

Synthese von Platensimycin

Konrad Tiefenbacher und Johann Mulzer*

Antibiotika · Naturstoffe · Platensimycin · Totalsynthesen

Professor Elias J. Corey zum
80. Geburtstag gewidmet

In der modernen Medikamentenentwicklung werden Antikörper oder Bibliotheken von einfachen synthetischen organischen Verbindungen, meist Heterocyclen, bevorzugt. Naturstoffe spielen eine immer geringere Rolle, denn ihre Strukturen gelten als zu komplex, sie sind nur in begrenzter Menge verfügbar und schwer zu synthetisieren, zu handhaben und zu derivatisieren. Deshalb war es eine Sensation, als eine Merck-Forschungsgruppe durch klassisches Screening der Stoffwechselprodukte von *Streptomyces platensis* eine niedermolekulare organische Verbindung mit beachtlichen antibiotischen Eigenschaften entdeckte.

1. Einleitung

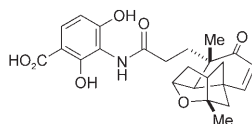
Die zunehmende Multiresistenz von Bakterien stellt ein akutes Problem dar. Vor allem in Krankenhäusern, wo Antibiotika in ständiger Verwendung sind, können sich relativ leicht multiresistente Bakterienstämme entwickeln. Besonders besorgniserregend sind Infektionen mit Gram-positiven Erregern wie Methicillin-resistenten *Staphylococci aurei* (MRSA), Vancomycin-resistenten *Enterococci* (VRE) und Penicillin-resistenten *Streptococcus pneumonia* (PRSP).^[1] Neu entdeckte Antibiotika sprechen normalerweise gut bekannte Zielstrukturen an, nur nutzen sie dazu neuartige Bindungsstellen oder Bindungsweisen. Die Entdeckung einer völlig neuen Strukturklasse ist ein seltenes Ereignis. In diesem Zusammenhang wurde Platensimycin (**1**, Schema 1),^[2] einem Stoffwechselprodukt von *Streptomyces platensis*, das durch Wang und Mitarbeiter beim Screening von Naturstoffex-

trakten nach neuen FabF/H-Hemmstoffen entdeckt wurde, als Durchbruch in der Antibiotikaforschung gefeiert.

Die Wirkung von Platensimycin beruht auf der effizienten Hemmung der bakteriellen Fettsäurebiosynthese. Das molekulare Angriffsziel ist die β -Ketoacyl-(Acyl-Carrier-Protein)-Synthase (FabF), ein Schlüsselenzym in der bakteriellen Fettsäurebiosynthese. Es konnte gezeigt werden, dass der Benzoesäureteil von Platensimycin mit dem Malonyl-Acyl-Carrier-Protein um die Malonyl-Bindungstasche von FabF konkurriert.^[2]

Platensimycin hat eine starke Aktivität gegen Gram-positive Bakterien einschließlich der multiresistenten Stämme von *Staphylococci* und *Enterococci*. Aufgrund des einzigartigen Wirkungsmechanismus wurden bisher keine Kreuzresistenzen beobachtet. Zusätzlich wurden bisher keine toxischen Effekte festgestellt. Allerdings ist die In-vivo-Wirksamkeit von **1** wegen der begrenzten metabolischen Stabilität gering, sodass geeignete Derivate von **1** untersucht werden müssen, um aussichtsreichere Wirkstoffkandidaten zu finden.^[1]

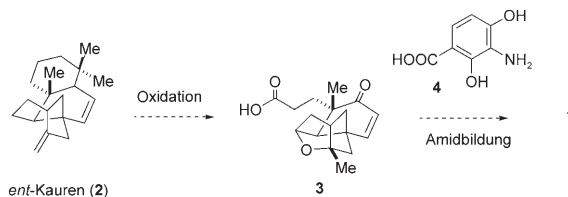
Die faszinierende Struktur von Platensimycin besteht aus einem hydrophilen aromatischen „westlichen“ Fragment und einem lipophilen tetracyclischen „östlichen“ Fragment, die durch eine Amidbindung verknüpft sind. Bezüglich der Biosynthese wurde spekuliert, dass der tetracyclische Teil durch bakterielle Oxidation aus *ent*-Kauren (**2**) oder verwandten Diterpenen, die häufig in Pflanzen und Pilzen vorkommen, gebildet werden könnte (Schema 2).^[1,2e]



Platensimycin (**1**)

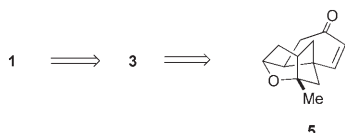
Schema 1. Die Struktur von Platensimycin.

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



Schema 2. Spekulation über die Biogenese von Platensimycin (**1**).

Retrosynthetisch sollte **1** durch die Amidierung der Carbonsäure **3** mit einem geeignet geschützten Derivat des aromatischenamins **4** zugänglich sein. Die Säure **3** könnte wiederum durch doppelte Alkylierung des Ketons **5** hergestellt werden, das somit eine Schlüsselzwischenstufe wäre (Schema 3). Bislang folgten alle Synthesen dieser Strategie.^[3a]

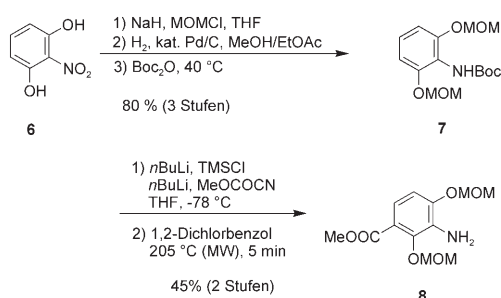


Schema 3. Retrosynthese von Platensimycin (**1**) nach Nicolaou et al.^[3b]

Nur die erste Synthese^[3b] wurde bisher bis zu **1** durchgeführt, alle anderen sind Formalsynthesen und enden mit der Herstellung der Zwischenstufe **5**, entweder in racemischer oder optisch aktiver Form.

2. Synthese des aromatischen Teils

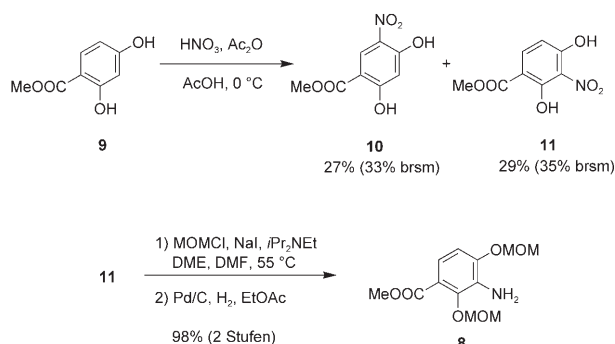
Bisher sind zwei Zugänge zum aromatischen Teil von Platensimycin bekannt. Die Synthese der Arbeitsgruppe von Nicolaou^[3b] beginnt mit kommerziell erhältlichem 2-Nitroresorcin (**6**), das nach zweifacher MOM-Schätzung und Reduktion zum Amin zum N-Boc-Derivat **7** umgesetzt wurde (Schema 4). Die Carbonsäurefunktion wurde, nach In-situ-



Schema 4. Synthese des aromatischen Teils von **1** durch Nicolaou et al.^[3b] MOM = Methoxymethyl, THF = Tetrahydrofuran, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, TMS = Trimethylsilyl.

Silylierung des Carbamats, durch *ortho*-Metallierung eingeführt. Schließlich wurde durch Entfernen der Boc-Schutzgruppe das Amin **8** erhalten.

Bei dem nicht regioselektiven Zugang von Giannis et al.^[4] wurde kommerziell erhältlichem Methyl-2,4-dihydroxybenzoat (**9**) zu einer 1:1-Mischung von **10** und **11** nitriert (Schema 5). Da diese Isomere leicht trennbar sind und nur noch zwei einfache Stufen benötigt werden, um zu **8** zu gelangen, erscheint diese Route recht effizient.



Schema 5. Synthese des aromatischen Teils von **1** durch Giannis et al.^[4] DME = Dimethoxyethan, DMF = *N,N*-Dimethylformamid. brsm: bezogen auf wiederverwendbares Startmaterial.

3. Total- und Formalsynthesen von Platensimycin

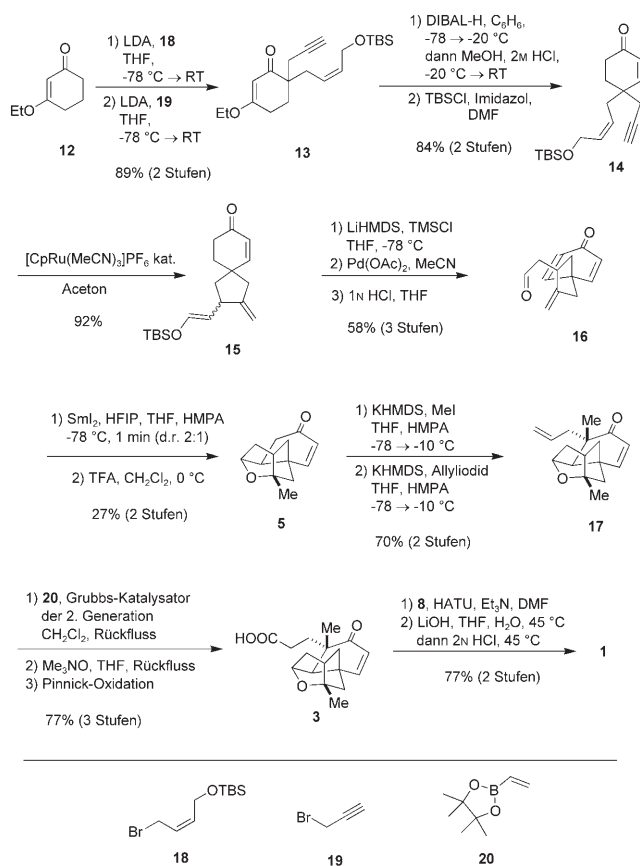
Etwa vier Monate nach der Publikation der Struktur erschien die erste Synthese von racemischem Platensimycin aus der Nicolaou-Gruppe.^[3b] Ihre Strategie beruhte auf der Herstellung des Kernfragments **5**, das danach durch Verknüpfung mit geeigneten Komponenten in **1** umgewandelt wurde. Schlüsselschritte bei der Herstellung von **5** waren eine rutheniumkatalysierte Cycloisomerisierung^[5] von **14** zu Spirocyclopentan **15** und eine Ketylradikal-Cyclisierung, die das *cis*-Decalin-System aufbaut (Schema 6). Die Synthese begann mit der Einführung des ersten quartären Zentrums durch eine doppelte Alkylierung des Ketons **12**. Durch allylische Isomerisierung und erneute Schätzung des primären Alkohols wurde das Ausgangsmaterial für die Cyclopentanbildung in ausgezeichneter Ausbeute erhalten. Die Cycloisomerisierung von **14** ergab **15** als 1:1-Diastereomerenmischung, das durch



Johann Mulzer wurde 1944 in Prien, Deutschland, geboren. Er promovierte 1974 in der Gruppe von Rolf Huisgen an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Danach absolvierte er einen Postdoc-Aufenthalt in der Gruppe von E. J. Corey. In der Zeit von 1982 bis 1996 hielt er Professuren an der Universität Düsseldorf, der Freien Universität Berlin und der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt. Seit 1996 ist er ordentlicher Professor an der Universität Wien. Sein Hauptforschungsgebiet ist die Totalsynthese von Naturstoffen mit interessanten Strukturen und physiologischen Eigenschaften.



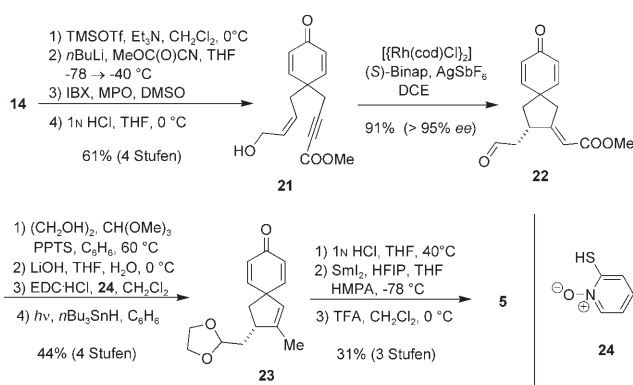
Konrad Tiefenbacher wurde 1980 in Wien geboren. Er studierte Chemie an der Technischen Universität Wien, wo er 2004 unter der Leitung von J. Fröhlich sein Diplomstudium abschloss. 2005 schloss er sich der Arbeitsgruppe von J. Mulzer an der Universität Wien an, um sich mit der Synthese der Naturstoffe Ovalicin und Platensimycin zu beschäftigen.



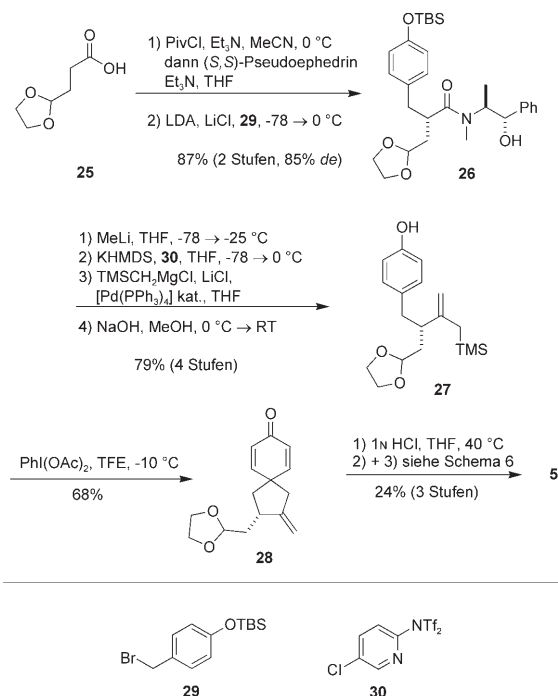
Scheme 6. Totalsynthese von Platensimycin durch Nicolaou et al.^[3b] LDA = Lithiumdiisopropylamid, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid, Cp = Cyclopentadienyl, HMDS = Hexamethyldisilazid, HFIP = 1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropan-2-ol, TFA = Trifluoressigsäure, HMPA = Hexamethylphosphoramid, HATU = O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat.

eine Saegusa-Oxidation und die Hydrolyse des Enoleters in den Aldehyd **16** umgewandelt wurde. Die folgende Ketylradikal-Cyclisierung ergab ein 2:1-Gemisch von diastereomeren sekundären Alkoholen in enttäuschend niedriger Ausbeute (46 %). Diese Mischung wurde mit Trifluoressigsäure behandelt, wobei eines der Diastereomere zum tetracyclischen Kernfragment **5** cyclisierte. Die Synthese wurde durch eine stereoselektive doppelte Alkylierung fortgesetzt, die das zweite quartäre Zentrum von Platensimycin aufbaute. Die weitere Funktionalisierung der Allylseitenkette von **17** gestaltete sich schwieriger als erwartet, da die übliche Hydroborierungs-Oxidations-Sequenz keine guten Ausbeuten lieferte. Schließlich führten eine Kreuzmetathese mit dem Vinylboronat **20** und eine anschließende Oxidation in guter Ausbeute zur Carbonsäure **3**. Durch Peptidkupplung von **3** mit **8** und globale Entschützung wurde die Totalsynthese abgeschlossen.

Diese Synthese wurde später durch eine enantioselektive Cycloisomerisierung (Schema 7) bzw. durch eine diastereoselektive Alkylierung (Schema 8) in eine asymmetrische Synthese umgewandelt.^[6] Es wurde nicht versucht, die Reaktion von **14** zu **15** enantioselektiv zu katalysieren, da dies



Scheme 7. Synthese von optisch aktivem **5** mithilfe von enantioselektiver Katalyse durch Nicolaou et al.^[6] IBX = *o*-Iodoxybenzoesäure, MPO = 4-Methoxy-pyridin-*N*-oxid, DMSO = Dimethylsulfoxid, cod = 1,5-Cyclooctadien, Binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthalin, DCE = 1,2-Dichlorethan, PPTS = Pyridin-*p*-tolylsulfonat, EDC = *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*'-ethylcarbodiimid.



Scheme 8. Synthese von optisch aktivem **5** durch diastereoselektive Alkylierung nach Nicolaou et al.^[6] Piv = Pivaloyl, TFE = 2,2,2-Trifluoräthanol.

den Autoren nicht vielversprechend erschien. Sie entschieden sich statt dessen für eine asymmetrische Induktion mit einem von Zhang et al.^[7] entwickelten chiralen Rhodiumkatalysator. Dazu wurde die Zwischenstufe **14** in das symmetrische Dienon **21** umgewandelt, das in ausgezeichneter Ausbeute und Enantioselektivität zur Spiroverbindung **22** cyclisierte. Der Nachteil dieses Zugangs ist, dass die zur Aktivierung benötigte Estergruppe in drei Stufen entfernt und der Aldehyd geschützt werden muss (zwei zusätzliche Stufen). Nach Entfernen der Acetalgruppe in **23** führte die Ketylradikal-Cyclisierung, unter denselben Bedingungen wie in der nicht

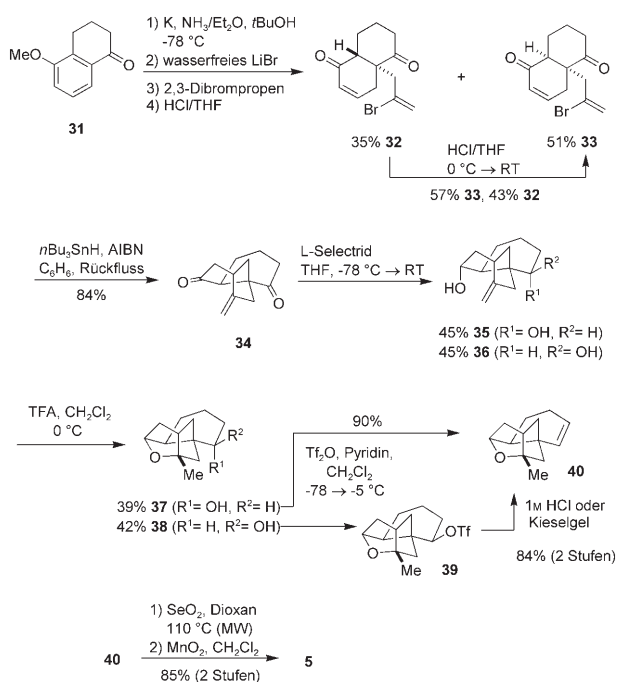
enantioselektiven Synthese, überraschenderweise ausschließlich zu dem gewünschten Diastereomer, allerdings noch immer in schlechter Ausbeute (39%). Die hohe Diastereoselektivität in diesem Fall ist auf die unterschiedliche Lage der Doppelbindung zurückzuführen (*endo* in **23**, *exo* in **16**). Schließlich ergab die Cyclisierung unter identischen Bedingungen wie in der nicht enantioselektiven Synthese (Schema 6) die optisch aktive Verbindung **5**.

Auch die Herstellung von optisch aktivem **5** mithilfe eines Auxiliars wurde untersucht.^[6] Durch oxidative Cyclodesaromatisierung von **27** konnte ein alternativer Zugang zu der Spiroverbindung **28** gefunden werden, die nach Entschützung identisch zu **16** ist (siehe Schema 6). Das benötigte Allylsilan **27** wurde ausgehend von der Carbonsäure **25** hergestellt, die in einer Stufe aus käuflichem Startmaterial zugänglich ist. Durch eine asymmetrische Alkylierung nach Myers wurde das Amid **26** erhalten. Dieses wurde über das Methylketon ins Enoltriflat überführt, das nach Kumada mit TMS-Methylmagnesiumchlorid gekuppelt wurde. Schließlich wurde durch Entfernen der TBS-Schutzgruppe das Allylsilan **27** erhalten.

Bald nach Nicolaous Arbeit wurde eine Synthese von racemischem **5** durch Snider et al. abgeschlossen.^[8] Dieser Ansatz nutzt eine zweistufige Umwandlung von 5-Methoxy-1-tetralon (**31**) in den Tricyclus **34** durch reduzierende Alkylierung mit 2,3-Dibrompropen und anschließende radikalische Cyclisierung (Schema 9).^[9] Obwohl diese Sequenz lite-

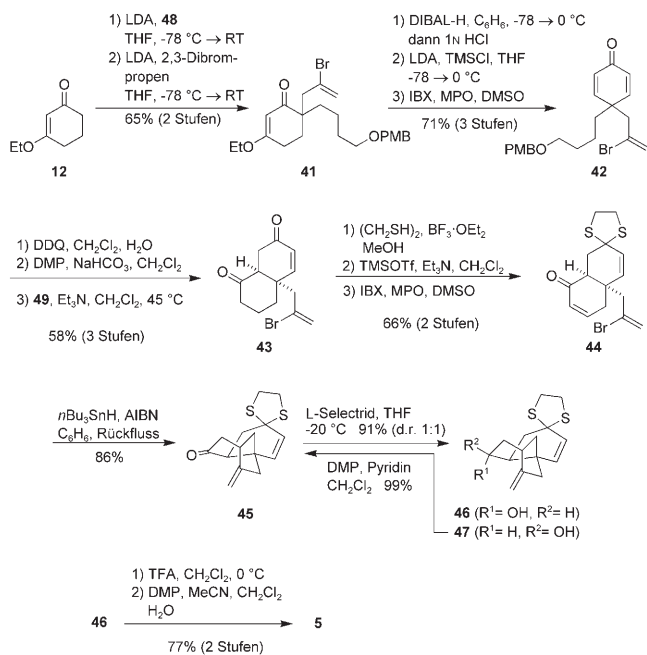
rung **32** ergab unter sauren Bedingungen eine Gleichgewichtsmischung von **33** und **32** im Verhältnis 1.3:1, wodurch sich die Ausbeute an gewünschtem Material erhöhte. Interessanterweise führt eine basische Äquilibration des Tricyclus **34**, der durch die radikalische Cyclisierung erhalten wird, zu einem 1:4-Gemisch mit dem unerwünschten *trans*-Tricyclus als Hauptprodukt. Molekülmechanikrechnungen ergaben, dass der *cis*-Tricyclus um 1.6 kcal mol⁻¹ energiereicher ist als das Epimer. Nach der Synthese des *cis*-Tricyclus **34** konnte die Bildung des Tetrahydrofuranrings in Angriff genommen werden. Die Reduktion mit einem Überschuss an L-Selectrid ergab ein nicht trennbares 1:1-Gemisch von **35** und **36**, das aber in guter Ausbeute zu den trennbaren Tetracyclen **37** und **38** cyclisiert werden konnte. Der axiale Alkohol **37** ging bei der Behandlung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Pyridin direkt eine Eliminierung zum Alken **40** ein. Beim äquatorialen Alkohol **38** erfolgte die Eliminierung zu **40** nicht spontan, sondern erst bei der Behandlung mit 1M HCl oder Kieselgel. Schlussendlich führten eine allylische Oxidation mit 3 Äquivalenten Selendioxid unter Mikrowellenbestrahlung und eine Oxidation mit Mangandioxid in guter Ausbeute zu Nicolaous Zwischenstufe **5**.

Eine Synthese von Nicolaou et al.,^[10] die auf demselben Schlüsselschritt beruht wie Sniders Verfahren (Schema 9), wurde fast gleichzeitig publiziert. Im Unterschied zu Snider bauten sie die bicyclischen Vorstufe für die radikalische Cyclisierung durch eine Stetter-Reaktion auf (Schema 10). Mit derselben Methode wie in Nicolaous erster Synthese



Scheme 9. Synthese der racemischen Schlüsselzwischenstufe **5** von Snider et al.^[8] AIBN = 2,2'-Azobisisobutyronitril.

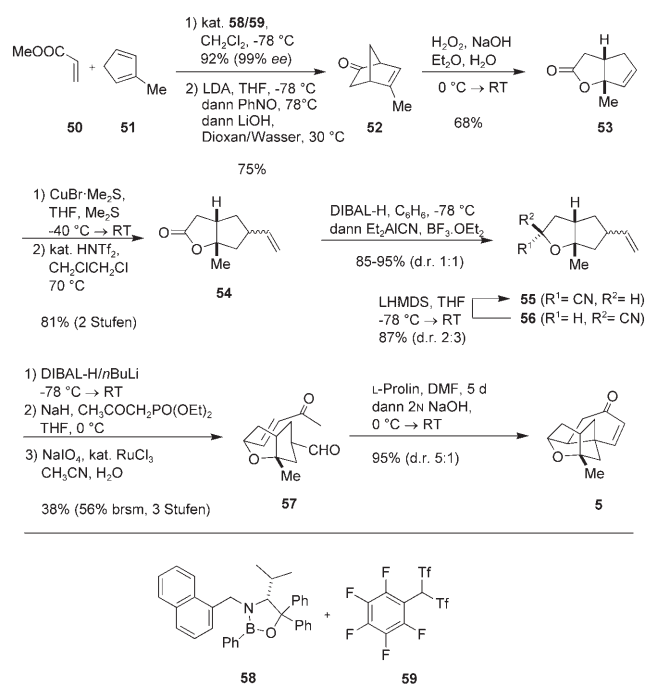
raturbekannt war, wurde die Konfiguration der Produkte nie aufgeklärt. Snider und Mitarbeiter konnten zeigen, dass bei der reduzierenden Alkylierung der gewünschte *cis*-Bicyclus **33** als Hauptprodukt in 51% und der unerwünschte *trans*-Bicyclus **32** in 35% Ausbeute gebildet wurden. Die Verbin-



Scheme 10. Synthese der racemischen Schlüsselzwischenstufe **5** von Nicolaou et al.^[10] DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyanbenzochinon, DMP = Dess-Martin-Periodinan.

(siehe Schema 6) wurde das Dienon **42** in fünf Schritten erhalten. Nach Entfernen der PMB-Gruppe und Oxidation zum Aldehyd wurde mit einem Äquivalent der Ylid-Vorstufe **49**^[11] das Produkt der Stetter-Reaktion, **43**, diastereomerenrein und in 64% Ausbeute erhalten. Durch selektive Schützung des ungesättigten Ketons und Einführung der benötigten Enoneinheit wurde der Weg für den radikalischen Schlüsselschritt geebnet, der unter denselben Bedingungen und mit ähnlichen Ausbeuten gelang wie in Sniders Synthese. Ein Nachteil dieses Weges ist die fehlende Selektivität der folgenden Reduktion, die ein 1:1-Gemisch der Alkohole **46** und **47** ergab. Dieses Ergebnis unterscheidet sich deutlich von der diastereospezifischen Reduktion von **34** in Sniders Synthese (siehe Schema 9) und könnte mit der sterischen Abschirmung der Moleküloberseite durch das Dithioketal erklärt werden. Das unerwünschte Isomer **47** konnte durch eine Dess-Martin-Oxidation in ausgezeichneter Ausbeute wieder in **45** überführt werden. Schließlich wurde durch Tetrahydrofuranbildung und oxidative Entschützung des Enons die nicht enantioselektive Formalsynthese abgeschlossen. Wegen der zahlreichen Schutzgruppenoperationen ist diese Route aber doppelt so lang wie die von Snider (15 Stufen statt 7 Stufen).

Die elegante enantioselektive Synthese von **5** durch Yamamoto et al.^[12] beruht auf einer diastereoselektiven Robinson-Anellierung zum Aufbau des quartären Zentrums und beider Sechsringe in einer Stufe (Schema 11, Umsatz von **57**

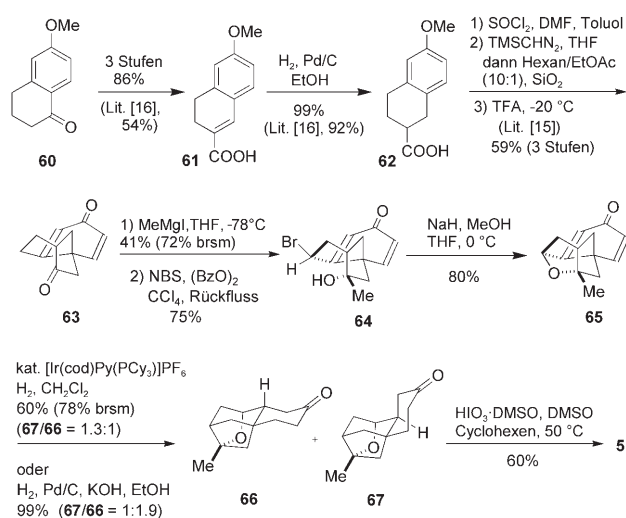


Schema 11. Synthese der optisch aktiven Schlüsselzwischenstufe **5** durch Yamamoto et al.^[12] Tf = Trifluormethansulfonat.

zu **5**). Die Synthese beginnt mit einer effizienten Diels-Alder-Reaktion zwischen Methylacrylat (**50**) und Methylcyclopentadien (**51**), die unter Katalyse der in situ aus **58** und **59** erzeugten Brønsted-Säure-unterstützten chiralen Lewis-Säure (BLA) stattfindet.^[13] Das Produkt wurde durch Nitro-

soaldolreaktion und oxidative Decarboxylierung mit Lithiumhydroxid in das Keton **52** überführt. Eine Bayer-Villiger-Oxidation von **52** führte zu dem Lacton **53**, vermutlich über Hydrolyse des zuerst gebildeten Produkts und darauffolgende Lactonisierung. Durch Addition eines Vinylcupratreagens und säurekatalysierte Lactonisierung wurde **54** als 10:1-Diastereomergemisch erhalten. Das nächste Ziel, die Einführung des Enonsystems für die Robinson-Anellierung, wurde durch Reduktion des Lactons zum Lactol und Lewis-Säure-vermittelte Cyanhydrinbildung erreicht. Dieser Eintopfprozess lieferte ein trennbares 1:1-Gemisch von **55** und **56**. Das unerwünschte Isomer **56** wurde zu einem 2:3-Diastereomergemisch von **55** und **56** äquilibriert, um die Ausbeute an gewünschtem Isomer zu erhöhen. Nach der Reduktion des Nitrils zum Aldehyd, einer Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung und der rutheniumkatalysierten oxidativen Spaltung des terminalen Olefins wurde die Schlüsselzwischenverbindung **57** in moderater Ausbeute erhalten. Die Umsetzung von **57** mit einem Äquivalent L-Prolin in DMF lieferte nach fünf Tagen das Michael-Addukt, das in situ durch Natriumhydroxid in **5** umgewandelt wurde.

Die Synthese von racemischem **5** durch unsere Gruppe^[14] setzt auf das Intermediat **63**, das von Mander et al. 1974 beschrieben wurde und starke Ähnlichkeit mit dem tetracyclischen Kern von Platensimycin aufweist (Schema 12).^[15] Dieser Zugang erschien vorteilhaft, da **63** aus günstigem Meth-

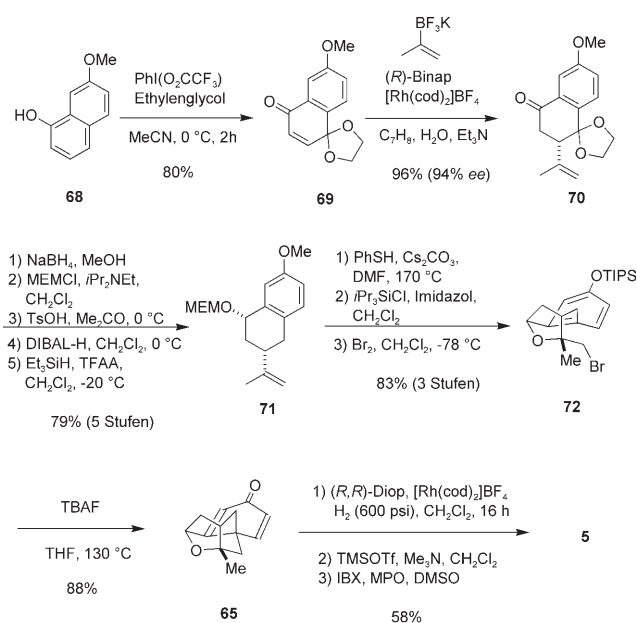


Schema 12. Synthese der racemischen Schlüsselzwischenstufe **5** durch Mulzer et al.^[14] NBS = N-Bromsuccinimid, Bz = Benzoyl, Py = Pyridin, Cy = Cyclohexyl.

oxytetralon **60** in 50% Ausbeute über sieben Stufen zugänglich ist.^[15,16] Die Zwischenstufen sind kristallin und benötigen keine chromatographische Trennung. Der Tricyclus **63** wurde durch regio- und stereoselektive Addition von Methylmagnesiumiodid an die reaktivere Cyclopentanon-Carbonylgruppe zu dem tertiären Alkohol umgesetzt. Die entstandene Hydroxyfunktion schützt die Unterseite des Moleküls effektiv ab und ermöglicht somit die stereoselektive allylische Bromierung zu **64** unter Standardbedingungen. Nach der baseninduzierten Cyclisierung zum Tetrahydrofuran **65** wur-

de die Hydrierung des Dienonsystems unter verschiedenen Bedingungen untersucht. Die katalytische Hydrierung mit dem Crabtree-Katalysator ergab – mit moderatem Umsatz – ein trennbares 1.3:1-Diastereomergemisch von **67** und **66**. Eine katalytische Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle unter basischen Bedingungen, die in nahezu quantitativer Ausbeute eine 1:1.9-Mischung von **67** und **66** liefert, ist hier die insgesamt effektivere Alternative. Die selektive Mono-oxidation von **67** mit dem Iodsäure-Dimethylsulfoxid-Komplex^[17] ergab **5**, das unerwünschte *trans*-Decalin **66** wurde wieder zu **65** oxidiert.

Der enantioselektive Zugang zu **5** durch Corey et al.^[18] beruht auf der desaromatisierenden Alkylierung von **72** zum bekannten Intermediat **65** (Schema 13). Die Synthese beginnt



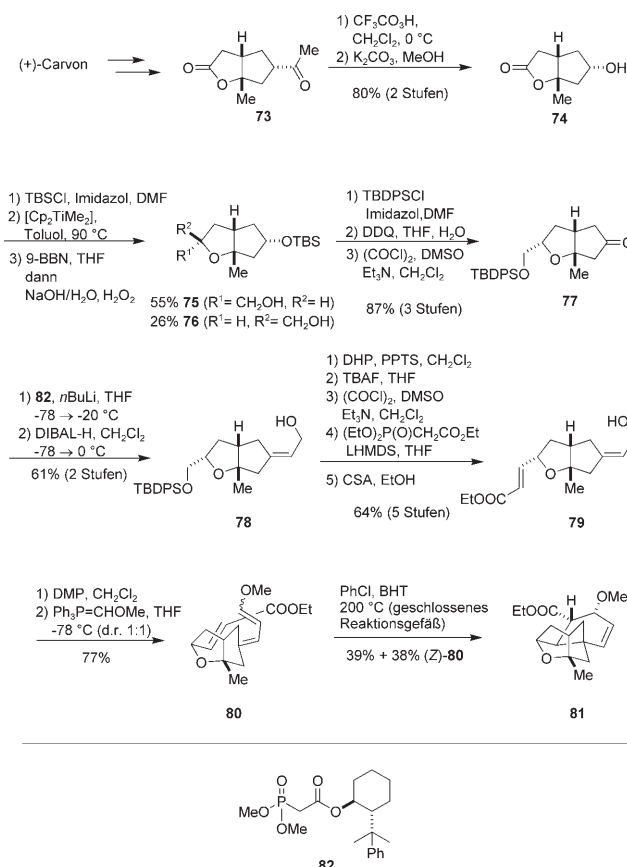
Schema 13. Synthese der optisch aktiven Schlüsselzwischenstufe **5** durch Corey et al.^[18] MEM = Methoxyethoxymethyl, TFAA = Trifluoressigsäureanhydrid, TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid, Diop = O-Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphanyl)butan.

mit **68**, das in zwei Stufen aus kommerziell erhältlichem Material zugänglich ist. Nach oxidativer Ketalisierung und enantioselektiver Cuprataddition^[19] der Isopropenylgruppe wurde **70** mit 94% *ee* und in sehr guter Ausbeute isoliert. Durch stereoselektive Reduktion des Ketons, Schützung des Alkohols als MEM-Ether, Abspaltung der Ketalgruppe und zweistufige Reduktion des freigesetzten Ketons wurde **71** in guter Ausbeute erhalten. An dieser Stelle musste die phenolische Methylether-Schutzgruppe gegen eine TIPS-Gruppe getauscht werden. Eine Bromierung bei -78 °C führte zum Bromether **72**, der mit TBAF in THF bei 130 °C in einem geschlossenen Gefäß zu der tetracyclischen Verbindung **65** (identisch mit Mulzers Zwischenstufe, Schema 12) cyclisierte. Die Probleme bezüglich der selektiven Reduktion von **65** in der Synthese von Mulzer konnten, da optisch aktives Material zur Verfügung stand, nun mithilfe einer asymmetrischen Hydrierung gelöst werden. Schließlich wurde das Enonsystem

über IBX-Oxidation des TMS-Enolethers hergestellt und die Schlüsselzwischenstufe **5** nach einer 16-stufigen linearen Sequenz in guter Ausbeute erhalten.

4. Eine unvollendete Synthese

Der Ansatz von Gosh et al.^[20] beschäftigt sich mit einer späten intramolekularen Diels-Alder-Reaktion von **80** (Schema 14). Obwohl das Produkt **81** sehr starke Ähnlichkeit



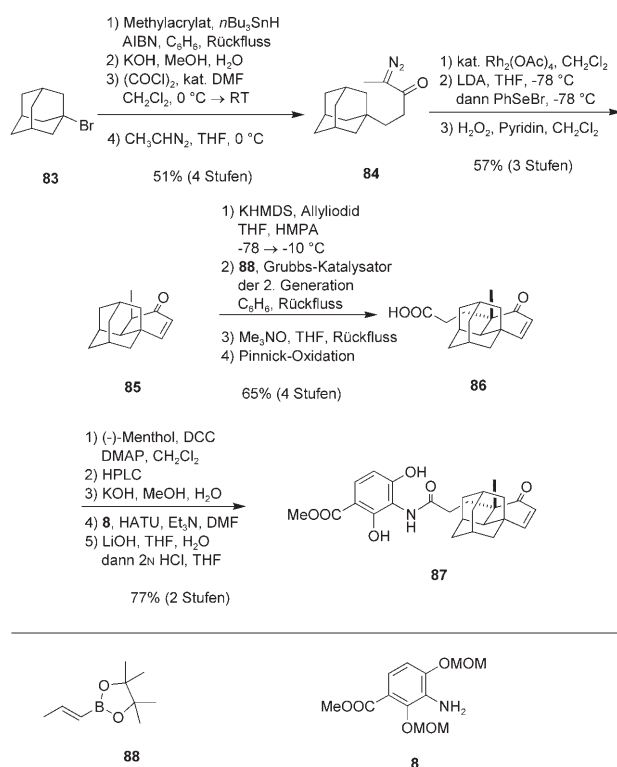
Schema 14. Unvollendete Synthese von Gosh et al.^[20] 9-BBN = 9-Bor-bicyclo[3.3.1]nonan, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, DHP = 3,4-Dihydro-2*H*-pyran, CSA = Camphersulfonsäure, BHT = 2,6-Di-*tert*-Butyl-4-methylphenol.

mit Nicolaous Zwischenstufe **5** aufweist, stellt diese Synthese noch keine Formalsynthese dar. Als Ausgangsverbindung dient der bekannte sekundäre Alkohol **74**, der in fünf Stufen aus kommerziell erhältlichem (+)-Carvon zugänglich ist.^[21] Nach TBS-Schützung wurde das Lacton unter Pétasis-Bedingungen zum Enolether methyleniert, der nach Hydroborierung und Oxidation ein trennbares Gemisch der primären Alkohole **75** und **76** (d.r. 2:1) ergab. Nach Schutzgruppenmanipulationen und einer Swern-Oxidation wurde das Keton **77** erhalten, das bei der Umsetzung mit dem chiralen Phosphonoacetat **82** eine trennbare 3.2:1-Mischung der *E*- und *Z*-Ester ergab. (Eine normale Horner-Emmons-Olefinierung lieferte ein 1.5:1-Gemisch.) Durch Reduktion erhielt man

den Alkohol **78**, der in mehreren Schritten in die Diels-Alder-Vorstufe umgewandelt wurde. Nach Installation der Enoatseitenkette wurde die Dieneinheit als nicht trennbare 1:1-Mischung der *E*- und *Z*-Enolether eingeführt. Das so erhaltene Intermediat **80** ergab bei der thermischen Diels-Alder-Reaktion das diastereomerenreine tetracyclische Produkt **81**. Das *Z*-Dien wurde zurückgewonnen.

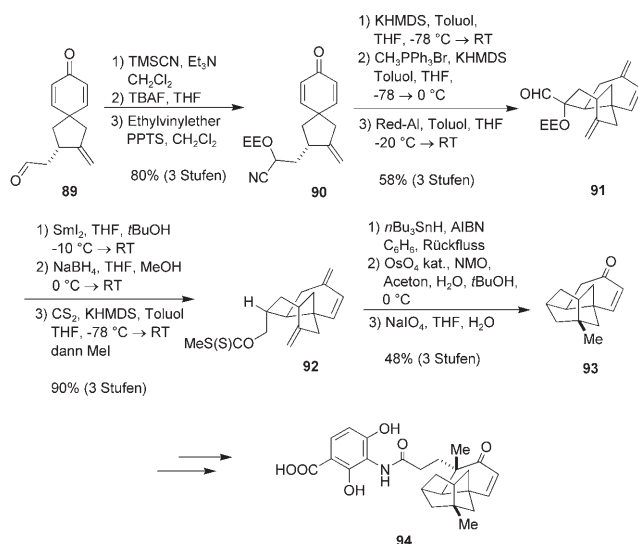
5. Analoga

In der Arbeitsgruppe von Nicolaou wurden bisher zwei Platensimycin-Analoga synthetisiert: Adamantaplatensimycin (**87**, Schema 15) und Carbaplatensimycin (**94**, Schema 16).



Schema 15. Synthese von optisch aktivem Adamantaplatensimycin durch Nicolaou et al.^[22] DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin.

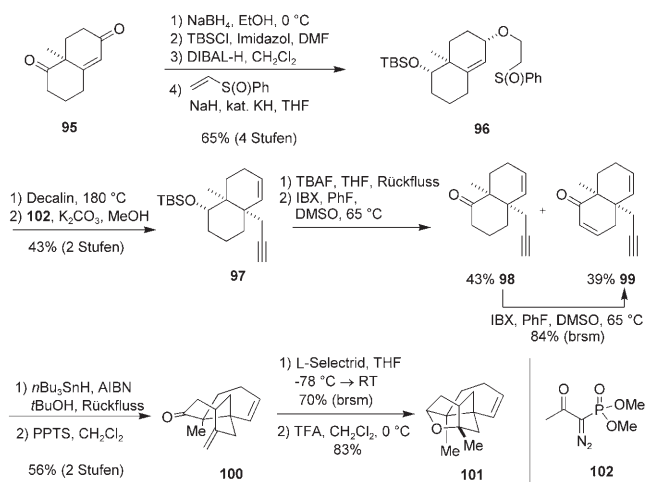
Die Idee bei Adamantaplatensimycin^[22] bestand darin, die tetracyclische Käfigstruktur von **1** durch die leicht zugängliche racemische Adamantylstruktur **85** zu ersetzen, um die Synthese zu vereinfachen. Die Synthese von **87** geht von Bromadamantan (**83**) aus, das in einer radikalischen 1,4-Addition mit Methylacrylat umgesetzt wurde. Das Säurechlorid, das nach der Verseifung des Esters gebildet wurde, konnte in guter Ausbeute zum Diazoketon **84** umgesetzt werden. Die C-H-Insertion über das Rhodiumcarben führte zur Anellierung des Cyclohexanrings, der anschließend zum Enon **85** oxidiert wurde. Diese Zwischenstufe ist dem Intermediat **5** sehr ähnlich und wurde in analoger Weise weiter umgesetzt. Auf der Stufe der Carbonsäure **86** wurden die Enantiomere zu den



Schema 16. Synthese von optisch aktivem Carbaplatensimycin durch Nicolaou et al.^[23] NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid. EE = 1-Ethoxyethyl.

diastereomeren Menthylestern derivatisiert und durch HPLC an chiraler Phase getrennt.

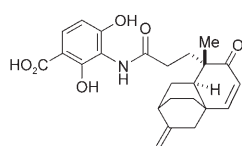
Um die Bedeutung des Ether-Sauerstoffatoms für die biologische Aktivität von **1** zu überprüfen, wurde Carbaplatensimycin^[23] synthetisiert. Der bekannte Aldehyd **89**^[6] wurde in das geschützte Cyanhydrin **90** überführt, das für eine baseninduzierte 1,4-Addition an das Enonsystem verwendet wurde. Wittig-Olefinierung und Reduktion des Nitrils führten in guter Ausbeute zum Aldehyd **91**. Die Entfernung der OEE-Funktion mit Sml₂ verlief unter Inversion der Konfiguration. Nach Reduktion des Aldehyds zum primären Alkohol wurde das Xanthat **92** in ausgezeichneter Ausbeute erhalten. Die Käfigstruktur wurde durch eine radikalische Barton-McCombie-Reaktionskaskade vom *exo-trig*-Typ aufgebaut. Die Wiedereinführung der Ketogruppe durch eine Oxidation führte zu dem Carbaanalogon **93** des Kernsystems, das nach bekanntem Vorbild zu Carbaplatensimycin (**94**) umgesetzt wurde.



Schema 17. Synthese eines optisch aktivem Methylplatensimycin-Kernsystems durch Kaliappan et al.^[24]

Verbindung **101**, das Methylhomologe von **40**, wurde von der Gruppe um Kaliappan hergestellt.^[24] Als Ausgangsmaterial diente das leicht erhältliche Wieland-Miescher-Keton (**95**, Schema 17). Das benötigte quartäre Zentrum wurde stereoselektiv durch eine modifizierte Claisen-Umlagerung des Sulfoxids **96** aufgebaut. Nach der Umsetzung des Aldehyds mit dem Bestmann-Ohira-Reagens **102** und oxidativer Einführung der Enonfunktion wurde das Alkin **99** erhalten. Eine radikalische Cyclisierung und die darauf folgende Destannylierung mit PPTS führten zum Tricyclus **100**, der nach Reduktion mit L-Selectrid und intramolekularer Veretherung unter Standardbedingungen den Tetracyclus **101** ergab.

Kürzlich wurde Platencin^[25] (**103**, Schema 18), ein Analogon von Platensimycin, das ebenfalls über ausgeprägte antibiotische Eigenschaften verfügt, aus einem Stamm von *Streptomyces platensis* isoliert. Wie im Fall von Platensimycin (**1**) gelang auch die erste Totalsynthese von Platencin (**103**) der Nicolaou-Gruppe.^[26]



Platencin (**103**)

Schema 18. Struktur von Platencin, das aus einem Stamm von *Streptomyces platensis* isoliert wurde.^[25]

6. Schlussfolgerung

Die Historie von Platensimycin erinnert bisher stark an die des Antikrebsmittels Etoposid.^[27] Beide wurden beim Screening von bakteriellen Fermentationsextrakten entdeckt und haben eine relativ einfache Molekülstruktur, und beide zeigen ein beachtliches Potenzial hinsichtlich der Entwicklung von „Blockbuster“-Arzneimitteln. Dadurch gerieten die Verbindungen von Beginn an in den Blickpunkt zahlreicher Synthesegruppen, die dann in kürzester Zeit ein Feuerwerk an methodisch unterschiedlichen Syntheserouten abbrannten. Solche Beispiele veranschaulichen immer wieder eindrucksvoll die Leistungsfähigkeit, die Kreativität und den starken Wettbewerbsdruck in der organischen Naturstoffsynthese.

Vor dem Hintergrund der zahlreichen Syntheserouten zu Platensimycin hat die Suche nach einem potenziellen Arzneimittel erst begonnen.

Eingegangen am 19. November 2007

Online veröffentlicht am 7. März 2008

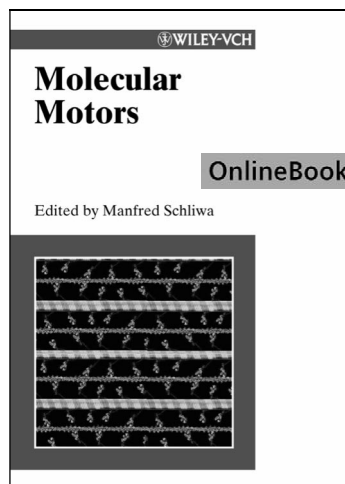
- [1] a) D. Häbich, F. von Nussbaum, *ChemMedChem* **2006**, *1*, 951; b) U. Holzgrabe, T. Dingermann, I. Zündorf, *Pharm. Unserer Zeit* **2006**, *35*, 388.
- [2] a) J. Wang, S. M. Soisson, K. Young, W. Shoop, S. Kodali, A. Galgoc, R. Painter, G. Parthasarathy, Y. S. Tang, R. Cummings, S. Ha, K. Dorso, 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. Mi-

chael, 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; Addition/Correction: 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*, 15547; c) S. B. Singh, K. B. Herath, J. Wung, N. Tsou, R. G. Ball, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5429; d) S. B. Singh, J. Wang, A. Basilio, O. Genilloud, P. Hernandez, J. R. Tormo, WO 2005009391, **2005** (CAN 142:196607); e) K. B. Herath, A. B. Attygalle, S. B. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15422.

- [3] a) Übersicht zur Synthese von Platensimycin: M. Rueping, *Nachr. Chem.* **2007**, *55*, 1212; b) K. C. Nicolaou, A. Li, D. J. Edmonds, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7244; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7086.
- [4] P. Heretsch, A. Giannis, *Synthesis* **2007**, 2614.
- [5] Review: B. M. Trost, M. U. Frederiksen, M. T. Rudd, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6788; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6630.
- [6] K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, A. Li, G. S. Tria, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4016; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3942.
- [7] a) P. Cao, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4270; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4104; b) A. Lei, M. He, S. Wu, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3607; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3457; c) A. Lei, J. P. Waldkirch, M. He, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4708; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4526; A. Lei, M. He, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8198.
- [8] Y. Zou, C.-H. Chen, C. D. Taylor, B. M. Foxman, B. B. Snider, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1825.
- [9] N. N. Marinovic, H. Ramanathan, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1871.
- [10] K. C. Nicolaou, Y. Tang, J. Wang, *Chem. Commun.* **2007**, 1922.
- [11] M. S. Kerr, J. Read de Alaniz, T. Rovis, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5725.
- [12] P. Li, J. N. Payette, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9534.
- [13] J. N. Payette, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9536.
- [14] K. Tiefenbacher, J. Mulzer, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8220; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8074.
- [15] D. J. Beames, T. R. Klose, L. N. Mander, *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 1269.
- [16] P. Anantha Reddy, G. S. Krishna Rao, *Indian J. Chem. Sect. B* **1981**, *20*, 100.
- [17] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1444; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1386.
- [18] G. Lalic, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4921.
- [19] a) T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829; b) M. Pucheault, S. Darses, J.-P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3552; c) G. A. Molander, N. Ellis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275.
- [20] A. K. Ghosh, K. Xi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4013.
- [21] a) A. Srikrishna, P. Hemamalini, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4883; b) K. Weinges, H. Reichert, R. Braun, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 549.
- [22] 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.
- [23] K. C. Nicolaou, Y. Tang, J. Wang, A. F. Stepan, A. Li, A. Montero, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14850.
- [24] K. P. Kaliappan, V. Ravikumar, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2417.
- [25] a) J. Wang, S. Kodali, S. H. Lee, A. Galgoc, R. Painter, K. Dorso, F. Racine, M. Motyl, L. Hernandez, E. Tinney, S. L. Colletti, K. Herath, R. Cummings, O. Salazar, I. González, A. Basilio, F. Vicente, O. Genilloud, F. Pelaez, H. Jayasuriya, K. Young, D. F. Cully, S. B. Singh, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 7612; b) H. Jayasuriya, K. B. Herath, C. Zhang, D. L. Zink, A. Basilio,

- O. Genilloud, M. T. Diez, F. Vicente, I. Gonzalez, O. Salazar, F. Pelaez, R. Cummings, S. Ha, J. Wang, S. B. Singh, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4768; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4684.
- [26] K. C. Nicolaou, G. S. Tria, D. J. Edmonds, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 1804; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1780.
- [27] K. H. Altmann, B. Pfeiffer, S. Arseniyadis, B. A. Pratt, K. C. Nicolaou, *ChemMedChem* **2007**, 2, 396; E. B. Watkins, A. G. Chittiboyina, J.-C. Jung, M. A. Avery, *Curr. Pharm. Des.* **2005**, 11, 1615; J. Mulzer, *Monatsh. Chem.* **2000**, 131, 205.

Concise Insight of 20 Years of Research



2002. XXII, 582 pages,
129 figures 48 in color,
20 tables. Hardcover.
ISBN 978-3-527-30594-0
€ 189.- / £ 120.- / US\$ 230.-

MANFRED SCHLIWA, *University
of Munich, Germany (Ed.)*

Molecular Motors

Cell motility, virus transport and developmental asymmetry are examples of biological processes related to the function or malfunction of the minute machinery of molecular motors. This handbook brings together current knowledge on the functionality, regulation, and interactions of cytoskeletal, DNA, and rotary motors. Leading experts present principles and applications ranging from atomic structure, biochemistry, and biophysics to

cell biology, developmental biology and pathology - all set to become a "classic" in the years to come.

"...essential reading for graduate students in the field of cell motility and molecular motors...
recommend it enthusiastically..."
- *Nature Cell Biology*

35180705_kn

Register now for the free
WILEY-VCH Newsletter!
www.wiley-vch.de/home/pas

WILEY-VCH • P.O. Box 10 11 61 • D-69451 Weinheim, Germany
Fax: +49 (0) 62 01 - 60 61 84
e-mail: service@wiley-vch.de • <http://www.wiley-vch.de>

 **WILEY-VCH**