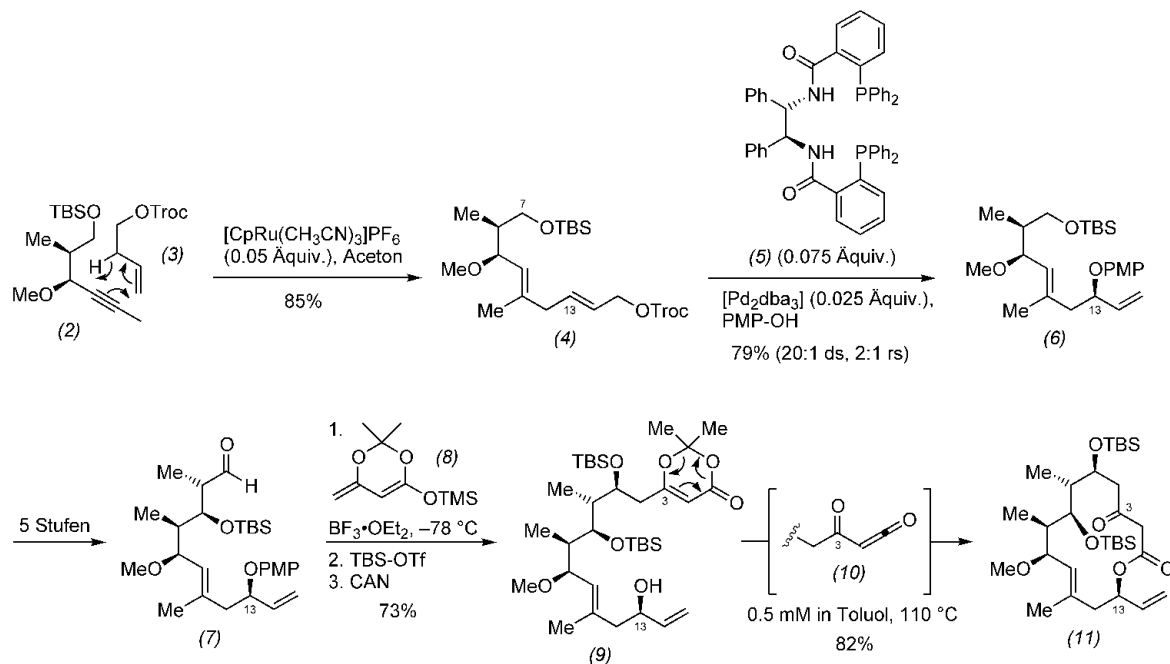
Abb. 1.

Retrosynthetische Zerlegung von Callipeltosid A nach Trost^{7,8)} und Evans.^{4,9)}

Abb. 2.

**Schlüsselschritte
zum Aufbau des
zentralen Makro-
lactons nach Trost.⁷⁾**

(CAN = Cerammoniumnitrat, dba = trans,trans-Dibenzylidenacetone, PMP = p-Methoxyphenyl, TBS = tert-Butyldimethylsilyl, Troc = 2,2,2-Trichloroethyloxycarbonyl)



Auch Evans plante ursprünglich eine Lactonisierung durch Angriff der C13-Hydroxygruppe an ein geeignetes Carbonsäurederivat an C1. Im Lauf der Synthese stellte sich jedoch unerwarteter Weise heraus, dass die natürliche Konfiguration an C13 eine diastereoselektive *anti*-Aldolreaktion zur Knüpfung der C8-C9-Bindung unterband. Daher entschloss man sich, mit der unnatürlichen Konfiguration an C13 zu arbeiten und die notwendige Inversion bei der Cyclisierung durch nucleophilen Angriff eines C1-Carboxylats an C13 herbeizuführen.

Sowohl Evans als auch Trost bauten die C1-C14-Polyketidkette beginnend bei C14 aus vier Fragmenten auf. Während Trost zunächst die C11-C12-Bindung durch eine Ruthenium-katalysierte Alder-En-Reaktion knüpfte, identifizierte Evans die C12-C13-Bindung als Ergebnis einer einleitenden vinylogenen Aldoladdition an einen C13-Aldehyd. Trost setzte

weitere Schritte an die C6-C7-Bindung, die durch eine Aldoladdition unter Cram-Kontrolle gebildet wurde, und – in Übereinstimmung mit Evans – die C4-C5-Bindung als Ergebnis einer Felkin-Anh-kontrollierten Dienylsilylether-Addition.

Dasselbe Dibromvinylcyclopropyl-Derivat, das bereits Olivo³⁾ und Patersen⁶⁾ zum Aufbau der *trans*-Chlorcyclopropan-Dienin-Seitenkette nutzten, diente auch Trost⁸⁾ und Evans⁴⁾ als Intermediat. Damit gelang die Knüpfung der C17-C18-Bindung durch eine Stille- (Trost) oder Suzuki-Kupplung (Evans).

Das zentrale Makrolacton

Abbildung 2 zeigt die Schlüsselschritte der Synthese des Makrolactons (11) nach Trost.⁷⁾ Alkin (2), in fünf Stufen aus käuflichem S-3-Hydroxy-2-methylpropionsäuremethylester erhältlich, diente als Edukt für eine Ruthenium-katalysierte En-Reaktion mit dem Allylsystem (3), die regioselektiv unter effizienter Bildung des Diens (4) verlief. Die Troc-geschützte OH-Gruppe in (4) war nun bereits ausreichend aktiviert für die nachfolgende asymmetrische allylische Alkylierung. Mit dem chi-

ralen Liganden (5) gelang so die Übertragung eines *p*-Methoxyphenylrestes auf C13 mit hoher Diastereoselektivität (20:1 ds) bei allerdings mäßiger Regioselektivität (2:1 rs) zugunsten des sekundären PMP-Ethers (6) mit terminaler Doppelbindung. Nach fünf weiteren Schritten war Aldehyd (7) erreicht. Felkin-Anh-kontrollierte Addition des Dienylsilylethers (8) lieferte nach zwei anschließenden Schutzgruppenmanipulationen das Dioxolenon (9) mit freier OH-Gruppe an C13 als einzelnes Stereoisomer in 73% Ausbeute über drei Stufen. Erhitzen einer verdünnten Lösung von (9) in Toluol (Boeckman-Protokoll¹⁰⁾) bewirkte eine thermische Cycloreversion zum hoch reaktiven Acylketen (10), das in einer Ausbeute von 82% glatt zum β -Ketolacton (11) cyclisierte.

Evans⁹⁾ startete die Synthese des Makrolactonkerns mit der vinylogenen Aldoladdition des Dienoxsilans (12) an Aldehyd (13) unter Zusatz katalytischer Mengen des Kupfer-bis(oxazolone)-Komplexes (14), die in ausgezeichneter Ausbeute und Enantioselectivität (95% ee) den α,β -ungesättigten Ester (15) lieferte (Abbildung 3). Nach Überführung in Aldehyd (16) wurde das β -Ketoimid (17)

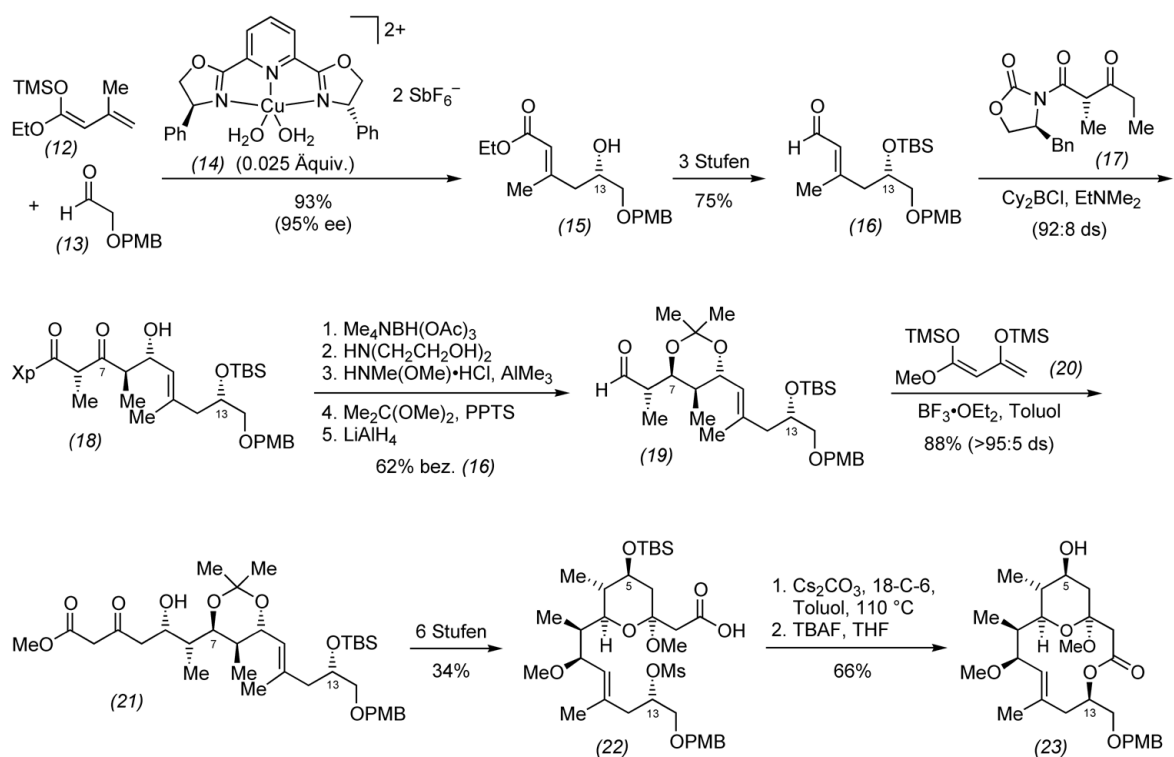


Abb. 3.

Schlüsselschritte zum Aufbau des zentralen Makrolactons nach Evans.⁹⁾ (18-C-6 = 18-Krone-6, Bn = Benzyl, Cy = Cyclohexyl, PMB = p-Methoxybenzyl, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TMS = Trimethylsilyl).

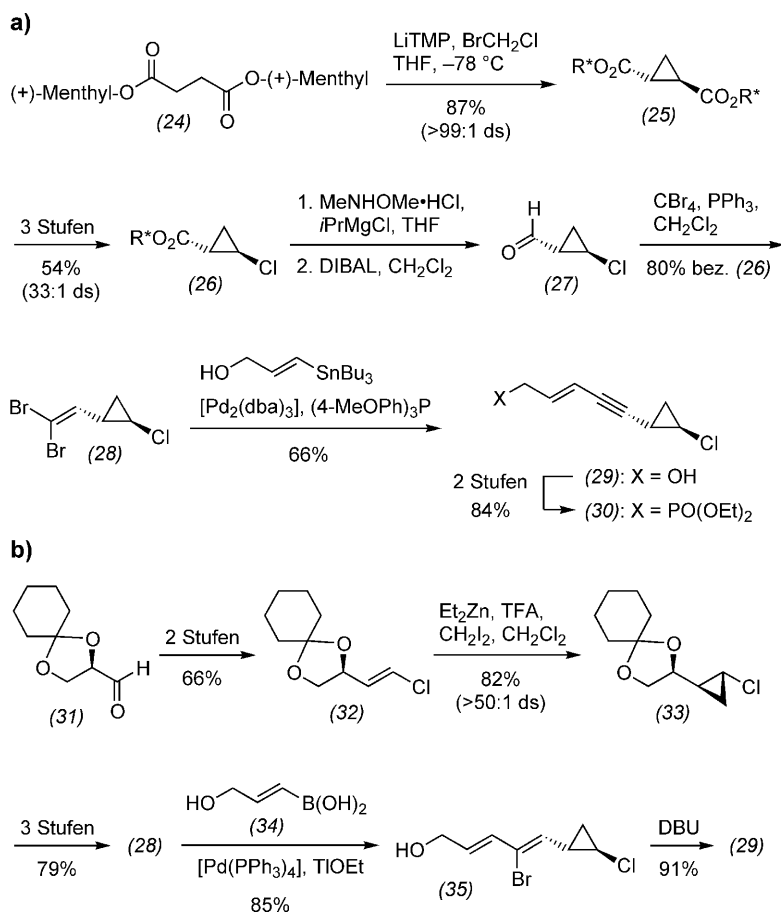


Abb. 4. **Synthese der Seitenkette von Callipeltosid A nach a) Trost⁸⁾ und b) Evans.⁴⁾ (DIBAL = Diisobutylaluminiumhydrid, LiTMP = Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid, R* = (+)-Menthyl).**

unter Bildung der C8-C9-Bindung zum *anti*-Aldol (18) addiert. Überraschender Weise war die Diastereoselektivität dieses Schritts signifikant von der Konfiguration an C13 abhängig. Während sie für den gezeigten Fall 92:8 betrug, entstanden die beiden *anti*-Aldole unter Verwendung des zu (16) enantiomeren Aldehyds im Verhältnis 55:45. Die Hydroxygruppen-gelenkte *anti*-Reduktion¹¹⁾ von (18) mit Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid definierte die Konfiguration an C7, und nach weiteren vier Schritten gelangte man über das Weinreb-Amid zum geschützten Aldehyd (19). Dieser konnte anschließend Lewis-Säure-katalysiert mit dem Dianion-Äquivalent (20)

unter ausgeprägter Felkin-Kontrolle (> 95:5 ds) zum C1-C14-Baustein (21) umgesetzt werden. Die Makrocyclisierung gelang schließlich durch Behandeln des Mesylats (22) – in sechs Stufen aus (21) zugänglich – mit Caesiumcarbonat und führte nach Desilylierung in einer Ausbeute von 66% zum gewünschten Lacton (23).

Die Enin-Cyclopropan-Seitenkette

Zur Festlegung der relativen Konfiguration der *trans*-Chlorcyclopropan-Einheit in Bezug auf das Makrolacton entwickelten sowohl Trost als auch Evans Zugänge zu beiden Enantiomeren der Seitenkette. Der Zugang nach Trost⁸⁾ startete mit dem für beide Enantiomere käuflichen Dimethylsuccinat, z. B. (24), das mit nahezu perfekter Diastereoselektivität (> 99:1 ds, nach einmaligem Umkristallisieren) zu (25) cyclopropaniert wurde (Abbildung 4a). Nach Transformation einer der beiden Ester in

ein Säurechlorid und Barton-Crich-Motherwell-Decarboxylierung in Tetrachlorkohlenstoff¹²⁾ gelangte man zum Mentylester (26), der über das entsprechende Weinreb-Amid zum Aldehyd (27) reduziert wurde. Behandlung mit dem Corey-Fuchs-Reagens¹³⁾ ergab das Dibromolefin (28), das mit einer Sequenz aus Stille-Kupplung und Eliminierung³⁾ in den Alkohol (29) und weiter in das Phosphonat (30) überführt wurde.

Evans⁴⁾ wählte den aus 1,2,5,6-Di-O-cyclohexyliden-D-mannitol erhältlichen Aldehyd (31) als Ausgangsmaterial für die Darstellung der Seitenkette (Abbildung 4b). Homologisierung, gefolgt von einer Sequenz aus Hydroborierung und Chlorierung, führte zum Vinylchlorid (32), das mit hoher Stereoselektivität (>50:1 ds) unter modifizierten Simmons-Smith-Bedingungen zu (33) cyclopropaniert und weiter in das bekannte Dibromolefin (28) überführt wurde. Für die Verknüpfung zu (35) griff Evans zu einer Suzuki-Kupplung, die mit einer Ausbeute von 85% der Stille-Kupplung überlegen war. HBr-Eliminierung ergab die bekannte Verbindung (29).

Verknüpfung der Segmente

Die Anbindung von L-Callipeltose und der Chlorcyclopropan-haltigen Seitenkette führten Trost und Evans in unterschiedlicher Reihenfolge aus. Die für die HWE-Olefinierung benötigte Aldehydfunktion generierte Trost durch Dihydroxylierung und Periodatspaltung der terminalen Doppelbindung von Makrolacton (11) (Abbildung 5a). Umsetzung mit dem Phosphonat (30) erbrachte nur mäßige Ausbeute (50%, *E:Z* = 4:1) und führte nach Deblockierung an C5 zum Aglycon (36). Dessen Glycosylierung mit Trichloracetimidat (37)⁷⁾ verlief dagegen glatt und lieferte Callipeltosid A (1) nach finaler Entschützung als einzelnes Anomer in einer Ausbeute von 70%.

Ausgehend vom Makrolacton (23) knüpfte Evans zunächst die Glycosidbindung unter Zuhilfenahme des Phenylthioglycosids (38),^{5d)} wobei sich ebenfalls selektiv nur das ge-

wünschte Anomer bildete (83% nach Freilegung von C14) (Abbildung 5b). Die nach Oxidation von (39) durchgeführte HWE-Reaktion mit Phosphonat (30) wies auch in diesem Fall eine nur mäßige *E/Z*-Selektivität von 3:1 auf. Jedoch gelang es, diese Mischung durch Zugabe einer katalytischen Menge an Iod sauber zugunsten des *trans*-Olefins (*E:Z* > 11:1) zu isomerisieren und damit die Ausbeute für diesen Schritt deutlich zu steigern. Abschließende Fluorid-Behandlung führte zum Zielmolekül Callipeltosid A (1).

Sowohl Trost als auch Evans führten die HWE-Reaktion zur Knüpfung der C14-C15-Bindung auch mit dem zu (30) enantiomeren Phosphonat durch. Während sich die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren der erhaltenen Diastereomere von Callipeltosid A wie zu erwarten⁶⁾ nicht unterscheiden, gelang die Festlegung der relativen Stereochemie von Cyclopropan-Einheit und Makrolacton übereinstimmend durch Vergleich der signifikant voneinander abweichenden Drehwerte beider Isomere.

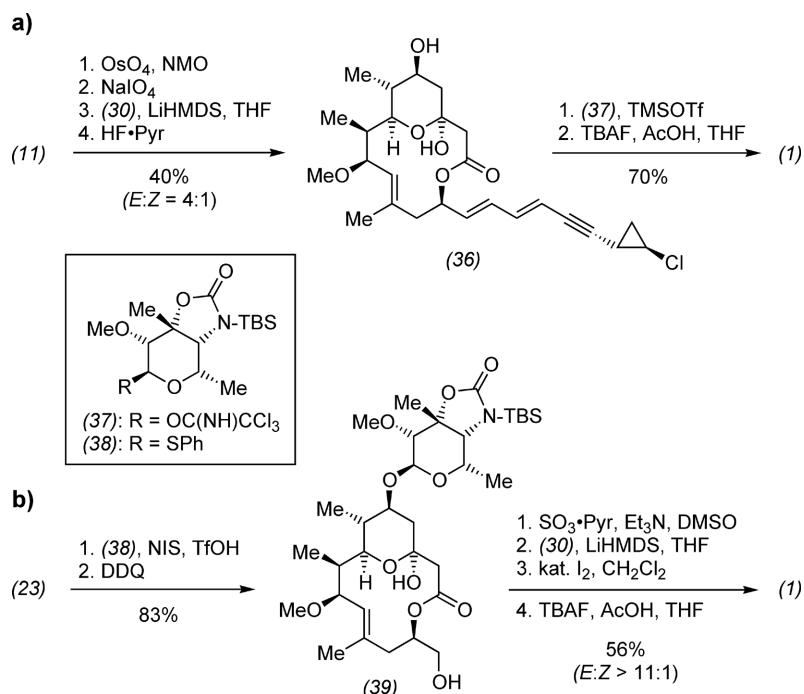
Vergleich der Synthesen

Die Callipeltosid-A-Synthese von Trost und die wenig später publizierte Synthese von Evans basieren auf der gleichen retrosynthetischen Zerlegung in den Makrocyclus, den Zucker Callipeltose sowie die den Cyclopropan-Rest enthaltende Seitenkette. Trotz ähnlicher Konzeption unterscheiden sie sich jedoch stark in der Durchführung. Während Evans ausschließlich Aldolreaktionen zum Aufbau der makrocyclischen Poly-

Blickpunkt Synthese

will zur Beschäftigung mit neuen synthetischen Verfahren oder eleganten und wichtigen Synthesen aus der Literatur anregen. Die Rubrik erscheint von Februar bis Dezember alle zwei Monate und wird dieses Jahr von Dr. Valentin Wittmann, Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt, betreut.

ketidkette einsetzt, bildet die Alder-En-Reaktion, gefolgt von einer asymmetrischen allylischen Alkylierung einen Schlüsselschritt in der Darstellung nach Trost. Bis zum Makrolacton (11) benötigt Trost 16 Stufen bei einer Gesamtausbeute von etwa 7,5%. Makrolacton (23) wird nach Evans in 19 Schritten mit nahezu gleicher Ausbeute zugänglich. Die Verknüpfung der drei Fragmente zum Zielmolekül (Abbildung 5) verläuft bei Evans mit sichtbar höherer Ausbeute, nicht zuletzt auch durch die Iod-katalysierte *E/Z*-Isomerisierung der C14-C15-Bindung zugunsten der gewünschten *E*-Konfiguration. Callipeltosid A wird nach Trost in 22 Schritten für die längste lineare Sequenz bei einer Gesamtausbeute von etwa 1,7% und nach Evans in 25 Schritten für die längste lineare Sequenz bei einer Gesamtausbeute von etwa 3,1% erreicht. Die Konvergenz der vorgestellten Synthesen – die drei Fragmente werden innerhalb der letzten vier bzw. sechs Reaktionsstufen der Synthese miteinander verknüpft – gestattet nun ausgiebige Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen durch Darstellung von Analoga dieses marinen Naturstoffs.



- 1) A. Zampella, M. V. D'Auria, L. Minale, C. Debitus, C. Roussakis, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 11085–11088.
- 2) a) T. R. Hoye, H. Zhao, *Org. Lett.* 1999, 1, 169–171; b) F. Velazquez, H. F. Olivo, *Org. Lett.* 2000, 2, 1931–1933.
- 3) H. F. Olivo, F. Velazquez, H. C. Trevisan, *Org. Lett.* 2000, 2, 4055–4058.
- 4) D. A. Evans, J. D. Burch, *Org. Lett.* 2001, 3, 503–505.
- 5) a) G. R. Smith, J. J. Finley, IV, R. M. Giuliano, *Carbohydr. Res.* 1998, 308, 223–227; b) M. K. Gurjar, R. Reddy, *Carbohydr. Lett.* 1998, 3, 169–172; c) A. J. Pihko, K. C. Nicolaou, A. M. P. Koskinen, *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12, 937–942; d) D. A. Evans, E. Hu, J. S. Tedrow, *Org. Lett.* 2001, 3, 3133–3136.
- 6) I. Paterson, R. D. M. Davies, R. Marquez, *Angew. Chem.* 2001, 113, 623–627.
- 7) B. M. Trost, J. L. Gunzner, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 9449–9450.
- 8) B. M. Trost, O. Dirat, J. L. Gunzner, *Angew. Chem.* 2002, 114, 869–871.
- 9) D. A. Evans, E. Hu, J. D. Burch, G. Jaeschke, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 5654–5655.
- 10) R. K. Boeckman, J. R. Pruitt, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8286–8288.
- 11) D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 3560–3578.
- 12) D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 4979–4982.
- 13) E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* 1972, 3769–3772.

Abb. 5.

Kupplung der Fragmente und finale Deblockierung unter Bildung von Callipeltosid A nach a) Trost⁸⁾ und b) Evans.⁹⁾ (DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon, LiHMDS = Lithiumhexamethyldisilazid, NIS = N-Iodosuccinimid, NMO = N-Methylmorpholin-N-oxid.)