

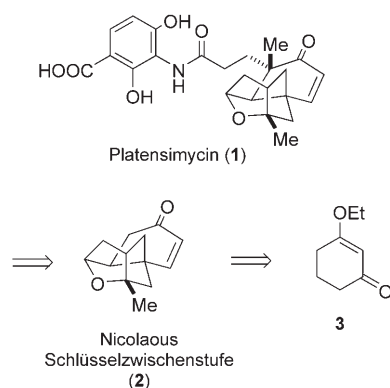
Schutzgruppenfreie Formalsynthese von Platensimycin**

Konrad Tiefenbacher und Johann Mulzer*

Professor Herbert Mayr zum 60. Geburtstag gewidmet

Die ständig zunehmende Multiresistenz von Bakterien stellt ein akutes Problem dar, welches die Entwicklung von Antibiotika mit neuen biologischen Wirkungsmechanismen erforderlich macht. Deshalb wurde die Entdeckung^[1] von Platensimycin (**1**), einem Metaboliten aus *Streptomyces platensis*, als Durchbruch in der Antibiotikaforschung gefeiert. Allerdings stellte sich die In-vivo-Wirksamkeit von **1** aufgrund der begrenzten metabolischen Stabilität^[2] als niedrig heraus. Deswegen ist die Erforschung geeigneter Derivate notwendig, um zu aussichtsreicheren Wirkstoffen zu gelangen. In dieser Forderung liegt eine starke Motivation zur Totalsynthese.

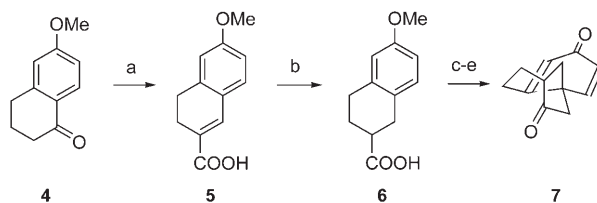
Die erste Totalsynthese^[3] von **1** wurde in der Arbeitsgruppe von Nicolaou Ende 2006 abgeschlossen, wobei die Verbindung **2** als Schlüsselzwischenstufe diente (Schema 1).



Schema 1. Retrosynthese der Arbeitsgruppe von Nicolaou.^[3,4]

Diese wurde aus dem Cyclohexanonderivat **3** in racemischer (10 Stufen, 11 %) und später in optisch aktiver Form^[4] durch asymmetrische Katalyse (16 Stufen, 5.6 %) oder diastereoselektive Alkylierung (11 Stufen, 8.6 %) gewonnen. Kürzlich wurde racemisches **2** auch in der Arbeitsgruppe von Snider hergestellt (7 Stufen + Äquilibrierung + 1 Stufe für die Umwandlung eines Diastereomers, 32 %).^[5]

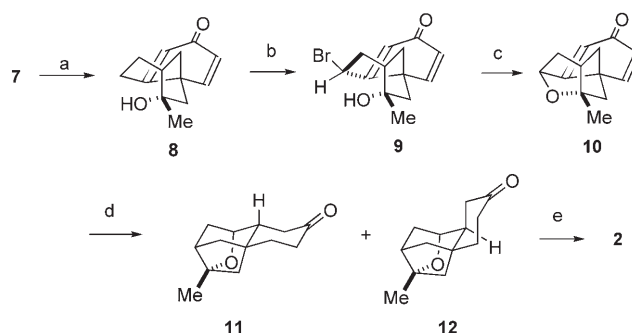
Unsere Synthese beginnt mit dem bekannten^[6] Tricyclus **7**, der aus dem billigen 6-Methoxy-1-tetralon (**4**) in Multi-gramm-Mengen in 50 % Ausbeute zugänglich ist (Schema 2).^[6,7] Die Zwischenstufen **5**, **6** und **7** sind kristallin



Schema 2. Synthese von Tricyclus **7**: a) 3 Stufen (86 %) (Lit. [7]: 54 %); b) H₂, Pd/C, EtOH (99 %), (Lit. [7]: 92 %); c) SOCl₂, DMF, Toluol, RT, 3 h; d) TMSCHN₂, THF; Hexan/EtOAc (10:1), SiO₂, RT, 12 h; e) TFA, –20 °C, 1 h (3 Stufen, 59 %). DMF = *N,N*-Dimethylformamid, TMS = Trimethylsilyl, THF = Tetrahydrofuran, TFA = Trifluoressigsäure.

und werden ohne chromatographische Trennung isoliert. Die katalytische Hydrierung von **5** zu **6** könnte mit einem chiralen Katalysator durchgeführt werden, um den Tricyclus **7** in optisch aktiver Form zu erhalten. Eine andere Möglichkeit wäre die Racematspaltung der Carbonsäure **6**.

Durch regio- und stereoselektive Addition von Methylmagnesiumiodid unter sorgfältig gewählten Bedingungen wurde **7** zum Alkohol **8** umgesetzt (Schema 3). Eine allylische Bromierung lieferte stereoselektiv das Bromid **9**, welches unter basischen Bedingungen zu Tetrahydrofuran **10**^[8] cycli-



Schema 3. Synthese von Nicolaou's Schlüsselzwischenstufe (**2**): a) MeMgI, THF, –78 °C, 4 h (71 % brsm); b) NBS, (BzO)₂, CCl₄, Rückfluss, 90 min (75 %); c) NaOMe, THF, 0 °C, 30 min (80 %); d) kat. [Ir(cod)Py(PCy₃)]PF₆, H₂ (1 bar), CH₂Cl₂, über Nacht, (78 % brsm), **12/11** = 1.3:1; alternativ: Pd/C (5 %), KOH, EtOH, H₂ (1 bar), 3 h (90 %), **12/11** = 1:2; e) HIO₃·DMSO, DMSO, Cyclohexan, 50 °C, 8 h (60 %). brsm = bezogen auf rückgewonnenes Startmaterial, NBS = *N*-Bromsuccinimid, Bz = Benzoyl, cod = Cyclooctadien, Py = Pyridin, Cy = Cyclohexyl, DMSO = Dimethylsulfoxid.

[*] Dipl.-Ing. K. Tiefenbacher, Prof. Dr. J. Mulzer
Institut für Organische Chemie
Universität Wien
Währinger Straße 38, 1090 Wien (Österreich)
Fax: (+43) 1-4277-52189
E-Mail: johann.mulzer@univie.ac.at
Homepage: http://www.univie.ac.at/rg_mulzer/

[**] Wir danken der Österreichischen Akademie der Wissenschaften für ein DOC-Stipendium für K.T.

sierte. Versuche zur 1,4-Reduktion von **10** zu **12** durch Birch-Reduktion, mit Natriumborhydrid in Methanol oder mit Triethylsilan/Trifluoressigsäure blieben erfolglos. Schließlich ergab die katalytische Hydrierung nach dem Verfahren von Crabtree^[9] ein trennbares 1.3:1-Gemisch der Diastereomere **12** und **11**. Durch selektive Monooxidation von **12** mit dem Iodsäure-Dimethylsulfoxid-Komplex^[10] wurde **2** erhalten, dessen analytische Daten mit jenen des Nicolaou-Snyder-Intermediats übereinstimmen.^[3] Das *trans*-Decalin-Derivat **11** kann unter energiereichen Oxidationsbedingungen (10 Äquivalente HIO₃·DMSO, 60 °C über Nacht) wieder in **10** umgewandelt werden.

Zusammenfassend wurde ein kurzer, einfacher und schutzgruppenfreier^[11] Zugang zu **2** entwickelt, der ausgehend von dem rasch verfügbaren Zwischenprodukt **7** nur fünf Stufen benötigt und das Produkt in 20 % Ausbeute liefert. An der Synthese von optisch aktivem Material sowie an neuen Wegen für die Umsetzung von **2** zu **1** und geeigneten Derivaten wird in unserem Labor gearbeitet.

Experimentelles

Physikalische Eigenschaften von **10**, **11** und **2**:

10: R_f = 0.40 (Kieselgel, Hexan/EtOAc 1:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.66 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 6.32 (dd, J = 10.0, 1.6 Hz, 1 H), 6.12 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 4.71 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 2.59 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 2.28–2.14 (m, 2 H), 2.01–1.92 (m, 2 H), 1.78 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 1.56–1.50 (m, 1 H), 1.51 ppm (s, 3 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 187.1, 160.4, 150.9, 130.1, 121.9, 87.1, 80.0, 54.9, 49.9, 48.7, 44.4, 42.6, 22.2 ppm; HRMS (EI) berechnet für C₁₃H₁₄O₂: 202.0994, gefunden: 202.0990.

11: R_f = 0.56 (Kieselgel, Hexan/EtOAc 1:1); ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 3.97 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 2.75 (t, J = 14.1 Hz, 1 H), 2.34–2.27 (m, 4 H), 2.22 (ddd, J = 14.7, 4.4, 1.6 Hz, 1 H), 2.03–1.99 (m, 1 H), 1.83–1.68 (m, 4 H), 1.63–1.60 (m, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.40 (dd, J = 11.5, 3.7 Hz, 1 H), 1.23 ppm (d, J = 11.5 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 212.0, 87.3, 79.8, 47.6, 45.4, 44.9, 44.7, 44.4, 42.7, 41.5, 39.4, 35.0, 23.3 ppm; HRMS (EI) berechnet für C₁₃H₁₈O₂: 206.1307, gefunden: 206.1304.

2: R_f = 0.32 (Kieselgel, Hexan/EtOAc 1:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.61 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 5.94 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 4.16 (t, J = 3.5 Hz, 1 H), 2.41–2.28 (m, 4 H), 1.98–1.92 (m, 2 H), 1.88 (d, J = 11.8 Hz, 1 H), 1.79–1.74 (m, 2 H), 1.65 (d, J = 11.3 Hz, 1 H), 1.44 ppm (s, 3 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 199.1, 155.1, 128.8, 87.1,

78.9, 51.5, 46.1, 44.1, 42.6, 42.2, 37.9, 37.4, 23.1 ppm; HRMS (EI) berechnet für C₁₃H₁₆O₂: 204.1150, gefunden: 204.1145.

Eingegangen am 27. Juni 2007

Online veröffentlicht am 14. September 2007

Stichwörter: Antibiotika · Cyclisierungen · Hydrierungen · Naturstoffe · Totalsynthese

- [1] a) J. Wang, S. M. Soisson, K. Young, W. Shoop, S. Kodali, A. Galsoci, R. Painter, G. Parthasarathy, Y. S. Tang, R. Cummings, S. Ha, K. Dorso, M. Motyl, H. Jayasuriya, J. Ondeyka, K. Herath, C. Zhang, L. Hernandez, J. Allocco, A. Basilio, J. R. Tormo, O. Genilloud, F. Vicente, F. Pelaez, L. Colwell, S. H. Lee, B. Michael, T. Felcetto, C. Gill, L. L. Silver, J. D. Hermes, K. Bartizal, J. Barrett, D. Schmatz, J. W. Becker, D. Cully, S. B. Singh, *Nature* **2006**, *441*, 358; b) S. B. Singh, H. Jayasuriya, J. G. Ondeyka, K. B. Herath, C. Zhang, D. L. Zink, N. N. Tsou, R. G. Ball, A. Basilio, O. Genilloud, M. T. Diez, F. Vicente, F. Pelaez, K. Young, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11916.
- [2] a) D. Häbich, F. von Nussbaum, *ChemMedChem* **2006**, *1*, 951; b) U. Holzgrabe, T. Dinger, I. Zündorf, *Pharm. Unserer Zeit* **2006**, *35*, 388.
- [3] K. C. Nicolaou, A. Li, D. J. Edmonds, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7244; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7086; ein weiterer Zugang zu racemischem Material: K. C. Nicolaou, Y. Tang, J. Wang, *Chem. Commun.* **2007**, 1922.
- [4] K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, A. Li, G. S. Tria, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4016; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3942; nach Einreichung dieses Manuskripts wurde eine neue Synthese von **2** publiziert: P. Li, J. N. Payette, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9534.
- [5] Y. Zou, C.-H. Chen, C. D. Taylor, B. M. Foxman, B. B. Snyder, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1825. Herstellung von Derivaten: K. C. Nicolaou, T. Lister, R. M. Denton, A. Montero, D. J. Edmonds, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4796; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4712; K. P. Kaliappan, V. Ravikumar, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2417.
- [6] D. J. Beames, T. R. Klose, L. N. Mander, *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 1269.
- [7] P. Anantha Reddy, G. S. Krishna Rao, *Indian J. Chem. Sect. B* **1981**, *20*, 100.
- [8] Der Tetracyclus **10** wurde auf anderem Weg auch von Snyder und Mitarbeitern^[5] erhalten, allerdings nicht weiter umgesetzt. Die analytischen Daten stimmen mit unseren überein.
- [9] a) R. H. Crabtree, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 331; b) R. H. Crabtree, M. W. Davis, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2655.
- [10] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1444; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1386.
- [11] P. S. Baran, T. J. Mainmone, J. M. Richter, *Nature* **2007**, *446*, 404.