

- Lett.* **1998**, 39, 5597–5600; g) V. P. Kamat, H. Hagiwara, T. Suzuki, M. Ando, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2253–2254; h) K. Arakawa, T. Eguchi, K. Kakinuma, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4741–4745; i) A. Fürstner, T. Müller, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 424–425; j) S. F. Martin, J. M. Humphrey, A. Ali, M. C. Hillier, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 866–867; k) eine neuere Übersicht: Lit. [8b].
- [16] a) K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel, *Nature* **1997**, 387, 268–272; b) M. Schuster, J. Pernerstorfer, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2111–2112; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1979–1980.
- [17] Einige Beispiele für Naturstoffe mit makrocyclischen 1,3-Dien-Einheiten: a) Makrolactine: A. B. Smith III, G. R. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3935–3948; b) Milbemycine und Avermectine: M. T. Crimmins, R. S. Al-Awar, I. M. Vallin, W. G. Hollis, Jr., R. O'Mahony, J. G. Lever, D. M. Bankaitis-Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7513–7528; c) Aplyronine: H. Kigoshi, K. Suenaga, T. Mutou, T. Ishigaki, T. Atsumi, H. Ishiwata, A. Sakakura, T. Ogawa, M. Ojika, K. Yamada, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5326–5351; d) Lasonolid: M. Nowakowski, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1001–1004.
- [18] K. C. Nicolaou, T. Ohshima, F. Murphy, S. Barluenga, J. Xu, N. Winssinger, *Chem. Commun.* **1999**, 809–810.

Totalsynthese von Sanglifehrin A**

K. C. Nicolaou,* Jinyou Xu, Fiona Murphy, Sofia Barluenga, Olivier Baudoin, Hengxu Wei, David L. F. Gray und Takashi Ohshima

Professor Richard A. Lerner zum 60. Geburtstag gewidmet

Sanglifehrin A **1** (Abbildung 1) ist ein kürzlich entdeckter immunsuppressiver Wirkstoff, dessen Molekülstruktur spektroskopisch sowie durch Röntgenkristallstrukturanalyse vollständig aufgeklärt worden ist.^[1,2] Erstmals wurde diese von *Streptomyces* sp. A92-308110 produzierte Verbindung in Bodenproben gefunden, die bei Dembo-Bridge (Malawi) gesammelt wurden. Diese natürlich vorkommende Substanz, die von einer Gruppe von Wissenschaftlern der Firma Novartis isoliert wurde, zeigt beeindruckende biologische

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. J. Xu, Dr. F. Murphy, Dr. S. Barluenga, Dr. O. Baudoin, Dr. H. Wei, D. L. F. Gray, Dr. T. Ohshima
Department of Chemistry and The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, California 92037 (USA)
Fax: (+1) 858-784-2469
E-mail: kcn@scripps.edu
und
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, California 92093 (USA)

[**] Unser Dank gilt Dr. R. Chadha (Röntgenkristallstrukturanalyse), Dr. G. Siuzdak (Massenspektren) und Dr. D. H. Huang (NMR-Spektren) für ihre wertvolle Unterstützung. Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt von den National Institutes of Health (USA), vom Skaggs Institute for Chemical Biology sowie von den Firmen Pfizer, Glaxo, Merck, Schering Plough, Hoffmann-LaRoche, DuPont und Abbott. S.B. und O.B. danken für Postdoktorandenstipendien des Ministerio de Educacion y Cultura, Spanien, bzw. der Ligue Nationale contre le Cancer, Frankreich.

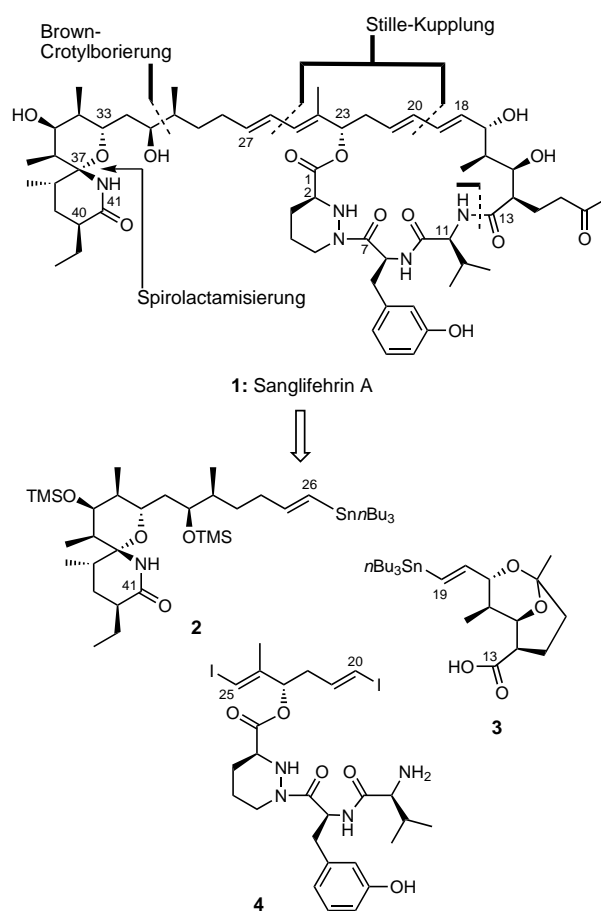


Abbildung 1. Retrosynthese von Sanglifehrin A **1**. TMS = Trimethylsilyl.

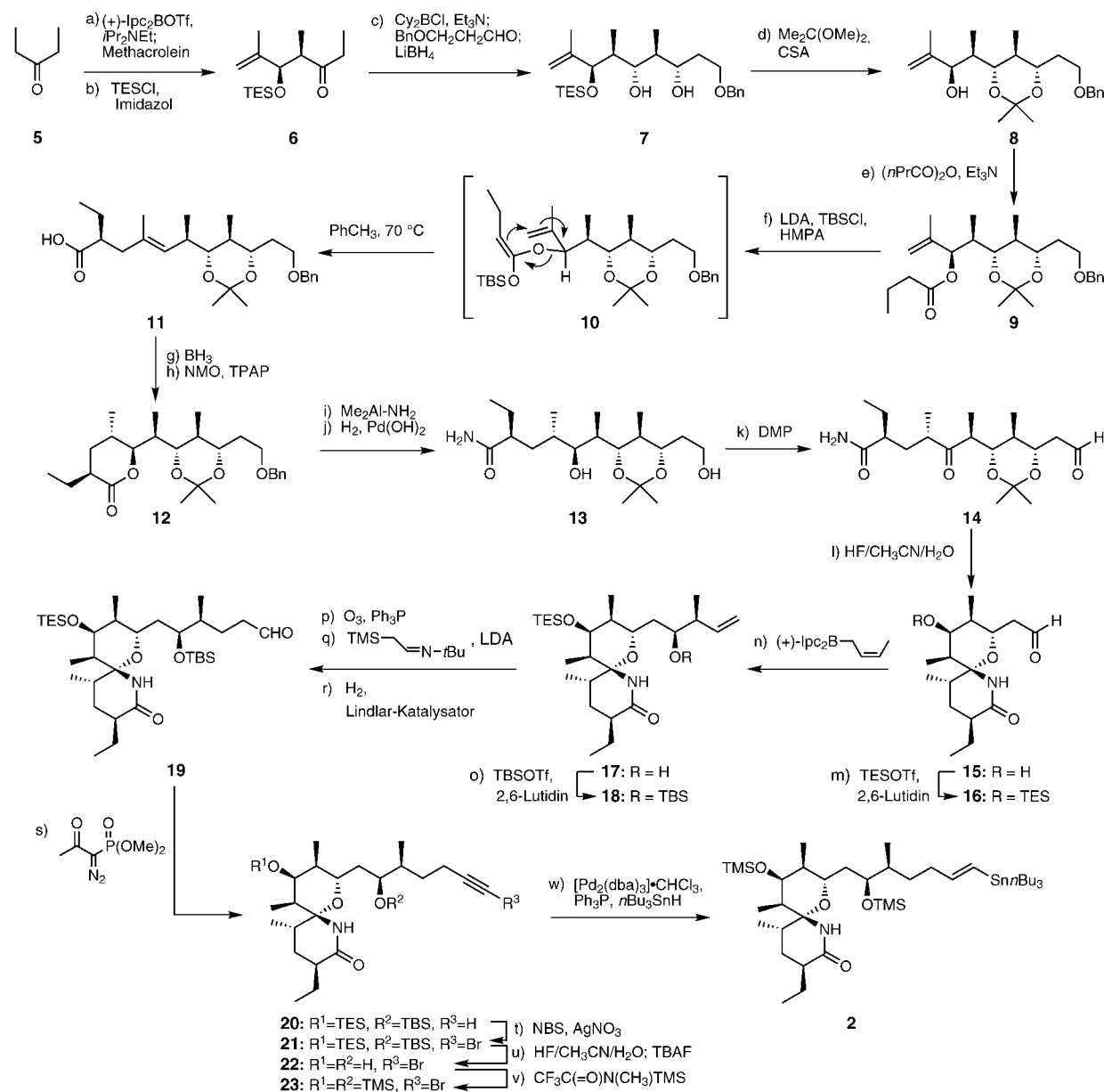
Eigenschaften, darunter starke Bindung von Cyclophilin A (20fach höhere Affinität als Cyclosporin) und immunsuppressive Aktivität (10fach geringere Aktivität als Cyclosporin). Die außergewöhnliche molekulare Architektur von Sanglifehrin zeichnet sich durch ein [5.5]-Spirolactam-System und einen 22gliedrigen Makrocyclus mit einer Ester- und drei Amidbindungen aus und enthält darüber hinaus die beiden ungewöhnlichen Aminosäurereste Piperazinsäure und *meta*-Tyrosin. Einzigartige strukturelle Eigenschaften, siebzehn stereogene Zentren bei gleichzeitiger Anwesenheit empfindlicher Funktionalitäten sowie die bedeutende biologische Aktivität machen Sanglifehrin A **1** zu einem vorrangigen Zielmolekül für eine Totalsynthese.^[3,4] Hier berichten wir über die erste Totalsynthese dieses ungewöhnlichen Naturstoffs in enantiomerenreiner Form.

Abbildung 1 zeigt in retrosynthetischer Form die Strategie, die in der vorliegenden Totalsynthese angewandt wurde. Die retrosynthetische Analyse von Sanglifehrin A **1** weist auf einen Weg hin, der die Stannane **2** und **3** und das Bis-Vinylidiod **4** als Schlüsselintermediate definiert. Für den Erfolg dieser Strategie waren die beiden in Abbildung 1 formulierten Stille-Kreuzkupplungen sowie die abgestufte Reaktivität, die zwischen den beiden Vinylidideinheiten in **4** erwartet wurde, von entscheidender Bedeutung. Insbesondere wurde erwartet, daß das C-20-Iodid schneller reagieren würde als das C-25-Iodid, was einen schrittweisen Aufbau des Makrocyclus mit nachfolgender Anknüpfung der Spirolac-

tam-Seitenkette ermöglichen sollte. Die erfolgreiche Durchführung dieser Strategie wird im folgenden beschrieben.

In Schema 1 ist die Synthese des Spirolactamfragments **2** ausgehend von 3-Pentanon **5** dargestellt. Hierzu wurden **5** und

(+)-Diisopinocampheylbortriflat in Anwesenheit von *i*Pr₂NET zum (Z)-Borenolat umgesetzt. Anschließend Addition von Methacrolein nach Paterson et al.^[5] lieferte nach Silylierung mit Triethylsilylchlorid in Gegenwart von Imidazol das



Schema 1. Synthese des Spirolactams **2**. Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) (+)-Ipc₂BOTf (1.3 Äquiv.), *i*Pr₂NET (4.0 Äquiv.), THF, -78 °C, 2 h; dann Methacrolein (5.0 Äquiv.), 10 h; dann 30proz. wäbr. H₂O₂/MeOH/pH-7-Puffer (1.3:5:1), 0 °C, 3 h; b) TESCl (1.2 Äquiv.), Imidazol (1.8 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C, 2 h, 97 % über zwei Stufen; c) Cy₂BCl (1.5 Äquiv.), Et₃N (1.5 Äquiv.), Et₂O, 0 °C, 1.5 h; dann BnO(CH₂)₂CHO (2.0 Äquiv.), -78 → -10 °C, 4 h; dann LiBH₄ (10 Äquiv.), -78 → -25 °C, 12 h; dann NaBO₃·4H₂O (15 Äquiv.), THF/H₂O (3:2), 25 °C, 12 h, 72 %; d) CSA (0.1 Äquiv.), Me₂C(OMe)₂ (30 Äquiv.), Aceton, 72 h, 95 %; e) (nPrCO)₂O (2.0 Äquiv.), Et₃N (6.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 25 °C, 24 h, 98 %; f) LDA (1.4 Äquiv.), TBSCl (6.0 Äquiv.), THF, -78 °C; dann HMPA/THF (1:5), -78 → 0 °C, 1 h; dann Toluol, 70 °C, 2 h, 84 %; g) BH₃·THF (5.0 Äquiv.), THF, -20 °C, 17 h; dann NaBO₃·4H₂O (15 Äquiv.), THF/H₂O (3:2), 25 °C, 12 h; h) TPAP (0.01 Äquiv.), NMO (6.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 25 °C, 8 h, 51 % über zwei Stufen, **12**: Diastereoisomer ≈ 5:1; i) Me₂Al-NH₂ (20 Äquiv.), CH₂Cl₂, 25 °C, 2 h; j) H₂, 10 % Pd(OH)₂/C (Kat.), EtOH, 25 °C, 12 h, 90 % über zwei Stufen; k) DMP (2.7 Äquiv.), Pyridin (4.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 25 °C, 30 min, 55 %; l) CH₃CN/HF/H₂O (20:1:1), 25 °C, 36 h, 90 %; m) TESOTf (2.0 Äquiv.), 2,6-Lutidin (2.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, -40 → -25 °C, 88 %; n) (Z)-Crotlyldiisopinocampheylboran (3.0 Äquiv.), THF, -78 °C; dann NaBO₃·4H₂O (15 Äquiv.), THF/H₂O (3:2), 25 °C, 12 h, 67 %, **17**: β-Isomer ≈ 3:1; o) TESOTf (2.0 Äquiv.), 2,6-Lutidin (2.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, -40 → -25 °C, 88 %; p) O₃, CH₂Cl₂, -78 °C; dann Ph₃P (1.5 Äquiv.), -78 → -25 °C, 12 h, 92 %; q) LDA (5.0 Äquiv.), TMSCH₂CH=NtBu (5.0 Äquiv.), THF, -78 → -20 °C, 2 h, 87 %; r) H₂, Lindlar-Kat., MeOH, 25 °C, 12 h, 93 %; s) CH₃C(=O)C(=N₂)P(=O)(OMe)₂ (2.0 Äquiv.), K₂CO₃ (2.5 Äquiv.), MeOH, 25 °C, 3.5 h, 94 %; t) NBS (1.2 Äquiv.), AgNO₃ (0.3 Äquiv.), Aceton, 25 °C, 1 h, 93 %; u) CH₃CN/HF/H₂O (20:1:1), 25 °C, 3 h; dann TBAF (1.2 Äquiv.), THF, 25 °C, 15 min, 88 %; v) CF₃C(=O)N(CH₃)TMS (Überschuß), 25 °C, 1 h, 98 %; w) [Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ (0.1 Äquiv.), Ph₃P (0.8 Äquiv.), nBu₃SnH (2.2 Äquiv.), 25 °C, 30 min, 70 %; TES = Triethylsilyl; Cy₂BCl = Chlordicyclohexylboran; CSA = Camphersulfonsäure; LDA = Lithiumdiisopropylamid; HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriäthylamid; TPAP = Tetra-*n*-propylammoniumperthathenat; NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid; DMP = Dess-Martin-Periodinan; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl; NBS = *N*-Bromsuccinimid; TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid; TMS = Trimethylsilyl; dba = Dibenzylidenacetone.

Keton **6**. Die Bildung des (*E*)-Borenolats von **6** mit Chlordi-cyclohexylboran und Triethylamin,^[6] gefolgt von der Addition von 3-Benzoyloxypropanal^[7] und In-situ-Reduktion mit Lithiumborhydrid^[6c] des resultierenden Aldolprodukts, führte in 72 % Gesamtausbeute zur Dihydroxyverbindung **7** als Hauptisomer. Die Umsetzung von **7** mit Dimethoxypropan in Aceton in Anwesenheit von CSA (für Abkürzungen siehe Legenden) lieferte das Hydroxyacetoneid **8** (95 % Ausbeute), in dem die ursprünglich TES-geschützte Hydroxygruppe freigesetzt war. Die Reaktion von **8** mit Propionsäureanhydrid und Triethylamin führte zur gewünschten Vorstufe **9** für die Claisen-Umlagerung (98 %), die nach Überführung in den TBS-Enolether **10** (LDA, TBSCl, –78 °C; dann HMPA) und Erwärmen auf 70 °C nach wässriger Aufarbeitung die Carbonsäure **11** in 84 % Gesamtausbeute lieferte. Regio- und stereoselektive Hydroborierung der C-C-Doppelbindung in **11** und anschließende Oxidation (NMO/TPAP) führten direkt zu einer Mischung der entsprechenden δ -Lactone (51 %), in der das Diastereoisomer **12** als Hauptprodukt (Verhältnis ca. 5:1) enthalten war. Nach Trennung der Diastereomere führte die Öffnung des Lactonrings von **12** mit Me₂AlNH₂,^[8] gefolgt von einer Hydrogenolyse des Benzylethers, zum Hydroxyamid **13** in 90 % Ausbeute. Nachfolgende Oxidation von **13** mit Dess-Martin-Periodinan in Dichlormethan lieferte den Aldehyd **14**, der durch Behandlung mit wässriger HF in Acetonitril in 50 % Gesamtausbeute in das Spirolactam **15** überführt wurde.

Nach Einführung der TES-Gruppe in **15** (TESOTf, 2,6-Lutidin, 88 %) wurde der resultierende Aldehyd **16** mit Browns *cis*-Crotlylboran [(+)-Ipc₂B(*cis*-Crotlyl)]^[9] zu einer Mischung der diastereomeren Alkohole (Verhältnis ca. 3:1, 67 % Gesamtausbeute) umgesetzt, aus der das Hauptisomer **17** chromatographisch abgetrennt wurde (ausgewählte physikalische und spektroskopische Daten siehe Tabelle 1). Die Einführung der TBS-Schutzgruppe (TBSOTf, 2,6-Lutidin, 88 % Ausbeute) führte zu **18**. Die erwartete *syn*-Konfiguration des aus dieser Crotlylborierung erhaltenen Hauptisomers wurde durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse eines nachfolgenden Intermediats gesichert (siehe Abbildung 2). Die Ozonolyse der terminalen C-C-Doppelbindung von **18** (O₃/Ph₃P) ergab den entsprechenden Aldehyd (92 %), der mit TMSCH₂CH=N*t*Bu/LDA unter Corey-Bedingungen^[10] umgesetzt wurde (87 %), um nach chemoselektiver Hydrierung der so gebildeten C-C-Doppelbindung in Gegenwart des Lindlar-Katalysators^[11] (93 %) den homologen Aldehyd **19** zu liefern. **19** wurde durch Reaktion mit [CH₃COC(=N₂)P(=O)(OMe)₂] in 94 % Ausbeute in das Alkin **20** überführt.^[12]

In diesem Stadium der Synthese wurde ausgehend vom Alkin **20** das kristalline Bis-TBS-Derivat **24** durch selektive Entfernung der TES-Schutzgruppe mit TBAF und anschließende erneute Silylierung mit TBSOTf/2,6-Lutidin (95 % Ausbeute ausgehend von **20**) hergestellt. Durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse von **24** (siehe ORTEP-Darstellung, Abbildung 2)^[13] konnte die absolute Konfiguration des Spirolactamfragments aufgeklärt und das Resultat der zuvor beschriebenen Crotlylborierung bewiesen werden (**16** → **17**).

Die Substitution des acetylenischen Wasserstoffatoms in **20** durch Brom gelang unter milden Bedingungen durch Behandlung des Alkins **20** mit NBS/AgNO₃ (93 %).^[14] Schwie-

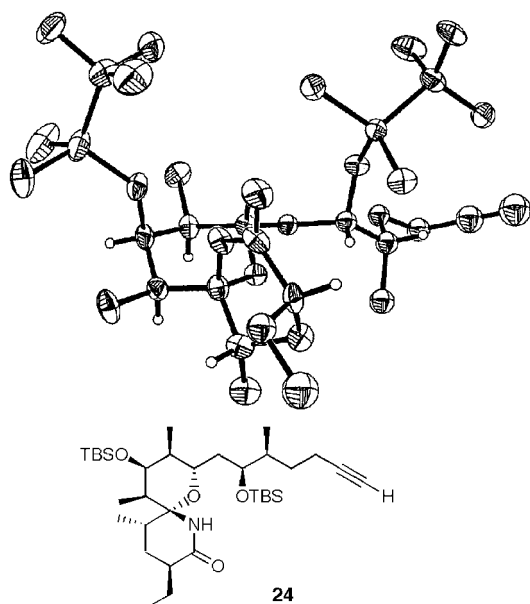
Tabelle 1. Ausgewählte physikalische und spektroskopische Daten der Verbindungen **17**, **25** und **37**.

17: R_f = 0.34 (Kieselgel, Essigsäureethylester/Hexan 1:3); $[\alpha]_D^{20}$ = –76.6° (CHCl₃, c = 1); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3348, 2962, 1660, 1463, 1180, 1006, 740 cm^{–1}; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.83 (s, 1H), 5.69 (ddd, J = 17.2, 10.3, 8.1 Hz, 1H), 5.06 (ddd, J = 17.2, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 5.01 (ddd, J = 10.3, 1.8, 0.5 Hz, 1H), 4.08 (ddd, J = 10.5, 6.0, 3.8 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 3.62 (td, J = 7.6, 2.9 Hz, 1H), 3.24 (br, s, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.69 (m, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.00 (t, J = 8.0 Hz, 9H), 0.98 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.68 (m, 6H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 175.5, 140.9, 114.9, 88.3, 76.9, 71.9, 68.2, 44.1, 41.1, 39.6, 38.3, 35.0, 30.0, 28.3, 25.8, 16.1, 14.8, 14.3, 13.6, 12.1, 7.0, 5.3; HR-MS (MALDI): ber. für C₂₆H₄₉NaNO₄Si [M +Na⁺]: 490.3328, gef.: 490.3334

25: R_f = 0.27 (Kieselgel, Diethylether/Hexan 3:7); $[\alpha]_D^{20}$ = –53.9° (CH₂Cl₂, c = 0.67); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3357, 2959, 2927, 1669, 1461, 1379, 1251, 1027, 841 cm^{–1}; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.73 (s, 1H), 5.94 (dt, J = 18.9, 5.8 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.73 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.48 (m, 1H), 1.48 (quint, J = 7.7 Hz, 6H), 1.38 (m, 3H), 1.30 (sext, J = 7.2 Hz, 6H), 1.27 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 0.98 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 9H), 0.86 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 8.1 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.19 (s, 9H), 0.10 (s, 9H); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 175.1, 149.8, 126.9, 86.9, 77.5, 73.3, 66.9, 41.7, 41.0, 38.9, 38.1, 37.9, 35.8, 31.4, 29.9, 29.1, 27.8, 27.3, 25.5, 15.1, 14.8, 14.7, 13.8, 13.7, 12.3, 9.3, 0.7, 0.6; HR-MS (MALDI): ber. für C₃₇H₇₄NO₄SiSn [M –Si(CH₃)₃+H+H⁺]: 744.4409, gef.: 744.4396

35: R_f = 0.23 (Kieselgel, Essigsäureethylester); $[\alpha]_D^{20}$ = +28.7° (CH₂Cl₂, c = 0.18); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3314, 2926, 2361, 1654, 1636, 1508, 1381, 1226, 1123, 1050, 754 cm^{–1}; ¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆): δ = 9.59 (m, 1H), 9.14 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 14.8, 10.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.01 (dd, J = 15.3, 10.5 Hz, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.41 (dd, J = 7.8 Hz, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.93 (dd, J = 8.8 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.4 (bd, J = 12.3 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 11.9 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.88–2.85 (m, 2H), 2.34–2.24 (m, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.81–1.70 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.60–1.28 (m, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.02–0.92 (m, 3H), 0.82–0.73 (m, 2H), 0.68 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 172.9, 172.3, 170.8, 170.7, 157.6, 144.9, 136.5, 135.9, 131.6, 130.9, 130.8, 129.9, 121.0, 116.3, 114.0, 95.9, 80.7, 80.5, 76.2, 73.2, 58.6, 57.7, 47.3, 43.4, 41.5, 39.2, 35.7, 34.2, 30.8, 29.6, 29.2, 27.7, 26.8, 22.1, 20.3, 19.3, 17.9, 13.7; HR-MS (MALDI): ber. für C₃₈H₅₁INaNO₄O₈ [M +Na⁺]: 841.2651, gef.: 841.2612

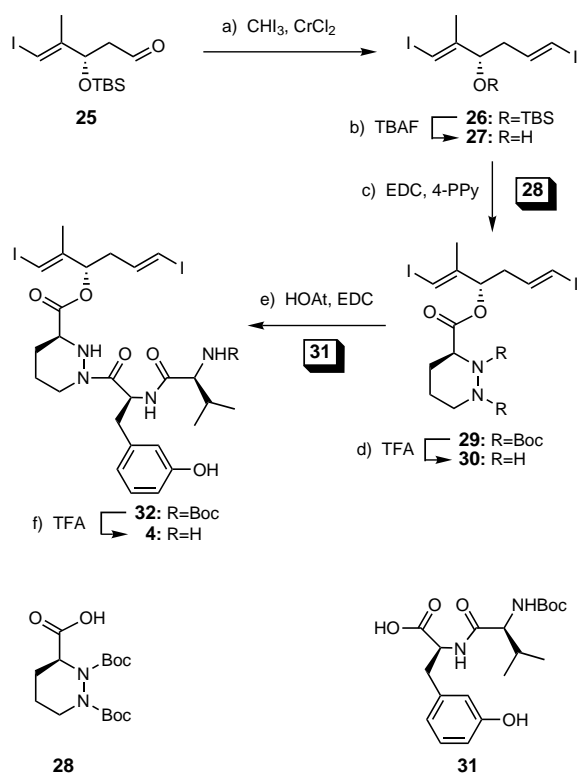
37: R_f = 0.19 (Kieselgel, Diethylether/Methanol 95:5); HPLC (RP-18-Säule, Acetonitril:H₂O 7:3, 1.5 mL min^{–1}): t_{ret} = 5.4 min; $[\alpha]_D^{20}$ = +18.3° (CH₂Cl₂, c = 0.12); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3299, 2929, 1729, 1638, 1459, 1377, 1261, 1164, 1048, 797 cm^{–1}; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 (s, 1H), 7.13 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 14.7, 10.5 Hz, 1H), 6.22 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 6.00 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.71 (m, 2H), 5.43 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 15.2, 10.6 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.55 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.68 (dd, J = 12.1, 4.6 Hz, 1H), 2.60–2.56 (m, 4H), 2.24–2.20 (m, 3H), 2.13–2.02 (m, 5H), 1.90 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.76–1.72 (m, 3H), 1.64–1.49 (m, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.43–1.36 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.00 (m, 6H), 0.95 (m, 12H), 0.66 (d, J = 7.5 Hz, 3H); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 176.9, 172.8, 172.3, 170.9, 170.8, 157.5, 136.7, 136.5, 136.1, 132.2, 132.0, 131.2, 130.9, 129.6, 129.5, 127.1, 125.6, 121.2, 116.4, 114.1, 95.9, 80.7, 77.9, 74.7, 73.3, 71.4, 68.4, 58.9, 57.8, 53.4, 47.7, 43.5, 42.0, 41.2, 39.1, 38.8, 38.1, 37.7, 35.8, 34.7, 34.2, 32.2, 31.0, 30.7, 29.9, 29.7, 29.3, 28.1, 27.2, 25.8, 23.2, 22.4, 19.4, 18.0, 14.9, 14.5, 13.8, 13.6, 13.0, 12.9; HR-MS (MALDI): ber. für C₆₀H₈₉NaN₅O₁₂ [M +Na⁺]: 1094.6405, gef.: 1094.6439

Abbildung 2. Struktur von **24** im Kristall.

rigkeiten mit der endgültigen Entfernung der Silylschutzgruppen veranlaßten uns dazu, zu diesem Zeitpunkt die TBS-Gruppen gegen die labileren TMS-Gruppen auszutauschen. Interessanterweise entfernte die Kombination HF/MeCN/H₂O bei 25 °C die TBS-Schutzgruppe selektiv, während TBAF in THF bei Raumtemperatur ausschließlich die TES-Gruppe in **21** abspaltete, so daß nach erneuter Silylierung des Intermediats **22** das gewünschte Bis-TMS-Derivat **23** erhalten wurde. Palladium-katalysierte regio- und stereokontrollierte (> 95 % (*E*)-Isomer) Hydrostannylierung^[15] des Bromalkins **23** mit *n*Bu₃SnH lieferte schließlich das Stannan **2** in 70 % Ausbeute.

Die Synthese des Fragments **4** ist in Schema 2 gezeigt. Der leicht zugängliche Iodaldehyd **25**^[16] wurde mit CHI₃/CrCl₂ umgesetzt,^[17] wobei das (*E,E*)-Bis-Vinylidiod **26** als Hauptisomer (57 %) neben dem (*E,Z*)-Isomer (5 %) erhalten und säulenchromatographisch von letzterem getrennt wurde. Die Behandlung von **26** mit TBAF in THF führte dann unter Verlust der TBS-Gruppe zur Hydroxyverbindung **27** in 88 % Ausbeute. Anschließende Kupplung von **27** mit der geschützten Aminosäure **28**^[18] (EDC, 4-PPy, *i*Pr₂NEt) lieferte den Ester **29** (64 %), der durch die Entfernung beider Boc-Schutzgruppen mit TFA in Dichlormethan in das Piperazinderivat **30** überführt wurde. Das Dipeptid **31**^[4] reagierte in Gegenwart von EDC/HOAt/*i*Pr₂NEt^[19] selektiv mit der sterisch weniger gehinderten NH-Gruppe in **30** zum Kupplungsprodukt **32** (66 % über zwei Stufen). Die TFA-induzierte Entschützung von **32** lieferte in hoher Ausbeute das Fragment **4**, das direkt in der Kupplung mit der Carbonsäure **3** eingesetzt wurde.

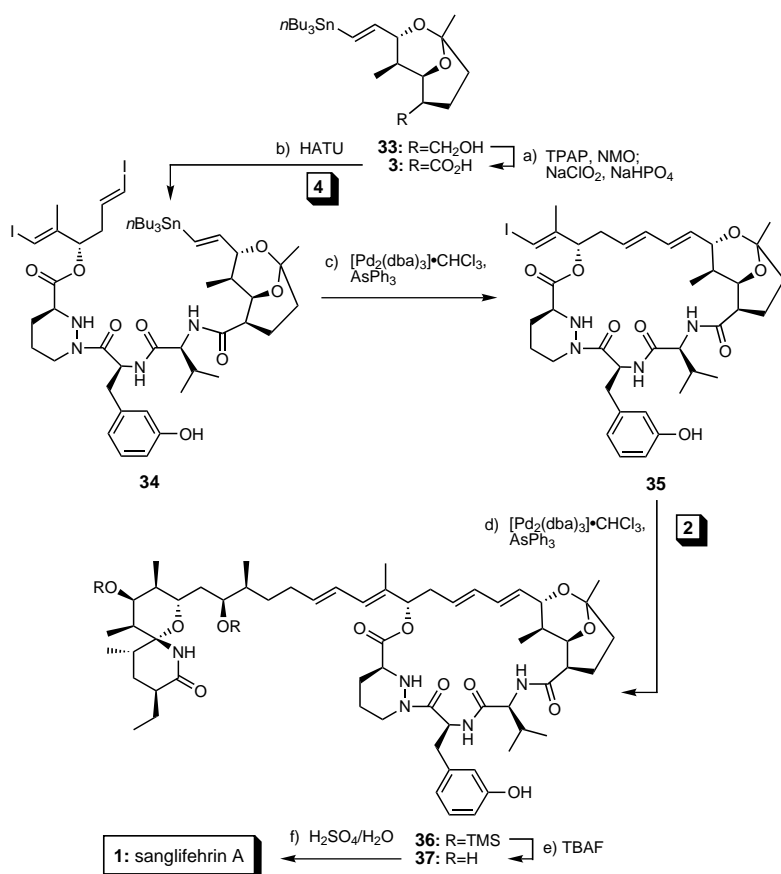
Die Verknüpfung der Fragmente **2–4** und die abschließenden Schritte der Totalsynthese von Sanglifehrin A **1** sind in Schema 3 dargestellt. Durch die Bildung der Amidbindung zwischen dem Amin **4** und der Carbonsäure **3** (frisch hergestellt aus dem Alkohol **33**)^[4] in Gegenwart von HATU/*i*PrNEt^[19] wurde die Cyclisierungsvorstufe **34** in 45 % Ausbeute ausgehend von **33** erhalten. Der Ringschluß durch



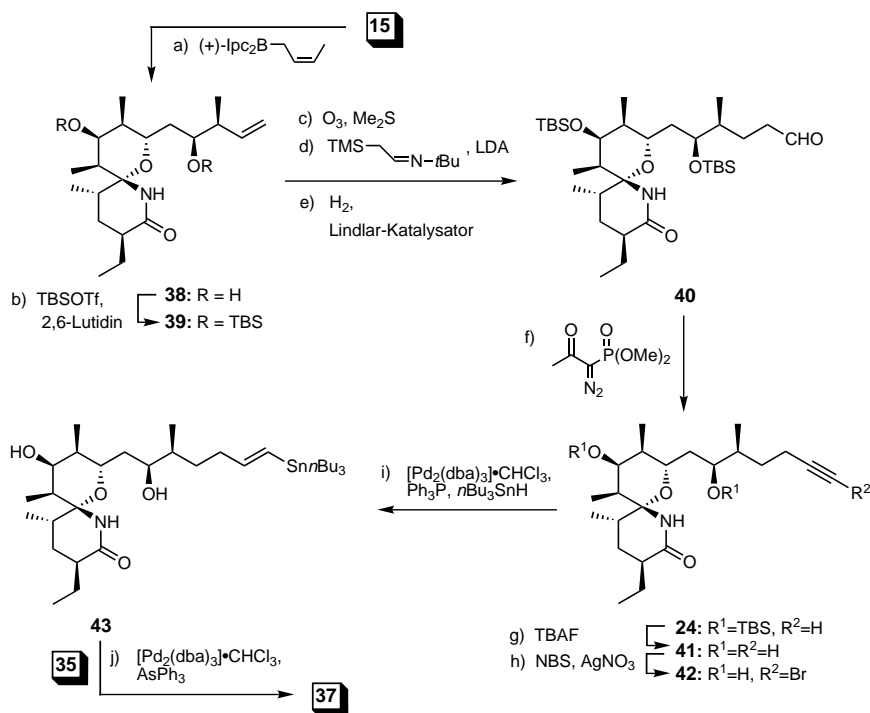
Schema 2. Synthese des Fragments **4**. Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) CHI₃ (2.0 Äquiv.), CrCl₂ (6.0 Äquiv.), Dioxan/THF (9:1), –5 → 25 °C, 12 h, 57 %; b) TBAF (1.2 Äquiv.), THF, 0 → 25 °C, 15 min, 88 %; c) **28** (2.0 Äquiv.), EDC (2.0 Äquiv.), 4-PPy (0.1 Äquiv.), *i*Pr₂NEt (1.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 → 25 °C, 64 %; d) TFA/CH₂Cl₂ (1:1), 0 → 25 °C, 2 h; e) **31** (1.0 Äquiv.), HOAt (1.0 Äquiv.), *i*Pr₂NEt (3.0 Äquiv.), EDC (1.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 → 25 °C, 3 h, 66 % über zwei Stufen; f) TFA/CH₂Cl₂ (1:9), 0 → 25 °C, 4 h; EDC = 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid; 4-PPy = 4-Pyrrolidinylpyridin; TFA = Trifluoressigsäure; HOAt = 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol.

intramolekulare Stille-Kupplung von **34** mit [Pd₂(dba)₃]·CHCl₃/AsPh₃^[20] als Katalysator in verdünnter DMF-Lösung (0.01 mM) bei Raumtemperatur lieferte regioselektiv den gewünschten Makrocyclus **35** in 40 % Ausbeute. Eine zweite Stille-Kupplung, dieses Mal intermolekular zwischen dem Vinylstannan **2** und dem Vinylidiod **35** mit [Pd₂(dba)₃]·CHCl₃/AsPh₃ in DMF bei 35 °C, ergab **36** als geschützte Vorstufe des Zielmoleküls. Die Entfernung aller Schutzgruppen von **36** mit TBAF (4.0 Äquiv., THF, 25 °C, 2 h) führte nach Reinigung durch HPLC schließlich zum Acetal **37** (40 % Ausbeute über zwei Stufen), das durch Behandlung mit wäßriger Schwefelsäure (50 % Umsatz)^[21] in Sanglifehrin A **1** überführt wurde, wie bereits von Mitarbeitern der Firma Novartis beschrieben.^[1] Die spektroskopischen und chromatographischen Untersuchungen ergaben, daß sowohl synthetisches Sanglifehrin A **1** als auch das Acetal **37** identisch mit authentischen Proben waren.^[22]

Eine kürzere Route zu **37**, die vom Aldehyd **15** ausgeht und das Dihydroxystannan **43** als Spirolactamfragment nutzt, ist in Schema 4 dargestellt. Die Kupplung von **15** mit (+)-Ipc₂B(*cis*-Crotlyl) ergab **38** als Hauptprodukt (Diastereomerenverhältnis ca. 7:3, 67 % Gesamtausbeute), das nach Reinigung in sein Bis-TBS-Derivat **39** überführt wurde (TBSOTf/2,6-Lutidin, 92 %). Durch die bereits für **18** beschriebenen Umsetzungen



Schema 3. Totalsynthese von Sanglifehrin **1**. Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) siehe Lit. [4]; b) **4** (1.0 Äquiv.), HATU (1.0 Äquiv.), *i*Pr₂NEt (4.0 Äquiv.), DMF, 0→25 °C, 12 h, 45% ausgehend von **33**; c) [Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ (0.1 Äquiv.), AsPh₃ (0.2 Äquiv.), *i*Pr₂NEt (10 Äquiv.), DMF, 25 °C, 72 h, 40%; d) **2** (1.0 Äquiv.), **35** (1.08 Äquiv.), [Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ (0.1 Äquiv.), AsPh₃ (0.8 Äquiv.), *i*Pr₂NEt (10 Äquiv.), DMF, 35 °C, 10 h; e) TBAF (4.0 Äquiv.), THF, 25 °C, 40% über zwei Stufen; f) 2N H₂SO₄ (2.0 Äquiv.), THF/H₂O (4:1), 25 °C, 7 h, 50% Umsatz (HPLC); HATU = *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat.



Schema 4. Synthese des Sanglifehrinacetals **37**. Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) (*Z*)-Crotyldiisopinocampheylboran (5.0 Äquiv.), THF, −78 °C, 2 h; −78→−25 °C, 1 h; dann NaBO₃·4H₂O, THF/H₂O (3:2), 25 °C, 12 h, 67%; **38**:β-Isomer ≈ 7:3; b) TBSOTf (2.4 Äquiv.), 2,6-Lutidin (3.6 Äquiv.), CH₂Cl₂, −10→−25 °C, 4 h, 92%; c) O₃, Me₂S (100 Äquiv.), CH₂Cl₂, −78→−25 °C, 45 h, 61%; d) LDA (3.0 Äquiv.), TMSCH₂CH=N-*t*Bu (3.0 Äquiv.), THF, −78→0 °C, 2.5 h, 68%; e) H₂, Lindlar-Kat., MeOH, 25 °C, 14 h, 92%; f) CH₃C(=O)C(=N₂)P(OMe)₂ (2.0 Äquiv.), K₂CO₃ (2.5 Äquiv.), MeOH, 0→25 °C, 10 h, 98%; g) TBAF (8.0 Äquiv.), THF, 45 °C, 48 h, 87%; h) NBS (1.2 Äquiv.), AgNO₃ (0.3 Äquiv.), Aceton, 25 °C, 30 min, 69%; i) [Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ (0.1 Äquiv.), Ph₃P (0.8 Äquiv.), *n*Bu₃SnH (2.2 Äquiv.), 25 °C, 30 min, 70%; j) **43** (2.0 Äquiv.), **35** (1.0 Äquiv.), [Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ (0.1 Äquiv.), AsPh₃ (0.8 Äquiv.), *i*Pr₂NEt (10 Äquiv.), DMF, 40 °C, 5 h, 45%.

gelangt man ausgehend von **39** zum Alkin **24**, das dann wie ebenfalls schon beschrieben desilyliert, bromiert und hydrostannyliert wird (Schema 1), um das Dihydroxystannan **43** über die Intermediate **41** und **42** zu erhalten. Die Palladiumkatalysierte Kupplung mit [(Pd₂(dba)₃]·CHCl₃/AsPh₃ (45% Ausbeute) von **43** mit **35** liefert dann direkt das Sanglifehrinacetal **37**.

Die beschriebenen Umsetzungen untermauern die Bedeutung und die Leistungsfähigkeit der Stille-Kupplung für die Synthese komplexer Moleküle, besonders solcher, die ungesättigte und sensible Makrocyclen und Seitenketten enthalten wie eben Sanglifehrin. Die Anwendung der hierbei erhaltenen Erkenntnisse auf die Festphasensynthese und den Aufbau kombinatorischer Bibliotheken sollte die weitere Erforschung dieser erst vor kurzem isolierten Naturstoffe im Hinblick auf ihre chemischen, biologischen und medizinischen Eigenschaften erleichtern.

Eingegangen am 30. Juni 1999 [Z13657]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2447–2451

Stichwörter: Immunsuppressiva • Naturstoffe • Stille-Kupplung • Totalsynthesen

- [1] T. Fehr, L. Oberer, V. Quesniaux Ryffel, J.-J. Sanglier, W. Schuler, R. Sedrani (Sandoz Ltd.), WO-A 9702285A/970123, **1997**.
[2] a) J.-J. Sanglier, V. Quesniaux, T. Fehr, H. Hofmann, M. Mahnke, K. Memmert, W. Schuler, G. Zenke, L. Gschwind, C. Mauer, W. Schilling, *J. Antibiot.* **1999**, 52, 466; b) T. Fehr, J. Kallen, L. Oberer, J.-J. Sanglier, W. Schilling, *J. Antibiot.* **1999**, 52, 474.

- [3] a) R. Banteli, I. Brun, P. Hall, R. Metternich, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2109; b) L. M. Martin Cabrejas, S. Rohrbach, D. Wagner, J. Kallen, G. Zenke, J. Wagner, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2591; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2443.
- [4] K. C. Nicolaou, T. Ohshima, F. Murphy, S. Barluenga, J. Xu, N. Winsinger, *Chem. Commun.* **1999**, 809. Es muß erwähnt werden, daß die absolute Konfiguration von C-2 des Piperazinderivats **23** und aller sich davon ableitender Verbindungen (**24–28**, **2** und **3**) *2R* ist und nicht wie dargestellt *2S*. Dies liegt an der versehentlichen Verwendung des falschen Enantiomers von **23** für die in dieser Mitteilung beschriebenen Modellstudien.
- [5] a) I. Paterson, M. A. Lister, C. K. McClure, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4787; b) I. Paterson, A. N. Hulme, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3288; c) I. Paterson, J. M. Goodman, M. A. Lister, R. C. Schumann, C. K. McClure, R. D. Norcross, *Tetrahedron* **1990**, 46, 4663.
- [6] a) H. C. Brown, R. K. Dhar, R. K. Bakshi, P. K. Pandiarajan, B. Singaran, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3441; b) A. Vulpetti, A. Bernardi, C. Gennari, J. M. Goodman, I. Paterson, *Tetrahedron* **1993**, 49, 685; c) I. Paterson, M. V. Perkins, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 801.
- [7] A. P. Kozikowski, P. D. Stein, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2301.
- [8] A. Basha, M. Lipton, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4171.
- [9] H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 293.
- [10] E. J. Corey, D. Enders, M. G. Bock, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 7.
- [11] G. Righi, L. Rossi, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 1321.
- [12] a) P. Callant, L. D'Haenens, M. Vandewalle, *Synth. Commun.* **1984**, 14, 155; b) S. Ohira, *Synth. Commun.* **1989**, 19, 561.
- [13] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-128200“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [14] H. Hofmeister, K. Annen, H. Laurent, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 720; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 727.
- [15] a) H. X. Zhang, F. Guibe, G. Balavoine, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1857; b) C. D. J. Boden, G. Pattenden, T. Ye, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2417.
- [16] K. C. Nicolaou, N. P. King, M. R. V. Finlay, Y. He, R. Roschangar, D. Vourloumis, H. Vallberg, F. Sarabia, S. Ninkovic, D. Hepworth, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 665.
- [17] K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7408.
- [18] K. J. Hale, J. Cai, V. Delisser, S. Manaviyar, S. A. Peak, G. S. Bhatia, T. C. Collins, N. Jogiya, *Tetrahedron* **1996**, 52, 1047.
- [19] L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4397.
- [20] V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9585.
- [21] HPLC (RP-18-Säule, Acetonitril/H₂O 1:1, 1.5 mL min⁻¹): *t*_{ret} = 24.0 (**1**), 36.0 min (**37**).
- [22] Wir danken Dr. Rainer Metternich von Novartis für eine Probe von natürlichem Sanglifehrin A.