

denen des Abbauproduktes von Himastatin (bisher als *anti-cis*-Verbindung **2** formuliert) überein als die des synthetischen *anti-cis*-Monomers **18** ($\delta = 0.78, 0.62$).

Daher postulieren wir, daß die stereochemische Beziehung des Brückenkopfzentrums und der C2-Carboxamidogruppe in natürlich vorkommendem Himastatin *syn* statt wie bisher vorgeschlagen *anti* ist. Auf der Grundlage der bei den Bristol-Myers-Squibb-Untersuchungen ermittelten chiroptischen Daten^[1c] schlagen wir außerdem eine Revision der Zuordnung des Tryptophan-Teils zur L-Tryptophan-Reihe vor. Somit verbleibt die absolute Konfiguration der funktionellen Gruppen der Pyrroloindolin-Verknüpfung unverändert. Allerdings hat sich die stereochemische Zuordnung der tricyclischen Carboxamidozentren geändert (*S,S* statt *R,R*). Die Struktur von Himastatin kann nun als **20** und die seines Valinol-Abbauprodukts als **21** angegeben werden. Wir stellen fest, daß in dem neuen Strukturvorschlag für Himastatin die Komponenten in der Depsipeptid-Domäne alternierend D- und L-konfiguriert sind.^[10] Alle diese Annahmen wurden durch die Totalsynthese von Himastatin bestätigt.^[11]

Eingegangen am 5. Juni 1998 [Z11949]

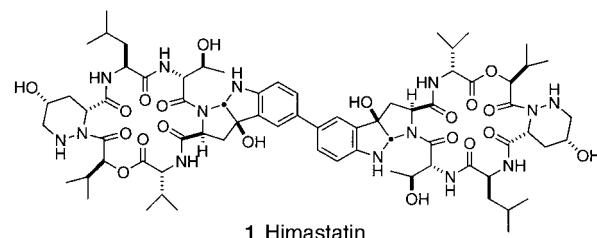
Stichwörter: Alkaloide • Antibiotica • Himastatin • Strukturaufklärung • Totalsynthesen

- [1] a) K. S. Lam, G. A. Hesler, J. M. Mattel, S. W. Mamber, S. Forenza, *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 956; b) J. E. Leet, D. R. Schroeder, B. S. Krishnan, J. A. Matson, *J. Antibiot.* **1990**, *961*; c) J. E. Leet, D. R. Schroeder, J. Golik, J. A. Matson, T. W. Doyle, K. S. Lam, S. E. Hill, M. S. Lee, J. L. Whitney, B. S. Krishnan, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 299.
- [2] M. Ohno, T. F. Spande, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6521.
- [3] Hergestellt aus D-Tryptophan: 1) AnthSO₂Cl, TEA, THF, H₂O; 2) *N,N*-Diisopropyl-O-*tert*-butylsulfonylchlorid, CH₂Cl₂ (65%).
- [4] a) Das Anthracensulfonamid wurde mit Al(Hg) bei 20 °C leicht gespalten; b) der *tert*-Butylester lieferte eine viel höhere *anti/syn*-Stereoselektivität (>15:1) als der entsprechende Methylester (3:1).
- [5] M. Nakagawa, S. Kato, S. Kataoka, S. Kodato, H. Watanabe, H. Okajima, T. Hino, B. Witkop, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 1013.
- [6] J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.
- [7] Die Synthese von **12** ist in Lit. [11] beschrieben und verlief analog der von **20**.
- [8] J. M. Humphrey, A. R. Chamberlin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2243.
- [9] So sind die ¹H-NMR-Spektren von synthetischem **1** und **17** bei $\delta < 6.0$ weitgehend identisch.
- [10] Gemäß M. R. Ghadiri, R. J. Granja, R. A. Milligan, D. E. McRee, N. Khazanovich, *Nature* **1993**, *366*, 324.
- [11] T. M. Kamenecka, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3166–3168; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2995–2998.

Totalsynthese von Himastatin: Bestätigung der revidierten Konfiguration**

Theodore M. Kamenecka und Samuel J. Danishefsky*
Professor Elias J. Corey gewidmet

In der vorangegangenen Zuschrift^[1] haben wir den Hintergrund des Himastatin-Problems beschrieben und die Zuordnung der stereogenen Zentren am von Tryptophan abgeleiteten C2 beider Pyrroloindolin-Einheiten revidiert (siehe gesicherte, revidierte Struktur von Himastatin **1**). Hier beschreiben wir die Totalsynthese von **1** und bestätigen damit die Strukturannahmen.



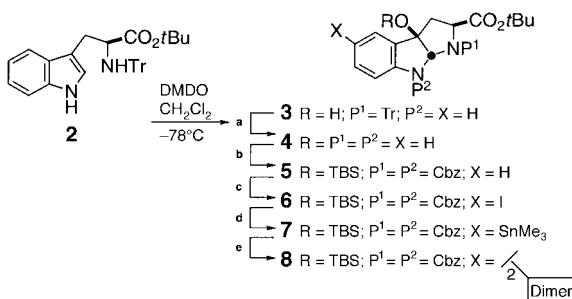
Unsere erste Aufgabe war es, einen stereospezifischen Zugang zu *syn-cis*-Pyrrolo[2,3-*b*]indolin-Einheiten zu finden.^[2] Zahlreiche von L-Tryptophan abgeleitete Substrate wurden bezüglich ihrer Eignung untersucht, eine stereospezifische oxidative Cyclisierung einzugehen. Der *N_b*-Trityl-L-tryptophan-*tert*-butylester **2**^[3] lieferte bei der Oxidation mit 2,2-Dimethyldioxiran ausschließlich die erwünschte *syn-cis*-Verbindung **3** in 70 % Ausbeute, ohne die Bildung des *anti-cis*-Diastereomers (Schema 1). Nach Abspaltung der Trityl-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen wurden die beiden Aminogruppen von **4** als Benzyloxycarbamat (N-Cbz) geschützt und die tertiäre Hydroxygruppe silyliert. Mit ICI wurde **5** regioselektiv an C5 iodiert. Ein Teil der Iodverbindung **6** wurde in das Arylstannan **7** umgewandelt. Hier bewährte sich nun unsere Methode der erweiterten Stille-Reaktion, um komplexe Pyrroloindolin-Einheiten zu verknüpfen, die wir in der *anti-cis*-Reihe entwickelt hatten.^[1] Unter diesen Bedingungen wurden **6** und **7** zu **8** gekuppelt.

Ein stereoselektiver Zugang zur 5-Hydroxypiperazin-3-carbonsäure geht vom Pentensäurederivat **9** aus;^[4–6] dessen Na-Enolat reagierte mit Azodicarbonsäuredi-*tert*-butylester stereospezifisch zu **10** (Schema 2). Die *N*-Acyl-Bindung

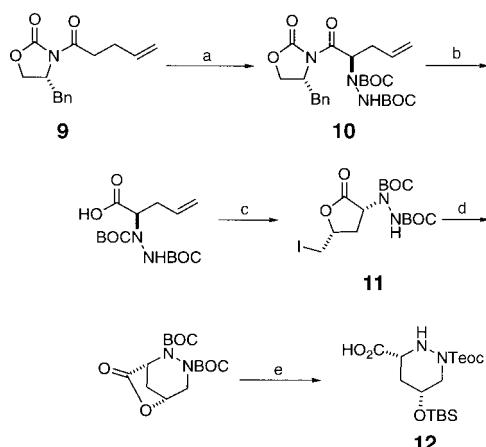
[*] Prof. S. J. Danishefsky,^[+] T. M. Kamenecka
Laboratory for Bioorganic Chemistry
Sloan-Kettering Institute for Cancer Research
1275 York Avenue, Box 106, New York, NY 10021 (USA)
Fax: (+1)212-772-8691
E-mail: c-kandell@ski.mskcc.org

[+] Weitere Adresse:
Department of Chemistry, Columbia University
Havemeyer Hall, New York, NY 10027 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health unterstützt (Förder-Nr.: CA-28824 (SSD) und CA-08748 (SKI Core Grant)). T.M.K. dankt den NIH für ein Postdoktorandenstipendium (Förder-Nr.: AI-09355). Wir danken Bristol Myers Squibb für eine authentische Probe von Himastatin und Dr. George Sukenick sowie dem NMR Core Facility Laboratory, Sloan-Kettering Institute for Cancer Research, für die Durchführung von MS- und NMR-Analysen.



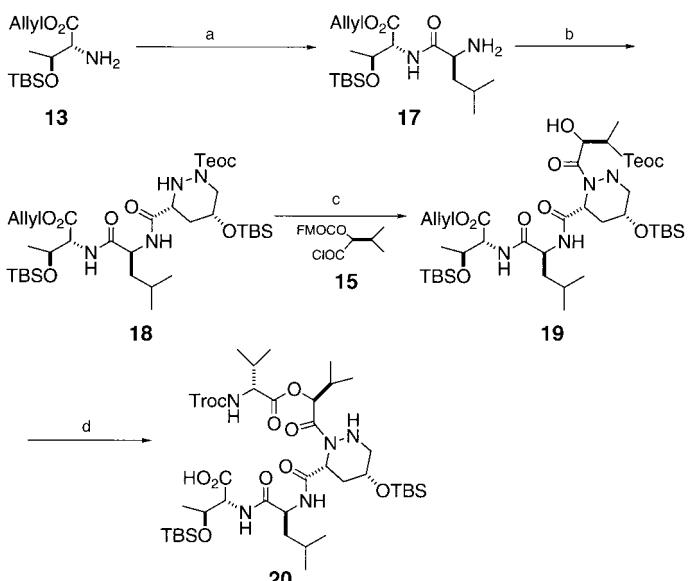
Schema 1. Synthese von **8**. a) HOAc, MeOH, CH_2Cl_2 ; b) 1). CbzCl , Pyridin, CH_2Cl_2 ; 2. TBSCl , DBU, MeCN; c) ICl, 2,6-Di-*tert*-butylpyridin, CH_2Cl_2 , 75 %; d) Me_6Sn_2 , $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, THF, 86 %; e) **6**, $[\text{Pd}_2\text{dba}]$, AsPh_3 , DMF, 45 °C, 79 %. Cbz = Benzyloxycarbonyl, dba = 1,5-Diphenylpenta-1,4-dien-3-on, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, DMDO = 2,2-Dimethylidioxiran. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Tr = Trityl = Triphenylmethyl.



Schema 2. Synthese der Piperazin-2-carbonsäure **12**. a) NaHMDS, THF, –78°C, Boc-N=N-Boc, 80 %; b) LiOOH, THF, 89 %; c) NIS, Ti(OiPr)₄, 80 %; d) NaH, DMF, 74 %; e) 1. TFA, MeOH; 2. TeocCl, Pyridin; 3. TBSOTf, 2,6-Lutidin, 82 %; 4. LiOH. Bn = Benzyl, Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl, HMDS = Hexamethyldisilazan, NIS = *N*-Iodsuccinimid, Teoc = 2-(Trimethylsilyl)ethyloxycarbonyl, Tf = Trifluormethylsulfonyl, TFA = Trifluoressigsäure.

wurde durch Lithiumhydroperoxid in THF gespalten. Die Iodlactonisierung der entstandenen Säure lieferte unter Einwirkung von Titan-*iso*-propoxid die benötigte 2,4-*cis*-Verbindung **11** und das *trans*-Isomer im Verhältnis 6:1. Die Deprotonierung des terminalen Boc-geschützten Aminogruppe mit Natriumhydrid führte unter intramolekularer N-Alkylierung zu einem bicyclischen Zwischenprodukt, das bereits einer geschützten Lactonform der 5-Hydroxypiperazin-3-carbonsäure entspricht. Die Abspaltung beider Boc-Schutzgruppen, Spaltung des Lacton, regioselektive Monoacylierung der von der Carboxygruppe entfernten Aminogruppe mit TEOCl (TEOC = 2-(Trimethylsilyl)ethyloxycarbonyl), Silylierung der Hydroxygruppe und Hydrolyse des Esters führten zu **12**.

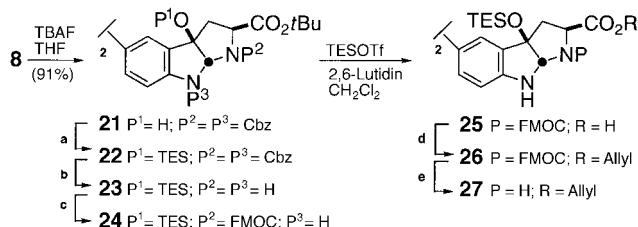
Die anderen vier Fragmente, die neben **8** und **12** für den Aufbau der Peptideinheit benötigt wurden, waren 1) das D-Threoninderivat **13** (hergestellt aus D-Threonin), 2) FMOC-L-Leucin **14**, das käuflich ist, 3) das Hydroxyisovalerylderivat **15** (hergestellt aus S-Hydroxyisovaleriansäure) und 4) D-Valin als TROC-Derivat **16** (Schema 3). Der Kupplung von **13** mit **14** schloß sich die Abspaltung der FMOC-Schutzgruppe zur Freisetzung der Aminogruppe des Leucinteils an. Das Amin-



Schemata 3. Synthese von **20**. a) FMOC-L-Leucin (**14**), EDCI, DMAP, CH_2Cl_2 ; 2. Piperidin, CH_3CN , 76%; b) Piperazinsäure **12**, HATU, HOAT, Collidin, CH_2Cl_2 , 95%; c) 1. Collidin, CH_2Cl_2 , **15**; 2. Piperidin, CH_3CN , 96%; d) 1, Troc-d-Valin (**16**), IPCC, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 ; 2. ZnCl_2 , CH_3NO_2 ; 3. TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 ; 4. $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, PhSiH_3 , THF, 72% (4 Stufen). DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin, EDCI = 1-Ethyl-3-(dimethylaminopropyl)carbodiimid, FMOC = (9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl, HATU = N -[(Dimethylamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-1-ylmethylene]-N-methylmethanaminium-hexafluorophosphat, HOAT = 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol, IPCC = Isopropenylchlorformiat, Troc = (2,2,2-Trichloroethoxy)carbonyl.

amid **17** wurde mit der Piperazinsäure **12** zum Diamid **18** acyliert. Das reaktionsträge N1 des Piperazinsäurebausteins wurde mit dem Säurechlorid **15** acyliert. Nach Freisetzung der Hydroxygruppe des Isovalerylrestes wurde **19** mit **16** acyliert. Nach Spaltung des Allylesters und der TEOC-Schutzgruppe erhielten wir wie gewünscht das Triamid **20**.

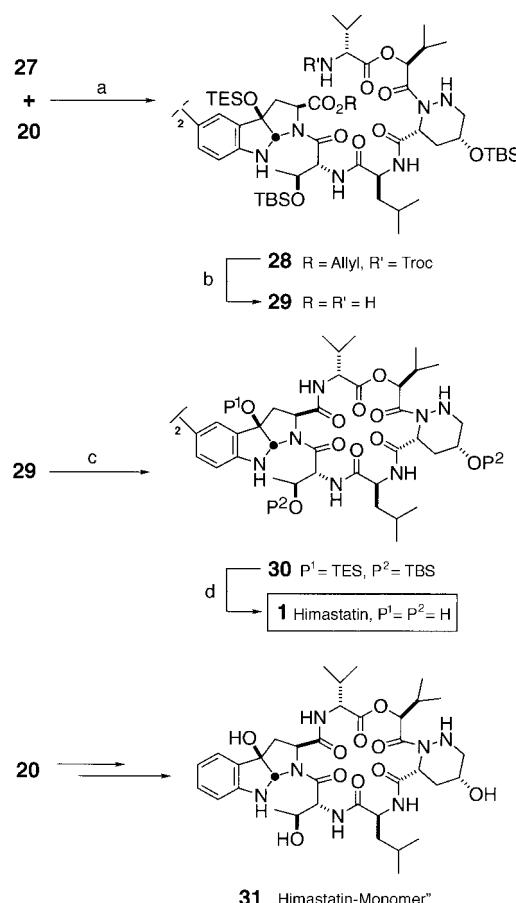
Danach wandten wir uns dem Bis(pyrroloindolin)system **8** zu. Es war notwendig, diesen Baustein so umzugestalten, daß er sowohl für die Anknüpfung der Depsipeptid-Einheit als auch für die Makrocyclisierung und die anschließende Entschützung geeignet war. Eine anguläre *tert*-Butyldimethylsilyl(TBS)-Schutzgruppe an C3a abzuspalten würde bei geschlossenen Makrocyclus sehr schwierig sein, was sich in Vorversuchen andeutete. Daher wurde die TBS-Schutzgruppe schon auf der Stufe von **8** abgespalten und gegen die Triethylsilyl(TES)-Schutzgruppe ausgetauscht. Diese konnte mit TESCl in Gegenwart von DBU eingeführt werden (Schema 4). In **22** wurden dann die vier Cbz-Schutzgruppen



Schema 4. Synthese von **27**. a) TESCl, DBU, DMF (92 %). b) H₂, Pd/C, EtOAc (100 %). c) FMOC-HOSu, Pyridin, CH₂Cl₂ (95 %). d) Allylalkohol, DBAD, PPh₃, THF (90 % aus **24**). e) Piperidin, MeCN (74 %). DBAD = Di-*tert*-butylazodicarboxylat, HOSu = *N*-Hydroxysuccinimid, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TES = Triethylsilyl.

abgespalten, um **23** zu erhalten. Nach Schutz der aliphatischen Aminogruppen als FMOC-Derivat wurde der *tert*-Butylester **24** mit Triethylsilyltrifluoracetat und 2,6-Lutidin zum Triethylsilylester umgeestert und dieser dann hydrolysiert zur Säure **25**, die als Allylester **26** geschützt wurde. Schließlich wurden die FMOC-Schutzgruppen mit Piperidin abgespalten, was **27** ergab.

Angesichts unserer Modellstudien waren wir zuversichtlich, daß die Acylierung am N_b der Pyrroloindolin-Einheit von **27** erfolgen würde. In der Tat erfolgte die Kupplung mit der aus Threonin erhaltenen Carbonsäure **20** an diesem Zentrum, was **28** in 60% Ausbeute lieferte (Schema 5). Nach Entschützen



Schema 5. Synthese von Himastatin **1**. a) HATU, HOAt, Collidin, CH_2Cl_2 , $-10^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 60%; b) 1. $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, PhSiH_3 , THF; 2. Pb/Cd , NH_4OAc , THF, 56%; c) HOAt, HATU, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DMF; d) TBAF, THF, HOAc, 35% (ausgehend von **29**).

des Allylestes und reduktiver Spaltung der TROC-Schutzgruppe wurde die *sec*-O-Verbindung **29** erhalten. Diese ließ sich mit HATU^[7] zum Lactamester **30** makrocyclisieren. Im letzten Schritt der Synthese wurden die sechs Silylgruppen abgespalten, was Himastatin **1** lieferte. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von synthetischem Himastatin war mit dem für den Naturstoff publizierten identisch. Unabhängig davon nahmen wir ein 500-MHz-Spektrum einer kleinen Referenzprobe von natürlichem Himastatin auf, das uns von Bristol Myers Squibb zur Verfügung gestellt wurde. Ein Übereinanderlegen der beiden Spektren bewies eindeutig, daß die Totalsynthese von Himastatin gelungen war. Diese Arbeit bestätigt die Korrek-

heit der stereochemischen Zuordnung von Himastatin. Mit ähnlichen Methoden konnte **31**, das die gesamte Depsipeptid-Einheit des monomeren Stamm-Pyrroloindolin-System enthält, synthetisiert werden.

Im Rahmen des Himastatin-Programms lernten wir, Pyrroloindoline in stereospezifischer Form entweder als *anti-cis*- oder *syn-cis*-Diastereomere zu synthetisieren. Wir konnten zum ersten Mal zeigen, daß eine verbesserte Stille-Kupplung geeignet ist, Bis(pyrroloindolin)-Strukturen in einer relativ komplexen molekularen Umgebung aufzubauen. Darüber hinaus gelang es uns, die notwendigen Schützungs- und Entschützungsschritte an einer Pyrroloindolin-Struktur auszuführen. Die biologische Aktivität verschiedener monomerer und dimerer Derivate von Himastatin wird zur Zeit untersucht.

Eingegangen am 5. Juni 1998 [Z11950]

Stichwörter: Alkaloide • Antibiotica • Himastatin • Totalsynthesen

- [1] T. M. Kamenecka, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3164–3166; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2993–2995.
- [2] Siehe unter anderem: a) W. E. Savage, *Aust. J. Chem.* **1975**, *28*, 2275; b) M. Nakagawa, S. Kato, S. Kataoka, S. Kodato, H. Watanabe, H. Okajima, T. Hino, B. Witkop, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 1013; c) M. Somei, T. Kawasaki, Y. Fukui, F. Yamada, T. Kobayashi, H. Aoyama, D. Shimmyo, *Heterocycles* **1992**, *34*, 1877.
- [3] Hergestellt aus L- N_b -Trityltryptophan und *N,N*'-Diisopropyl-O-*tert*-butylisoharnstoff (CH_2Cl_2 , RT): P. A. Hipskind, J. J. Howbert, S. Cho, J. S. Cronin, S. L. Fort, F. O. Ginah, G. J. Hansen, B. E. Huff, K. L. Lobb, M. J. Martinelli, A. R. Murray, J. A. Nixon, M. A. Staszak, J. D. Copp, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7033.
- [4] D. Evans, T. C. Britton, R. L. Dorow, J. F. Dellaria, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6395.
- [5] **12** wurde einfacher in großen Mengen durch eine nicht-stereospezifische Synthese ausgehend von (*R*)-4,5-Epoxypentansäuremethylester hergestellt: P. T. Ho, N. Davies, *Synthesis* **1983**, 462.
- [6] O. Kitagawa, T. Sato, T. Taguchi, *Chem. Lett.* **1991**, 177.
- [7] J. M. Humphrey, A. R. Chamberlin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2243.