

die Folge sein. ICMM-2 könnte sich also als vielversprechender Katalysator für Cyclopropanierungen von Olefinen mit Ethyldiazoacetat erweisen. Die Aktivitäten und Selektivitäten liegen etwa im gleichen Bereich wie die von anderen Kupferkatalysatoren.

In Anbetracht der Tatsache, daß die einzige Verbindung zwischen Blöcken in der Struktur von ICMM-2 das Sauerstoffatom O(9) ist, scheinen sich diese Verbindungen als Vorstufen für schichtförmige Zeolithe zu eignen, die dazu noch weiter aufgeblättert werden müssen.^[26] So könnten diese den Zutritt größerer Moleküle zu den katalytisch aktiven Zentren ermöglichen und so diese Katalysatoren für eine breitere Palette an Reaktionen nutzbar machen.

Das erste Übergangsmetallkomplex-haltige mikroporöse Germanat weist vier bemerkenswerte Eigenschaften auf: GeO_6 -Oktaeder, die es ermöglichen, daß das Gerüst negativ geladen sein kann, ohne daß dreiwertige Kationen verwendet werden müssen; isolierte Metallkomplexionen in den Tunneln, was diese Materialien zu guten Ausgangsverbindungen für das Design neuartiger Katalysatoren macht; ein nach dem Entfernen der Metallkomplexe stabiles Gerüst sowie große Abstände zwischen den aktiven Metallzentren, was es Reaktanten ermöglicht, über die gleichmäßig großen $8R_c$ -Kanäle ungehindert zu diesen Zentren vorzudringen.

Experimentelles

Kristallstrukturanalysen von ICMM-2Cu, ICMM-2Ag und ICMM-2H: orthorhombisch, Raumgruppe $Pnna$, MoK_α -Strahlung, Kristallabmessungen $0.2 \times 0.1 \times 0.05$, $0.02 \times 0.08 \times 0.2$ bzw. $0.04 \times 0.16 \times 0.2 \text{ mm}^3$; die Gitterkonstanten sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Daten wurden auf einem Siemens-SMART-CCD-Diffraktometer unter Verwendung von ω -Scans im Bereich $2 < \theta < 26^\circ$ aufgenommen. Von 4663, 5159 bzw. 3518 Reflexen waren 1302, 1652 bzw. 1187 unabhängig. Die Strukturen wurden mit Direkten Methoden gelöst. Bei der Cu- und der Ag-Verbindung konnten alle Wasserstoffatome in Differenz-Fourier-Karten lokalisiert werden. Die Wasserstoffatome des NH_4^+ -Ions wurden wegen der speziellen Lage des N-Atoms unter Verwendung eines Fehlordnungmodells verfeinert. Es wurde mit Volle-Matrix-kleinste-Quadrate-Methoden mit anisotropen Temperaturfaktoren für alle Nichtwasserstoffatome und isotropen Temperaturfaktoren für Wasserstoffatome verfeinert.^[27] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturdaten) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CSD-410751 (ICMM-2Cu), -410752 (ICMM-2Ag) und -410753 (ICMM-2H) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: + (44)1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Cyclopropanierungen: Die ICMM-2Cu-Probe wurde zunächst bei 100°C getrocknet. Ethyldiazoacetat (4.11 mmol) wurde tropfenweise in 2 h unter N_2 bei 50°C unter Rühren zu einer Mischung aus Styrol (3 mmol) und Katalysator (0.04 mmol) gegeben. Nachdem die N_2 -Entwicklung beendet war, wurden die Ausbeuten gaschromatographisch bestimmt.

CAS-Nummer von ICMM-2: 9900953.

Eingegangen am 17. März 1999 [Z13179]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2436–2439

Stichwörter: Festkörperstrukturen • Germanium • Mikroporosität • Übergangsmetalle • Zeolithanaloga

[1] „Zeolites and Related Microporous Materials“: *State of the Art 1994, Proceeding of the 10th International Zeolite Conference, Vol. 84* (Hrsg.: J. Weitkamp, H. G. Karge, H. Pfeifer, W. Hölderich), Elsevier, Amsterdam, **1994**.

[2] A. Corma, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 559.

- [3] G. D. Stucky, *Prog. Inorg. Chem.* **1992**, 40.
 [4] S. J. Weigel, J.-C. Gabriel, E. Gutierrez-Puebla, A. Monge-Bravo, N. J. Henson, L. M. Bull, A. K. Cheetham, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2427.
 [5] R. H. Jones, J. M. Thomas, R. Xu, Q. Huo, A. K. Cheetham, A. V. Powell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1266.
 [6] Q. Gao, S. Li, R. Xu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1465.
 [7] M. P. Attfield, R. E. Morris, E. Gutierrez-Puebla, A. Monge-Bravo, A. K. Cheetham, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 843.
 [8] X. Bu, P. Feng, G. D. Stucky, *Science* **1997**, 278, 2080.
 [9] M. A. Roberts, A. N. Fitch, *J. Phys. Chem. Solids* **1991**, 52(10), 1209.
 [10] J. Cheng, R. Xu, G. Yang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1553.
 [11] S. Feng, M. Greenblatt, *Chem. Mater.* **1994**, 4, 462.
 [12] S. Feng, M. Tsai, S. P. Szu, M. Greenblatt, *Chem. Mater.* **1992**, 4, 468.
 [13] S. Feng, M. Tsai, M. Greenblatt, *Chem. Mater.* **1992**, 4, 338.
 [14] R. Bialek, V. Gramlich, *Z. Kristallogr.* **1992**, 198, 67.
 [15] M. A. Roberts, A. N. Fitch, A. V. Chadwick, *J. Phys. Chem. Solids* **1995**, 56, 1353.
 [16] M. A. Roberts, A. N. Fitch, *Z. Kristallogr.* **1996**, 211, 378.
 [17] J. Cheng, R. Xu, G. J. Yang, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1991**, 1537.
 [18] R. Xu, S. Li, Y. Lu, G. Yang, *Chem. Mater.* **1992**, 2, 808.
 [19] C. Cascales, E. Gutiérrez-Puebla, M. A. Monge, C. Ruiz-Valero, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 135–138; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 129–131.
 [20] H. Li, M. Eddaoudi, D. A. Richardson, O. M. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8567.
 [21] Hailian Li, O. M. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10569.
 [22] T. E. Gier, X. Bu, P. Feng, G. D. Stucky, *Nature* **1998**, 395, 154.
 [23] X. Bu, P. Feng, G. D. Stucky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11204.
 [24] X. Bu, P. Feng, T. E. Gier, D. Zhao, G. D. Stucky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13389.
 [25] H. Brumer, K. Wutz, *New J. Chem.* **1992**, 16, 57.
 [26] A. Corma, V. Fornés, S. B. Pergher, T. L. Maesennn, J. G. Buglass, *Nature* **1998**, 396, 353.
 [27] SHELXTL, Siemens Energy & Automation Inc., Analytical Instrumentation, **1996**.

Makrolidanaloga des neuartigen Immunsuppressivums Sanglifehrin: eine neue Anwendung der Ringschluß-Metathese**

Luisa M. Martin Cabrejas, Stefan Rohrbach, Dieter Wagner, Jörg Kallen, Gerhard Zenke und Jürgen Wagner*

Vor mehr als zwei Jahrzehnten ermöglichte die Entdeckung von Cyclosporin A (CsA) einen aufsehenerregenden Fortschritt auf dem Gebiet der Organtransplantation.^[1] Seither ist die Zahl transplantierte Organe kontinuierlich gewachsen

[*] Dr. J. Wagner, Dr. L. M. Martin Cabrejas, S. Rohrbach, D. Wagner, Dr. J. Kallen, Dr. G. Zenke
 Novartis Pharma AG
 S-350.2.07
 CH-4002 Basel (Schweiz)
 Fax: (+41) 61-324-45-13
 E-mail: juergen.wagner@pharma.novartis.com

[**] Wir danken Richard Sedrani für die Durchsicht des Manuskripts, Julien France für die Durchführung der NMR-Messungen und Serge Fuchs für die Durchführung der CyP-Bindungsexperimente sowie dem Novartis-Kilolabor für die Versorgung mit Multigrammengen.

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

und die Suche nach neuen Immunsuppressiva verstärkt worden.^[2] CsA hat sich nicht nur als wichtiges therapeutisches Mittel erwiesen, sondern auch als sehr wirkungsvoll, um Signalübertragungswege auf molekularer Ebene zu studieren.^[3] Die biologische Aktivität von CsA wird erwiesenermaßen durch das intrazelluläre Bindeprotein Cyclophilin (CyP) vermittelt. Doch diese Bindung ist zwar notwendig, aber nicht ausreichend für eine immunsuppressive Aktivität von CsA. Seine volle biologische Aktivität erreicht es erst, wenn der CyP-CsA-Komplex an Calcineurin bindet, dessen Serin-Threonin-Phosphatase-Aktivität hemmt und dadurch die Bildung von Cytokinen einschließlich Interleukin-2 blockiert.^[4]

Wir stellten uns die Frage, ob es weitere Liganden für Cyclophilin geben könnte, die in Signalübertragungswege eingreifen, an denen Calcineurin nicht beteiligt ist. Das Screening von Extrakten aus mikrobiellen Ansätzen nach CyP-bindenden Substanzen führte bei *Streptomyces flaveolus* zur Isolierung einer neuen Verbindungsklasse, den Sanglifehrinen.^[5a] Unter den bislang aus diesem Stamm isolierten zwanzig Sanglifehrinen ist Sanglifehrin A (SFA, Abbildung 1) der Hauptbestandteil. Die Affinität von SFA für Cyclophilin ist bemerkenswert hoch ($IC_{50} = 2-4 \text{ nM}$),^[6] etwa 20mal höher als die von CsA ($K_i = 82 \text{ nM}$). Sanglifehrin A zeigt eine ausgeprägte immunsuppressive Aktivität in der Reaktion mit einer Mischung aus Lymphozyten ($IC_{50} = 170 \text{ nM}$), einem In-vitro-Test auf die Immunantwort.^[5a] Dagegen beeinflusst SFA die durch T-Zellenrezeptoren vermittelte Cytokinbildung nicht, was auf einen anderen Wirkmechanismus als den von CsA hindeutet. Im Gegensatz zum T-Zellen-selektiven Medikament CsA hemmt SFA darüber hinaus die mitogen-induzierte Vermehrung der B-Zellen ($IC_{50} = 90 \text{ nM}$). Diese Befunde zeigen klar, daß das Immunsuppressivum SFA nach einem neuen Mechanismus wirkt. Die Einzelheiten dieses Mechanismus sind aber noch nicht bekannt.

Wir berichten hier über das Design und die Synthese der ersten synthetischen Analoga des Makrolidteils von SFA, die an Cyclophilin binden. Die vereinfachten Makrocyclen **1** und **2** (Abbildung 1) wurden entworfen, um die Bedeutung der Wechselwirkung zwischen CyP und SFA zu untersuchen. Dies ist wichtig, um den Mechanismus besser zu verstehen. Zugleich beschreiben wir den ersten Aufbau makro-

cyclischer konjugierter 1,3-Diene durch Ringschluß-Metathese (RCM).

Die Struktur von SFA wurde durch spektroskopische Analyse bestimmt und die Konfiguration durch eine Kristallstrukturanalyse des CyP-SFA-Komplexes bestätigt.^[5b, c] Die Struktur der Sanglifehrine ist einzigartig: Ein neuartiges, hochsubstituiertes Spirolactamsystem ist an ein 22gliedriges Makrolid über eine starre, teilweise ungesättigte Alkylkette geknüpft. Das Makrolid enthält eine Tripeptid-Einheit, die aus Piperazinsäure (nach IUPAC ist der Name dieser Säure Hexahydropyridazin-3-carbonsäure), *meta*-Tyrosin und Valin besteht (für eine Synthese des Makrolids siehe Lit. [18]). Interessanterweise setzt sich das Peptidgerüst über das β - statt über das α -Stickstoffatom der Piperazinsäure fort. Dieses nur bei den Sanglifehrinen vorkommende Strukturmerkmal ist entscheidend für das optimale Binden an Cyclophilin.

SFA-Abbaustudien und die kristallographisch ermittelte Struktur des Komplexes aus SFA und Cyclophilin waren die Grundlage für den Entwurf der Verbindungen **1** und **2**. Die Spaltung von SFA an der Doppelbindung $C_{26}-C_{27}$ in einem zweistufigen Verfahren (Dihydroxylierung nach Sharpless und Oxidation mit Periodat) ermöglichte die gezielte Entfernung des komplexen Spirolactams.^[7] Das verbleibende Makrolid und SFA zeigten ähnliche Affinitäten für Cyclophilin. Daher wurde die gesamte Seitenkette, die in SFA über C_{23} an das Makrolid geknüpft ist, nicht als Teil der Zielmoleküle vorgesehen. In Einklang mit dem Ergebnis der Abbaustudien ergab auch die Kristallstrukturanalyse, daß nur der Makrocyclus für die Bindung an Cyclophilin verantwortlich ist.

Eine genauere Analyse der Komplexstruktur ließ vermuten, daß das Makrolid als eine Kombination aus Erkennungs- und Spacerdomäne angesehen werden kann (siehe Abbildung 1). Die Erkennungsdomäne entspricht dem Tripeptid, in dem sich alle funktionellen Gruppen befinden, die H-Brücken mit Cyclophilin bilden (rot gezeichnet). Die Spacerdomäne, die sich von C_{14} bis C_{23} erstreckt, umfaßt eine kurze Propionatkette ($C_{14}-C_{17}$) und ein konjugiertes (*E,E*)-Dien. Diese beiden Elemente könnten eine Schlüsselrolle dabei spielen, das Makrolid in der für das Binden an Cyclophilin optimalen Konformation zu fixieren.

Nachdem wir den Teil des Makrolids ermittelt hatten, der für das Binden von Bedeutung ist, wählten wir für unsere

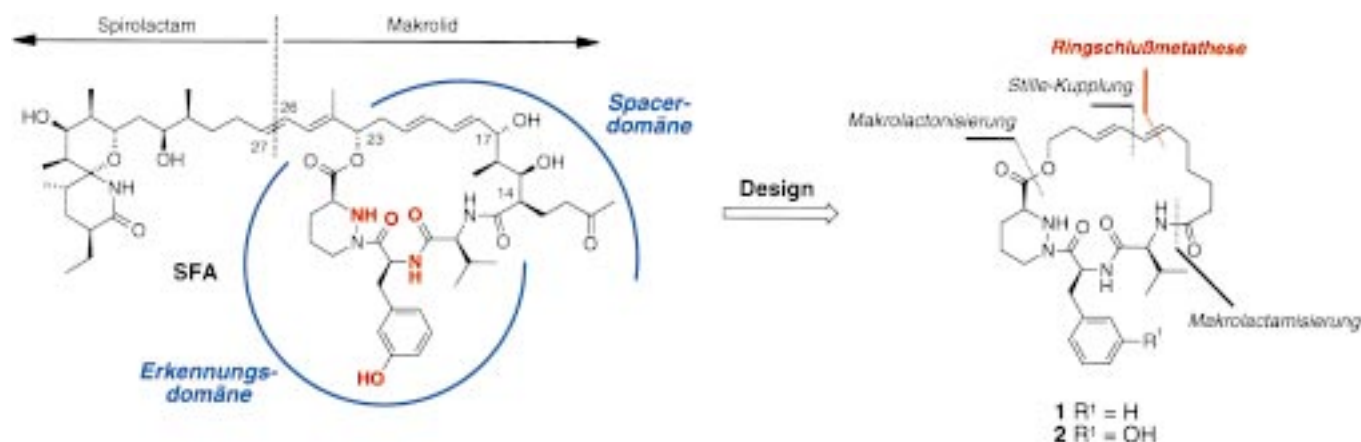


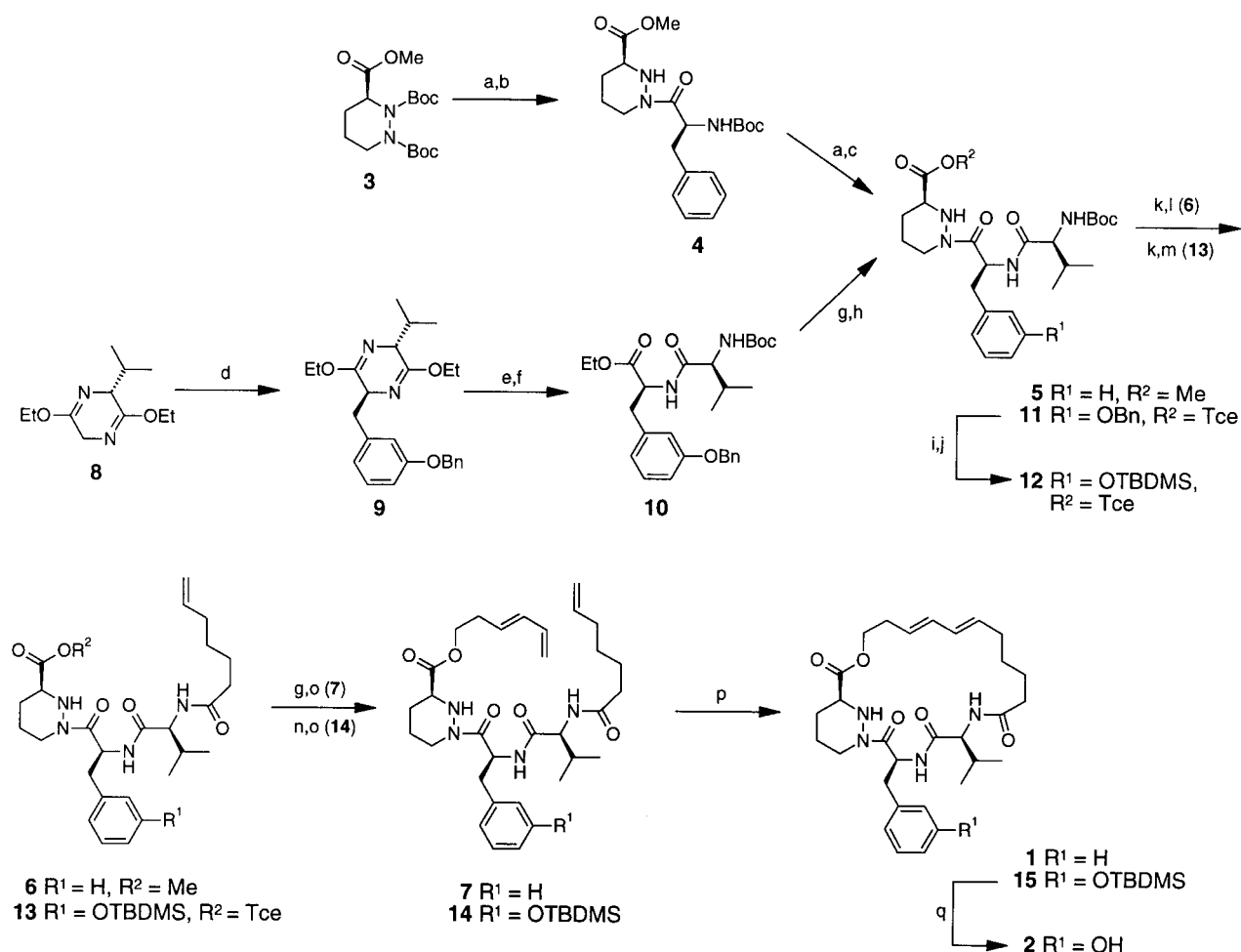
Abbildung 1. Sanglifehrin A (SFA; Atome, die H-Brücken zu Cyclophilin bilden, sind rot gezeichnet) sowie die Makrolide **1** und **2**. Die möglichen Strategien zur Makrocyclisierung bei der Synthese von **1** und **2** sind ebenfalls angegeben.

Makrolid-Analoga der ersten Generation eine intakte Erkennungsdomäne, außer daß bei **1** *meta*-Tyrosin durch Phenylalanin ersetzt wurde. Aus dem Unterschied im Binden von **1** und **2** sollte sich die Bedeutung der durch Phenol vermittelten H-Brücke ableiten lassen. In der Spacerregion wurden mehrere funktionelle Gruppen weggelassen; das konjugierte (*E,E*)-Dien wurde aber beibehalten, um die erforderliche konformative Stabilität zu gewährleisten.

Aus einer retrosynthetischen Analyse folgten mehrere mögliche Wege zum Aufbau der Makrocyclen: Makrolactonisierung, Makrolactamisierung, Stille-Kupplung und Ring-schluß-Metathese (RCM) (siehe Abbildung 1). Die Entwicklung eines auf der RCM basierenden Verfahrens schien besonders attraktiv, da 1) die Makrolide schnell und konvergent zugänglich werden, 2) die Strategie die Möglichkeit bietet, Analoga-Bibliotheken aufzubauen, und 3) die RCM sich bereits als eines der leistungsfähigsten Verfahren der organischen Synthese zum Aufbau einfacher makrocyclischer Alkene erwiesen hat.^[8]

Die Synthesen der Makrocyclen **1** und **2** sind in Schema 1 gezeigt. Zuerst mußten zwei verschiedene Tripeptid-Frag-

mente aufgebaut werden. Die Synthese des Tripeptid-Fragments **5** ging vom optisch reinen Piperazinsäure-Derivat **3** aus, das nach Hale et al.^[9] in Multigrammengen erhältlich ist. Die erste Stufe beim Aufbau des Tripeptids **11** dagegen erforderte die Synthese von benzyliertem *meta*-Tyrosin in chiraler Form. Die Alkylierung des Bislactimethers **8** (Schöllkopf-Hilfsreagens) mit 3-Benzyloxybenzylbromid lieferte das Zwischenprodukt **9** in 89 % Diastereoselektivität.^[10] Das unerwünschte Isomer konnte chromatographisch leicht abgetrennt werden. Aus den beiden nichtnatürlichen Aminosäuren **3** und **9** wurden die Tripeptide **5** bzw. **11** durch Kupplungsverfahren, die auf Carbodiimiden basieren, oder durch Aktivierung der Säuren über gemischte Anhydride aufgebaut. Erwähnenswert ist, daß die Kupplung von **3** ausschließlich am weniger gehinderten β -Stickstoffatom erfolgte.^[11] Für die weitere Umwandlung von **11** war nun die richtige Wahl der orthogonalen Schutzgruppen entscheidend. Daher wurde die Benzylgruppe durch Hydrogenolyse in 2-Propanol entfernt und durch die TBDMS-Gruppe ersetzt, was **12** ergab. Der Einsatz eines sterisch weniger gehinderten Alkohols bei der Abspaltung der Benzylgruppe führte zur teilweisen Umesterung



Scheme 1. a) Trifluoressigsäure, CH_2Cl_2 (100 %); b) L-Boc-Phe-OH, EDC, HOBT, NMM, CH_2Cl_2 (66 %); c) L-Boc-Val-OH, EDC, HOBT, NMM, CH_2Cl_2 (71 %); d) BuLi, THF, $-78^\circ C$, 3-Benzyloxybenzylbromid (69 %); e) HCl 0.5N, CH_3CN (70 %); f) L-Boc-Val-OH, NMM, Isobutylchlorformiat (CIC(O)OiBu), THF (70 %); g) LiOH, H_2O/THF 1/4 (100 %); h) (2,2,2-Trichlorethyl)piperazat, NMM, Isobutylchlorformiat, THF (62 %); i) H_2 , Pd/C, *i*PrOH (96 %); j) TBDMSCl, Imidazol, DMF (99 %); k) TMSOTf, CH_2Cl_2 (97 %); l) 6-Heptensäure, EDC, HOBT, NMM, CH_2Cl_2 (95 %); m) 6-Heptensäure, NMM, Isobutylchlorformiat, THF (70 %); n) Zn, NH_4OAc 1.0N, THF (90 %); o) DEAD, PPh_3 , 3,5-Hexadien-1-ol, THF (64 % (**7**); 82 % (**14**)); p) $[(PCy_3)_2Cl_2Ru=CHPh]$, CH_2Cl_2 , $40^\circ C$ (57 % (**1**); 47 % (**15**)); q) Bu_4NF , THF (75 %). Bn = Benzyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, DEAD = Diethylazodicarboxylat, EDC = *N*'-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid, HOBT = 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol, NMM = *N*-Methylmorpholin, OTf = Trifluor-methansulfonat, TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Tce = 2,2,2-Trichlorethyl, TMS = Trimethylsilyl.

des Tce-Esters. Dennoch wurde die Tce-Schutzgruppe ausgewählt, da sie selbst in Gegenwart der TBDMS-Schutzgruppe unter sehr milden Bedingungen entfernt werden konnte.^[12]

Die Abspaltung der Boc-Gruppe mit TMSOTf in CH₂Cl₂ und die Kupplung der entstandenen Amine mit 6-Heptensäure lieferte **6** und **13**. Die Hydrolyse des Methylesters in **6** und die selektive Abspaltung der Tce-Schutzgruppe von **13** mit Zink lieferten die entsprechenden Säuren, die unter Mitsunobu-Bedingungen mit 3,5-Hexadien-1-ol verestert wurden.^[13] Die Vorstufen **7** und **14** der RCM-Reaktion wurden somit in guter Gesamtausbeute erhalten (28% bezogen auf **3** bzw. 11% bezogen auf **8**). Die Dien-Einheit mußte in diesem späten Stadium der Synthese eingeführt werden, da eine partielle Isomerisierung der Doppelbindungen unter den sauren Boc-Spaltungsbedingungen stattfand.

Der erstmals von Grubbs et al.^[8a] beschriebene Rutheniumkatalysator wurde für die kritische Makrocyclisierung verwendet, wobei die besten Ausbeuten in CH₂Cl₂ unter Rückfluß und bei hoher Verdünnung (<5 mM) erhalten wurden: Nach der Reinigung durch HPLC betrugen sie 57% bei **1** und 47% bei **15**. Bei höheren Konzentrationen wurde die Dimerisierung zu einer bedeutenden Nebenreaktion, und in anderen Lösungsmitteln (Benzol, Toluol) waren die Ausbeuten geringer. Die Konfiguration der Diene wurde in beiden Fällen ¹H-NMR-spektroskopisch als *E,E* bestimmt.^[14] Das (*E,Z*)-Dien war zu einem geringen Anteil (<5%) ebenfalls entstanden, aber wir konnten keine Produkte nachweisen, die Folge einer Metathese der inneren Dien-Doppelbindung gewesen wären. Die Makrocyclisierung gelang auch in Gegenwart der freien Phenolfunktion, verlief aber langsamer. Die Entfernung der Silyl-Schutzgruppe aus **15** lieferte das Endprodukt **2**. Die Affinität der Makrolide **1** und **2** für Cyclophilin wurde in einem kompetitiven ELISA-Test bestimmt;^[6] es wurden IC₅₀-Werte von 7.3 bzw. 5.7 µM erhalten. Mehrere nicht cyclisierte Tripeptid-Zwischenprodukte wiesen beim gleichen Assay keinerlei Aktivität auf.

Die Synthese von **1** und **2** beruht auf der RCM-Reaktion, die sich bereits als eine der leistungsfähigsten Methoden zum Aufbau makrocyclischer Naturstoffe in Lösung^[15] und an festen Trägern^[16] erwiesen hat. Allerdings war sie bisher nur für die Synthese einfacher Alkene genutzt worden. Eine Reihe makrocyclischer Naturstoffe von biologischer Bedeutung enthält aber konjugierte 1,3-Dien-Einheiten.^[17] Wir haben nun mit **1** und **2** die ersten Makrocyclen, die eine cyclische 1,3-Dien-Einheit enthalten, in guter Ausbeute in einer Metathesereaktion synthetisiert. Da dieses Verfahren zu effizienten Synthesewegen führt und für den Aufbau von Bibliotheken analoger Verbindungen erweiterbar ist, dürfte es für die organische Synthese im allgemeinen und für die Naturstoff- und die medizinische Chemie im besonderen von Interesse sein.

Die Verbindungen **1** und **2** sind die ersten synthetischen Analoga des makrocyclischen Teils von Sanglifehrin A, die an Cyclophilin binden. Alle bislang getesteten offenkettigen Tripeptide sind im CyP-Bindungsassay inaktiv. Die verglichen mit Sanglifehrin A geringere Affinität von **1** und **2** ist ein klarer Hinweis darauf, daß die Konformation dieser Makrolide der ersten Generation noch nicht optimal ist. Mit anderen

Worten: Die Ergebnisse legen die Vermutung nahe, daß das konjugierte Dien nicht ausreicht, um den Makrocyclen in der idealen dreidimensionalen Konformation zu fixieren. Daher wird die künftige Arbeit die Herstellung einer Makrolid-Bibliothek einschließen, die auf den hier entwickelten chemischen Umwandlungen beruht und die auch andere funktionelle Eigenschaften der Sanglifehrine berücksichtigt.

Eingegangen am 15. März 1999 [Z13162]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2443–2446

Stichwörter: Immunsuppressiva • Metathesen • Naturstoffe

- [1] Eine neuere Übersicht über Cyclosporin: J. Kallen, V. Mikol, V. F. J. Quesniaux, M. D. Walkinshaw, E. Schneider-Scherzer, K. Schörgendorfer, G. Weber, H. G. Fliri in *Biotechnology*, Vol. 7 (Hrsg.: H. Kleinkauf, H. von Döhren), WILEY-VCH, Weinheim, **1997**, Kap. 12, S. 535–591.
- [2] Das Ergebnis dieser Bemühungen war die Isolierung zweier neuer Immunsuppressiva, Rapamycin und FK506, die ebenfalls die intrazelluläre Signalübertragung hemmen. Einen umfassenden Überblick über ihre Wirkmechanismen bietet *Perspectives in Drug Discovery and Design*, Vol. 2 (Hrsg.: P. S. Anderson, G. L. Kenyon, G. R. Marshall), ESCOM Science, Leiden, **1994**, S. 3–248.
- [3] a) S. L. Schreiber, M. W. Albers, E. J. Brown, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 412–420; b) S. L. Schreiber, G. R. Crabtree, *Immunol. Today* **1992**, 13, 136–142.
- [4] a) J. Liu, J. D. Farmer, Jr., W. S. Lane, J. Friedman, I. Weissman, S. L. Schreiber, *Cell* **1991**, 66, 807–815; b) J. Friedman, I. Weissman, *Cell* **1991**, 66, 799–806.
- [5] a) J.-J. Sanglier, V. Quesniaux, T. Fehr, H. Hofmann, M. Mahnke, K. Memmert, W. Schuler, G. Zenke, L. Gschwind, C. Maurer, W. Schilling, *J. Antibiot.* **1999**, 52, 466–473; b) T. Fehr, J. Kallen, L. Oberer, J.-J. Sanglier, W. Schilling, *J. Antibiot.* **1999**, 52, 474–479; c) die Einzelheiten der Kristallstrukturanalyse werden an anderer Stelle veröffentlicht werden.
- [6] a) Die Affinität der Substrate für Cyclophilin A wurde in einem kompetitiven Bindungsassay bestimmt. Das Verfahren war mit dem in Lit. [6b] beschriebenen identisch, außer daß SFA statt CsA an Rinderserumalbumin (BSA) gekoppelt wurde. b) H. Schneider, N. Charara, R. Schmitz, S. Wehrli, V. Mikol, M. G. M. J. Zurini, V. F. Quesniaux, N. R. Movva, *Biochemistry* **1994**, 33, 8218–8224.
- [7] T. Fehr, L. Oberer, V. Quesniaux Ryffel, J.-J. Sanglier, W. Schuler, R. Sedrani (Sandoz Ltd), WO-A 9702285 A1, **1997**.
- [8] a) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2179–2181; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2039–2041; b) eine neuere Übersicht über die RCM: R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413–4450.
- [9] K. J. Hale, J. Cai, V. Delisser, S. Manaviazar, S. A. Peak, G. S. Bhatia, T. C. Collins, N. Jogiya, *Tetrahedron* **1996**, 52, 1047–1068.
- [10] U. Schöllkopf, U. Groth, C. Deng, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 793–795; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 798–799.
- [11] R. Banteli, I. Brun, P. Hall, R. Metternich, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2109–2112.
- [12] T. Shioiri, T. Imaeda, Y. Hamada, *Heterocycles* **1997**, 46, 421–442.
- [13] a) R. V. Stevens, R. E. Cherpeck, B. L. Harrison, J. Lai, R. Lapalme, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6317–6321; b) T. R. Hoye, A. S. Magee, W. S. Trumper, *Synth. Commun.* **1982**, 12, 183–187.
- [14] ¹H-NMR-Kopplungskonstanten (DMSO, 400 MHz): *J*_{H18,H19} = 15.2 und 14.6 Hz, *J*_{H20,H21} = 15.0 und 14.4 Hz für **1** bzw. **2**.
- [15] a) S. J. Miller, H. E. Blackwell, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9606–9614; b) A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9130–9136; c) Z. Xu, C. W. Johannes, A. F. Houry, D. S. La, D. A. Cogan, G. E. Hofilena, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10302–10316; d) A. Fürstner, K. Langemann, *Synthesis* **1997**, 792–803; e) K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2120–2153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2014–2045; f) T. Nishioka, Y. Iwabuchi, H. Irie, S. Hatakeyama, *Tetrahedron*

- Lett.* **1998**, 39, 5597–5600; g) V. P. Kamat, H. Hagiwara, T. Suzuki, M. Ando, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2253–2254; h) K. Arakawa, T. Eguchi, K. Kakinuma, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4741–4745; i) A. Fürstner, T. Müller, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 424–425; j) S. F. Martin, J. M. Humphrey, A. Ali, M. C. Hillier, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 866–867; k) eine neuere Übersicht: Lit. [8b].
- [16] a) K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel, *Nature* **1997**, 387, 268–272; b) M. Schuster, J. Pernerstorfer, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2111–2112; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1979–1980.
- [17] Einige Beispiele für Naturstoffe mit makrocyclischen 1,3-Dien-Einheiten: a) Makrolactine: A. B. Smith III, G. R. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3935–3948; b) Milbemycine und Avermectine: M. T. Crimmins, R. S. Al-Awar, I. M. Vallin, W. G. Hollis, Jr., R. O'Mahony, J. G. Lever, D. M. Bankaitis-Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7513–7528; c) Aplyronine: H. Kigoshi, K. Suenaga, T. Mutou, T. Ishigaki, T. Atsumi, H. Ishiwata, A. Sakakura, T. Ogawa, M. Ojika, K. Yamada, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5326–5351; d) Lasonolid: M. Nowakowski, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1001–1004.
- [18] K. C. Nicolaou, T. Ohshima, F. Murphy, S. Barluenga, J. Xu, N. Winssinger, *Chem. Commun.* **1999**, 809–810.

Totalsynthese von Sanglifehrin A**

K. C. Nicolaou,* Jinyou Xu, Fiona Murphy, Sofia Barluenga, Olivier Baudoin, Hengxu Wei, David L. F. Gray und Takashi Ohshima

Professor Richard A. Lerner zum 60. Geburtstag gewidmet

Sanglifehrin A **1** (Abbildung 1) ist ein kürzlich entdeckter immunsuppressiver Wirkstoff, dessen Molekülstruktur spektroskopisch sowie durch Röntgenkristallstrukturanalyse vollständig aufgeklärt worden ist.^[1,2] Erstmals wurde diese von *Streptomyces* sp. A92-308110 produzierte Verbindung in Bodenproben gefunden, die bei Dembo-Bridge (Malawi) gesammelt wurden. Diese natürlich vorkommende Substanz, die von einer Gruppe von Wissenschaftlern der Firma Novartis isoliert wurde, zeigt beeindruckende biologische

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. J. Xu, Dr. F. Murphy, Dr. S. Barluenga, Dr. O. Baudoin, Dr. H. Wei, D. L. F. Gray, Dr. T. Ohshima
Department of Chemistry and The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, California 92037 (USA)
Fax: (+1) 858-784-2469
E-mail: kcn@scripps.edu
und
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, California 92093 (USA)

[**] Unser Dank gilt Dr. R. Chadha (Röntgenkristallstrukturanalyse), Dr. G. Siuzdak (Massenspektren) und Dr. D. H. Huang (NMR-Spektren) für ihre wertvolle Unterstützung. Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt von den National Institutes of Health (USA), vom Skaggs Institute for Chemical Biology sowie von den Firmen Pfizer, Glaxo, Merck, Schering Plough, Hoffmann-LaRoche, DuPont und Abbott. S.B. und O.B. danken für Postdoktorandenstipendien des Ministerio de Educacion y Cultura, Spanien, bzw. der Ligue Nationale contre le Cancer, Frankreich.

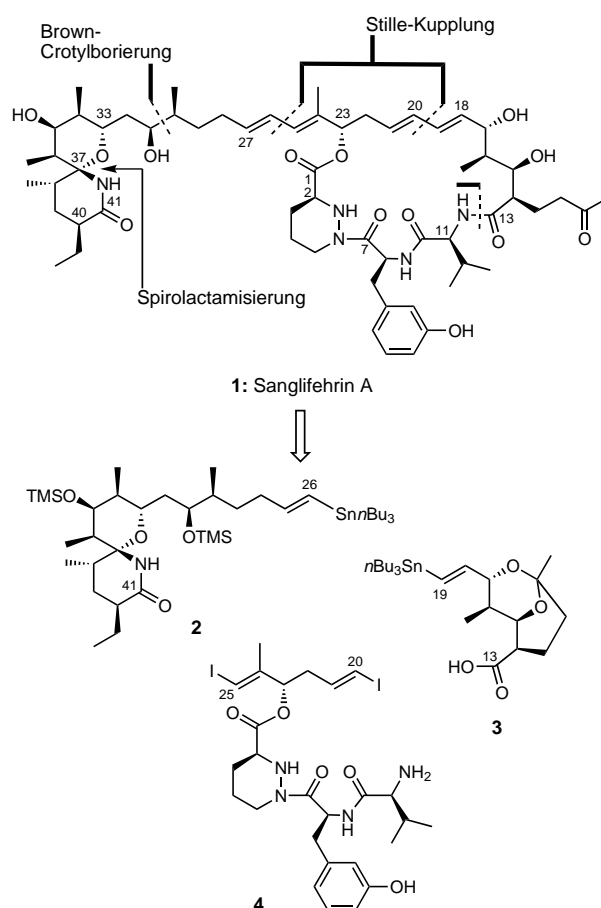


Abbildung 1. Retrosynthese von Sanglifehrin A **1**. TMS = Trimethylsilyl.

Eigenschaften, darunter starke Bindung von Cyclophilin A (20fach höhere Affinität als Cyclosporin) und immunsuppressive Aktivität (10fach geringere Aktivität als Cyclosporin). Die außergewöhnliche molekulare Architektur von Sanglifehrin zeichnet sich durch ein [5.5]-Spirolactam-System und einen 22gliedrigen Makrocyclus mit einer Ester- und drei Amidbindungen aus und enthält darüber hinaus die beiden ungewöhnlichen Aminosäurereste Piperazinsäure und *meta*-Tyrosin. Einzigartige strukturelle Eigenschaften, siebzehn stereogene Zentren bei gleichzeitiger Anwesenheit empfindlicher Funktionalitäten sowie die bedeutende biologische Aktivität machen Sanglifehrin A **1** zu einem vorrangigen Zielmolekül für eine Totalsynthese.^[3,4] Hier berichten wir über die erste Totalsynthese dieses ungewöhnlichen Naturstoffs in enantiomerenreiner Form.

Abbildung 1 zeigt in retrosynthetischer Form die Strategie, die in der vorliegenden Totalsynthese angewandt wurde. Die retrosynthetische Analyse von Sanglifehrin A **1** weist auf einen Weg hin, der die Stannane **2** und **3** und das Bis-Vinylidiod **4** als Schlüsselintermediate definiert. Für den Erfolg dieser Strategie waren die beiden in Abbildung 1 formulierten Stille-Kreuzkupplungen sowie die abgestufte Reaktivität, die zwischen den beiden Vinylidideinheiten in **4** erwartet wurde, von entscheidender Bedeutung. Insbesondere wurde erwartet, daß das C-20-Iodid schneller reagieren würde als das C-25-Iodid, was einen schrittweisen Aufbau des Makrocyclus mit nachfolgender Anknüpfung der Spirolac-