

- Moriwaki, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7990; g) K. Takai, N. Matsukawa, A. Takahashi, T. Fujii, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 160; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 152.
- [4] a) K. H. Dötz, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 587; b) K. H. Dötz in *Organometallics in Organic Synthesis: Aspects of a Modern Interdisciplinary Field* (Hrsg.: H. tom Dieck, A. de Meijere), Springer, Berlin, **1988**; c) W. D. Wulff in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, New York, **1991**, S. 1065; d) M. P. Doyle in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 387; e) W. D. Wulff in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 469; f) L. S. Hegedus in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 549.
- [5] K. Narasaka, H. Sakurai, *Chem. Lett.* **1993**, 1269.
- [6] H. Sakurai, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1994**, 2017.
- [7] J. Barluenga, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Organometallics* **1997**, *16*, 5384.
- [8] Die relative Konfiguration der Verbindungen **4** wurde auf der Grundlage der Kopplungskonstanten (ca. 6 Hz) zugeordnet. Siehe: a) C. H. Heathcock, C. T. Buse, N. A. Kleschick, M. C. Pirrung, J. E. Sohn, J. Lampe, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066; b) D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099.
- [9] I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092.
- [10] S. D. Rychnovsky, B. Rogers, G. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511.
- [11] K. Kouda, T. Ooi, T. Kusumi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3005.
- [12] J. Barluenga, F. Rodríguez, J. Vadecard, M. Bendix, F. J. Fañanás, F. López-Ortiz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6090.
- [13] I. Ryu, N. Sonoda, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1140; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1050.
- [14] Dieser Decarbonylierungsprozeß hängt in hohem Maße von der Struktur des gebildeten Radikals ab; so verläuft die Decarbonylierung bei primären Radikalen ( $R^1 = \text{Bu}$ , Carben **1c** in Tabelle 1) langsamer, und die Abfangreaktion von **12** mit **2** konkurriert mit der Bildung von **14**.
- [15] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
- [16] D. A. Evans, E. Vogel, J. V. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120.
- [17] a) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 542; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 556; b) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1559; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1531.
- [18] a) C. Genari, A. Bernardi, S. Cardani, C. Scolastico, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4059; b) M. T. Reetz, E. Rivadeneira, C. Niemeyer, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3863; c) C. Genari, D. Moresca, A. Vulpetti, G. Pain, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4623; d) C. Genari, G. Pain, D. Moresca, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6248; e) M. T. Reetz, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1121.

## Effiziente enantioselektive Synthese des Makrolactam-Aglycons von Sch 38516 aus zwei Einheiten (2R)-2-Ethyl-4-penten-1-ol<sup>\*\*</sup>

Manuel Martín, Gemma Mas, Fèlix Urpí\* und Jaume Vilarrasa\*

Professor Elias J. Corey und  
dem Andenken an Felix Serratosa gewidmet

Die von Forschern bei Schering-Plough<sup>[1]</sup> aus *Actinomadura vulgaris* isolierten Tridecanlactam-Fungizide Sch 38516, Sch 38518 und Sch 39185, die gegen *Candida* sp. und Dermatophyten wirken, und die 14gliedrigen Lactame Fluvirucin A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>4</sub> und B<sub>5</sub>, die von Wissenschaftlern bei Bristol-Myers Squibb<sup>[2]</sup> aus *Actinomyces*-Stämmen isoliert wurden und gegen das Influenza-A-Virus wirksam sind, gehören zur selben Verbindungsklasse.<sup>[1, 2]</sup> Fluvirucin B<sub>2</sub> wurde auch aus *Streptomyces* sp. MJ677-72F5 isoliert und inhibiert die Phosphatidylinosit-spezifische Phospholipase C (unter ca. 3000 untersuchten Proben).<sup>[3]</sup> Die meisten Fluvirucin-Aglycone (Fluvirucinine genannt) haben ähnliche Strukturen wie die in Abbildung 1 gezeigten Beispiele.<sup>[4]</sup>

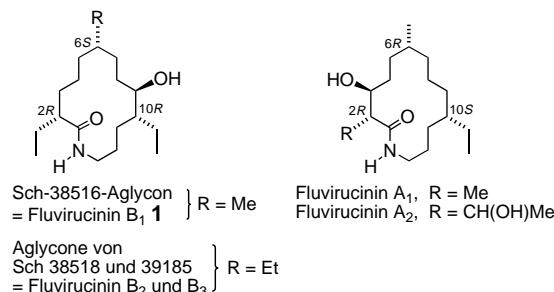


Abbildung 1. Strukturen von Fluvirucininen.

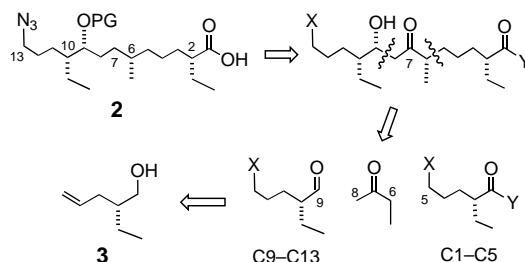
Diese neuen Makrolactame, die als makrolidartige Antibiotika angesehen werden können,<sup>[1, 2, 5]</sup> ihre vielfältigen biologischen Funktionen und die Schwierigkeit, bei einer Totalsynthese die weit auseinander liegenden Stereozentren zu bilden, weckten das Interesse mehrerer Arbeitsgruppen. Bisher wurden von Hoveyda et al.<sup>[6]</sup> und von Trost et al.<sup>[7]</sup> zwei hervorragende Synthesen von **1** (Abbildung 1) beschrieben. Beide beruhen in erster Linie auf der Übergangsmetall-vermittelten Bildung von C-C-Bindungen. Die Schlüsselschritte unserer Synthese von **1** sind dagegen die direkte

[\*] Prof. F. Urpí, Prof. J. Vilarrasa, M. Martín, G. Mas  
Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry  
University of Barcelona  
Av. Diagonal 647, E-08028 Barcelona (Spanien)  
Fax: (+34) 93-339-7878  
E-mail: vilarrasa@gsaa1.qo.ub.es

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom spanischen Ministerium für Erziehung und Wissenschaft (Projektmittel SAF93-0201 und PM95-0061 und Promotionsstipendium für M.M. von 1994 bis 1997) und von der Generalitat de Catalunya (GRQ93-1096 und 1996SGR0102) gefördert. D. García und Dr. M. Bartra danken wir für Vorabstudien (1992), Dr. L. González für eine Probe des Iodderivats **9** und Dr. A. González für die Herstellung von **11**.

Makrolactamisierung eines 13-Azidotridecansäurederivats und eine ungewöhnliche asymmetrische Aldolreaktion.

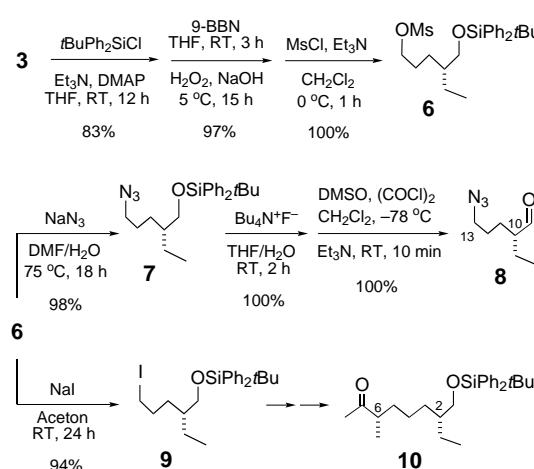
Unsere retrosynthetische Analyse von **1** begann mit der Trennung der Amidbindung zu **2** (Schema 1). Die formale Einführung einer Oxogruppe an C7 und die Spaltung des



Schema 1. Retrosynthese von **1**. PG = Schutzgruppe.

Ketons zwischen C5 und C6 sowie zwischen C8 und C9 führten zu den äquivalenten Synthesebausteinen C1–C5 und C9–C13. Beide Fragmente könnten leicht aus enantiomerreinem (2*R*)-2-Ethyl-4-penten-1-ol **3**, seinen Carboxy- oder Carbonylderivaten hergestellt werden. Die entscheidenden Schritte waren die Bildung der C5-C6-Bindung durch stereoselektive Alkylierung und der C8-C9-Bindung durch stereoselektive Aldolreaktion. Diese einfache Strategie ist bemerkenswert vielseitig, da beispielsweise die Verwendung von 2-Pentanonderivaten anstelle der entsprechenden Butanone einen Zugang zu den Fluvirucininen B<sub>2</sub>–B<sub>5</sub> bieten sollte. Allerdings ermöglicht es der derzeitige Stand der Synthesemethoden noch nicht, solche flexiblen und direkten Änderungen kontrolliert durchzuführen.

Edukt für die Synthese von **1** war das aus Phenylalanin erhaltene Oxazolidinon (20 g) von Evans et al., das wie beschrieben in ausgezeichneter Gesamtausbeute in enantiomerenreines **3** überführt wurde.<sup>[8]</sup> Durch Schützen der Hydroxygruppe von **3**, Hydroborierung mit 9-BBN und anschließende Oxidation und Umsetzung mit Methansulfonylchlorid wurde **6** in ebenfalls hervorragender Gesamtausbeute erhalten (Schema 2). Ein Teil dieser Verbindung wurde in das Azid **7** überführt, mit Tetrabutylammoniumfluorid



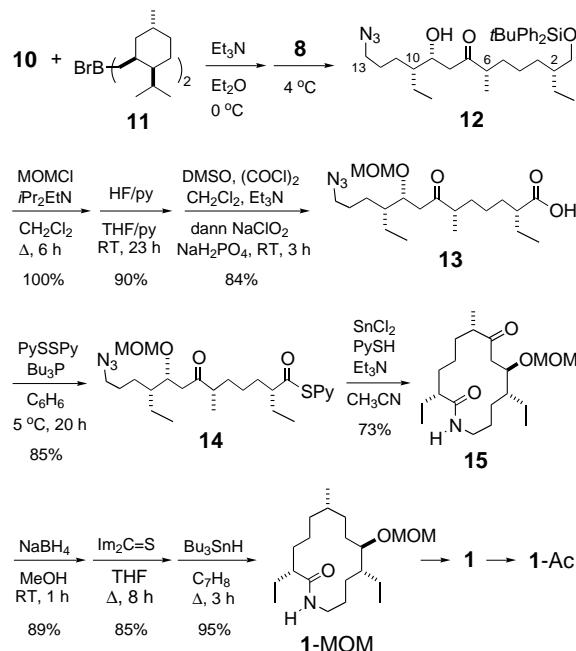
Schema 2. Synthese des Ketons **10** aus **3**. 9-BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, Ms = Methansulfonyl.

entschützt und zum Aldehyd **8** oxidiert. Der andere Teil von **6** wurde mit NaI in Aceton zum Iodderivat **9** umgesetzt. Nach Optimierung aller Reaktionsschritte wurden **8** und **9** jeweils in etwa 60% Gesamtausbeute aus dem Oxazolidinon erhalten.

Die schwierige Aufgabe der Synthese bestand nun im Knüpfen der C5-C6-Bindung durch diastereoselektive Alkylierung von Aux\*-CO-Et (Aux\* = chirales Auxiliar) mit **9**.<sup>[9]</sup> Myers et al. haben gezeigt, daß die Enolate von Pseudoephedrinamiden glatt mit Alkyliodiden reagieren und die Hilfsgruppe wieder abgespalten werden kann.<sup>[10]</sup> Wir setzten daher das *N*-Propanoylderivat von (–)-Pseudoephedrin zunächst mit Lithiumdiisopropylamid (LDA, 2.25 Äquiv.) und LiCl (6 Äquiv.) und anschließend mit **9** (0.5 Äquiv.) um und erhielten das Alkylierungsprodukt in 87% Ausbeute; die Zugabe von MeLi (3.0 Äquiv.) lieferte das gewünschte Methylketon **10** (nur ein Stereoisomer laut 500-MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum) in 92% Ausbeute. Damit war **10** in drei Schritten und mit hoher Ausbeute aus **6** zugänglich.

Bei der Aldol-ähnlichen Reaktion von **8** und **10** erwarteten wir Schwierigkeiten, weil die beiden *Ca*-Substituenten des Aldehyds **8** sterisch sehr ähnlich sind. Darauf hinaus nahmen wir an, daß die *Ca*-Methylgruppe von **10** nicht ausreichen würde, um die beiden Seiten des Enolats unterscheidbar zu machen. Eine Reihe von Versuchen mit Lithium-, Natrium- und Titan(IV)-Enolaten von **10** lieferte unter verschiedenen Bedingungen wie erwartet fast äquimolare Mischungen des „Felkin“- (syn-Stellung von OH- und Et-Gruppe) und des „anti-Felkin“-Aldols (anti-Stellung). Wir mußten also auf eine „dreifach asymmetrische Methode“ zurückgreifen.

Die aus (–)-Ipc<sub>2</sub>BCl, (+)-Ipc<sub>2</sub>BCl, (–)-Ipc<sub>2</sub>BOTf<sup>[11]</sup> (Ipc = Isopinocampheyl) oder dem Dimethylborylbromid **11** von Gennari et al.<sup>[12]</sup> hergestellten Borenolate von **10** wurden unter mehreren Bedingungen mit äquimolaren Mengen **8** umgesetzt (Schema 3). Als beste Ergebnisse



Schema 3. Synthese von **1**. Im = Imidazol, MOM = Methoxymethyl, py = Pyridin, Py = 2-Pyridyl.

erhielten wir 61 % Umsatz bei einem *syn:anti*-Verhältnis von 6.6:1 mit (–)-Ipc<sub>2</sub>BCl und iPr<sub>2</sub>N*Et* in Et<sub>2</sub>O nach 4 d bei 4 °C sowie 79 % Umsatz (*syn:anti* = 20.6:1) mit **11** und Et<sub>3</sub>N in Et<sub>2</sub>O nach 4 d bei 4 °C. Reines *syn*-Aldol **12**<sup>[13]</sup> wurde nach Flash-Säulenchromatographie in 40–45 % Ausbeute isoliert, wobei nicht umgesetztes Edukt (**8** und **10**) leicht aus den ersten eluierten Fraktionen zurückgewonnen werden konnte.

Das Schützen der Hydroxygruppe von **12** gelang quantitativ mit Methoxymethylchlorid und iPr<sub>2</sub>N*Et* in siedendem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Entschützen der Hydroxygruppe an C1 mit HF/Pyridin und Oxidation des primären Alkohols lieferte die Carbonsäure **13**. Wir erhielten so aus **12** in 75 % Gesamtausbeute eine  $\omega$ -Azidosäure, deren Cyclisierung der letzte Schlüsselschritt unserer Synthesestrategie ist. Dazu wurde die Carbonsäureeinheit als 2-Pyridylsulfanylcarbonyl-Derivat **14** (85 % Ausbeute) aktiviert.<sup>[14]</sup> Die Cyclisierung bei hoher Verdünnung (Zugabe von **14** über 6 h) in siedendem Acetonitril mit SnCl<sub>2</sub> (20 Äquiv.), Et<sub>3</sub>N (80 Äquiv.) und 2-Thiopyridon<sup>[15]</sup> (80 Äquiv.) lieferte in 73 % Ausbeute das gewünschte Makrolactam **15**. Durch Reduktion der Ketogruppe in **15** entstand der entsprechende Alkohol, aus dem durch Umsetzung mit 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol und radikalische Reduktion mit Bu<sub>3</sub>SnH<sup>[16]</sup> das geschützte Derivat **1**-MOM erhalten wurde. Eine sehr kleine Menge **1**-MOM wurde mit wäßriger Salzsäure hydrolysiert (MOM-Abspaltung), und der nach Verdampfen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand **1** wurde – nach Bestätigung der Struktur durch NMR-Spektroskopie und FAB-MS – mit Acetanhydrid und Pyridin im Überschuss erhitzt; die spektroskopischen Daten des so erhaltenen Produkts stimmten mit denen des bereits beschriebenen *O*-Acetyl derivats **1**-Ac überein.<sup>[6]</sup>

Wir haben einen einfachen und effizienten Zugang zum Glycon von Sch 38516/Fluvirucin B<sub>1</sub> (d.h. Fluvirucin B<sub>1</sub> **1**) beschrieben, der auch für die Synthese von verwandten Verbindungen geeignet ist. Die schwierige Acetat-Aldol-Reaktion zur Bildung der C8-C9-Bindung gelang mit 79 % Umsatz bei einem Diastereomerenverhältnis von 20:1 durch Verwendung des chiralen Borderivats von Gennari et al. Auch ein zweiter Schlüsselschritt, die Makrolactamisierung eines  $\omega$ -Azido-(2-pyridylsulfanylcarbonyl)-Derivats durch Reduktion mit Sn<sup>II</sup>-PySH-Komplexen und In-situ-Cyclisierung, verlief mit 73 % Ausbeute zufriedenstellend.

### Experimentelles

**12:** Zu einer Lösung von **11** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (432  $\mu$ L, 0.4 M Lösung, 0.177 mmol) wurden bei 0 °C unter Stickstoff mit einer Spritze Et<sub>3</sub>N (24  $\mu$ L, 0.173 mmol) und eine Lösung des Ketons **10** (44 mg, 0.104 mmol) in 1 mL Et<sub>2</sub>O gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h gerührt und danach der Aldehyd **8** (16 mg, 0.103 mmol) in 1 mL Et<sub>2</sub>O tropfenweise zugegeben. Nach 4 d Rühren bei 4 °C wurde die Reaktion mit Phosphatpuffer (pH 7, 10 mL) abgebrochen und das Gemisch mit Et<sub>2</sub>O (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die flüchtigen Anteile wurden im Vakuum verdampft und das Rohprodukt mit 2 mL MeOH, 0.5 mL Phosphatpuffer und 0.5 mL wäßrigem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 %) verdünnt. Das entstandene Gemisch wurde 1.5 h bei 0 °C gerührt, mit 15 mL H<sub>2</sub>O verdünnt und mit 3  $\times$  15 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit je 15 mL gesättigter wäßriger NaHCO<sub>3</sub>- und Kochsalzlösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die HPLC-Analyse des Produkts (Säule: Tracer Spherisorb S3W, 4.6 mm  $\times$  25 cm, Hexan/EtOAc 95/5, 9 mL min<sup>–1</sup>) ergab für die (5*R*)- und (5*S*)-Stereoisomere (*t*<sub>r</sub> = 17.1 bzw. 12.2 min) ein Verhältnis von 20.6:1. Die Trennung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) lieferte zunächst **10**

(20 mg) und schließlich das Keton **12** (26 mg, 44 %, 79 % bezogen auf zurückgewonnenes Ausgangsmaterial) als farbloses Öl: *R*<sub>f</sub> = 0.33 (Hexan/EtOAc 85/15);  $[\alpha]_D^{20} = +25.43$  (*c* = 0.98 in CHCl<sub>3</sub>); IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3600–3200, 3100–2800, 2100, 1700, 1450 cm<sup>–1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 7.7–7.6 (m, 4H; ArH), 7.4–7.3 (m, 6H; ArH), 4.1–4.0 (m, 1H; CHOH), 3.51 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H; CH<sub>2</sub>OSi), 3.3–3.2 (m, 2H; CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 3.0 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H; CHOH), 2.52 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H; COCH<sub>2</sub>), 2.47 (h, *J* = 7.0 Hz, 1H; CH<sub>3</sub>CH), 1.7–1.1 (m, 16H), 1.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H; CH<sub>2</sub>CH), 1.03 (s, 9H; *t*Bu), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H; CH<sub>3</sub>), 0.79 (t, *J* = 7.2, 3H; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz):  $\delta$  = 216.6, 135.6, 133.9, 129.5, 127.5, 68.5, 65.6, 51.7, 47.0, 44.0, 43.7, 41.8, 33.1, 30.6, 26.8, 26.4, 26.0, 24.5, 23.5, 22.0, 19.3, 16.0, 11.7, 11.2; MS (FAB): 602 [M+Na]; HPLC-Analyse des Mosher-Esters von **12**: *t*<sub>r</sub> = 5.9 min (Hexan/EtOAc 95/5).

**15:** Zu einer bei 80 °C unter Argon gerührten Mischung aus SnCl<sub>2</sub> (120 mg, 0.62 mmol), PySH (277 mg, 2.44 mmol) und Et<sub>3</sub>N (340  $\mu$ L, 2.45 mmol) in 20 mL Acetonitril wurde mit einer Dosierpumpe über 3 h eine Lösung von **14** (15.0 mg, 0.030 mmol) in 20 mL Toluol gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei dieser Temperatur belassen und danach von außen abgekühlt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in 40 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95/5) aufgenommen und mit 2  $\times$  40 mL wäßriger 2 M KOH-Lösung gewaschen. Die wäßrigen Phasen wurden mit 2  $\times$  40 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit 100 mL gesättigter wäßriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das entstandene farblose Öl wurde in 20 mL Et<sub>2</sub>O gelöst und zweimal mit je 20 mL 1 M HCl ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde mit 3  $\times$  20 mL Et<sub>2</sub>O extrahiert, die Extrakte getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und chromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 3/1  $\rightarrow$  1/1). Das Lactam **15** (8.0 mg, 73 %) fiel als weißer Schaum an: *R*<sub>f</sub> = 0.29 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 3/1);  $[\alpha]_D^{20} = +6.8$  (*c* = 0.6 in CHCl<sub>3</sub>); IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2850, 1710, 1640, 1560, 1460, 1420 cm<sup>–1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 5.4–5.3 (br.s, 1H; NH), 4.64 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H; OCH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O), 4.59 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H; OCH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O), 3.89 (dt, *J* = 9.0 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H; CHO), 3.8–3.6 (m, 1H; CH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>NH), 3.30 (s, 3H; CH<sub>3</sub>O), 3.0–2.9 (m, 1H; CH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>NH), 2.77 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H; CH<sub>2</sub>CO), 2.6–2.4 (m, 1H; CH<sub>3</sub>CH), 1.9–1.8 (m, 1H; CHCONH), 1.7–1.1 (m, 15H), 1.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H; CH<sub>3</sub>CH), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H; CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 0.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H; CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz):  $\delta$  = 212.7, 175.2, 97.0, 74.6, 55.9, 50.6, 48.7, 46.6, 43.7, 38.9, 34.4, 33.0, 29.7, 26.7, 26.1, 25.4, 21.2, 17.3, 12.2, 9.6; MS (CI, NH<sub>3</sub>): 356 [M+1], 373 [M+18]; HR-MS (CI, CH<sub>4</sub>): ber. für C<sub>20</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]: 355.2723, gef.: 355.2715.

Eingegangen am 1. April 1999 [Z 13238]  
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3086–3089

**Stichwörter:** Aldolreaktionen • Asymmetrische Synthesen • Fungizide • Makrocyclen • Totalsynthesen

- [1] a) V. R. Hegde, M. G. Patel, V. P. Gullo, A. K. Ganguly, O. Sarre, M. S. Puar, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6403–6405; b) V. R. Hegde, M. G. Patel, V. P. Gullo, M. S. Puar, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 810–812.
- [2] a) N. Naruse, O. Tenmyo, K. Kawano, K. Tomita, N. Ohgusa, T. Miyaki, M. Konishi, T. Oki, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 733–740; b) K. Tomita, N. Oda, Y. Hoshino, N. Ohkusa, H. Chikazawa, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 940–948, zit. Lit.
- [3] H. Ui, M. Imoto, K. Umezawa, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 387–390.
- [4] Außer durch die Substituenten am Makrolactamring unterscheiden sich verwandte Verbindungen auch durch das mit der Hydroxygruppe verknüpfte Aminosaccharid: Sch 38516, Sch 39185 und Fluvirucin A<sub>1</sub> enthalten 3-Amino-3,6-didesoxy- $\alpha$ -L-talopyranose, Sch 38518 ist ein Mycosaminglycosid usw.<sup>[1, 2]</sup>
- [5] a) *Antibiotics and Antiviral Compounds* (Hrsg.: K. Krohn, H. A. Kirst, H. Maag), VCH, Weinheim, **1993**; b) M. Bartra, F. Urpí, J. Vilarrasa in *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics and Related Microbial Products*, Vol. 2 (Hrsg.: G. Lukacs), Springer, Berlin, **1993**, S. 1–65.
- [6] a) A. F. Houri, Z. Xu, D. A. Cogan, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2943–2944; b) Z. Xu, C. W. Johannes, A. F. Houri, D. S. La, D. A. Cogan, G. E. Hofilena, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10302–10316.

- [7] B. M. Trost, M. A. Ceschi, B. König, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1562–1564; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1486–1489.
- [8] D. A. Evans, D. L. Rieger, T. K. Jones, S. W. Kaldor, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6260–6268.
- [9] Bei nichtaktivierten Substraten wie **9** versagen die Auxiliare von Evans et al. Das Camphersultam-Auxiliar (W. Oppolzer, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969–2004) lieferte das gewünschte Alkylierungsprodukt in nur 39% Ausbeute, außerdem bereitete die Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe Schwierigkeiten.
- [10] A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496–6511, zit. Lit.
- [11] Wichtige Literatur zu chiralen Borenolaten: a) P. V. Ramachandran, W. Xu, H. C. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4911–4914; b) I. Paterson, K. R. Gibson, R. M. Oballa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8584–8588.
- [12] a) C. Gennari, C. T. Hewkin, F. Molinari, A. Bernardi, A. Comotti, J. M. Goodman, I. Paterson, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5173–5177; b) C. Gennari, D. Moresca, S. Vieth, A. Vulpetti, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1717–1719; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1618–1621; c) A. González, J. Aiguadé, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8949–8952.
- [13] Die absoluten Konfigurationen von **12** und seinem Epimer wurden durch  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie bestimmt (W. R. Roush, T. D. Bannister, M. D. Wendt, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8387–8390) und durch Vergleichen der  $\Delta\delta(\text{H})$ -Werte der Diastereomeren Mosher-Ester aus (*R*)- und (*S*)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluormethyl)phenylacetylchlorid bestätigt (I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092–4096).
- [14] Wichtige Literatur zur Herstellung von Thiopyridylestern: a) T. Mukaiyama, R. Matsueda, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1901–1904; b) E. J. Corey, D. A. Clark, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2875–2878.
- [15] Zur Reduktion von Aziden mit Zinn(II)-thiolat-Komplexen: a) M. Bartra, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5941–5944; b) M. Bartra, P. Romea, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 587–594.
- [16] a) D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1574–1585; b) H. Ishiwata, H. Sone, H. Kigoshi, K. Yamada, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12853–12882.

## Enantioselektive Totalsynthese von Avarol und Avaron\*\*

Taotao Ling, Alan X. Xiang und  
Emmanuel A. Theodorakis\*

Sir Derek H. R. Barton gewidmet

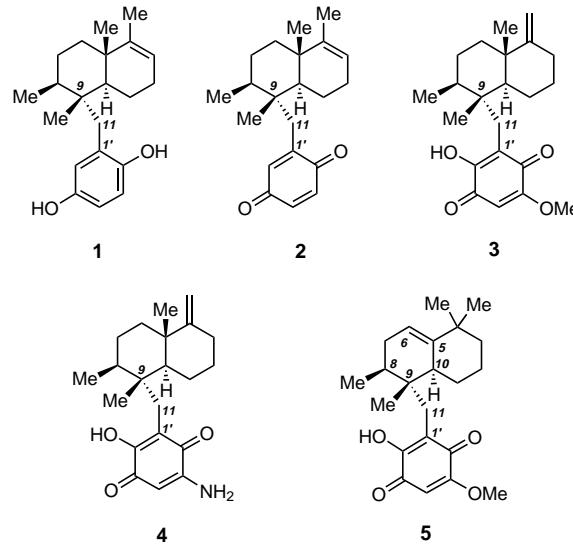
Chinone und Hydrochinone sind charakteristische Bestandteile einer Vielzahl von Naturstoffen,<sup>[1]</sup> so auch einer

[\*] Prof. Dr. E. A. Theodorakis, T. Ling, A. X. Xiang  
Department of Chemistry and Biochemistry  
University of California, San Diego  
9500 Gilman Drive #0358, La Jolla, CA 92093–0358 (USA)  
Fax: (+1) 858-822-0386  
E-mail: etheodor@ucsd.edu

[\*\*] Im Gedenken an Professor Sir Derek H. R. Barton in Dank und Anerkennung. Dem Cancer Research Coordinating Committee, der American Cancer Society (RPG CDD-9922901), der NSF (Shared Instrumentation Grant CHE-9709183) sowie der Hellman Foundation (Faculty Research Fellowship für E.A.T.) danken wir besonders für die finanzielle Unterstützung. Weiterhin danken wir Professor D. John Faulkner (Scripps Institute of Oceanography) für natürliche Proben von Avarol und Avaron und für kritische Beiträge.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Familie mariner Metaboliten, zu denen Avarol **1**,<sup>[2]</sup> Avaron **2**,<sup>[2]</sup> Ilimachinon **3**,<sup>[3]</sup> Smenospongin **4**<sup>[4]</sup> und Mamanuthachinon **5**<sup>[5]</sup> gehören. Unter den interessanten und vielfältigen biologischen Eigenschaften, die alle Mitglieder dieser Familie aufweisen, sind besonders die antimitotische, antileukämische und antivirale Wirkung hervorzuheben, die für **1** und **2** nachgewiesen wurden.<sup>[6]</sup> Obwohl die chemischen Ursachen



für diese biologischen Eigenschaften noch nicht geklärt sind, kann man annehmen, daß die Redoxeigenschaften des in **1** und **2** vorhandenen Hydrochinon-Chinon-Systems die beobachteten biologischen Aktivitäten bewirken.<sup>[7]</sup>

Die Kombination aus attraktiver Struktur und biologischer Aktivität, die diese Naturstofffamilie auszeichnet, hat die Entwicklung von verschiedenen Synthesestrategien für einige ihrer Mitglieder vorangetrieben.<sup>[8, 9]</sup> Allen bisher veröffentlichten Synthesestrategien ist gemeinsam, daß durch Knüpfung der C9-C11-Bindung das komplette Gerüst des Naturproduktes in einem sehr frühen Stadium aufgebaut wird. Im allgemeinen erfolgt diese Verknüpfung durch die Reaktion des C9-Enolats (gebildet durch In-situ-Reduktion des Enons **8**, siehe Schema 1) mit einem geeignet substituierten Benzylbromid.<sup>[10]</sup> Dieses Vorgehen ermöglicht zwar die Synthese der einzelnen Naturstoffe, hat aber den Nachteil, daß die Entfernung der Schutzgruppen des maskierten Chinons gegen Ende der Synthese nur in schlechten Ausbeuten durchgeführt werden kann.

Vor diesem Hintergrund versuchten wir eine Methode zu entwickeln, bei der das komplette Gerüst durch Bildung der C11-C1-Bindung aufgebaut wird (Schema 1). Sollte die Methode erfolgreich sein, ließe sich auf diesem Wege leicht eine Reihe von Verbindungen herstellen, die sich von **1** und **2** lediglich in der Struktur der Chinoneinheit unterscheiden. Anhand solcher Verbindungen könnte man dann mehr über die Bedeutung der Redoxchemie dieser Stoffgruppe während biologischer Vorgänge herausfinden. Außerdem würde diese Strategie die mit geringen Ausbeuten verbundene Entfernung der Schutzgruppen umgehen. Zu diesem Zweck schien der Weg über eine radikalische Decarboxylierung und Chinonaddition nach Barton am vielversprechendsten (Schema 2).<sup>[11]</sup>