

Totalsynthese des Antibiotikums Branimycin**

Stefan Marchart,* Alexey Gromov und Johann Mulzer*

Die Nargenicin-Antibiotika^[1] waren während der vergangenen 20 Jahre wiederholt Gegenstand von Syntheseversuchen,^[2–4] allerdings konnte bislang erst eine dieser Synthesen abgeschlossen werden.^[2] Branimycin (**1**), von der Laatsch-Gruppe aus den beiden Actinomycetenstämmen GW 60/1571 isoliert,^[5] ist das komplizierteste Mitglied dieser Stoffklasse. Biologische Tests haben gezeigt, dass Branimycin gegen *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* und besonders gegen *Streptomyces viridochromogenes* aktiv ist. Die Struktur von **1**, die lediglich durch multidimensionale NMR-Experimente aufgeklärt wurde, ist ungewöhnlich komplex, da 24 der 25 Kohlenstoffatome entweder funktionalisiert und/oder stereogen sind. Insgesamt zählt man 12 Stereozentren, 2 Doppelbindungen, 3 sekundäre OH-Gruppen und 3 CH₂OMe-Funktionen. Darüber hinaus machen der *cis*-verknüpfte Dehydrodecalin-Kern, die 7,12-Etherbrücke und der neungliedrige Makrolidring **1** zu einem interessanten Synthesziel.^[6] Hier berichten wir über die erste Totalsynthese von **1**, die zudem die von der Laatsch-Gruppe vorgeschlagene relative Konfiguration bestätigt. Darüber hinaus wurde auch die Absolutkonfiguration von **1** bestimmt (Abbildung 1).

Im Einklang mit dem früher skizzierten Retrosyntheseplan beabsichtigten wir, das Zielmolekül über die Addition der metallorganischen Seitenkette **3** an das *cis*-Decalinketon **2** aufzubauen (Schema 1).^[6c] Kürzlich haben wir die Synthese des enantiomerenreinen Decalins **5** durch Desymmetrisierung der Vorstufe **4** beschrieben (Schema 2). Die Schutzgruppe wurde von PMB in **5** auf TBS in **6** geändert, um eine hohe Stereoselektivität beim nachfolgenden Epoxidierungsschritt (**6**→**2**) zu gewährleisten. Die Seitenkette **8** wurde in Gramm-Mengen aus (*S*)-Glycidol (**7**) durch eine Variante unserer früheren Vorschrift^[7] hergestellt (Schema 3; siehe die Hintergrundinformationen). Vinylidiod **8** wurde mit *tert*-Butyllithium zur Organolithiumspezies **3** metalliert, zu der tropfenweise das Keton **2** zugegeben wurde (Schema 4). Das Primäraddukt **9** konnte nicht beobachtet werden, da sich die

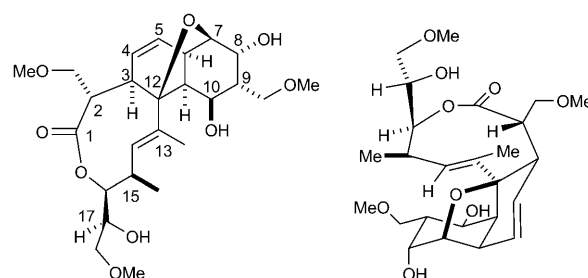
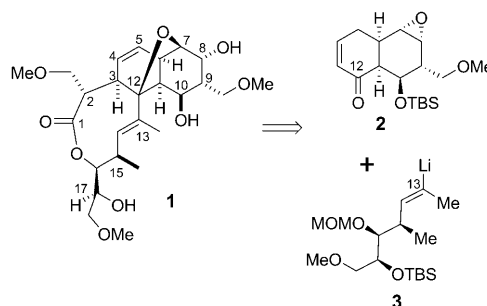
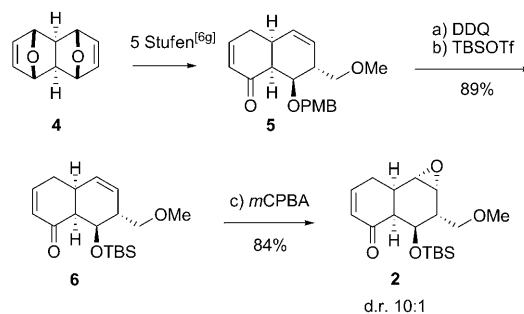
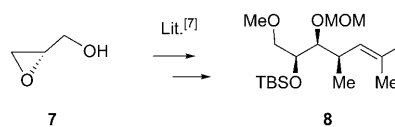
Branimycin (**1**)

Abbildung 1. Struktur von Branimycin.

Schema 1. Retrosynthese von **1**. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, MOM = Methoxymethyl.

d.r. 10:1

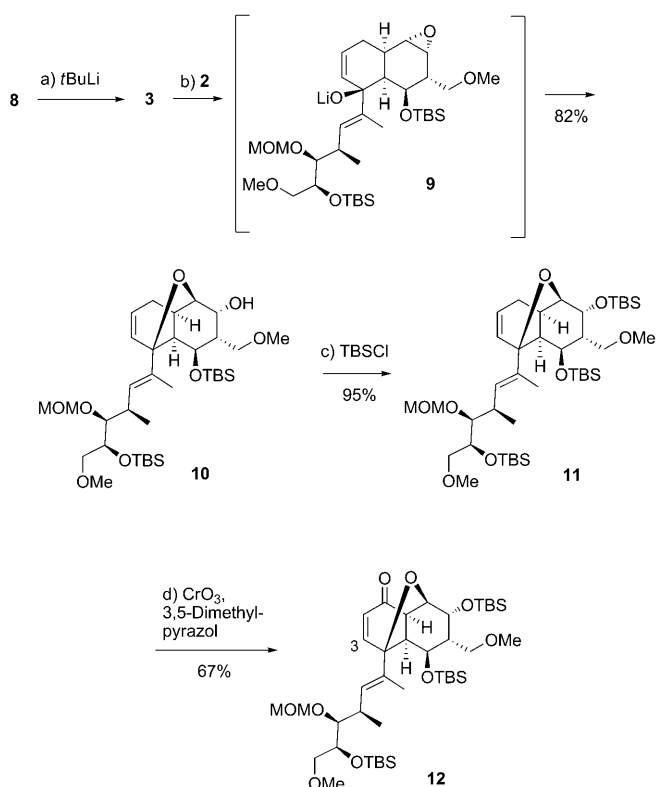
Schema 2. Herstellung des Decalinketons **2**. Reagentien und Bedingungen: a) DDQ, pH-7-Puffer, CH₂Cl₂, 0–2°C, 30 min, Ultraschallbad; b) TBSOTf, 2,6-Di-*tert*-butylpyridin, THF, –78°C, 1 h; c) *m*CPBA, CH₂Cl₂, 0°C, 2 h. DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon, *m*CPBA = 3-Chlorperbenzoesäure, PMB = *para*-Methoxybenzyl, Tf = Trifluormethansulfonyl.

Schema 3. Herstellung von Vinylidiod **8**.

[*] S. Marchart, Dr. A. Gromov, Prof. Dr. J. Mulzer
Universität Wien, Institut für Organische Chemie
Waehringer Straße 38, 1090 Wien (Österreich)
Fax: (+43) 142-775-2189
E-Mail: stefan.marchart@univie.ac.at
johann.mulzer@univie.ac.at
Homepage: <http://mulzer.univie.ac.at/>

[**] Wir danken Dr. Valentin Enev für fruchtbare Diskussionen, Ing. Martina Drescher für experimentelle Mithilfe, Dr. Hanspeter Kählig und Ing. Susanne Felsinger für NMR-Spektren, Prof. H. Laatsch für eine authentische Probe von **1** und dem Fonds zur Förderung wissenschaftlicher Forschung (FWF) für finanzielle Unterstützung (P-15929-N08).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200906453> zu finden.



Scheme 4. Herstellung von Intermediat **12**. Reagentien und Bedingungen: a) **8** (1.7 Äquiv.), $t\text{BuLi}$, THF, -78°C , 2.5 h; b) **2** (1.0 Äquiv.), THF, -78°C , 5 min, dann über Nacht auf 22°C erwärmt; c) TBSCl, Imidazol, DMF, 22°C , 12 h; d) CrO_3 , 3,5-Dimethylpyrazol, CH_2Cl_2 , -20°C , 2 h, dann **11** in CH_2Cl_2 , -20°C , 2 h.

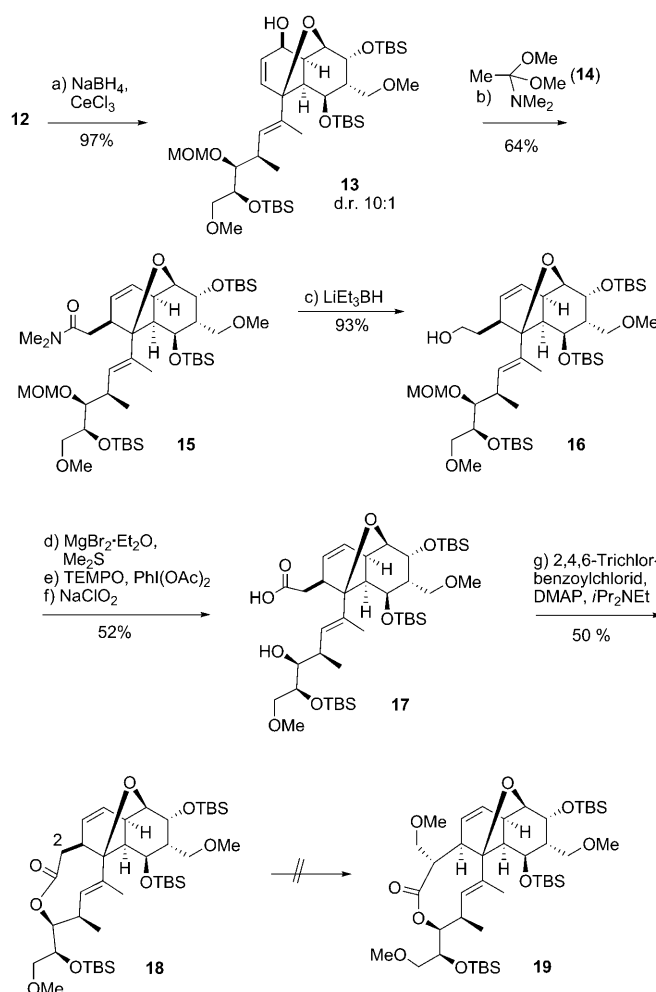
Etherbrücke, vermutlich unter der Lewis-Säure-Katalyse der Lithiumverbindung, direkt zu **10** schloss. Nach TBS-Schutz der OH-Gruppe führte eine Allyloxidation^[8] von **11** zum Enon **12**.

Die Einführung der Seitenkette an der C3-Position wurde zuerst über eine Claisen-Eschenmoser-Umlagerung^[9] versucht (Schema 5). Dazu wurde Enon **12** mit hoher Stereokontrolle zum Allylalkohol **13** reduziert und dieser mit dem Acetamidacetal **14** in DMF unter Mikrowellen-Bestrahlung zum Amid **15** umgesetzt. Die direkte Hydrolyse von **15** zur Carbonsäure schien wegen der drastischen Bedingungen nicht ratsam zu sein. Deshalb wurde durch Reduktion mit Superhydride (Lithiumtriethylborhydrid) zunächst Alkohol **16** hergestellt. Nach Entfernung der MOM-Schutzgruppe wurde die primäre OH-Gruppe mit TEMPO^[10a] zum Aldehyd und dieser anschließend nach Pinnick et al.^[10b] zur *seco*-Säure **17** oxidiert. Die Makrolactonisierung unter modifizierten Yamaguchi-Bedingungen^[11] führte glatt zum neungliedrigen Lacton **18**. Leider blieben jedoch alle Versuche, die 2- CH_2OMe -Gruppe einzuführen, ohne Erfolg.

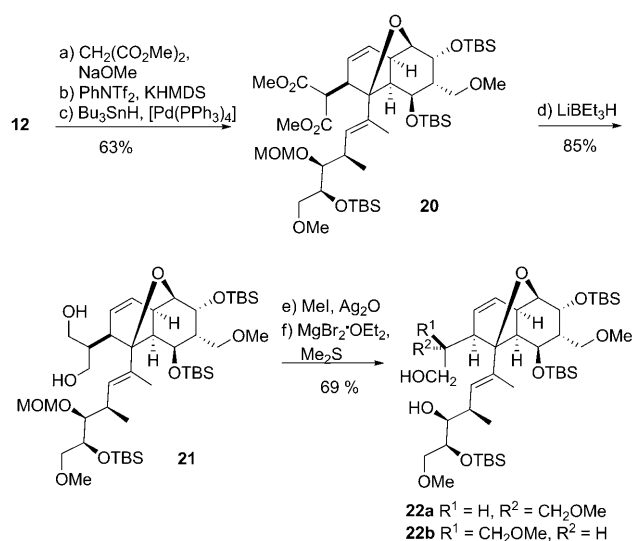
Aus diesem Grund entschlossen wir uns, die fragliche Seitenkette durch Michael-Addition einzuführen (Schema 6). In der Tat addierte sich das Malonatanion stereoselektiv von der Oberseite an Enon **12**. Das primär entstehende Enolat-anion wurde in situ unter Bildung des Vinyltriflats abgefangen. Reduktion mit Bu_3SnH unter Palladiumkatalyse lieferte

Diester **20** in guter Ausbeute. Dessen Reduktion führte zum Diol **21**, das zu einer Mischung der Monomethylether **22a/b** methyliert wurde. Das Mengenverhältnis **22a/b** hing stark von den Bedingungen ab: So ergaben MeI und Ag_2O ^[12] eine 1:1-Mischung, während mit MeI/KHMDS ein Verhältnis von 1:4 beobachtet wurde.

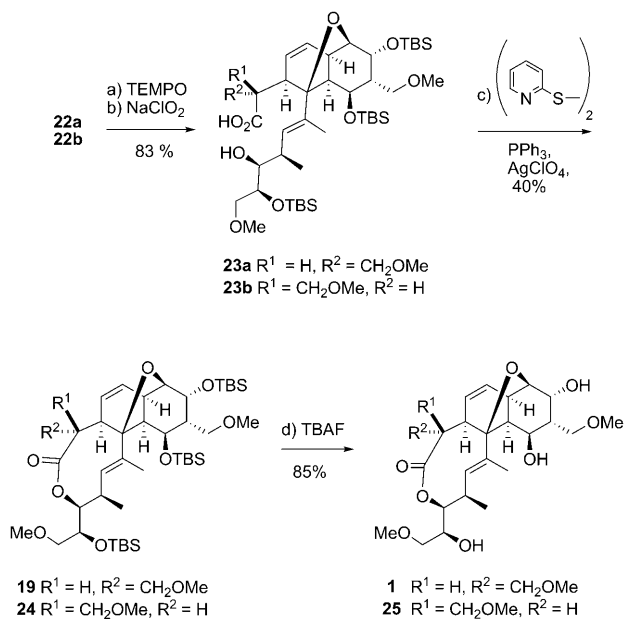
Nach selektiver Entschützung der OMOM-Gruppe mit MgBr_2 war die chromatographische Trennung der beiden Epimere möglich. In Parallelexperimenten wurden die Diastereomere **22a,b** mit hohen Ausbeuten zu den *seco*-Säuren **23a,b** oxidiert (Schema 7). Yamaguchi-Lactonisierung führte jedoch zur Eliminierung an der 2- CH_2OMe -Gruppe, vermutlich unter dem Einfluss der Base im Reaktionsgemisch. Deshalb wechselten wir zu den praktisch neutralen Corey-Nicolaou-Gerlach^[13]-Bedingungen, die in der Tat die neun-



Scheme 5. Herstellung von Makrolacton **18**. Reagentien und Bedingungen: a) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH, 0°C , 12 h; b) **14**, DMF, Mikrowellen, 220°C , 2 min; c) LiEt_3BH (10 Äquiv.), THF, 0°C , 5 h; d) $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Me_2S , CH_2Cl_2 , 40°C , 12 h (70% b.r.s.m.); e) TEMPO (0.3 Äquiv.), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (3 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 22°C , 2 h (87%); f) 2-Methyl-2-buten, NaClO_2 , $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $t\text{BuOH}$, H_2O , 18°C , 40 min (85%); g) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DMAP, Toluol, 80°C , 4 h. DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin, TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinoxyl. b.r.s.m. = bezogen auf zurückgewonnenes Startmaterial.



Scheme 6. Herstellung der Monomethylether **22a/b**. Reagentien und Bedingungen: a) $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2$, NaOMe, MeOH, $-21 \rightarrow 22^\circ\text{C}$, 14 h (88%); b) PhNTf_2 , KHMDS, THF, $-78 \rightarrow 22^\circ\text{C}$, 30 min, (93%); c) Bu_3SnH , $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, LiCl, 2,6-Lutidin, THF, 22°C , 14 h (78%); d) LiEt_3BH , THF, $0 \rightarrow 22^\circ\text{C}$, 18 h; e) Ag_2O , MeI, 42°C , 24 h, (99% b.r.s.m.); f) $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Me_2S , CH_2Cl_2 , 40°C , 6 h, (70% b.r.s.m.). KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid.



Scheme 7. Abschluss der Synthese. Reagentien und Bedingungen: a) TEMPO, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, CH_2Cl_2 , 22°C , 2 h (92%); b) 2-Methyl-2-buten, NaClO_2 , $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $t\text{BuOH}$, H_2O , 15°C , 30 min, (90%); c) $(\text{PyS})_2$, PPh_3 , AgClO_4 , Toluol, 85°C , 2 h; d) TBAF, THF, 22°C , 14 h. $(\text{PyS})_2$ = 2,2'-Dithiodipyridin, TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid.

gliedrigen Makrolactone **19** und **24** in annehmbaren Ausbeuten lieferten. Bei der Umsetzung mit TBAF in THF wurde die am wenigsten gehinderte 17-OTBS-Gruppe in **19/24** zuerst entfernt; anschließend folgten die beiden restlichen TBS-Gruppen, worauf Branimycin (**1**) und sein C2-Epimer **25** in hohen Ausbeuten isoliert wurden.^[14]

Nach den üblichen Kriterien (^1H - und ^{13}C -NMR- sowie IR- und MS-Spektren, R_F -Werte in drei verschiedenen Lösungsmitteln) war unser Syntheseprodukt **1** mit dem authentischen Material identisch. Der Drehwert des Syntheseproduktes ($[\alpha]_D^{25} = +88 \text{ deg cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$ ($c = 0.04 \text{ g cm}^{-3}$, CHCl_3)) stimmte mit dem Wert des Naturstoffs ($[\alpha]_D^{25} = +80 \text{ deg cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$ ($c = 0.045 \text{ g cm}^{-3}$, CHCl_3)) gut überein und bestätigte die in Formel **1** wiedergegebene Absolutkonfiguration.

Zusammenfassend haben wir die erste Synthese von Branimycin entwickelt. Unser Syntheseweg ist konvergent und weist in der längsten linearen Sequenz 22 Stufen auf. Die Gesamtausbeute beträgt 2%. Unsere Route ist in Bezug auf die Substituenten und die Konfiguration der einzelnen Stereozentren flexibel, insbesondere könnten einige der Hydroxygruppen invertiert, entfernt oder durch andere Funktionen, z.B. Aminogruppen, ersetzt werden. Dies sollte die Diversität einer für detaillierte Studien von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zu erstellenden Substanzbibliothek erhöhen.

Eingegangen am 16. November 2009
Online veröffentlicht am 9. Februar 2010

Stichwörter: Antibiotika · *cis*-Decalin · Makrolide · Naturstoffe · Polyketide

- [1] a) Übersicht: J. Kallmerten, *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 17 (Hrsg.: Atta-ur-Rahman), Elsevier, Amsterdam, **1995**, S. 283–310, zit. Lit.; b) W. D. Celmer, C. N. Chmurny, C. E. Moppett, R. S. Ware, P. C. Watts, E. B. Whipple, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4203–4209; c) J. Tone, R. Shibakawa, H. Maeda, Y. Yamauchi, K. Niki, M. Saito, K. Tsukuda, E. B. Whipple, P. C. Watts, C. E. Moppett, M. T. Jefferson, L. H. Huang, W. P. Cullen, W. D. Celmer, W. D. *20th Interscience Conf. Antimicrob. Agents and Chemother.*, New Orleans, LA, Abstract 62, 22.–24. September **1980**; d) H. A. Whaley, C. G. Chichester, S. A. Mizak, R. J. Wnuk, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3659–3662; e) H. A. Whaley, J. H. Coates, *21th Interscience Conf. Antimicrob. Agents and Chemother.*, Chicago, IL, Abstract 187, 4.–6. November **1981**; f) M. Jackson J. P. Karwowski, R. J. Theriault, P. B. Fernandes, R. C. Semio, W. H. Kohl, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1375–1382; g) R. R. Rasmussen, M. H. Scherr, D. N. Whittern, A. M. Buko, J. B. McAlpine, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1383–1393.
- [2] 18-Desoxynargenicin A_1 : a) D. J. Plata, J. Kallmerten, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4041–4042; b) L. T. Rossano, D. J. Plata, J. Kallmerten, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5189–5191, zit. Lit.
- [3] Nargenicin/Nodusmycin: a) J. W. Coe, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 915–930; b) W. R. Roush, K. Koyoma, M. L. Curtin, K. J. Moriarty, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7502–7512.
- [4] Nodusmycin/Coloradocin: a) E. Gössinger, A. Schwartz, N. Sereinig, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3045–3061, zit. Lit.; b) E. Gössinger, A. Schwartz, N. Sereinig, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2007–2014.
- [5] M. Speitling, I. Grün-Wollny, F. G. Hannske, H. Laatsch, *12. und 13. Irseer Naturstofftage der DECHEMA e.V.*, Irsee, **2000** und **2001**, Posterpräsentationen.
- [6] a) V. S. Enev, M. Drescher, H. Kaehlig, J. Mulzer, *Synlett* **2005**, 2227–2229; b) W. Felzmann, V. B. Arion, J.-L. Miesusset, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3849–3851; c) J. Mulzer, D. Castagnolo, W. Felzmann, S. Marchart, C. Pilger, V. S. Enev, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5992–6001; d) S. Marchart, J. Mulzer, V. S. Enev, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 813–816; e) V. S. Enev, M. Drescher, J. Mulzer, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5930–5939; f) V. S. Enev, M.

- Drescher, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 413–416; g) A. Gromov, V. S. Enev, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2884–2886.
- [7] W. Felzmann, D. Castagnolo, D. Rosenbeiger, J. Mulzer, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2182–2186.
- [8] W. G. Salmond, M. A. Rarta, J. L. Havens, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2057–2059.
- [9] A. E. Wick, D. Felix, K. Steen, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2425–2429.
- [10] a) A. E. J. de Nooy, A. C. Besemer, H. van Bekkum, *Synthesis* **1996**, 1153–1174; b) B. O. Lindgren, T. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888–890; B. S. Bal, W. E. Childers, Jr., H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.
- [11] a) M. Hikota, H. Tone, K. Horita, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 7–9; b) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [12] A. Bouzide, G. Sauve, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5945–5948.
- [13] a) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614–5616; b) H. Gerlach, A. Thalmann, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2661–2663.
- [14] Die Relativkonfiguration an der C2-Position in **19**, **24**, **25** und **1** wurde zuverlässig mit Kern-Overhauser-Effekt(NOE)-Experimenten bestimmt.