

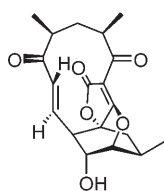
Totalsynthesen des antibakteriellen Naturstoffes Abyssomicin C

René Peters* und Daniel F. Fischer

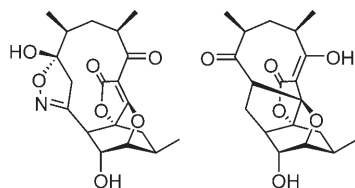
Stichwörter:

Abyssomicin · Antibiotika · Cycloadditionen · Totalsynthesen

Im Jahr 2004 beschrieben Süssmuth und Mitarbeiter die Isolierung von Abyssomicin C (**1**), einem Polyketid-Antibioti-



Abyssomicin C (**1**)



Abyssomicin B (**2**) Abyssomicin D (**3**)

kum, das Gram-positive Bakterien hemmt. Es wurde zusammen mit den zwei strukturell verwandten, nicht antibiotisch wirksamen Verbindungen Abyssomicin B (**2**) und D (**3**) aus dem Actinomycetenstamm *Verrucosipora* AB 18-032 aus einer Sedimentprobe isoliert, die aus dem Japanischen Meer in fast 300 m Tiefe entnommen worden war.^[1]

1 blockiert die bakterielle Biosynthese von Tetrahydrofolat auf der Stufe

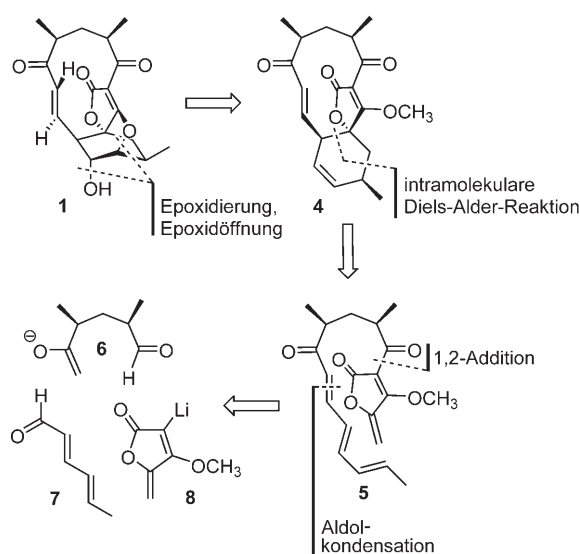
zwischen Chorismat und *p*-Aminobenzoessäure (PABA), wahrscheinlich indem es Chorismat imitiert und dann das Enzym irreversibel bindet. Die Biosynthese von PABA ist ein attraktives Target für Antibiotika, weil sie für viele Bakterien essenziell ist, aber im menschlichen Organismus nicht vorkommt. Die Struktur von Abyssomicin C, das laut Süssmuth der erste PABA-Biosyntheseinhibitor bakteriellen Ursprungs ist, wurde über NMR-Spektroskopie und Röntgenkristallstrukturanalyse bestimmt. Ausgehend von der einzigartigen Struktur, die eine Tetronsäure- und eine Oxabicyclo[2.2.2]octaneinheit sowie ein α,β -ungesättigtes Keton enthält, wurde folgender Wirkmechanismus vorgeschlagen: Man vermutet, dass die Oxabicyclo[2.2.2]octaneinheit, ähnlich wie bekannte Chorismatmutaseinhibitoren, einen Übergangszustand des Chorismats imitiert. Auf die nichtkovalente

Bindung des Enzyms folgt dann eine 1,4-Addition an das Enonmotiv von **1**, wodurch das Enzym blockiert wird. In Einklang mit dieser Hypothese sind **2** und **3** nicht antibiotisch wirksam, weil ihnen die Enoneinheit fehlt. Die große Bedeutung von Abyssomicin C als Leitstruktur für neue Antibiotika hat bereits zur Veröffentlichung von zwei Totalsynthesen geführt. Dieses Highlight beleuchtet die Synthesen von Sorensen und Nicolaou et al., die beide auf einer Diels-Al-

der-Reaktion als Schlüsselschritt zum Aufbau des Oxabicyclo[2.2.2]octangerüsts vertrauen.

2005 berichtete Sorensens Arbeitsgruppe von der ersten Abyssomicin-C-Synthese, basierend auf einer hoch diastereoselektiven Diels-Alder-Reaktion: In einer der letzten Stufen wird das Dien-Intermediat **5**, das bereits alle Kohlenstoffatome des Naturstoffes enthält, zum 11-gliedrigen Makrocyclus geschlossen (Schema 1).^[2,3] Sorensen vermutet, dass auch die Biosynthese von **1** auf einer Diels-Alder-Makrocyclisierung beruht.

5 sollte über eine konvergente Strategie aus den drei Fragmenten **6**, **7** und **8** aufgebaut werden. Sie sollten über zwei Carbonyladditionen gekuppelt werden, nämlich einer Aldolreaktion eines Syntheseäquivalentes von Enolat **6** und dem kommerziell erhältlichen *trans,trans*-2,4-Hexadienal **7**, gefolgt von einer Addi-

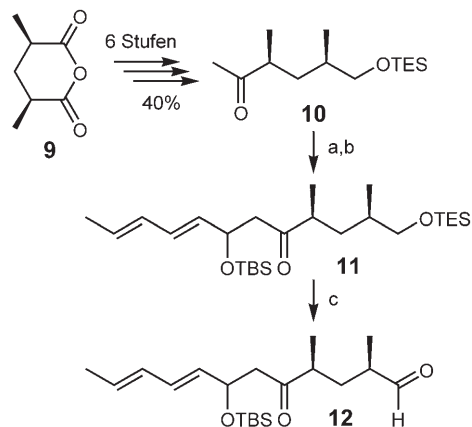


Schema 1. Retrosynthese von Sorensen et al.

[*] Prof. Dr. R. Peters, D. F. Fischer
Laboratorium für Organische Chemie
ETH Zürich
Wolfgang-Pauli-Strasse 10, Hönggerberg
HCI E 111, 8093 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 44-633-1226
E-Mail: peters@org.chem.ethz.ch
Homepage: www.peters.ethz.ch

on des lithiierten Tetronats **8** an eine Aldehydgruppe.

Das Syntheseäquivalent von **6**, Keton **10** (Schema 2), wurde, ausgehend von *meso*-2,4-Dimethylglutaranhydrid, in sechs Stufen in einer Gesamtausbeute



Schema 2. Synthese des Intermediats **12**. Reagenzien und Bedingungen: a) LDA, THF, -78°C ; dann **7** (94%, d.r. 1:1); b) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 0°C (85%); c) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , $-40 \rightarrow -78^{\circ}\text{C}$ (60–70%). TES = Triethylsilyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Tf = Trifluormethansulfonyl, DMSO = Dimethylsulfoxid, LDA = Lithiumdiisopropylamid.

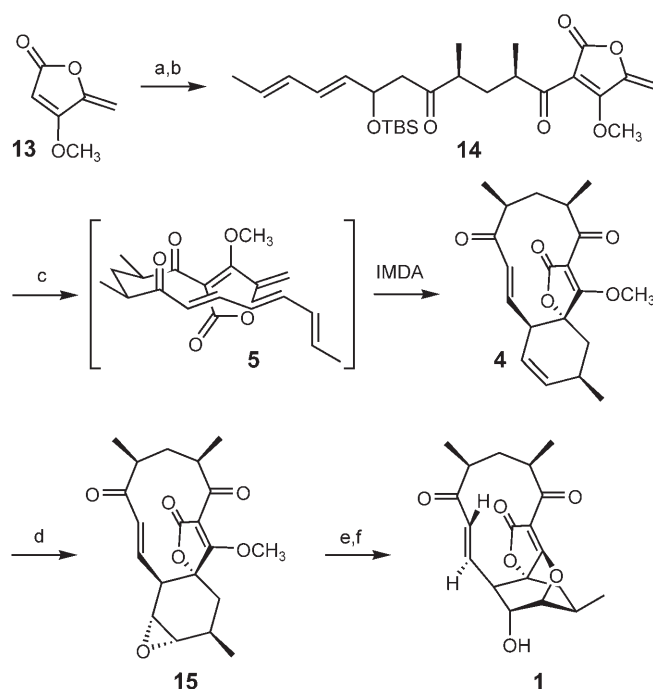
von 40% über eine enzymatische Desymmetrisierung nach Lautens et al.^[4] als Schlüsselschritt erhalten. Das kinetisch gebildete Enolat von **10** wurde in exzellenter Ausbeute mit Dienal **7** gekuppelt, wobei eine 1:1-Diastereomerenmischung des sekundären Alkohols entstand, der als TBS-Ether geschützt wurde, damit die empfindliche Trieneinheit erst während der Cycloaddition über eine β -Eliminierung der Silyloxygruppe aufgebaut werden musste.

Im Anschluss wurde das literaturbekannte Tetronat **13** mit LDA lithiiert (Schema 3) und mit Aldehyd **12** umgesetzt, der direkt aus dem TES-geschützten Alkohol **11** unter Swern-Oxidationsbedingungen erhalten worden war. Die Ausbeute der Kupplung variierte zwischen nur 35 und 55%, vermutlich wegen geringer Chemoselektivität bedingt durch die ungeschützte Ketogruppe in **12**. Die Reaktion konnte allerdings im Gramm-Maßstab durchgeführt werden und führte, nach Oxidation des gebildeten sekundären Alkohols, zum

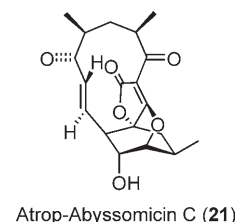
Diels-Alder-Substrat **14**. Eine eindrückliche Tandem- β -Eliminierung/Cycloaddition mit 10 Mol-% $\text{La}(\text{OTf})_3$ in Toluol bei 100°C ergab diastereoselektiv den Tricyclus **4**, wobei keine regioisomeren Cycloadditionsprodukte beobachtet wurden. Alternativ konnte die β -Eliminierung auch in einer separaten Stufe vor der Cycloaddition durchgeführt werden.

Das gebildete Cyclohexenderivat konnte mit Dimethyldioxiran regio- und diastereoselektiv zum Epoxid **15** oxidiert werden. Auf eine nucleophile Demethylierung zur Freisetzung der vinylgen Carbonsäureeinheit in der Tetronateinheit folgte eine säurekatalysierte Öffnung des Epoxids. Wegen fehlender Regioselektivität entstand eine 1:1-Mischung von Abyssomicin C (**1**) und Isoabyssomicin C, die säulenchromatographisch getrennt wurden. Das unerwünschte Isomer wäre durchaus interessant für weitere Struktur-Aktivitäts-Studien. Sorensen et al. erhielten Abyssomicin C in einer konvergenten Synthese mit 15 Stufen in der längsten linearen Sequenz in 0.9–1.7% Gesamtausbeute.

2006 beschrieben Nicolaou und Harrison eine alternative Syntheseroute, ebenfalls mit einer Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselschritt, dem sich eine Epoxidierung und eine Epoxidringöffnung zum Aufbau des Oxabicyclo[2.2.2]octangerüsts **18** anschlossen. Der gespannte 11-gliedrige Makrocyclus in **1** wurde schließlich über eine Ringschlussmetathese erhalten (Schema 4).^[5,6] Diese Route führte nicht nur zur Totalsynthese von Abyssomicin C (**1**), sondern auch zu der von Atrop-Abyssomicin C (**21**), einem Konformer

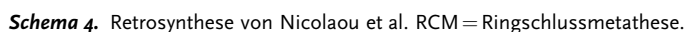


Schema 3. Synthese von Abyssomicin C (**1**) durch Sorensen et al. Reagenzien und Bedingungen: a) LDA, Toluol, -78°C , 6 min; dann Aldehyd **12**, (35–55%, d.r. 1:1); b) DMP, CH_2Cl_2 , $0 \rightarrow 23^{\circ}\text{C}$ (84%); c) $\text{La}(\text{OTf})_3$ (10 Mol-%), Toluol, 100°C (50%); d) DMDO, Aceton, $0 \rightarrow 23^{\circ}\text{C}$ (67%); e) LiCl, DMSO, 50°C (quant.); f) *p*-TsOH, LiCl, CH_3CN , 50°C , (50%). DMP = Dess-Martin-Periodinan, IMDA = intramolekulare Diels-Alder-Reaktion, DMDO = Dimethyldioxiran, TsOH = *p*-Toluol-4-sulfonsäure.



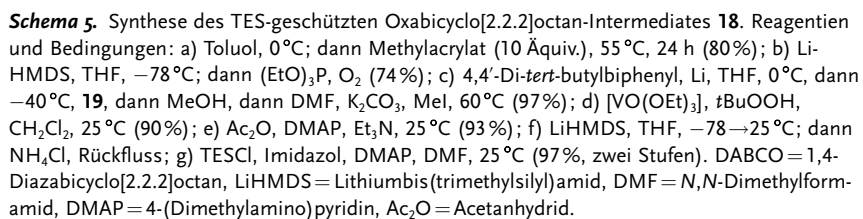
mit noch stärkerer antibiotischer Aktivität als derjenigen des Naturstoffes.

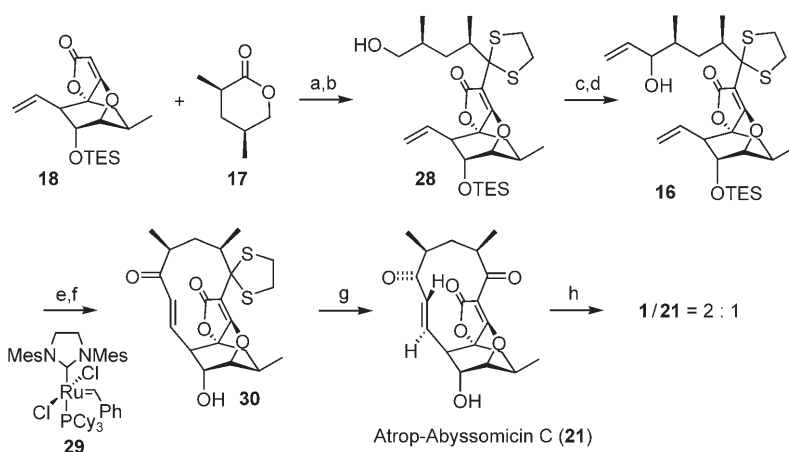
Wie schon Sorensens Synthese zeichnet sich auch Nicolaous Route durch eine hohe Konvergenz und Di-



Das gebildete Cycloadditionsprodukt wurde diastereoselektiv in α -Position zur Carbonylgruppe des γ -Lactons hydroxyliert (**25**→**19**). Auf eine redu-

Überraschenderweise ergab die Freisetzung des Ketons aus dem Thio-ketal mit PIFA ($\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$) nicht das erwartete Zielmolekül **1**, sondern das Atropisomer **21**, dessen Struktur über Röntgenstrukturanalyse bestimmt wurde (Gesamtausbeute ca. 3.4 %, längste lineare Sequenz: 16 Stufen). Beim Vergleich der Molekülstrukturen der beiden Isomere fällt auf, dass die Enon-Carbonylgruppe im Naturprodukt **1** eine mehr *transoide* (Diederwinkel $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$ 144.8°), im Atropisomer **21** hingegen eine mehr *cisoide* Konformation (Diederwinkel $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$ 26.4°) einnimmt. In **21** liegt somit eine stärkere Konjugation zwischen der Carbonylgruppe und der $\text{C}=\text{C}$ -Bindung vor, was zu einem besseren Michael-Acceptor-system und einer höheren antibiotischen Aktivität führt (erste Untersuchungen der minimalen Hemmkonzentration





Scheme 6. Abschluss der Totalsynthese von Atrop-Abyssomicin C (**21**) und Abyssomicin (**1**). Reagentien und Bedingungen: a) *t*BuLi, THF, -78°C ; dann **17**, 10 min; b) 1,2-Ethandithiol, CH_2Cl_2 , -78°C ; dann TMSOTf; dann 1 N wässr. HCl, $-78 \rightarrow 25^{\circ}\text{C}$, 75 %, zwei Stufen; c) IBX, DMSO, 25°C ; d) VinylMgCl, THF, -78°C , 65 %, zwei Stufen; e) **29**, CH_2Cl_2 (0.002 M), Rückfluss, 85 %; f) IBX, DMSO, 25°C , 50 %; g) $\text{PhI}(\text{OTFA})_2$, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (5:1), 50 %; h) CDCl_3 , IBX = *o*-Iodoxybenzoesäure, Cy = Cyclohexyl, Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl, TFA = Trifluoracetyl.

gegen MRSA (methicillinresistenter *Staphylococcus aureus*): **1**: $5.2 \mu\text{g mL}^{-1}$, **21**: $3.5 \mu\text{g mL}^{-1}$). Dies stützt die Hypothese von Süssmuth et al. über den Wirkmechanismus. Die Verbindung wurde schließlich unter milden sauren Bedingungen (nicht stabilisiertes CDCl_3) zu einer 2:1-Mischung von **1** und **21** umgesetzt und säulenchromatographisch getrennt.

Beide Synthesen illustrieren das Potenzial der Diels-Alder-Reaktion, sei sie intramolekular unter Bildung eines gespannten Makrocyclus oder sei sie intermolekular über einen Lewis-Säure-

Templat-Übergangszustand. Beide Routen scheinen geeignet zur Synthese weiterer Analoga von **1** für weitere Struktur-Aktivitäts-Studien. Es wird spannend sein zu sehen, ob Süssmuths Hypothese bestätigt werden kann und welche Antibiotika schließlich aus diesen Studien hervorgehen werden.

Online veröffentlicht am 14. August 2006

[1] a) B. Bister, D. Bischoff, M. Ströbele, J. Riedlinger, A. Reicke, F. Wolter, A. T. Bull, H. Zähner, H.-P. Fiedler, R. D.

Süssmuth, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2628; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2574; b) J. Riedlinger, A. Reicke, H. Zähner, B. Krümer, A. T. Bull, L. A. Maldonado, A. C. Ward, M. Goodfellow, B. Bister, D. Bischoff, R. D. Süssmuth, H.-P. Fiedler, *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 271.

[2] C. W. Zapf, B. A. Harrison, C. Drahl, E. J. Sørensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6691; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6533.

[3] Für weitere Diels-Alder-Makrocyclisierungen siehe: a) E. J. Corey, M. Petrzilka, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2537; b) G. Stork, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5510; c) H. Dyke, P. G. Steel, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 525; d) K. Takeda, Y. Igarashi, K. Okazaki, E. Yoshii, K. Yamaguchi, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3431; e) J. A. McCauley, K. Nagasawa, P. A. Lander, S. G. Mischke, M. A. Semones, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7647; f) F. Matsura, R. Peters, M. Anada, S. S. Harried, J. Hao, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7463.

[4] M. Lautens, J. T. Colucci, S. Hiebert, N. D. Smith, G. Bouchain, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1879.

[5] K. C. Nicolaou, S. T. Harrison, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3334; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3256.

[6] Für weitere Synthesestudien siehe: a) J.-P. Rath, S. Kinast, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3089; b) B. B. Snider, Y. Zou, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4939; c) A. L. Zografos, A. Yiotakis, D. Georgiadis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4515; d) J.-P. Rath, M. Eipert, S. Kinast, M. E. Maier, *Synlett* **2005**, 314; e) E. A. Couladouros, E. A. Bouzas, A. D. Magos, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5272.

[7] D. E. Ward, M. S. Abaee, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3937.