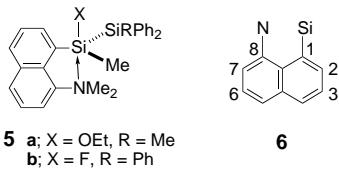
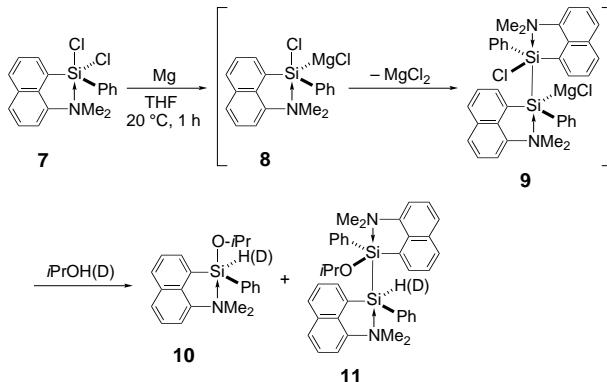


- verfeinert bis auf einen GOF-Wert von 1.27 und $R_1 = 0.038$, $wR_2 = 0.055$. Max./min. Restelektronendichte 0.28/–0.27 e[–] Å^{–3}.
- [5] a) J. Belzner, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *430*, C51–C55; b) J. Belzner, U. Dehnert, H. Ihmels, M. Hübner, P. Müller, I. Usón, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 852–863.
- [6] R. Corriu, G. Lanneau, C. Priou, F. Soulairol, N. Auner, R. Probst, R. Conlin, C. Tan, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *466*, 55–68.
- [7] a) E. A. Chernyshev, N. G. Komalenkova, T. A. Klochkova, S. A. Shchepinov, A. M. Mosin, *Zh. Obshch. Khim.* **1971**, *41*, 122–127; b) O. A. D'yachenko, S. V. Soboleva, L. O. Atovmyan, *Zh. Strukt. Khim.* **1976**, *17*, 350–356; c) W. Ando, T. Wakahara, T. Akasaka, *Organometallics* **1994**, *13*, 4683–4685; d) M. Söldner, M. Sándor, A. Schier, H. Schmidbaur, *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 1671–1676.
- [8] K. Tamao, T. Hayashi, Y. Ito, *Organometallics* **1992**, *11*, 2099–2114.
- [9] a) H. Bock, Z. Havlas, V. Krenzel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3305–3307; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3163–3166; b) der Si–N-Abstand in **5a** beträgt 2.969(3) Å und in **5b** 2.852(2) Å: K. Tamao, K. Nagata, M. Asahara, A. Kawachi, Y. Ito, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11592–11593; K. Tamao, M. Asahara, A. Kawachi, A. Toshimitsu, nicht veröffentlicht.



- [10] Für die Numerierung der Naphthylkohlenstoffatome, die den Diederwinkelbezeichnungen zugrunde liegt, siehe Formel **6**.
- [11] Man beachte, daß die Aminonaphthylgruppe in **2** etwas verzerrt ist, wie man an den Diederwinkeln Si-C1···C8-N und C1-C2-C3/C6-C7-C8^[10] mit 19.3 bzw. 8.1° erkennt.
- [12] Eine ähnliche Reaktion Phenyl-substituierter fünffach koordinierter Dichlorsilane **7** mit Magnesium, die durch Versetzen mit iPrOH(D) abgebrochen wird, lieferte nicht nur das entsprechende Disilaac-naphthenderivat, sondern auch das fünffach koordinierte Monosilan **10** und das Disilan **11** in 30 bzw. 29% Ausbeute, von denen jedes eine iPrO-Gruppe und ein H(D)-Atom aufweist. Das ²⁹Si-NMR-Spektrum der Reaktionsmischung vor der Alkoholzugabe enthielt drei Signale bei δ = –45.89, –40.23 und –23.87, die den Vorstufen von **10** und **11** zugeordnet wurden. Dabei handelt es sich höchstwahrscheinlich um die Verbindung **8** und ihr Selbstkondensationsprodukt^[13] **9**. Die Zuordnung wurde anhand der Hochfeldverschiebung^[14] der Signale relativ zu denen der Dihalogenverbindung **7** (δ = –23.22) und der unsymmetrischen Struktur der Vorstufe zu **11** getroffen. Ähnliche Spezies könnten auch bei den Reaktionen von **1** und **3** mit Magnesium beteiligt sein.



- [13] K. Tamao, A. Kawachi, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 886–888; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 818–820.
- [14] Disilene zeigen vergleichsweise tieffeldverschobene ²⁹Si-NMR-Signale (δ = 49–155): R. Okazaki, R. West in *Advances in Organometallic Chemistry*, Vol. 39 (Hrsg.: F. G. A. Stone, R. West), Academic Press, San Diego, **1996**, S. 231–273.

Totalsynthese von Everninomicin 13,384-1 – Teil 1: Synthese des A₁B(A)C-Fragments**

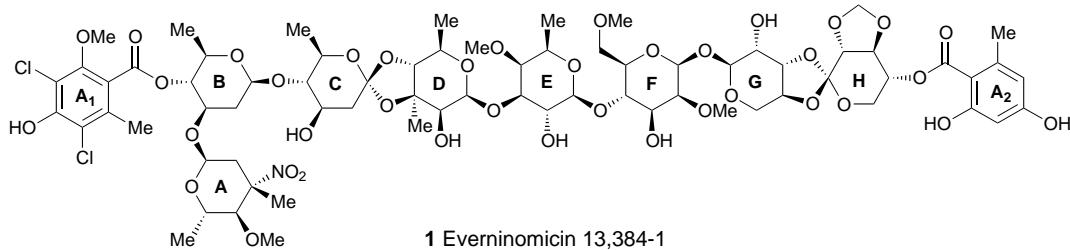
K. C. Nicolaou,* Helen J. Mitchell, Hideo Suzuki, Rosa María Rodríguez, Olivier Baudoin und Konstantina C. Fylaktakidou

Dr. A. K. Ganguly zum 65. Geburtstag gewidmet

Wirkstoffresistente Bakterien verursachen gegenwärtig eine große Besorgnis aufgrund der ernsten und dauerhaften Bedrohung, die sie für die menschliche Gesundheit darstellen, sowie durch ihr Potential, großflächige Epidemien hervorzurufen. Sogar Vancomycin,^[1] dessen Effizienz gegen derartige resistente Bakterienstämme die letzte Verteidigungslinie ausmachte, zeigt bereits Anzeichen von Schwäche im Angesicht der Evolution aggressiver Bakterien. Everninomicin 13,384-1 (Ziracin) **1**,^[2] das zur Klasse der Orthosomicin-Antibiotika^[3] gehört und sich zur Zeit in der klinischen Prüfung befindet, ist eine vielversprechende neue Waffe gegen wirkstoffresistente Bakterien, einschließlich der Methicillin-resistenten Staphylococci und der Vancomycin-resistenten Streptococci und Enterococci.^[4] Zuerst aus *Micromonospora carbonacea var. africana* (aufgefunden in einer Bodenprobe, die an den Ufern des Flusses Nyiro in Kenia genommen wurde) isoliert, hat Everninomicin 13,384-1 **1** eine neuartige Oligosaccharidstruktur, die zwei empfindliche Orthoestereinheiten enthält und an beiden Enden des Moleküls von zwei hochsubstituierten aromatischen Estergruppen abgeschlossen wird. Außerdem enthält **1** innerhalb seiner Struktur eine 1→1'-Disaccharidbrücke, eine Nitrozuckereinheit (Evernitroso), dreizehn Ringe und fünfunddreißig stereogene Zentren.^[5] Mit Sicherheit stellt **1** wegen seines ungewöhnlichen Verknüpfungsmusters und seines polyfunktionellen und empfindlichen Aufbaus eine großartige Herausforderung für die organische Synthese dar.^[6] In dieser und den beiden folgenden Zuschriften^[7, 8] berichten wir über die Totalsynthese von Everninomicin 13,384-1 **1**, die eine Reihe neuer Synthesestrategien und -methoden beinhaltet. Hier

[*] Prof. K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, Dr. H. Suzuki, Dr. R. M. Rodríguez, Dr. O. Baudoin, Dr. K. C. Fylaktakidou
 Department of Chemistry and Skaggs Institute for Chemical Biology
 Scripps Research Institute
 10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 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, CA 92093 (USA)

[**] Wir danken Dr. A. K. Ganguly für hilfreiche Diskussionen und die großzügige Überlassung einer Probe von Everninomicin 13,384-1 sowie den Dres. D. H. Huang, G. Siuzdak und R. Chadha für ihre Hilfe bei NMR-spektroskopischen und massenspektrometrischen sowie röntgenkristallographischen Untersuchungen. Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (USA), vom Skaggs Institute for Chemical Biology, durch Stipendien des M.E.C., Spanien, (R.M.M.; Fulbright-Programm), der Society for the Promotion of Science, Japan, (H. S.), der George E. Hewitt Foundation (K.C.F.) und der Ligue Nationale contre le Cancer (O.B.) sowie von den Firmen Schering Plough, Pfizer, Glaxo, Merck, Hoffmann-La Roche, DuPont und Abbott Laboratories gefördert.



stellen wir die Gesamtstrategie vor und beschreiben den Aufbau des A₁B(A)C-Fragments des Zielmoleküls.

Abbildung 1 umreißt – in Form eines Retrosyntheseschemas – die für die Totalsynthese verwendete Strategie. Wegen ihrer extremen Empfindlichkeit unter sauren Bedingungen wurde die CD-Orthoestergruppe zuerst zerlegt, wodurch man das Phenylselanylfluorid **2** (das A₁B(A)C-Fragment) und das Diol **3** (das DEFGHA₂-Fragment) erhält. Das größere Fragment **3** wurde weiter an den glycosidischen EF-Bindungen gespalten, womit man bei den Fragmenten **4** (DE) und **5**

(FGHA₂) als potentiellen Schlüsselintermediaten für den Aufbau von **3** angelangt war. Zurück beim Fragment **2** definierte eine Teilung an den angedeuteten Positionen (zwei glycosidische und eine Ester-

bindung) die Bausteine **6–9** als geeignete Ausgangsverbindungen. Essentiell für diesen Plan waren die 1,2-Wanderungen der Phenylselanyl- und der Phenylsulfanylgruppe,^[9] welche den stereokontrollierten Aufbau der CD- und GH-Orthoester sowie der glycosidischen Bindung zwischen der β-2-Desoxy-B- und der C-Einheit vorbereiteten. Die stereokontrollierte Synthese der Bausteine **6–9** und deren Verknüpfung zum A₁B(A)C-Fragment **2** wird im folgenden beschrieben.

Für den Aufbau des Evernitrosedonors **9** (Schema 1) wurde eine verbesserte Synthesesequenz verwendet, die sich an

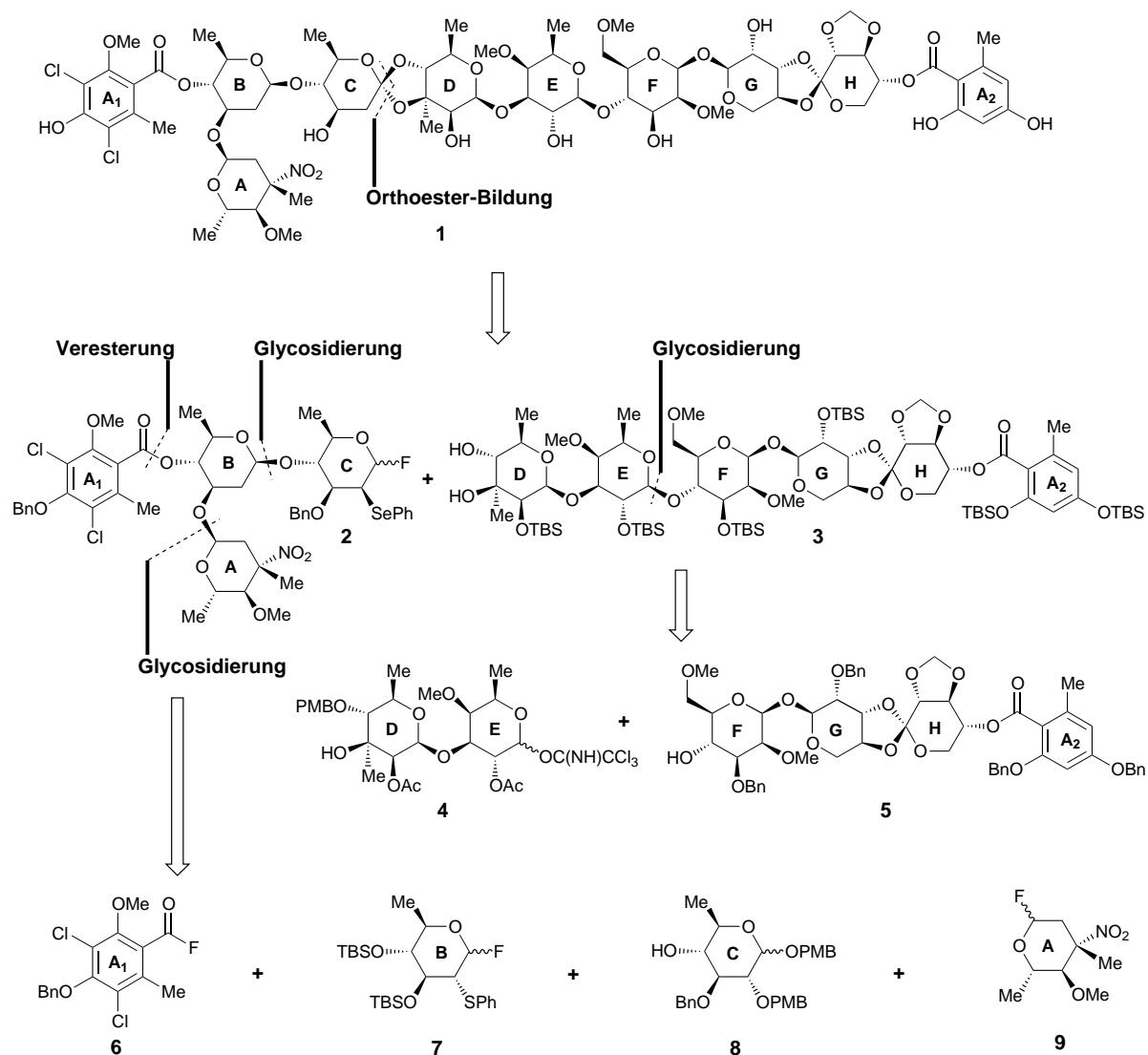
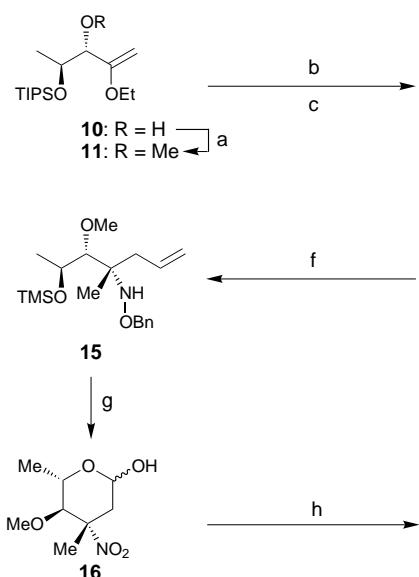


Abbildung 1. Retrosynthetische Analyse von Everninomicin 13,384-1. 1. Ac = Acetyl; Bn = Benzyl; PMB = *p*-Methoxybenzyl; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

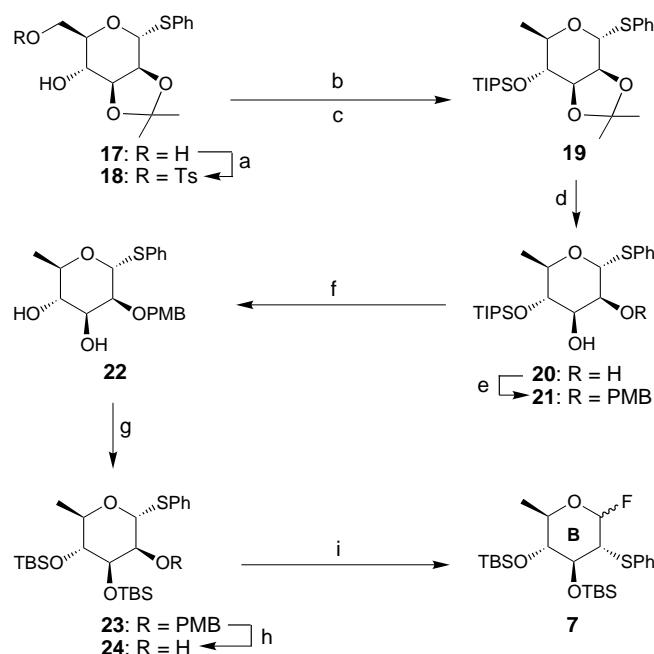


Schema 1. Synthese des Nitrozuckers A 9. a) 1.1 Äquiv. NaH , 1.3 Äquiv. MeI , THF, $0 \rightarrow -25^\circ\text{C}$, 4 h, 96%; b) 0.1N HCl , THF/H₂O (4:1), 25°C , 0.5 h, 100%; c) 1.1 Äquiv. $\text{BnONH}_2 \cdot \text{HCl}$, Py, $0 \rightarrow -25^\circ\text{C}$, 2 h, 91% (*E/Z* ca. 4:1); d) 2.5 Äquiv. AllylMgBr , Et_2O , -35°C , 1 h, 87%; e) 1.1 Äquiv. $n\text{Bu}_4\text{NF}$, THF, 25°C , 1 h, 92%; f) 5.0 Äquiv. $(\text{TMS})_2\text{NH}$, 0.1 Äquiv. TMSCl , 25°C , 0.5 h, 100%; g) 1. O_3 , $i\text{C}_4\text{H}_9/\text{CCl}_4$ (2:1), -78°C , 1 h; 2. 2.0 Äquiv. TFA , $-78 \rightarrow -25^\circ\text{C}$, 1 h; 3. 2.0 Äquiv. Ph_3P , $-78 \rightarrow -25^\circ\text{C}$, 12 h, 82% über drei Stufen (α/β ca. 1.8:1); h) 1.5 Äquiv. DAST , CH_2Cl_2 , 0°C , 20 min, 100%. – DAST = Diethylaminoschweifeltrifluorid; Py = Pyridin; TFA = Trifluoressigsäure; TIPS = Triisopropylsilyl; TMS = Trimethylsilyl.

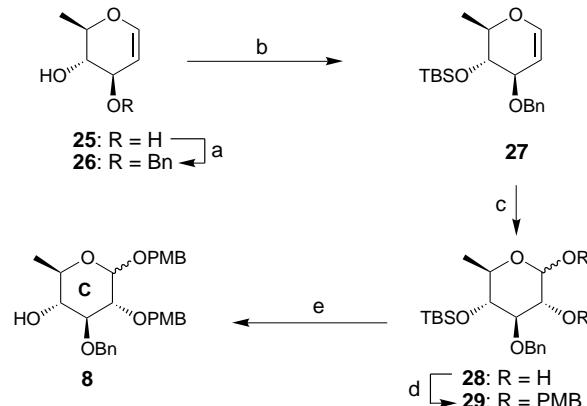
unseren ursprünglichen Synthesen^[10] von Evernitrose und Vancosamin orientierte. So führte die Methylierung des Alkohols **10** mit NaH und MeI in 96% Ausbeute zur Methoxyverbindung **11**, die mit wäßriger HCl zum entsprechenden Keton hydrolysiert und durch Kondensation mit *O*-Benzylhydroxylamin in das Oxim **12** umgewandelt wurde (Verhältnis der *E*- und *Z*-Isomere ca. 4:1; 91% über zwei Stufen). Zugabe von Allylmagnesiumbromid zu einer Lösung von **12** in Diethylether bei -35°C lieferte **13** (87% Ausbeute), mit dem ein Silyngruppenaustausch durchgeführt wurde ($n\text{Bu}_4\text{NF}$, 92%; $(\text{TMS})_2\text{NH}$, TMSCl , 100%), wobei über die Hydroxyverbindung **14** der labileren Trimethylsilyl-ether **15** erhalten wurde. Die Ozonolyse von **15** und die sequentielle Umsetzung des Produkts mit TFA und Ph_3P lieferte über die Bildung der Aldehyd- und der Nitrogruppe, Desilylierung und Ringschluß das Lactol **16**. Die abschließende Umsetzung mit DAST ^[11] führte zu seiner raschen Umwandlung in das Glycosylfluorid **9** in quantitativer Ausbeute (Gemisch der α - und β -Anomere, Verhältnis ca. 8:1).

Abweichend von unseren ursprünglichen Modellstudien^[12] und unserem Erfolg beim Aufbau der Ringe B und C aus einem gemeinsamen Intermediat benötigten wir nun eine anspruchsvolleres Zusammenwirken von Schutzgruppen- und Glycosidierungstaktiken für eine abschließende Totalsynthese. Nach einer beträchtlichen Phase der Planung und des Experimentierens fanden wir schließlich die erfolgreiche Kombination von TBS- und PMB-Gruppen an den Ringen B bzw. C.

Darüber hinaus schlugen wir für den Aufbau der Ringe B (Verbindung **7**) und C (Verbindung **8**) unabhängige Wege ein und begannen mit dem Thioglycosid **17** (Schema 2) bzw. dem Glucal **25** (Schema 3). Die Synthese des Bausteins **7** ist in



Schema 2. Synthese des Kohlenhydratbausteins B 7. a) 1.1 Äquiv. TsCl , Py, $0 \rightarrow -25^\circ\text{C}$, 12 h, 93%; b) 1.1 Äquiv. TIPSOTf , 1.5 Äquiv. 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , $0 \rightarrow -25^\circ\text{C}$, 0.5 h, 90%; c) 2.5 Äquiv. LAH , THF, $0 \rightarrow -45^\circ\text{C}$, 6 h, 90%; d) 0.5 Äquiv. TsOH , 2.5 Äquiv. $(\text{CH}_3\text{OH})_2$, MeOH , 25°C , 10 h, 80%; e) 1.1 Äquiv. $n\text{Bu}_2\text{SnO}$, Toluol, 110°C , 3 h; 1.5 Äquiv. PMBCl , 0.2 Äquiv. $n\text{Bu}_4\text{NI}$, $25 \rightarrow 110^\circ\text{C}$, 83%; f) 2.5 Äquiv. $n\text{Bu}_4\text{NF}$, THF, 25°C , 2 h, 91%; g) 2.2 Äquiv. TBSOTf , 4.0 Äquiv. 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , $0 \rightarrow -25^\circ\text{C}$, 0.5 h, 93%; h) 1.5 Äquiv. DDQ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (10:1), $0 \rightarrow -25^\circ\text{C}$, 1 h, 91%; i) 1.5 Äquiv. DAST , CH_2Cl_2 , 0°C , 20 min, 100% (α/β ca. 10:1). – DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon; LAH = Lithiumaluminiumhydrid; Tf = Trifluormethansulfonyl; Ts = *p*-Toluolsulfonyl.



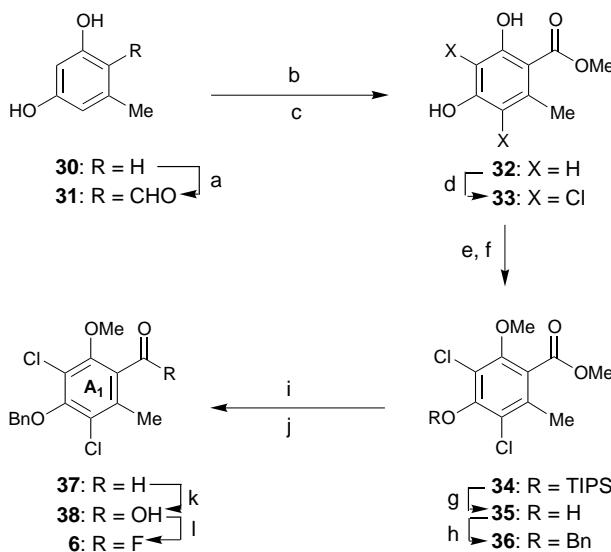
Schema 3. Synthese des Kohlenhydratbausteins C 8. a) 1.1 Äquiv. $n\text{Bu}_2\text{SnO}$, Toluol, 110°C , 3 h, 1.5 Äquiv. BnBr , 0.2 Äquiv. $n\text{Bu}_4\text{NI}$, $25 \rightarrow 110^\circ\text{C}$, 5 h, 83%; b) 1.5 Äquiv. TBSCl , 2.5 Äquiv. Imidazol, $0 \rightarrow -25^\circ\text{C}$, 3 h, 93%; c) 1.1 Äquiv. NMO , 0.05 Äquiv. OsO_4 , $\text{Me}_2\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$ (10:1), 25°C , 8 h, 97%; d) 2.4 Äquiv. NaH , 3.0 Äquiv. PMBCl , 0.2 Äquiv. $n\text{Bu}_4\text{NI}$, DMF , $0 \rightarrow -25^\circ\text{C}$, 3 h, 95%; e) 1.1 Äquiv. $n\text{Bu}_4\text{NF}$, THF, 25°C , 1 h, 95% (α/β ca. 1:1). – NMO = *N*-Methylmorpholin-N-oxid.

Schema 2 zusammengefaßt. Die Tosylierung der primären Hydroxygruppe des bekannten Intermediats **17**^[13] mit TsCl , Py lieferte das Tosylat **18** (93%), das silyliert (TIPSOTf, 2,6-Lutidin, 90%) und mit LAH zur Verbindung **19** reduziert wurde (90%). Saure Methanolysen (TsOH/MeOH) der Acetonidgruppe in **19** führte zum Diol **20** (80%), dessen Reaktion mit $n\text{Bu}_2\text{SnO}$ ^[14] und anschließende Umsetzung mit PMBCl /

nBu₄NI in 80% Gesamtausbeute **21** lieferte. Die Entfernung der TIPS-Gruppe wurde mit *nBu₄NF* eingeleitet und gab das Diol **22** (91%), dessen Umsetzung mit TBSOTf und 2,6-Lutidin das Bis(TBS)-Derivat **23** (93%) lieferte. Schließlich ergab die Spaltung von **23** mit DDQ die Hydroxyverbindung **24** (91%), bei der DAST die erwünschte 1,2-Wanderung der Phenylsulfanylgruppe (unter Inversion der Konfiguration an C2) sowie die Einführung eines Fluoratoms an C1 (100%, ca. 10:1-Gemisch der α - und β -Anomere) auslöste, was zum geplanten Glycosylfluorid **7** führte.

Der Baustein **8** wurde in fünf Schritten wie in Schema 3 gezeigt aus dem gut zugänglichen Glucal **25**^[15] aufgebaut. Die Zinnacetal-vermittelte Benzylierung von **25** (*nBu₂SnO*, *BnBr*/*nBuNI*) resultierte in einer selektiven Schutzgruppeneinführung an C3 in 83 % Ausbeute. Die Einführung einer weiteren Schutzgruppe, diesmal an C4, mit *TBSCl*/Imidazol führte zur Verbindung **27**, deren Umsetzung mit *OsO₄*/NMO das Diol **28** in 97% Ausbeute lieferte (ca. 1:1-Gemisch der Anomere). Das Schützen beider Hydroxygruppen von **28** als PMB-Ether (*NAH/PMBCl/nBu₄NI*, 95%) führte zu **29** (ca. 1:1-Gemisch der Anomere); durch Umsetzen mit *nBuNF* wurde dann der gewünschte Baustein **8** in 95% Ausbeute erhalten. Die Konfiguration an C1 ist auf dieser Stufe noch ohne Bedeutung.

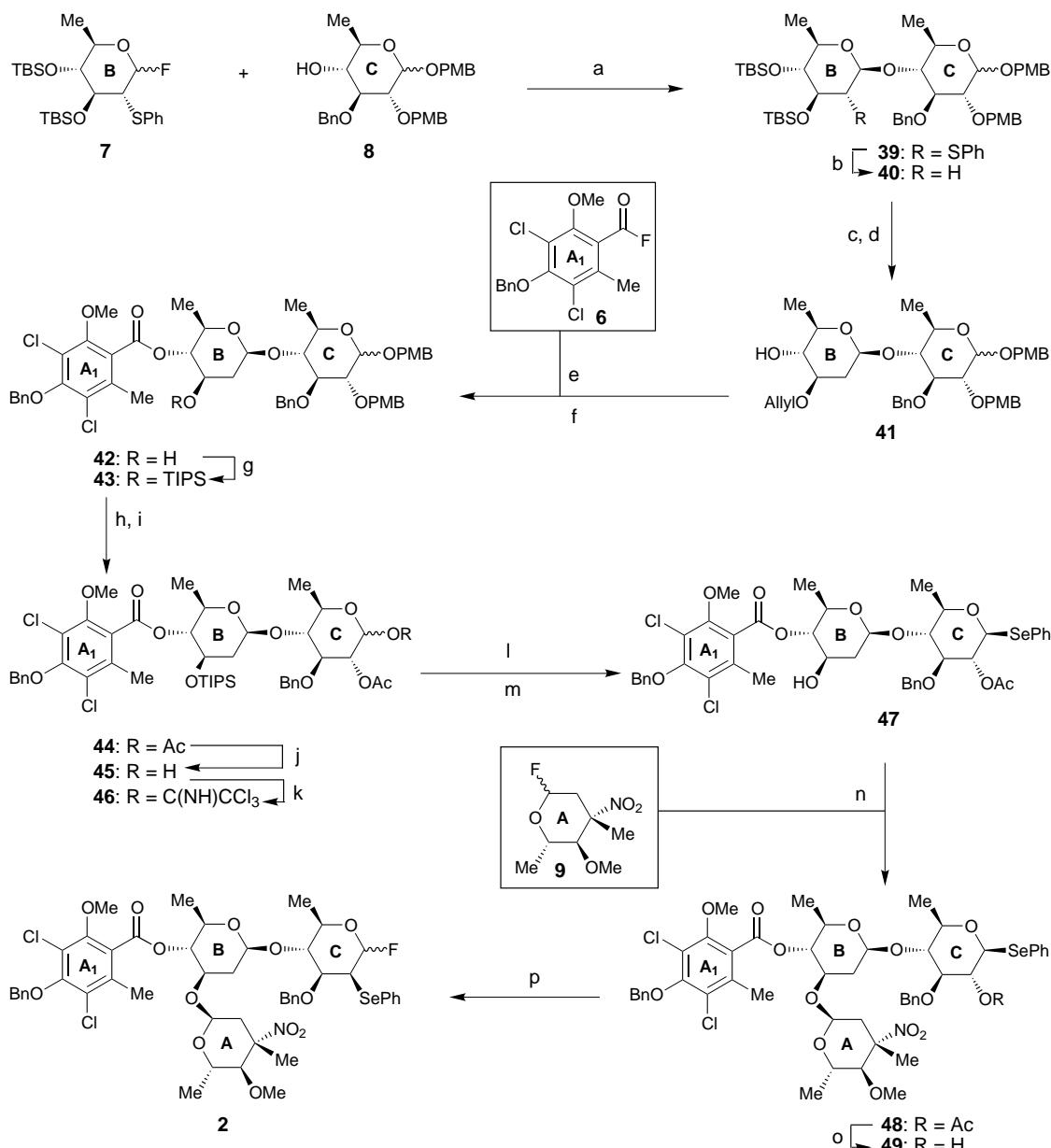
Eine effizientere Synthese für das Arenfragment **6** als die bisher bekannte^[12] wurde entwickelt und ist in Schema 4 zusammengefaßt. Die Gattermann-Formylierung des Orcins **30** mit *Zn(CN)₂/AlCl₃* lieferte den Aldehyd **31** (92%), der



Schema 4. Synthese des Arenrings A₁ **6**. a) 1. 1.5 Äquiv. *Zn(CN)₂*, 2.4 Äquiv. *AlCl₃*, *HCl* (gasf.), 0°C, 3 h; 2. *H₂O*, 0→100°C, 30 min, 92%; b) 2.4 Äquiv. *NaClO₂*, 2.5 Äquiv. *NaH₂PO₄*, *DMSO*, 0°C, 12 h, 80%; c) 2.0 Äquiv. *MeI*, 1.2 Äquiv. *NaHCO₃*, *CH₂Cl₂*, 25°C, 12 h, 90%; d) 2.5 Äquiv. *SO₂Cl₂*, *CH₂Cl₂*, 35°C, 3 h, 95%; e) 1.1 Äquiv. *TIPSOTf*, 1.3 Äquiv. 2,6-Lutidin, *CH₂Cl₂*, -78°C, 0.5 h, 90%; f) 4.0 Äquiv. *Ag₂O*, 4.0 Äquiv. *MeI*, *Et₂O*, 30°C, 12 h, 91%; g) 1.3 Äquiv. *nBu₄NF*, *THF*, 25°C, 2 h, 96%; h) 1.5 Äquiv. *BnBr*, 3.0 Äquiv. *K₂CO₃*, *Me₃CO*, 70°C, 92%; i) 1.2 Äquiv. *DIBAL*, *CH₂Cl₂*, -78°C, 1 h, 90%; j) 3.0 Äquiv. *PDC*, *Molekularsieb* (3 Å), *CH₂Cl₂*, 25°C, 3 h, 90%; k) 3.0 Äquiv. *NaClO₂*, 3.0 Äquiv. *NaH₂PO₄*, 2-Methyl-2-butene (2.0 M in *THF*, 4.0 Äquiv.), *iBuOH*, *H₂O*, 25°C, 3 h, 95%; l) 1.5 Äquiv. *(Me₂N)₂CF+PF₆⁻*, 2.0 Äquiv. *iPr₂NEt*, *CH₂Cl₂*, 0→25°C, 2 h, 97%. – *DIBAL* = Diisobutylaluminumhydrid; *DMSO* = Dimethylsulfoxid; *PDC* = Pyridiniumdichromat.

zur entsprechenden Carbonsäure oxidiert (*NaClO₂*, 80%) und dann zum Methylester **32** (90%) methyliert wurde (*MeOH/NaHCO₃*). Die Chlorierung von **32** mit *SO₂Cl₂* führte zum Dichlorid **33** in 95% Ausbeute; das sequentielle Schützen der phenolischen Gruppen erfolgte glatt und regioselektiv durch Behandlung mit *TIPSOTf/2,6-Lutidin* (90%) und *Ag₂O/MeI* (91%) (→**34**). Die TIPS-Gruppe wurde dann gegen eine *Bn*-Gruppe ausgetauscht (*nBu₄NF*, 96%, *K₂CO₃*/*BnBr*, 92%) (→**35**→**36**). Die Beständigkeit der Methylestergruppe von **36** gegen Hydrolyse führte zu einem Dreistufen-Verfahren für die Umwandlung zur Carbonsäuregruppe (Reduktion mit *DIBAL*, 90%; Oxidation mit *PDC*, 90%; Oxidation mit *NaClO₂*, 95%) über die Zwischenstufe des Aldehyds (→**37**→**38**). Schließlich lieferte die Umsetzung^[16] mit *(Me₂N)₂CF+PF₆⁻* das gewünschte Acylfluorid **6**, das ohne Verluste durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt werden konnte (97% Ausbeute).

Nachdem nun alle vier benötigten Bausteine **6**–**9** hergestellt waren, wurde ihr Zusammenbau zur nächsten Aufgabe. Schema 5 faßt ihre stereoselektive Verknüpfung zur Bildung des A₁B(A)C-Fragments zusammen. Die *SnCl₂*-vermittelte Kupplung des Glycosylfluorids **7** mit dem Alkohol **8** unter milden Bedingungen (*Molekularsieb* (4 Å), *CH₂Cl₂/Et₂O/Me₂S* (1:1:1), -10°C)^[9] lieferte das Disaccharid **39** in 71% Ausbeute als einziges Stereoisomer. Nachdem die 2-Phenylsulfanylgruppe ihre β -dirigierende Aufgabe erfüllt und so das stereochemische Ergebnis dieser Glycosidierung sichergestellt hatte, konnte sie nun reduktiv abgespalten werden. Raney-Nickel war für diese glatt verlaufende Umsetzung (→**40**) das Reagens der Wahl. Das Intermediat **40** wurde dann für die Kupplung mit dem Acylfluorid **6** durch Bis-Desilylierung (*nBuNF*, 78% über zwei Stufen) und selektive Monoallylierung (*nBu₂SnO/Allylbromid*, 93%) vorbereitet (→**41**; Tabelle 1). Nach Aktivierung der Hydroxygruppe von **41** (*nBuLi*, *THF*, -78→0°C) wurde durch Zugabe des Acylfluorids **6** der entsprechende Ester in 99% Ausbeute gebildet, dessen Allylgruppe mit Wilkinson-Katalysator/*DABCO* und *OsO₄*/NMO entfernt wurde (→**42**; 81% Ausbeute). Nun wurde eine TIPS-Gruppe an Ring B angebracht (*TIPSOTf/2,6-Lutidin*, 93%; →**43**). Diese besonderen Schutzgruppen wurden gewählt, da sie zur Erzielung optimaler Ausbeuten bei der Esterbildung und den nachfolgenden Umsetzungen benötigt wurden. Die Einführung der Selengruppe war vor dem Anknüpfen des Evernitrose-Fragments erforderlich, daher wurde die folgende Reaktionssequenz gewählt: Die PMB-Gruppen von **43** wurden durch Reaktion mit *PhSH* und *BF₃·Et₂O* entfernt (83%) und durch Acetatgruppen (*Ac₂O/Et₃N/4-DMAP*, 98%) ersetzt (→**44**). Die Umsetzung des Diacetats **44** mit *nBuNH₂* führte zur selektiven Spaltung der Acetatgruppe an C1, wobei das Lactol **45** erhalten wurde (91%), das durch die Umsetzung mit *CCl₃CN* in Gegenwart von *DBU* in das Trichloracetimidat **46**^[17] umgewandelt wurde. Die Zugabe von *PhSeH*^[18] zu **46** in Gegenwart von *BF₃·Et₂O* lieferte das gewünschte β -Phenylselanylglycosid, wie bei einer Beteiligung der C2-Acetatgruppe zu erwarten war (α : β ca. 1:9, 78% über zwei Stufen). Die Entfernung der TIPS-Gruppe aus diesem Produkt mit *nBuNF* gab das Phenylselanylglycosid **47** mit freier Hydroxygruppe (91% Ausbeute), das nun für die folgende Kupplung ver-



Schema 5. Aufbau des A₁B(A)C-Fragments **2**. a) 1.0 Äquiv. **7**, 1.1 Äquiv. **8**, 1.8 Äquiv. SnCl₂, Molekularsieb (4 Å), CH₂Cl₂/Et₂O/Me₂S (1:1:1), -10 °C, 3 h, 71%; b) ca. 1.0 Äquiv. Raney-Ni (w/w), EtOH/THF (1:1), 90 °C, 8 h; c) 2.2 Äquiv. nBu₄NF, 25 °C, 2 h, 78% über zwei Stufen; d) 1.1 Äquiv. nBu₃SnO, Toluol, 110 °C, 3 h; 1.5 Äquiv. AllylBr, 0.2 Äquiv. nBu₄NI, 25–110 °C, 93%; e) 1.1 Äquiv. nBuLi, THF, -78–0 °C, 1 h; 1.2 Äquiv. **6**, THF, 25 °C, 99%; f) 1.1 Äquiv. DABCO, 0.05 Äquiv. [(Ph₃P)₂RhCl], EtOH/H₂O (10:1), 90 °C, 2 h; 1.1 Äquiv. NMO, 0.05 Äquiv. OsO₄, Me₂CO/H₂O (10:1), 25 °C, 8 h, 81%; g) 1.2 Äquiv. TIPSOTf, 1.5 Äquiv. 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0–25 °C, 1 h, 93%; h) 8.0 Äquiv. PhSH, 4.0 Äquiv. BF₃ · Et₂O, CH₂Cl₂, -30 °C, 2 h, 83%; i) 2.5 Äquiv. Ac₂O, 4.0 Äquiv. Et₃N, 0.2 Äquiv. 4-DMAP, CH₂Cl₂, 0–25 °C, 1 h, 98%; j) 1.3 Äquiv. nBuNH₂, THF, 25 °C, 5 h, 91%; k) 5.0 Äquiv. CCl₃CN, 0.05 Äquiv. DBU, CH₂Cl₂, 0 °C, 0.5 h; l) ca. 2.0 Äquiv. PhSeH, 0.2 Äquiv. BF₃ · Et₂O, CH₂Cl₂, -78–0 °C, 1 h, 78% über zwei Stufen (α:β ca. 1:9); m) 1.2 Äquiv. nBu₄NF, THF, 25 °C, 1 h, 91%; n) 2.0 Äquiv. **9**, 1.2 Äquiv. SnCl₂, CH₂Cl₂/Et₂O (1:1), 0–25 °C, 1 h, 80%; o) 0.3 Äquiv. NaOH, MeOH, 25 °C, 1 h, 91%; p) 1.5 Äquiv. DAST, CH₂Cl₂, 0 °C, 20 min, 90% (α:β ca. 8:1). – DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan; DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; 4-DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

wendet werden konnte. Tatsächlich erfolgte die Verknüpfung des Evernitrose-Fragments **9** mit der A₁BC-Kette **47** glatt in Gegenwart von SnCl₂ unter Bildung der gewünschten Verbindung **48** (80 %), in der die Orientierung der neugebildeten glycosidischen Bindung (A → B, α-Anomer) vollständig durch den anomeren Effekt bestimmt wurde.

Abschließend führte die basische Hydrolyse (NaOH/MeOH) der Acetatgruppe von **48** zur C2-Hydroxyverbindung **49** (91 % Ausbeute), deren Behandlung mit DAST das

angestrebte 2-Phenylselanylglycosylfluorid **2** in ausgezeichneter Ausbeute und unter Inversion der Konfiguration an C2 des Rings C lieferte (ca. 8:1-Gemisch der α- und β-Fluorid-Anomere).^[19] In der folgenden Zuschrift^[7] beschreiben wir den Aufbau des für die Totalsynthese benötigten FGHA₂-Fragments von Everninomicin 13,384-1 **1**.

Eingegangen am 6. August 1999 [Z13841]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3334–3339

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische und spektroskopische Daten von **41**, **42** und **49**.

41: $R_f = 0.25$ (Kieselgel, 70proz. Et₂O in Hexanen); $\alpha_D^{22} = -23.4$ ($c = 0.80$, CHCl₃); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3387, 2955, 2908, 2861, 1608, 1584, 1455, 1355, 1302, 1249, 1173, 1091, 1044, 926, 814, 732 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.41 - 7.24$ (m, 7H, ArH), 7.17 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, PMB), 6.88 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, PMB), 6.79 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, PMB), 5.90 (dd, $J = 17.0, 10.5, 6.0, 5.5 \text{ Hz}$, 1H, OCH₂CHCH₂), 5.28 (dd, $J = 17.0, 1.5 \text{ Hz}$, 1H, OCH₂CHCH₂), 5.19 (dd, $J = 10.5, 1.0 \text{ Hz}$, 1H, OCH₂CHCH₂), 4.92 und 4.83 (AB, $J = 11.0 \text{ Hz}$, 2H, CH₂Ar), 4.88 und 4.59 (AB, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 2H, CH₂Ar), 4.81 und 4.61 (AB, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 2H, CH₂Ar), 4.70 (dd, $J = 9.5, 2.0 \text{ Hz}$, 1H, B-1), 4.47 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H, C-1), 4.11 (dd, $J = 12.5, 5.5 \text{ Hz}$, 1H, OCH₂CHCH₂), 3.94 (dd, $J = 12.5, 6.0 \text{ Hz}$, 1H, OCH₂CHCH₂), 3.80 (s, 3H, OMe (PMB)), 3.77 (s, 3H, OMe (PMB)), 3.54 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H, C-3), 3.44 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H, C-2), 3.41–3.35 (m, 2H, C-4, C-5), 3.30–3.22 (m, 1H, B-3), 3.21–3.10 (m, 2H, B-4, B-5), 2.64 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H, OH), 2.30 (ddd, $J = 12.5, 4.5, 2.0 \text{ Hz}$, 1H, B-2), 1.46 (td, $J = 12.5, 9.5 \text{ Hz}$, 1H, B-2), 1.35 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 3H, C-6), 1.24 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 3H, B-6); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 159.2, 159.0, 138.9, 134.5, 130.5, 130.0, 129.7, 129.7, 129.5, 129.5, 129.4, 128.1, 127.5, 127.2, 117.3, 113.7, 113.5, 102.1, 100.0, 94.8, 83.1, 82.0, 81.8, 81.6, 80.4, 79.4, 78.5, 75.4, 75.2, 71.8, 70.8, 69.8, 55.1, 36.2, 18.0, 17.8; HR-MS (FAB): ber. für C₃₈H₄₈O₁₀Cs [M+Cs⁺]: 797.3202, gef.: 797.2287.$

42: $R_f = 0.24$ (Kieselgel, 70proz. Et₂O in Hexanen); $\alpha_D^{22} = +12.0$ ($c = 0.20$, CHCl₃); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3425, 2931, 2884, 1731, 1614, 1544, 1138, 1326, 1302, 1249, 1120, 1073, 938, 820, 749 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.57$ (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H, ArH), 7.43–7.28 (m, 10H, ArH), 7.16 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H, PMB), 6.88 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H, PMB), 6.79 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H, PMB), 5.03 (br.s, 2H, CH₂Ar (A₁)), 4.93 und 4.83 (AB, $J = 10.9 \text{ Hz}$, 2H, CH₂Ar), 4.88 und 4.59 (AB, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 2H, CH₂Ar), 4.81 und 4.59 (AB, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 2H, CH₂Ar), 4.78 (t, $J = 9.4 \text{ Hz}$, 1H, B-4), 4.74 (dd, $J = 9.7, 1.8 \text{ Hz}$, 1H, B-1), 4.47 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, C-1), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.85–3.72 (m, 1H, B-3), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.55 (br.t, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H, C-3), 3.43 (dd, $J = 9.0, 7.9 \text{ Hz}$, 1H, C-2), 3.41–3.36 (m, 2H, C-4, C-5), 3.33 (dq, $J = 9.4, 6.2 \text{ Hz}$, 1H, B-5), 2.66 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1H, OH), 2.36 (s, 3H, Me (A₁)), 2.40–2.30 (m, 1H, B-2), 1.72 (td, $J = 12.2, 9.7 \text{ Hz}$, 1H, B-2), 1.35 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 3H, C-6), 1.23 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 3H, B-6); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.4, 159.3, 159.1, 153.0, 151.8, 139.0, 138.9, 133.2, 130.5, 130.1, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.2, 128.5, 128.2, 127.5, 127.3, 126.4, 125.5, 121.4, 113.8, 113.6, 102.2, 100.3, 84.2, 82.9, 81.9, 79.5, 75.3, 74.9, 74.5, 70.9, 70.8, 69.8, 69.6, 65.8, 62.4, 55.2, 39.3, 34.2, 30.3, 29.5, 21.1, 18.0, 17.6, 17.4, 15.2; HR-MS (FAB): ber. für C₅₁H₅₆Cl₂O₁₃Na [M+Na⁺]: 969.2995, gef.: 969.2998.$

49: $R_f = 0.20$ (Kieselgel, 50proz. Et₂O in Hexanen); $\alpha_D^{22} = -36.1$ ($c = 0.40$, CHCl₃); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3476, 2939, 1732, 1542, 1453, 1391, 1251, 1128, 1032, 911, 736 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.64$ (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H, ArH), 7.57 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H, ArH), 7.45–7.27 (m, 11H, ArH), 5.06 und 5.03 (AB, $J = 10.2 \text{ Hz}$, 2H, CH₂Ar), 4.98 und 4.83 (AB, $J = 11.3 \text{ Hz}$, 2H, CH₂Ar), 4.94 (br. dd, $J = 5.0, 1.8 \text{ Hz}$, 1H, A-1), 4.89 (t, $J = 9.4 \text{ Hz}$, 1H, B-4), 4.72 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H, C-1), 4.67 (dd, $J = 9.7, 1.8 \text{ Hz}$, 1H, B-1), 3.89–3.83 (m, 1H, B-3), 3.86 (s, 3H, OMe (A)), 3.65 (d, $J = 9.4 \text{ Hz}$, 1H, A-4), 3.53–3.32 (m, 6H, A-5, B-5, C-2, C-3, C-4, C-5), 3.36 (s, 3H, OMe (A₁)), 2.49 (br.s, 1H, OH), 2.46 (dd, $J = 13.8, 5.0 \text{ Hz}$, 1H, A-2), 2.39 (s, 3H, Me (A₁)), 2.29 (ddd, $J = 12.9, 5.1, 1.8 \text{ Hz}$, 1H, B-2), 2.02 (dd, $J = 13.8, 1.8 \text{ Hz}$, 1H, A-2), 1.72–1.65 (m, 1H, B-2), 1.68 (s, 3H, Me (A-3)), 1.34 (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 3H, B-6 oder C-6), 1.33 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 3H, B-6 oder C-6), 0.84 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 3H, A-6); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 165.5, 153.2, 153.1, 138.7, 135.8, 135.1, 134.7, 129.0, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 127.6, 127.5, 126.3, 125.9, 125.4, 99.7, 99.0, 92.4, 89.9, 84.3, 84.2, 83.0, 81.7, 76.7, 76.1, 75.0, 74.9, 73.1, 72.3, 71.0, 66.2, 61.9, 90.7, 40.0, 36.4, 31.5, 30.2, 22.6, 19.3, 18.3, 18.2, 18.0, 17.6, 14.1; HR-MS (FAB): ber. für C₄₉H₅₇Cl₂NO₁₄SeCs [M+Cs⁺]: 1166.1378, gef.: 1166.1319.$

Stichwörter: Antibiotika • Everninomicin • Glycosylierungen • Kohlenhydrate • Totalsynthesen

[1] Für eine Übersicht zur Chemie und Biologie von Vancomycin und anderen Glycopeptid-Antibiotika siehe: K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2230–2287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096–2152; siehe auch: D. H.

Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1264–1286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1172–1193.

- [2] a) A. K. Ganguly, B. Pramanik, T. C. Chan, O. Sarre, Y.-T. Liu, J. Morton, V. M. Girijavallabhan, *Heterocycles* **1989**, *28*, 83–88; b) A. K. Ganguly in *Topics in Antibiotic Chemistry*, Vol. 2, Part B (Hrsg.: P. G. Sammes), Wiley, New York, **1978**, S. 61–96; c) A. K. Ganguly, V. M. Girijavallabhan, O. Sarre (Schering Plough), WO 87/02366, **1987**; d) P. Mahesh, V. P. Gullo, H. Roberta, D. Loebenberg, J. B. Morton, G. H. Miller, H. Y. Kwon (Schering Plough), EP 0538011A1, **1992**; e) A. K. Ganguly, J. L. McCormick, L. Jinping, A. K. Saksena, P. R. Das, R. Pradip, T. M. Chan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1209–1214.
- [3] D. E. Wright, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1207–1237.
- [4] a) J. A. Maertens, *Curr. Opin. Anti-Infect. Invest. Drugs* **1999**, *1*, 49–56; b) J. A. Maertens, *Drugs* **1999**, *2*, 446–453.
- [5] a) A. K. Ganguly, J. L. McCormick, T. M. Chan, A. K. Saksena, P. R. Das, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7989–7991; b) T. M. Chan, R. M. Osterman, J. B. Morton, A. K. Ganguly, *Magn. Reson. Chem.* **1997**, *35*, 529–532.
- [6] Untersuchungen zur Synthese von Orthosomicin-Antibiotika: a) P. Juetten, C. Zagar, H. D. Scharf, *Recent Prog. Chem. Synth. Antibiot. Relat. Microb. Prod.* **1993**, *475*–549, zit. Lit.; b) P. Juetten, H. D. Scharf, G. Raabe, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7144–7149; c) M. Trumtel, P. Tavecchia, A. Veyrières, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 257–275.
- [7] K. C. Nicolaou, R. M. Rodríguez, K. C. Fylaktakidou, H. Suzuki, H. J. Mitchell, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3529–3534; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3340–3345.
- [8] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, R. M. Rodríguez, K. C. Fylaktakidou, H. Suzuki, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3535–3540; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3345–3350.
- [9] K. C. Nicolaou, T. Ladduwahetty, J. L. Randall, A. Chucholowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2466–2467.
- [10] 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.
- [11] a) W. Rosenbrook, Jr., D. A. Riley, P. A. Lartey, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3–4; b) G. H. Posner, S. R. Haines, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5–8; c) T. Mukaiyama, Y. Murai, S. Shoda, *Chem. Lett.* **1981**, 431–433.
- [12] K. C. Nicolaou, R. M. Rodríguez, H. J. Mitchell, F. L. van Delft, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1975–1977; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1874–1876.
- [13] A. Y. Chemyak, K. V. Antonov, N. K. Kochetkov, *Biorg. Khim.* **1989**, *15*, 1113–1127.
- [14] Für eine Übersicht zur Chemie von zinnhaltigen Zwischenstufen in der Kohlenhydratchemie siehe: T. B. Grindley, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1998**, *53*, 16–142.
- [15] S. Czernecki, K. Vijayakumaran, G. Ville, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5472–5474.
- [16] L. A. Carpino, A. El-Faham, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5401–5402.
- [17] R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 763–765; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 731–733.
- [18] S. Mehta, B. M. Pinto, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3269–3276.
- [19] Für alle neuen Verbindungen wurden zufriedenstellende spektroskopische Daten und exakte Molekülmassen erhalten.