



Totalsynthese und Revidierung der Struktur von Viridicatumtoxin B**

K. C. Nicolaou,* Christian Nilewski, Christopher R. H. Hale, Heraklidia A. Ioannidou, Abdelatif ElMarrouni und Lizanne G. Koch

Die Entdeckung und Entwicklung von Antibiotika in der ersten Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts haben die Medizin revolutioniert und zu einer dramatischen Erhöhung der Lebenserwartung geführt.^[1] Das Aufkommen arzneimittel-resistenter Bakterienstämme aufgrund der extensiven Antibiotikanutzung in der Humanmedizin sowie der Tierhaltung stellt jedoch eine Bedrohung für die Wirksamkeit unseres Antibiotikaarsenals dar.^[2] Die stetige Entwicklung neuer Antibiotika ist deshalb von großer Bedeutung.

Die imposante molekulare Architektur der Tetracycline stellt Syntheschemiker seit mehr als sechs Jahrzehnten vor eine große Herausforderung.^[3] In dieser Zeit sind beeindruckende Synthesestudien beschrieben worden, in den letzten Jahren insbesondere von der von Myers geleiteten Forschungsgruppe.^[4] Strukturell mit den Tetracyclinen verwandt sind die Viridicatumtoxine (**1–3**, Abbildung 1), die eine interessante Untergruppe natürlich vorkommender potenter antibakterieller Wirkstoffe darstellen. Viridicatumtoxin A (**1**) wurde zum ersten Mal im Jahre 1973 aus einer *Penicillium*-Art isoliert;^[5] die Aufklärung der Struktur gelang im Jahre 1976 durch Röntgenkristallstrukturanalyse.^[6] Im Jahre 2008 beschrieben Kim und Mitarbeiter die Reisolierung von Viridicatumtoxin A (**1**) sowie die Isolierung von Viridicatumtoxin B, dem die Struktur **2** (Abbildung 1) zugeordnet wurde.^[7] Schließlich wurde Anfang 2013 über die Isolierung von Spi-

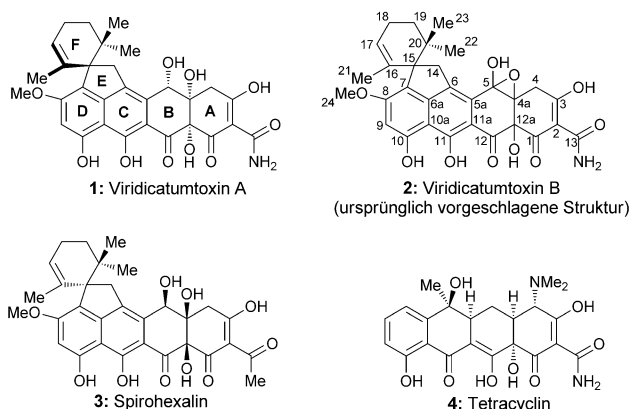


Abbildung 1. Molekulare Strukturen von Viridicatumtoxin A (**1**), B (**2**), Spirohexalin (**3**) und Tetracyclin (**4**).

rohhexalin (**3**) berichtet.^[8] Viridicatumtoxine A (**1**) und B (**2**) zeigten antibakterielle Aktivität gegen eine Vielzahl Gram-positiver Bakterienstämme, einschließlich Methicillin-resistenter *Staphylococcus-aureus*-Stämme (MRSA) [MIC = 0.25 bzw. 0.5 $\mu\text{g mL}^{-1}$; vgl. Tetracyclin (**4**, Abbildung 1) und Vancomycin, MIC = 8 bzw. 0.25–1 $\mu\text{g mL}^{-1}$].^[7] Ihr Wirkmechanismus basiert auf der Störung der bakteriellen Peptidoglycan-Biosynthese durch die Hemmung der UPP-Synthase.^[9] Trotz der beeindruckenden antibakteriellen Eigenschaften wurde bis heute über keinen Syntheszugang zu den Viridicatumtoxinen berichtet.

Inspiziert von der strukturellen Komplexität, der unvollständig und ungewöhnlich zugeordneten Struktur, die ein Epoxyhalbacetal enthält, und der potenten antibiotischen Eigenschaften von Viridicatumtoxin B (**2**) entschlossen wir uns, die Totalsynthese dieses Naturstoffs in Angriff zu nehmen. Unsere Ziele umfassten die vollständige Struktur-aufklärung von Viridicatumtoxin B (**2**) sowie die Etablierung einer grundlegenden Strategie für die Synthese und biologische Untersuchung entworfener Analoga aus dieser Antibiotikafamilie. Eine Anzahl charakteristischer Strukturmerkmale erschwerte die Synthese von Viridicatumtoxin B (**2**) im Vergleich zu jener der Tetracycline (z. B. **4**, Abbildung 1) deutlich. Dazu gehören das EF-Spirosystem von Viridicatumtoxin B, sein sterisch gehindertes quartäres Kohlenstoffzentrum C15, sein hoch oxidiertes AB-Ringsystem und die dichte Funktionalisierung des tetracyclischen ABCD-Kerns des Moleküls. Aufgrund biosynthetischer Betrachtungen^[10] und der bekannten Struktur von Viridicatumtoxin A (**1**)^[6] ordneten wir Viridicatumtoxin B (**2**) vorläufig die in Abbildung 2 gezeigte Relativkonfiguration zu. Unsere konvergente Strategie zur Synthese von **2** ergab sich daraufhin aus der in

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. C. Nilewski,^[†] C. R. H. Hale,^[†] Dr. H. A. Ioannidou, Dr. A. ElMarrouni, L. G. Koch
Department of Chemistry and The Skaggs Institute for Chemical Biology, The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
und
Department of Chemistry and Biochemistry, University of California San Diego 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)
und
Department of Chemistry, BioScience Research Collaborative, Rice University
6100 Main Street, Houston, TX 77005 (USA)
E-Mail: kcn@rice.edu

[†] Diese Autoren haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen.

[**] Diese Arbeit wurde durch die National Institutes of Health (USA) (Grant AI055475-11) und das Skaggs Institute of Research finanziell unterstützt. C.N. dankt der Alexander von Humboldt-Stiftung für ein Feodor Lynen-Forschungsstipendium, C.R.H.H. der NSF für ein Graduate Research Fellowship, und A.E. der Fundación Alfonso Martín Escudero für ein Stipendium. Wir danken Dr. R. K. Chadha für die Kristallstrukturanalysen und Drs. D. H. Huang und L. Pasternack für Unterstützung bei NMR-spektroskopischen Experimenten. Wir danken außerdem Prof. W.-G. Kim für Kopien der authentischen NMR-Spektren von natürlichem Viridicatumtoxin B.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201304691> zu finden.

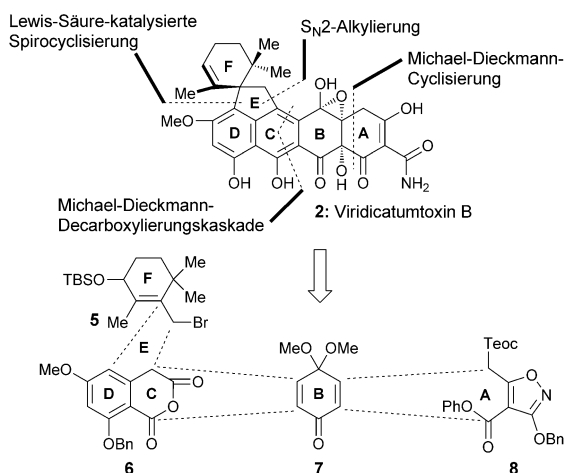
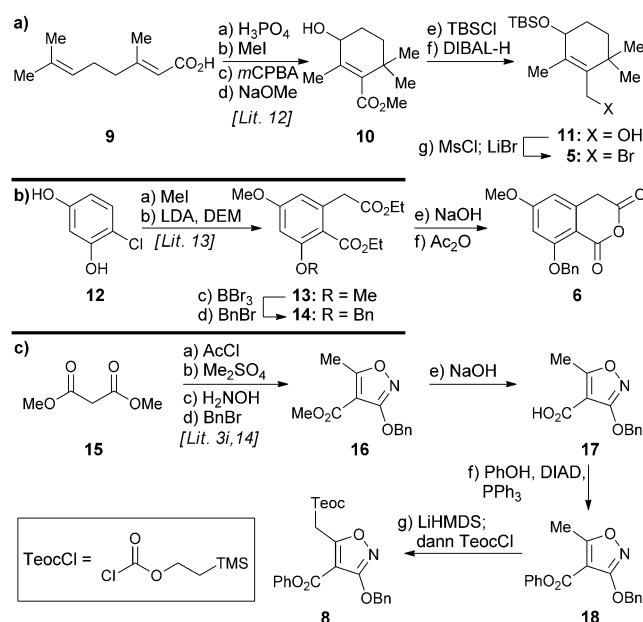


Abbildung 2. Retrosynthese von Viridicatumtoxin B (2). Bn = Benzyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Teoc = 2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl.

Abbildung 2 dargestellten Retrosynthese. Die retrosynthetischen Schnitte an den gezeigten sechs Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen durch die dargestellten Reaktionen führten zu vier Synthesebausteinen: Allylbromid **5**, Cycloanhydrid **6**, Chinonmonoketal **7** (literaturbekannt)^[11] und Isoxazolphenylester **8**. Ihr Aufbau und ihre Vereinigung zum Zielmolekül würde drei Cyclisierungen (gezeigt in Abbildung 2), die Extrusion von Kohlendioxid (aus **6**) und das Aufbrechen des Isoxazolrings (**8**) erfordern.

Die Synthese der Bausteine **5**, **6** und **8** ist in Schema 1 zusammengefasst. Die Syntheseroute zu Allylbromid **5**, der Vorstufe des EF-spirocyclischen Ringsystems, begann mit der Modifikation einer bekannten vierstufigen Synthese, die die Geransäure (**9**) in den Allylalkohol **10** überführte (Schema 1a).^[12] Silylierung (TBSCl, Imidazol) von **10** und anschließende Esterreduktion (DIBAL-H) ergaben Allylalkohol **11** in 91% Gesamtausbeute. Mesylierung bei tiefer Temperatur (MsCl, NEt₃), gefolgt von der Substitution des erhaltenen Mesylats mit LiBr, führte zu dem gewünschten Fragment **5** in quantitativer Ausbeute (Schema 1a). Die Synthese des cyclischen Anhydrids **6** ging von Intermediat **13** aus [zugänglich in zwei Stufen von 4-Chlorresorcinol (**12**) durch ein literaturbekanntes Verfahren, Schema 1b].^[13] Die selektive Monodemethylierung von **13** (dirigiert von der benachbarten Estergruppe am aromatischen Ring) wurde durch Verwendung von BBr₃ erreicht. Erneute Schützung der so erhaltenen Phenolgruppe gelang mit Ag₂O/BnBr und ergab Intermediat **14** (66% Ausbeute über zwei Stufen). Verseifung beider Estergruppen (wässr. NaOH) und Anhydridbildung (Ac₂O) führten zum gewünschten cyclischen Anhydrid **6** (90% Ausbeute über zwei Stufen). Die Synthese des Isoxazolfragments **8** begann ausgehend von dem bekannten Stork-Hagedorn-Isoxazol **16**^[3i,14] (Schema 1c), das in einem modifizierten literaturbekannten Verfahren durch Acylierung von Dimethylmalonat (AcCl, Et₃N, MgCl₂, 96% Ausbeute),^[15] Methylierung des resultierenden Enols (Me₂SO₄, K₂CO₃, 54% Ausbeute), Cyclisierung (H₂NOH-HCl, NaOMe, 48% Ausbeute) und anschließende Benzylierung der freien Hydroxygruppe (BnBr, Ag₂O, 67% Ausbeute) hergestellt



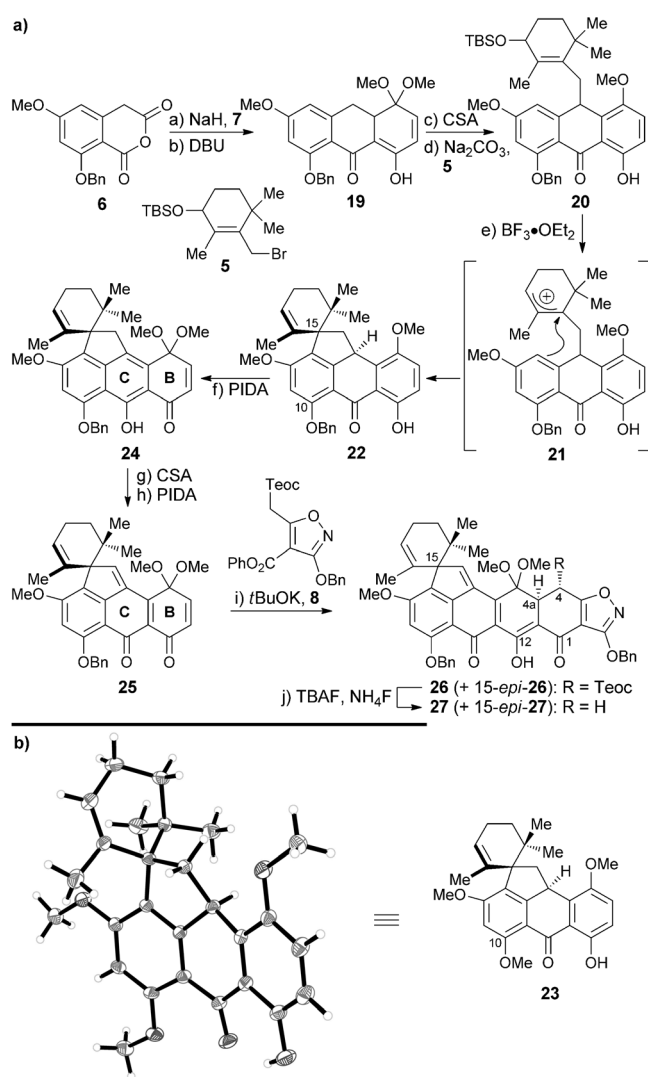
Scheme 1. a) Synthese von Allylbromid **5**; b) Synthese des cyclischen Anhydrids **6**; und c) Synthese von Isoxazol **8**. Reagentien und Bedingungen: a) a) H₃PO₄ (0.2 Äquiv.), Toluol, Rückfluss, 90 min; b) MeI (3.9 Äquiv.), K₂CO₃ (2.0 Äquiv.), Aceton, 25 °C, 15 h; c) *m*CPBA (1.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 → 25 °C, 3 h; d) NaOMe (1.5 Äquiv.), MeOH, Rückfluss, 17 h, 70% über 4 Stufen; e) TBSCl (1.6 Äquiv.), Imidazol (2.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 25 °C, 12 h; f) DIBAL-H (2.7 Äquiv.), CH₂Cl₂, −78 → 0 °C, 70 min, 91% über 2 Stufen; g) Et₃N (2.0 Äquiv.), MsCl (1.7 Äquiv.), CH₂Cl₂, −50 °C, 1 h; dann LiBr (3.5 Äquiv.), THF, −50 → −20 °C, 1 h, quant.; b) a) MeI (4.0 Äquiv.), K₂CO₃ (8.0 Äquiv.), Aceton, Rückfluss, 15 h, 91%; b) NaH (6.0 Äquiv.), DEM (4.0 Äquiv.), THF, 0 °C, 2.5 h; dann LDA (1.0 Äquiv.), THF, 0 °C, 3.5 h, 65%; c) BBr₃ (1.35 Äquiv.), CH₂Cl₂, −78 → 25 °C, 30 min; d) BnBr (1.1 Äquiv.), Ag₂O (1.9 Äquiv.), DMF, 25 °C, 15 h, 66% über 2 Stufen; e) NaOH (2.7 Äquiv.), H₂O/EtOH 5:7, Rückfluss, 15 h; f) Ac₂O (1.1 Äquiv.), Toluol, Rückfluss, 1 h, 90% über 2 Stufen; c) a) MgCl₂ (1.0 Äquiv.), Et₃N (2.0 Äquiv.), AcCl (1.0 Äquiv.), MeCN, 0 → 25 °C, 23 h, 96%; b) Me₂SO₄ (1.3 Äquiv.), K₂CO₃ (1.3 Äquiv.), DMF, 0 → 25 °C, 17 h, 54%; c) H₂NOH-HCl (1.4 Äquiv.), NaOMe (3.1 Äquiv.), MeOH, 0 → 25 °C, 24 h, 48%; d) BnBr (1.2 Äquiv.), Ag₂O (1.5 Äquiv.), DMF, 25 °C, 18 h, 67%; e) NaOH (1.9 Äquiv.), H₂O/EtOH 3:10, 25 °C, 3 h, 99%; f) PPh₃ (1.05 Äquiv.), PhOH (1.05 Äquiv.), DIAD (1.05 Äquiv.), THF, Rückfluss, 3 h, 78%; g) LiHMDS (2.2 Äquiv.), THF, −78 °C, 30 min; dann TeocCl (2.2 Äquiv.), −78 °C, 2 h, 86%. DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid, *m*CPBA = *meta*-Chlorperbenzoesäure, Ms = Methansulfonyl, DEM = Diethylmalonat, LDA = Lithiumdiisopropylamid, DMF = Dimethylformamid, DIAD = Diisopropylazodicarboxylat, PhOH = Phenol, THF = Tetrahydrofuran, LiHMDS = Lithiumhexamethyldisilazid.

worden war. Verseifung des so erhaltenen Methylesters ergab Carbonsäure **17** (wässr. NaOH, 99% Ausbeute). Konventionelle Veresterungsmethoden zur Herstellung des Phenylesters **18**, z.B. durch ein von **17** abgeleitetes intermediäres Säurechlorid oder gemischtes Anhydrid, scheiterten ebenso wie die Verwendung von Peptidkupplungsreagentien. Die gewünschte Phenylesterbildung konnte schließlich unter Mitsunobu-Bedingungen (PPh₃, PhOH, DIAD, 78% Ausbeute)^[16] erreicht werden. Die Notwendigkeit, eine elektronenziehende – und idealerweise leicht entfernbare – Gruppe an der Isoxazol-Methylgruppe anzubringen, ergab sich aus Studien an AB-Ring-Modellsystemen, in denen sich eine

solche Gruppe als erforderlich für den Erfolg einer später folgenden konjugierten Addition herausstellte. Aus diesem Grund wurde das gewünschte Fragment **8** durch Deprotonierung der Methylgruppe des Phenylesters **18** (LiHMDS) und Reaktion der resultierenden anionischen Spezies mit TeocCl synthetisiert (86 % Ausbeute). Chinonmonoketal **7** war in einem literaturbekannten Schritt ausgehend von 4-Methoxyphenol leicht zugänglich.^[11]

Mit der erfolgreichen Synthese der vier Schlüsselbausteine (**5–8**) waren die Voraussetzungen geschaffen, um ihre Vereinigung, wie in Schema 2a gezeigt, zu untersuchen. Die Anellierung des cyclischen Anhydrids **6** mit Chinonmonoketal **7** zur Herstellung der tricyclischen Verbindung **19** gelang in einem einstufigen Michael-Dieckmann/Decarboxylierungs-Prozess (DBU, 65 °C, 41 % Ausbeute). Ein zweistufiges Verfahren, in dem **6** und **7** zunächst mit NaH behandelt wurden, um durch Deprotonierung die Cycloaddition zu induzieren, und die Decarboxylierung des erhaltenen Intermediats anschließend mit DBU erreicht wurde, erwies sich jedoch als effizienter in der Synthese von **19** (54 % Gesamtausbeute).^[17] Die Reaktion von Ketal **19** mit katalytischen Mengen CSA führte zur Eliminierung von Methanol und ergab das entsprechende Anthron (99 % Ausbeute), dessen Alkylierung mit Allylbromid **5** unter milden basischen Bedingungen (d. h. Na₂CO₃) verlief und zu Intermediat **20** führte (77 % Ausbeute, d. r. ca. 1:1). Erfreulicherweise gelang die Ionisierung des allylischen TBS-Ethers mit katalytischen Mengen BF₃·OEt₂ und führte, vermutlich über das stabilisierte, aber kurzlebige Allylkation **21**, in einer intramolekularen Reaktion mit dem elektronenreichen Aren zur Bildung der Spiroverbindung **22** in diastereomerenreiner Form (73 % Ausbeute). Die Konstitution und Relativkonfiguration des pentacyclischen Intermediats **22** wurden durch Vergleich seiner NMR-spektroskopischen Daten mit denen der verwandten Verbindung **23**, die eine 10-Methoxygruppe anstelle der 10-Benzyloxygruppe trägt (Schema 2b) und deren Struktur zuvor durch röntgenkristallographische Analyse bestimmt worden war [Schmp. = 114–116 °C (CHCl₃/EtOAc), siehe ORTEP-Darstellung, Schema 2b], zugeordnet.^[18]

Um das so erhaltene pentacyclische Intermediat **22** für die Cyclisierung mit Isoxazol **8** vorzubereiten und somit den A-Ring des Moleküls aufzubauen, wurde dieses mit PhI(OAc)₂ (PIDA, phenolische Oxidation) behandelt und in B-Ring-Enon **24** überführt, das allerdings nicht in einer Michael-Dieckmann-Cyclisierung mit Isoxazol **8** reagierte. Wir vermuten, dass sich diese Reaktionsträgheit aus der Nachbarschaft zum elektronenreichen Naphthalin ergibt, welche die Elektrophilie des Enons verringert. Die Behandlung von **24** mit katalytischen Mengen CSA (Eliminierung von Methanol, 85 % Ausbeute über zwei Stufen) und anschließende Umsetzung des erhaltenen C-Ring-Chinonmethid/B-Ring-*p*-Methoxyphenol-Intermediats mit PhI(OAc)₂ ergaben *p*-Chinonmethid **25** (90 % Ausbeute), dessen gesteigerte Elektrophilie nun die einfache Fusion mit dem beabsichtigten nukleophilen Partner ermöglichte. Die erwünschte Michael-Dieckmann-Reaktion des hoch reaktiven Enons **25** mit dem Isoxazol **8** wurde mit einem geringen Überschuss an Kalium-*tert*-butoxid in Toluol erreicht und ergab das heptacyclische Intermediat **26** sowie sein Isomer 15-*epi*-**26** (91 % Ausbeute,



Schema 2. a) Synthese des heptacyclischen Intermediats **27** und b) ORTEP-Darstellung der Spiroverbindung **23** (thermische Ellipsoide bei 30 % Wahrscheinlichkeit). Reagentien und Bedingungen: a) **7** (3.0 Äquiv.), NaH (3.0 Äquiv.), THF, 0 °C, 45 min; dann 25 °C, 1 h; b) DBU (5.0 Äquiv.), Toluol, 65 °C, 4.5 h, 54 % über 2 Stufen; c) CSA (0.02 Äquiv.), CH₂Cl₂, 25 °C, 30 min, 99%; d) **5** (1.1 Äquiv.), Na₂CO₃ (10 Äquiv.), DMF, 25 °C, 1 h, 77%, d. r. ca. 1:1; e) BF₃·OEt₂ (0.15 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C, 20 min, 73%; f) PIDA (1.2 Äquiv.), MeOH/CH₂Cl₂ 1:1, 0 → 25 °C, 1 h; g) CSA (0.07 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C, 5 min, 85 % über 2 Stufen; h) PIDA (1.2 Äquiv.), MeOH/CH₂Cl₂ 10:1, 25 °C, 1.5 h, 90%; i) **8** (1.1 Äquiv.), tBuOK (1.2 Äquiv.), Toluol, 25 °C, 15 min, 91%, d. r. ca. 2:1; j) TBAF (10 Äquiv.), NH₄F (20 Äquiv.), entgastes THF, 25 °C, 5 min, 86%. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; CSA = (±)-Campher-10-sulfonsäure, PIDA = (Diacetoxiod)benzol; TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid.

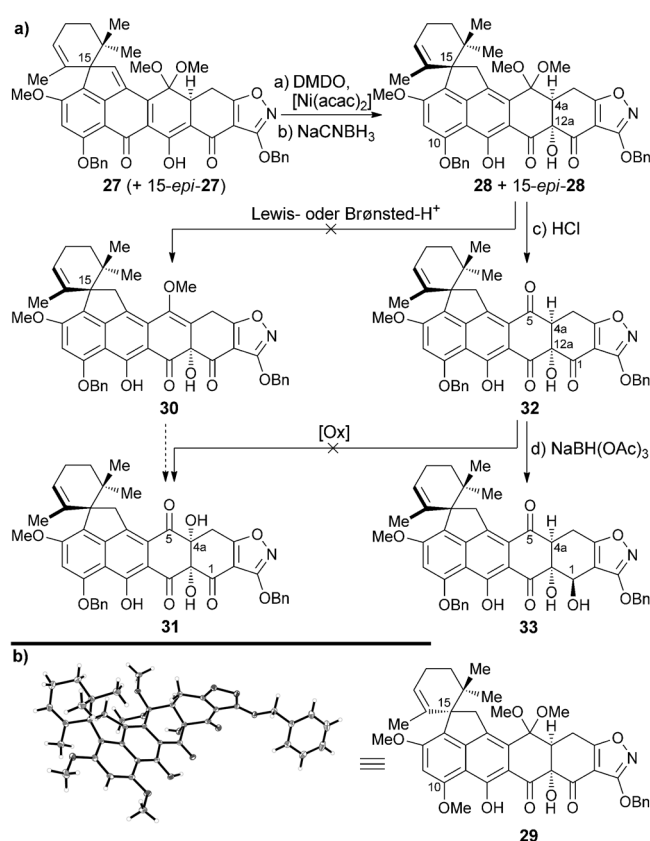
d. r. ca. 2:1 zugunsten des natürlichen Diastereomers **26**, siehe unten). Die Zuordnung der Relativkonfiguration von C4 und C4a in **26** basierte auf der beobachteten Kopplungskonstante ³J_{4,4a} = 10.0 Hz, die auf eine H4,H4a-*anti*-Anordnung hindeutete. Von diesem Zeitpunkt an wurden die zwei C15-Diastereomere als Gemisch weitergeführt, bis ihre Trennung möglich war. Die Verwendung eines Phenylesters für die Michael-Dieckmann-Reaktion war – in Übereinstimmung

mit vorherigen Beobachtungen von White et al.^[19] und Myers et al.^[4d] – entscheidend für den Erfolg der Vereinigung von Enon **25** und Isoxazol **8**. In der Tat ging das entsprechende Methylester-Analogon zu Isoxazol-Fragment **8** keine Cyclisierung ein und führte stattdessen zu dem zuerst gebildeten Produkt der konjugierten Addition, dessen daraufhin untersuchter Ringschluss unter zahlreichen basischen Bedingungen fehlschlug.

Die Entfernung der Teoc-Gruppe bei gleichzeitiger Decarboxylierung erwies sich zunächst als problematisch, und unsere anfänglichen Versuche führten unter verschiedenen Bedingungen zu Zersetzung^[20a,b] oder geringer Ausbeute des gewünschten Produkts (d. h. **27**).^[20c] Nach beträchtlichem Experimentieren stellte sich heraus, dass die gewünschte Umsetzung mit einer frisch zubereiteten und mit NH_4F ^[21] gepufferten TBAF-Lösung in entgastem THF in 86 % Ausbeute erreicht werden konnte. Wir vermuten, dass diese gepufferten Bedingungen eine Deprotonierung der C1,C12- β -Diketon-Gruppe verhindern und so eine problemlose Anionbildung während des Decarboxylierungsschritts ermöglichen. Mit dieser Transformation wurde die Synthese des vollständigen Kohlenstoffgrundgerüsts von Viridicatumtoxin B (**2**) abgeschlossen.

Kurz nach der Fertigstellung von Intermediat **27** wurde deutlich, dass uns seine Umwandlung in fortgeschrittene Intermediate mit höherer Oxidationsstufe (an C4a und C12a) vor weitere Herausforderungen stellen würde. Zu den letzteren zählte unter anderem die Vielzahl funktioneller Gruppen, die im Substrat vorhanden war – ein Problem, das durch den Mangel an Protonen am AB-Ringsystem, der die spektroskopische Analyse mühsam gestaltete, und weitere praktische Probleme aufgrund der geringen Löslichkeit der Intermediate noch verschärft wurde. Nach intensivem Experimentieren gelang die Hydroxylierung von Verbindung **27** an C12a schließlich, wie in Schema 3a gezeigt, mit Dimethyldioxiran (DMDO) in Gegenwart katalytischer Mengen $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ ^[22] bei -78°C in Methylenchlorid,^[23] was zum gewünschten Produkt in 50 % Ausbeute nach einmaligem Recyclieren der zu 40 % reisolierten Ausgangsverbindung führte. Die Reduktion der Chinonmethid-Gruppe erfolgte daraufhin mit NaCNBH_3 als weicher Hydridquelle und ergab Naphthalinderivat **28** (+ 15-*epi*-**28**) in einer Gesamtausbeute von 58 % für beide Diastereomere (**28**/15-*epi*-**28** ca. 2:1). Auf dieser Stufe gelang die chromatographische Trennung beider Isomere, und das natürliche Diastereomer wurde durch die verbleibenden Stufen geführt. Die Zuordnung der Relativkonfigurationen von **28** und 15-*epi*-**28** basierte auf dem Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten beider Isomere mit denen des 10-Methoxy-Analogs **29** (Schema 3b), dessen Struktur zuvor eindeutig durch röntgenkristallographische Analyse [Schmp. = $213\text{--}215^\circ\text{C}$ Zers. (EtOAc), siehe ORTEP-Darstellung, Schema 3b] bestimmt worden war.^[18]

Ausgehend von Intermediat **28** wurden verschiedene Strategien und Taktiken zum Anbringen der C4a-Hydroxygruppe in Betracht gezogen (siehe Schema 3a). Unsere anfänglichen Versuche konzentrierten sich auf die Bildung des Enoleters **30** und anschließende hydroxydirigierte α -Epoxidierung, gefolgt von der Hydrolyse des resultierenden Epoxids, um **31** zu erhalten. Allerdings führte keine der von



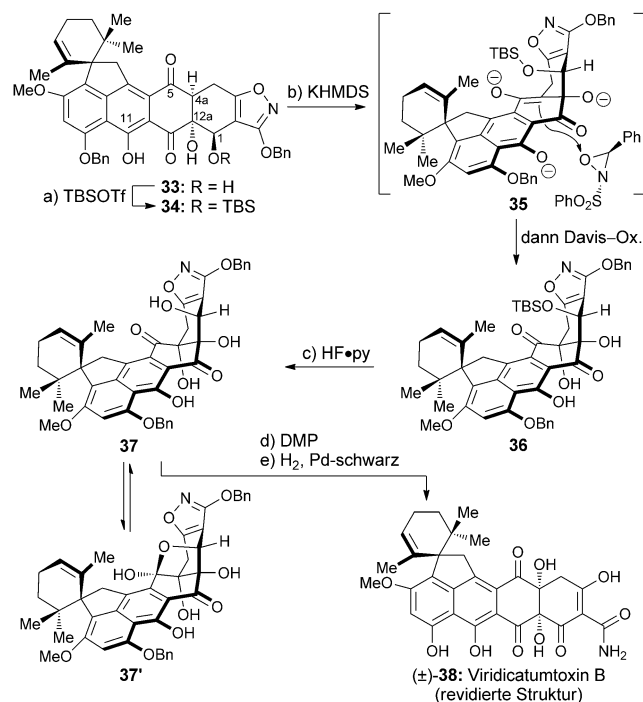
Scheme 3. a) Erfolgreiche Versuche zur Einführung der C4a-Hydroxygruppe und Synthese der C1-Hydroxyverbindung **33** und b) ORTEP-Darstellung der heptacyclischen Verbindung **29** (thermische Ellipsoide bei 30 % Wahrscheinlichkeit). Reagentien und Bedingungen: a) $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ (0.2 Äquiv.), DMDO (5.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow -60^\circ\text{C}$, 6.5 h, 36 %, 60 % basierend auf reisolierterm Edukt, 50 % nach einmaligem Recyclieren; b) NaCNBH_3 (10 Äquiv.), THF, $-78 \rightarrow -60^\circ\text{C}$, 90 min, 39 % für **28**, 19 % für 15-*epi*-**28**, chromatographisch getrennt; c) 2 N wässr. HCl/THF 1:10, 25°C , 5 h, quant.; d) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.2 Äquiv.), EtOAc/Aceton 1:1, 40°C , 105 min, 47 %; acac = Acetylacetonat, DMDO = Dimethyldioxiran.

uns untersuchten Lewis- und Brønsted-sauren Bedingungen zur Eliminierung eines Methanolmoleküls aus Ketal **28** und der Bildung nachweisbarer Mengen an Enolether **30**.^[24] Angesichts dieses Problems hydrolysierten wir die Dimethylketalgruppe in **28** unter sauren Bedingungen (wässr. HCl , quant.) in der Absicht, das resultierende Triketon (**32**) daraufhin durch Oxygenierung seines Enolats (an C4a) in das gewünschte Produkt **31** zu überführen. Alle Versuche, diese Umsetzung zu erreichen, scheiterten jedoch (siehe **32** zu **31**, Schema 3a). Die Beharrlichkeit dieser Substrate, nicht in der geplanten Weise zu reagieren, kann ungewollten Umlagerungs-Reaktionspfaden zugeschrieben werden, einschließlich β -Eliminierungs-/Aromatisierungs-Prozessen oder Ringerweiterung/Lactonbildung unter Einbindung der C12a-Hydroxygruppe.^[4a,25]

Aufgrund unserer Vermutung, dass ein C4a,C5-Diol durch Dihydroxylierung eingefügt werden könnte, versuchten wir daraufhin, das C5-Keton in **32** (siehe Schema 3a) mit 1,3-dirigierten Reduktionsmethoden^[26] [z. B. mit $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$] zum entsprechenden Alkohol zu reduzieren, in der Erwar-

tung, diesen später zum gewünschten C4a,C5-Olefin im B-Ring dehydratisieren zu können. Überraschenderweise führte die Behandlung von Triketon **32** mit einem geringen Überschuss an NaBH(OAc)₃ in EtOAc/Aceton (1:1) bei 40 °C stattdessen zum 1,2-dirigierten Reduktionsprodukt **33** (47 % Ausbeute), wie diagnostische HMBC-Korrelationen belegten. Dieses Ergebnis steht im scheinbaren Gegensatz zur kürzlich von Tatsuta und Mitarbeitern beschriebenen 1,3-Reduktion eines ähnlichen Systems,^[27] kommt aber aller Wahrscheinlichkeit nach durch den elektronenziehenden Effekt des benachbarten Isoxazolsystems zustande, der die Elektrophilie des C1-Ketons erhöht. Interessanterweise führte die Verwendung anderer Lösungsmittel als EtOAc/Aceton (1:1) zu komplexen Mischungen aus Reduktionsprodukten. Aufgrund der bisher gewonnenen Einblicke in die Reaktivität unseres Systems erkannten wir bald die potenziellen Auswirkungen dieser unerwarteten Reduktion und kamen zu dem Schluss, dass ein Substrat wie **33** eine deutlich geringere Neigung zu unerwünschten Nebenreaktionen wie β -Eliminierung gefolgt von einer thermodynamisch günstigen Aromatisierung des Rings A zeigen sollte.

Diesem Gedankengang folgend, versuchten wir die Bildung von **33** für unsere Zwecke zu nutzen und silylierten dessen C1-Hydroxygruppe, was uns Zugang zu TBS-Ether **34** verschaffte (TBSOTf, 2,6-Lutidin, 61 % Ausbeute, Schema 4).



Schema 4. C4a-Oxidation und Abschluss der Synthese. Reagentien und Bedingungen: a) TBSOTf (40 Äquiv.), 2,6-Lutidin (60 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 \rightarrow 25 °C, 1 h, 61 %; b) KHMDS (3.4 Äquiv.), THF, –78 °C, 1 h; dann Davis-Ox. (3.9 Äquiv.), –78 °C, 1.7 h, 20 % + 45 % **34** reisoliert; c) HF·py (Überschuss), MeCN, 0 \rightarrow 50 °C, 25 h, 61 %; d) DMP (3.0 Äquiv.), DCE, 0 \rightarrow 50 °C, 7.5 h, 66 %; e) H₂, Pd-schwarz (4.9 Äquiv.), 1,4-Dioxan/MeOH 1:1, 25 °C, 8 min, 98 %; TBSOTf = *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat; KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid, Davis-Ox. = (\pm)-*trans*-2-(Phenylsulfonyl)-3-phenyloxaziridin, py = Pyridin, DMP = Dess-Martin-Periodinan, DCE = 1,2-Dichlorethan.

Tatsächlich konnte daraufhin erfreulicherweise die C4a-Hydroxylierung erreicht werden, indem **34** mit einem Überschuss an KHMDS bei –78 °C zunächst in ein Trianion (**35**) überführt und dann mit Davis-Oxaziridin^[28] umgesetzt wurde, was zur C4a-hydroxylierten Verbindung **36** führte (20 % Ausbeute + 45 % reisoliertes Edukt, 36 % basierend auf isolierter Ausgangsverbindung). Der Schlüssel zum Erfolg in dieser Reaktion waren das freie Phenol an C11, der ungeschützte Alkohol an C12a (der im Laufe der Reaktion in das entsprechende Alkoxid übergeht, was eine β -Eliminierung verhindert), sowie die Schüttung des sekundären Alkohols an C1. Strukturelle Abweichungen von diesem Substrat resultierten in keinem Umsatz, Umlagerungen oder β -Eliminierungen des C12a-Sauerstoffatoms. Das stereochemische Ergebnis dieser Hydroxylierung wurde durch Analyse der NOESY-Korrelationen des Produkts **36** (siehe Hintergrundinformationen) aufgeklärt und stimmt mit unseren, auf sterischen Betrachtungen basierenden Erwartungen (siehe Struktur **35**, Schema 4) überein.

Die Entfernung der TBS-Gruppe von **36** mit HF·py führte dann zu der erwarteten Hydroxyverbindung **37** (61 % Ausbeute). Aufgrund von NMR-Studien vermuten wir, dass **37** im Gleichgewicht mit seinem cyclischen Halbacetal-Isomer **37'** vorliegt und die Umwandlung beider Isomere ineinander langsam ist, was mit den ungewöhnlich breiten ¹H-NMR-Signalen bei Raumtemperatur in Einklang stünde. Diese Vermutung wurde von der Tatsache gestützt, dass das ¹H-NMR-Spektrum dieser Mischung bei –40 °C zwei Signalsätze aufweist. Schließlich führte die Oxidation von **37/37'** mit DMP^[29] zum entsprechenden C1-Keton (66 % Ausbeute), das durch Hydrogenolyse (zwei Benzylether und eine N-O-Bindung; H₂, Pd-schwarz, 98 % Ausbeute), wie in Schema 4 gezeigt, in Verbindung (\pm)-**38** überführt wurde. Die physikalischen Eigenschaften von (\pm)-**38** stimmten mit denen überein, die für Viridicatumtoxin B^[7] beschrieben worden sind, mit Ausnahme des beobachteten C5-¹³C-NMR-Signals bei δ = 194.1 ppm für (\pm)-**38** und der Abwesenheit des beschriebenen^[7] C5-¹³C-NMR-Signals bei δ = 116.4 ppm.^[30] Es wurden keine spektroskopischen Beweise für das Vorliegen eines Epoxyhalbacetal-Strukturmotivs im ¹³C-NMR-Spektrum von (\pm)-**38** gefunden, sodass wir die Struktur von natürlichem Viridicatumtoxin B zu der von **38** revidieren möchten. Erfreulicherweise gelang die Kristallisation von synthetischem Viridicatumtoxin B (**38**) aus CH₂Cl₂/EtOH, und die röntgenkristallographische Strukturanalyse der erhaltenen Kristalle erbrachte den eindeutigen Beweis für seine Struktur [Schmp. = 245–247 °C Zers., siehe ORTEP-Darstellung, Abbildung 3].^[18]

Zusammenfassend wurde die Totalsynthese von racemischem Viridicatumtoxin B in einer hoch konvergenten Synthesestrategie aus leicht zugänglichen Synthesebausteinen erreicht. Diese Errungenschaft führte zur Revidierung der ursprünglich zugeordneten Struktur von Viridicatumtoxin B (**2**, Abbildung 1) zu seiner Hydroxyketon-Form (**38**, Schema 4). Gegenwärtige Versuche zielen auf die Entwicklung einer enantioselektiven Totalsynthese von Viridicatumtoxin B (**38**) und die Bestätigung seiner absoluten Konfiguration ab. Die entwickelte Chemie schafft die Voraussetzungen für weitere Fortschritte auf diesem Gebiet, einschließlich

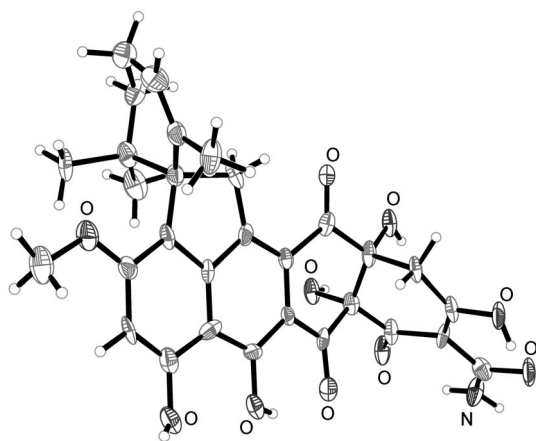


Abbildung 3. ORTEP-Darstellung von synthetischem Viridicatumtoxin B (**38**) (thermische Ellipsoide bei 30% Wahrscheinlichkeit).

des Entwurfs, der Synthese und der biologischen Untersuchung von Analoga der Viridicatumtoxine als potenzielle Leitstrukturen für die Entdeckung von Arzneimitteln zur Bekämpfung bakterieller Infektionen.

Eingegangen am 30. Mai 2013

Online veröffentlicht am 24. Juli 2013

Stichwörter: Antibiotika · Naturstoffe · Strukturrevidierung · Tetracycline · Totalsynthese

- [1] a) F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5194–5254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072–5129; b) K. C. Nicolaou, J. S. Chen, D. J. Edmonds, A. A. Estrada, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 670–732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 660–719.
- [2] a) C. Walsh, *Antibiotics, Actions, Origins, Resistance*, 1. Aufl., ASM, Washington, DC, **2003**; b) S. Rachakonda, L. Cartee, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 775–793; c) S. B. Levy, B. Marshall, *Nat. Med.* **2004**, *10*, S122–S129; d) C. Nathan, *Nature* **2004**, *431*, 899–902.
- [3] a) L. H. Conover, K. Butler, J. D. Johnston, J. J. Korst, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3222–3224; b) H. Muxfeldt, W. Rogalski, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 933–934; c) A. I. Gurevich, M. G. Karapetyan, M. N. Kolosov, V. G. Korobko, V. V. Onoprienko, S. A. Popravko, M. M. Shemyakin, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 131–134; d) J. J. Korst, J. D. Johnston, K. Butler, E. J. Bianco, L. H. Conover, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 439–457; e) H. Muxfeldt, G. Hardtmann, F. Kathawala, E. Vedejs, J. B. Mooberry, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6534–6536; f) D. H. R. Barton, P. D. Magnus, T. Hase, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 2215–2225; g) H. Muxfeldt, G. Haas, G. Hardtmann, F. Kathawala, J. B. Mooberry, E. Vedejs, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 689–701; h) H. H. Wasserman, T.-J. Lu, A. I. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4237–4238; i) G. Stork, J. J. La Clair, P. Spargo, R. P. Nargund, N. Totah, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5304–5305; j) K. Tatsuta, T. Yoshimoto, H. Gunji, Y. Okado, M. Takahashi, *Chem. Lett.* **2000**, 646–647; k) J. S. Wzorek, T. F. Knöpfel, I. Sapountzis, D. A. Evans, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5840–5843.
- [4] a) M. G. Charest, D. R. Siegel, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8292–8293; b) M. G. Charest, C. D. Lerner, J. D. Brubaker, D. R. Siegel, A. G. Myers, *Science* **2005**, *308*, 395–398; c) J. D. Brubaker, A. G. Myers, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3523–3525; d) C. Sun, Q. Wang, J. D. Brubaker, P. M. Wright, C. D. Lerner, K. Noson, M. Charest, D. R. Siegel, Y.-M. Wang, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17913–17927; e) P. M. Wright, A. G. Myers, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9853–9869; f) D. A. Kummer, D. Li, A. Dion, A. G. Myers, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1710–1718.
- [5] a) R. D. Hutchison, P. S. Steyn, S. J. Van Rensburg, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1973**, *24*, 507–509. Wir schlagen vor, Viridicatumtoxin zu „Viridicatumtoxin A“ umzubenennen. Es ist spekuliert worden, dass Viridicatumtoxin A nicht aus dem ursprünglich beschriebenen *Penicillium viridicatum*, sondern aus *Penicillium aethiopicum* isoliert wurde, siehe: b) J. C. Frisvad, O. Filtenborg, *Mycologia* **1989**, *81*, 837–861.
- [6] a) C. Kabuto, J. V. Silverton, T. Akiyama, U. Sankawa, R. D. Hutchison, P. S. Steyn, R. Vleggaar, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 728–729; b) J. V. Silverton, C. Kabuto, T. Akiyama, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1982**, *38*, 3032–3037.
- [7] C.-J. Zheng, H.-E. Yu, E.-H. Kim, W.-G. Kim, *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 633–637.
- [8] J. Inokoshi, Y. Nakamura, Z. Hongbin, R. Uchida, K. Nonaka, R. Masuma, H. Tomoda, *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 37–41.
- [9] N. Koyama, J. Inokoshi, H. Tomoda, *Molecules* **2013**, *18*, 204–224.
- [10] a) A. E. de Jesus, W. E. Hull, P. S. Steyn, F. R. van Heerden, R. Vleggaar, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 902–904; b) R. M. Horak, V. J. Maharaj, S. F. Marais, F. R. van Heerden, R. Vleggaar, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1562–1564; c) H. Zhou, Y. Li, Y. Tang, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 839–868; d) Y.-H. Chooi, R. Cacho, Y. Tang, *Chem. Biol.* **2010**, *17*, 483–494; e) Y. Li, Y.-H. Chooi, Y. Sheng, J. S. Valentine, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15773–15785; f) Y.-H. Chooi, P. Wang, J. Fang, Y. Li, K. Wu, P. Wang, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9428–9437.
- [11] Hergestellt in einem Schritt aus 4-Methoxyphenol: A. Pelter, S. Elgandy, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 677–680.
- [12] I. Kádás, G. Árvai, G. Horváth, *Org. Prep. Proced. Int.* **1998**, *30*, 79–85.
- [13] W. E. Bauta, D. P. Lovett, W. R. Cantrell, Jr., B. D. Burke, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5967–5973.
- [14] G. Stork, A. A. Hagedorn III, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3609–3611.
- [15] M. W. Rathke, P. J. Cowan, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2622–2624.
- [16] V. P. Fitzjarrald, R. Pongdee, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3553–3557.
- [17] Mechanistische Studien des einstufigen Verfahrens mit DBU in verwandten Systemen deuten auf einen schrittweisen Verlauf der Reaktion hin. Die Verwendung einer starken Base (d.h. NaH oder LDA) mit Homophthalsäureanhydriden und Chinoenen (Tamura-Diels-Alder-Reaktion) wird typischerweise als konzertierte [4+2]-Cycloaddition dargestellt; allerdings wurde die Synchronität dieser Reaktion infrage gestellt: a) C. D. Cox, T. Siu, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5783–5787; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5625–5629; b) M. González-López, J. T. Shaw, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 164–189.
- [18] CCDC 941202, 941203, und 945867 enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten für Verbindungen **23**, **29** und **38** zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich. Verbindungen **23** und **29** wurden durch Syntheserouten ähnlich zu denen, die in diesem Manuskript beschrieben sind, hergestellt. Details werden wir zu einem späteren Zeitpunkt in einer vollständigen Abhandlung über diese Arbeit beschreiben.
- [19] a) J. D. White, E. G. Nolen, Jr., C. H. Miller, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1150–1152; b) J. D. White, F. W. J. Demnitz, Q. Xu, W. H. C. Martin, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2833–2836.

- [20] a) C. Gioeli, N. Balgobin, S. Josephson, J. B. Chattopadhyaya, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 969–972; b) K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X. Y. Xiao, C. K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3558–3575; c) S. E. Denmark, T. Kobayashi, C. S. Regens, *Tetrahedron* **2010**, 66, 4745–4759.
- [21] A. Fürstner, H. Weintritt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2817–2825.
- [22] W. Adam, A. K. Smerz, *Tetrahedron* **1996**, 52, 5799–5804.
- [23] M. Gibert, M. Ferrer, F. Sánchez-Baeza, A. Messeguer, *Tetrahedron* **1997**, 53, 8643–8650.
- [24] Die Labilität elektronenreicher α -Methoxystyrole, sogar bei nahezu neutralem pH-Wert, ist bekannt; siehe zum Beispiel: J. P. Richard, K. B. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6952–6961.
- [25] A. I. Scott, E. Yamaguchi, S.-K. Chung, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 1369–1372.
- [26] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560–3578.
- [27] K. Tatsuta, T. Fukuda, T. Ishimori, R. Yachi, S. Yoshida, H. Hashimoto, S. Hosokawa, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 422–425.
- [28] F. A. Davis, O. D. Stringer, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1774–1775.
- [29] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155–4156.
- [30] Wir danken Prof. W.-G. Kim für Kopien der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren (aufgenommen bei 300 MHz bzw. 226 MHz) von natürlichem Viridicatumtoxin B, erhalten mit einer kleinen Menge an verfügbarem natürlichem Material. Die spektroskopischen Daten stimmten mit unseren für das synthetische Material (aufgenommen bei 600 MHz bzw. 151 MHz) überein, was die Identität beider Proben bestätigt (abgesehen von der racemischen Natur unserer Substanz). Wir stellten allerdings bestimmte Diskrepanzen in den beschriebenen chemischen Verschiebungen in Lit. [7] verglichen mit denen, die tatsächlich in den Kopien der authentischen Spektren des Naturstoffs gefunden wurden, fest. Insbesondere war die ursprünglich nicht beschriebene Carbonylresonanz nahe $\delta = 194$ ppm, die wir C5 zordneten, tatsächlich in den Kopien der authentischen Spektren des Naturstoffs sichtbar. Die Spektren des natürlichen und synthetischen Materials sowie weitere Details können den Hintergrundinformationen entnommen werden.