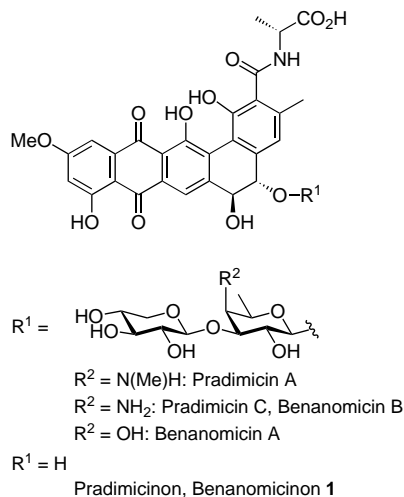


Totalsynthese von Pradimicinon, dem gemeinsamen Aglycon der Pradimicin/Benanomicin-Antibiotika**

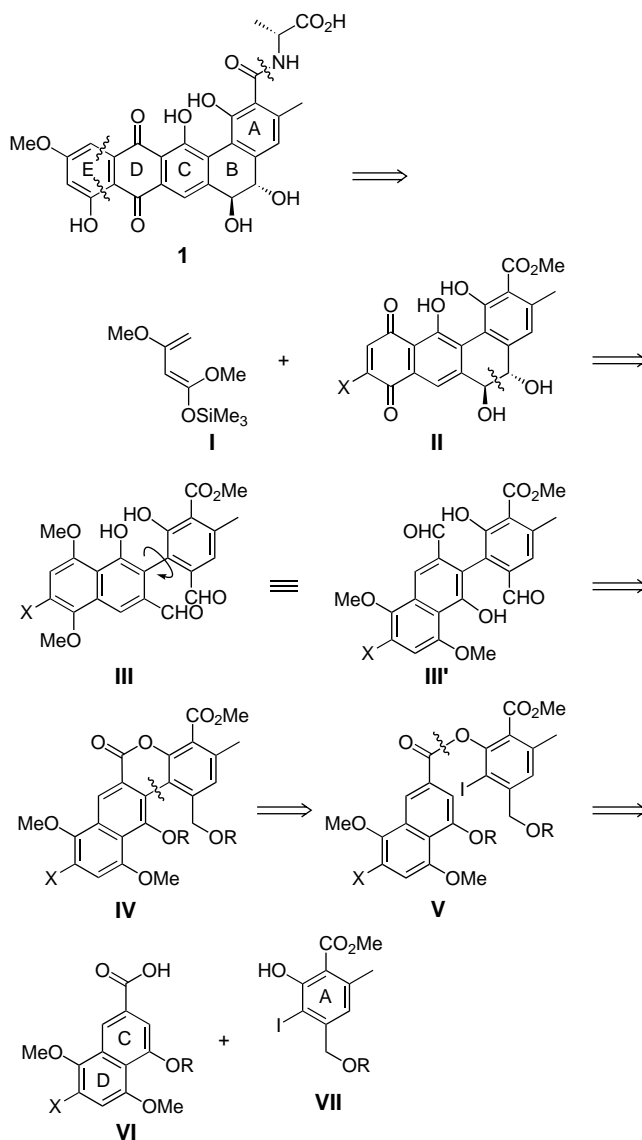
Mitsuru Kitamura, Ken Ohmori, Toshihisa Kawase und Keisuke Suzuki*

Die Pradimicin/Benanomicin-Antibiotika^[1] sind eine Klasse von Naturstoffen, deren charakteristische Struktur aus einem Benzo[*a*]naphthacenchinon-Grundgerüst, einer Aminosäure und einem Disaccharid besteht. Die wichtigen biologischen Aktivitäten, die diese Verbindungen aufweisen (antimykotisch und gegen das HIV wirksam), werden auf ihre möglicherweise spezifische Bindung an Oligosaccharide auf den Oberflächen von Pilzen oder Viren zurückgeführt.^[1, 2] Die einzigartige Konstitution und die bedeutenden biologischen Aktivitäten regten uns dazu an, Syntheseverfahren zur Herstellung dieser Verbindungen zu entwickeln.^[3] Wir berichten hier über die erste Totalsynthese von Pradimicinon (Benanomicinon) **1**, dem gemeinsamen Aglycon dieser Anti-



biotika, die auf einem Ansatz zur Übertragung von Chiralitätsinformationen basiert.^[4]

In Schema 1 ist die Retrosynthese skizziert. Die Abspaltung der D-Alanin-Einheit von **1** führt zu einem intakten Pentacyclus, der wahrscheinlich durch eine Diels-Alder-Reaktion des einfacheren tetracyclischen Halochinons **II** (X = Halogen) mit dem Siloxydien **I** gebildet werden kann.^[5] Unter der Voraussetzung, daß die entscheidende Pinakolreaktion^[4] gut funktioniert, könnte das Diol aus dem Dialdehyd **III** abgeleitet werden. Betrachtet man das Molekül **III'**, das formal durch Rotation von **III** um die Biphenylachse entsteht, so bietet sich das tetracyclische Lacton **IV** als



Schema 1. Retrosynthese von Pradimicinon (Benanomicinon) **1**.

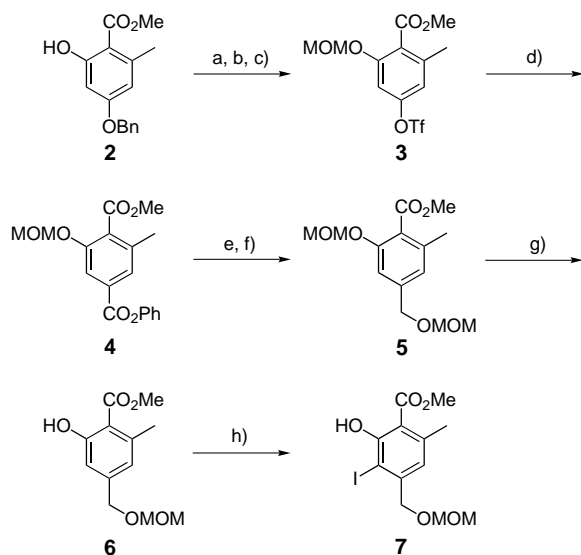
Vorstufe hierfür an. In einem weiteren Schlüsselschritt kann die sterisch gehinderte Biarylbindung von **IV** eventuell durch die intramolekulare, Pd-katalysierte Bildung einer C-C-Bindung im Ester **V** geknüpft werden. Dieser könnte seinerseits aus der Naphthalincarbonsäure **VI** und dem Phenol **VII** hergestellt werden.

Die Synthese des A-Ring-Fragments **7** (Schema 2) ging vom Orsellinsäurederivat **2** aus,^[7] das zunächst in drei Schritten in das Triflat **3** überführt und dann in Gegenwart von Phenol zum Phenylester **4** carbonyliert wurde.^[8] Die Phenylestergruppe von **4** ließ sich glatt und selektiv mit NaBH₄ reduzieren, ein Angriff auf die Methylestergruppe erfolgte dabei nicht. Der so erhaltene Alkohol wurde in Form des Bis(methoxymethyl)ethers **5** geschützt. Durch Säurebehandlung gelang die selektive Abtrennung der phenolischen MOM-Schutzgruppe (\rightarrow **6**), die anschließende Iodierung führte zum Iodphenol **7**.^[7]

Die bekannte Verbindung **8** stand am Anfang der Herstellung des Ringfragments CD (Schema 3).^[9] Durch ihre regio-selektive Hydroxymethylierung^[10] und die Methylierung der

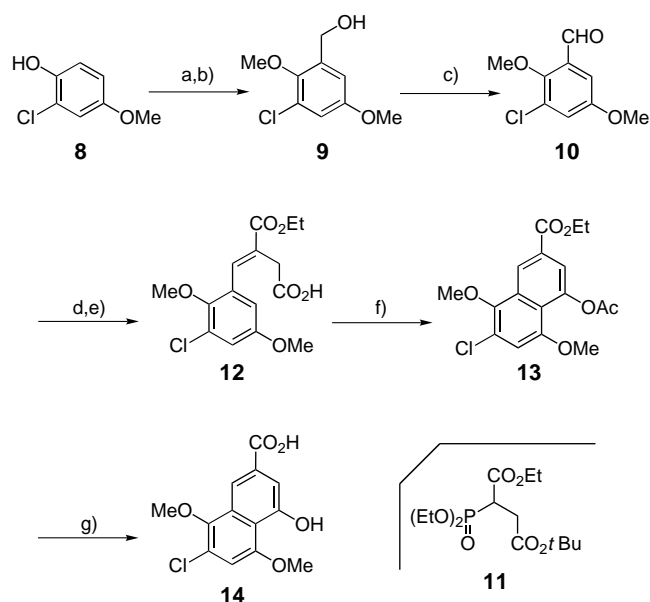
[*] Prof. Dr. K. Suzuki, M. Kitamura, Dr. K. Ohmori, T. Kawase
 Department of Chemistry
 Tokyo Institute of Technology
 Meguro-ku, Tokyo 152-8551 (Japan)
 Fax: (+81) 3-5734-2228
 E-mail: ksuzuki@chem.titech.ac.jp

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft, Sport und Kultur sowie von JSPS (Promotionsstipendium für M.K.) gefördert. Wir danken Professor Tsuguo Mizuochi (Tokai University) für hilfreiche Anregungen.



Schema 2. Synthese des Ringfragments A **7**. a) MOMCl, $i\text{Pr}_2\text{NEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 40°C , 4 h; b) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{EtOAc}$, 24 h; c) TiF_4 , $i\text{Pr}_2\text{NEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, -78°C , 30 min (96 % über drei Stufen); d) CO , PhOH , Et_3N , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, DPPF/DMF, $60-80^\circ\text{C}$, 3 h (quant.); e) $\text{NaBH}_4/1,4\text{-Dioxan}$, MeOH , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{Raumtemperatur}$, 2.5 h (85 %); f) MOMCl, $i\text{Pr}_2\text{NEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 3 h (88 %); g) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0°C , 3 h (99 %); h) I_2 , $\text{Hg}(\text{OAc})_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0°C , 1 h (99 %). Bn = Benzyl, DPPF = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen, MOM = Methoxymethyl, Tf = Trifluormethansulfonyl.

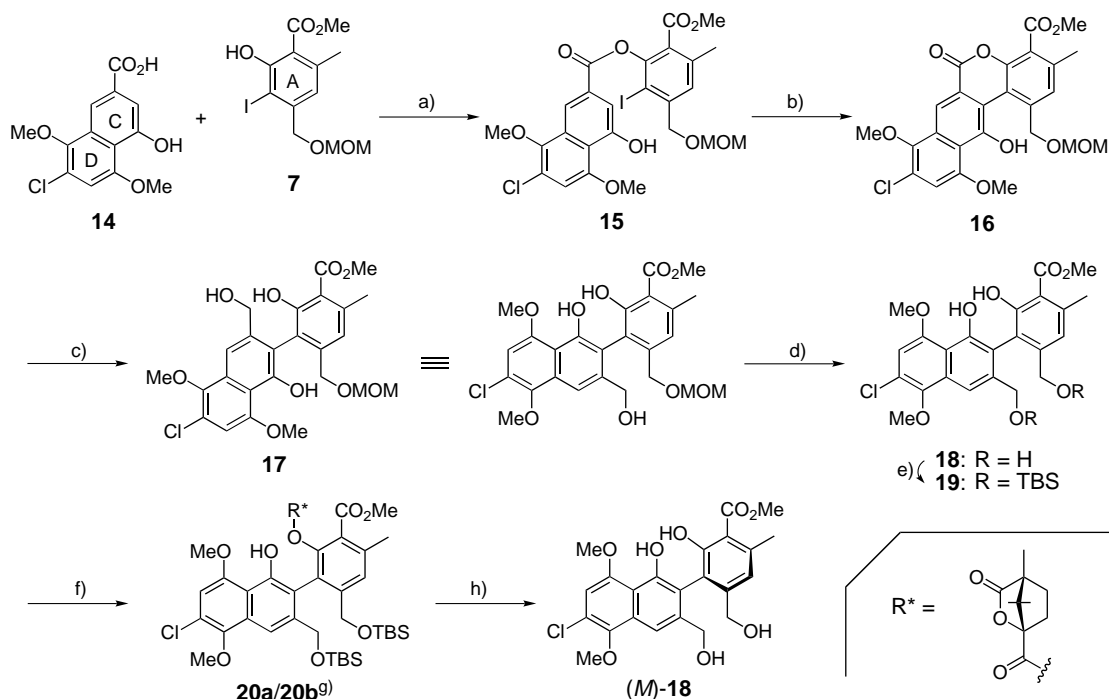
phenolischen OH-Gruppe erhielten wir den Benzylalkohol **9**, der zum Aldehyd **10** oxidiert wurde. Eine Wittig-Horner-Reaktion mit dem Phosphonat **11**^[11] lieferte den entsprechenden ungesättigten Ester, dessen *tert*-Butylestergruppe mit Säure unter Bildung der ungesättigten Säure **12** hydrolysiert



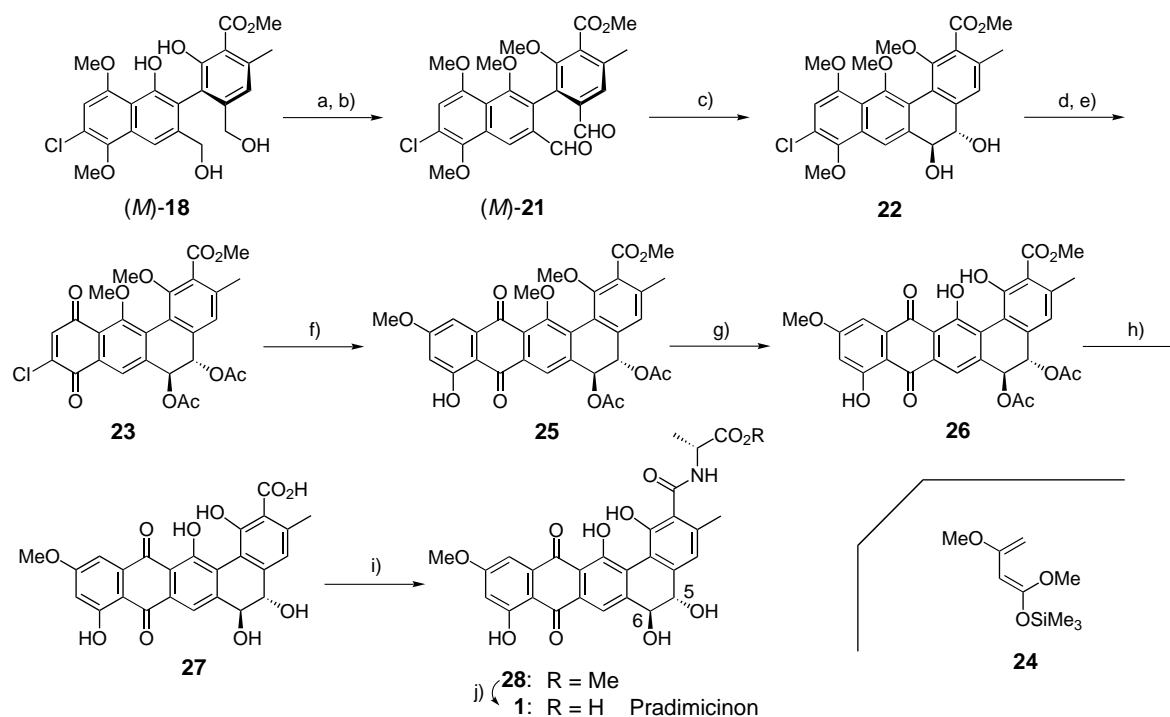
Schema 3. Synthese des Ringfragments CD **14**. a) $(\text{HCHO})_n$, $\text{Me}_2\text{AlCl}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0°C , 4.5 h; b) MeI , $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Aceton}$, Rückfluß, 13 h (91 %); c) $\text{MnO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 40°C , 17 h (90 %); d) **11**, NaH/THF ; e) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, H_2O , 1 h; f) Ac_2O , NaOAc , Rückfluß, 1 h (76 % über drei Stufen); g) NaOH (aq.)/THF, EtOH , 70°C , 1 h, H_3O^+ (87 %).

wurde. Die Behandlung von **12** mit Essigsäureanhydrid/Natriumacetat lieferte das Naphthylacetat **13**,^[12] welches zum Naphthol **14** hydrolysiert wurde.

Die Verknüpfung der Ringfragmente A **7** und CD **14** wurde durch Esterbildung mit einem wasserlöslichen Carbodiimid erreicht (Schema 4). Nach erheblichen Anstrengungen zur



Schema 4. Synthese des optisch aktiven Tetraols (*M*)-**18**. a) EDCI, DMAP/ CH_2Cl_2 , 3 h (78 %); b) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (30 Mol-%), PPh_3 (60 Mol-%), $t\text{BuCO}_2\text{Na}$ (3 Äquiv.)/*N,N*-Dimethylacetamid, 110°C , 1.5 h; c) NaBH_4 , THF, MeOH , -40°C , 3 h (86 % über zwei Stufen); d) 6 M HCl/DME , 50°C , 3 h (93 %); e) TBSCl, Imidazol/DMF, 0.5 h (84 %); f) $(-)-(1S,4R)\text{-Camphanoylchlorid}$, DMAP, Pyridin, 20 h; g) Trennung an Kieselgel (**20a** (stärker polar): 38 %, **20b** (weniger polar): 40 %); h) HF (aq.)/ CH_3CN (aq.), 45 min; $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$, 19 h (97 % aus **20a**). EDCI = 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, DME = 1,2-Dimethoxyethan, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.



Schema 5. Totalsynthese von Pradimicinon **1**. a) MeI, K₂CO₃/Aceton, 40 °C, 11 h (81 %); b) MnO₂/CH₂Cl₂, 24 h (79 %); c) SmI₂/THF, 0 °C, 5 min (quant.); d) Ac₂O, DMAP/Pyridin, 0.5 h (quant.); e) Ce(NH₄)₂(NO₃)₆/CH₃CN, H₂O, 0 °C, 5 min (quant.); f) **24**/THF, 0 °C → Raumtemperatur, 2 h; SiO₂, 12 h, dann K₂CO₃/CH₂Cl₂, THF, 4 h (90 %); g) BCl₃/CH₂Cl₂, –10 °C, 30 min (99 %); h) 2 M NaOH, 70 °C, 2 h; H₃O⁺; i) D-Ala-OMe · HCl, BOP, Et₃N/DMF, 1.5 h (80 % über zwei Stufen); j) 0.1 M NaOH, 15 min; H₃O⁺ (quant.). BOP = Benzotriazolyl-oxyl-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat.

Optimierung der Reaktionsbedingungen stellten wir erfreulicherweise fest, daß die Pd-katalysierte interne Cyclisierung des Esters **15** zum Tetracyclus **16** in Gegenwart von Natriumpivalat^[6b] glatt und regioselektiv verlief. Da das Produkt bei der Reinigung an Kieselgel zur Hydrolyse neigte, reduzierten wir das Rohprodukt mit NaBH₄ zum Alkohol **17**.^[13]

Nach Abspalten der MOM-Schutzgruppen wurde das racemische Tetraol **18** folgendermaßen gespalten: Die primären Hydroxygruppen wurden als TBS-Ether geschützt; die dabei gebildete Verbindung **19** wurde mit (–)-(1*S*,4*R*)-Camphanoylchlorid zu den diastereomeren Monoestern **20** umgesetzt, die sich chromatographisch (SiO₂, Hexan/EtOAc 7:3) in das stärker polare **20a** (*R*_f = 0.34; 38 %) und das weniger polare **20b** (*R*_f = 0.42; 40 %) trennen ließen. **20a** wurde in zwei Schritten in das enantiomerenreine Tetraol (M)-**18** umgewandelt, das in der Totalsynthese eingesetzt wurde.^[14]

In Schema 5 ist die entscheidende Cyclisierungsreaktion des Dialdehyds (M)-**21** dargestellt, der sich enantiomerenrein aus dem Tetraol (M)-**18** herstellen ließ. Erfreulicherweise reagierte der Dialdehyd (M)-**21** mit SmI₂ (0 °C, THF) ausschließlich und quantitativ zum *trans*-Diol **22**,^[4] das dabei enantiomerenrein erhalten wurde.^[15] Zur Erweiterung des Tetracyclus zum vollständigen pentacyclischen Kohlenstoffgerüst wurden die Hydroxygruppen des Diols durch Veresterung geschützt; die anschließende Oxidation des Diacetats mit Ce(NH₄)₂(NO₃)₆ (CAN) lieferte quantitativ das Chlorchinon **23**. Die Diels-Alder-Reaktion von **23** mit dem Siloxydien **24**^[5a] führte unter vollständiger Regiokontrolle zum Pentacyclus. Das Chloratom war dabei für den regioselektiven Ablauf der Cycloaddition und den glatten Aufbau des aromatischen Systems wichtig. Aus dem Silylacetat ent-

stand durch selektive Hydrolyse mit acidem SiO₂ und nachfolgende Eliminierung von HCl mit K₂CO₃ das Chinon **25** in 90 % Ausbeute. Die den Carbonylgruppen benachbarten Methylethergruppen ließen sich bequem und selektiv durch Umsetzung mit BCl₃ abtrennen; anschließend gelangten wir durch Verseifung zur vollständig funktionalisierten aromatischen Verbindung **27**. Durch Einsatz eines Benzotriazolderivats (BOP) konnte die Säure **27** mit D-Alaninmethylester zum Pradimicinonmethylester **28** kondensiert werden (80 % Ausbeute, bezogen auf **26**). Das Produkt war von einer authentischen Probe nicht zu unterscheiden.^[16, 17] Die abschließende Verseifung lieferte Pradimicinon **1**, das wiederum mit einer authentischen Substanzprobe übereinstimmte.^[16, 17]

Gegenwärtig untersuchen wir die Glycosylierung von **28** mit dem Ziel der Totalsynthese. Ferner bemühen wir uns um eine Verbesserung des Syntheschemas, insbesondere der asymmetrischen Synthese, bei der wir ohne Racematspaltung auszukommen versuchen.^[13]

Eingegangen am 5. Oktober 1998 [Z12488]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1229–1232

Stichwörter: Antibiotika • Antimykotika • Benanomycin • Pradimicin • Totalsynthesen

[1] a) T. Oki, M. Konishi, K. Tomatsu, K. Tomita, K. Saitoh, M. Tsunakawa, M. Nishio, T. Miyaki, H. Kawaguchi, *J. Antibiot.* **1988**, 41, 1701–1704; b) T. Takeuchi, T. Hara, H. Naganawa, M. Hamada, H. Umezawa, S. Gomi, M. Sezaki, S. Kondo, *J. Antibiot.* **1988**, 41, 807–811.

[2] a) M. Watanabe, S. Gomi, H. Tohyama, K. Ohtsuka, S. Shibahara, S. Inouye, H. Kobayashi, S. Suzuki, S. Kondo, T. Takeuchi, H. Yamagu-

- chi, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 366–373; b) T. Ueki, K. Numata, Y. Sawada, T. Nakajima, Y. Fukagawa, T. Oki, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 149–161; c) T. Mizuochi, M. Nakata, *Jpn. J. Clin. Med.* **1995**, *53*, 2340–2349.
- [3] Für Synthesestudien über diese Naturstoffklasse siehe: S. Hirose, T. Nishizuka, S. Kondo, D. Ikeda, *Chem. Lett.* **1997**, 305–306, zit. Lit.
- [4] K. Ohmori, M. Kitamura, K. Suzuki, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1304–1307; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1226–1229.
- [5] a) J. Savard, P. Brassard, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3455–3464; b) S. J. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 400–406.
- [6] a) G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1006; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 977–991, zit. Lit.; b) T. Hosoya, E. Takashiro, T. Matsumoto, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1004–1015.
- [7] K. van Laak, H.-D. Scharf, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5511–5516.
- [8] S. Cacchi, P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3931–3934.
- [9] J. P. Brown, E. B. McCall, *J. Chem. Soc.* **1955**, 3681–3687.
- [10] G. Casiraghi, F. Bigi, G. Casnati, G. Sartori, P. Soncini, G. G. Fava, M. F. Belicchi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1779–1785.
- [11] W. M. Owton, P. T. Gallagher, A. Juan-Montesinos, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2119–2125.
- [12] M. A. Rizzacasa, M. V. Sargent, *Aust. J. Chem.* **1987**, *40*, 1737–1743.
- [13] An dieser Stelle bietet sich die Gelegenheit, durch asymmetrische Ringöffnung nach Bringmann eine Enantiomerentrennung zu erreichen: G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7891–7902.
- [14] Daß das Diastereomer **20a** die erforderliche Chiralität (*M*) hat, folgerten wir aus den CD-Spektren der beiden Enantiomere von **18**, die aus **20a** und **20b** gewonnen worden waren.
- [15] Bestimmt durch HPLC-Analyse (DAICEL CHIRALCEL OD-H, 25 cm, 0.46 cm Durchmesser; Hexan/*i*PrOH 9:1).
- [16] Hergestellt durch Abbau von Benanomicin A,^[1] das uns freundlicherweise von der Firma Meiji Seika Ltd. zur Verfügung gestellt wurde. Die ¹H-NMR-Spektren von **28** (und **1**) sind in hohem Maße abhängig von der Konzentration, dem pH-Wert, der Temperatur und anderen Faktoren, was eine Identifizierung erschwerte. Die ¹H-NMR-Messungen an einer gemischten Probe von synthetischer und authentischer Verbindung ergaben jedoch einheitliche Spektren.
- [17] Die gleiche Reaktionsfolge wurde auch mit racemischem **18** durchgeführt. Die ¹H-NMR-Spektren von Substanzproben der so hergestellten Verbindung **28** (und **1**) wiesen zusätzliche Signale auf, die auf das 5,6-Bis-Epimer (bezogen auf die D-Alanin-Einheit) zurückzuführen sind.

Enantiomerenreine cyclische *trans*-1,2-Diole, -Diamine und -Aminoalkohole durch intramolekulare Pinakolkupplung planar-chiraler Mono-Cr(CO)₃-Komplexe von Biarylen**

Nobukazu Taniguchi, Takeshi Hata und Motokazu Uemura*

Enantiomerenreine 1,2-Diole, -Diamine und -Aminoalkohole werden häufig als chirale Liganden bei asymmetrischen Reaktionen eingesetzt.^[1] Eine hochstereoselektive Synthese von 1,2-Diolen und -Diaminen ist schwierig, wenn auch die reduktive Kupplung von Carbonylverbindungen oder Iminen, die Pinakolkupplung, der direkteste Weg zu diesen Verbindungen ist.^[2] Wir beschreiben hier die stereoselektive Synthese cyclischer *trans*-1,2-Diole, -Diamine und -Aminoalkohole in enantiomerenreiner Form durch eine intramolekulare Pinakolkupplung planar-chiraler Mono-Cr(CO)₃-Komplexe von Biphenylen mit Dicarbonyl-, Diimino- oder Iminocarbonyl-Gruppen.

Das Ausgangsmaterial, die optisch reinen mono-Cr(CO)₃-komplexierten Biphenyle, wurde durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplung planar-chiraler Brombenzol-Tricarbonylchromkomplexe mit Phenylboronsäuren nach einer bekannten Vorschrift hergestellt.^[3] Die Kreuzkupplung lieferte mit hoher Selektivität die Cr(CO)₃-komplexierten Biaryle in Abhängigkeit vom *ortho*-Substituenten der Arylboronsäuren. So wurde *o*-Formylphenylboronsäure mit den planar-chiralen, 2,6-disubstituierten 1-Brombenzol-Tricarbonylchromkomplexen^[4] gekuppelt. Dabei entstanden die thermodynamisch stabileren Produkte, in denen die Formylgruppe des nicht-komplexierten Benzolrings *anti*-ständig zur Cr(CO)₃-Einheit orientiert ist.

Eine intramolekulare Pinakolkupplung^[5] von enantiomerenreinem Tricarbonyl(2,2'-diformyl-1,1'-biphenyl)chrom **1** (R¹ = R² = R³ = H) mit Samariumdiodid in THF bei 0 °C lieferte ausschließlich das Chrom-komplexierte 9,10-*trans*-Dihydroxy-9,10-dihydrophenanthren **2** (R¹ = R² = R³ = H) in 81 % Ausbeute als alleiniges Stereoisomer (Schema 1; Tabelle 1, Nr. 1). Die Konfiguration des Cyclisierungsproduktes der Pinakol-Reaktion (**2**) wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse^[6] des entsprechenden racemischen Diacetats be-

[*] Prof. Dr. M. Uemura, N. Taniguchi, T. Hata
Department of Chemistry, Faculty of Integrated Arts and Sciences
Osaka Prefecture University
Sakai, Osaka 599-8531 (Japan)
Fax: (+81) 722-54-9931
E-mail: uemura@ms.cias.osakafu-u.ac.jp

und

Department of Applied Bioscience
Research Institute for Advanced Science and Technology
Osaka Prefecture University
Sakai, Osaka 599-8570 (Japan)

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Bildung, Wissenschaft, Sport und Kultur (Grant-in-aid for Scientific Research), von der Asahi Glass Foundation und der Ciba-Geigy Foundation (for Japan) gefördert.



Weitere Informationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.