

Eine effiziente Totalsynthese von (+)-Lactacystin**

James S. Panek* und Craig E. Masse

(+)-Lactacystin **1** ist ein aus *Streptomyces sp.* OM-6519 isolierter Metabolit mit bemerkenswerter neurotropher Aktivität.^[1a] Die relative und absolute Konfiguration der Verbindung wurde ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-spektroskopisch sowie durch eine Kristallstrukturanalyse bestimmt.^[1b] Es wurde gezeigt, daß (+)-Lactacystin ein potenter Proteasom-Inhibitor ist; daher könnte es für die Behandlung von Arthritis Bedeutung erlangen.^[2] Das gleichermaßen potente β -Lacton **2** wirkt über die selektive Acylierung des N-terminalen Threoninrestes einer Proteinuntereinheit des zylindrischen 20S-Proteasoms,^[3] ein Ergebnis, das durch Kristallstrukturanalysen des Lactacystin-inaktivierten Proteasoms mit einer Auflösung von 2.4 Å bestätigt wurde.^[4] Neuere mechanistische Studien ergaben, daß Lactacystin – über das β -Lacton **2** – zur inaktiven Dihydroxsäure hydrolysiert. Die β -Lacton-Spezies acyliert das Proteasom, was zu dessen Inaktivierung führt (Abbildung 1).^[3b] Das Vorhandensein von Glutathion (GSH) führt zur Überführung von **2** in das Lactathion, von dem man annimmt, daß es als „Lacton-Reservoir“ wirkt.^[3c]

(+)-Lactacystin **1** ist insofern ein einzigartiger neurotropher Faktor, als er aus einem Nichtprotein- γ -Lactamthioester besteht. Die vorliegende kompakte Anordnung von fünf stereogenen Zentren macht (+)-Lactacystin zu einem wichtigen Syntheseziel; mehrere Synthesen von **1** wurden bereits durchgeführt.^[5] Von großer Bedeutung ist, daß die meisten Strukturmerkmale von **1** zur Aufrechterhaltung seines einzigartigen biologischen Profils unentbehrlich sind. Die C4-Carbonylgruppe und die C6-Hydroxygruppe müssen wegen der notwendigen Bildung des β -Lactons zur Inaktivierung des Proteasoms *cis*-ständig sein. Die absolute Konfiguration der C9-Hydroxy- und der Isopropylgruppe sind für die biologische Aktivität ebenso wichtig.^[5c] Auch die C7-Methylgruppe

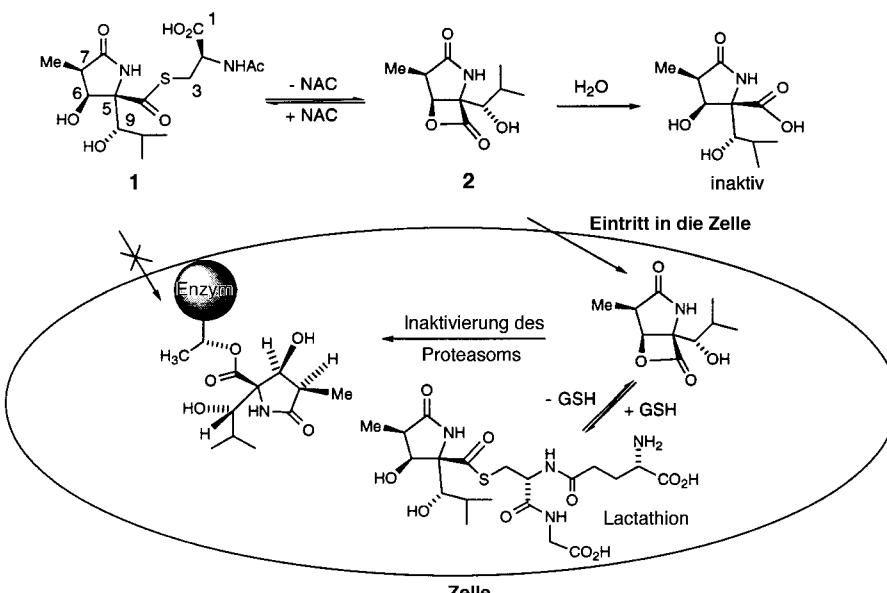
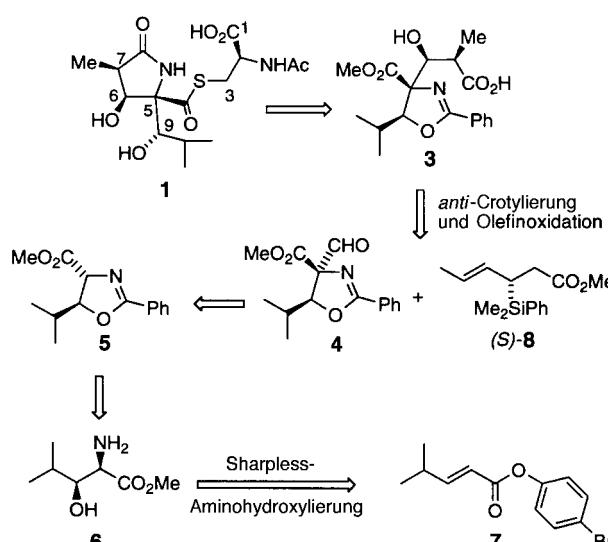


Abbildung 1. Mechanismus der Proteasom-Inhibierung durch (+)-Lactacystin.

ist von Bedeutung für die Aktivität und Stabilität von **1**; allerdings führt der Austausch dieser Gruppe gegen eine Ethyl- oder Isopropylgruppe zu einem zwei- bis dreifachen Anstieg der Aktivität.^[5c]

Wegen dieser strengen strukturellen und stereochemischen Anforderungen muß eine Synthese von **1** nicht nur effizient, sondern auch hochselektiv in bezug auf die Einführung eines jeden stereogenen Zentrums sein. Unser Ansatz zum Lactacystin profitiert von der Synthese von Smith und Mitarbeitern^[5e], indem wir das aus Hydroxyleucin erhaltene Oxazolin **5** einsetzen können, womit die kritische *anti*-Crotyllierung für das Einfügen der C6- und C7-Stereozentren möglich wird.

Die Retrosynthese des Lactacystingrundgerüsts (Schema 1) enthält zwei Schlüsselschritte: a) die stereoselektive Bildung des heterocyclischen Aldehyds **4** aus einem 3-Hydroxyleucin-Derivat und b) eine enantioselektive Crotyllsilanaddition an den Aldehyd **4** für den Aufbau des stereochemisch korrekten Kerns von **1**. Frühere Arbeiten auf diesem Gebiet^[5e] haben



Schema 1. Retrosynthetische Analyse.

[*] Prof. J. S. Panek, C. E. Masse

Department of Chemistry
Metcalf Center for Science and Engineering
Boston University, Boston, MA 02215 (USA)
Fax: (+1) 617-353-6466
E-mail: panek@chem.bu.edu

[**] Diese Arbeit wurde durch die National Institutes of Health (RO1GN55740) unterstützt. C.E.M. dankt der American Chemical Society, Division of Medicinal Chemistry, und Hoechst Marion Roussel für ein Doktorandenstipendium. Wir danken Dr. Julian Adams, Dr. Louis Plamondon, Louis Grenier, Francois Soucy und Mark Behnke von ProScript (Cambridge, MA) für hilfreiche Diskussionen.

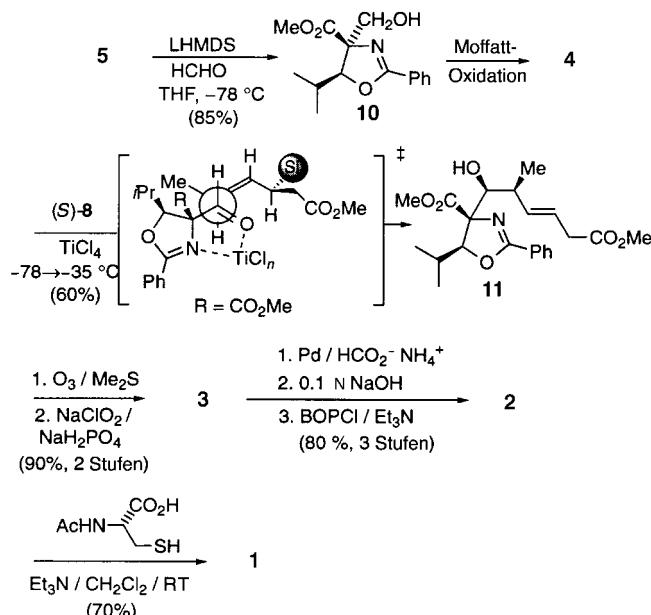
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

ergeben, daß Aldol-Äquivalente wie (*E*)-Crotylbor- oder (*E*)-Crotylchrom(ii)-Reagentien nur mäßige Diastereoselektivitäten für das (6*S*)-Isomer liefern (*dr* = 2:1 → 4:1). Wir hofften, daß die chiralen Silan-Reagentien höhere Diastereoselektivitäten für diese doppelt stereodifferenzierende Reaktion liefern würden, da durch Lewis-Säuren aktivierte Reaktionen mit Allylsilanen über offene Übergangszustände verlaufen.^[6] Diese Übergangszustände vermindern destabilisierende Effekte, die mit der sterischen Überfrachtung des heterocyclischen Aldehyds **4** in Verbindung gebracht werden. Für die erste Stufe der Synthese mußte eine effiziente stereoselektive Synthese des heterocyclischen Aldehyds **4** mit den C5- und C9-Stereozentren des Lactacystins entwickelt werden. Dies erfordert eine effiziente Route zum Oxazolin **5**. Derzeit werden für den kürzesten Weg zum Oxazolin **5** zehn Stufen benötigt mit einer Gesamtausbeute von 60 % ausgehend von (*E*)-4-Methyl-2-penten-1-ol.^[5e]

Um eine praktikablere Synthese des Oxazolins **5** zu entwickeln, beschäftigten wir uns zuerst damit, eine kurze und stereoselektive Synthese für die Hydroxyleucin-Einheit zu entwickeln. Zahlreiche Wege zum 3-Hydroxyleucin-Derivat **6** wurden beschrieben.^[7] Sie sind jedoch entweder nicht flexibel genug für die Herstellung verschiedener Isomere, benötigen ein chirales Katalysatorsystem oder sind zu lang und ungeeignet für eine Synthese im großen Maßstab. Dagegen werden bei unserer Synthese von (2*R*,3*S*)-3-Hydroxyleucinmethyl-ester **6** käufliche Verbindungen eingesetzt, und es wird eine katalytische asymmetrische Aminohydroxylierung von (*p*-Bromphenyl)-4-methyl-2-pentenoat durchgeführt.

Die katalytische asymmetrische Aminohydroxylierung (AA) von **7** nach Sharpless mit 1,4-Bis(dihydrochininyl)anthrachinon ((DHQ)₂AQN) und dem Natriumsalz von *N*-Chlorbenzylcarbamat^[8] lieferte **9** mit guter Regioselektivität (7:1) unter Bevorzugung des α -Aminoesters und mit hoher Enantioselektivität (87 % *ee*; Schema 2). Das Verhältnis der Regioisomere wurde durch ¹H-NMR-Analyse des Rohprodukts bestimmt, und die anfangs erhaltenen 87 % *ee* konnten durch zweimalige Kristallisation aus EtOH/H₂O (1:1) auf >99 % gesteigert werden. Die anschließende Umesterung zum Methylester in Gegenwart von Ti(O*i*Pr)₄^[9] und das Entfernen der Benzyloxycarbonylgruppe durch Hydrierung führten zu **6**. Schließlich erhielt man durch Umsetzen von **6** mit Trimethylorthobenzoat in Gegenwart von *p*-Toluolsulfinsäure^[10] das Oxazolin **5**. Der Erfolg dieses Ansatzes liegt an der Kürze der Synthesesequenz, den milden Reaktionsbedingungen und der Tatsache, daß jedes der beiden Enantiomere durch entsprechende Wahl des Alkaloidliganden (Dihydrochinidinyl statt Dihydrochininyl) erhalten werden kann.

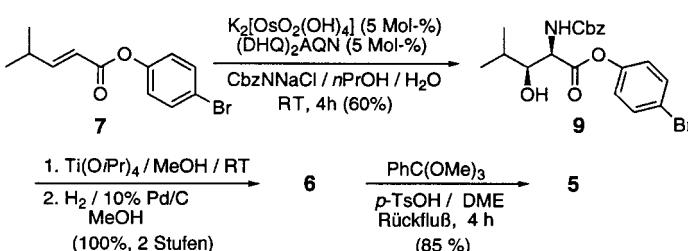
Die Synthese des heterocyclischen Aldehyds **4** wurde nach der etablierten Literaturmethode von Smith et al.^[5e] durchgeführt. Das Oxazolin **5** wurde in einer Aldolkondensation mit Formaldehyd nach der Vorschrift von Seebach und Aebi^[11] eingesetzt, und man erhielt den primären Alkohol **10** als einziges Diastereomer (Schema 3). Die topologische



Schema 3. Letzte Schritte der Synthese von (+)-Lactacystin **1**. LHMDS = Lithiumbis(trimethylsilyl)amid.

Bevorzugung dieses Esterenolats war vermutlich durch die Chiralität des Oxazolins bestimmt, in dem die sperrige Isopropylgruppe die Diastereoselektivität kontrolliert. Die Moffatt-Oxidation (Dicyclohexylcarbodiimid, DMSO, Pyridin, Trifluoressigsäure)^[12] der primären Hydroxygruppe von **10** lieferte den gewünschten heterocyclischen Aldehyd **4**. Dieser wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt, da alle Reinigungsversuche zur Deformylierung führten. Anschließend wurde die kritische *anti*-selektive Crotyllierung durchgeführt, um die korrekte relative Konfiguration von C6 und C7 festzulegen. Diese doppelt stereodifferenzierende^[13] Reaktion ließ sich einfach mit TiCl₄ durchführen und lieferte den Homoallylkohol **11** mit hoher Diastereoselektivität (*anti*:*syn* > 30:1) in 50–60 % Ausbeute. Diese *anti*-Anordnung der Bindungen wurde vermutlich durch gleichzeitige Koordination des Sauerstoffatoms der Aldehyd-Carbonylgruppe und des Stickstoffatoms des Oxazolinrings bewirkt. Die 1,3-Anordnung der Heteroatome positioniert das stärker Lewis-basische Stickstoffatom hinsichtlich der Aldehyd-Carbonylgruppe in idealer Weise, um die Bildung eines fünfgliedrigen Chelattrings mit TiCl₄ über den dargestellten synklinalen Übergangszustand zu ermöglichen (Schema 3).^[14] Die Ozonolyse des (*E*)-Olefins **11** und eine anschließende Oxidation mit Natriumchlorit^[15] führten zur Carbonsäure **3**.

Der Abschluß der Synthese von (+)-Lactacystin wird mit einer katalytischen Transferhydrierung der Oxazolin-Einheit unter Verwendung von Palladiumschwarz eingeleitet, die nach Cyclisierung zum γ -Lactammethylester führt. Die Ver-



Schema 2. Herstellung des Oxazolins **5**. Cbz = „Carbobenzoxy“ = Benzyloxycarbonyl, DME = 1,2-Dimethoxyethan.

seifung des Methylesters unter milden Bedingungen führte zur Dihydroxsäure, die direkt durch Umsetzen mit Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinsäurechlorid (BOPCl) in das β -Lacton **2** überführt wurde. Um die *N*-Acetyl-L-cystein-Seitenkette anzubringen, setzten wir zur Öffnung des Lactonrings die Strategie von Corey et al. ein.^[5b] Die Umsetzung von **2** mit *N*-Acetyl-L-cystein/Et₃N lieferte das synthetische **1**, das mit der natürlichen Verbindung identisch war (¹H- und ¹³C-NMR, IR, HR-MS, optischer Drehwert und DC).^[5b]

Eingegangen am 20. Oktober 1998 [Z12551]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1093–1095

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen • Enzyminhibitoren • Lactacystin • Lactone • Totalsynthesen

- [1] a) S. Omura, T. Fujimoto, K. Otoguro, K. Matsuzaki, R. Moriguchi, H. Tanaka, Y. Sasaki, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 113–116; b) S. Omura, K. Matsuzaki, T. Fujimoto, K. Kosuge, T. Furuya, S. Fujita, A. Nakagawa, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 117–118.
- [2] E. M. Conner, S. Brand, J. M. Davis, F. S. Laroux, V. J. Palombella, J. W. Fuseler, D. Y. Kang, R. E. Wolf, M. B. Grisham, *J. Pharm. Exp. Therap.* **1997**, *282*, 1615–1622.
- [3] a) G. Fenteany, R. F. Standaert, W. S. Lane, S. Choi, E. J. Corey, S. L. Schreiber, *Science* **1995**, *268*, 726–731; b) L. R. Dick, A. A. Cruikshank, L. Grenier, F. D. Melandri, S. L. Nunes, R. L. Stein, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 7273–7275; c) J. A. Adams, R. Stein, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1996**, *31*, 279–288.
- [4] M. Groll, L. Ditzel, J. Löwe, D. Stock, M. Bochtler, H. D. Bartunik, R. Huber, *Nature* **1997**, *386*, 463–471.
- [5] a) E. J. Corey, G. A. Reichard, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10677–10678; b) E. J. Corey, W. Li, G. A. Reichard, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2330–2336; c) E. J. Corey, W. Li, T. Nagamitsu, *Angew. Chem. 1998*, *110*, 1784–1787; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1676–1679; d) H. Uno, J. E. Baldwin, A. T. Russell, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2139–2140; e) T. Nagamitsu, T. Sunazuka, S. Omura, P. A. Sprengler, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3584–3590; f) N. Chida, J. Takeoka, N. Tsutsumi, S. Ogawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 793–794. Siehe auch: E. J. Corey, S. Choi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6969–6972; E. J. Corey, W. Z. Li, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7475–7478.
- [6] C. E. Masse, J. S. Panek, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293–1316.
- [7] a) T. Sunazuka, T. Nagamitsu, H. Tanaka, S. Omura, P. A. Sprengler, A. B. Smith III, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4447–4448; b) E. J. Corey, D.-H. Lee, S. Choi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6735–6738; c) C. G. Caldwell, S. S. Bundy, *Synthesis* **1990**, 34–36; d) M. E. Jung, Y. H. Jung, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6636–6640; e) D. A. Evans, E. B. Sjogren, A. E. Weber, R. E. Conn, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 39–43. Ein früherer, von uns entwickelter Zugang zu **6**: J. S. Panek, C. E. Masse, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2382–2384.
- [8] B. Tao, G. Schlingloff, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2507–2510; G. Li, H. H. Angert, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2995–2999; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2837–2841. Siehe auch: P. O'Brien, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 339–342; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 326–329.
- [9] D. Seebach, E. Hungerbühler, R. Naef, P. Schnurrenberger, B. Weidmann, M. Züger, *Synthesis* **1982**, 138–141.
- [10] R. A. Moss, T. B. K. Lee, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 2778–2781.
- [11] D. Seebach, J. D. Aebi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3311–3314.
- [12] K. E. Pfitzner, J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5661–5669.
- [13] S. Masamune, W. Choy, J. S. Peterson, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1–31; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1–30.
- [14] Für ähnliche Bindungsknäpfungen des Silan-Reagens mit Oxazolen siehe: P. Liu, J. S. Panek, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6143–6146.
- [15] E. J. Corey, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5574–5576.

C-C-Bindungsbildung zwischen Fischer-Carbenkomplexen und Allylalkoholen durch [3,4]-sigmatrope Umlagerung, initiiert durch eine [1,2]-M(CO)₅-Verschiebung**

José Barluenga,* Eduardo Rubio,
José A. López-Pelegrín und Miguel Tomás

Professor José Elguero zum 65. Geburtstag gewidmet

Fischer-Carbenkomplexe haben sich in den letzten Jahren zu nützlichen Reagentien in selektiven organischen Synthesen entwickelt.^[1] Die Bedeutung von Michael-Additionen mit Kohlenstoffnucleophilen und von verschiedenen Cyclisierungen mit ungesättigten Substraten als Reaktionen zur Bildung von C-C-Bindungen ist hinlänglich bekannt.^[2] Das Verhalten von Fischer-Carbenkomplexen gegenüber Nucleophilen mit Heteroatomen wie Alkoholen war jedoch hauptsächlich in der Physikalischen Organischen Chemie^[3] oder bei der strukturellen Modifizierung der Carbenkomplexe von Interesse.^[4] Zudem sind keine praktischen Anwendungen von Reaktionen der Alkenylcarbenkomplexe mit Sauerstoffnucleophilen bekannt, obwohl sie im Vergleich zu einfachen Carbenen und auch Alkinylcarbenen vielseitiger verwendbar sind.^[5, 6] Wir berichten hier über erste Untersuchungen zur Reaktion von Fischer-Alkenylcarbenkomplexen mit ungesättigten Alkoholen wie Allyl- und Propargylalkoholen sowie mit einfachen Alkoholen wie Methanol. Wir entdeckten unerwartete C-H- und C-C-Verknüpfungen, die man als weitere Überraschungen der Fischer-Carbenkomplexe sehen kann.^[7] Carbenchrom- und Carbenwolframkomplexe waren in allen Reaktionen gleich effektiv.^[8]

Eine Lösung der Alkenyl(methoxy)carbenkomplexe **1** (1 mmol) in mit NaOMe (0.1 mmol) versetztem Methanol (5 mL) wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die konventionelle chromatographische Reinigung lieferte die gesättigten Ester **3** in hohen Ausbeuten (88–90 %), während durch vorsichtige säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an deaktiviertem Silicagel die Orthoester **2** isoliert werden konnten (83–92 %). Die Umsetzung von **1a** mit NaOMe/MeOD gab den entsprechenden deuterierten Methylester [D₂]**3a** (96 %, 1:1-Diastereomerengemisch) und den schwer zugänglichen Orthoester [D₂]**2a** (83 %) (Schema 1).

Diese einfache Überführung von Alkenyl(methoxy)carbenkomplexen in gesättigte Methylester beinhaltet die Übertragung von Sauerstoff (Oxidation) und Wasserstoff (Reduktion) auf das Carben; als einziges Agens kommt dafür Methanol in Betracht. Wahrscheinlich treten bei der Reaktion als aktive Intermediate Verbindungen des Typs **I** und **II** auf. Das Intermediat **I**, das durch 1,2-Addition des Methylat-Ions entsteht, wurde bei einfachen Carbenkomplexen von

[*] Prof. Dr. J. Barluenga, Dr. E. Rubio, Dr. J. A. López-Pelegrín, Prof. Dr. M. Tomás
Instituto Universitario de Química Organometálica „Enrique Moles“
Unidad Asociada al CSIC, Universidad de Oviedo
Julian Clavería 8, E-33071 Oviedo (Spanien)
Fax: (+34) 98-510-34-50
E-mail: barluenga@sauron.quimica.uniovi.es

[**] Diese Arbeit wurde vom DGICYT (Grant PB97-1271) gefördert. J.A.L.-P. dankt dem FICYT für ein Promotionsstipendium.