

# Totalsynthese von Everninomicin 13,384-1 – Teil 3: Synthese des DE-Fragments und Abschluß der Totalsynthese\*\*

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

In den vorangegangenen Zuschriften<sup>[1, 2]</sup> beschrieben wir die Synthesen der A<sub>1</sub>B(A)C- und FGHA<sub>2</sub>-Fragmente von Everninomicin 13,384-1 **1** (Abbildung 1). Wir berichten hier über den Aufbau des noch fehlenden DE-Fragments und den Abschluß der Totalsynthese von **1**. Abbildung 1 erläutert die retrosynthetische Zerlegung des DE-Fragments von **1** zum passend funktionalisierten Schlüsselintermediat **2** und dessen weitere Aufspaltung in die Bausteine **3** und **4**. Die Schutzgruppen an **2** wurden sorgfältig so gewählt, daß sie nicht nur mit dem Aufbau von **2**, sondern auch mit seiner Integration in das Zielmolekül **1** kompatibel waren. Die zwei Hauptge-

sichtspunkte, die bei der Synthese von **2** berücksichtigt werden mußten, waren folgende: 1) Aufbau der  $\beta$ -Mannosid-verknüpfung und 2) Einführung des tertiären Zentrums an Ring D. Wir wählten die Sulfoxid-basierte Glycosidierungsreaktion nach Kahne<sup>[3]</sup> als Kupplungsmethode für **3** und **4** und entwarfen den Benzylidenring<sup>[4]</sup> in **3** so, daß eine stereo-kontrollierte Bildung der  $\beta$ -Mannosidbindung gewährleistet wurde. Die Einführung der Methylgruppe an C3 von Ring D wurde bis zum Abschluß der Kupplung zurückgestellt, um nachteilige 1,3-diaxiale Wechselwirkungen<sup>[5]</sup> während des geplanten nucleophilen Angriffs zu vermeiden (siehe unten).

Schema 1 faßt den Aufbau des Bausteins D **3** zusammen, der ausgehend von der bekannten Zwischenstufe **5**<sup>[6]</sup> glatt verlief. An die regioselektive, Zinnacetal-vermittelte Einführung einer einzelnen PMB-Schutzgruppe in **5** (*n*Bu<sub>2</sub>SnO, PMBCl/*n*Bu<sub>4</sub>NI, 83 % Ausbeute) schloß sich die Bildung eines TBS-Ethers an der C2-Hydroxygruppe an (TBSOTf/2,6-Lutidin, 93 % Ausbeute) und lieferte das gewünschte Sulfoxid

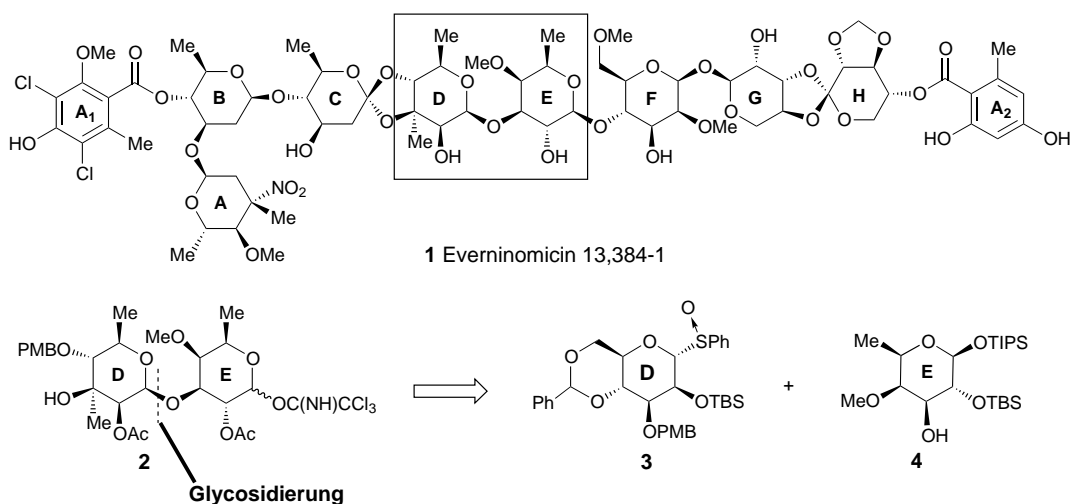


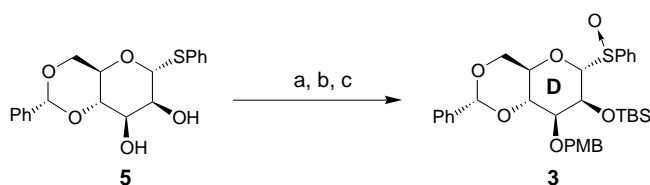
Abbildung 1. Retrosynthetische Analyse des DE-Fragments **2**. – Ac = Acetyl; PMB = *p*-Methoxybenzyl; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl; TIPS = Triisopropylsilyl.

[\*] Prof. K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, Dr. R. M. Rodríguez, Dr. K. C. Fylaktakidou, Dr. H. Suzuki  
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)

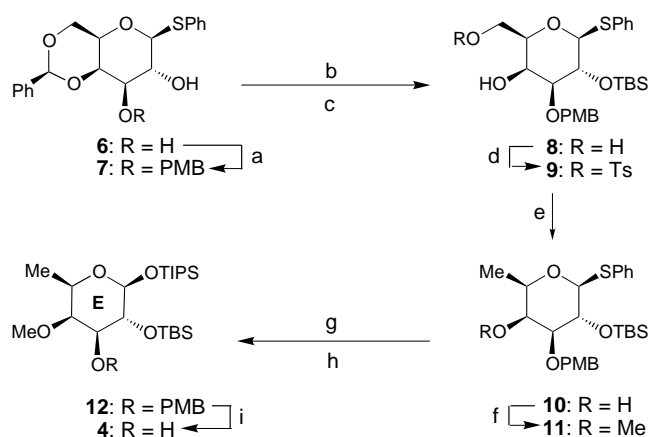
[\*\*] Wir danken Dr. A. K. Ganguly für hilfreiche Diskussionen und die großzügige Überlassung einer Probe von Everninomicin 13,384-1 sowie den Dres. D. H. Huang, G. Siuzdak und R. Chadha für ihre Hilfe bei NMR-spektroskopischen und massenspektrometrischen sowie röntgenkristallographischen Untersuchungen. 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.

**3** (ca. 4:1-Gemisch von Diastereomeren, die getrennt werden konnten).

Die Synthese des anderen benötigten Fragments, des Rings E **4**, wird in Schema 2 gezeigt. Erneut wendeten wir die Zinnacetal-Methode<sup>[7]</sup> an, um eine einzelne PMB-Schutzgruppe in die Ausgangsverbindung **6**<sup>[8]</sup> einzuführen (*n*Bu<sub>2</sub>SnO, PMBCl/*n*Bu<sub>4</sub>NI, 87 % Ausbeute), wobei das an C3 geschützte



Schema 1. Synthese des Kohlenhydratbausteins D **3**. a) 1.1 Äquiv. *n*Bu<sub>2</sub>SnO, Toluol, 110 °C, 3 h; 1.5 Äquiv. PMBCl, 0.2 Äquiv. *n*Bu<sub>4</sub>NI, 25 → 110 °C, 83 %; b) 1.2 Äquiv. TBSOTf, 1.5 Äquiv. 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 → 25 °C, 0.5 h, 93 %; c) 1.1 Äquiv. *m*CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –20 → 0 °C, 2 h, 92 % (ca. 4:1-Gemisch der Diastereoisomere). – *m*CPBA = *m*-Chlorperoxybenzoesäure; Tf = Trifluormethansulfonyl.

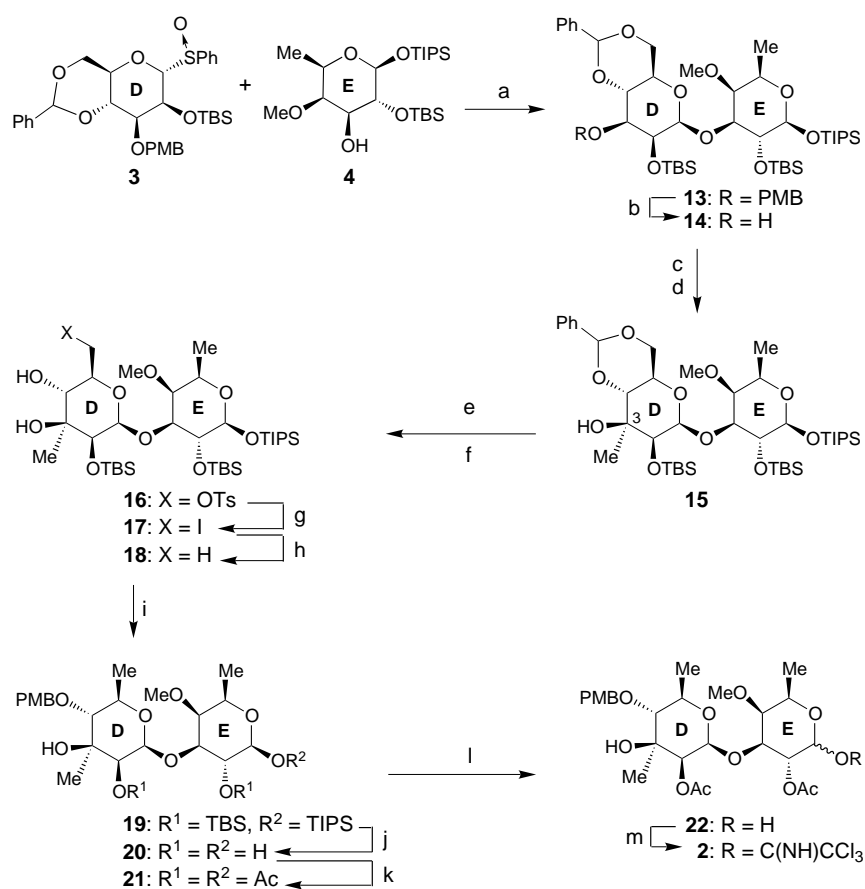


Schema 2. Synthese des Kohlenhydratbausteins **4**. a) 1.1 Äquiv.  $n\text{Bu}_2\text{SnO}$ , Toluol,  $110^\circ\text{C}$ , 3 h; 1.5 Äquiv.  $\text{PMBCl}$ , 0.2 Äquiv.  $n\text{Bu}_4\text{NI}$ ,  $25 \rightarrow 110^\circ\text{C}$ , 2 h, 87%; b) 1.2 Äquiv.  $\text{TBSOTf}$ , 1.5 Äquiv. 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 1 h, 97%; c) 2.5 Äquiv.  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ , 20 Äquiv.  $\text{EtSH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 2 h, 77%; d) 1.1 Äquiv.  $\text{TsCl}$ , Py,  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 12 h, 97%; e) 1.6 Äquiv.  $\text{LAH}$ , THF,  $45^\circ\text{C}$ , 3 h, 90%; f) 1.1 Äquiv.  $\text{NaH}$ , 1.3 Äquiv.  $\text{MeI}$ , DMF,  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 1 h, 94%; g) 1.5 Äquiv.  $\text{NBS}$ ,  $\text{Me}_2\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$  (10:1),  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 2 h, 95%; h) 1.2 Äquiv.  $\text{TIPSOTf}$ , 1.5 Äquiv. 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 6 h, 97% ( $\alpha:\beta$  ca. 1:2); i) 1.5 Äquiv.  $\text{DDQ}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  (10:1),  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 1 h, 98%. –  $\text{DDQ}$  = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon; DMF = Dimethylformamid; LAH = Lithiumaluminiumhydrid; NBS = *N*-Bromsuccinimid; Py = Pyridin; THF = Tetrahydrofuran; Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

Intermediat **7** erhalten wurde. Das Schützen der C2-Hydroxygruppe mit einer TBS-Schutzgruppe ( $\text{TBSOTf}/2,6\text{-Lutidin}$ , 97% Ausbeute) gefolgt von einer Spaltung der Benzylidengruppe mit  $\text{Zn}(\text{OTf})_2/\text{EtSH}$  (77% Ausbeute) lieferte das Diol **8**. Die selektive Tosylierung der primären Hydroxygruppe von **8** ( $\text{TsCl}/\text{Py}$ , 97% Ausbeute) gefolgt von einer Reduktion mit LAH führte zum Derivat **10** (90% Ausbeute), das an C4 methyliert wurde ( $\text{NaH}/\text{MeI}$ , 94% Ausbeute;  $\rightarrow$ **11**). Schließlich lieferten die Abspaltung der Phenylsulfanylggruppe von **11** mit  $\text{NBS}/\text{H}_2\text{O}$  (95% Ausbeute) und nachfolgende Silylierung ( $\text{TIPSOTf}/2,6\text{-Lutidin}$ , 97% Ausbeute) die Verbindung **12** ( $\beta:\alpha$ -Verhältnis ca. 2:1), aus der die PMB-Gruppe oxidativ entfernt wurde ( $\text{DDQ}$ , 98% Ausbeute), wodurch der gewünschte Baustein **4** erhalten wurde.

Der Zusammenbau des Schlüsselintermediats **2** aus den Fragmenten **3** und **4** wird in Schema 3 zusammengefaßt. Der Aufbau begann mit der stereoselektiven Kupplung des Sulfoxids **3** und des Acceptors **4**, die in Gegenwart von  $\text{TiF}_4$  und Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (DTBMP) stattfand und das  $\beta$ -Mannosid **13** (durch Glycosidierung unter  $\text{S}_\text{N}2$ -Inversion) in 71% Ausbeute lieferte. Die PMB-Gruppe von Ring D wurde anschließend abgespalten ( $\text{DDQ}$ , 95% Ausbeute),

der so erhaltene Alkohol mit  $\text{TPAP}/\text{NMO}$  zum entsprechenden Keton oxidiert und dieses dann mit  $\text{MeLi}$  in  $\text{Et}_2\text{O}$  bei  $-78^\circ\text{C}$  umgesetzt. Zu unserer Freude entstand bei dieser Reaktion der gewünschte tertiäre Alkohol **15** in 88% Gesamtausbeute (bezogen auf **14**) und als einziges Stereoisomer (durch NOE-NMR-Experimente bestimmt). Abbildung 2 zeigt die vermutete Konformation des Rings D von **14** und den Angriffsweg des Reagens, der zum erwünschten Produkt führt. Im Unterschied zu einer Monosaccharideinheit D mit einem  $\alpha$ -Substituenten in 1-Position, in der das Reagens repulsiven 1,2- oder 1,3-Wechselwirkungen ausgesetzt wäre, erwies sich das Disaccharidsystem mit seiner sperrigen, axial angeordneten TBS-Gruppe an C2 als ideal geeignet für die Festlegung des tertiären Stereozentrums an Ring D. Die Schwierigkeiten bei dem Versuch, die stark sterisch gehinderte tertiäre Alkoholgruppe in **15** zu schützen, führten uns zu der Überzeugung, daß diese für den Rest der Sequenz



Schema 3. Zusammenbau des DE-Fragments **2**. a) 1.3 Äquiv. **3**, 1.3 Äquiv.  $\text{TiF}_4$ , 2.2 Äquiv. DTBMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; 1.0 Äquiv. **4**,  $-78 \rightarrow 0^\circ\text{C}$ , 2 h, 71%; b) 1.3 Äquiv.  $\text{DDQ}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  (10:1),  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 2 h, 95%; c) 1.5 Äquiv.  $\text{NMO}$ , 0.05 Äquiv.  $\text{TPAP}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 2 h; d) 1.4 Äquiv.  $\text{MeLi}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 1 h, 88% über zwei Stufen; e)  $\text{H}_2$ , 0.2 Äquiv. 10%  $\text{Pd}/\text{C}$  (w/w),  $\text{EtOAc}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 2 h, 97%; f) 1.2 Äquiv.  $\text{TsCl}$ , Py,  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 12 h, 87%; g) 5.0 Äquiv.  $\text{LiI}$ , DMF,  $80 \rightarrow 100^\circ\text{C}$ , 2 h, 86%; h) 3.0 Äquiv.  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ , 0.01 Äquiv. AIBN, PhH,  $80^\circ\text{C}$ , 0.5 h, 97%; i) 1.1 Äquiv.  $n\text{Bu}_3\text{SnO}$ , Toluol,  $110^\circ\text{C}$ , 10 h; 1.5 Äquiv.  $\text{PMBCl}$ , 0.2 Äquiv.  $n\text{Bu}_4\text{NI}$ ,  $25 \rightarrow 110^\circ\text{C}$ , 8 h, 63%; j) 4.0 Äquiv.  $n\text{Bu}_4\text{NF}$ , THF,  $25^\circ\text{C}$ , 6 h; k) 2.5 Äquiv.  $\text{Ac}_2\text{O}$ , 4.0 Äquiv.  $\text{Et}_3\text{N}$ , 0.2 Äquiv. 4-DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 1 h, 90% über zwei Stufen; l) 1.3 Äquiv.  $n\text{Bu}_3\text{NH}_2$ , THF,  $25^\circ\text{C}$ , 5 h, 86%; m) 5.0 Äquiv.  $\text{CCl}_3\text{CN}$ , 0.05 Äquiv. DBU,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 0.5 h, 89% ( $\alpha:\beta$  ca. 30:1). – AIBN = 2,2'-Azobisisobutyronitril; DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; 4-DMAP = 4-Dimethylaminopyridin; DTBMP = Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin; NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid; TPAP = Tetrapropylammonium-perruthenat.

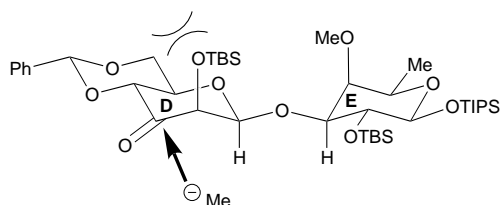
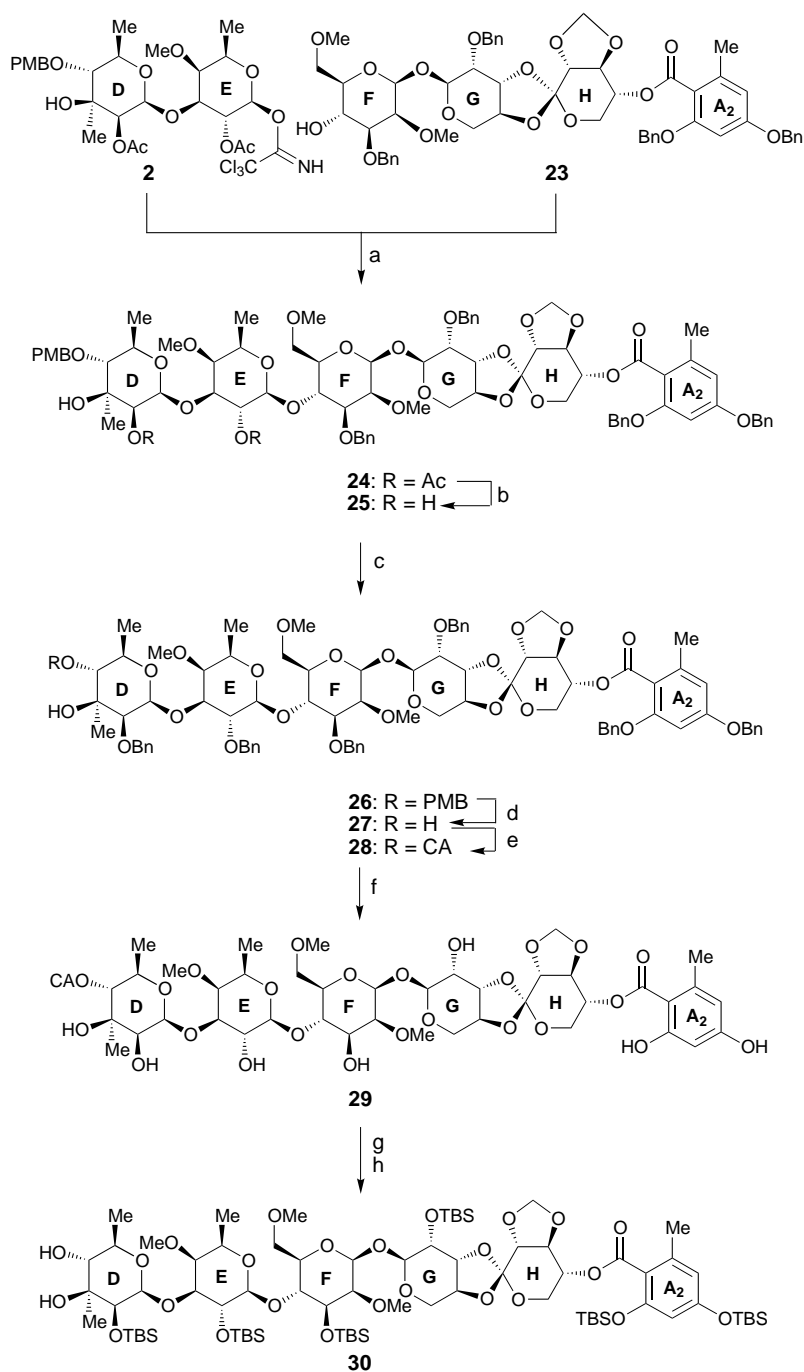


Abbildung 2. Illustration des bevorzugten  $\alpha$ -Angriffs von MeLi auf die C3-Carbonylgruppe von Ring D bei der Bildung der Verbindung **15**.

ohne große Probleme ungeschützt bleiben könnte – eine Vorhersage, die sich als richtig und obendrein als glücklich herausstellte. Die nächste Aufgabe war es, die C6-Position von Ring D zu desoxygenieren, die C4-Hydroxygruppe von Ring D passend zu schützen und das C1-Kohlenstoffatom an Ring E zu aktivieren. Zu diesem Zweck wurde die Benzyliden-Gruppe von **15** hydrogenolytisch entfernt ( $\text{H}_2$ /10% Pd/C, 97% Ausbeute) und die so gebildete primäre Hydroxygruppe selektiv bezüglich der sekundären tosyliert (TsCl/Py, 87% Ausbeute,  $\rightarrow$ **16**). Schwierigkeiten bei der direkten Reduktion dieses Tosylats zwangen uns, über das Iodid **17** zu gehen (LiI, 86% Ausbeute), das glatt in 97% Ausbeute mit  $n\text{BuSnH}$ /AIBN zur gewünschten Verbindung **18** reduziert wurde. Der Schutz der Hydroxygruppe an C4 von Ring D wurde durch Reaktion mit  $n\text{Bu}_2\text{SnO}$  und  $\text{PMBCl}/n\text{Bu}_4\text{NI}$  erreicht, wobei Verbindung **19** erhalten wurde (63% Ausbeute), die vollständig desilyliert ( $n\text{Bu}_4\text{NF}$ ;  $\rightarrow$ **20**) und dreifach zum Triacetat **21** acetyliert wurde ( $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}/4\text{-DMAP}$ , 90% Gesamtausbeute, Verhältnis des  $\alpha$ - und  $\beta$ -Anomers ca. 1:1). Schließlich wurde daraus die anomere Acetatgruppe selektiv und schonend durch Behandeln mit  $n\text{BuNH}_2$  in THF entfernt, wobei das Lactol **22** entstand, dessen Umwandlung in das Trichloracetimidat **2** durch Reaktion mit  $\text{CCl}_3\text{CN}$  und DBU (89% Ausbeute,  $\alpha$ : $\beta$ -Verhältnis ca. 30:1) erreicht wurde.

Die Kupplung der Schlüsselintermediate **2** und **23** und die weitere Umwandlung des resultierenden Fragments zum nächsten fortgeschrittenen Intermediat **30** wird in Schema 4 gezeigt. Die Reaktion des Trichloracetimidats **2** mit dem Hydroxyfragment **23** in Gegenwart von  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $-20^\circ\text{C}$  lieferte das Oligosaccharid **24** mit der gewünschten  $\beta$ -glycosidischen Verknüpfung (zwischen den Ringen E und F) in 55% Ausbeute. Außer **24** entstand bei dieser Reaktion auch eine geringe Menge des  $\alpha$ -Glycosids (5% Ausbeute) sowie ein bislang noch nicht identifiziertes Isomer von **24** ( $\beta$ -glycosidische Bindung zwischen den Ringen E und F, 18% Ausbeute). Die Empfindlichkeit dieser fortgeschrittenen Zwischenstufen und unsere Intention, sie bestmöglich für die ausstehende Verknüpfung



Schema 4. Abschluß der Synthese des DEFGHA<sub>2</sub>-Fragments **30**. a) 1.6 Äquiv. **2**, 0.5 Äquiv.  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^\circ\text{C}$ ; 2 h, Ausbeute: 55% des erwünschten  $\beta$ -Anomers, 18% einer unbekannten Verbindung ( $\beta$ -Anomer) und 5% des  $\alpha$ -Anomers ( $\alpha$ : $\beta$  ca. 1:9); b) 0.5 Äquiv.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH,  $25^\circ\text{C}$ , 2 h, 85%; c) 2.5 Äquiv. NaH, 3.0 Äquiv. BnBr, THF,  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 2 h, 95%; d) 1.3 Äquiv. DDQ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  (10:1),  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 2 h, 95%; e) 1.5 Äquiv.  $(\text{CA})_2\text{O}$ , 3.0 Äquiv.  $\text{Et}_3\text{N}$ , 0.2 Äquiv. 4-DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 1 h, 98%; f) 0.5 Äquiv. 10% Pd/C (w/w),  $\text{EtOAc}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 4 h, 85%; g) 8.0 Äquiv. TBSOTf, 20 Äquiv. 2,6-Di-*tert*-butylpyridin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 8 h, 65%; h) 0.2 Äquiv.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH,  $25^\circ\text{C}$ , 15 min, 85%. – CA = Chloracetyl.

mit dem A<sub>1</sub>B(A)C-Fragment vorzubereiten, bedingen an dieser Stelle eine Reihe von Schutzgruppenwechseln. Drei Sätze von Schutzgruppen wurden am Fragment DEFGHA<sub>2</sub> getestet, bis endlich ein weiterführender Weg gefunden war.

Anfänglich zielten wir auf das hexabenzylierte Diol **27** (Schema 4) als potentiellen Partner für die geplante letzte

Kupplungsreaktion mit dem A<sub>1</sub>B(A)C-Fragment ab. Mit dieser Zielsetzung vor Augen wurde Verbindung **24** zum Triol **25** desacetyliert (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/MeOH), das daraufhin sauber mit NaH/BnBr in THF unter Bildung des Hexabenzylethers **26**<sup>[9]</sup> dibenzyliert wurde (90 % Ausbeute); dabei blieb bemerkenswerterweise die tertiäre Alkoholgruppe an Ring D unverändert. Die Entfernung der PMB-Gruppe von **26** mit DDQ verlief in 95 % Ausbeute zum gewünschten Diol **27**, das sich allerdings als ungeeignet für weitere Umsetzungen erwies. Die Probleme mit **27** umfaßten z.B. niedrige Ausbeuten bei der Glycosidierung mit dem A<sub>1</sub>B(A)C-Fragment und die Zerstörung der hochempfindlichen C-D-Orthoestergruppe beim Versuch der Debenzylierung. Daher gingen wir zum hexaacetylierten Gegenstück von **27** über (Einzelheiten hierzu werden in einer späteren Veröffentlichung berichtet), erzielten aber bei der Kupplung mit dem gleichen Partner (A<sub>1</sub>B(A)C) erneut nur niedrige Ausbeuten. Unsere dritte Strategie umfaßte die Wahl des Hexa-TBS-Derivats **30** (Schema 4) als DEFGHA<sub>2</sub>-Kupplungspartner, und diesmal waren wir erfolgreich. Um **30** zu erhalten, gingen wir ausgehend von **27** folgendermaßen vor: Die selektive Bildung der Chloracetatgruppe an Ring D (CA<sub>2</sub>O/Et<sub>3</sub>N/4-DMAP, 98 % Ausbeute) führte zu **28**, mit dem eine Hydrogenolyse

(H<sub>2</sub>/10 % Pd/C) durchgeführt wurde, bei der das Heptaol **29** erhalten wurde (85 % Ausbeute). Danach wurden sechs TBS-Gruppen durch Umsetzung mit TBSOTf im Überschuß in Gegenwart von 2,6-Di-*tert*-butylpyridin eingeführt, wobei das Hexa-TBS-Derivat (mit einer freien tertiären OH-Gruppe an Ring D) entstand (65 % Ausbeute), von dem die Chloracetatgruppe mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in MeOH abgespalten wurde. Dies führte zum angestrebten Intermediat **30** (85 % Ausbeute; Tabelle 1).

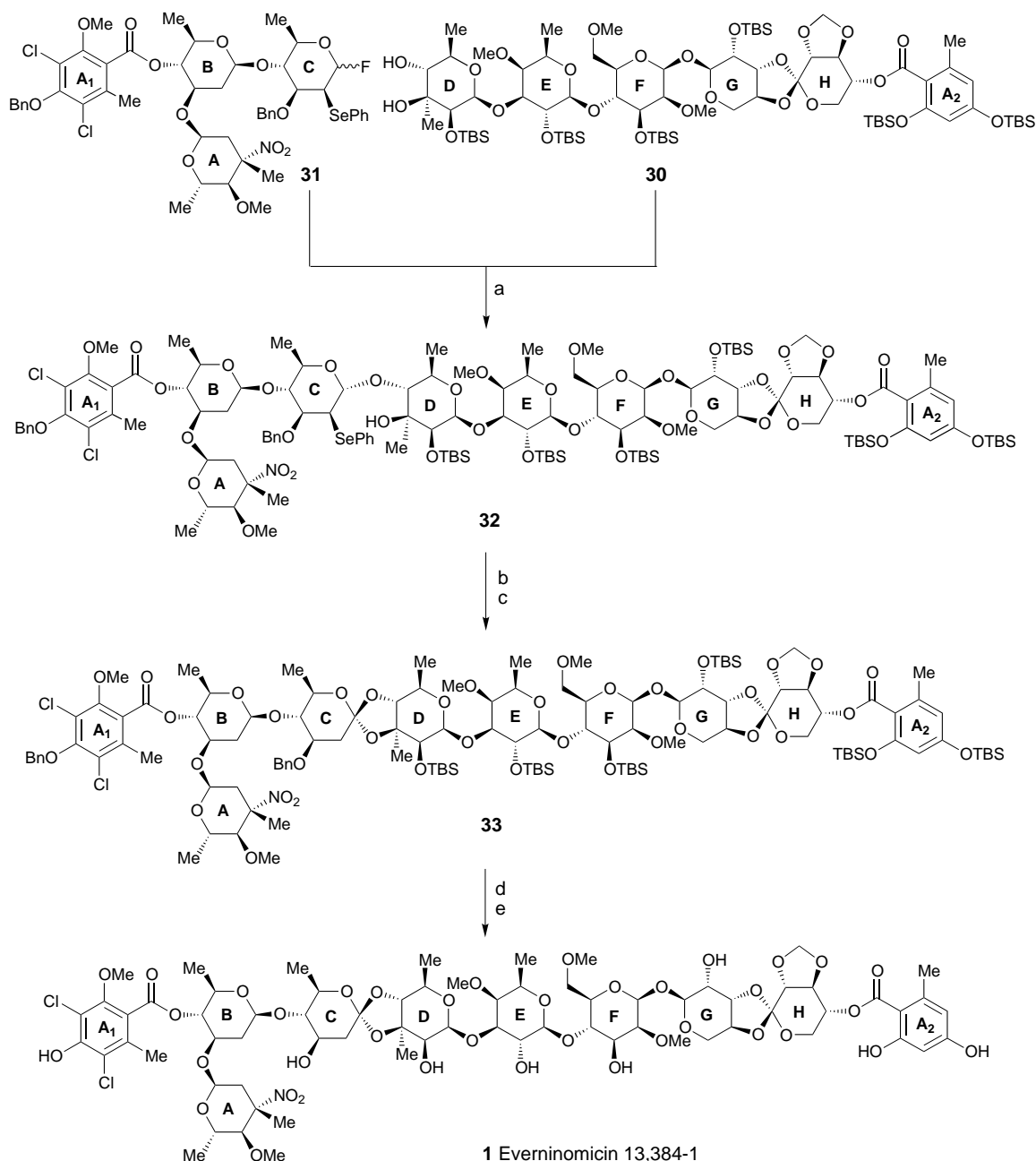
Der endgültige Zusammenbau des Gerüsts von Everninomicin 13,384-1 **1** und die letzten Stufen der Totalsynthese werden in Schema 5 gezeigt. Die Kupplung des A<sub>1</sub>B(A)C-Glycosylfluorid-Donors **31**<sup>[1]</sup> mit dem sechsfach TBS-substituierten Diol DEFGHA<sub>2</sub> **30** als Acceptor in Gegenwart von SnCl<sub>2</sub> in Et<sub>2</sub>O verlief glatt und unter vollständiger Stereokontrolle<sup>[10]</sup> zum 2-Phenylselenanylglycosid **32** (70 % Ausbeute). Die Bildung der ausstehenden Orthoester-Verknüpfung wurde dann ebenso glatt unter Sinaï-Bedingungen<sup>[11]</sup> (NaIO<sub>4</sub>-Oxidation zum Selenoxid in MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (3:2:1)) gefolgt von Erhitzen im verschlossenen Gefäß auf 140 °C in Toluol/Vinylacetat/Diisopropylamin (2:2:1)) erreicht und lieferte das vollständig geschützte Everninomicin-13,384-1-Derivat **33** in 65 % Ausbeute und als einziges Stereoisomer. Die Überführung von **33** in Everninomicin 13,384-1 **1** erforderte

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische und spektroskopische Daten von **2**, **30** und **33**.

**2**:  $R_f = 0.60$  (Kieselgel, 80proz. EtOAc in Hexanen); IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max} = 3495$ , 3331, 2928, 2951, 2884, 1743, 1678, 1614, 1508, 1455, 1373, 1243, 1091, 1049, 844, 791 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.54$  (s, 1H, NH), 7.27 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, PMB), 6.87 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, PMB), 6.47 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H, E-1), 5.28 (dd,  $J = 10.6$ , 3.7 Hz, 1H, E-2), 4.99 (s, 1H, D-2), 4.81 (s, 1H, D-1), 4.81 und 4.56 (AB,  $J = 11.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.16–4.12 (m, 2H, E-3, E-5), 3.79 (s, 3H, OMe (PMB)), 3.59 (s, 3H, OMe (E-4)), 3.57 (br.s, 1H, E-4), 3.42 (dq,  $J = 9.6$ , 5.9 Hz, 1H, D-5), 3.32 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, D-4), 2.14 (s, 3H, OAc), 2.00 (s, 3H, OAc), 1.37 (s, 3H, Me (D-3)), 1.35 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H, D-6), 1.26 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, E-6); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170.1$ , 170.0, 161.1, 159.0, 130.5, 129.8, 114.4, 98.5, 94.3, 91.6, 82.5, 81.7, 76.1, 75.0, 74.3, 71.0, 69.4, 65.5, 61.5, 55.5, 30.2, 21.2, 21.0, 20.3, 18.2, 16.3

**30**:  $R_f = 0.27$  (Kieselgel, 40proz. Et<sub>2</sub>O in Hexanen);  $\alpha_D^{25} = -29.1$  ( $c = 0.10$ , CHCl<sub>3</sub>); IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max} = 3495$ , 2955, 2919, 2861, 1737, 1602, 1467, 1361, 1255, 1073, 838, 779 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.29$  (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H, ArH (A<sub>2</sub>)), 6.16 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H, ArH (A<sub>2</sub>)), 5.33 (dt,  $J = 10.1$ , 10.1, 5.6 Hz, 1H, H-4), 5.18 (s, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 5.06 (s, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 5.05 (br.s, 1H, F-1), 5.01 (s, 1H, G-1), 4.68 (s, 1H, D-1), 4.39 (dt,  $J = 10.3$ , 10.3, 2.5 Hz, 1H, G-4), 4.24 (br.s, 1H, G-2), 4.17 (dd,  $J = 11.1$ , 5.4 Hz, 1H, H-5), 4.12 (br.s, 1H, F-3), 4.08 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, E-1), 4.05 (dd,  $J = 9.4$ , 4.8 Hz, 1H, G-5), 4.00 (dd,  $J = 10.1$ , 2.2 Hz, 1H, G-3), 3.96 (dd,  $J = 9.4$ , 9.4 Hz, 1H, G-5), 3.95 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1H, H-3), 3.89 (dd,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.84 (br.s, 1H), 3.78–3.76 (m, 1H), 3.77 (s, 1H, D-2), 3.64 (dd,  $J = 8.0$ , 8.0 Hz, 1H, E-2), 3.59 (dd,  $J = 10.0$ , 10.0 Hz, 1H, H-5), 3.58 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, H-2), 3.53 (s, 3H, OMe (E-4)), 3.52–3.51 (m, 1H, D-5 oder E-5), 3.49–3.37 (m, 4H, F-2), 3.40 (s, 3H, OMe (F-2)), 3.33–3.29 (m, 2H, D-5 oder E-5), 3.30 (s, 3H, OMe (F-6)), 2.44 (s, 1H, OH), 2.24 (s, 3H, Me (A<sub>2</sub>)), 1.93 (br.s, 1H, OH), 1.29 (d,  $J = 5.9$  Hz, 3H, D-6 oder E-6), 1.27 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, D-6 oder E-6), 1.16 (s, 3H, Me (D-3)), 0.96 (s, 9H, *t*BuSi), 0.95 (s, 9H, *t*BuSi), 0.92 (s, 9H, *t*BuSi), 0.90 (s, 9H, *t*BuSi), 0.90 (s, 9H, *t*BuSi), 0.89 (s, 9H, *t*BuSi), 0.28 (s, 3H, MeSi), 0.21 (s, 3H, MeSi), 0.18 (s, 3H, MeSi), 0.18 (s, 3H, MeSi), 0.14 (s, 3H, MeSi), 0.10 (s, 3H, MeSi), 0.10 (s, 3H, MeSi), 0.10 (s, 3H, MeSi), 0.09 (s, 3H, MeSi), 0.07 (s, 3H, MeSi), 0.07 (s, 3H, MeSi), 0.07 (s, 3H, MeSi); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 167.4$ , 157.3, 153.9, 137.9, 119.0, 118.9, 114.9, 108.4, 103.5, 101.6, 97.2, 96.4, 84.8, 82.4, 81.1, 77.3, 76.7, 76.4, 75.1, 73.9, 72.7, 71.3, 70.6, 70.5, 70.0, 69.5, 65.8, 63.3, 63.0, 62.4, 58.4, 29.3, 28.0, 25.8, 25.6, 19.8, 18.4, 18.2, 18.1, 18.0, 17.1, 16.3, 15.3, -3.4, -3.7, -3.9, -4.2, -4.3, -4.4, -4.6, -4.9, -4.9, -5.0, -5.2; HR-MS (FAB): ber. für C<sub>77</sub>H<sub>144</sub>O<sub>25</sub>Si<sub>6</sub>Na [ $M + Na^+$ ]: 1659.8509, gef.: 1659.8452

**33**:  $R_f = 0.32$  (Kieselgel, 60proz. Et<sub>2</sub>O in Hexanen);  $\alpha_D^{25} = -19.5$  ( $c = 0.20$ , CHCl<sub>3</sub>); IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max} = 2955$ , 2919, 2861, 1737, 1602, 1543, 1455, 1384, 1255, 1108, 1067, 1038, 838, 779 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.57$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H, ArH), 7.43–7.31 (m, 8H, ArH), 6.29 (d,  $J = 1.8$  Hz, ArH (A<sub>2</sub>)), 6.16 (d,  $J = 1.8$  Hz, ArH (A<sub>2</sub>)), 5.35 (dt,  $J = 9.9$ , 9.9, 5.5 Hz, 1H, H-4), 5.18 (s, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 5.07 (br.s, 1H, F-1), 5.06 (s, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 5.05 und 5.02 (AB,  $J = 10.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 5.00 (s, 1H, G-1), 4.95 (dd,  $J = 4.6$ , 1.4 Hz, 1H, A-1), 4.88 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1H, B-4), 4.86 (s, 1H, D-1), 4.75 (br.d,  $J = 9.8$  Hz, 1H, B-1), 4.68 und 4.57 (AB,  $J = 11.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.39 (dt,  $J = 10.5$ , 10.5, 4.8 Hz, 1H, G-4), 4.23 (br.s, 1H, G-2), 4.17 (dd,  $J = 11.4$ , 5.7 Hz, 1H, H-5), 4.14 (br.s, 1H, F-3), 4.09 (s, 1H, D-2), 4.07 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, E-1), 4.04 (dd,  $J = 9.2$ , 4.4 Hz, 1H, G-5), 4.01 (dd,  $J = 10.1$ , 2.6 Hz, 1H, G-3), 3.97 (dd,  $J = 10.1$ , 9.2 Hz, 1H, G-5), 3.93 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H, H-3), 3.89 (br.t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.86–3.80 (m, 5H, B-3, C-3, D-4, E-5, F-4), 3.82 (s, 3H, OMe (A<sub>1</sub>)), 3.72 (dq,  $J = 6.2$ , 4.0 Hz, 1H, D-5), 3.65 (dd,  $J = 9.2$ , 9.2 Hz, 1H, E-2), 3.64 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H, A-4), 3.59 (t,  $J = 11.0$  Hz, 1H, H-5), 3.59 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H-2), 3.56 (s, 3H, OMe (E-4)), 3.53–3.50 (m, 4H, C-5), 3.48–3.46 (m, 1H, A-5), 3.47 (dd,  $J = 9.2$ , 3.1 Hz, 1H, E-3), 3.43 (t,  $J = 3.5$  Hz, 1H, F-2), 3.39 (s, 3H, OMe (F-2)), 3.35 (s, 3H, OMe (A-4)), 3.34–3.33 (m, 2H, B-5, F-5), 3.30 (s, 3H, OMe), 2.51 (dd,  $J = 12.5$ , 8.5 Hz, 1H, C-2), 2.45 (dd,  $J = 13.7$ , 4.9 Hz, 1H, A-2), 2.38 (s, 3H, Me (A<sub>1</sub>)), 2.29 (br.dd,  $J = 12.4$ , 8.6 Hz, 1H, B-2), 2.26 (s, 3H, Me (A<sub>2</sub>)), 2.01 (dd,  $J = 13.7$ , 1.6 Hz, 1H, A-2), 1.90 (t,  $J = 12.1$  Hz, 1H, C-2), 1.70–1.66 (m, 1H, B-2), 1.68 (s, 3H, Me, A-3), 1.34 (s, 3H, Me, D-3), 1.32 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, B-6), 1.31 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H, D-6), 1.28 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, E-6), 1.26 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, C-6), 0.96 (s, 9H, *t*BuSi), 0.95 (s, 9H, *t*BuSi), 0.94 (s, 9H, *t*BuSi), 0.90 (s, 9H, *t*BuSi), 0.89 (s, 18H, *t*BuSi), 0.83 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H, Me (A-6)), 0.21 (s, 6H, MeSi), 0.19 (s, 3H, MeSi), 0.18 (s, 6H, MeSi), 0.14 (s, 3H, MeSi), 0.10 (s, 6H, MeSi), 0.10 (s, 3H, MeSi), 0.09 (s, 3H, MeSi), 0.07 (s, 3H, MeSi), 0.06 (s, 3H, MeSi); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 167.1$ , 165.6, 157.3, 153.9, 152.3, 153.2, 138.7, 137.9, 135.9, 134.8, 128.6, 128.6, 128.5, 127.5, 126.4, 126.0, 121.7, 120.1, 119.0, 119.0, 114.9, 108.5, 103.5, 102.3, 100.2, 97.2, 96.4, 92.6, 89.9, 84.3, 82.8, 82.4, 81.5, 81.1, 79.0, 77.3, 76.1, 75.1, 74.9, 74.1, 73.5, 72.8, 72.4, 71.8, 71.6, 71.1, 70.5, 70.4, 70.0, 69.1, 68.3, 66.2, 63.3, 63.0, 62.5, 62.0, 60.8, 58.4, 46.2, 40.1, 38.8, 36.4, 29.7, 26.2, 26.0, 25.8, 25.6, 25.6, 19.8, 19.3, 19.2, 18.4, 18.3, 18.3, 18.1, 18.1, 18.0, 18.0, 17.6, 16.2, 11.6, -3.7, -3.8, -3.9, -4.2, -4.3, -4.4, -4.4, -4.5, -4.5, -4.9, -5.0, -5.2; MS (Elektrospray-Ionisation): ber. für C<sub>120</sub>H<sub>193</sub>O<sub>38</sub>Cs [ $M + Cs^+$ ]: 2496/2497, gef.: 2498/2499



Schema 5. Abschluß der Totalsynthese von Everninomicin 13,384-1 **1**. a) 2.0 Äquiv. **31**, 1.8 Äquiv.  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 6 h, 70%; b) 10 Äquiv.  $\text{NaIO}_4$ , 8.0 Äquiv.  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  (3:2:1),  $25^\circ\text{C}$ , 4 h; c) Vinylacetat/Toluol/Diisopropylamin (2:2:1), verschlossenes Gefäß,  $140^\circ\text{C}$ , 16 h, 65 % über zwei Stufen; d)  $\text{H}_2$ , 0.1 Äquiv. 10 % Pd/C (w/w), 4.0 Äquiv.  $\text{NaHCO}_3$ ,  $t\text{BuOMe}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 1 h; e) 10.0 Äquiv.  $n\text{Bu}_4\text{NF}$ , THF,  $25^\circ\text{C}$ , 10 h, 75 % über zwei Stufen.

die folgenden beiden Schritte: a) Hydrogenolyse ( $\text{H}_2$ /10 % Pd/C,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $t\text{BuOMe}$ ) zur Entfernung der beiden Benzylethergruppen und b) Desilylierung ( $n\text{Bu}_4\text{NF}$ /THF) zur Abspaltung aller sechs TBS-Gruppen (75 % Gesamtausbeute). Das synthetische Everninomicin 13,384-1 **1** war nach den üblichen Kriterien (DC,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , IR, MS,  $\alpha_D^{25}$ ) identisch mit einer authentischen Probe.<sup>[12]</sup>

Die hier beschriebene Totalsynthese von Everninomicin 13,384-1 **1** war eine abenteuerliche Reise, in deren Verlauf wir die Leistungsfähigkeit neuartiger Synthesereaktionen aus unserem und aus anderen Laboratorien demonstrierten. Die bemerkenswertesten davon sind die 1,2-Wanderungen der

Phenylsulfanyl-<sup>[10]</sup> und der 1,2-Phenylselenanylgruppe an Kohlenhydratgerüsten und ihre Anwendung bei stereokontrollierten Glycosidierungsreaktionen; der Zinnacetal-basierte, stereokontrollierte Aufbau von 1  $\rightarrow$  1'-Disacchariden;<sup>[13]</sup> die Verwendung von Acylfluoriden bei der Bildung sterisch gehinderter Ester; die Orthoesterbildung nach Sinay;<sup>[11]</sup> die Sulfoxid-basierte Glycosidierung unter Bildung eines  $\beta$ -Manosids nach Kahne;<sup>[3, 4]</sup> die Trichloracetimidat-Glycosidierungsmethode nach Schmidt;<sup>[14]</sup> die Glycosylfluorid-Methode nach Mukaiyama<sup>[15]</sup> sowie die Zinnacetal-Methode<sup>[7]</sup> zur Differenzierung von 1,2-Diolen. Darüber hinaus wurden viele Erkenntnisse über die Selektivität von Schutzgruppenmani-

pulationen und über konformative Effekte bei der selektiven Funktionalisierung von Kohlenhydratgerüsten gewonnen. Als wichtigstes Ergebnis ist jetzt aber der Weg für weitere Fortschritte auf dem Gebiet der Antibiotikasyntese bereitet worden, einschließlich der Semisyntese von gezielt entworfenen Analoga, der Festphasensyntese, der kombinatorischen Chemie und chemisch-biologischer Untersuchungen.<sup>[16]</sup>

Eingegangen am 6. August 1999 [Z13843]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3345–3350

**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] 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.
- [3] D. Kahne, S. Walker, Y. Cheng, D. V. Engen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6881–6882.
- [4] D. Crich, S. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 435–436.
- [5] M. Trumtel, P. Tavecchia, A. Veyrières, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.* **1990**, 202, 257–275.
- [6] T. Oshitar, M. Shibasaki, T. Yoshizawa, M. Tomita, K. Takao, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **1997**, 53, 10993–11006.
- [7] Für eine Übersicht zu zinnhaltigen Intermediaten in der Kohlenhydratchemie siehe: T. B. Grindley, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1998**, 53, 16–142.
- [8] K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, Y. Iwabuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3126–3128.
- [9] Verbindung **26** war identisch mit einer authentischen Probe, die durch Abbau von Everninomicin 13,384-1 **1** erhalten wurde. Einzelheiten dieser und weiterer Abbaustudien werden an anderer Stelle berichtet werden.
- [10] K. C. Nicolaou, T. Ladduwahetty, J. L. Randall, A. Chucholowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2466–2467.
- [11] a) Lit. [5]; b) G. Jaurand, J.-M. Beau, P. Sinaÿ, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 701–703; c) J.-M. Beau, G. Jaurand, J. Esnault, P. Sinaÿ, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1105–1108.
- [12] Wir danken Dr. A. K. Ganguly von der Firma Schering Plough für eine Probe natürlichen Everninomicins 13,384-1 **1**.
- [13] 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.
- [14] R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 763–765; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 731–733.
- [15] T. Mukaiyama, Y. Murai, S. Shoda, *Chem. Lett.* **1981**, 431–433.
- [16] Für alle neuen Verbindungen wurden zufriedenstellende spektroskopische Daten und exakte Molekülmassen erhalten.

## Rhodium-katalysierte Bildung von Phosphor-Bor-Bindungen: Synthese des ersten Poly(phosphanylborans) mit hoher Molekülmasse\*\*

Hendrik Dorn, Ryan A. Singh, Jason A. Massey, Alan J. Lough und Ian Manners\*

Die meisten derzeit bekannten und kommerziell erhältlichen Polymere basieren auf ausgedehnten Kettenstrukturen, die hauptsächlich Kohlenstoffatome, zusammen mit einigen wenigen anderen Elementen wie Sauerstoff und Stickstoff, enthalten. Dagegen war die Entwicklung ausgedehnter Strukturen auf der Basis anderer Elemente deutlich weniger erfolgreich; ihre Synthese stellt immer noch eine im wesentlichen unbewältigte Herausforderung dar.<sup>[1, 2]</sup> Dennoch: Die wenigen bereits bekannten anorganischen Polymere wie die Poly(siloxane) (Silicone)  $[\text{R}_2\text{Si}-\text{O}]_n$ , die Polyphosphazene  $[\text{R}_2\text{P}=\text{N}]_n$ , die Polysilane  $[\text{R}_2\text{Si}]_n$ , die erst kürzlich entdeckten Poly(silane) und Poly(stannane), schwefelhaltige Polymere, die Poly(metallocene) und andere Metallopolymere demonstrieren das Potential, Materialien mit faszinierenden und unerwarteten Eigenschaften wie auch mit wichtigen Anwendungen herzustellen.<sup>[1–5]</sup> Im Rahmen unserer Forschung zur Entwicklung neuer ausgedehnter Kettenstrukturen, die auf Hauptgruppenelementen basieren, haben wir Verbindungen untersucht, deren Rückgrat aus vierfach koordinierten Phosphor- und Boratomen besteht. Zu diesen Arbeiten haben uns frühere Berichte angeregt, daß bekannte cyclische Verbindungen wie der Sechsring  $[\text{Me}_2\text{P}-\text{BH}_2]_3$  beträchtliche thermische und hydrolytische Stabilität aufweisen.<sup>[6]</sup>

Die thermisch induzierte Kupplung bei gleichzeitiger Wasserstoffabspaltung von Phosphan-Boran-Addukten  $\text{R}_2\text{PH} \cdot \text{BH}_3$  bei erhöhten Temperaturen (150–200 °C) wurde früher schon genutzt, um cyclische Phosphanylboran-Spezies (vor allem Sechsringe des Typs  $[\text{R}_2\text{P}-\text{BH}_2]_3$ ) herzustellen.<sup>[6]</sup> In einigen wenigen Fällen wurde auch über geringe Ausbeuten an „polymeren“ Materialien berichtet, aber keines von diesen wurde nach heutigen Standards in überzeugender Weise strukturell charakterisiert, und die Molekülmassen, soweit sie genannt wurden, waren sehr niedrig.<sup>[7, 8]</sup> Wir haben diese „Dehydrokupplungen“ (Kupplung unter Eliminierung von Wasserstoff) erneut untersucht, wobei wir darauf hofften, daß bei niedrigeren Temperaturen effizientere Kupplungsreaktionen auftreten und daß so lineare, hochpolymere Strukturen erzeugt werden könnten.<sup>[9, 10]</sup>

Das Phosphan-Boran-Addukt  $\text{Ph}_2\text{PH} \cdot \text{BH}_3$  geht bei vierzehnstündigem Erwärmen auf 180–190 °C die Dehydrokupplungsreaktion ein und liefert dabei ausschließlich und quantitativ das cyclische Trimer  $[\text{Ph}_2\text{P}-\text{BH}_2]_3$ .<sup>[11]</sup> Gibt man

[\*] Prof. I. Manners, Dr. H. Dorn, R. A. Singh, J. A. Massey, Dr. A. J. Lough  
Department of Chemistry, University of Toronto  
Toronto, M5S 3H6 Ontario (Kanada)  
Fax: (+1) 416-978-6157  
E-mail: imanners@alchemy.chem.utoronto.ca

[\*\*] H.D. dankt der DFG für ein Postdoktorandenstipendium. I.M. dankt dem Natural Science and Engineering Research Council (NSERC) für ein E.W.R. Steacie Fellowship (1997–1999) und der University of Toronto für ein McLean Fellowship (1997–2003).