

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-

zum Chorismat und *p*-Aminobenzoësäure (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 -ungeättigtes 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.

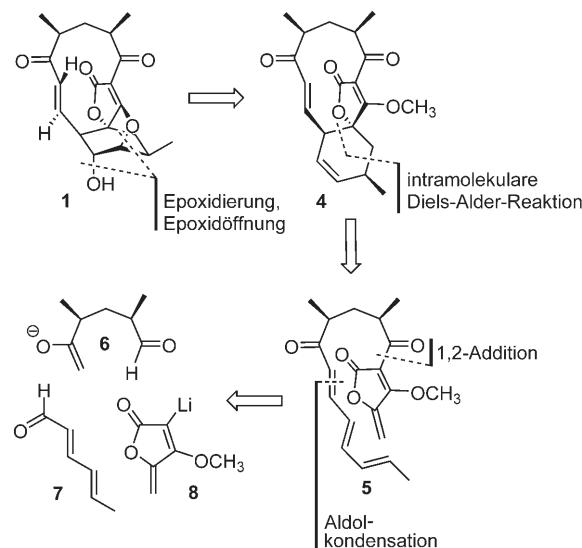
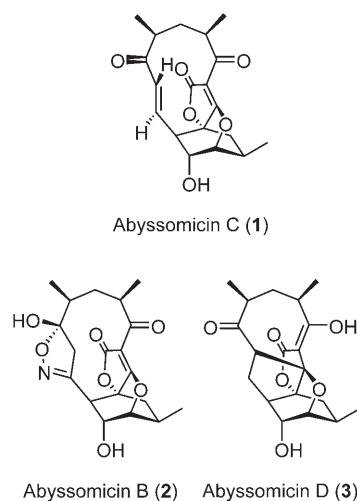
kum, das Gram-positive Bakterien hemmt. Es wurde zusammen mit den zwei strukturell verwandten, nicht antibiotisch wirksamen Verbindungen Abyssomicin B (**2**) und D (**3**) aus dem Actinomycetenstamm *Verrucosipora* AB 18-032 aus einer Sedimentprobe isoliert, die aus dem Japanischen Meer in fast 300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

1 blockiert die bakterielle Biosynthese von Tetrahydrofolat auf der Stufe

der-Reaktion als Schlüsselschritt zum Aufbau des Oxabicyclo[2.2.2]octanringes 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-Intermediate **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 Syntheseäquivalents von Enolat **6** und dem kommerziell erhältlichen *trans,trans*-2,4-Hexadienal **7**, gefolgt von einer Additio-

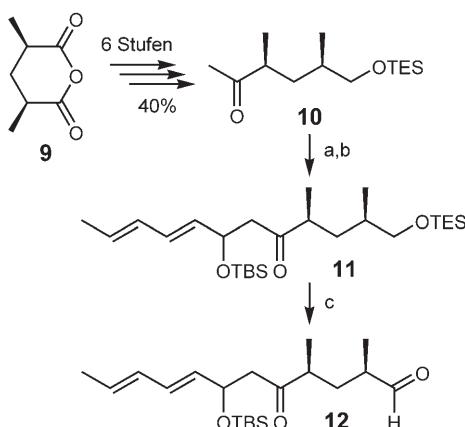


Schema 1. Retrosynthese von Sorensen et al.

[*] Prof. Dr. R. Peters, D. F. Fischer
Laboratorium für Organische Chemie
ETH Zürich
Wolfgang-Pauli-Strasse 10, Hönggerberg
HCl 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 Tetonats **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) (COCl)₂, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , $-40 \rightarrow -78^{\circ}\text{C}$ (60–70 %). TES = Triethylsilyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Tf = Trifluoromethanesulfonyl, DMSO = Dimethylsulfoxide, LDA = Lithiumdiisopropylamide.

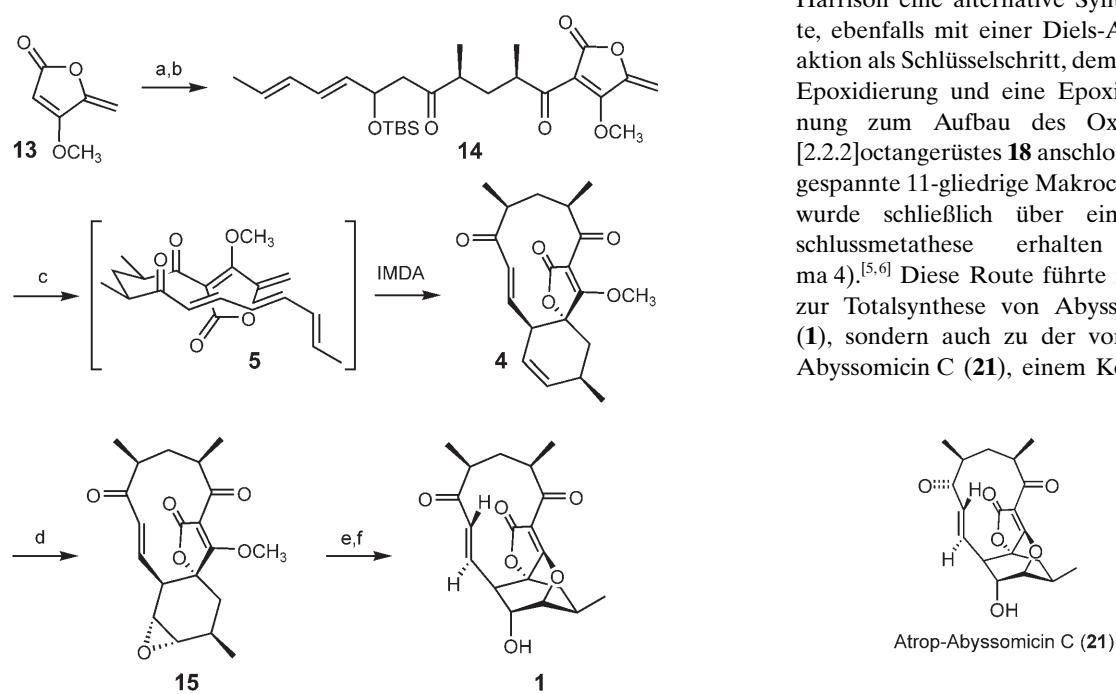
von 40 % über eine enzymatische Desymmetrisierung nach Lautens et al.^[4] als Schlüsselschritt erhalten. Das kinetisch gebildete Enolat von **10** wurde in exzellenter Ausbeute mit Dienal **7** gekuppelt, wobei eine 1:1-Diastereomeremischung des sekundären Alkohols entstand, der als TBS-Ether geschützt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

Im Anschluss wurde das literaturbekannte Tetonat **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 regiosomeren 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 vinylogen Carbonsäureeinheit in der Tetroxateinheit 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.

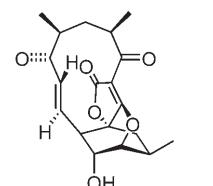
2006 beschrieben Nicolaou und Harrison eine alternative Syntheseroute, ebenfalls mit einer Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselschritt, dem sich eine Epoxidierung und eine Epoxidringöffnung zum Aufbau des Oxabicyclo-[2.2.2]octangerüsts **18** anschlossen. Der gespannte 11-gliedrige Makrocyclus in **1** 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



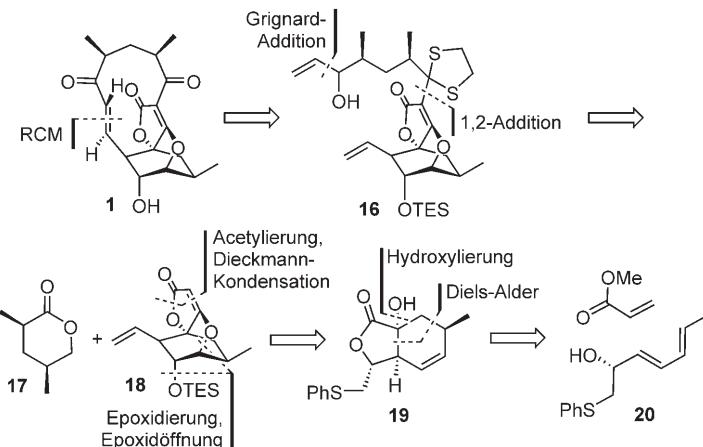
Schema 3. Synthese von Abyssomicin C (**1**) durch Sorensen et al. Reagenzien und Bedingungen: a) LDA, Toluol, -78°C , 6 min; dann Aldehyd **12**, (35–55 %, d.r. 1:1); b) DMP, CH_2Cl_2 , $0 \rightarrow 23^{\circ}\text{C}$ (84 %); c) $\text{La}(\text{OTf})_3$ (10 Mol-%), Toluol, 100°C (50 %); d) DMDO, 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 = 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-



Atrop-Abyssomicin C (**21**)



Schema 4. Retrosynthese von Nicolaou et al. RCM = Ringschlussmetathese.

versität aus, was die Möglichkeit zur Synthese neuer Derivate für Struktur-Aktivitäts-Studien eröffnet. Hydroxydien **20** wurde in zwei Stufen ausgehend vom literaturbekannten Weinreb-Amid **22** erzeugt und in einer bemerkenswerten Diels-Alder-Reaktion mit einem Überschuss Methylacrylat basierend auf einer Vorschrift von Ward und Abaei umgesetzt (Schema 5).^[7] Ein Äquivalent **20** wurde mit drei Äquivalenten des achiralen Liganden **23** und vier Äquivalenten MeMgBr in Toluol bei 0 °C gemischt, gefolgt von zehn Äquivalen-

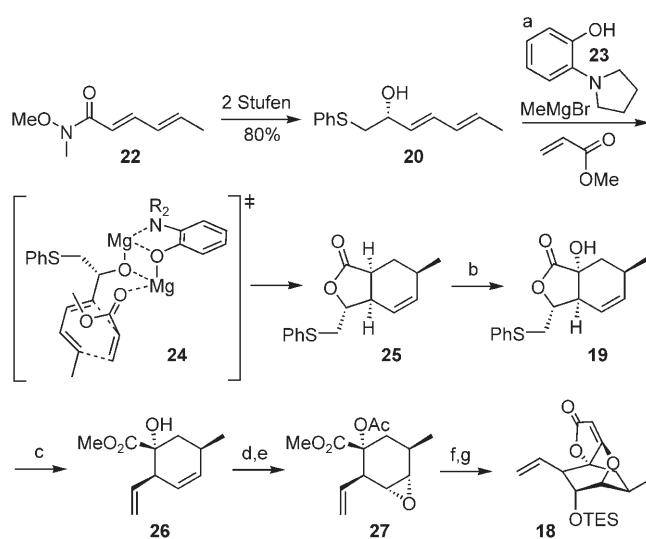
ten Methylacrylat. Erhitzen dieses Gemisches auf 55 °C für 24 h ergab Cycloaddukt **25** als ein einzelnes Diastereomer in 80 % Ausbeute, wahrscheinlich über den Übergangszustand **24** mit der Lewis-Säure als Templat. Neue Anwendungen dieser Reaktion in der asymmetrischen Katalyse unter Einsatz enantiomerenreiner Liganden sind zu erwarten.

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

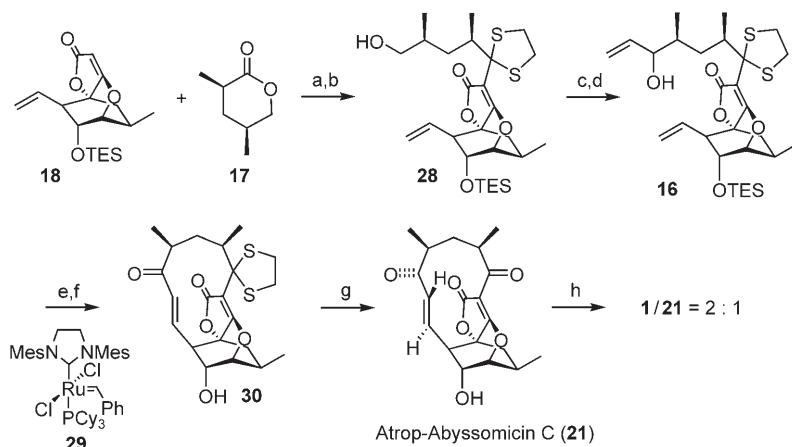
tive Eliminierung von PhSH folgte eine $[\text{VO}(\text{OEt})_3]$ -vermittelte Epoxidierung mit $t\text{BuOOH}$, wobei die Reaktion regio- und diastereoselektiv ausschließlich an der Unterseite des Moleküls stattfand; schließlich wurde die tertiäre OH-Gruppe acetyliert (**19** → **26** → **27**). In einer eleganten Reaktionsfolge wurde die Acetylgruppe dann deprotoniert, was zu einer Claisen-Dieckmann-Cyclisierung führte; die anschließende Behandlung mit wässriger Ammoniumchloridlösung und Siedehitze führte über die Öffnung des Epoxids in nahezu quantitativer Ausbeute zum tricyclischen Gerüst. Silylierung unter Standardbedingungen, Lithiierung des so erhaltenen **18** mit $t\text{BuLi}$ bei –78 °C und Umsetzung mit dem enantiomerenangereicherten Lacton **17** ergab ein Lactol, das direkt mit 1,2-Ethandithiol in 75 % Gesamtausbeute in das Thioketal **28** überführt wurde (Schema 6).

Die chemoselektive Oxidation der primären Hydroxygruppe mit IBX (*o*-Iodoxybenzoësäure), gefolgt vom nukleophilen Angriff von Vinylmagnesiumchlorid an den gebildeten Aldehyd, ergab eine ca. 3:2-Mischung zweier diastereomerer Allylalkohole **16**. Der Makrocyclus wurde über eine Ringschlussmetathese mit Grubbs-II-Katalysator (**29**) gebildet. Eine zweite Oxidation mit IBX überführte die diastereomeren Allylalkohole in ein einziges Hydroxyenon **30**, das relativ zur neuen Doppelbindung *trans*-konfiguriert war.

Überraschenderweise ergab die Freisetzung des Ketons aus dem Thioketal 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 *transoid* (Diederwinkel $\text{O}=\text{C}=\text{C}=144.8^\circ$), im Atropisomer **21** hingegen eine mehr *cisoid* Konformation (Diederwinkel $\text{O}=\text{C}=\text{C}=26.4^\circ$) einnimmt. In **21** liegt somit eine stärkere Konjugation zwischen der Carbonylgruppe und der C=C-Bindung vor, was zu einem besseren Michael-Acceptor-System und einer höheren antibiotischen Aktivität führt (erste Untersuchungen der minimalen Hemmkonzentration



Schema 5. Synthese des TES-geschützten Oxabicyclo[2.2.2]octan-Intermediates **18**. Reagenzien und Bedingungen: a) Toluol, 0 °C; dann Methylacrylat (10 Äquiv.), 55 °C, 24 h (80 %); b) Li-HMDS, THF, –78 °C; dann $(\text{EtO})_3\text{P}$, O_2 (74 %); c) 4,4'-Di-*tert*-butylbiphenyl, Li, THF, 0 °C, dann –40 °C, **19**, dann MeOH, dann DMF, K_2CO_3 , Mel, 60 °C (97 %); d) $[\text{VO}(\text{OEt})_3]$, $t\text{BuOOH}$, CH_2Cl_2 , 25 °C (90 %); e) Ac_2O , DMAP, Et_3N , 25 °C (93 %); f) LiHMDS, THF, –78–25 °C; dann NH_4Cl , Rückfluss; g) TESCl, Imidazol, DMAP, DMF, 25 °C (97 %, zwei Stufen). DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan, LiHMDS = Lithiumbis(trimethylsilyl)amid, DMF = *N,N*-Dimethylformamid, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin, Ac_2O = Acetanhydrid.



Schema 6. Abschluss der Totalsynthese von Atrop-Abyssomicin C (**21**) und Abyssomicin (**1**). Reagentien und Bedingungen: a) tBuLi, THF, -78°C ; dann **17**, 10 min; b) 1,2-Ethandithiol, CH_2Cl_2 , -78°C ; dann TMSOTf; dann 1 N wässr. HCl, $-78\rightarrow25^{\circ}\text{C}$, 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) PhI(OTFA)₂, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (5:1), 50%; h) CDCl_3 , IBX = o-Iodoxybenzoësäure, 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 Süßsmuth 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 Süßsmuths 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.

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

- [2] C. W. Zapf, B. A. Harrison, C. Drahl, E. J. Sorensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6691; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6533.
 [3] Für weitere Diels-Alder-Makrocyclisierungen siehe: a) E. J. Corey, M. Petrzelik, *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. Zografas, 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.