

- [1] a) J. D. Atwood, *Inorganic and Organometallic Reaction Mechanisms*, 2. Aufl., Wiley-VCH, New York, **1997**, S. 51; b) M. L. Tobe, J. Burgers, *Inorganic Reaction Mechanisms*, Addison-Wesley Longman, Essex, **1999**, S. 54.
- [2] a) G. Feraone, V. Ricevuto, R. Romeo, M. Trozzi, *Inorg. Chem.* **1970**, 9, 1525–1528; b) M. Cusumano, P. Marricchi, R. Romeo, V. Ricevuto, U. Bellico, *Inorg. Chim. Acta* **1979**, 34, 169–174; c) F. Basolo, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, 154, 151–161.
- [3] a) F. Basolo, J. Chatt, H. B. Gray, R. G. Pearson, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc.* **1961**, 2207–2215; b) V. Ricevuto, R. Romeo, M. Trozzi, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1972**, 1857–1862; c) V. Ricevuto, R. Romeo, M. Trozzi, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1974**, 927–929.
- [4] R. van Eldik, D. A. Palmer, H. Kelm, *Inorg. Chem.* **1979**, 18, 572–577.
- [5] a) R. Romeo, A. Grassi, L. M. Scolaro, *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 4383–4390; b) M. R. Plutino, L. M. Scolaro, R. Romeo, A. Grassi, *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 2712–2720.
- [6] a) R. Romeo, M. L. Tobe, *Inorg. Chem.* **1974**, 13, 1991–1996; b) R. Gosling, M. L. Tobe, *Inorg. Chem.* **1983**, 22, 1235–1244; c) R. Romeo, M. L. Scolaro, N. Nastasi, G. Arena, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 5087–5096; d) O. F. Wendt, L. I. Elding, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 4725–4731.
- [7] a) J. K. Burdett, *Inorg. Chem.* **1975**, 14, 931; b) J. K. Burdett, *Inorg. Chem.* **1977**, 16, 3013–3024.
- [8] F. Basolo, R. G. Pearson, *Mechanisms of Inorganic Reactions*, 2. Aufl., Wiley, New York, **1967**, S. 355.
- [9] F. Basolo, H. B. Gray, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4200–4203.
- [10] R. Romeo, M. R. Plutino, L. M. Scolaro, S. Stoccoro, G. Minghetti, *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 4749–4755.
- [11] a) J. D. Barger, R. D. Zachariasen, J. K. Romary, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1969**, 31, 1019–1022; b) R. Ziessel, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 1149–1162; c) W. Baker, K. M. Buggle, J. F. W. McOmie, D. A. M. Watkins, *J. Chem. Soc.* **1958**, 3594–3603; d) D. P. Fairlie, W. G. Jackson, B. W. Skelton, H. Wen, A. H. White, W. A. Wickramasinghe, T. C. Woon, H. Taube, *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 1020–1028; e) G. Annibale, P. Bergamini, V. Bertolasi, M. Cattabriga, A. Lazzaro, A. Marchi, G. Vertuani, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 3877–3882; f) G. Annibale, M. Brandolis, B. Pitteri, *Polyhedron* **1995**, 14, 451–453.
- [12] R. Romeo, M. Cusumano, *Inorg. Chim. Acta* **1981**, 49, 167–171.

Erste, atrop-enantioselektive Totalsynthese der axial-chiralen Phenylanthrachinon-Naturstoffe Knipholon und 6'-O-Methylknipholon**

Gerhard Bringmann* und Dirk Menche

Professor Wolfgang Kiefer zum 60. Geburtstag gewidmet

Unter den mehr als hundert Anthrachinon-Naturstoffen mit Biarylachse^[1] nehmen Phenylanthrachinone^[2–4] wie

[*] Prof. Dr. G. Bringmann, Dipl.-Chem. D. Menche

Institut für Organische Chemie

Universität Würzburg

Am Hubland, 97074 Würzburg (Deutschland)

Fax: (+49) 931-888-4755

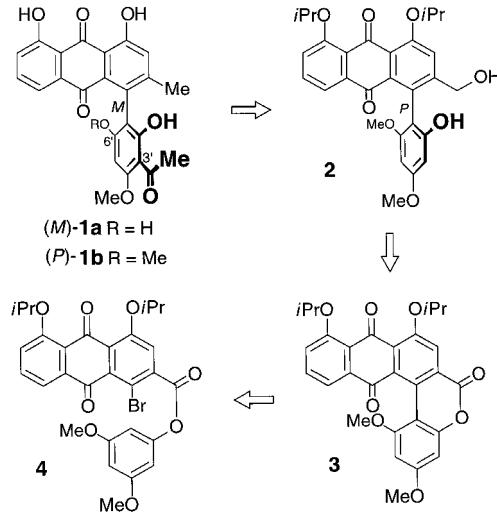
E-mail: bringman@chemie.uni-wuerzburg.de

[**] Neue Konzepte zur gezielten Biarylsynthese, 93. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 347) und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken Prof. B. M. Abegaz und Dr. M. Bezabih für eine authentische Probe von 6'-O-Methylknipholon und für wertvolle Diskussionen. J. Kraus danken wir für hilfreiche Anregungen und V. Barthel für technische Unterstützung. – 92. Mitteilung: G. Bringmann, J. Hinrichs, K. Peters, E.-M. Peters, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 629–632.

Knipholon **1a**^[2] und 6'-O-Methylknipholon **1b**^[3] eine besondere Stellung ein: Da sie konstitutionell unsymmetrisch sind, entstehen sie biosynthetisch offensichtlich durch eine gerichtete, enzymatische Biaryl kupplung und nicht etwa durch eine rein „chemische“ Dimerisierung entsprechender Monoanthrachinone. Für eine solche enzymatische Herkunft von **1a** und **1b** spricht auch, dass sie optisch aktiv und damit stabil axial-chiral sind. Erstmals 1984 von Dagne und Steglich isoliert,^[2] sind **1a** und verwandte Phenylanthrachinone inzwischen in zahlreichen, vielfach volksmedizinisch genutzten^[2, 5] afrikanischen Pflanzen der Gattungen *Bulbine*, *Bulbinella* und *Kniphofia* (alle Asphodelaceae) gefunden worden.^[4]

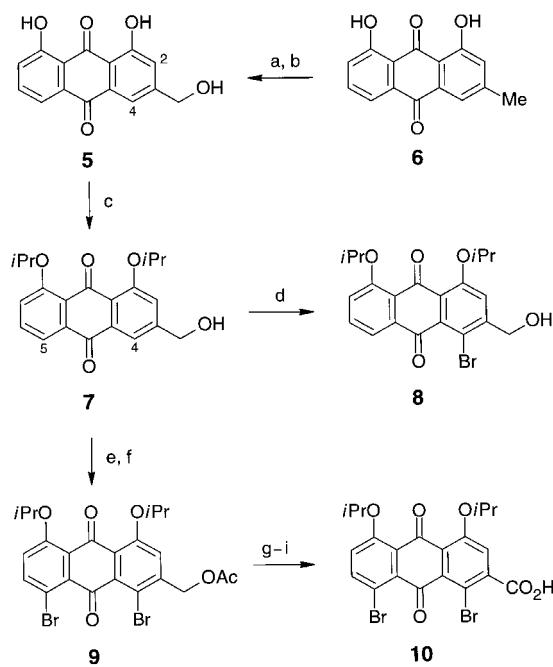
Erst kürzlich wurde die Achsenkonfiguration von Knipholon **1a** durch quantenchemische CD-Rechnungen als *M* aufgeklärt.^[6] Aufgrund der interessanten Struktur (einschließlich der rotationsgehinderten Biarylachse) von **1a** und seiner hohen Antimalaria-Aktivität bei gleichzeitig niedriger Toxizität^[7] sind **1a** und verwandte Phenylanthrachinon-Naturstoffe attraktive Syntheseziele. Wir berichten hier über die atropselektive Totalsynthese von Knipholon **1a** und seinem ebenfalls natürlich vorkommenden 6'-O-Methylether **1b** und damit über den ersten stereoselektiven Zugang zu axial-chiralen Anthrachinon-Naturstoffen.^[8]

Zum gezielten Aufbau der Biarylachse wählten wir das von uns entwickelte „Lacton-Verfahren“.^[9] Geplante Schlüsselschritte der sich daraus ergebenden Synthesestrategie (Schema 1) waren die intramolekulare Arylkupplung des Bromesters **4** zum Biaryllacton **3**, dessen atrop-enantioselektive Spaltung zum „offenen“ Biaryl **2** und die regioselektive Einführung einer Acetylgruppe an C-3'.



Schema 1. Retrosynthese von Knipholon **1a** und seinem 6'-O-Methylether **1b**.

Die „obere“ Molekülhälfte der Zielverbindungen **1a** und **1b** entspricht dem Naturstoff Chrysophanol **6**. Für die Synthese eines geeignet funktionalisierten Anthrachinonbausteins (Schema 2) kann man direkt von dem (ebenfalls natürlichen)^[10] Aloe-Emodin **5** ausgehen, dessen Seitenkette bereits oxygeniert ist: Es lässt sich bequem in großen Mengen aus käuflichem Aloin^[11] gewinnen, aber, wie wir hier beschreiben, auch aus Chrysophanol **6**, das gleichermaßen



Schema 2. Synthese des Anthrachinonbausteins **10**. a) NBS, $(\text{PhCO}_2)_2$, CCl_4 , Rückfluss, 6 h; b) CaCO_3 , Dioxan/ H_2O , 120°C , 7 h, 71 % (über zwei Stufen); c) $i\text{PrI}$, Cs_2CO_3 , Aceton, Rückfluss, 4 d, 72 %; d) Br_2 , NaOAc , $\text{CHCl}_3/\text{CCl}_4$, Rückfluss, 2 h, 32 %; e) Ac_2O , Pyridin, 50°C , 3 h, 94 %; f) Br_2 (4 Äquiv.), NaOAc , $\text{CHCl}_3/\text{CCl}_4$, 70°C , 3 h, 89 %; g) KOH , MeOH , 70°C , 2 h, 91 %; h) MnO_2 , CH_2Cl_2 , Raumtemperatur, 6 h, 93 %; i) NaClO_2 , Amidosulfonsäure, NaOAc , Dioxan/ $\text{H}_2\text{O}/\text{HOAc}$, Raumtemperatur, 97 %. NBS = *N*-Bromsuccinimid.

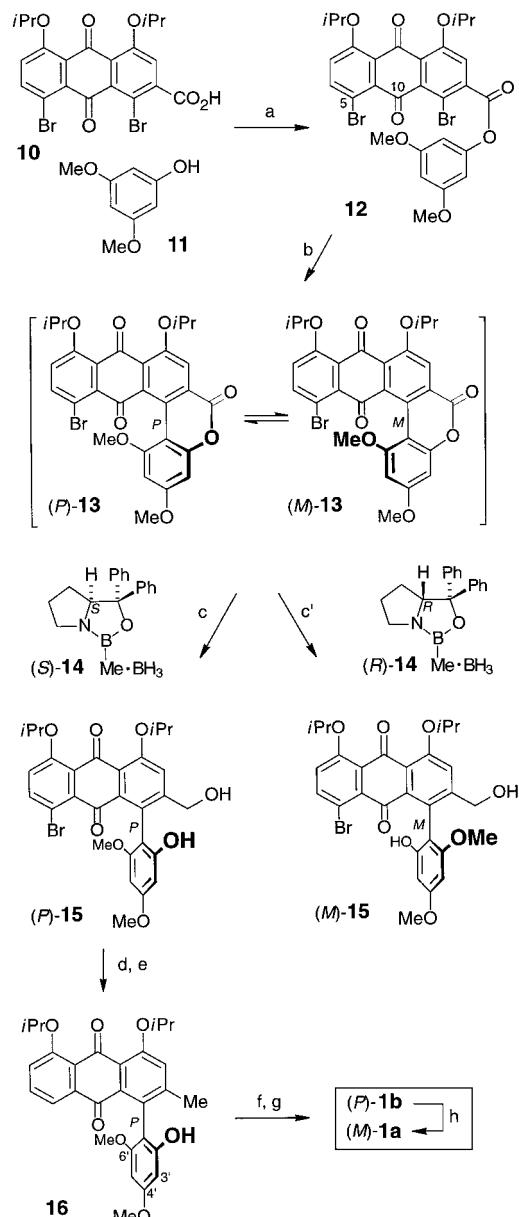
kommerziell erhältlich ist oder auch leicht totalsynthetisch hergestellt werden kann.^[12]

Radikalische Seitenkettenbromierung von **6** mit anschließendem Brom/Hydroxyaustausch ergab in glatter Reaktion Aloe-Emodin **5**, das sich auf diese Weise nun bequem im Multigramm-Maßstab herstellen lässt. Eine selektive Bromierung des Diacetates von **5** in der benötigten 4-Position war zwar bereits in der Literatur beschrieben,^[13] erfolgt jedoch unter den dort angegebenen Bedingungen ausschließlich an C-2, sodass hier eine andere Strategie verfolgt werden musste. Die erwünschte Aktivierung der 4-Position gelang schließlich nach sterischer Blockierung der „nördlichen Hälfte“ von **5** durch O-Isopropylierung und nachfolgende Bromierung von **7** zu **8**, wie sich NMR-spektroskopisch (HMBC, NOE) eindeutig zeigen ließ.

Angesichts der sonst erforderlichen Trennung regiosomärer Bromierungsprodukte, der Oxidationsempfindlichkeit der Seitenkette unter den Bromierungsbedingungen und der daraus resultierenden schlechten Ausbeuten erwies es sich jedoch als wesentlich praktikabler, gleich zwei Bromsubstituenten, nämlich an C-4 und an C-5, einzuführen, nach Schutz der freien OH-Gruppe von **7** durch O-Acylierung. Die Bromierung erfolgte dann in glatter Reaktion und ergab **9** in 89 % Ausbeute. Das zweite, funktionell nicht benötigte Bromatom an C-5 störte bei keinem der nachfolgenden Reaktionsschritte (siehe unten). Aus **9** ließ sich die Anthrachinoncarbonsäure **10** problemlos durch Hydrolyse des Esters und schrittweise Oxidation herstellen.

Damit stand der Baustein **10** in geeignet aktivierter und geschützter Form in ausreichenden Mengen zur Verfügung.

Als Vorstufe für die „untere Molekülhälfte“, die in freier Form ebenfalls ein Naturstoff (Xanthoxylin) ist,^[14] wurde jedoch kein solches Trioxoacetophenon verwendet, sondern das noch acetylfreie Phenolderivat **11** (Schema 3). Nach Voruntersuchungen schien es nämlich günstiger, die in **1a** und **1b** vorhandene Acetylgruppe nicht von vornherein im Molekül zu haben, sondern erst nach den geplanten späteren Reduktionsschritten einzuführen.



Schema 3. Atrop-enantioselektive Verknüpfung der Molekülhälften von Kniphonol **1a**. a) DCC, DMAP, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1 h, 90%; b) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (60 Mol-%), PPh_3 (1.2 Äquiv.), NaOPiv (2 Äquiv.), DMA, 130°C , 4.5 h, 68%; c) (*S*)-14 (3 Äquiv.), BH_3 (4 Äquiv.), THF, 0°C , 1 h, 81%, 96% ee (nach Kristallisation aus Dichlormethan/Diethylether/n-Hexan > 99% ee); c') analoge Vorschrift mit (*R*)-14; d) $(\text{CBzCl})_2$ (1.5 Äquiv.), polymergebundenes PPh_3 (3 Äquiv.), CH_2Cl_2 , Raumtemperatur, 10 min; e) Pd/C (10 Mol-%), H_2 , MeOH , 48% (über 2 Stufen); f) TiCl_4 (6 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $-20^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2 h, 89%; g) Ac_2O , TiCl_4 , $-20^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1 h, 82%; h) AlBr_3 (5 Äquiv.), Chlorbenzol, 80°C , 2 h, 41%. DCC = *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, DMAP = 4-Dimethylamino-pyridin, DMF = *N,N*-Dimethylformamid, DMA = *N,N*-Dimethylacetamid, NaOPiv = Natriumpivalat.

Mit dem aus **10** und **11** hergestellten Ester **12** wurde nun eine Pd-katalysierte intramolekulare Biaryl kupplung^[9] durchgeführt. Die Sorge, dass die „untere“ Carbonylgruppe des Chinonsystems (C-10) den Ringschluss zum Lacton **13** verhindern oder doch zumindest erschweren könnte, erwies sich als unbegründet: In Gegenwart von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ließ sich **12** glatt intramolekular zu **13** kuppeln. Der bei der Cyclisierung nicht benötigte zweite Bromsubstituent an C-5 blieb dabei unangetastet.

Durch die nachfolgenden Umsetzungen (siehe unten) wurde ferner deutlich, dass das verbrückte Biaryl **13** trotz der Sauerstofffunktion an C-10 sogar konfigurativ instabil ist; dieser glückliche Umstand erlaubte es, die anschließende atropselektive Ringöffnung höchst effizient im Sinne einer *dynamischen* kinetischen Racematspaltung durchzuführen. Am effektivsten erwies sich hierbei die bewährte^[9, 15] Oxazaborolidin-vermittelte Boran-Reduktion. Durch diese so genannte CBS-Reaktion^[16] ließ sich **13** aus dem Gemisch der sich rasch ineinander umwandelnden Atrop-Enantiomere (*P*)-**13** ↔ (*M*)-**13** gezielt so spalten, dass dabei, je nach verwendetem Oxazaborolidin-Enantiomer (*S*)-**14** oder (*R*)-**14**, das erwünschte Atropisomer (*P*)-**15** oder – wahlweise – das hier nicht weiter benötigte „falsche“ Enantiomer (*M*)-**15** in hohen Atropisomerenüberschüssen (bis 96% ee) erhalten wurde, im Sinne einer atrop-enantiodivergenten Reaktion.^[17] Die optische Reinheit des Produktes (z. B. des hier benötigten *P*-Isomers) ließ sich durch einen einfachen Kristallisierungsschritt weiter erhöhen (> 99% ee). Das wenige dabei anfallende (fast) racemische (14% ee) Mutterlaugenmaterial kann bei Bedarf durch Oxidation (MnO_2 , NaClO_2) und Cyclisierung (DCC, DMAP) zum konfigurativ labilen Lacton (71% chem. Ausbeute) wieder in den Prozess eingeschleust werden.

Nachdem nun das Phenylanthrachinon-Grundgerüst enantioselektiv – mit der korrekten Konfiguration an der Biarylachse – aufgebaut worden war, wurde zunächst die benzyllische Sauerstofffunktion von **15** reduktiv eliminiert, durch Hydroxy/Brom-Austausch und hydrogenolytische Entfernung des Bromsubstituenten. Hierbei konnten die Reaktionsbedingungen so gesteuert werden, dass in einer Eintopfreaktion gleichzeitig die im Zielmolekül nicht benötigte zusätzliche Bromfunktion an C-5 reduktiv entfernt wurde. Nach der nun noch erforderlichen Abspaltung der *O*-Isopropyl-Schutzgruppen mit Titanetrachlorid gelang die ebenfalls TiCl_4 -vermittelte streng regioselektive Einführung der Acetylgruppe an C-3' mit Hilfe von Essigsäureanhydrid. Das hierbei bereits erhaltene 6'-*O*-Methylknipholon **1b** erwies sich als chromatographisch und spektroskopisch vollständig identisch mit authentischem **1b** aus *Bulbine capitata*.^[3] Diese erstmalige Synthese eines Phenylanthrachinon-Naturstoffes bestätigt die von Abegaz et al.^[3] aufgeklärte Struktur in allen Einzelheiten.

Zur Synthese auch von Knipholon **1a** selbst galt es nun noch, die Methoxygruppe an C-6' zu spalten. Während nucleophile Reagenzien (z. B. LiPH_2 ^[18]) fast ausschließlich die „falsche“ Etherfunktion an C-4' angriffen, wurde eine selektive O-Demethylierung der 6'-Sauerstofffunktion mit AlBr_3 erreicht. Die analytischen Daten des hierbei erhaltenen (+)-Knipholons **1a** waren wiederum mit denen einer authentischen Probe aus *Bulbine frutescens*^[6] sowie mit den von

Dagne und Steglich für **1a** publizierten Daten^[2] in jeder Hinsicht identisch.

Die hier vorgestellte Strategie zur ersten Synthese von Knipholon **1a** und 6'-*O*-Methylknipholon **1b** lässt sich, wie an der atropo-enantiodivergenten Spaltung von **13** zu (*P*)- oder (*M*)-**15** verdeutlicht, prinzipiell auch auf die wahlweise Synthese des jeweils anderen atrop-enantiomeren Produktes (*ent*-**1a** bzw. *ent*-**1b**) übertragen. Analog sollte das Konzept leicht auch auf die Synthese der anderen in der Literatur beschriebenen Phenylanthrachinone und -anthrone^[2–4] anwendbar sein, sowie auch auf die Gewinnung nichtnatürlicher Analoga mit möglicherweise noch günstigeren Antimalaria-Aktivitäten, was wir gegenwärtig untersuchen.

Experimentelles

13: Eine Mischung aus **12** (1.00 g, 1.51 mmol), Palladium(II)-acetat (203 mg, 910 μmol), Triphenylphosphan (475 mg, 1.81 mmol) und Natriumpivalat (375 mg, 3.02 mmol) wurde im Vakuum (10^{-2} mbar) 1.5 h bei 60 °C getrocknet und mit 40 mL trockenem *N,N*-Dimethylacetamid versetzt. Die entstandene orangefarbene Suspension wurde dreimal entgast und 4.5 h bei 130 °C unter Argon erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die dunkelbraune Suspension mit Ethylacetat verdünnt, nacheinander mit 2 N HCl und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Mg_2SO_4) und im Vakuum eingeengt. Durch anschließende Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat 100:2) wurden 597 mg (1.03 mmol, 68%) **13** als roter Feststoff erhalten, der aus Dichlormethan/Petrolether kristallisiert wurde. Schmp. 138 °C; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2950, 1710, 1660, 1190, 1100 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.40–1.56 (m, 12H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.67 (s, 3H; OCH_3), 3.87 (s, 3H; OCH_3), 4.64 (sept, J = 6.1 Hz, 1H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.77 (sept, J = 6.1 Hz, 1H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H; H-3' oder H-5'), 6.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H; H-3' oder H-5'), 7.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H; H-7), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H; H-6), 7.94 (s, 1H; H-2); $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 19.23 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.88 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.36 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 55.75 (OCH_3), 57.69 (OCH_3), 73.11 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 73.30 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 93.79, 96.37, 102.53, 110.18, 116.67, 121.30, 123.62, 125.60, 128.02, 128.73, 133.02, 137.89, 139.21, 152.44, 155.61, 155.86, 156.85, 160.41, 161.75, 180.07 (C=O), 184.03 (C=O); MS (70 eV): m/z (%) = 582/580 (5/5) [M^+], 509/507 (9/6) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}^+$], 467/465 (15/11) [$M^+ - \text{C}_8\text{H}_{19}^+$], 183 (100); Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{O}_8\text{Br}$ (581.42): C 59.91, H 4.33; gef.: C 59.66, H 4.25.

(P)-15: Von einer Lösung von (*S*)-**14** (1.0 M in Toluol, 360 μL , 360 μmol) wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand unter Argon in trockenem THF (1 mL) gelöst. Diese Lösung wurde mit 480 mL einer 1.0 M Lösung des BH_3 -THF-Komplexes in THF versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach tropfenweiser Zugabe einer Lösung des Lactons **13** (69.8 mg, 120 μmol) in 1 mL trockenem THF bei 0 °C wurde 1 h bei dieser Temperatur gerührt, anschließend mit 1 mL Wasser und 1 mL 2 N HCl versetzt und die wässrige Phase erschöpfend mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Durch Flashchromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat 7:3) wurde (*P*)-**15** (56.9 mg, 97.2 μmol , 81%) als gelber Feststoff erhalten (96% ee). Kristallisation aus Dichlormethan/Diethylether/n-Hexan lieferte 45.6 mg (77.9 mmol, 65%) gelbe Kristalle (> 99% ee). Schmp. 122–124 °C; $[\alpha]_D^{20} = -28$ (c = 0.01 in Methanol); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3120 (br., OH), 2950, 1660, 1570, 1190, 1090 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.37–1.44 (m, 12H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.59 (s, 3H; OCH_3), 3.76 (s, 3H; OCH_3), 4.33 (d, J = 13.7, 1H; CHHOH), 4.42 (d, J = 13.7, 1H; CHHOH), 4.55 (sept, J = 5.8 Hz, 1H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.67 (sept, J = 5.8 Hz, 1H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H; H-3' oder H-5'), 6.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H; H-3' oder H-5'), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H; H-7), 7.43 (s, 1H; H-2), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H; H-6); $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 21.88 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.98 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 55.06 (OCH_3), 55.57 (OCH_3), 62.76 (CH_2OH), 72.73 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 73.46 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 91.32, 94.05, 105.66, 109.82, 118.94, 121.31, 122.43, 124.61, 128.01, 135.62, 137.44, 138.41, 147.96, 154.94, 155.78, 155.84, 157.21, 160.73, 182.40 (C=O), 186.23 (C=O); MS (70 eV): m/z (%) = 586/584 (54/54) [M^+], 543/541 (44/39) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_6^+$], 495/493 (20/19) [$M^+ - \text{CH}_2\text{O}_2^+$], 453/451 (100/100)

$[M^+ - C_7H_7O_2^+]$; Elementaranalyse (%): ber. für $C_{29}H_{25}O_8Br$ (585.45): C 59.50, H 4.99; gef.: C 59.59, H 4.74.

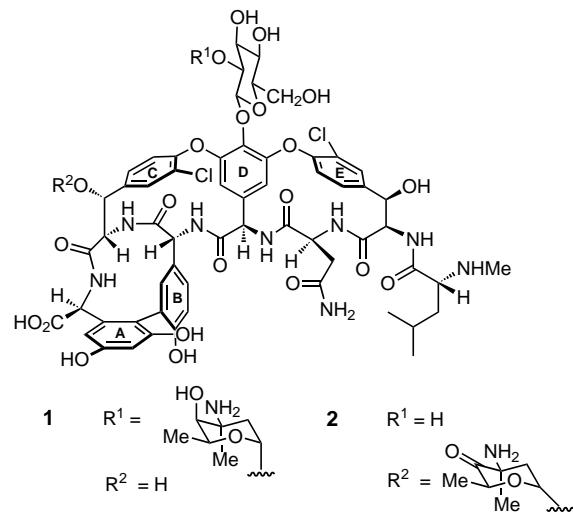
Eingegangen am 23. November 2000 [Z16167]

- [1] Für eine neuere Übersicht über natürlich vorkommende Biarylverbindungen siehe: G. Bringmann, C. Günther, M. Ochse, O. Schupp, S. Tasler in *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Vol. 82 (Hrsg.: W. Herz, H. Falk, G. W. Kirby, R. E. Moore, C. Tamm), Springer, New York, 2001, im Druck.
- [2] E. Dagne, W. Steglich, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 1729–1731.
- [3] M. Bezabih, S. Motlhagodi, B. M. Abegaz, *Phytochemistry* **1997**, *46*, 1063–1067.
- [4] Bisher wurden insgesamt sechs axial-chirale Phenylanthrachinone beschrieben, die sich im Methylierungsmuster der Acetylphloroglucin-Einheit und in der Oxidationsstufe des Chrysophanol-Teils (Chinon oder Anthron) unterscheiden: a) E. Dagne, A. Yenesew, *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1440–1441; b) F. van Staden, S. E. Drewes, *Phytochemistry* **1994**, *35*, 685–686; c) A. Yenesew, E. Dagne, M. Müller, W. Steglich, *Phytochemistry* **1994**, *37*, 525–528; d) E. Dagne, A. Yenesew, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2395–2398; e) B.-E. van Wyk, A. Yenesew, E. Dagne, *Biochem. Syst. Ecol.* **1995**, *23*, 277–281; f) G. Alemanyehu, A. Hailu, B. M. Abegaz, *Phytochemistry* **1996**, *42*, 1423–1425; g) M. Bezabih, B. M. Abegaz, *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1071–1073.
- [5] a) J. M. Watt, M. G. Breyer-Brandwijk, *The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa*, 2. Aufl., Livingstone, Edinburgh, **1962**, S. 568–574, S. 695, S. 707; b) M. Gelfand, S. Mavi, R. B. Drummond, B. Ndemera, *The Traditional Medical Practitioner in Zimbabwe*, Mambo Press, Gweru, **1993**, S. 89.
- [6] G. Bringmann, J. Kraus, D. Menche, K. Messer, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7563–7572.
- [7] G. Bringmann, D. Menche, M. Bezabih, B. M. Abegaz, R. Kaminsky, *Planta Med.* **1999**, *65*, 757–758.
- [8] Zur Gewinnung des verbrückten Biarylanthrachinons Pradimicinon in enantiomerenreiner Form, allerdings durch Racematspaltung, siehe: M. Kitamura, K. Ohmori, T. Kawase, K. Suzuki, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1308–1311; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1229–1232.
- [9] Für eine aktuelle Übersicht siehe: G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler, *Synthesis* **1999**, 525–558.
- [10] A. Tschirch, G. Pedersen, *Arch. Pharm.* **1898**, *236*, 200–212.
- [11] M. Rychener, W. Steiger, *Pharm. Acta Helv.* **1989**, *64*, 8–15.
- [12] A. T. Khan, B. Blessing, R. R. Schmidt, *Synthesis* **1994**, 255–257.
- [13] J. Alexander, A. V. Bhatia, L. A. Mitscher, S. Omoto, T. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 20–24.
- [14] J. Stenhouse, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, *89*, 251–262.
- [15] G. Bringmann, T. Hartung, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7891–7902.
- [16] Für eine Übersicht über enantioselektive Reduktionen mit dem Oxazaborolidin-Boran-Reagens siehe: E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092–2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2012.
- [17] a) Enantiomerieverhältnisse wurden durch HPLC-Analyse an chiraler Phase bestimmt: Daicel Chiralcel OD-H, 25 cm, 4.6 mm Durchmesser, Detektion bei 280 nm, Fluss: 0.5 mL min⁻¹, Laufmittel: *n*-Hexan/2-Propanol 65:35, Retentionszeiten: 29 min für (*P*)-**15** und 46 min für (*M*)-**15**; b) die Achsenkonfiguration der Alkohole **15** wurde durch CD-Spektroskopie und anhand des stereochemisch bekannten^[6] Endproduktes **1a** zugeordnet.
- [18] R. E. Ireland, D. M. Walba, *Organic Syntheses Collective Volume*, Vol. 6, Wiley, New York, **1988**, S. 567–570.

Die Biosynthese von Glycopeptid-Antibiotika des Vancomycin-Typs – neue Einblicke in die Abfolge der Ringschlüsse**

Daniel Bischoff, Stefan Pelzer, Alexandra Höltzel, Graeme J. Nicholson, Sigrid Stockert, Wolfgang Wohlleben, Günther Jung und Roderich D. Süssmuth*

In den letzten Jahren hat Vancomycin **1**^[1] (Schema 1) den Status eines Notfall-Antibiotikums zur Behandlung von Infektionen durch Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA-Stämme) erlangt.^[2] Das Prinzip der antibiotischen Wirkung von Glycopeptid-Antibiotika beruht



Schema 1. Strukturen der Glycopeptid-Antibiotika Vancomycin **1** und Balhimycin **2**.

im Wesentlichen auf der spezifischen Wechselwirkung des Aglycons mit dem *N*-Acyl-D-Ala-D-Ala-Peptidmotiv der bakteriellen Zellwandbiosynthese.^[3] Neben seiner Bedeutung als Antibiotikum haben die Arbeiten zur Totalsynthese dieser stereochemisch hoch anspruchsvollen Verbindung die Aufmerksamkeit von Synthesechemikern auf sich gezogen. Biologische und chemische Aspekte der Glycopeptid-Antibiotika

[*] Dr. R. D. Süssmuth,^[+] Dipl.-Chem. D. Bischoff, Dr. A. Höltzel, G. J. Nicholson, Prof. Dr. G. Jung
 Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen
 Auf der Morgenstelle 18, 72076 Tübingen (Deutschland)
 Fax: (+49) 7071-29-5560
 E-mail: roderich.suessmuth@uni-tuebingen.de
 Dr. S. Pelzer, S. Stockert, Prof. Dr. W. Wohlleben
 Institut für Mikrobiologie/Biotechnologie der Universität Tübingen
 Auf der Morgenstelle 28, 72076 Tübingen (Deutschland)

[+] Derzeitige Adresse: Department of Molecular Biology
 The Scripps Research Institute (TSRI)
 10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 323) gefördert. Wir danken Dipl.-Biochem. M. Schirle, Dr. S. Stevanovic und Prof. Dr. H.-G. Rammensee für den Edman-Abbau sowie J. Turner, Prof. Dr. B. List und Prof. Dr. D. Boger (La Jolla, USA) für kritische Anmerkungen.