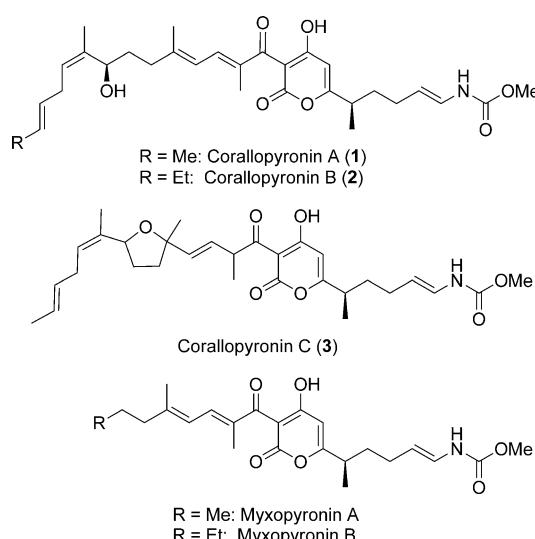


Die Totalsynthesen von Corallopyronin A und Myxopyronin B**

Andreas Rentsch und Markus Kalesse*

Professor Johann Mulzer zur Emeritierung gewidmet

Die drei strukturell eng verwandten Corallopyronine A bis C (**1**, **2**, **3**) wurden 1984 von Höfle und Mitarbeitern aus Fermentations-Extrakten der Mikroorganismen des Typs *Corallococcus coralloides* (Stamm Cc c127, DSM 2550) isoliert.^[1] Diese Naturstoffe stimmen in ihrer Struktur zu einem großen Teil (C23 bis C14) sowohl untereinander, als auch mit den Myxopyroninen A und B überein (Schema 1). Charakteris-

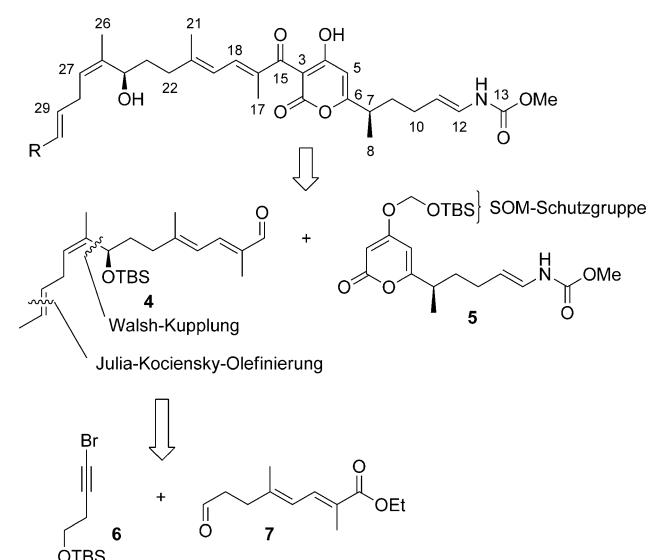


Schema 1. Strukturen der Corallopyronine und Myxopyronine.

tisch ist die zentrale 4-Hydroxy- α -pyron-Einheit mit einer Seitenkette an C6. Letztere enthält ein stereogenes Zentrum an C7 sowie eine α,β -ungesättigte Methylcarbamat-Funktion. Da für diese Verbindungen, ebenso wie für Ripostatin,^[2] gezeigt werden konnte, dass sie an ein neuartiges Motiv der bakteriellen RNA-Polymerase (RNAP) binden,^[3] stehen sie im Interesse der Forschung.

Nachdem die Gruppe um König^[4] vor kurzem ebenfalls das Corallopyronin isolieren konnte, lagen zwei zum Teil unterschiedliche NMR-Spektren vor, die beide der gleichen Struktur, dem Corallopyronin A, zugeordnet wurden (siehe Hintergrundinformationen). Die präparativen Arbeiten zu dieser Naturstoffgruppe beschränken sich derzeit auf zwei racemische Synthesen von Myxopyronin aus den Arbeitskreisen von Panek und Lira.^[5]

Bei unseren retrosynthetischen Überlegungen legten wir den zentralen Schnitt zwischen Pyron und die Carbonylgruppe in der Seitenkette (Schema 2). Unsere ursprüngliche



Schema 2. Retrosynthese von Corallopyronin.

Idee war es, das vinyloge Carbamat erst zum Schluss der Synthese aufzubauen. Wir befürchteten, dass dieses Strukturelement zu empfindlich sein würde, um eine Reihe von Transformationen zu überstehen. Letztendlich stellte sich aber heraus, dass das vinyloge Carbamat kompatibel mit den nachfolgenden Transformationen ist.

Bei unserer Synthese des Corallopyronins nutzten wir β -(-)-Citronellen für einen effizienten Zugang zum Chiralitätszentrum an C7. Dabei wird das Startmaterial an der dreifach substituierten Doppelbindung oxidativ gespalten^[6] und in den entsprechenden Alkohol überführt.

Schutzgruppentransformationen liefern schließlich Aldehyd **10**. Eine vinylog Mukaiyama-Aldol-Reaktion,^[7] gefolgt von Oxidation und einem Retro-Diels-Alder-Prozess^[8] ergibt den Pyron-Baustein **13** (Schema 3).

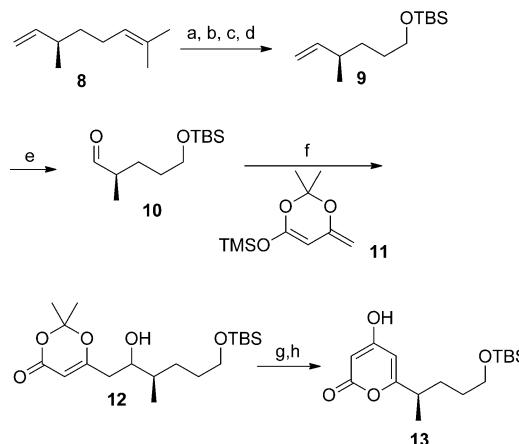
Eine weitere Herausforderung bei der Synthese war die Auswahl der geeigneten Schutzgruppe für die OH-Funktio-

[*] Dr. A. Rentsch, Prof. Dr. M. Kalesse

Institut für Organische Chemie und Biomolekulare Wirkstoffzentrum (BMWZ), Leibniz Universität Hannover
 Schneiderberg 1B, 30167 Hannover (Deutschland)
 und
 Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)
 Inhoffenstraße 7, Braunschweig (Deutschland)
 E-Mail: Markus.Kalesse@oci.uni-hannover.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt (DFG Ka 913/16-1). Wir danken Dr. K. Gerth für die mikroskopische Aufnahme von *Corallococcus coralloides*.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201206560> zu finden.



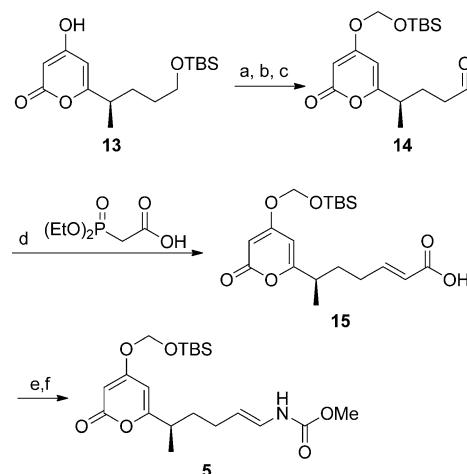
Schema 3. Synthese des Pyron-Bausteins. a) *m*CPBA, NaOAc, CH₂Cl₂, -20°C; b) H₅IO₆, Et₂O/THF; c) NaBH₄, Et₂O/THF, 75 % über 3 Stufen; d) TBSCl, Imd, THF, 95%; e) O₃, PPh₃, CH₂Cl₂/MeOH, 90%; f) BF₃·OEt₂, CH₂Cl₂, -78°C, 78%; g) DMP, CH₂Cl₂, 97%; h) Toluol, Rückfluss, 75 %. *m*CPBA = *meta*-Chlorperbenzoësäure, TBSCl = *tert*-Butyldimethylchlorsilan, Imd = Imidazol, DMP = Dess-Martin-Periodinian.

nalität. Übliche Silyl-Schutzgruppen, wie etwa die TBS-Schutzgruppe, führten zu Produkten, die sich nicht ohne substantielle Zersetzung isolieren ließen. Acetalische Schutzgruppen wie die MOM- oder SEM-Gruppe führten zu stabilen Derivaten, die hingegen nicht ohne Zersetzung des Substrats entfernt werden konnten. Schließlich stellte sich die von Benneche et al. entwickelte *tert*-Butyldimethylsilyloxy-methyl-Gruppe (SOM)^[9] als ideale Schutzgruppe heraus. Sie ist eine Kombination aus der acetalischen und Silyl-Schutzgruppenstrategie und vereint alle Vorteile dieser Schutzgruppenklassen. Es gelang uns, die selektive Abspaltung einer TBS-Gruppe an einem primären Alkohol in Gegenwart von SOM durchzuführen. Anschließend konnte der Alkohol mit IBX zum Aldehyd oxidiert und dieser in eine Wittig-Horner-Reaktion^[10] eingesetzt werden. Die ungesättigte Säure **15** wurde schließlich in einer Curtius-Umlagerung analog der von Panek beschriebenen Synthese von Myxopyronin in das vinylogen Carbamat überführt (Schema 4).^[4a]

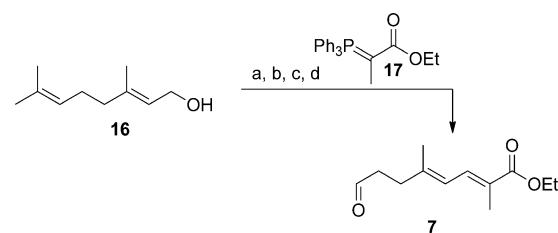
Die Herausforderung bei der Synthese der Seitenkette an C3 war der Aufbau der *Z*-konfigurierten Doppelbindung neben dem sekundären Alkohol. Die Verknüpfung sollte durch einen nucleophilen Angriff von Zink-Verbindung **21**, die wiederum aus einer Walsh-Reaktion stammt, auf Aldehyd **7** erfolgen.

Zur Herstellung von **4** wird zunächst Geraniol oxidiert und durch eine nachfolgende Olefinierung der benötigte ungesättigte Ester erhalten. Die Epoxidierung der terminalen Doppelbindung und die sich anschließende Periodat-Spaltung setzen den Aldehyd **7** frei (Schema 5).

Bei der darauf folgenden Walsh-Reaktion^[11] wird durch Hydroborierung an Bromacetylen **6** das entsprechende Addukt gebildet, welches dann durch Zugabe von Dimethylzink unter Kreuzkupplung und gleichzeitiger Umlagerung in das trisubstituierte *Z*-Vinylboran **20** überführt wird. Eine Ummetallierung mit zusätzlichem Dimethylzink und die Umsetzung mit Aldehyd **7** ergibt schließlich Verbindung **22**. An dieser Stelle ist der sekundäre Alkohol noch als Racemat



Schema 4. Synthese des vinylogen Carbamats. a) TBSOCH₂Cl, DIPEA, CH₂Cl₂, 0°C→RT, 37 % + 23 % TBS-entschütztes Produkt, (55 % brsm); b) PPTS, THF/MeOH, 89%; c) IBX, DMSO, 79%; d) *n*BuLi, THF, -60°C→RT; e) ClCO₂Et, DIPEA, NaN₃, Aceton, H₂O, f) Toluol, MeOH, Rückfluss, 45 % über 3 Stufen. DIPEA = Diisopropylethylamin, PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat, IBX = *ortho*-Iodoxybenzoësäure, DMSO = Dimethylsulfoxid.

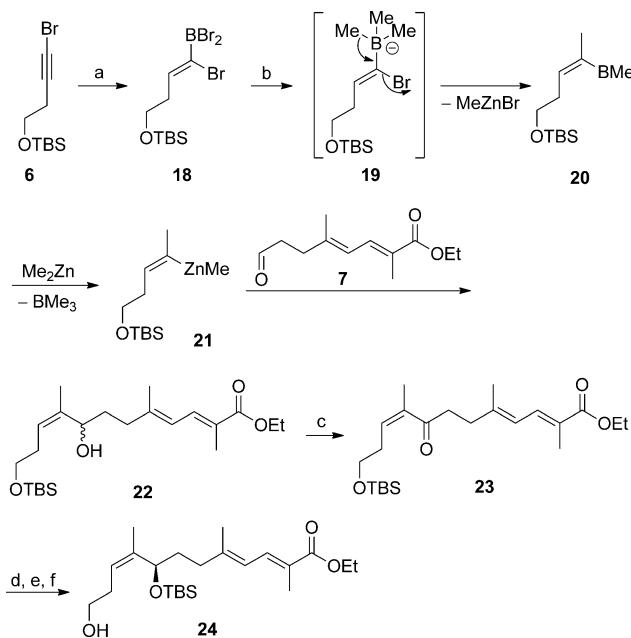


Schema 5. Synthese des Aldehyd-Bausteins. a) MnO₂, CH₂Cl₂, b) **17**, CH₂Cl₂, 88 % über 2 Stufen, *E/Z* > 19:1; c) *m*CPBA, CH₂Cl₂, -20°C→RT, 80%; d) H₅IO₆, THF, 0°C→RT, 80 %.

vorhanden. Er wird aber anschließend durch eine Sequenz aus Oxidation und (-)-DIPCl-Reduktion in guten Selektivitäten (95 % *ee*) in das *R*-Enantiomer überführt. An dieser Stelle sei erwähnt, dass vergleichbare Reaktionen mit *E*-konfigurierten Doppelbindungen durchgeführt wurden und dabei das entgegengesetzte Enantiomer lieferten.^[12] Unabhängig von der Theorie dieser Reaktion, konnte die Konfiguration über die Mosher-Ester-Methode bestimmt und damit die Konfiguration des Alkohols abgesichert werden. Mit dieser Sequenz lässt sich somit Verbindung **24** in wenigen Stufen aus dem Startmaterial (**16**) herstellen (Schema 6).

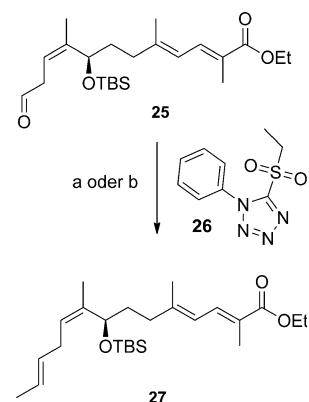
Nach der erfolgreichen DIPCl-Reduktion wurde die Alkohol-Funktion mit TBS geschützt. Anschließend musste in der Seitenkette noch eine Propen-Einheit etabliert werden. Sowohl eine Takai-Utimoto- als auch eine Julia-Kociensky-Olefinition^[13] lieferten das gewünschte Produkt, jedoch waren die dabei erzielten Ausbeuten für den erfolgreichen Abschluss der Synthese zu gering (Schema 7). Für eine Ausbeutesteigerung tauschten wir die Funktionalitäten an den beiden Fragmenten.

Über eine Mitsunobu-Reaktion konnte das Sulfid **28** in guten Ausbeuten eingeführt und anschließend zum Sulfon



Schema 6. Synthese der Seitenkette durch Walsh-Kupplung.

a) $\text{BBr}_2\text{H-SMe}_2$, Toluol, 70°C ; b) Me_2Zn , Toluol, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$ dann Aldehyd 7, 56%; c) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C , 80%; d) $(-)\text{-DIPCl}$, THF, -30°C ; e) TBSOTf , 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 76% über 2 Stufen; f) CSA, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 75%. DIPCl = Diisopinocampheyl-chloroboran, CSA = Camphersulfonsäure.

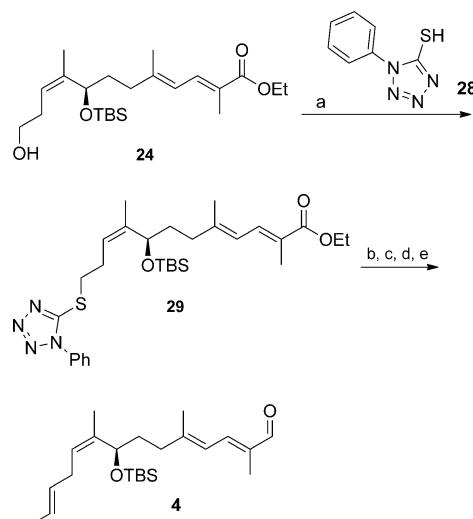


Schema 7. a) CrCl_2 , CH_3CHI_2 , THF, 30–40%; b) KHMDS, 26, DME, -60°C , 26%. KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid, DME = 1,2-Dimethoxyethan.

oxidiert werden. Deprotonierung mit KHMDS und Reaktion mit Acetaldehyd lieferte das gewünschte Olefin.^[14] Eine sich anschließende Reduktions-Oxidations-Sequenz lieferte schließlich Baustein **4** (Schema 8).

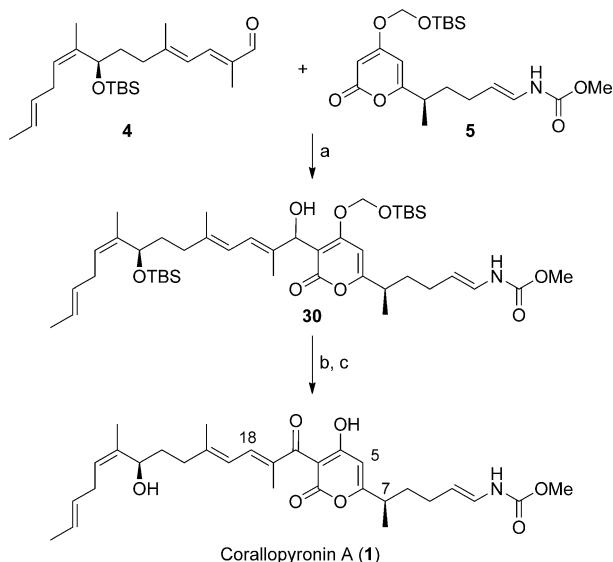
Für den Abschluss der Synthese wurde das Pyron-Fragment mit LiTMP deprotoniert und mit Aldehyd **4** zur Reaktion gebracht. Der entstandene Alkohol wurde anschließend mit Braunstein oxidiert und die Schutzgruppen mit TBAF entfernt (Schema 9).

Die spektroskopischen Daten der synthetischen Verbindung stimmten mit denen der authentischen überein. Es



Schema 8. Synthese der westlichen Hälfte von Corallopyronin A.

a) PPh_3 , DEAD, THF, 95%; b) $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_2\text{O}_24\text{H}_2\text{O}$, H_2O_2 , EtOH, 76%; c) KHMDS, Acetaldehyd, DME, 90% (*E/Z* = 6:1), d) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C ; e) MnO_2 , CH_2Cl_2 , 79%. DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid, DME = 1,2-Dimethoxyethan, DEAD = Diethylazodicarboxylat, KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid.



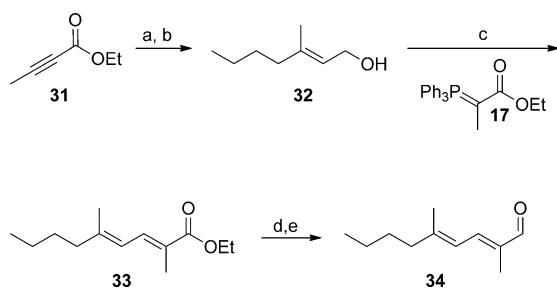
Schema 9. a) $n\text{BuLi}$, TMP, THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 47% (54% brsm); b) MnO_2 , CH_2Cl_2 , 80%; c) TBAF, THF, 33%. TMP = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

wurde ein geringfügig geringerer Wert für die optische Aktivität gefunden (synthetisch: -69.1 , authentisch: -95.8),^[11] der mit der optischen Reinheit des β -(-)-Citronellens (*ee* = 56%) korreliert werden konnte. Die Diastereomere konnten nicht als doppelter Signalsatz in den NMR-Spektren identifiziert werden, eine Beobachtung, die wir schon früher bei Verbindungen mit weit voneinander getrennten Chiralitätszentren gemacht haben.^[15]

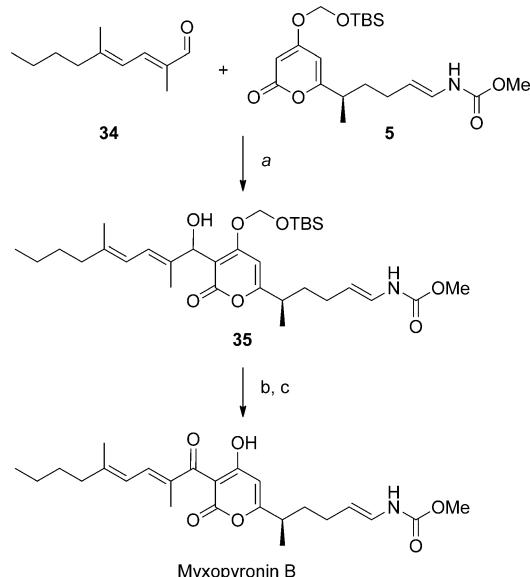
Bei der spektroskopischen Analyse des Corallopyronins konnten wir die beiden unterschiedlichen Spektren der beiden Isolierungen reproduzieren (Höfle und König, siehe

Hintergrundinformationen). Je nach Art der Entschützung konnte das eine bzw. andere Spektrum erhalten werden. Zwar können wir immer noch keine exakte Bestimmung der für die unterschiedlichen Spektren verantwortlichen Änderung vornehmen, es scheint aber so zu sein, dass die Koordination unterschiedlicher Kationen über die Pyron-Einheit für die beobachteten Unterschiede verantwortlich ist. Zusätzlich lieferte ein über umfassende HPLC-Methoden gereinigtes synthetisches Material ein drittes NMR-Spektrum, das sich von den beiden zuvor erwähnten Spektren nochmals unterscheidet.

Mit der für Corallopyronin beschriebenen Synthesestrategie und unter Verwendung einer veränderten Seitenkette konnten wir zusätzlich Myxopyronin B synthetisieren. Die Seitenkette konnte in diesem Fall durch eine 1,4-Addition^[16] an den ungesättigten Ester **31**, gefolgt von einer Sequenz aus Reduktions- und Oxidationsreaktionen sowie einer Olefierung hergestellt werden (Schema 10).



Schema 10. Synthese der Myxopyronin-Seitenkette. a) *n*BuLi, BrCu(SMe₂), THF, -45 °C → -78 °C; b) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C → RT; c) MnO₂, CH₂Cl₂, 17, 58 % über 3 Stufen; d) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C; e) MnO₂, CH₂Cl₂, 78 % über 2 Stufen. DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid.



Schema 11. a) *n*BuLi, TMP, THF, -78 °C → RT, 53%; b) MnO₂, CH₂Cl₂, 80%; c) HF-Pyridin, THF/Pyridin, 45 %. TMP = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin.

Die Kupplung der Seitenkette erfolgte wiederum mit dem SOM-geschützten Pyron **5** und lieferte schließlich nach Oxidation und Entschützung mit HF den gewünschten Naturstoff (Schema 11).

Wir konnten mit der Synthese von Corallopyronin A und Myxopyronin B zeigen, dass das vinyloge Carbamat dieser Naturstoffklasse genügend Stabilität aufweist, um die Transformationen am Ende der Synthese ohne Zersetzung zu durchlaufen. Dabei stellte sich die bislang wenig verwendete SOM-Gruppe als ideale Schutzgruppe für die Pyron-Struktur heraus. Schließlich konnten wir durch unsere Synthese die Strukturvorschläge der Isolate aus den Gruppen Höfle und König bestätigen und beiden die Struktur des Corallopyronins A zuordnen. Mit der Synthese des Myxopyronins B haben wir weiterhin gezeigt, dass sich ausgehend vom Baustein **5** verschiedene Varianten dieses neuen Antibiotikums aufbauen lassen und damit die Möglichkeit eröffnet, die pharmakologischen Eigenschaften zu optimieren.

Eingegangen am 14. August 2012
Online veröffentlicht am 8. Oktober 2012

Stichwörter: Corallopyronin · Myxobakterien · RNA-Polymerasen · Schutzgruppen · Walsh-Kupplung

- [1] a) R. Jansen, H. Irschik, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 822–836; b) H. Irschik, R. Jansen, G. Höfle, K. Gerth, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1985**, 38, 145–152.
- [2] H. Augustiniak, H. Irschik, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann.* **1996**, 1657–1663.
- [3] a) J. Mukhopadhyay, K. Das, S. Ismail, D. Koppstein, M. Jang, B. Hudson, S. Sarafianos, S. Tuske, J. Patel, R. Jansen, H. Irschik, E. Arnold, R. H. Ebright, *Cell* **2008**, 135, 295–307; zur Synthese der Ripostatine siehe: b) C. Kujat, M. Bock, A. Kirschning, *Synlett* **2006**, 419–422; c) P. Winter, W. Hiller, M. Christmann, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 3452–3456; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3396–3400; d) W. F. Tang, E. V. Prusov, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 3457–3460; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3401–3404; e) F. Glaus, K. H. Altmann, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 3461–3465; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3405–3409.
- [4] Ö. Erol, T. F. Schäberle, A. Schmitz, S. Rachid, C. Gurgui, M. El Omari, F. Lohr, S. Kehraus, J. Piel, R. Müller, G. M. König, *ChemBioChem* **2010**, 11, 1253–265.
- [5] a) T. Hu, J. V. Schaus, K. Lam, M. G. Palfreyman, M. Wuonola, G. Gustafson, J. S. Panek, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2401–2406; b) R. Lira, K. A. Agrios, T. Doudoulakis, K. B. Simonsen, S. E. Webber, A. X. Xiang, *Heterocycles* **2006**, 68, 1099–1103.
- [6] T. Magauer, H. J. Martin, J. Mulzer, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 6148–6152; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6032–6036.
- [7] a) B. M. Trost, J. L. Gunzner, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9449–9450; b) L. Boulard, S. BouzBouz, J. M. Paris, J. Cossy, *Synlett* **2007**, 1461–1463.
- [8] a) M. Sato, J. Sakaki, Y. Sugita, S. Yasuda, H. Sakoda, C. Kaneko, *Tetrahedron* **1991**, 47, 5689–5708; b) I. P. Lokot, F. S. Pashkovsky, F. A. Lakhviev, *Tetrahedron* **1999**, 55, 4783–4792.
- [9] a) L. Gundersen, K. Undheim, T. Benneche, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1989**, 43, 706–709; b) L. Gundersen, K. Undheim, T. Benneche, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1988**, 42, 384; c) L. Wang, D. L. Clive, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1734–1737.
- [10] T. K. Olszewski, C. Bomont, P. Coutrot, C. Grison, *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695, 2354–2358.

- [11] a) Y. K. Chen, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3702–3703; b) G. Wardenga, Dissertation, Leibniz Universität Hannover, **2007**.
- [12] a) E. Schöttner, K. Simon, M. Friedel, P. G. Jones, T. Lindel, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5580–5582; b) G. Zanoni, A. D’Alfonso, A. Porta, L. Feliciani, S. P. Nolan, G. Vidari, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7472–7478; c) K. C. Nicolaou, K. Namoto, A. Ritzén, T. Ulven, M. Shoji, J. Li, G. D’Amico, D. Liotta, C. T. French, M. Wartmann, K. Altmann, P. Giannakakou, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9313–9323 (die Konfiguration wurde nicht durch chemische Derivatisierung bestätigt).
- [13] P. R. Blakemore, P. J. Kocienski, A. Morley, K. Muir, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 955–968.
- [14] J. Pospíšil, I. E. Markó, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3516–3517.
- [15] a) U. Bhatt, M. Christmann, M. Quitschalle, E. Claus, M. Kalesse, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1885–1893; b) M. Christmann, U. Bhatt, M. Quitschalle, E. Claus, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4535–4538; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4364–4366; c) M. Kalesse, M. Quitschalle, C. P. Khandavalli, A. Saeed, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3107–3109; d) M. Kalesse, K. P. Chary, M. Quitschalle, A. Burzlaff, C. Kasper, T. Scheper, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1129–1136; e) C. Jahns, T. Hoffmann, S. Müller, K. Gerth, P. Washausen, G. Höfle, H. Reichenbach, M. Kalesse, R. Müller, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5330–5334; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5239–5243.
- [16] a) R. J. Anderson, V. L. Corbin, G. Cotterell, G. R. Cox, C. A. Henrick, F. Schaub, J. B. Siddall, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1197–1204; b) D. F. Fischer, Z. Xin, R. Peters, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7848–7851; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7704–7707.