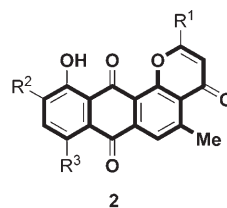
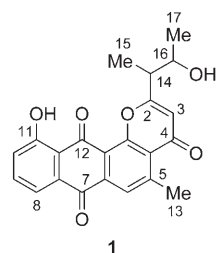


DOI: 10.1002/ange.200601992

Enantioselektive Totalsynthese und Strukturaufklärung des antiherpetischen Anthrapyran-Antibiotikums AH-1763 IIa***Lutz F. Tietze,* Kersten M. Gericke und Ramakrishna Reddy Singidi***Professor Siegfried Blechert zum 60. Geburtstag gewidmet*

Das Antibiotikum AH-1763 IIa (**1**), das 1997 von Uyeda et al.^[1] aus der Kulturbühe eines *Streptomyces-cyaneus*-Stammes isoliert wurde, enthält wie bekannte Verbindungen aus der Reihe der Pluramycine^[2] einen 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyran-4,7,12-trion-Grundkörper (**2**) als charakteristische Struktureinheit (Abbildung 1). Die zumeist aus terrestrischen *Streptomyces*-sp.-Stämmen gewonnenen Pluramycine wurden 1956 erstmals von Umezawa et al.^[3] beschrieben und zeigen durch die spezifische DNA-Alkylierung an der N-7-Position der Guanin-Base eine bemerkenswerte Wirkung gegen



R¹ = Alkyl, Alkenyl, Hydroxyalkyl, Epoxyalkyl etc.

R², R³ = Aminozucker, H

Abbildung 1. Postulierte Konstitution des Antibiotikums AH-1763 IIa (**1**) ohne Angabe der relativen und absoluten Konfiguration und Struktur bedeutsamer 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyran-4,7,12-trion-Naturstoffe (**2**).

[*] Prof. Dr. L. F. Tietze, Dr. K. M. Gericke, Dr. R. R. Singidi
Institut für Organische und Biomolekulare Chemie
Georg-August-Universität Göttingen
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
Fax: (+49) 551-399-476
E-Mail: ltietze@gwdg.de

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG; SFB 416) sowie dem Fonds der Chemischen Industrie für die großzügige finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. R.R.S. dankt der Alexander von Humboldt-Stiftung für ein Postdoktorandenstipendium.



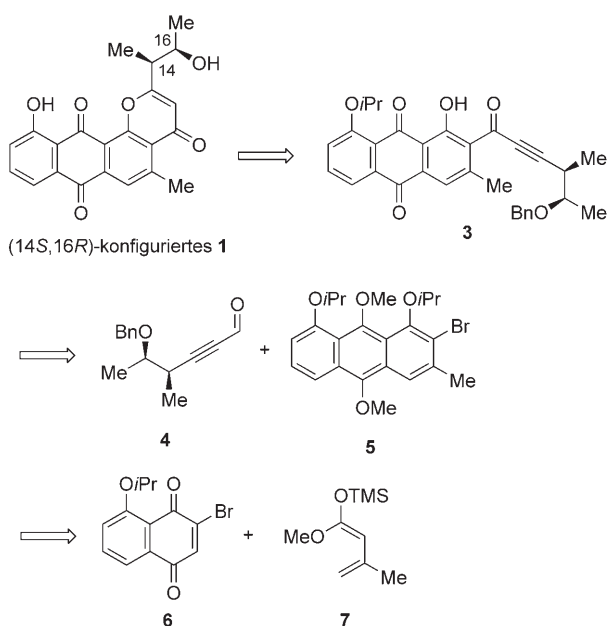
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag (die Syntheseverfahren für **1** und sein Diastereomer **28**) sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Krebs. Bei **1**, das eine beachtliche Hemmwirkung gegen Gram-positive Bakterien wie *Bacillus subtilis* oder *Staphylococcus aureus*^[1] und eine unter den Anthrapyran-Naturstoffen bislang einzigartige, ausgeprägte Antiherpes-Wirkung ($EC_{50} = 2.1 \mu\text{g mL}^{-1}$ gegen HSV-1)^[1,4] aufweist, fehlen die für die Pluramycin-Antibiotika typischen, an C-8 und C-10 befindlichen Aminozuckereinheiten.

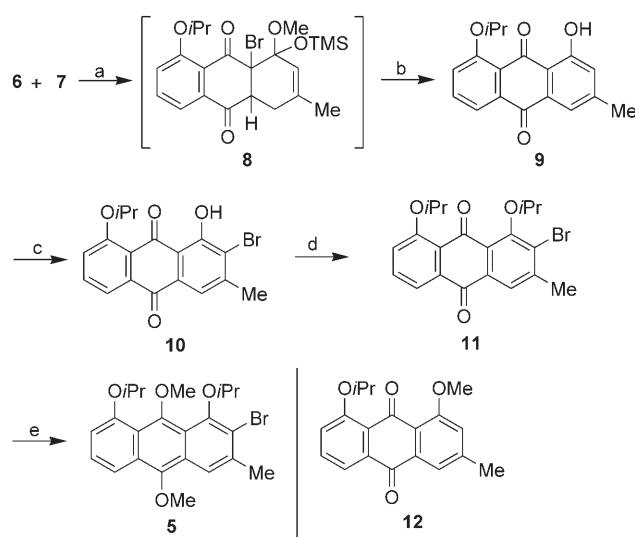
Hauser,^[5a,b] Uno,^[5c,d] Krohn,^[5e] McDonald et al.^[5f] haben bereits Synthesen von Anthrapyran-Antibiotika beschrieben, allerdings fehlte bisher ein allgemein anwendbares Synthesekonzept. So war unter anderem die Einführung von komplexen Seitenketten mit stereogenen Zentren ein bislang ungelöstes Problem.

Hier beschreiben wir die enantioselektive Totalsynthese der enantiomerenreinen diastereomeren Antibiotika (14*S*,16*R*)- und (14*R*,16*R*)-AH-1763 IIa (**1** bzw. **28**). Unsere Untersuchungen ermöglichten nicht nur die Bestimmung der zuvor unbekannten relativen und absoluten Konfiguration des Naturstoffes, sondern lieferten auch einen vielseitigen Zugang zur Klasse der Anthrapyran-Antibiotika. Die Retrosynthese von (14*S*,16*R*)-AH-1763 IIa (**1**) führt zum Alkinon **3**, das durch eine intramolekulare 6-*endo*-dig-Cyclisierung den Aufbau des Pyrons in **1** ermöglichen sollte; es war geplant, **3** durch Addition einer aus dem Bromdimethoxyanthracen **5** hervorgegangenen Organolithium-Spezies an den Propargylaldehyd **4** herzustellen (Schema 1). Für den Aufbau der stereogenen Zentren des Propargylaldehyds **4** sollte eine Aldolreaktion nach Evans et al.^[6] und zur Synthese des Tricyclus **5** eine Diels-Alder-Reaktion von **6** mit **7** dienen.

Die Diels-Alder-Reaktion von **6**^[7] mit **7**^[8] in Benzol ergab zunächst das primäre Cycloaddukt **8**. Dieses wurde ohne weitere Reinigung unter Verwendung von Kieselgel als milder Säure zum thermodynamisch stabileren Anthrachinon-Derivat **9** umgesetzt, einer vielseitigen Ausgangsverbindung zur Herstellung von natürlichen Anthrachinon-Antibiotika (Schema 2). Das Bromatom in der Dienophileinheit



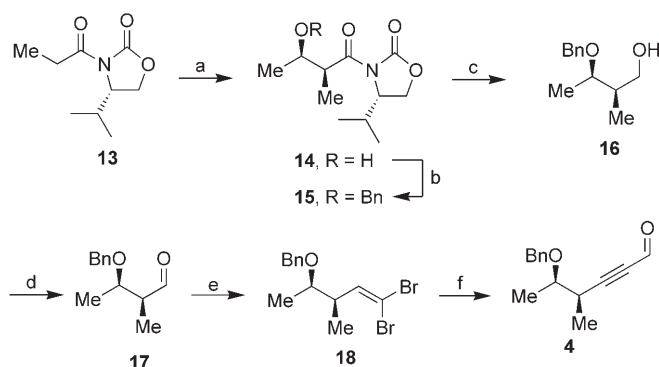
Schema 1. Retrosynthese von (14*S*,16*R*)-AH-1763 IIa (**1**). Bn = Benzyl, TMS = Trimethylsilyl.



Schema 2. a) Benzol, RT, 6 h; b) SiO₂, CH₂Cl₂, RT, 24 h, 94 % (2 Stufen); c) NBS, kat. *i*Pr₂NH, CH₂Cl₂, RT, 12 h, 97%; d) Cs₂CO₃, *i*PrI, Aceton/DMF (3:1), Rückfluss, 12 h, 94%; e) Na₂S₂O₄, TBABr, KOH, H₂O, DMSO, THF, RT, 4 h, 98 %. NBS = *N*-Bromsuccinimid, TBABr = Tetrabutylammoniumbromid, DMSO = Dimethylsulfat.

ermöglichte hierbei die Regiokontrolle der Diels-Alder-Reaktion.^[9] Unsere Methode erwies sich als leicht durchführbar und ergab zudem deutlich höhere Ausbeuten (94 %) als die Synthese von **9** nach Brassard und Savard.^[8] Die Bildung des *O*-Methyl-Ethers **12**, der bei der Synthese nach Brassard^[8] in erheblicher Menge als Nebenkomponente entsteht und nicht weiter verwendet werden kann (siehe auch Lit. [5e]), ließ sich dabei vollständig verhindern. Durch den ausgeprägten *ortho*-dirigierenden Effekt der Hydroxygruppe war anschließend die regioselektive Bromierung von **9** möglich. So wurde unter Einsatz von NBS in Dichlormethan und in Gegenwart einer katalytischen Menge eines sekundären Amins^[10] nach säulenchromatographischer Reinigung das gewünschte monobromierte Anthrachinon **10** in nahezu quantitativer Ausbeute (97 %) erhalten. Die korrekte Regioselektivität der Bromierung und der Diels-Alder-Reaktion konnte zweifelsfrei anhand eines HMBC-¹H-NMR-Experimentes aufgeklärt werden. Zur Fertigstellung von **5** mussten sowohl die Hydroxygruppe als auch die Chinoneinheit geschützt werden. Im Sinne einer orthogonalen Schutzgruppenstrategie wurde hierzu die Hydroxygruppe des Bromanthrachinons **10** durch Umsetzung mit *i*PrI und Cs₂CO₃ in einer Mischung aus Aceton und *N,N*-Dimethylformamid^[11] als Isopropylether in 94 % Ausbeute geschützt. Die abschließende reduktive Methylierung^[12] der Chinoneinheit in **11** gelang unter Verwendung von wässriger Natriumdithionit-Lösung, was zunächst das luftempfindliche Hydrochinon lieferte. Dieses konnte schließlich durch direkte Umsetzung mit KOH und Dimethylsulfat in einer exzellenten Gesamtausbeute von 98 % in das Bromdimethoxyanthracen **5** überführt werden.

Zum Aufbau der Seitenketteneinheit wurde das Aldolprodukt **14**^[13] benötigt, das ausgehend von **13** über einen literaturbekannten Syntheseweg^[14] erhalten wurde; die anschließende Umsetzung mit Benzyltrichloracetimidat^[15] lieferte den Benzylether **15** (Schema 3). Die reduktive Abspal-

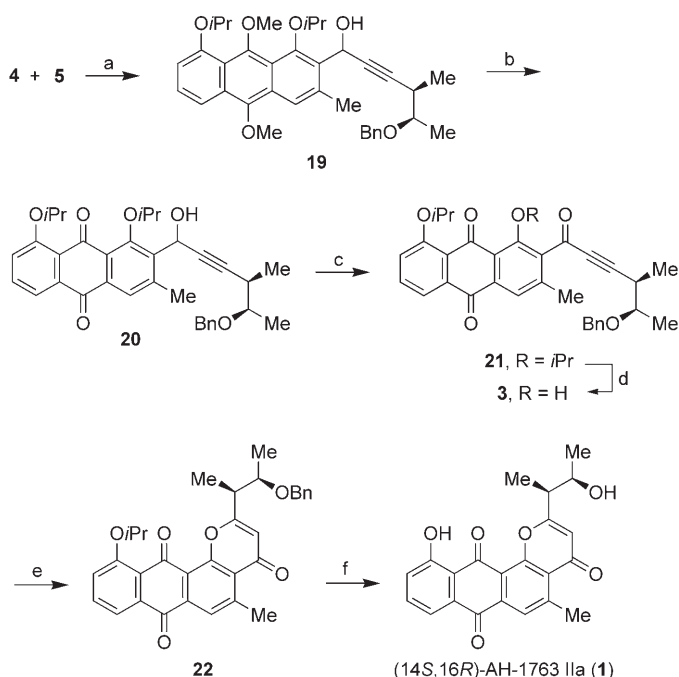


Schema 3. a) 1. $n\text{Bu}_2\text{BOTf}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , -3°C , 1 h; 2. Acetaldehyd, $-78 \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 4.5 h; 3. Phosphatpuffer, MeOH , H_2O_2 (30 %), 0°C , 45 min, 87 %; b) Benzyltrichloracetimidat, kat. TfOH , Cyclohexan/ CH_2Cl_2 (2:1), RT, 1 h, 85 %; c) LiBH_4 , Et_2O , 0°C , 4 h, 92 %; d) IBX , CH_2Cl_2 , DMSO , RT, 2 h, 95 %; e) PPh_3 , CBr_4 , Zn , CH_2Cl_2 , RT, 12 h, 90 %; f) $n\text{BuLi}$, THF , DMF , $-78 \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 4 h, 90 %. TfOH = Trifluormethansulfonsäure, IBX = 2-Iodoxybenzoesäure, DMSO = Dimethylsulfoxid.

tung des chiralen Auxiliars unter Bildung des primären Alkohols **16** gelang unter Verwendung von LiBH_4 in wässrigem Diethylether^[16] in 92 % Ausbeute. **16** wurde durch milde Oxidation unter Verwendung von IBX ^[17] in sehr guter Ausbeute von 95 % zum Aldehyd **17** umgesetzt, der nach anschließender Corey-Fuchs-Homologisierung^[18] das Vinylidibromid **18** in 90 % Ausbeute lieferte. Umsetzung von **18** mit $n\text{BuLi}$ und nachfolgende Formylierung mit N,N -Dimethylformamid^[19] ergab schließlich mit 99 % *ee* und einer Diastereoselektivität von $>99:1$ den Propargylaldehyd **4** in 90 % Ausbeute.

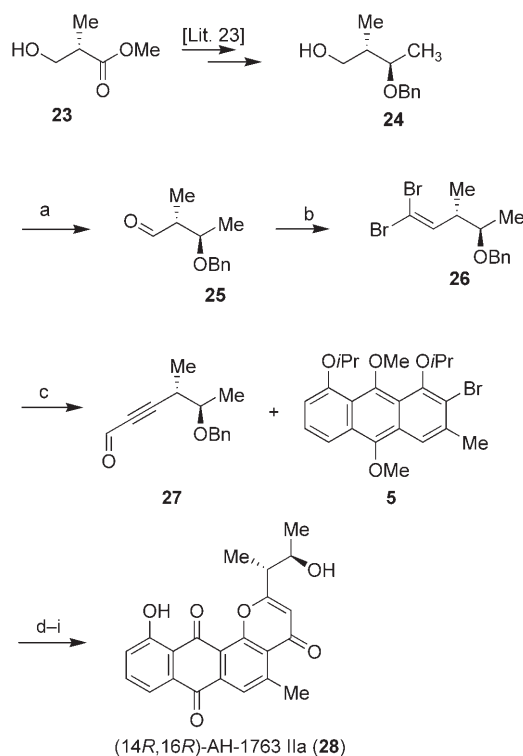
Zur Kupplung des Aldehyds **4** mit dem Bromdimethoxyanthracen **5** wurde zunächst **5** durch Brom-Lithium-Austausch mit $n\text{BuLi}$ bei tiefer Temperatur in das Lithium-Derivat überführt, das anschließend mit **4** zum Alkohol **19** in Form einer 1:1-Mischung der beiden möglichen Diastereomere in 75 % Ausbeute reagierte (Schema 4). Die Ausbeuten waren am höchsten, wenn der Aldehyd hierbei direkt nach Bildung der Organolithiumverbindung zügig zugegeben wurde. Durch oxidative Demethylierung des Anthracen-Derivates **19** mit $\text{Ag}^{\text{I}}\text{O}/\text{HNO}_3$ ^[20] wurde in 90 % Ausbeute das Anthrachinon-Derivat **20** erhalten, das nach IBX -Oxidation^[17] das Alkinon **21** in 97 % Ausbeute lieferte. Es wurde zunächst angenommen, dass die Entschützung der phenolischen Hydroxygruppe an C-12b und die geplante 6-*endo*-dig-Cyclisierung unter sauren Bedingungen in einem Schritt erzielt werden könnten. Die Reaktion von **21** in Essigsäure und einer katalytischen Menge an konzentrierter Schwefelsäure bei 50°C führte allerdings nur zu einer Spaltung des Isopropylethers an C-12b, was wahrscheinlich auf dessen Aktivierung durch die beiden benachbarten Carbonylgruppen zurückzuführen ist.^[21] Sowohl höhere Temperaturen als auch längere Reaktionszeiten resultierten nur in der unerwünschten Eliminierung der Benzyloxygruppe in der Seitenkette. Schließlich gelang die Bildung des Pyron-Ringes jedoch unter basischen Bedingungen. So ergab die Reaktion von **3** mit Cs_2CO_3 in Aceton den Tetracyclus **22** in 71 % Ausbeute.^[22] Zum Abschluss der Synthese von (14*S*,16*R*)-AH-1763 IIa (**1**)

wurden die Isopropyl- und die Benzyl-Schutzgruppe unter Verwendung von TiCl_4 in CH_2Cl_2 bei -78°C und anschließendem langsamem Erwärmen auf 0°C abgespalten (Ausbeute an **1**: 90 %).^[10d]



Schema 4. a) $n\text{BuLi}$, THF , -78°C , 10 min, 75 %; b) $\text{Ag}^{\text{I}}\text{O}$, Dioxan, 4 N HNO_3 , RT, 30 min, 90 %; c) IBX , CH_2Cl_2 , DMSO , RT, 5 h, 97 %; d) AcOH , kat. H_2SO_4 , 60°C , 10 min, 88 %; e) Cs_2CO_3 , Aceton, RT, 30 min, 71 %; f) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 4 h, 90 %.

Das ^1H -NMR-Spektrum von synthetischem **1** war sowohl hinsichtlich der chemischen Verschiebungen als auch in Hinblick auf die Kopplungskonstanten identisch mit demjenigen des von Uyeda et al. isolierten Naturstoffes.^[1] Auch in den ^{13}C -NMR-Spektren wichen die Signale nur geringfügig um 0.1 ppm oder weniger voneinander ab. Der von uns gemessene optische Drehwert unterschied sich jedoch mit $[\alpha]_{\text{D}} = -28.6$ ($c = 0.1$, CHCl_3) deutlich vom publizierten Wert für den Naturstoff von $[\alpha]_{\text{D}} = +6.6$ ($c = 0.1$, CHCl_3).^[1] Aus diesem Grund beschlossen wir für einen Vergleich der analytischen Daten, auch das Diastereomer (14*R*,16*R*)-AH-1763 IIa (**28**) zu synthetisieren. Dieses wurde ausgehend von Bromdimethoxyanthracen **5** und Propargylaldehyd **27** über die in der Synthese von **1** bereits etablierte Route hergestellt. Die Synthese des Aldehyds **27** wurde dabei durch Umsetzung des kommerziell erhältlichen Esters **23** zum primären Alkohol **24** nach einer literaturbekannten Methode eingeleitet (Schema 5).^[23] Die IBX -vermittelte^[17] Oxidation des primären Alkohols **24** und nachfolgende Umsetzung mit dem Corey-Fuchs-Reagens lieferten das Dibromalken **26**,^[18] das durch Umsetzung mit $n\text{BuLi}$ und N,N -Dimethylformamid^[19] in den Propargylaldehyd **27** überführt werden konnte. Die Reaktion von **27** mit **5** unter Einhaltung der bereits bei der Synthese von **1** optimierten Bedingungen ergab schließlich das gewünschte Diastereomer **28**.



Schema 5. a) IBX, CH₂Cl₂, DMSO, RT, 2 h, 93%; b) PPh₃, CBr₄, Zn, CH₂Cl₂, RT, 12 h, 92%; c) *n*BuLi, THF, DMF, −78→0°C, 4 h, 88%; d) *n*BuLi, THF, −78°C, 10 min, 72%; e) Ag⁺O, Dioxan, 4 N HNO₃, RT, 30 min, 90%; f) IBX, CH₂Cl₂, DMSO, RT, 5 h, 97%; g) AcOH, kat. H₂SO₄, 60°C, 10 min, 86%; h) Cs₂CO₃, Aceton, RT, 30 min, 70%; i) TiCl₄, CH₂Cl₂, −78→0°C, 4 h, 90%.

Der Vergleich der Daten aus den ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopischen Untersuchungen zeigte deutlich, dass es sich bei dem synthetisierten **28** und dem isolierten **1** nicht um Enantiomere, sondern um Diastereomere handelt. 14-H und 16-H in **28** zeigen Signale bei $\delta = 2.78$ und $\delta = 4.17$ ppm mit einer Kopplungskonstanten von $J_{H14/H16} = 8.3$ Hz, wohingegen die entsprechenden Signale der H-Atome des isolierten AH-1763 IIa bei $\delta = 2.88$ und $\delta = 4.32$ ppm mit $J_{H14/H16} = 3.3$ Hz zu beobachten sind. Aus den Daten geht hervor, dass die relative Konfiguration des synthetischen (14*S*,16*R*)-konfigurierten **1** mit der von natürlichem AH-1763 IIa (**1**) übereinstimmt. Die $[\alpha]_D$ -Werte der beiden Verbindungen haben jedoch unterschiedliche Vorzeichen. Wir nehmen daher an, dass der isolierte Naturstoff mit 14*R*,16*S* die entgegengesetzte absolute Konfiguration hat, auch wenn der Betrag des von uns gemessenen Wertes höher ist als der des publizierten. Ein direkter Vergleich der Verbindungen war mangels natürlichen Materials nicht möglich.

Mit der hier beschriebenen, neuen und allgemein anwendbaren Synthesestrategie zum Aufbau der Anthrapyran-Antibiotika sind uns die erste enantioselektive Totalsynthese von (14*S*,16*R*)-AH-1763 IIa (**1**) sowie die Aufklärung der relativen und absoluten Konfiguration des Naturstoffes gelungen.

Eingegangen am 19. Mai 2006

Online veröffentlicht am 29. September 2006

Stichwörter: Alkine · Antibiotika · Cycloadditionen · Naturstoffe · Totalsynthesen

- [1] M. Uyeda, K. Yokomizo, A. Ito, K. Nakayama, H. Watanabe, Y. Kido, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 828–832.
- [2] a) K. Eckardt in *Quinones and Other Carbocyclic Antitumor Antibiotics in Antitumor Compounds of Natural Origin: Chemistry and Biology*, Vol. II (Hrsg.: A. Aszalos), CRC, Boca Raoton, **1981**; b) „The Antibiotics of the Pluramycin Group (4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyran Antibiotics)“: U. Séquin in *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, Vol. 50 (Hrsg.: L. Zechmeister), Springer, Wien, **1986**, S. 58–122.
- [3] T. Maeda, T. Takeuchi, K. Nitta, K. Yagishita, R. Utahara, T. Osato, M. Ueda, S. Kondo, Y. Okami, H. Umezawa, *J. Antibiot. Ser. A* **1956**, *9*, 75–81.
- [4] a) T. Takeuchi, K. Nitta, H. Umezawa, *J. Antibiot.* **1956**, *9*, 22–30; b) N. Abe, Y. Nakatika, T. Nakamura, N. Enoki, H. Uchida, M. Munekata, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1530–1535.
- [5] a) F. M. Hauser, R. P. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1628–1629; b) F. M. Hauser, R. P. Rhee, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3061–3068; c) H. Uno, K. Sakamoto, E. Honda, N. Ono, *Chem. Commun.* **1999**, 1005–1006; d) H. Uno, K. Sakamoto, E. Honda, K. Fukuhara, N. Ono, J. Tanaka, M. Sakanaka, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 229–238; e) K. Krohn, J. Vitz, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 209–219; f) Z. Fei, F. E. McDonald, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3617–3620.
- [6] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.
- [7] Die Ausbeute bei der Synthese von Juglon konnte durch Verwendung einer frischen Charge von 1,5-Dihydroxynaphthalin und frisch umkristallisiertem Kupfer(I)-chlorid von 34 auf 55 % verbessert werden. a) T. Takeya, M. Kajiyama, C. Nakumara, S. Tobinaga, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 209–219; b) A. S. Wheeler, B. Naiman, *J. Am. Chem. Soc.* **1922**, *44*, 2331–2334; c) R. H. Thomson, *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 377–383; d) R. L. Hannan, R. B. Barber, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2153–2158; e) L. F. Tietze, C. Güntner, K. M. Gericke, I. Schuberth, G. Bunkoczi, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2459–2467.
- [8] J. Savard, P. Brassard, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3455–3464.
- [9] J. R. Grunwell, A. Karipides, C. T. Wigal, S. W. Heinzman, J. Parlow, J. A. Surso, L. Clayton, F. J. Fleitz, M. Daffner, J. E. Stevens, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 91–95.
- [10] a) S. Fujisaki, H. Eguchi, A. Omura, A. Okamoto, A. Nishida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 1576–1579; b) K. Krohn, S. Bernhard, U. Floerke, N. Hayat, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3218–3222; c) K. C. Nicolaou, D. Gray, J. Tae, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3791–3795; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3679–3683; d) G. Bringmann, D. Menche, J. Kraus, J. Mühlbacher, K. Peters, E.-M. Peters, R. Brun, M. Bezabih, B. M. Abegaz, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5595–5610.
- [11] R. T. Winters, A. D. Sercel, H. D. Showalter, *Synthesis* **1988**, 712–714.
- [12] P. Allevi, M. Anastasia, S. Bingham, P. Ciuffreda, A. Pierangela, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, *3*, 575–582.
- [13] a) D. A. Evans, M. D. Ennis, T. Le, N. Mandel, G. Mandel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1154–1156; b) T. Nakata, S. Nagao, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6465–6468; c) T. Berkenbusch, R. Brückner, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1545–1557.
- [14] D. A. Entwistle, S. I. Jordan, J. Montgomery, G. Pattenden, *Synthesis* **1998**, 603–612.
- [15] a) U. Widmer, *Synthesis* **1987**, 568–570; b) W. R. Roush, T. G. Marron, L. A. Pfeifer, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 474–478.
- [16] T. D. Penning, S. W. Djuric, R. A. Haack, V. J. Kalish, J. M. Miyashiro, B. W. Rowell, S. S. Yu, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 307–312.

- [17] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537–4538.
- [18] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769–3772.
- [19] H. Ohno, M. Anzai, A. Toda, S. Ohishi, N. Fujii, T. Tetsuaki, Y. Takemoto, T. Ibuka, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4904–4914.
- [20] a) C. D. Snyder, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 227–231; b) F. M. Hauser, R. P. Rhee, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3061–3068.
- [21] M. Iwasaki, T. Watanabe, T. Ishiwaka, S. Chansakaow, Y. Higuchi, S. Tahara, *Heterocycles* **2004**, *63*, 1375–1392.
- [22] M. A. Mzhel'skaya, A. A. Moroz, M. S. Shvartsberg, *Ser. Khim.* **1991**, *7*, 1469–1472.
- [23] a) R. Baker, R. H. Boyes, D. M. Broom, M. J. Mahony, C. J. Swain, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 1613–1621; b) T. Hamada, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4347–4350.