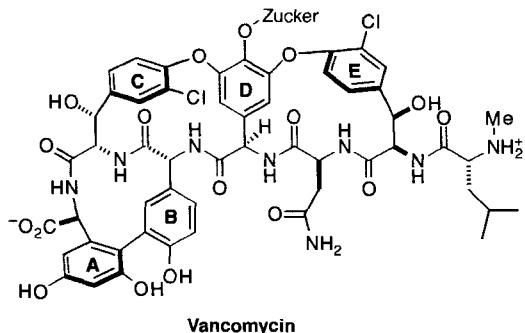


Die nucleophile aromatische Substitution – ein Schlüsselschritt auf dem Weg zur Totalsynthese von Vancomycin?**

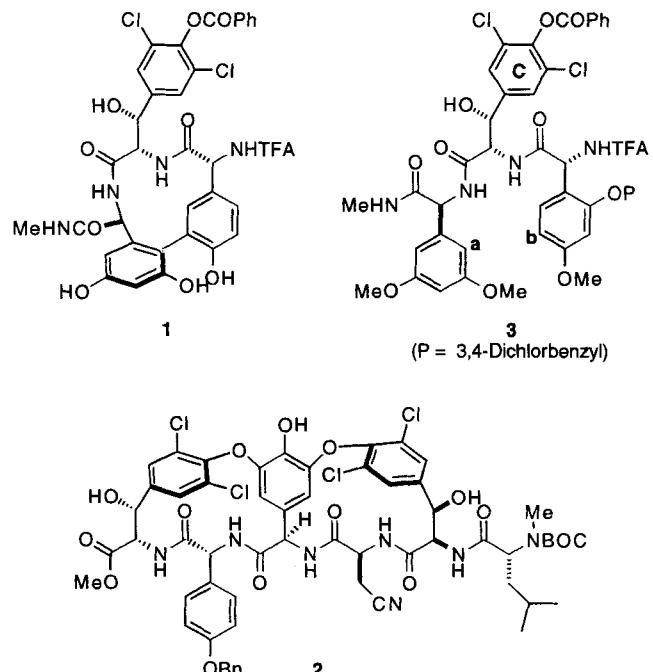
Kevin Burgess*, Dongyeol Lim und Carlos I. Martinez

Vancomycin, ein Naturstoff mit einer komplexen Molekülstruktur, hat klinische Bedeutung als Antibioticum zur Behandlung von Infektionskrankheiten, die durch grampositive Bakterien hervorgerufen werden. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß sich Organiker mit der Totalsynthese dieser Verbindung beschäftigen; das Ziel ist bisher jedoch nicht erreicht.



1993 konnte man aus zwei Gründen annehmen, daß eine Totalsynthese von Vancomycin bald gelingen sollte^[1]. Zum einen war die cyclische Verbindung **1** hergestellt worden^[2], die eine sehr ähnliche Struktur hat wie das „Südwest-Fragment“ von Vancomycin mit einer Biphenylverknüpfung der Ringe **A** und **B**. Zum anderen war die bicyclische Verbindung **2** synthetisiert worden^[3], deren Molekülgerüst dem Kernstück von Vancomycin mit den Ringen **C**, **D** und **E** sehr ähnlich ist.

Der Optimismus war verfrüht, denn es gelang nicht, die Bruchstücke **1** und **2** in einer Totalsynthese zusammenzuführen, und zwar vermutlich aus folgenden Gründen: Vancomycin ist in den Ringen **C** und **E** monochlorsubstituiert, wohingegen in **2** die entsprechenden Ringe jeweils in beiden *ortho*-Positionen chloriert sind. Diese zusätzlichen Chloratome waren für die Synthese von **2** sehr wichtig, bei der zwei Kupplungsreaktionen mit Thalliumtrinitrat die Blockierung beider phenolischer *ortho*-Positionen erfordern. Ferner ist für die Synthese von **1** die oxidative Kupplung der C-Atome, die in Struktur **3** mit *a* und *b* bezeichnet sind, nötig, und die notwendigen drastischen Bedingungen (VOF_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TFA, TFAA, CH_2Cl_2 , 0°C , dann Zn) kann man nur anwenden, wenn beide *ortho*-Positionen in Ring **C** (in **3**) durch Chloratome blockiert sind.

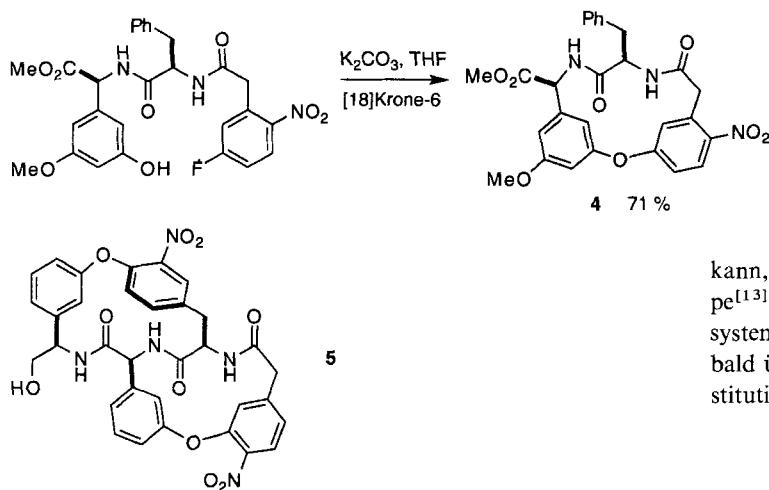


Die Reduktion nur einer C-Cl-Bindung in einem dichlorierten Aren ist schon eine große Herausforderung; wenn man aber in einem komplexen Molekül zwei dichlorierte aromatische Ringe in monochlorierte umwandeln muß, wird diese Aufgabe noch schwieriger. Wenn dann auch noch die Chloratome der einzelnen Ringe aufgrund von Atropisomerie nicht äquivalent sind^[4], steht man vor einem schier unlösbaren Problem. Bisher wurde auch nicht über weitere Umwandlungen an **1** und **2** berichtet, so daß man sich hier wohl in einer Sackgasse befindet. Synthesestrategien, die auf dichlorierten Ringen **C** und **E** aufbauen, sind möglicherweise aufgrund des Problems der selektiven Dehalogenierung zum Scheitern verurteilt; in diesem Falle ist ein völlig neuer Ansatz nötig.

Seit 1993 haben relativ neue Mitstreiter auf dem Gebiet der Vancomycin-Synthese Fortschritte erzielt, die eine Totalsynthese greifbar nahe rücken lassen. Herausragend sind einige Arbeiten von Zhu und Mitarbeitern; sie konzentrieren sich auf die intramolekulare nucleophile Substitution an Arenen ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) als eine Methode, peptidartige Verbindungen über die Knüpfung einer Biphenyletherbindung zu cyclisieren. Dieser Ansatz ist eine deutliche Verbesserung der Ullmann-Kupplung mit aromatischen Systemen, die gegenüber einem nucleophilen Angriff nicht aktiviert sind. Dieser Weg war von Boger und seinen Mitarbeitern beschritten worden^[5]; die erforderlichen hohen Temperaturen und die langen Reaktionszeiten schließen die klassische Ullmann-Kupplung bei der Synthese von Vancomycin jedoch aus.

[*] Prof. K. Burgess, D. Lim, C. I. Martinez
Department of Chemistry, Texas A & M University
College Station, TX 77843-3255 (USA)
Telefax: Int. +4 09/8 45-88 39
E-mail: burgess@chemvtx.tamu.edu

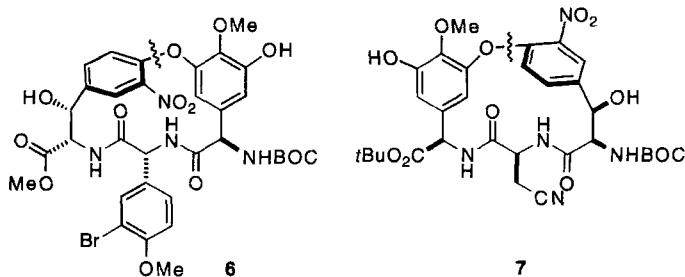
[**] K. B. dankt den National Institutes of Health (NIH) für ein Research Career Development Award und der Alfred P. Sloan Foundation für ein Stipendium. C. M. dankt den NIH für ein Doktoranden-Stipendium. – Abkürzungen: TFA = Trifluoressigsäure, TFAA = Trifluoressigsäureanhydrid, BOC = *tert*-Butyloxycarbonyl.



In ersten Arbeiten auf diesem Gebiet gelang Zhu et al. die Synthese von K-13, einem siebzehngliedrigen Ringsystem; Ringschlußreaktion war die Bildung eines Biphenylethers^[6]. Später synthetisierte die Arbeitsgruppe über ähnliche Reaktionen Verbindung **4**, ein vierzehngliedriges Ringsystem, sowie das 14,16-bicyclische Ringsystem **5**, das auch in Teicoplanin vorliegt; Teicoplanin ist ein Naturstoff, der Vancomycin strukturell ähnelt^[7–9]. Modellversuche zur Synthese von Vancomycin zeigten, daß es auch möglich ist, sechzehngliedrige Ringsysteme mit Peptidverknüpfungen und Biphenyletherbindungen zu synthetisieren^[4, 9], was kurze Zeit später Rao et al. bestätigten^[10]. Diese wichtigen Arbeiten bewiesen, daß sich sogar sechzehngliedrige Ringsysteme, wie sie im Vancomycin vorliegen, mit dieser Ringschlußreaktion aufbauen lassen, was unter anderen Bedingungen nur schwer gelingt. Außerdem zeigten die Arbeiten von Zhu et al., daß sich bei einer solchen Cyclisierung die Racemisierung eines Arylglycin-Rests im entstehenden Ring weitgehend vermeiden ließ. In der Tat sind die Reaktionsbedingungen so mild (z. B. K_2CO_3 , DMF, 25 °C), daß sie sich auch für kompliziertere Ausgangsverbindungen eignen sollten. In der neuesten Veröffentlichung zeigt die Arbeitsgruppe, daß die Strategie tatsächlich zum Aufbau einer der Vancomycin-C-O-D-analogen Teilstruktur geeignet ist^[11]. Kurz nachdem diese Ergebnisse publiziert waren, berichteten Boger et al. über die Synthese von Bausteinen für die Ringe C-O-D und D-O-C in Vancomycin (Verbindung **6** bzw. **7**) mit eben dieser Cyclisie-

rungsmethode^[12]. Bogers Intermediat **6** ist für die Knüpfung der A-B-Biphenyleinheit im Vancomycin schon passend funktionalisiert.

Eine Totalsynthese von Vancomycin ist unseres Wissens noch nicht gelungen. Dazu auf den bisher vorgezeichneten Wegen noch einige Hürden zu nehmen, z.B. die Synthese des AB-Ringsystems in einer Weise, daß es in das Produkt eingebaut werden kann, und die Glycosidierung einer phenolischen Hydroxygruppe^[13]. Dennoch sieht es so aus, als könne das C-O-D-O-E-Ringsystem von Vancomycin mit der richtigen Chlorsubstitution bald über Kupplungen mittels nucleophiler aromatischer Substitution synthetisiert werden.



Stichworte: Biphenylether · Peptide · Synthesemethoden · Totalsynthesen · Vancomycin

- [1] A. V. R. Rao, M. K. Gurjar, K. L. Reddy, A. S. Rao, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2135–2167.
- [2] D. A. Evans, C. J. Dinsmore, D. A. Evrard, K. M. DeVries, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6426–6427.
- [3] D. A. Evans, J. A. Ellman, K. M. DeVries, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8912–8914.
- [4] R. Beugelmans, G. P. Singh, M. Bois-Choussy, J. Chastanet, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5535–5542.
- [5] D. L. Boger, Y. Nomoto, B. R. Teegarden, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1425–1433.
- [6] R. Beugelmans, A. Bigot, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7391–7394.
- [7] R. Beugelmans, S. Bourdet, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1279–1282.
- [8] J. Zhu, R. Beugelmans, S. Bourdet, J. Chastanet, G. Roussi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6389–6396.
- [9] R. Beugelmans, L. Neuville, M. Bois-Choussy, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8787–8790.
- [10] A. V. R. Rao, K. L. Reddy, A. S. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8465–8468.
- [11] J. Zhu, J.-P. Bouillon, G. P. Singh, J. Chastanet, R. Beugelmans, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7081–7084.
- [12] D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 3091–3096.
- [13] R. G. Dushin, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3471–3475.