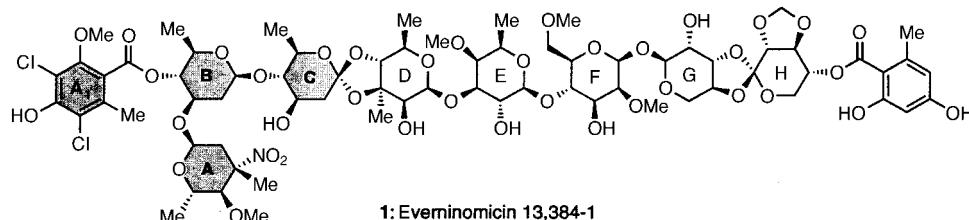


Stereoselective Synthese des Everninomicin- A₁B(A)C-Gerüsts**

Kyriacos C. Nicolaou,* Rosa M. Rodríguez,
Helen J. Mitchell und Floris L. van Delft

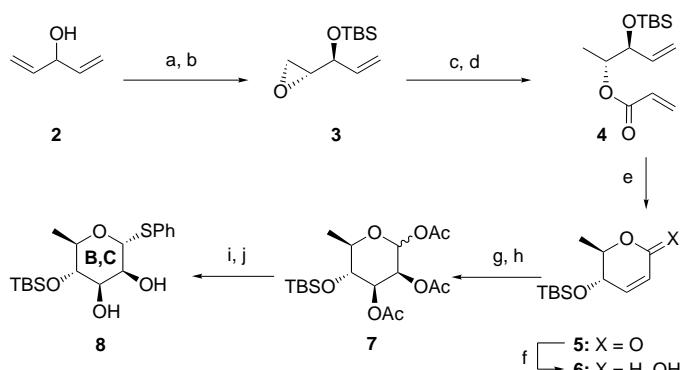
Everninomicin 13,384-1 **1**^[1] ein effektives Antibiotikum gegen arzneimittelresistente Bakterienstämme, ist ein Orthosomycin. Seine neuartige und interessante Struktur, die unter anderem den Nitrozucker **A** und den vollständig substituier-



ten Arenring **A**₁ enthält, stimulierte eine Reihe von Synthesestudien.^[2] Erwähnenswert sind dabei die Synthesen des **A**₁**B(A)**- und des **A**₁**BC**-Systems durch Scharf et al.^[2h,k-m] und die Zugänge zu 2-Desoxy- β -glycosiden durch Sinay et al.^[2i,j] Im vorangegangenen Beitrag^[3] beschrieben wir die stereoselektive Synthese einer aktivierten Form der Evernitrose (**26**, Ring **A**, siehe Schema 5). Hier berichten wir über die effiziente Konstruktion der Ringe **B**, **C** und **A**₁ und deren Verknüpfung zum **A**₁**B(A)C**-Ringsystem (**28**, siehe Schema 5) von Everninomicin **1**. Die Synthesestrategie enthält die auf einer Ringschlußmetathese^[4] basierende Herstellung der gemeinsamen Vorstufe **8** für die Zuckereinheiten **B** und **C** (siehe Schema 1). Des weiteren wird die Stereochemie im 2-Desoxy- β -Anomer durch eine Sequenz aus einer 1,2-Umlagerung und einer durch den Schwefelsubstituenten gesteuerten Glycosylierung^[5] kontrolliert und die sterisch anspruchsvolle Esterbindung zwischen den Ringen **A**₁ und **B** durch Einsatz eines Acylfluorids effizient geknüpft.

Schema 1 zeigt die asymmetrische Synthese der gemeinsamen Vorstufe **8** der Ringe **B** und **C**. Die Sharpless-Epoxidierung des prochiralen Divinylmethanols **2**,^[6] gefolgt von einer Silylierung (TBS-Cl, Imidazol, 85 % über zwei Stufen)^[7] ergab das Epoxid **3**. Durch regioselektive Ringöffnung von **3** mit LiEt₃BH („Superhydrid“) und Veresterung mit Acrylsäure

rechlorid unter basischen Bedingungen (Et₃N) entstand das Diolefin **4** (90 %). Die nachfolgende Ringschlußmetathese unter (PCy₃)₂Ru(=CHPh)Cl₂-Katalyse lieferte das Lacton **5** (90 %).^[8] Entgegen unseren Erwartungen führte die Dihydroxylierung von **5** unter einer Vielzahl von Bedingungen zum falschen Diastereomer, bei dem die Sauerstoffatome *cis* zur sterisch anspruchsvollen TBS-Gruppe angeordnet sind. Nach Reduktion des Lactons **5** mit DIBAL lieferte die OsO₄-katalysierte Dihydroxylierung des resultierenden Lactols **6** (Anomerengemisch) erfreulicherweise diastereoselektiv und quantitativ das gewünschte 2,3-Diol, das nach Peracetylierung das Triacetat **7** ergab (98 %, Anomerengemisch). Durch Behandlung von **7** mit PhSH und TMSOTf, gefolgt von der Abspaltung der Acetylgruppen, entstand schließlich das Dihydroxy- α -thioglycosid **8** als einziges Produkt (69 % über zwei Stufen).



Schema 1. Synthese von **8**. a) L-(-)-Diiisopropyltartrat (0.09 Äquiv.), Ti(OiPr)₄ (0.072 Äquiv.), tBuOOH (2.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, -15°C, 9 d; b) TBSCl (1.2 Äquiv.), Imidazol (1.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0-25°C, 85 % über 2 Stufen; c) LiEt₃BH (1.0 M in THF, 1.1 Äquiv.), CH₂Cl₂, -40°C, 1 h, 91%; d) CH₂=CHC(O)Cl (1.1 Äquiv.), Et₃N (1.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0-25°C, 1 h, 90%; e) (PCy₃)₂Ru(=CHPh)Cl₂ (0.15 Äquiv.), CH₂Cl₂, 40°C, 72 h, 90%; f) DIBAL (2.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78°C, 1 h, 98%; g) OsO₄ (0.03 Äquiv.), NMO (1.5 Äquiv.), Acetone/H₂O (20/1), 25°C, 24 h, 97%; h) Ac₂O (4.0 Äquiv.), Et₃N (6.0 Äquiv.), 4-DMAP (0.1 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0-25°C, 2 h, 98%; i) PhSH (1.3 Äquiv.), Me₃SiOTf (0.03 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0-25°C, 3 h, 69%; j) K₂CO₃ (0.2 Äquiv.), MeOH, 25°C, 3 h, 100%. Cy = Cyclohexyl, DIBAL = Diisobutylaluminumhydrid, 4-DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, NMO = 4-Methylmorpholin-N-oxid, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Tf = Trifluoromethylsulfonyl.

Schema 2 zeigt, wie wir das Thioglycosid **8** selektiv sowohl in den Glycosylacceptor **12** als auch in den Glycosyldonor **14** überführten. Dabei setzten wir die von uns entwickelte 1,2-Umlagerungsstrategie ein.^[5] Zunächst wurde in **8** die Position 3 regioselektiv geschützt. Dabei wurde in der Sequenz zu Ring **C** *n*Bu₂SnO/BnBr (\rightarrow **9**, 80 %) und auf dem Weg zu Ring **B** *n*Bu₂SnO/PMBCl (\rightarrow **13**, 92 %) eingesetzt. In einer glatt ablaufenden 1,2-Umlagerung ergaben die Thioglycoside **9** und **13** bei Behandlung mit DAST quantitativ die Glycosylfluoride **10** bzw. **14** als Anomerengemische (β : α ca. 17:1 bzw. ca. 14:1). Wie erwartet, wurde die Glycosylierung von **10** mit

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. R. M. Rodríguez, H. J. Mitchell, Dr. F. L. van Delft

Department of Chemistry and
The Skaggs Institute for Chemical Biology

The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)

Fax: (+1) 619-784-2469

E-mail: kcn@scripps.edu

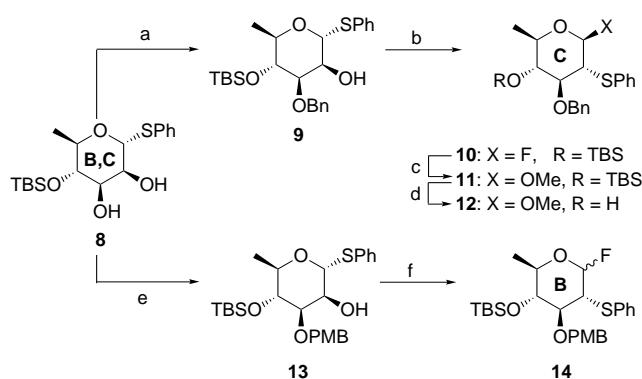
und

Department of Chemistry and Biochemistry

University of California, San Diego

9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde durch die National Institutes of Health (USA) und das Skaggs Institute for Chemical Biology gefördert. Wir danken dem M. E. C., Spanien, (R. M. R., Fullbright) und der Netherlands Organization for Scientific Research (NWO) (F. L. v. D.) für Stipendien.

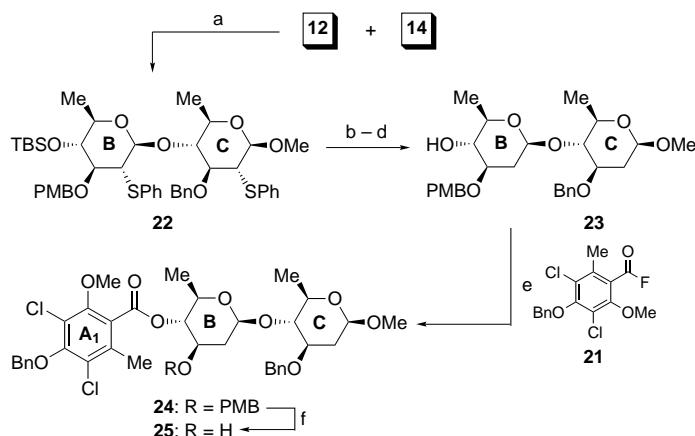


MeOH und SnCl_2 in Et_2O durch die PhS-Gruppe an C2 gesteuert, und es entstand hauptsächlich das β -Anomer **11** (ca. 10:1, 91%). Die Abspaltung der TBS-Gruppe führte schließlich zur Verbindung **12** (95%).

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

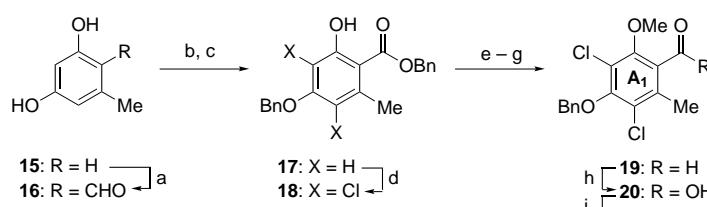
erhalten wurde, das säulenchromatographisch gereinigt werden kann.

Der Aufbau des **A**₁**B**₁**C**-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

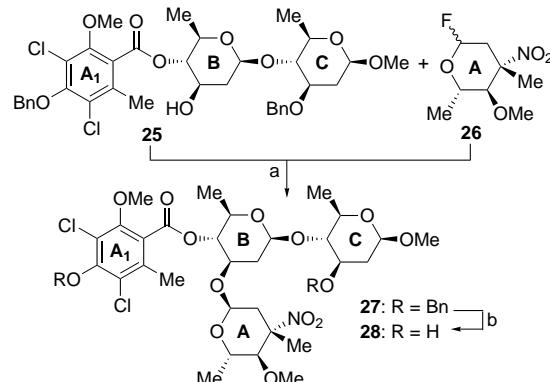


Verknüpfung^[5] von **12** mit **14** wurde durch SnCl_2 in Et_2O katalysiert (\rightarrow **22**, 78%). Danach wurde die PhS-Gruppe von **22** mit Raney-Ni entfernt, die teilweise nicht mehr geschützte Hydroxygruppe an C3 des **C**-Rings erneut als Benzylether geschützt und die TBS-Gruppe abgespalten (\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**B**₁**C**-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



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 $[(\text{Me}_2\text{N})_2\text{CF}]PF_6$ ^[9] behandelt, wobei das gewünschte Acylfluorid **21** (97%)



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); $[\alpha]_D^{22} = -45.3$ ($c = 0.97$ in CHCl₃); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 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*-CH₃COAr), 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); $[\alpha]_D^{22} = -6.43$ ($c = 0.53$ in CHCl₃); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 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); $[\alpha]_D^{22} = -45.2$ ($c = 0.54$ in CHCl₃); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 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 C₃₀H₄₄Cl₂NO₁₄SiNa [M + Na⁺]: 734.1958, gef.: 734.1938.

- [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. I* **1974**, 63–65; b) J. Yoshimura, M. Matuzama, M. Funabashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 2064–2067; c) J. Brimacombe, A. S. Mengelch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **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. Hatakeyama, 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. Hammel, 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.

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