

Totalsynthese von Everninomicin 13,384-1 – Teil 2: Synthese des FGHA₂-Fragments**

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

In der vorangegangenen Zuschrift^[1] beschrieben wir den Aufbau des A₁B(A)C-Fragments von Everninomicin 13,384-1

1. Hier berichten wir über die Synthese des FGHA₂-Fragments **2** dieses Zielmoleküls (Abbildung 1). Die Neuartigkeit des Oligosaccharidfragments **2**, das eine 1 → 1'-Disaccharideinheit, eine hochempfindliche Orthoestergruppe und eine trans-Methylenacetaleinheit als Syntheseherausforderungen enthält, zwang uns zur Anwendung einer recht linearen, aber trotzdem effizienten Strategie.

Abbildung 1 zeigt unser Retrosyntheseschema, auf dem unsere erfolgreiche Strategie zur Herstellung von Verbindung

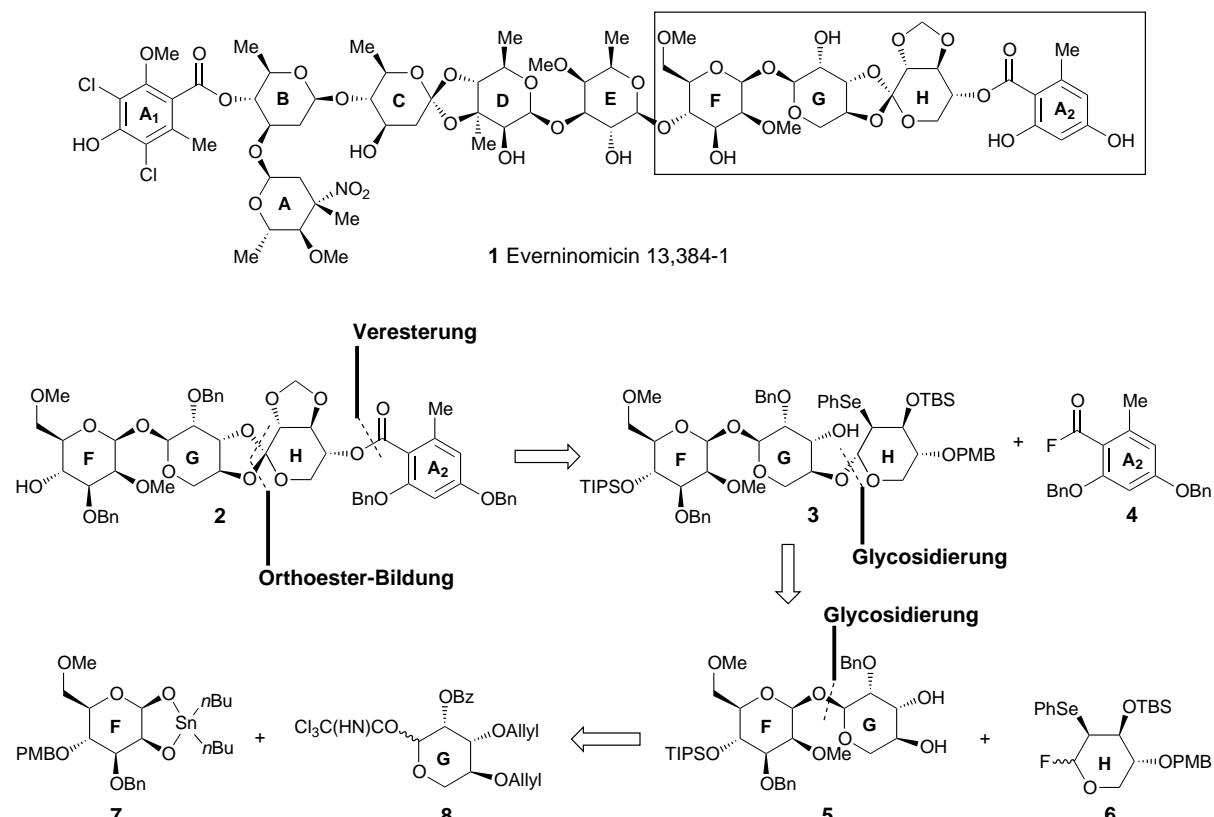


Abbildung 1. Retrosynthetische Analyse des FGHA₂-Fragments **2**. – Bn = Benzyl; Bz = Benzoyl; PMB = *p*-Methoxybenzyl; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl; TIPS = Triisopropylsilyl.

[*] Prof. K. C. Nicolaou, Dr. R. M. Rodríguez, Dr. K. C. Fylaktakidou, Dr. H. Suzuki, H. J. Mitchell
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.) sowie von den Firmen Schering Plough, Pfizer, Glaxo-Wellcome, Merck, Hoffmann-La Roche, DuPont und Abbott Laboratories gefördert.

2 als Zwischenziel aufbaute. So führte die Spaltung der Ester- und Orthoesterbindungen in **2** zu den Fragmenten **3** und **4**. Die weitere Zerlegung von **3** an der gekennzeichneten glycosidischen Bindung führte zum Diol **5** und zum 2-Phenylselenylglycosylfluorid **6** als potentielle Vorstufen. Eine geplante Selen-unterstützte Kupplung von **5** und **6**, von deren Stereoselektivität der Erfolg dieses Vorgehens abhing, sollte regio- und stereoselektiv das Trisaccharid **3** liefern, das für eine Orthoester-Bildung nach Sinaý^[2] geeignet wäre (siehe Abbildungen 2 und 3). Die weitere Zerlegung von **5** führte zum Zinnacetal **7** und zum Trichloracetimidat **8** als Ausgangsbauusteine für dieses Disaccharid. Der stereoselektive Aufbau der 1 → 1'-Disaccharidbrücke von **5** aus **7** und **8** war durch unsere früheren Untersuchungen an Modellverbindungen gesichert, die in einer effizienten neuen Methode^[3] für das Erreichen dieses Ziels gipfelten.

Der Aufbau der einzelnen Bausteine wird in Schema 1–4 vorgestellt. Der Baustein F **7** wurde aus dem gut zugänglichen Phenylsulfanylglycosid **9**^[4] synthetisiert (Schema 1). Die selektive Silylierung der primären Hydroxygruppe von **9**

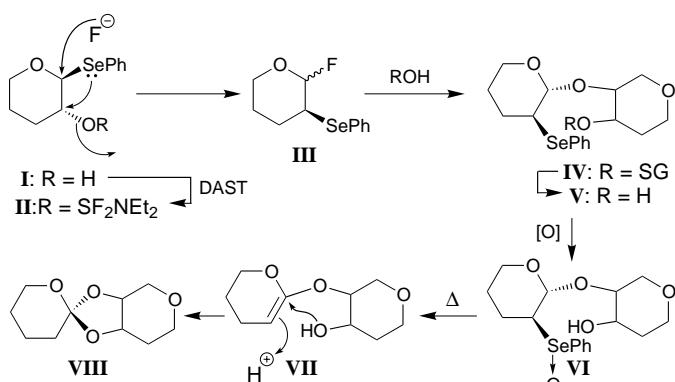
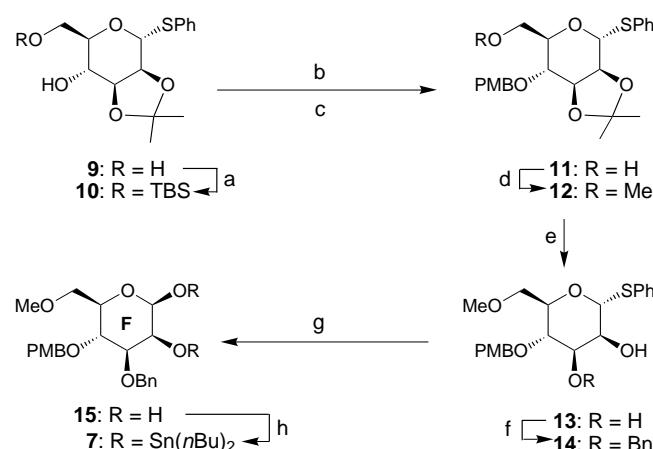


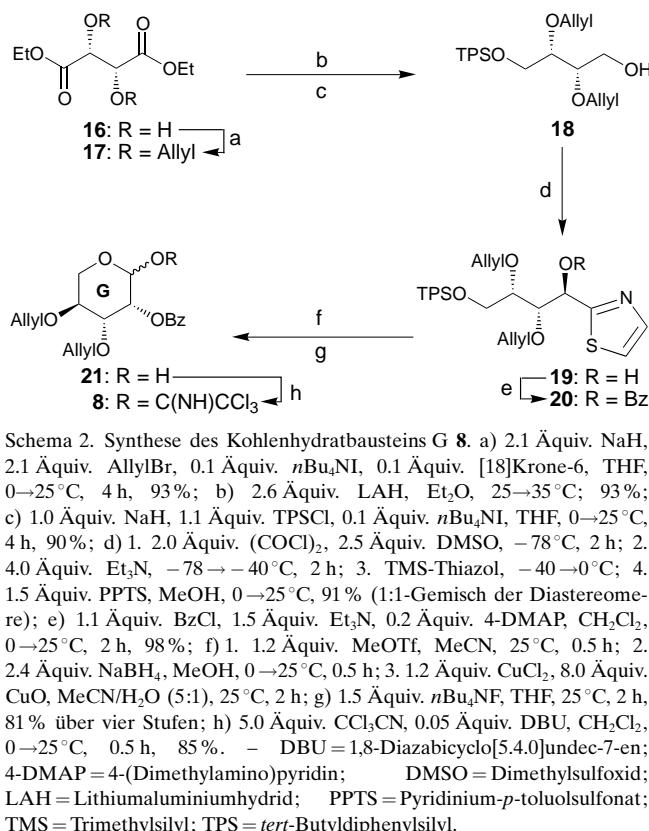
Abbildung 2. Orthoester-Bildung über die 1,2-Wanderung einer Phenylselanylgruppe, Glycosidierung (**I**→**II**→**III**→**IV**)^[10] und Ringschluß nach syn-Eliminierung (**V**→**VI**→**VII**→**VIII**).^[2] – DAST=Diethylaminoschwefeltrifluorid; [O]=Oxidationsmittel; SG=Schutzgruppe.



Schema 1. Synthese des Kohlenhydratbausteins F 7. a) 1.2 Äquiv. TBSOTf, 1.5 Äquiv. 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0→25°C, 1 h, 97%; b) 1.1 Äquiv. NaH, 1.3 Äquiv. PMBCl, 0.2 Äquiv. nBu₄NI, DMF, 0→25°C, 4 h, 95%; c) 1.2 Äquiv. nBu₄NF, THF, 25°C, 1 h, 95%; d) 1.1 Äquiv. NaH, 1.3 Äquiv. MeI, DMF, 0→25°C, 1 h, 95%; e) 0.2 Äquiv. TsOH, 2.5 Äquiv. (CH₃OH)₂, MeOH, 25°C, 5 h, 85%; f) 1.1 Äquiv. nBu₂SnO, Toluol, 110°C, 3 h; 1.5 Äquiv. BnBr, 0.2 Äquiv. nBu₄NI, 25→110°C, 5 h, 89%; g) 1.5 Äquiv. NBS, Me₂CO/H₂O (10:1), 0→25°C, 2 h, 97%; h) 1.1 Äquiv. nBu₂SnO, MeOH, 90°C, 3 h, 100%. – NBS=N-Bromsuccinimid; Tf=Trifluormethansulfonyl; THF=Tetrahydrofuran; Ts=p-Toluolsulfonyl.

(TBSOTf/2,6-Lutidin, 97 % Ausbeute) lieferte den Silylether **9**, der mit NaH/PMBCl/nBu₄NI (95 % Ausbeute) und nBu₄NF (95 % Ausbeute) zum primären Alkohol **11** umgesetzt wurde. Die Methylierung von **11** (NaH/MeI) lieferte dann die Methoxyverbindung **12** in 95 % Ausbeute. Eine saure Methanolysen (TsOH/MeOH) der Acetonidgruppe von **12** führte zum Diol **13** (85 % Ausbeute), das an C3 mit der Zinnacetal-Methode^[5] selektiv benzyliert wurde (nBu₂SnO, BnBr/nBu₄-NI, 89%; →**14**). Die Entfernung der Phenylsulfanylgruppe aus **14** durch Umsetzung mit NBS/H₂O lieferte das Lactol **15** (97 % Ausbeute), das mit nBu₂SnO in MeOH unter Rückfluß in das gewünschte Zinnacetal überführt wurde (100 % Ausbeute).

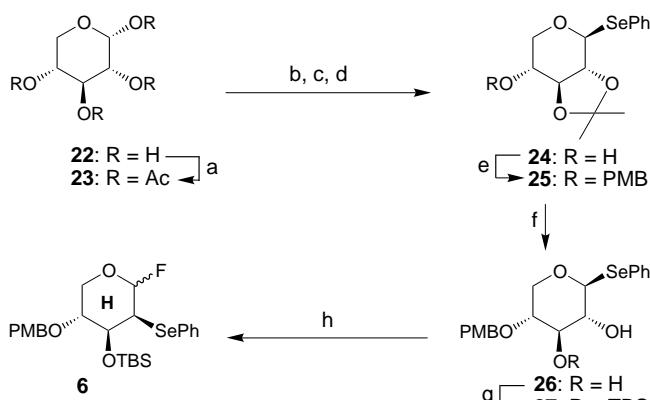
Schema 2 faßt die Synthese des Trichloracetimidats von Ring G **8** aus Diethyl-L-tartrat **16** zusammen. Die Bisallylierung von **16** wurde durch Umsetzen mit NaH/Allylbromid



Schema 2. Synthese des Kohlenhydratbausteins G **8**. a) 2.1 Äquiv. NaH, 2.1 Äquiv. AllylBr, 0.1 Äquiv. nBu₄NI, 0.1 Äquiv. [18]Krone-6, THF, 0→25°C, 4 h, 93%; b) 2.6 Äquiv. LAH, Et₂O, 25→35°C, 93%; c) 1.0 Äquiv. NaH, 1.1 Äquiv. TPSCl, 0.1 Äquiv. nBu₄NI, THF, 0→25°C, 4 h, 90%; d) 1. 2.0 Äquiv. (COCl)₂, 2.5 Äquiv. DMSO, -78°C, 2 h; 2. 4.0 Äquiv. Et₃N, -78→-40°C, 2 h; 3. TMS-Thiazol, -40→0°C; 4. 1.5 Äquiv. PPTS, MeOH, 0→25°C, 91% (1:1-Gemisch der Diastereomere); e) 1.1 Äquiv. BzCl, 1.5 Äquiv. Et₃N, 0.2 Äquiv. 4-DMAP, CH₂Cl₂, 0→25°C, 2 h, 98%; f) 1. 1.2 Äquiv. MeOTf, MeCN, 25°C, 0.5 h; 2. 2.4 Äquiv. NaBH₄, MeOH, 0→25°C, 0.5 h; 3. 1.2 Äquiv. CuCl₂, 8.0 Äquiv. CuO, MeCN/H₂O (5:1), 25°C, 2 h; g) 1.5 Äquiv. nBu₄NF, THF, 25°C, 2 h, 81 % über vier Stufen; h) 5.0 Äquiv. CCl₃CN, 0.05 Äquiv. DBU, CH₂Cl₂, 0→25°C, 0.5 h, 85 %. – DBU=1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; 4-DMAP=4-(Dimethylamino)pyridin; DMSO=Dimethylsulfoxid; LAH=Lithiumaluminiumhydrid; PPTS=Pyridinium-p-tolulsulfonat; TMS=Trimethylsilyl; TPS=tert-Butyldiphenylsilyl.

erreicht (→**17**, 93 % Ausbeute). Die Reduktion beider Estergruppen von **17** mit LAH in Diethylether unter Rückfluß gefolgt von einer Monosilylierung (NaH/TPSCl) lieferte den Hydroxysilylether **18** in 90 % Ausbeute. Eine Swern-Oxidation [(COCl)₂/DMSO, Et₃N]^[6] von **18** führte zum entsprechenden Aldehyd, aus dem nach der Methode von Dondoni^[7] mit TMS-Thiazol nach saurer Aufarbeitung (PPTS/MeOH) die Verbindung **19** mit homologisierter Kette gebildet wurde (91 % Ausbeute, ca. 1:1-Verhältnis der epimeren Alkohole). Hierbei ist interessant, daß wir bei Verwendung des Acetonid-Gegenstücks des aus **18** erhaltenen Aldehyds ein Verhältnis von mehr als 10:1 zugunsten des gewünschten Alkohols in der Dondoni-Reaktion erhielten. Dennoch führten Schwierigkeiten bei den folgenden Manipulationen an den Schutzgruppen zur Anwendung der oben beschriebenen, weniger selektiven Sequenz, deren Effizienz durch Wiederverwendung des nicht gewünschten Isomers (Oxidation/Reduktion) erhöht wurde. Die Benzoylierung des chromatographisch reinen Alkohols **19** (BzCl/Et₃N/4-DMAP, 98 % Ausbeute), Abspaltung der Thiazolgruppe (MeOTf; NaBH₄; CuO; Eintopfreaktion)^[7] und Desilylierung (nBu₄NF) führten über das Benzoat **20** zum Lactol **21** (81 % Gesamtausbeute). Schließlich wurde die Bildung des Trichloracetimidats **8**^[8] leicht durch Umsetzung mit CCl₃CN in Gegenwart von DBU erreicht (85 % Ausbeute).

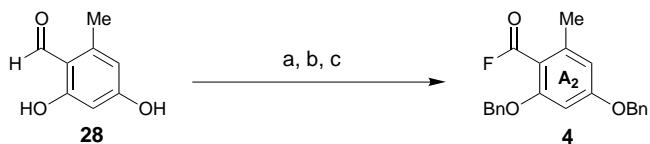
Schema 3 stellt die Synthese von Ring H in Form des 2-Phenylselanylglucosylfluorids **6** ausgehend von D-Xylose **22** vor. Die Peracetylierung von **22** (Ac₂O/Et₃N/4-DMAP, 98 % Ausbeute) und anschließende Umsetzung mit PhSeH/BF₃·Et₂O^[9] führte zu einem Gemisch von α- und β-Glycosiden (α:β ca. 1:5, 93 % Ausbeute). Mit dem gewünschten β-Glycosid



Schema 3. Synthese des Kohlenhydratbausteins H 6. a) 5.0 Äquiv. Ac₂O, 8.0 Äquiv. Et₃N, 0.2 Äquiv. 4-DMAP, CH₂Cl₂, 0–25 °C, 2 h, 98%; b) ca. 2.0 Äquiv. PhSeH, 0.2 Äquiv. BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, 0–25 °C, 4 h, 93% (α/β ca. 1:5); c) 0.3 Äquiv. K₂CO₃, MeOH, 25 °C, 5 h; d) 1.5 Äquiv. CH₃(CH₃O)C=CH₂, 0.2 Äquiv. TFA, DMF, 45 °C, 3 h, 74% über zwei Stufen; e) 1.1 Äquiv. NaH, 1.3 Äquiv. PMBCl, 0.2 Äquiv. nBu₄NI, DMF, 0–25 °C, 2 h, 95%; f) 0.2 Äquiv. PPTS, MeOH, 0–25 °C, 2 h, 96%; g) 1.1 Äquiv. TBSOTf, 1.5 Äquiv. 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0–25 °C, 0.5 h, 91%; h) 1.5 Äquiv. DAST, CH₂Cl₂, 0 °C, 20 min, 100%. – DMF = Dimethylformamid; TFA = Trifluoressigsäure.

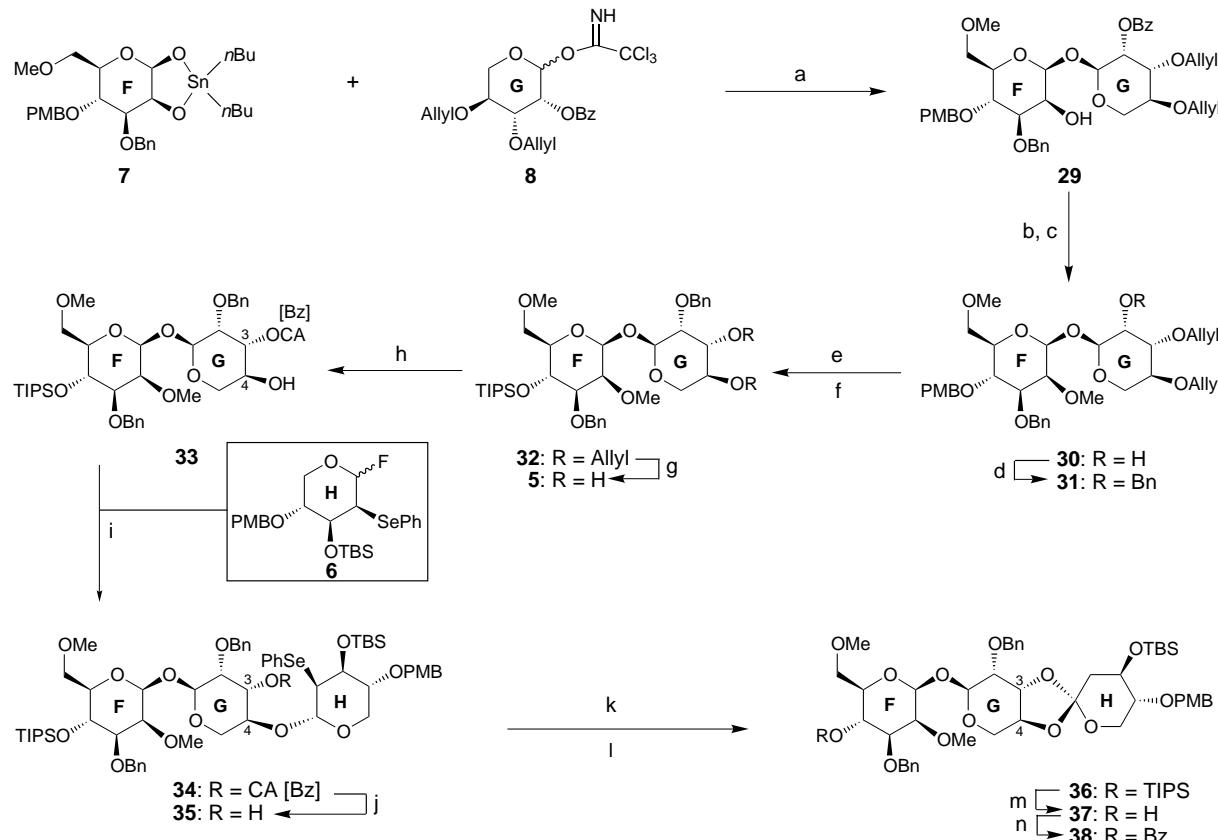
wurde eine basische Methanolyse durchgeführt (K₂CO₃/MeOH) und das erhaltene Triol mit CH₃(CH₃O)C=CH₂/TFA umgesetzt, wobei bevorzugt das 2,3-Acetonid 24 erhalten wurde (74 % Ausbeute über zwei Stufen). Die verbliebene Hydroxygruppe von 24 wurde dann als PMB-Ether geschützt (NaH/PMBCl/nBu₄NI, 95 % Ausbeute) und das Acetonid unter sauren Bedingungen (PPTS/MeOH) unter Bildung des Diols 26 geöffnet (96 % Ausbeute). Die nächste Aufgabe bestand im Schutz der C3-Hydroxygruppe, was durch Umsetzen von 26 mit TBSOTf/2,6-Lutidin in THF bei –78 °C erreicht wurde (–27, 91 % Ausbeute). Es sei hier die interessante Beobachtung angemerkt, daß das gleiche Silylierungsmittel in CH₂Cl₂ anstelle von THF zum C2-geschützten Derivat führte (96 % Ausbeute); eine Erklärung hierfür muß noch gefunden werden. Nachdem nun alles für die 1,2-Wanderung^[10] vorbereitet war, wurde das angestrebte 2-Phenylselanylglycosylfluorid 6 durch einfache Umsetzung von 27 mit DAST (100 % Ausbeute) gebildet. Dieses Vorgehen ist eine neue Reaktion^[11] in der Kohlenhydratchemie und spielte für den Erfolg dieser Totalsynthese eine ganz wesentliche Rolle.

Der Aufbau des Arenfragments A₂ 4 wird in Schema 4 ausgeführt. So lieferten die Benzylierung von 28^[1] (K₂CO₃/BnBr, 92 % Ausbeute), Oxidation (NaClO₂, 80 % Ausbeute) und Fluorierung der so erhaltenen Carbonsäure ((Me₂N)₂CF⁺PF₆[−], 80 % Ausbeute)^[12] das gewünschte Acylfluorid 4 in hoher Gesamtausbeute.



Schema 4. Synthese des Arenfragments A₂ 4. a) 2.5 Äquiv. BnBr, 4.0 Äquiv. K₂CO₃, Me₂CO, 70 °C, 92%; b) 2.4 Äquiv. NaClO₂, 2.5 Äquiv. NaH₂PO₄, DMSO, 0 °C, 12 h, 80%; c) 1.5 Äquiv. (Me₂N)₂CF⁺PF₆[−], 2.0 Äquiv. iPr₂NEt, CH₂Cl₂, 0–25 °C, 2 h, 80%.

Die Verknüpfung der Bausteine 4–8 zur Zwischenstufe 2 wird in Schema 5 und 6 vorgestellt. Die erste Aufgabe war der stereoselektive Aufbau der 1→1'-Trehalose-artigen Verknüpfung zwischen den Ringen F und G; dieses Problem lösten wir mit unserer kürzlich entwickelten Methode zur Synthese von 1→1'-Disacchariden. So verlief die Kupplung des Zinnacetals 7 mit dem Trichloracetimidat 8 glatt unter Katalyse durch TMSOTf in CH₂Cl₂ und führte nach PPTS-induzierter Spaltung des intermEDIären TMS-Ethers zum Disaccharid 29 in 74 % Gesamtausbeute (Schema 5). Wie wir aufgrund unserer früheren Befunde erwarteten,^[3] wurde die 1→1'-Disaccharidbrücke unter vollständiger stereochemischer Kontrolle gebildet und lieferte 29 als einziges Isomer. Die freie Hydroxygruppe von 29 wurde methyliert (NaH/MeI, 87 % Ausbeute), und die Benzoylgruppe an C2 von Ring G, die bei der Steuerung des stereochemischen Verlaufs der Glycosidierungsreaktion eine wesentliche Rolle gespielt hatte, wurde durch Behandeln mit NaOH in MeOH entfernt, wobei der Alkohol 30 in 95 % Ausbeute entstand. Aus strategischen Gründen wurde die freie Hydroxygruppe von 30 als Benzylether geschützt (NaH/BnBr/nBu₄NI, 90 % Ausbeute; →31). Der PMB-Rest von Ring F wurde durch eine TIPS-Gruppe unter Bildung von 32 ersetzt (DDQ, 91 % Ausbeute; TIP-SOTf/2,6-Lutidin), 97 % Ausbeute). Die Entfernung der Allylschutzgruppen aus 32 erforderte zunächst den Einsatz von Wilkinson-Katalysator und DABCO, gefolgt von einer OsO₄/NMO-Spaltung der so erhaltenen Enolether, wodurch 5 in 81 % Gesamtausbeute erhalten wurde. Obwohl keine selektive Unterscheidung der beiden Hydroxygruppen von 5 – noch nicht einmal mit der Zinnacetal-Methode,^[5] die zum Hydroxychloracetat 33 (nBu₂SnO/CACl, 97%) und seinem Regioisomer führt (ca. 1:1-Verhältnis) –, möglich war, konnte ein effizienter Weg zur nächsten Stufe gesichert werden. Während also das abgebildete Regioisomer 33 direkt als Kohlenhydratacceptor in der Glycosidierungsreaktion mit dem Glycosylfluorid 6 (SnCl₂, Et₂O) eingesetzt wurde, erforderte das andere Regioisomer vor dem Einführen in die Reaktionssequenz noch einige Vorarbeiten. Hierfür wurde das C4-Regioisomer von 33 benzoiliert (BzCl/Et₃N/4-DMAP, 94 % Ausbeute) und die Chloracetylgruppe entfernt (Et₃N/MeOH (1:3), 90 % Ausbeute), was zum C3-Benzoatanalogon von 33 führte, mit dem dann die gleiche Kupplungsprozedur wie mit 6 durchgeführt wurde, wobei das Benzoatanalogon des Trisaccharids 34 erhalten wurde (90 % Ausbeute). Die Spaltung der Estergruppe von 34 (oder seinem Benzoatanalogon) mit K₂CO₃ in MeOH führte zum Alkohol 35 in 98 % Ausbeute (Tabelle 1), der nun für eine Orthoester-Bildung nach Sinaÿ^[2] vorbereitet war. Nachdem sie bereits beim Aufbau der glycosidischen Bindung zwischen den Ringen G und H unterstützend gewirkt hatte, wurde die 2-Phenylselanylgruppe nun dazu verwendet, die Bildung der zweiten C-O-Bindung zwischen diesen beiden Ringen vorzubereiten. Um die Konfiguration an der erwünschten Orthoester-Verknüpfung zwischen den Ringen G und H sicherzustellen, mußten wir uns auf den anomeren Effekt^[13] verlassen, der in der gewählten Sequenz zur Bildung der beiden C-O-Bindungen maximiert wird (siehe Abbildung 3). Ausgedehnte Modelluntersuchungen demonstrierten, daß das gewünschte Orthoester-Stereoisomer nur dann erhalten werden kann, wenn



Schema 5. Aufbau des FGH-Fragments 38. a) 1.0.3 Äquiv. TMSOTf, CH_2Cl_2 , 0–25°C, 8 h; 2. 0.3 Äquiv. PPTS, MeOH, 25°C, 1 h, 74 % über zwei Stufen; b) 1.1 Äquiv. NaH, 1.3 Äquiv. MeI, DMF, 0–25°C, 1 h, 87%; c) 0.3 Äquiv. NaOH, MeOH, 25°C, 1 h, 95%; d) 1.1 Äquiv. NaH, 1.3 Äquiv. BnBr , 0.2 Äquiv. $n\text{Bu}_4\text{NI}$, DMF, 0–25°C, 4 h, 90%; e) 1.5 Äquiv. DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (10:1), 0–25°C, 1 h, 91%; f) 1.2 Äquiv. TIPSOTf, 1.5 Äquiv. 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 0–25°C, 1 h, 97%; g) 1.2 Äquiv. DABCO, 0.1 Äquiv. $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}]$, EtOH/ H_2O (10:1), 90°C, 2 h; 2. 2.2 Äquiv. NMO, 0.05 Äquiv. OsO_4 , $\text{Me}_2\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$ (10:1), 25°C, 8 h, 81%; h) 1.1 Äquiv. $n\text{Bu}_4\text{SnO}$, Toluol, 110°C, 3 h; 1.5 Äquiv. CaCl_2 , 0–25°C, 1 h, 97% (1:1-Gemisch der Regioisomere); i) 2.0 Äquiv. 6, 1.8 Äquiv. SnCl_2 , 0–25°C, Et_2O , 3 h, 92%; j) 0.2 Äquiv. K_2CO_3 , MeOH, 25°C, 1 h, 98%; k) 10.0 Äquiv. NaIO_4 , 8.0 Äquiv. NaHCO_3 , MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (3:2:1), 25°C, 2 h; l) Vinylacetat/Toluol/Diisopropylamin (2:2:1), verschlossenes Gefäß, 140°C, 16 h, 81%; m) 1.1 Äquiv. $n\text{Bu}_4\text{NF}$, THF, 0°C, 2 h, 95%; n) 1.2 Äquiv. BzCl , 1.8 Äquiv. Et_3N , 0.2 Äquiv. 4-DMAP, CH_2Cl_2 , 0–25°C, 2 h, 97%. – CA = Chloracetyl; DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan; DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon; NMO = *N*-Methylmorpholin-N-oxid.

zuerst der H-Ring an das C4-Sauerstoffatom von Ring G angeknüpft wird und erst dann die zweite Sauerstoffbrücke (an C3) aufgebaut wird, statt es in der umgekehrten Reihenfolge zu versuchen (was zur entgegengesetzten Konfiguration an der Orthoester-Verknüpfung führte, siehe Abbildung 3). So bewirkte die Oxidation der Phenylselanylgruppe mit NaIO_4 gefolgt vom Erhitzen des rohen Selenoxids in einem Vinylacetat/Toluol/Diisopropylamin-Gemisch (2:2:1) in einem verschlossenen Gefäß auf 140°C die sequentielle *syn*-Eliminierung zur Bildung des gewünschten Anomers und zum Ringschluss,^[2] wodurch der Orthoester 36 in 81 % Ausbeute und mit einer Diastereoselektivität von ca. 8:1 erhalten wurde. Die Konfiguration an der Orthoester-Verknüpfung bei diesen Verbindungen wurde NMR-spektroskopisch und über die Korrelation mit einer röntgenkristallographisch eindeutig bestimmten Struktur eines solchen Isomers ermittelt^[20] (siehe Abbildung 4). Nachfolgende Befunde schrieben an dieser Stelle einen Austausch der Schutzgruppe an der C4-Hydroxygruppe von Ring F vor. So erhielt man durch Behandeln von 36 mit $n\text{Bu}_4\text{NF}$ in THF ausschließlich den Alkohol 37 (95 % Ausbeute). Hier ist anzumerken, daß, obwohl eine Umsetzung von 35 mit $n\text{Bu}_4\text{NF}$ die TBS-Gruppe

selektiv entfernte, mit dem gleichen Reagens aus 36 selektiv die TIPS-Gruppe abgespalten wurde, vermutlich aufgrund einer Konformationsänderung und/oder der Abwesenheit einer freien Hydroxygruppe beim Weg von 35 nach 36. Dann wurde die freie Hydroxygruppe in Ring F von 37 in eine Benzoatgruppe überführt ($\text{BzCl}/\text{Et}_3\text{N}/4\text{-DMAP}$, 97 % Ausbeute; → 38).

Die nächste Aufgabe bestand im Einführen einer α -Hydroxygruppe an der C2-Position von Ring H (Schema 6). Zu diesem Zweck wurde die TBS-Gruppe von 38 vom Ring H entfernt ($n\text{Bu}_4\text{NF}/\text{AcOH}/\text{THF}$, 95 % Ausbeute) und der entstandene Alkohol durch Behandeln mit dem Martin-Sulfuran^[14] in Gegenwart katalytischer Mengen Et_3N zum Olefin 39 dehydratisiert (85 % Ausbeute), womit nun eine Dihydroxylierung möglich war. Davor war es aber noch erforderlich, die Benzoatgruppe an Ring F gegen eine TBS-Gruppe auszuwechseln, um den Erfolg der nachfolgenden Schritte sicherzustellen. Verbindung 39 wurde mit $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$ debenzoyliert (90 % Ausbeute) und der so erhaltene Alkohol 40 mit TBSCl in Gegenwart von NaH und [18]Krone-6 zur Verbindung 41 umgesetzt (80 % Ausbeute). Die Reaktion des hochempfindlichen ungesättigten Orthoesters

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische und spektroskopische Daten von **35**, **44** und **2**.

35: $R_f = 0.18$ (Kieselgel, 50proz. EtOAc in Hexanen); $\alpha_D^{22} = -22.7$ ($c = 2.7$, CHCl_3); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3451, 3051, 2930, 2863, 1612, 1582, 1513, 1463, 1383, 1357, 1304, 1251, 1110, 1031, 942, 885, 883 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.55$ (d, $J = 7.1, 2 \text{ Hz}$, ArH), 7.39–7.25 (m, 12H, ArH), 7.15 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H, ArH), 7.06 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H, ArH), 6.86 (d, $J = 8.6, 2 \text{ Hz}$, ArH (PMB)), 5.16 (d, $J = 1.7, 1 \text{ Hz}$, G-1), 4.87 und 4.69 (AB, $J = 12.2 \text{ Hz}, 2 \text{ Hz}$, CH_2Ar), 4.80 (d, $J = 9.1, 1 \text{ Hz}$, H-1), 4.69 und 4.40 (AB, $J = 11.1 \text{ Hz}, 2 \text{ Hz}$, CH_2Ar), 4.66 (s, 1H, F-1), 4.61 und 4.47 (AB, $J = 12.1 \text{ Hz}, 2 \text{ Hz}$, CH_2Ar), 4.30 (br. s, 1H, H-3), 4.01–3.92 (m, 5H, G-4, F-4, H-5, H-5, G-2), 3.83–3.79 (m, 1H, G-3), 3.80 (s, 3H, OMe (PMB)), 3.71–3.68 (m, 2H, G-5, F-6), 3.61 (dd, $J = 9.1, 2.7 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 3.56 (dd, $J = 10.5, 6.1 \text{ Hz}$, 1H, F-6), 3.51 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, F-2), 3.47 (s, 3H, OMe (F-2)), 3.33–3.31 (m, 2H, F-3, F-5), 3.32 (s, 3H, OMe (F-6)), 3.22 (br. s, 1H, H-4), 3.15 (t, $J = 10.9 \text{ Hz}$, 1H, G-5), 1.02–0.96 (m, 21H, iPr₃Si), 0.90 (s, 9H, tBuSi), 0.14 (s, 3H, MeSi), –0.07 (s, 3H, MeSi); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.4, 138.4, 138.0, 131.6, 131.6, 129.6, 129.4, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.6, 127.5, 127.4, 127.2, 126.0, 113.9, 102.8, 95.6, 95.2, 82.2, 78.9, 77.4, 76.8, 76.3, 74.4, 73.6, 72.9, 71.9, 70.8, 70.5, 70.1, 68.0, 63.4, 61.5, 60.3, 59.0, 55.2, 48.4, 25.7, 18.2, 18.0, 18.0, 18.0, 13.2, 13.0, –4.4, –4.8; HR-MS (FAB): ber. für $\text{C}_{61}\text{H}_{90}\text{O}_{14}\text{SeSi}_2\text{Cs} [\text{M}+\text{Cs}^+]$: 1315.4089, gef.: 1315.4022$

44: $R_f = 0.34$ (Kieselgel, 50proz. EtOAc in Hexanen); $\alpha_D^{22} = -19.2$ ($c = 0.12$, CHCl_3); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3448, 2943, 2861, 1725, 1614, 1514, 1455, 1372, 1308, 1255, 1108, 1079, 1032, 843, 779 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.04$ (d, $J = 7.1, 2 \text{ Hz}$, ArH), 7.61 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H, ArH), 7.47 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H, ArH), 7.37–7.29 (m, 10H, ArH), 7.12 (d, $J = 8.6, 2 \text{ Hz}$, PMB), 6.75 (d, $J = 8.6, 2 \text{ Hz}$, PMB), 5.42 (t, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 5.34 (s, 1H, G-1), 4.87 und 4.66 (AB, $J = 11.6 \text{ Hz}$, 2H, CH_2Ar), 4.67 (s, 1H, F-1), 4.63 und 4.56 (AB, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 2H, CH_2Ar), 4.53 und 4.50 (AB, $J = 11.0 \text{ Hz}$, 2H, CH_2Ar), 4.48 (ddd, $J = 10.5, 10.5, 4.5 \text{ Hz}$, 1H, G-4), 4.33 (br. s, 1H, G-2), 4.11 (dd, $J = 9.6, 4.5 \text{ Hz}$, 1H, G-5), 4.00 (dd, $J = 10.2, 2.3 \text{ Hz}$, 1H, G-3), 3.90 (dd, $J = 11.4, 5.4 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 3.87 (t, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H, F-4), 3.82–3.76 (m, 3H, H-2, H-4, G-5), 3.76 (s, 3H, OMe (PMB)), 3.69 (t, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 3.62 (dd, $J = 10.4, 1.8 \text{ Hz}$, 1H, F-6), 3.55 (dd, $J = 10.8, 5.3 \text{ Hz}$, 1H, F-6), 3.52 (s, 3H, OMe (F-2)), 3.49 (br. s, 1H, F-2), 3.33 (s, 3H, OMe (F-6)), 3.29–3.27 (m, 2H, F-3, F-5), 2.49 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H, OH), 0.86 (s, 9H, tBuSi), 0.04 (s, 3H, MeSi), 0.03 (s, 3H, MeSi); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.1, 159.4, 137.9, 137.8, 133.4, 129.9, 129.5, 129.5, 128.4, 128.3, 128.3, 127.8, 127.7, 127.7, 127.6, 119.3, 113.8, 95.7, 82.0, 81.7, 77.1, 76.7, 75.8, 73.6, 73.4, 72.7, 71.9, 71.4, 71.4, 69.7, 67.5, 63.3, 62.5, 61.8, 59.0, 55.2, 29.7, 25.9, 18.1, –3.7, –5.1; HR-MS (FAB): ber. für $\text{C}_{53}\text{H}_{68}\text{O}_{16}\text{SiNa} [\text{M}+\text{Na}^+]$: 1011.4174, gef.: 1011.4205$

2: $R_f = 0.21$ (Kieselgel, 60proz. EtOAc in Hexanen); $\alpha_D^{22} = -5.7$ ($c = 0.14$, CHCl_3); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3448, 2955, 2919, 2872, 1725, 1602, 1449, 1378, 1255, 1155, 1108, 1049, 932, 738 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39$ –7.23 (m, 20H, ArH), 6.43 (s, 2H, ArH (A₂)), 5.44 (ddd, $J = 9.7, 9.7, 5.5 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 5.33 (d, $J = 0.8 \text{ Hz}$, 1H, G-1), 5.18 (s, 1H, OCH₂O), 5.05 (s, 1H, OCH₂O), 5.02 (s, 2H, CH₂Ar (A₂)), 5.00 (s, 2H, CH₂Ar (A₂)), 4.77 und 4.61 (AB, $J = 11.7 \text{ Hz}$, 2H, CH_2Ar), 4.75 und 4.66 (AB, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 2H, CH_2Ar), 4.69 (s, 1H, F-1), 4.54 (ddd, $J = 10.5, 10.5, 4.5 \text{ Hz}$, 1H, G-4), 4.29 (br. s, 1H, G-2), 4.18 (dd, $J = 9.7, 4.6 \text{ Hz}$, 1H, G-5), 4.12 (dd, $J = 11.3, 5.4 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 4.05 (dd, $J = 10.2, 2.4 \text{ Hz}$, 1H, G-3), 3.94 (t, $J = 9.8 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 3.88 (t, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1H, F-4), 3.82 (dd, $J = 10.6, 10.6 \text{ Hz}$, 1H, G-5), 3.70 (dd, $J = 10.5, 3.7 \text{ Hz}$, 1H, F-6), 3.63 (dd, $J = 10.5, 5.1 \text{ Hz}$, 1H, F-6), 3.61–3.59 (m, 2H, F-2, H-2), 3.60 (s, 3H, OMe (F-2)), 3.56 (dd, $J = 11.3, 9.7 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 3.37 (s, 3H, OMe (F-6)), 3.36–3.34 (m, 2H, F-3, F-5), 2.72 (br. s, 1H, OH), 2.32 (s, 3H, Me (A₂)); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.8, 160.6, 157.3, 138.7, 137.7, 137.5, 136.3, 136.3, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 127.5, 127.4, 127.0, 119.1, 115.8, 108.1, 98.2, 96.7, 96.0, 96.0, 81.3, 81.0, 77.4, 75.6, 74.9, 73.2, 72.4, 71.8, 70.3, 70.1, 70.1, 69.6, 67.8, 63.4, 63.4, 61.8, 59.3, 53.8, 29.6, 29.6, 27.7, 20.0, 14.1, 14.0; HR-MS (FAB): ber. für $\text{C}_{55}\text{H}_{60}\text{O}_{17}\text{Cs} [\text{M}+\text{Na}^+]$: 1015.3728, gef.: 1015.3735$

41 mit NMO/OsO₄ in Gegenwart von Chinuclidin lieferte das 1,2-Diol **42** als Hauptprodukt (70% Ausbeute, ca. 8:1-Verhältnis der Diastereomere). Das chromatographisch gereinigte Diol **42** wurde dann regioselektiv durch Behandeln

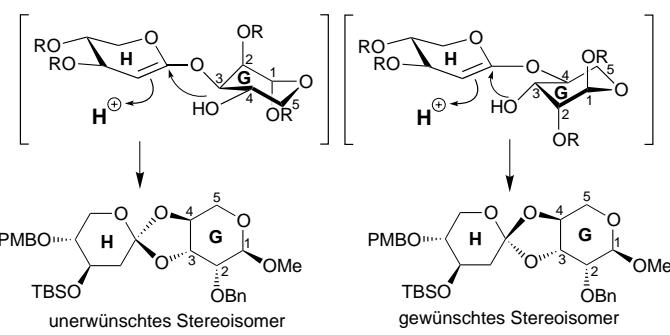


Abbildung 3. Übergangszustände, die die stereoselektive Bildung des GH-Orthoesters illustrieren sollen. Die Verknüpfung der Ringe G und H über das C4-Sauerstoffatom gefolgt vom Ringschluß war entscheidend für die Bildung des gewünschten Orthoester-Stereoisomers. Ein C3-verknüpftes Disaccharid führt vorzugsweise zum unerwünschten Orthoester-Stereoisomer.

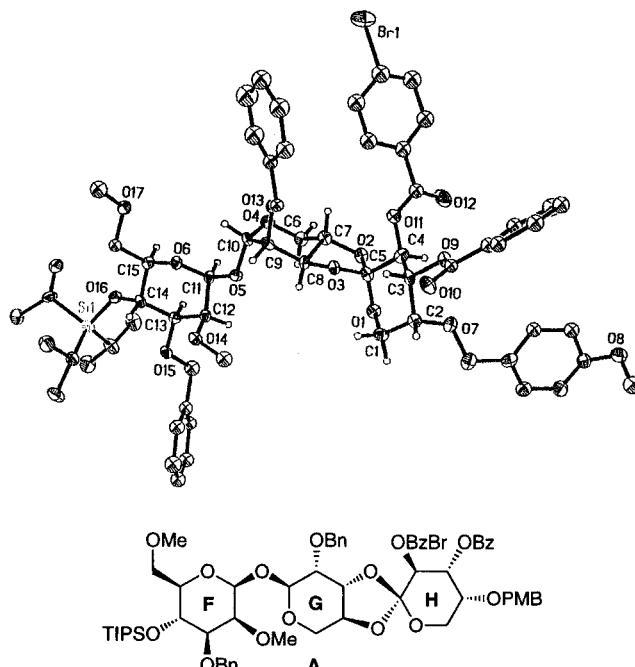
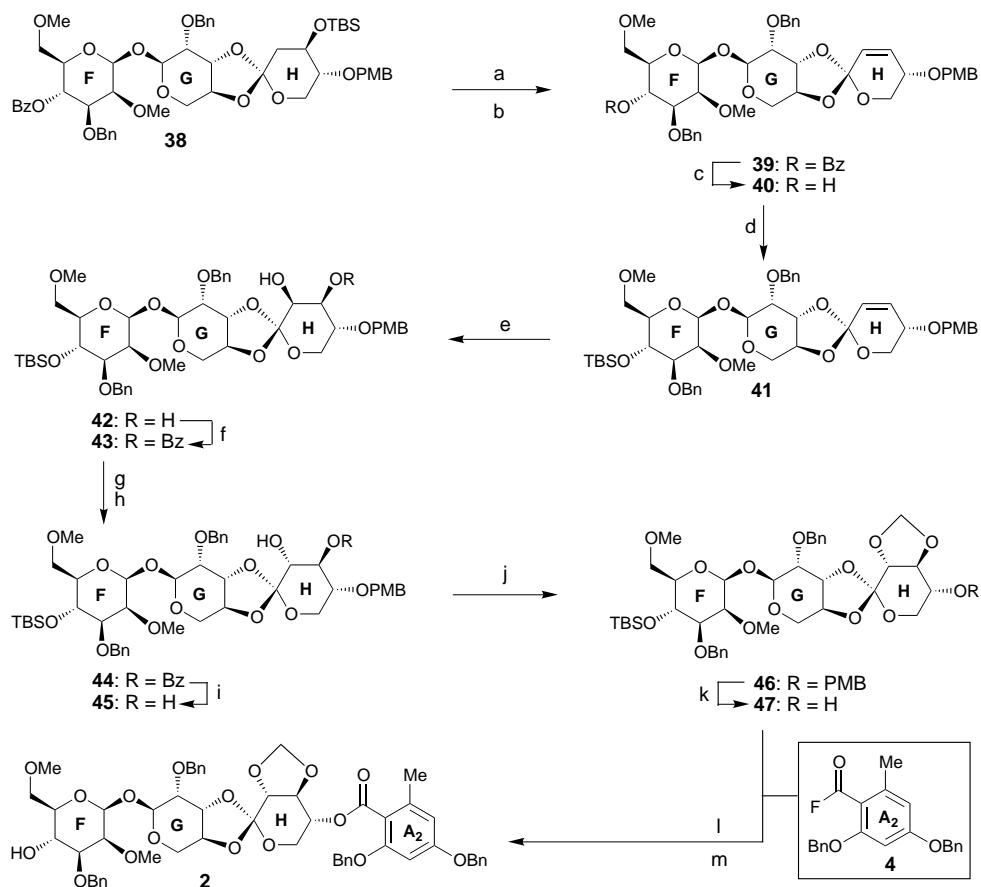


Abbildung 4. ORTEP-Darstellung der Struktur des Orthoesters **A** im Kristall.^[20]

mit $n\text{Bu}_2\text{SnO/BzCl}$ in das Monobenzoat **43** überführt (97% Ausbeute, ca. 5:1-Verhältnis der Regioisomere),^[15] das nach chromatographischer Abtrennung oxidiert (Dess-Martin-Periodinan)^[16] und anschließend mit $\text{Li}(\text{BuO})_3\text{AlH}$ reduziert wurde, um über das entsprechende Keton die gewünschte Hydroxyverbindung **44** zu liefern (80% Gesamtausbeute für die letzten beiden Stufen). Nachdem nun erfolgreich die α -Hydroxygruppe an C2 des Rings H angebracht worden war, mußte nun die Benzoatgruppe von C3 des Rings H entfernt und die so erhaltene *trans*-1,2-Diolgruppe in die erforderliche Methylenacetalfunktion überführt werden. Um dieses Ziel zu erreichen, wurde das Benzoat **44** mit NaOH in MeOH behandelt und das resultierende Diol **45** (98% Ausbeute) in 90% Ausbeute zum Methylenacetal **46** umgewandelt, indem es langsam zu einem Gemisch aus wäßriger NaOH, CH_2Br_2 und $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ bei 65°C gegeben wurde.^[17] Die übrigen Schritte zur Fertigstellung der Synthese des FGHA₂-Frag-



Schema 6. Abschluß der Synthese des FGHA₂-Fragments 2. a) 1.5 Äquiv. $n\text{Bu}_4\text{NF}$, 0.2 Äquiv. AcOH, THF, 25 °C, 1 h, 95%; b) 4.0 Äquiv. Martin-Sulfuran, 0.05 Äquiv. Et_3N , CHCl_3 , 50 °C, 2 h, 85%; c) 0.5 Äquiv. K_2CO_3 , MeOH, 25 °C, 6 h, 90%; d) 6.0 Äquiv. NaH, 12 Äquiv. TBSCl, [18]Krone-6, THF, 0–25 °C, 4 h, 80%; e) 2.2 Äquiv. NMO, 0.5 Äquiv. OsO_4 , 1.0 Äquiv. Chinuclidin, $\text{Me}_2\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$ (10:1), 25 °C, 36 h, 70% (8:1-Gemisch der Diastereoisomere); f) 1.1 Äquiv. $n\text{Bu}_4\text{SnO}$, MeOH, Rückfluß, 3 h; g) 1.5 Äquiv. BzCl, 1,4-Dioxan, 15 °C, 0.5 h, 97% (5:1-Gemisch der Regioisomere); h) 1.1 Äquiv. Dess-Martin-Periodinan, 20 Äquiv. NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , 25 °C, 1 h; i) 1.1 Äquiv. $\text{Li}(\text{tBuO})_3\text{AlH}$, Et_2O , -10 °C, 1 h, 80% über zwei Stufen; j) 0.2 Äquiv. NaOH, MeOH, 25 °C, 1 h, 98%; k) 3.0 Äquiv. $n\text{Bu}_4\text{NBr}$, CH_2Br_2 /50proz. wäßrige NaOH (1:1), 65 °C, 2 h, 90%; l) 1.5 Äquiv. DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (10:1), 0–25 °C, 1 h, 85%; m) 1.0 Äquiv. NaH, THF, 0–25 °C; dann 1.5 Äquiv. 4, 2 h, 96%; m) 1.2 Äquiv. $n\text{Bu}_4\text{NF}$, THF, 25 °C, 1 h, 90%.

ments **2** umfaßten die DDQ-vermittelte Entfernung der PMB-Gruppe von Ring H in **46** (\rightarrow **47**, 85% Ausbeute), Veresterung dieser Verbindung mit dem Acylfluorid **4** in Gegenwart von NaH in THF (96% Ausbeute) und Entfernung der TBS-Schutzgruppe vom Ring F des so erhaltenen Esters ($n\text{Bu}_4\text{NF}$, 90% Ausbeute; Schema 6). Die folgende Zuschrift^[18] beschreibt den Aufbau des noch benötigten DE-Fragments und die Komplettierung der Totalsynthese von Everninomicin 13,384-1 **1**.^[19]

Eingegangen am 6. August 1999 [Z13842]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3340–3345

Stichwörter: Antibiotika • Everninomicin • Glycosylierungen • Kohlenhydrate • Totalsynthesen

[1] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, H. Suzuki, R. M. Rodríguez, O. Baudoin, K. C. Fylaktakidou, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3523–3528; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3334–3339.

- [2] a) G. Jaurand, J.-M. Beau, P. Sinaÿ, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 701–703; b) J.-M. Beau, G. Jaurand, J. Esnault, P. Sinaÿ, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1105–1108; c) M. Trumtel, P. Tavechia, A. Veyrières, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 257–275.
- [3] K. C. Nicolaou, F. L. van Delft, S. C. Conley, H. J. Mitchell, Z. Jin, M. Rodríguez, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9057–9058.
- [4] A. Y. Chemyak, K. V. Antonov, N. K. Kochetkov, *Biorg. Khim.* **1989**, *15*, 1113–1127.
- [5] Für eine Übersicht zu zinnhaltigen Intermediaten in der Kohlenhydratchemie siehe: T. B. Grindley, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1998**, *53*, 16–142.
- [6] a) R. E. Ireland, D. W. Norbeck, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2198–2200; b) A. J. Mansuco, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165–185.
- [7] a) A. Dondoni, G. Fantink, M. Fogagnolo, A. Medici, P. Pedrini, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1748–1761; b) A. Dondoni, A. Marra, D. Perrone, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 275–277.
- [8] R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 763–765; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 731–733.
- [9] S. Mehta, B. M. Pinto, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3269–3276.
- [10] K. C. Nicolaou, T. Ladduwahetty, J. L. Randall, A. Chucholowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2466–2467.
- [11] Die Anwendungsbreite dieser 1,2-Wanderung einer Phenylselanylgruppe wird in einem ausführlichen Bericht über unsere Arbeiten beschrieben werden.
- [12] L. A. Carpino, A. El-Faham, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5401–5402.
- [13] a) P. Deslongchamps, R. Chênevert, R. J. Taillefer, C. Moreau, J. K. Saunders, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 1601–1615; b) P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon, New York, **1983**.
- [14] J. C. Martin, R. J. Arhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4327–4329.
- [15] X. Wu, F. Kong, *Carbohydr. Res.* **1987**, *162*, 166–169.
- [16] a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4157; b) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7279; c) S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549–7552.
- [17] K. S. Kim, W. A. Szarek, *Synthesis* **1978**, 48–50.
- [18] 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.
- [19] Für alle neuen Verbindungen wurden zufriedenstellende spektroskopische Daten und exakte Molekülmassen erhalten.
- [20] Einzelheiten werden in einem ausführlichen Bericht über diese Totalsynthese beschrieben werden. Die kristallographischen Daten (ohne Struktur faktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-134793“ 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).