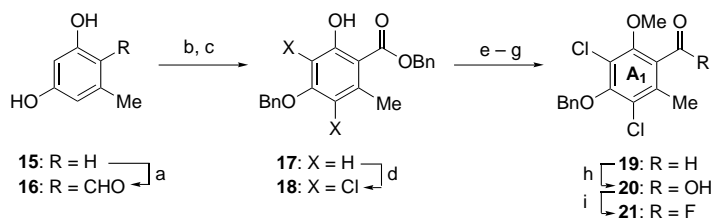


Scheme 2. Synthese der **B**- und **C**-Ringe. a) 1. $n\text{Bu}_4\text{SnO}$ (1.3 Äquiv.), PhH, 80°C , 12 h; 2. BnBr (1.5 Äquiv.), $n\text{Bu}_4\text{NI}$ (1.0 Äquiv.), 80°C , 2 h, 80%; b) DAST (1.3 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C ; c) MeOH (2.0 Äquiv.), SnCl_2 (1.8 Äquiv.), Molekularsieb (4 Å), Et_2O , -15°C , 100% über 2 Stufen, α/β ca. 1:10; d) $n\text{Bu}_4\text{NF}$ (1.5 Äquiv.), THF, 25°C , 2 h, 95%; e) 1. $n\text{Bu}_4\text{SnO}$ (1.3 Äquiv.), PhH, 80°C , 12 h; 2. PMBCl (1.5 Äquiv.), $n\text{Bu}_4\text{NI}$ (1.0 Äquiv.), 80°C , 2 h, 92%; f) DAST (1.3 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C , 100%. Bn = Benzyl, DAST = Et_2NSF_3 , PMB = *p*-Methoxybenzyl.

MeOH und SnCl_2 in Et_2O durch die PhS-Gruppe an C2 gesteuert, und es entstand hauptsächlich das β -Anomer **11** (ca. 10:1, 91%). Die Abspaltung der TBS-Gruppe führte schließlich zur Verbindung **12** (95%).

Die erwarteten Schwierigkeiten bei der Knüpfung der Esterbindung zwischen den sterisch anspruchsvollen Ringen **A**₁ und **B**^[2h,k-m] veranlaßten uns dazu, das reaktive Fluorid **21** herzustellen (Schema 3). Die Synthese begann mit einer

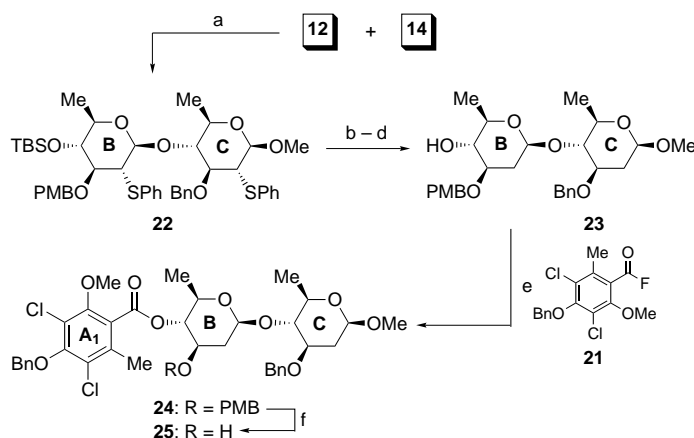


Scheme 3. Synthese des Acylfluorids **2**. a) 1. $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1.5 Äquiv.), AlCl_3 (2.4 Äquiv.), gasförmige HCl, 0°C , 3 h; 2. H_2O , $0 \rightarrow 100^\circ\text{C}$, 30 min, 92%; b) NaClO_2 (2.4 Äquiv.), NaH_2PO_4 (2.5 Äquiv.), DMSO, 0°C , 12 h, 80%; c) BnOH (2.0 Äquiv.), DIAD (2.0 Äquiv.), Ph_3P (2.0 Äquiv.), THF, 0°C , 4 h, 100% basierend auf 75% Umsatz; d) Cl_2 (1.0 m in AcOH, 3.0 Äquiv.), NaOAc (2.25 Äquiv.), AcOH, $-50 \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 70%; e) CH_2N_2 (Überschuß), Et_2O , Lichtausschluß, 0°C , 12 h, 100%; f) DIBAL (1.2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -78°C , 1 h, 90%; g) PDC (3.0 Äquiv.), Molekularsieb (3 Å), CH_2Cl_2 , 25°C , 3 h, 90%; h) NaClO_2 (3.0 Äquiv.), NaH_2PO_4 (3.0 Äquiv.), 2-Methyl-2-buten (2.0 m in THF, 4.0 Äquiv.), $t\text{BuOH}$, H_2O , 25°C , 3 h, 95%; i) $[(\text{Me}_2\text{N})_2\text{CF}]\text{PF}_6$ (1.5 Äquiv.), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (2.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$, 12 h, 97%. Bn = Benzyl, DIBAL = Diisobutylaluminumhydrid, DIAD = Diisopropylazodicarboxylat, PDC = Pyridiniumdichromat.

Gattermann-Formylierung von Resorcinol **15** (\rightarrow **16**, 92%). Die Oxidation des Aldehyds **16** zur Carbonsäure (NaClO_2 , 80%) und deren Veresterung mit Benzylalkohol unter Mitsunobu-Bedingungen lieferte das Phenolderivat **17** (100% Ausbeute basierend auf 75% Umsatz). Die Chlorierung von **17** mit Cl_2 in gepufferter Lösung^[2e] (70%), gefolgt von einer Methylierung mit CH_2N_2 ^[2e] (100%), DIBAL-Reduktion (90%) und PDC-Oxidation (90%), ergab den Aldehyd **19**. Dieser wurde mit NaClO_2 oxidiert und mit $[(\text{Me}_2\text{N})_2\text{CF}]\text{PF}_6$ ^[9] behandelt, wobei das gewünschte Acylfluorid **21** (97%)

erhalten wurde, das säulenchromatographisch gereinigt werden kann.

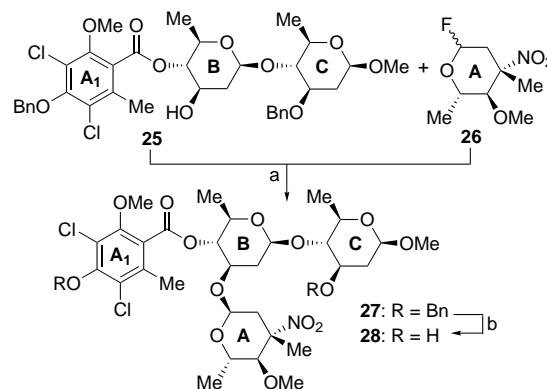
Der Aufbau des **A**₁**BC**-Ringsystems **25** aus den monocyclischen Bausteinen **12**, **14** und **21** ist in Schema 4 dargestellt. Die durch die PhS-Gruppe an C2 gesteuerte β -glycosidische



Scheme 4. Synthese des **A**₁**BC**-Ringsystems. a) **12** (1.0 Äquiv.), **14** (1.5 Äquiv.), SnCl_2 (1.0 Äquiv.), Et_2O , Molekularsieb (4 Å), -15°C , 12 h, 78%; b) Raney-Ni (Überschuß), MeOH, 65°C , 2 h; c) BnBr (2.0 Äquiv.), NaH (2.2 Äquiv.), $n\text{Bu}_4\text{NI}$ (0.2 Äquiv.), DMF, 0°C , 1 h; d) $n\text{Bu}_4\text{NF}$ (1.3 Äquiv.), THF, 25°C , 2 h, 78% über 3 Stufen; e) 1. **23** (1.0 Äquiv.), Molekularsieb (4 Å), THF, 2 h; 2. $n\text{BuLi}$ (1.6 m in Hexan, 2.0 Äquiv.), 25°C , 1 h; 3. **21** (3.0 Äquiv.), THF, 24 h, 80%; f) DDQ (2.0 Äquiv.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (15/2), 25°C , 2 h, 80%. Bn = Benzyl, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon, PMB = *p*-Methoxybenzyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Verknüpfung^[5] von **12** mit **14** wurde durch SnCl_2 in Et_2O katalysiert (\rightarrow **22**, 78%). Danach wurde die PhS-Gruppe von **22** mit Raney-Ni entfernt, die teilweise nicht mehr geschützte Hydroxygruppe an C3 des **C**-Rings erneut als Benzylether geschützt und die TBS-Gruppe abgespalten (\rightarrow **23**, 78% über drei Stufen). Die Aktivierung des Disaccharids **23** mit $n\text{BuLi}$ erleichterte die Kupplung mit dem Fluorid **21** (\rightarrow **24**, 80%). Schließlich ergab die selektive Entfernung der PMB-Schutzgruppe mit DDQ das **A**₁**BC**-Ringsystem **25** (80%).

Die Kupplung von **25** mit dem Glycosylfluorid **26**^[3] in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ lieferte stereoselektiv das gewünschte α -Glycosid **27** (95%, Schema 5). Daraus wurden



Scheme 5. Synthese des **A**₁**B(A)C**-Ringsystems. a) **26** (1.8 Äquiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.3 Äquiv.), CH_2Cl_2 , Molekularsieb (4 Å), $-30 \rightarrow 25^\circ\text{C}$, 36 h, 95%; b) H_2 , Pd/C, $t\text{BuOMe}$, 25°C , 2 h, 95%. Bn = Benzyl.

durch Hydrierung selektiv die Benzyl-Schutzgruppen abgespalten, wodurch das **A₁B(A)C**-Fragment **28** von Everninomicin **1** erhalten wurde (95 %, Tabelle 1).

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Daten der Verbindungen **22**, **25** und **28**.

22: R_f = 0.42 (Kieselgel, 30 % Et₂O in Hexan); $[\alpha]_D^{25}$ = -45.3 (c = 0.97 in CHCl₃); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2930, 2855, 1514, 1472, 1438, 1248, 1102, 1024, 871, 837 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.51–7.22 (m, 17 H, ArH), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, ArH), 4.92 und 4.72 (AB, J = 10.0 Hz, 2 H, CH₂Ar), 4.85 und 4.67 (AB, J = 10.0 Hz, 2 H, CH₂Ar), 4.68 (d, J = 9.0 Hz, 1 H, H1'), 4.07 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, H1), 3.77 (s, 3 H, *p*-CH₃OAr), 3.56 (dd, J = 9.5, 9.0 Hz, 1 H, H4), 3.44 (s, 3 H, OCH₃), 3.29 (m, 4 H, H3, H3', H4', H5 oder H5'), 3.10 (dd, J = 10.5, 8.5 Hz, 1 H, H2), 3.05 (dd, J = 9.5, 6.0 Hz, 1 H, H5' oder H5), 3.00 (dd, J = 11.0, 9.0 Hz, 1 H, H2'), 1.45 (d, J = 6.5 Hz, 3 H, H6 oder H6'), 1.12 (d, J = 6.0 Hz, 3 H, H6' oder H6), 0.92 (s, 9 H, *t*BuSi), 0.06 (s, 3 H, CH₃Si), 0.05 (s, 3 H, CH₃Si); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 138.8, 136.8, 134.5, 133.0, 130.6, 129.1, 128.5, 127.9, 127.4, 127.1, 126.2, 113.5, 103.9, 102.9, 82.9, 81.7, 80.8, 76.8, 75.7, 75.1, 72.5, 71.1, 57.6, 56.9, 55.6, 55.2, 26.0, 18.7, 18.3, 18.0, -3.4, -3.9; HRMS (FAB): ber. für C₄₆H₆₀O₈S₂SiCs [M + Cs⁺]: 965.2553, gef.: 965.2521.

25: R_f = 0.29 (Kieselgel, 60 % Et₂O in Hexan); $[\alpha]_D^{25}$ = -6.43 (c = 0.53 in CHCl₃); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3500, 2925, 1736, 1651, 1558, 1456, 1392, 1258, 1095, 1068, 1034 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (bd, J = 8.0 Hz, 2 H, ArH), 7.44–7.32 (m, 8 H, ArH), 5.03 (s, 2 H, A₁-CH₂Ar), 4.82 (dd, J = 9.0, 8.5 Hz, 1 H, H4'), 4.80 (bd, J = 9.0 Hz, 1 H, H1'), 4.71 und 4.67 (AB, J = 11.5 Hz, 2 H, CH₂Ar), 4.34 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1 H, H1), 3.88 (s, 3 H, A₁-OCH₃), 3.79 (bddd, J = 9.5, 9.0, 4.0 Hz, 1 H, H3'), 3.59 (ddd, J = 11.5, 8.5, 5.5 Hz, H3), 3.48 (s, 3 H, OCH₃), 3.38 (m, 2 H, H5 und H5'), 3.29 (dd, J = 9.5, 8.5 Hz, 1 H, H4), 2.68 (d, J = 4.0 Hz, 1 H, OH), 2.36 (s, 3 H, A₁-CH₃), 2.36 (m, 1 H, H2'_{eq}), 2.3 (ddd, J = 12.5, 5.5, 2.0 Hz, 1 H, H2'_{eq}), 1.74 (ddd, J = 12.5, 9.5, 9.0 Hz, 1 H, H2'_{ax}), 1.59 (ddd, J = 12.5, 11.5, 10.0 Hz, 1 H, H2'_{ax}), 1.34 (d, J = 5.5 Hz, 1 H, H6'), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 1 H, H6); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 166.4, 153.0, 151.9, 138.6, 135.9, 133.2, 128.6, 128.5, 127.5, 127.4, 127.0, 125.5, 121.4, 100.5, 100.4, 83.2, 79.9, 77.6, 74.9, 71.8, 70.9, 69.7, 62.4, 56.5, 39.4, 37.0, 30.3, 18.2, 17.7, 17.4; HRMS (FAB): ber. für C₃₆H₄₂O₁₀Cl₂Na [M + Na⁺]: 727.2053, gef.: 727.2029.

28: R_f = 0.3 (Kieselgel, 50 % Et₂O in Hexan); $[\alpha]_D^{25}$ = -45.2 (c = 0.54 in CHCl₃); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3456, 2926, 2854, 1725, 1544, 1449, 1389, 1299, 1250, 1127, 1037 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = (6.98, s, 1 H, A₁-OH), 4.98 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1 H, H1''), 4.94 (dd, J = 9.0, 9.0 Hz, 1 H, H4'), 4.53 (dd, J = 9.5, 1.5 Hz, 1 H, H1'), 4.40 (dd, J = 9.5, 1.5 Hz, 1 H, H1), 4.21 (ddd, J = 11.5, 9.5, 5.5 Hz, 1 H, H3'), 3.92 (dq, J = 9.0, 6.5 Hz, 1 H, H5'), 3.88 (s, 3 H, A₁-OCH₃), 3.65 (d, J = 9.0 Hz, 1 H, H4''), 3.62 (dq, J = 9.0, 6.5 Hz, 1 H, H5''), 3.63 (m, 1 H, H3), 3.49 (s, 3 H, 1-OCH₃), 3.39 (m, 1 H, H5''), 3.35 (s, 3 H, 4''-OCH₃), 2.99 (dd, J = 9.0, 8.5 Hz, 1 H, H4), 2.47 (dd, J = 14.0, 5.0 Hz, 1 H, H2'_{ax}), 2.38 (s, 3 H, A₁-CH₃), 2.37–2.28 (m, 2 H, H2'_{eq} und H2'_{eq}), 2.03 (dd, J = 14.0, 2.0 Hz, 1 H, H2'_{eq}), 1.76–1.58 (m, 2 H, H2'_{ax} und H2'_{ax}), 1.67 (s, 3 H, 3''-CH₃), 1.44 (d, J = 6.5 Hz, 3 H, H6 oder H6'), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 3 H, H6 oder H6'), 0.86 (d, J = 6.0 Hz, 3 H, H6''); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 165.5, 153.5, 150.2, 134.7, 125.5, 121.6, 117.6, 100.7, 92.5, 89.9, 89.0, 84.3, 82.8, 75.5, 72.0, 70.2, 69.5, 66.4, 62.1, 60.8, 56.7, 40.0, 38.1, 36.0, 34.3, 29.7, 19.5, 18.1, 17.8, 17.7; HRMS (FAB): ber. für C₃₀H₄₃Cl₂NO₁₄SiNa [M + Na⁺]: 734.1958, gef.: 734.1938.

Wir haben eine Reihe neuer Synthesestrategien zur asymmetrischen Synthese einiger Zuckereinheiten von Everninomicin **13,384-1** **1** und für deren stereoselektive Verknüpfung zum **A₁B(A)C**-Gerüst von **1** vorgestellt. Die Totalsynthese von **1** und entsprechender Analoga für biologische Studien sollte damit ein beträchtliches Stück näher gerückt sein.

Eingegangen am 4. Februar 1998 [Z11436]

Stichwörter: Everninomicin • Glycoside • Glycosylierungen • Kohlenhydrate • Metathese

- [1] a) D. E. Wright, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1207–1237; b) A. K. Ganguly, B. Pramanik, T. C. Chan, O. Sarre, Y.-T. Liu, J. Morton, V. M. Girijavallabhan, *Heterocycles* **1989**, *28*, 83–88; c) A. K. Ganguly in *Topics in Antibiotic Chemistry*, Vol. 2, (Hrsg.: P. G. Sammes), Wiley, New York, **1978**, S. 61–96; d) A. K. Ganguly, V. M. Girijavallabhan, O. Sarre, (Schering-Plough), WO-A 87/02366, **1987** [*Chem. Abstr.* **1987**, *107*, 9706]; e) P. Mahesh, V. P. Gullo, H. Roberta, D. Loebenberg, J. B. Morton, G. H. Miller, H. Y. Kwon, (Schering-Plough), EP-B 0 538 011 A1, **1992** [*Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 10331].
- [2] a) J. Brimacombe, L. W. Doner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974**, 63–65; b) J. Yoshimura, M. Matzuzama, M. Funabashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 2064–2067; c) J. Brimacombe, A. S. Mengech, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 2055–2059; d) I. Lundt, J. Thiem, A. Prahst, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3063–3069; e) J. Dorhagen, H.-D. Scharf, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 173–175; f) J. Thiem, A. Prahst, I. Lundt, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1044–1056; g) S. Hatateyama, K. Sakurai, S. Tanano, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4485–4488; h) P. Jütten, J. Dorhagen, H.-D. Scharf, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4133–4140; i) M. Truntel, P. Tavecchia, A. Veyrieres, P. Sinay, *Carbohydr. Res.* **1989**, *191*, 29–52; j) P. Tavecchia, M. Truntel, A. Veyrieres, P. Sinay, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2533–2536; k) P. Jütten, H.-D. Scharf, *Carbohydr. Res.* **1991**, *212*, 93–108; l) P. Jütten, H.-D. Scharf, G. Raabe, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7144–7149; m) C. Zagar, H.-D. Scharf, *Carbohydr. Res.* **1993**, *248*, 107–118.
- [3] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, F. L. van Delft, F. Rübsam, R. M. Rodríguez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1972–1974; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1871–1874.
- [4] Aktuelle Übersicht: M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124–2145; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2036–2056.
- [5] a) K. C. Nicolaou, T. Ladduwahetty, J. L. Randall, A. Chucholowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2466–2467; b) K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, N. J. Bockovich, C.-H. Wong, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 870–872.
- [6] D. B. Smith, Z. Wang, S. L. Schreiber, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4793–4808.
- [7] Indem die Aufarbeitung modifiziert wurde (hohe Verdünnung mit Hexan, Waschen mit Wasser), konnte gegenüber der beschriebenen Silylierung eine deutlich höhere Ausbeute erzielt werden: J. Jin, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5773–5775.
- [8] Für ein aktuelles Beispiel der Synthese von Lactamen durch Olefinmetathese siehe: F. P. J. T. Rutjes, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 677–680.
- [9] L. A. Carpino, A. El-Faham, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5401–5402.