

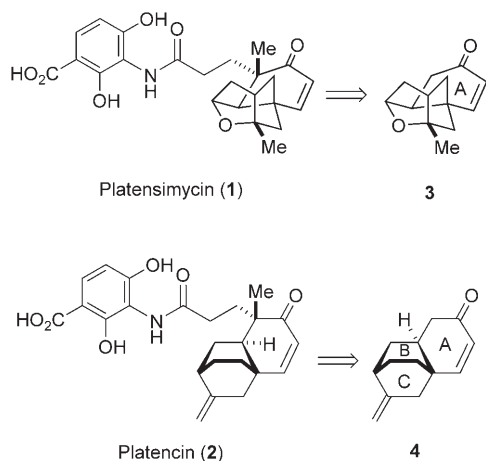
Eine kurze Formalsynthese von (–)-Platencin**

Konrad Tiefenbacher* und Johann Mulzer*

Das kürzlich durch Wang et al. entdeckte Platensimycin (**1**),^[1] ein Stoffwechselprodukt von *Streptomyces platensis*, wurde als Durchbruch in der Antibiotikaforschung gefeiert. Für noch mehr Spannung sorgte die Tatsache, dass ein zweites hochwirksames Antibiotikum, Platencin^[2] (**2**) genannt, aus dem gleichen Mikroorganismus isoliert wurde. Sowohl **1** als auch **2** hemmen die Kondensationsenzyme FabH und/oder FabF in der bakteriellen Fettsäurebiosynthese. Platencin (**2**) besitzt breitgefächerte Aktivität gegen viele Krankheitserreger, die eine Resistenz gegen herkömmliche Antibiotika zeigen. Beispiele sind Methycillin-, Macrolid- und Linezolid-resistente *S. aureus*, Vancomycin-resistente Enterococci und *Streptococcus pneumoniae*.^[2]

Strukturell sind sich **1** und **2** recht ähnlich – sie besitzen denselben hydrophilen „westlichen“ Teil. Die polycyclischen, lipophilen Gerüststrukturen **3** und **4** sind ebenfalls verwandt und enthalten den gleichen Cyclohexanring (A) (Schema 1).

Wege zu **3** wurden bereits in großer Zahl^[3] publiziert, jedoch gibt es erst eine vollständige Synthese von **1**.^[3b]



Schema 1. Strukturen von Platensimycin (**1**) und Platencin (**2**) und deren polycyclischen Kernstrukturen.

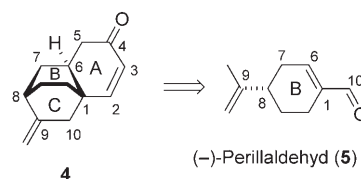
[*] K. Tiefenbacher, Prof. Dr. J. Mulzer
Institut für Organische Chemie, Universität Wien
Währingerstraße 38, 1090 Wien (Österreich)
Fax: (+43) 1-4277-52189
E-Mail: konrad.tiefenbacher@univie.ac.at
johann.mulzer@univie.ac.at
Homepage: http://www.univie.ac.at/rg_mulzer/

[**] Wir danken Lothar Brecker und Susanne Felsinger für die Aufnahme von NMR-Spektren, Alexey Gromov und <http://chemknowhow.com> für fruchtbare Diskussionen und David Edmonds für Drehwerte von Verbindung **4**.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200801441> zu finden.

Kürzlich berichteten Nicolaou und Mitarbeiter über die erste Synthese von **2**,^[4] die auf einer enantioselektiven katalytischen Diels-Alder-Addition als Schlüsselreaktion beruht und in fünfzehn Stufen zur Gerüststruktur **4** führt. Diese wurde nach dem für die Umsetzung von **3** zu **1** entwickelten Verfahren^[3b] in **2** umgewandelt.

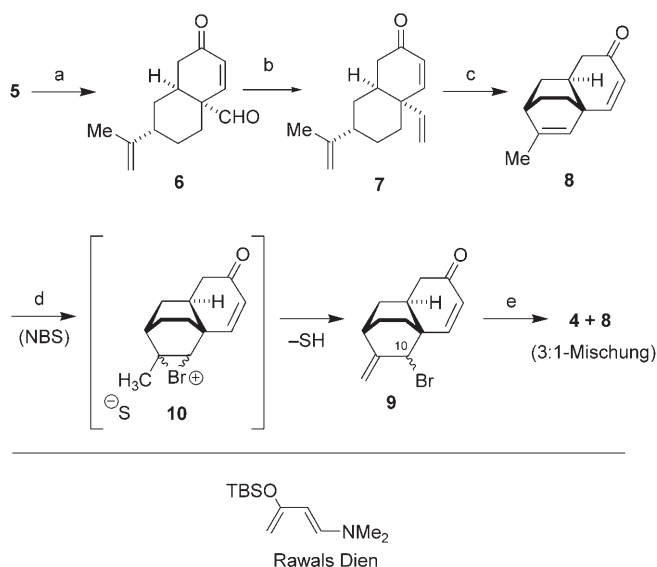
Wir berichten hier über eine fünfstufige schutzgruppenfreie Synthese von **4**. Unsere retrosynthetische Analyse führte zu käuflichem (–)-Perillaldehyd (**5**) als vielversprechendem Ausgangsmaterial, da **5** bereits den Ring B mit geeigneten Substituenten an C8 und C1 enthält (Schema 2). Die Be-



Schema 2. Retrosynthetische Korrelation von **4** und **5**.

stimmung des Enantiomerenüberschusses von Verbindung **5** mittels Reduktion zum Alkohol und Mosher-Analyse ergab einen Wert von > 92 %. Der Syntheseplan sah den Aufbau des Rings A durch Diels-Alder-Reaktion und den Aufbau des Rings C durch Ringschlussmetathese (RCM) und Verschiebung der endocyclischen Doppelbindung in die exocyclische Position vor.

Die Diels-Alder-Reaktion zwischen **5** und Rawals Dien^[5] (1-(Dimethylamino)-3-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-1,3-butadien) ergab nach saurer Hydrolyse den Aldehyd **6** in einem Diastereomerenverhältnis von 20:1 (Schema 3). Nachdem alle stereogenen Zentren bereits korrekt angelegt waren, wurde mit der Schließung von Ring C durch RCM begonnen. Dazu wurde der Ketoaldehyd **6** unter normalen Wittig-Bedingungen monomethyliert, wobei Trien **7** in guter Ausbeute erhalten wurde. Die glatte Umsetzung von **7** zum Tricyclus **8** erfolgte mittels Grubbs-Katalysator der zweiten Generation.^[6] Zur Isomerisierung der endocyclischen Doppelbindung in die exocyclische Position wurde ein zweistufiges Verfahren bestehend aus allylischer Bromierung und Chrom(II)-vermittelter Reduktion^[7] ausgearbeitet. Die allylische Bromierung von **8** wurde durch Zugabe von NBS und *t*BuOH zur gekühlten (0 °C) RCM-Reaktionsmischung und anschließendes Aufwärmen auf Raumtemperatur durchgeführt. Das Bromolefin **9** wurde als folgenloses Gemisch an C10-Epimeren (d.r. ca. 3:1) erhalten. Die Verwendung von sterisch weniger anspruchsvollen Alkoholen wie Methanol^[7] oder 2-Propanol lieferte beträchtliche Mengen an Bromether, vermutlich durch Addition an das Bromonium-Intermediat **10**. Ohne Zugabe von Alkohol wurde keine Reaktion beobachtet. Die Umsetzung von nicht aufgereinigtem **9** mit CrCl₂ in



Schema 3. Synthese der Kernstruktur **4** von Platencin. Reaktionsbedingungen: a) Rawals Dien,^[5] PhMe, Rückfluss, 4.5 h, dann 1.2 m HCl, THF, RT, 16 h, 68 % (d.r. 20:1); b) Ph₃PMeBr, tBuOK, THF, 0°C, 25 min, 80%; c) Grubbs-2-Kat., CH₂Cl₂, Rückfluss, 36 h; d) NBS, tBuOH, RT; e) CrCl₃, LAH, THF, DMF, 2-Propanol, RT, 48 % (über 3 Stufen) analytisch reines **4**. THF = Tetrahydrofuran, NBS = *N*-Bromsuccinimid, SH = Succinimid, LAH = Lithiumaluminiumhydrid, DMF = *N,N*-Dimethylformamid.

THF/DMF ergab ein trennbares 3:1-Gemisch an **4** (dessen analytische Daten, bis auf den Drehwert,^[8] mit den Literaturangaben übereinstimmen)^[4] und (vollständig rezyklierbares) **8**.

Zusammenfassend wurde eine fünfstufige, schutzgruppenfreie, auf dem chiralen Kohlenstoffpool basierende Formalsynthese von (–)-Platencin (Gesamtausbeute an Verbindung **4**: 26 %) entwickelt. Das Syntheseverfahren ist einfach, da die Umsetzung von **7** zu **9** als Eintopfreaktion durchgeführt werden kann und für die Reduktion zu **4/8** das rohe Bromid **9** verwendet werden kann.^[9]

Eingegangen am 26. März 2008,
veränderte Fassung am 28. April 2008
Online veröffentlicht am 4. Juli 2008

Stichwörter: Antibiotika · Cycloadditionen · Metathese · Naturstoffe · Totalsynthesen

- [1] a) J. Wang, S. M. Soisson, K. Young, W. Shoop, S. Kodali, A. Galgoczi, 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; 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. Wang, 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** [*Chem. Abstr.* **2005**, *142*, 196607].
- [2] a) J. Wang, S. Kodali, S. H. Lee, A. Galgoczi, R. Painter, K. Dorso, F. Racine, M. Motyl, L. Hernandez, E. Tinney, S. L. Colletti, K. Herath, R. Cummings, O. Salazar, I. Gonzalez, 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.
- [3] Übersichtsartikel über die Synthese von Platensimycin: a) K. Tiefenbacher, J. Mulzer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2582; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2548; Totalsynthese von Platensimycin: b) K. C. Nicolaou, A. Li, D. J. Edmonds, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7244; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7086; Formalsynthesen von Platensimycin: c) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, A. Li, G. S. Tria, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4016; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3942; d) Y. Zou, C.-H. Chen, C. D. Taylor, B. M. Foxman, B. B. Snider, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1825; e) K. C. Nicolaou, Y. Tang, J. Wang, *Chem. Commun.* **2007**, 1922; f) P. Li, J. N. Payette, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9534; g) K. Tiefenbacher, J. Mulzer, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8220; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8074; h) G. Lalic, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4921; i) K. C. Nicolaou, D. Pappo, K. Y. Tsang, R. Gibe, D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 944; Derivate von Platensimycin: j) 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) K. C. Nicolaou, Y. Tang, J. Wang, A. F. Stepan, A. Li, A. Montero, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14850; l) K. P. Kaliappan, V. Ravikumar, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2417; präparative Studien zum tetracyclischen Kerngerüst: m) A. K. Ghosh, K. Xi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4013; kurze Synthese des aromatischen Teils: n) P. Heretsch, A. Gianinis, *Synthesis* **2007**, 2614.
- [4] K. C. Nicolaou, G. S. Tria, D. J. Edmonds, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1804; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1780.
- [5] S. A. Kozmin, J. M. Janey, V. H. Rawal, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3039.
- [6] a) M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953; b) T. M. Trnka, J. P. Morgan, M. S. Sanford, T. E. Wilhelm, M. Scholl, T.-L. Choi, S. Ding, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546.
- [7] a) M. Omoto, N. Kato, T. Sogon, A. Mori, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 939; b) A. Abad, C. Agulló, A. C. Cunat, I. A. Marzal, A. Gris, I. Navarro, C. Ramirez de Arellano, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1664.
- [8] Unser Wert von $[\alpha]_D^{35} = +22.2 \text{ deg cm}^2 \text{ g}^{-1}$ ($c = 0.68 \text{ g dL}^{-1}$, CHCl₃) stand im Gegensatz zu dem publizierten Wert von $[\alpha]_D^{35} = +6.3 \text{ deg cm}^2 \text{ g}^{-1}$ ($c = 0.46 \text{ g dL}^{-1}$, CHCl₃). In einer persönlichen Mitteilung informierten uns Prof. Nicolaou und Dr. Edmonds, dass sie kürzlich einen Wert von $+17.4 \text{ deg cm}^2 \text{ g}^{-1}$ ($c = 2.25 \text{ g dL}^{-1}$, CHCl₃) und $+17.8 \text{ deg cm}^2 \text{ g}^{-1}$ ($c = 0.49 \text{ g dL}^{-1}$, CHCl₃) für eine Probe von **4** mit einem *ee*-Wert von 85 % gemessen haben.
- [9] Anmerkung bei der Korrektur: Mittlerweile wurden zwei weitere Synthesen von Platencin veröffentlicht: a) J. Hayashida, V. H. Rawal, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4445; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4373; b) S. Y. Yun, J.-C. Zheng, D. Lee, *Angew. Chem.*, DOI: 10.1002/ange.200801587; *Angew. Chem. Int. Ed.*, DOI: 10.1002/anie.200801587.