

Stereoselektive Totalsynthese von Herbicidin C und Aureonuclemycin durch späte N-Glykosylierung

Dominik Hager, Peter Mayer, Christian Paulitz, Jörg Tiebes und Dirk Trauner*

Nukleoside und ihre Phosphate sind an unzähligen biochemischen Reaktionswegen beteiligt. So dienen sie unter anderem als Bausteine für Nukleinsäuren oder als enzymatische Cofaktoren. Es ist daher nicht verwunderlich, dass sich im Laufe der Zeit Sekundärmetabolite entwickelt haben, die in die elementaren Grundreaktionen des Lebens eingreifen. Viele davon sind selbst Nukleoside, welche die kanonischen Nukleobasen tragen, aber kompliziertere Zuckereinheiten aufweisen. Eine wichtige Unterklasse sind die Undecose-Nukleosidantibiotika, zu denen die Herbicidine,^[1] hier vertreten durch Herbicidin A (1), B (2), C (3) und Aureonuclemycin (4),^[2] sowie die Tunicamycine (5)^[3] und Hikizimycin (6)^[4] gehören (Abbildung 1). Alle diese Naturstoffe tragen eine elfgliedrige lineare Kohlenstoffkette, die eine Vielzahl von heterocyclischen Ringsystemen aufbauen kann.

Alle Herbicidine wurden aus verschiedenen *Streptomyces*-Stämmen isoliert und zeigen einige interessante biologische Aktivitäten.^[1a–d,g,2,5] Herbicidine A (1) und B (2) sind beispielsweise effektive Inhibitoren von *Xanthomas oryzae*, einem Bakterium, das bei Reispflanzen die Blattbräune verursacht. Des Weiteren wurde ein reduzierter Saataufgang und unterdrücktes Algenwachstum, sowie selektive Toxizität gegenüber zweikeimblättrigen Pflanzen, jedoch keine Giftigkeit gegenüber Tieren beobachtet.^[1a,b]

Auch strukturell gesehen zeigen die Herbicidine einige faszinierende Eigenschaften. Ihre ungewöhnliche Undecose-Zuckereinheit umfasst eine lineare Kohlenstoffkette, die ein tricyclisches Furano-Pyran-Pyran-Skelett aufspannt, welches neun stereogene Zentren aufweist. Zusätzlich befindet sich die Nukleobase Adenin in der sterisch gehinderten konkaven Position. Das Pyrano-Pyran-System wird durch das Halbacetal an C-7 auf solch eine Weise verbunden, dass alle Substituenten eine axiale Orientierung einnehmen. Die einzelnen Mitglieder der Familie unterscheiden sich nur im Methylierungs- und Veresterungsmuster.

Undecose-Nukleosidantibiotika haben aufgrund ihrer strukturellen Attraktivität und ihrer starken biologischen

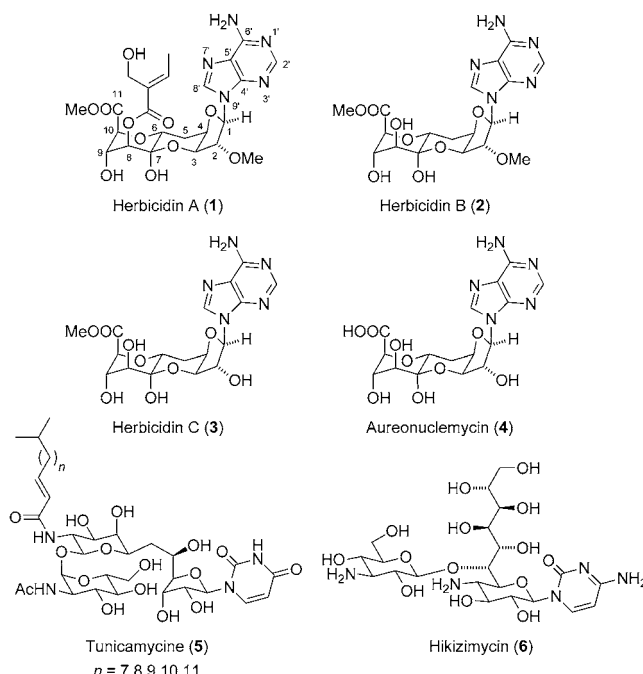


Abbildung 1. Mitglieder der Familie der Undecose-Nukleosidantibiotika.

Aktivität viel Aufmerksamkeit seitens der Synthesechemie erhalten.^[6] Doch trotz vieler Versuche wurde bisher nur eine einzige Totalsynthese eines Herbicidins, nämlich Herbicidin B, berichtet.^[6f] Die Synthese startete mit Adenosin, und die Purinbase Adenin wurde durch die gesamte Reaktionsfolge getragen. Alle anderen veröffentlichten Synthesansätze zu den Herbicidinen basieren auf einer späten Einführung der Nukleobase, haben aber bislang ihr Ziel noch nicht erreicht.^[6a–k,m] Hier berichten wir über die Totalsynthese von Herbicidin C (3) und seinem Hydrolyseprodukt Aureonuclemycin (4), welche auf einer späten N-Glykosylierungsstrategie beruht und von einem hohen Grad an Stereoselektivität gekennzeichnet ist.

Unsere retrosynthetische Betrachtung von Herbicidin C (3) ist in Schema 1 gezeigt. Wir gingen davon aus, dass die schwierige N-Glykosylierung durch das benachbarte Benzoat an C-2 stereochemisch kontrolliert würde, was zu Halbacetal 7 als logische Vorstufe führt. Dieses Intermediat könnte auf C-Glykosid 8 zurückgeführt werden, in welchem C-7 und C-11 schon die richtigen Oxidationsstufen aufweisen. Weitere retrosynthetische Vereinfachung der Seitenkette würde Ester 9 ergeben, welcher letztlich von Glukose (10) her stammt.

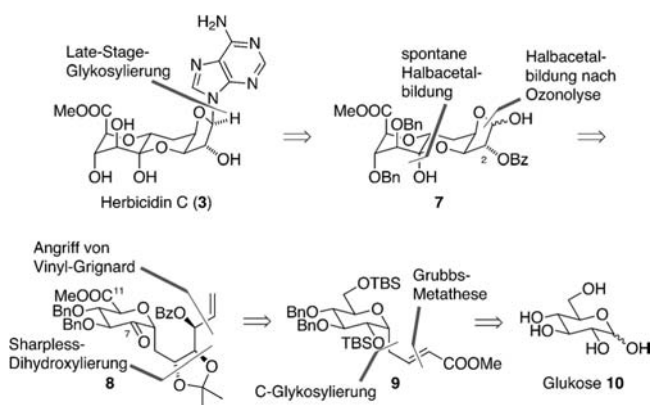
In Vorwärtsrichtung wurde Glukose (10) in den geschützten Anhydrozucker 11 überführt (Schema 2), indem

[*] D. Hager, P. Mayer, Prof. Dr. D. Trauner
Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München und
Center of Integrated Protein Science
81377 München (Deutschland)
E-Mail: dirk.trauner@lmu.de

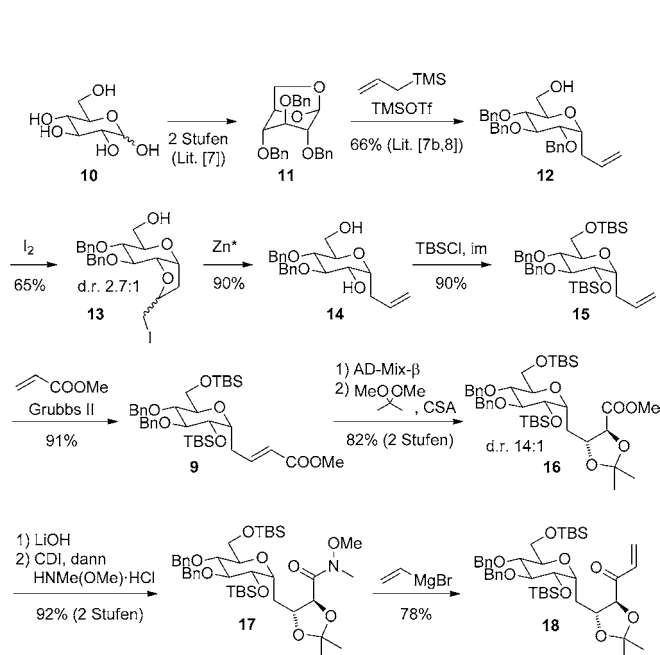
C. Paulitz
Bayer CropScience AG Research
Alfred-Nobel-Straße 50, 40789 Monheim (Deutschland)

J. Tiebes
Bayer CropScience AG Research, Industriepark Höchst
Gebäude G836, 65926 Frankfurt am Main (Deutschland)

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.201201826> zu finden.



Scheme 1. Retrosynthetische Betrachtung von Herbicidin C (3).
Bz = Benzoyl, Bn = Benzyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.



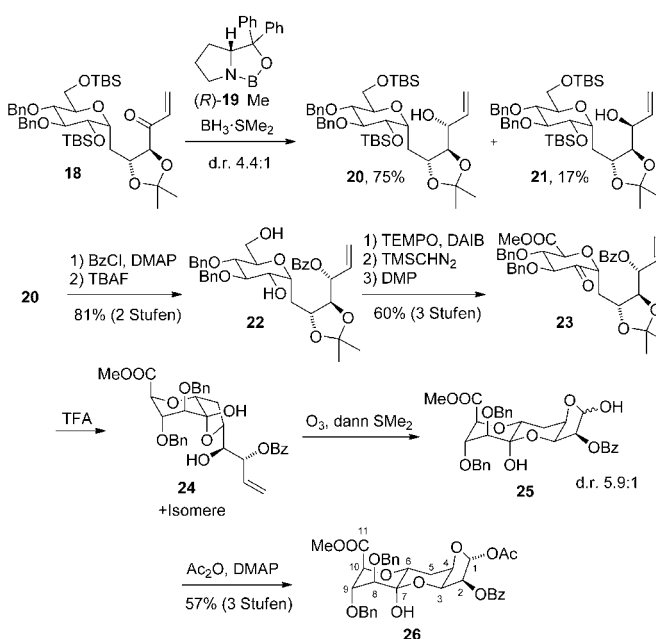
Scheme 2. Synthese von Vinylketon 18. TMS = Trimethylsilyl, im = Imidazol, CSA = Camphersulfonsäure, CDI = *N,N'*-Carbonyldiimidazol, Tf = Trifluormethansulfonyl.

eine praktische Multigrammsynthese für 1,6-Anhydrohexopyranosen mit einem klassischen Benzylierungsprotokoll kombiniert wurde.^[7] Die Reaktion von Verbindung 11 mit Allyltrimethylsilan in Gegenwart einer Lewis-Säure ergab das literaturbekannte C-Glykosid 12.^[7b,8] Die selektive Debenzylierung dieser Verbindung konnte in zwei Stufen realisiert werden. Zunächst wurde Iodether 13 gebildet, der anschließend durch reduktive Eliminierung zum Diol 14 umgesetzt wurde.^[9] Die darauffolgende doppelte Schützung ergab dann Silylether 15. An dieser Stelle ist es erwähnenswert, dass diese Reaktionssequenz nicht nur das Stereozentrum C-6 (Herbicidin-Nummerierung) mit der richtigen Konfiguration setzt, sondern auch die beiden bevorzugten Positionen differenziert, um am Ende die entsprechenden Oxidationsstufen einzustellen.

Als nächstes wurde die allylische Seitenkette mithilfe einer Grubbs-Kreuzmetathese verlängert, welche den unge-

sättigten Ester 9 in exzellenten Ausbeuten bereitstellte.^[10] Eine hoch diastereoselektive Sharpless-Dihydroxylierung und anschließende Acetonidbildung führten dann zum Methylster 16, in welchem zwei weitere Stereozentren gesetzt sind. Die Verseifung und Bildung des entsprechenden Weinreb-Amids, gefolgt von einem Angriff von Vinylmagnesiumbromid, lieferte Vinylketon 18, dessen Doppelbindung später als Carbonyläquivalent dienen sollte.

Die Einführung des nächsten Stereozentrums (C-2 in Herbicidin) war eine größere Herausforderung als zunächst angenommen. Die Reduktion des Carbonyls in 18 mit stöchiometrischen Mengen an (*R*)-konfiguriertem Corey-Bakshi-Shibata(CBS)-Reagens (*R*)-19 ergab eine 4.4:1 Mischung trennbarer Diastereomere 20 und 21 (Schema 3). Wie



Scheme 3. Synthese eines unerwünschten Diastereomers 20 und Etablierung des tricyclischen Grundkörpers 26. TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl, DAIB = (Diacetoxyiod)benzol, DMP = Dess-Martin-Periodinan, TFA = Trifluoressigsäure, DMAP = Dimethylaminopyridin.

wir letztlich feststellen mussten, bildete sich unglücklicherweise unter den genannten Bedingungen das unerwünschte Diastereomer 20 als Hauptprodukt (siehe unten). Dieses unerwartete Ergebnis widersprach dem allgemein anerkannten Übergangszustandsmodell,^[11] das mit dem (*R*)-CBS-Me-Reagens die entgegengesetzte Konfiguration von Alkohol 20 vorhersagt.

Die Struktur von Hauptisomer 20 konnte nur nach weiteren synthetischen Umwandlungen aufgeklärt werden, welche somit als Modellexperimente für die letztlich erfolgreiche Synthese dienten. Benzylierung von Alkohol 20, gefolgt vom Entfernen beider Silylschutzgruppen, lieferte Diol 22. Um die entsprechende Säure zu erhalten, wurde 22 einer Reihe von Oxidationsbedingungen unterzogen, welche meist nur Gemische mit wenig oder keinem Produkt hervorbrachten. Nur die Oxidation mit TEMPO und (Diacet-

oxyiod)benzol (DAIB) in Gegenwart von Wasser stellte sich als erfolgreich heraus. Bemerkenswert ist, dass nur die primäre Hydroxygruppe zur Carbonsäure oxidiert wurde, wohingegen der sekundäre Alkohol unangetastet blieb. Veresterung mit Trimethylsilyldiazomethan, gefolgt von der Oxidation des sekundären Alkohols mit Dess-Martin-Periodinan (DMP) ermöglichte den Zugang zu Keton **23**. Die anschließende Spaltung des Acetonids mit Trifluoressigsäure lieferte ein Gemisch von isomeren Halbacetalen. Die Kristallstruktur^[12] des Hauptisomers, Verbindung **24**, welche die unerwünschte Konfiguration an C-2 bestätigte, ist in Abbildung 2 gezeigt. Im Anschluss an Ozonolyse und Acetylierung

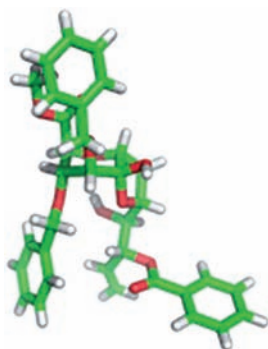
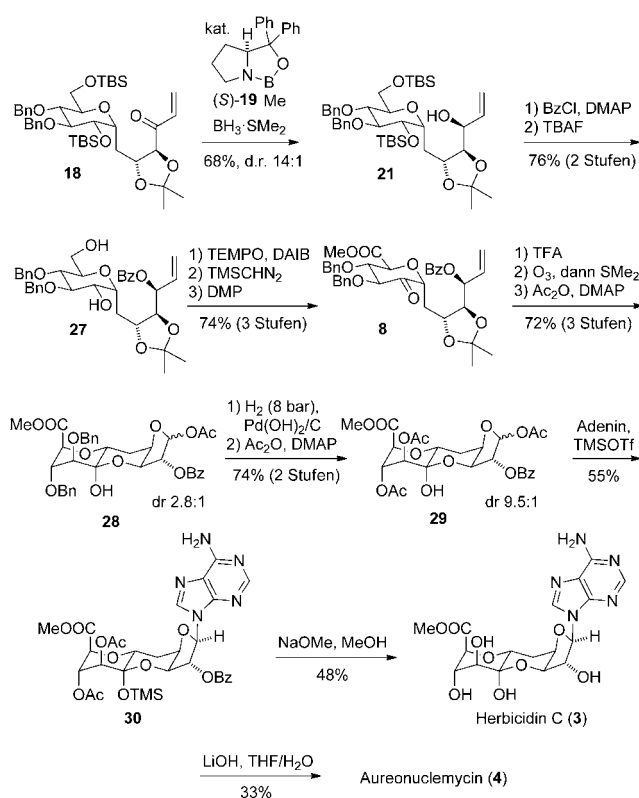


Abbildung 2. Kristallstruktur von Halbacetal **24**.

konnten wir Undecose **25** isolieren, die schon das Furano-Pyrano-Pyran-Skelett von Herbicidin C (**3**) aufweist. Selektive Acetylierung des sterisch einfacher zugänglichen Halbacetals lieferte dann Undecose **26** als einziges Diastereomer in 72 % Ausbeute über 3 Stufen.

Um die Konfiguration an C-2 zu korrigieren, griffen wir erneut die diastereoselektive Reduktion von Keton **18** auf (Schema 4). Einfache Reduktion mit $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ lieferte ein 1.4:1-Gemisch von Diastereomeren zugunsten des gewünschten Diastereomers **21**. Wurde jedoch das (*S*)-konfigurierte CBS-Me-Enantiomer (*S*)-**19** verwendet (erneut in stöchiometrischen Mengen), so wurde der gewünschte Alkohol **21** mit 14:1 d.r. erhalten. Diese Ergebnisse deuten auf einen „matched“-Fall von Substrat **18** und dem (*S*)-CBS-Reagens hin. Bemerkenswerterweise konnte der Verbrauch an (*S*)-**19** auf katalytische Mengen (10 Mol-%) beschränkt werden, wobei kein Einfluss auf den d.r.-Wert beobachtet wurde.

Nachdem diese stereochemischen Probleme überwunden waren, wurde zunächst eine Benzoylgruppe an C-2 eingeführt, um später die N-Glykosylierung zu unterstützen (Schema 4). Die anschließende Entschützung mit TBAF lieferte Diol **27**, welches durch die schon etablierte Oxidations/Veresterungs-Sequenz in Ketoester **8** überführt wurde. Durch Wiederholung unserer Cyclisierungsbedingungen (TFA, O_3 , Ac_2O) konnte Undecose **28** als eine Diastereomerenmischung in 72 % Ausbeute über drei Stufen hergestellt werden. Da die Debenzylierung am Ende der Synthese nicht möglich war, wurden die beiden verbleibenden Benzyl-Schutzgruppen in **28** schon an dieser Stelle gegen Acetylgruppen ausgetauscht, was das tricyclische Intermediat **29** lieferte.



Schema 4. Totalsynthese von Herbicidin C (**3**) und Aureonuclemycin (**4**).

Mit Verbindung **29** in Händen konnten wir die entscheidende Glykosylierung untersuchen. Zu unserer Zufriedenheit war dies unter Verwendung einer modifizierten Hilbert-Johnson-Vorbrüggen-Vorschrift^[13] möglich. Unter diesen Bedingungen wurde Glykosid **30** als einziges Diastereomer in 55 % Ausbeute isoliert. Die korrekte Stereo- und Regiochemie nach der Glykosylierung konnte durch NMR-spektroskopische Untersuchungen belegt und letztlich durch die erfolgreiche Totalsynthese des Naturstoffs bewiesen werden. Dies wurde durch eine globale Entschützung unter Zemplén-Bedingungen erreicht, die Herbicidin C (**3**) als weißen Feststoff lieferte. Die Identität unseres synthetischen Materials wurde durch detaillierte spektroskopische Studien, inklusive NMR-Titration mit einer authentischen Probe des Naturstoffs, bestätigt (siehe Hintergrundinformationen). Verseifung des basenlabilen Herbicidin C (**3**) lieferte Aureonuclemycin (**4**) als dritten Vertreter der Herbicidinfamilie, der nun durch Totalsynthese zugänglich ist.

Zusammenfassend haben wir die erste Totalsynthese von zwei komplexen Undecose-Nukleosidantibiotika realisiert. Unsere Route integriert eine stereoselektive C-Glykosylierung mit verschiedenen reagenskontrollierten stereoselektiven Umwandlungen und schließt mit einer überraschend einfachen und hoch diastereoselektiven N-Glykosylierung. Unsere Synthesestrategie könnte zu einigen weiteren Mitgliedern der Familie führen. Untersuchungen hierzu werden bereits durchgeführt und werden an anderer Stelle berichtet.

Eingegangen am 7. März 2012
Online veröffentlicht am 29. Mai 2012

Stichwörter: Antibiotika · Glykosylierungen · Nukleoside · Stereoselektive Synthese · Totalsynthese

- [1] a) M. Arai, T. Haneishi, N. Kitahara, R. Enokita, K. Kawakubo, Y. Kondo, *J. Antibiot.* **1976**, 29, 863–869; b) T. Haneishi, A. Terahara, H. Kayamori, J. Yabe, M. Arai, *J. Antibiot.* **1976**, 29, 870–875; c) Y. Takiguchi, H. Yoshikawa, A. Terahara, A. Torikata, M. Terao, *J. Antibiot.* **1979**, 32, 857–861; d) Y. Takiguchi, H. Yoshikawa, A. Terahara, A. Torikata, M. Terao, *J. Antibiot.* **1979**, 32, 862–867; e) A. Terahara, T. Haneishi, M. Arai, T. Hata, H. Kuwano, C. Tamura, *J. Antibiot.* **1982**, 35, 1711–1714; f) H. Yoshikawa, Y. Takiguchi, M. Terao, *J. Antibiot.* **1983**, 36, 30–35; g) M. Kizuka, R. Enokita, K. Takahashi, Y. Okamoto, T. Otsuka, Y. Shigematsu, Y. Inoue, T. Okazaki, *Actinomycetologica* **1998**, 12, 89–91.
- [2] X. Dai, G. Li, Z. Wu, D. Lu, H. Wang, Z. Li, L. Zhou, X. Chen, W. Chen, *Chem. Abstr.* **1989**, 111, 230661f.
- [3] a) A. Takatsuki, K. Arima, G. Tamura, *J. Antibiot.* **1971**, 24, 215–223; b) A. Takatsuki, G. Tamura, *J. Antibiot.* **1971**, 24, 224–231; c) A. Takatsuki, G. Tamura, *J. Antibiot.* **1971**, 24, 232–238; d) T. Ito, Y. Kodama, K. Kawamura, K. Suzuki, A. Takatsuki, G. Tamura, *Agric. Biol. Chem.* **1977**, 41, 2303–2305; e) A. Takatsuki, K. Kawamura, M. Okina, Y. Kodama, T. Ito, G. Tamura, *Agric. Biol. Chem.* **1977**, 41, 2307–2309; f) T. Ito, A. Takatsuki, K. Kawamura, K. Sato, G. Tamura, *Agric. Biol. Chem.* **1980**, 44, 695–698; g) K. Eckardt, *J. Nat. Prod.* **1983**, 46, 544–550.
- [4] a) R. L. Hamill, M. M. Hoehn, *J. Antibiot. Ser. A* **1964**, 17, 100–103; b) K. Uchida, T. Ichikawa, Y. Shimauch, T. Ishikura, A. Ozaki, *J. Antibiot.* **1971**, 24, 259–262; c) B. C. Das, K. Uchida, *Carbohydr. Res.* **1972**, 22, 293–299; d) K. Uchida, *Agric. Biol. Chem.* **1976**, 40, 395–404; e) M. Vuilhorgne, S. Ennifar, B. C. Das, J. W. Paschal, R. Nagarajan, E. W. Hagaman, E. Wenkert, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3289–3291; f) S. Ennifar, B. C. Das, S. M. Nash, R. Nagarajan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 41–42.
- [5] M. Tsuzuki, G. Suzuki, *Chem. Abstr.* **1988**, 109, 53206x.
- [6] a) P. Cox, M. F. Mahon, K. C. Molloy, S. Lister, T. Gallagher, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1993–1996; b) N. J. Newcombe, M. F. Mahon, K. C. Molloy, D. Alker, T. Gallagher, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6430–6431; c) J. R. Bearder, M. L. Dewis, D. A. Whiting, *Synlett* **1993**, 805–806; d) F. Emery, P. Vogel, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4209–4212; e) P. J. Cox, A. M. Griffin, N. J. Newcombe, S. Lister, M. V. J. Ramsay, D. Alker, T. Gallagher, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1443–1447; f) H. M. Binch, A. M. Griffin, S. Schwidetzky, M. V. J. Ramsay, T. Gallagher, F. W. Lichtenthaler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 967–968; g) J. R. Bearder, M. L. Dewis, D. A. Whiting, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 227–233; h) F. Emery, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5843–5854; i) H. M. Binch, A. M. Griffin, T. Gallagher, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 589–592; j) H. M. Binch, T. Gallagher, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 401–402; k) A. J. Fairbanks, E. Perrin, P. Sinay, *Synlett* **1996**, 679–681; l) S. Ichikawa, S. Shuto, A. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10270–10280; m) A. H. Haines, A. J. Lamb, *Carbohydr. Res.* **1999**, 321, 197–213.
- [7] a) M. A. Zottola, R. Alonso, G. D. Vite, B. Fraserreid, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 6123–6125; b) J. P. McDevitt, P. T. Lansbury, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3818–3828.
- [8] M. D. Lewis, J. K. Cha, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4976–4978.
- [9] L. Cipolla, L. Lay, F. Nicotra, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6678–6681.
- [10] M. S. M. Timmer, M. V. Chumillas, W. E. Donker-Koopman, J. Alerts, G. A. van der Marel, H. S. Overkleef, J. H. van Boom, *J. Carbohydr. Chem.* **2005**, 24, 335–351.
- [11] E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2092–2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986–2012.
- [12] **24**: $C_{34}H_{36}O_{10}$, $M_r = 604.644 \text{ g mol}^{-1}$, farbloses Stäbchen, $0.38 \times 0.14 \times 0.12 \text{ mm}$, tetragonal, $P4_3$, $a = 13.3203(3)$, $b = 13.3203(3)$, $c = 18.4658(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 3276.39(11) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $\rho = 1.22580(4) \text{ g cm}^{-3}$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.090 \text{ mm}^{-1}$, $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 173(2) \text{ K}$, $2\theta_{\text{max}} = 50.64^\circ$, 20777 Reflexe, davon 5911 unabhängig, 4680 with $I \geq 2\sigma(I)$, $R_{\text{int}} = 0.0395$, mittlerer $\sigma(I)/I = 0.0338$, 360 Parameter, $R(F_{\text{obs}}) = 0.0606$, $R_w(F^2) = 0.1727$, $S = 1.021$, min. und max. Reste elektrodendichte: $-0.205, 0.309 \text{ e \AA}^{-3}$. Die Datensammlung erfolgte mit einem Nonius-KappaCCD-Diffraktometer, ausgestattet mit einem rotierenden Anodengenerator (ϕ - und ω -Scans); Strukturlösung durch Direkte Methoden mit SIR97; Strukturverfeinerung mit SHELXL-97; Fehlerrichtungen der Phenylringe und Ethylgruppen wurden durch Split-Modelle behandelt. CCDC 859056 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [13] a) H. Vorbrüggen, B. Bennua, *Chem. Ber.* **1981**, 114, 1279–1286; b) H. Vorbrüggen, *Acta Biochim. Pol.* **1996**, 43, 25–36; c) H. Vorbrüggen, C. Ruh-Pohlentz, *Handbook of Nucleoside Synthesis*, Wiley, **2001**.