

Vergleich mit **4** fallen die Vergrößerung des P-P-Abstands um 8 pm und eine weitere Planarisierung des P₆-Ringes auf (Auslenkung der P-Atome von 0.2 pm aus der Ebene). Die Stabilität von **1** beruht offensichtlich nicht auf Käfigeffekten, da **1** erheblich stabiler ist als Ni + **4**^[13].

Populationsanalysen^[14] zeigen, daß Ni in der Oxidationsstufe 0 vorliegt: Bei beiden Analysemethoden werden Nettoladungen (aller Atome) kleiner 0.2e erhalten. Aufschlüsse über die Bindungsverhältnisse gibt insbesondere die Analyse nach Mulliken, die folgende Valenzpopulationen liefert: **4**: P 3s^{1.67} 3p^{3.24} 3d^{0.14}; **1**: P 3s^{1.75} 3p^{3.21} 3d^{0.15}, Ni 3d^{9.51} 4s^{0.27} 4p^{0.05}. Ni liegt in erster Näherung in der Elektronenkonfiguration 3d¹⁰ vor. Der Elektronentransfer in das Ni-4s-AO wird kompensiert durch Rückbindung aus den Ni-d_{xy}- und -d_{x²-y²}-AOs (Besetzung je 1.78) in P-P-antibindende e*-MOs des Ringes. Das drückt die starke Wechselwirkung dieser Ni-AOs mit den MOs des P₆-Ringes aus, die sich auch in der Aufweitung des Ringes zeigt. Die elektronische Struktur von **1** kann nicht im Rahmen der 18e-Regel gedeutet werden. Entscheidend für die Stabilität sind – wie auch bei anderen elektronenreichen Ni⁰-Verbindungen^[15] – Effekte der Elektronenkorrelation^[13].

Arbeitsvorschriften:

1: 0.8 g (6.2 mmol) wasserfreies NiCl₂ werden in 50 mL THF suspendiert und mit 3.26 g (12.4 mmol) Tri-*tert*-butylcyclotriphosphan und 1.0 g (4.0 mmol) P(SiMe₃)₃ versetzt. Nach kurzer Zeit löst sich das NiCl₂ auf, und es entsteht eine schwarze Lösung, aus der sich ein gelbes Öl abscheidet. Das Lösungsmittel wird abkondensiert und der Rückstand in 40 mL Pentan gelöst. Nach Filtration des unlöslichen Rückstandes kristallisieren aus der Lösung große, gelbe Kristalle von **1** aus. Ausbeute: 1.08 g (30%).

3: 1 g (3.8 mmol) (PrBu)₃ werden in 20 mL Tetrahydrofuran gelöst und bei 20 °C mit 1.29 g (7.6 mmol) [Ni(CO)₄] versetzt. Die Lösung färbt sich unter CO-Entwicklung dunkel. Nach 2 h wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand aus Pentan umkristallisiert. **3** kristallisiert in schwarzen Kristallen aus. Ausbeute: 1.45 g (80%).

Eingegangen am 31. Oktober 1991 [Z 5001]

CAS-Registry-Nummern:

1, 138354-03-7; **3**, 138354-04-8; **4**, 138384-29-9; NiCl₂, 7718-54-9; (PrBu)₃, 61695-12-3; P(SiMe₃)₃, 15573-38-3; [Ni(CO)₄], 13463-39-3.

- [1] L. Maier, *Helv. Chim. Acta* **1966**, 49, 1119; M. Baudler, C. Gruner, *Z. Naturforsch. B* **1976**, 31, 1311; M. Baudler, B. Carlsohn, B. Kloth, D. Koch, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1977**, 432, 67; W. Hölderich, G. Fritz, *ibid.* **1979**, 457, 127; M. Baudler, J. Hellmann, *Z. Naturforsch. B* **1981**, 36, 266.
- [2] A. M. Caminade, J. P. Majoral, R. Mathieu, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 575.
- [3] H. G. Ang, B. O. West, *Aust. J. Chem.* **1967**, 20, 1133; M. Baudler, F. Salzer, J. Hahn, *Z. Naturforsch. B* **1982**, 37, 1529; A. L. Rheingold, M. E. Fountaine, *Organometallics* **1984**, 3, 1471; B. O. West in *Homoatomic Rings, Chains and Macromolecules of Main-Group Elements* (Hrsg.: A. L. Rheingold), Elsevier, Amsterdam, **1977**, S. 409.
- [4] H. G. Ang, J. S. Shannon, B. O. West, *Chem. Commun.* **1965**, 10; M. A. Bush, P. Woodward, *J. Chem. Soc. A* **1968**, 1221.
- [5] M. Baudler, J. Hahn, H. Dietsch, G. Fürstenberg, *Z. Naturforsch. B* **1976**, 31, 1305.
- [6] Röntgenstrukturanalysen: Stoe Stadi IV, MoK_α, empirische Absorptionskorrektur, Datensammlung und Verfeinerung: ω-Scan, Profilanalyse. **1**: Gitterkonstanten (200 K): a = b = 1040.9(1), c = 2486.4(4) pm, α = β = 90°, γ = 120°, V = 2333.0 × 10⁶ pm³; Raumgruppe R $\bar{3}$ (Nr. 148), Z = 3, μ(MoK_α) = 8.8 cm⁻¹, 2θ_{max} = 54°; 1136 Reflexe, davon 1047 mit I > 2σ(I), Ni, P, C anisotrop, H isotrop (84 Parameter), R₁ = 0.026, R₂ = 0.033, S = 1.28. – **3**: Gitterkonstanten (200 K): a = 1163.1(9), b = 1181.5(8), c = 1880.0(9) pm, α = 107.75(3), β = 90.31(3), γ = 118.66(4)°, V = 2123.2 × 10⁶ pm³; Raumgruppe P $\bar{1}$ (Nr. 2), Z = 2, μ(MoK_α) = 23.3 cm⁻¹, 2θ_{max} = 54°, 9729 Reflexe, davon 7934 mit I > 2σ(I), Ni, P, C, O anisotrop, C-Atome der C₄H₉-Gruppen isotrop, H der CH₃-Gruppen als starre Gruppen verfeinert (461 Parameter), R₁ = 0.039, R₂ = 0.044, S = 0.90. – Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-55935, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [7] D. Fenske, J. Ohmer, J. Hachgenei, K. Merzweiler, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1300; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1277.
- [8] R. A. Jones, M. H. Seeberger, B. R. Whittlesey, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 6424.

- [9] J. J. Daly, *J. Chem. Soc.* **1965**, 4789.
- [10] J. Hahn, M. Baudler, C. Krüger, Yi-Hung Tsay, *Z. Naturforsch. B* **1982**, 37, 797.
- [11] L. D. Lower, L. F. Dahl, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 5046.
- [12] Die Rechnungen wurden mit einer Workstation IBM 6000/320 und dem Programmsystem TURBOMOLE (R. Ahlrichs, M. Bär, M. Häser, H. Horn, C. Kölmel, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, 162, 165) durchgeführt. Es wurden folgende Basissätze verwendet: Ni: Eine um (2p, 1d) erweiterte Wachters-Basis (A. J. H. Wachters, *J. Chem. Phys.* **1970**, 52, 1034) vom Typ (14s, 11p, 6d)/[8s, 7p, 4d]; P: (11s, 7p, 1d)/[6s, 4p, 1d]; C(P-gebunden): (8s, 4p)/[4s, 2p], aus: S. Huzinaga, *Approximate Atomic Wavefunctions*, Department of Chemistry Report, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Kanada, **1971**; restliche C, H: Minimalbasis (9s, 3p)/[2s, 1p] bzw. (3s)/[1s], die für Neopentan vollständig energieoptimiert wurden.
- [13] Die Reaktion Ni(3d¹⁰) + **4** → **1** ist in der SCF-Näherung 168 kJ mol⁻¹ exotherm. MP2-Rechnungen für die entsprechenden Me-Verbindungen ergaben eine weitere Stabilisierung von ca. 613 kJ mol⁻¹ durch Korrelationseffekte, die der Tendenz nach auch für die tBu-Verbindung gelten sollte. Da der ³F(3d⁸ 4s²)-Grundzustand von Ni 1.83 eV (176 kJ mol⁻¹) stabiler ist als der ¹S(3d¹⁰) Zustand (A. A. Radzig, B. N. Smirnow: *Reference Data on Atoms, Molecules and Ions*, Springer, Berlin, **1985**, S. 157) läßt sich die Stabilität von **1** in sehr grober Näherung zu 600 kJ mol⁻¹ abschätzen.
- [14] R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* **1955**, 23, 1833; C. Ehrhardt, R. Ahlrichs, *Theor. Lit. Chim. Acta* **1985**, 68, 231, zit. Lit.
- [15] M. R. A. Blomberg, U. B. Brandemark, P. E. M. Siegbahn, J. Wennerberg, C. W. Bauschlicher, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6650.

Synthese des Aryltetrasaccharidteilstücks von Calicheamicin mit reduzierendem Terminus: Verknüpfung des vollen synthetischen Aglycons und des Kohlenhydratteils durch die Schmidt-Reaktion**

Von Randall L. Halcomb, Serge H. Boyer und Samuel J. Danishefsky*

Die Identifizierung der mechanistisch neuartigen, hochwirksamen Antitumormittel Calicheamicin **1**^[1a,b], Esperamicin **2**^[1c,d], Neocarzinostatin^[2a] und Dynemycin^[2b] löste eine Vielzahl von Initiativen hinsichtlich Synthese^[3], Biosimulation^[4] und Berechnungen^[5] aus^[6]. Eines der Ziele des kreativen Zusammenwirkens solcher Bemühungen ist die Entwicklung von leichter zugänglichen Verbindungen mit höherer therapeutischer Wirksamkeit als die Naturstoffe^[7].

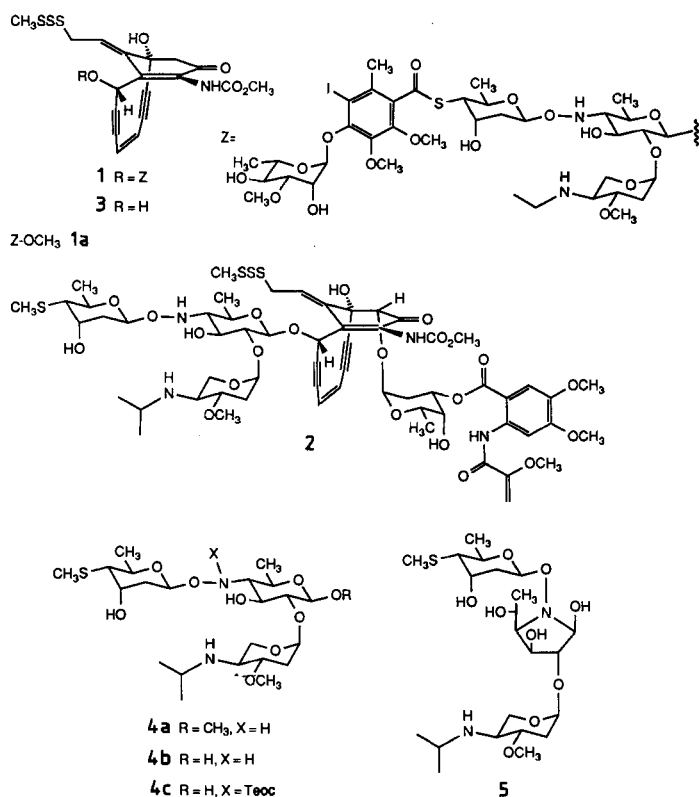
Der Aglycon-Bereich von **1** gilt als Quelle der cytotoxisch wirkenden Diradikalspezies^[8]. Die Synthese des vollständig funktionalisierten Aglycons Calicheamicinon **3** wurde von uns durchgeführt^[9]. Versuche mit dem synthetischen Racemat^[10] zeigten, daß die DNA-spaltenden Eigenschaften des Wirkstoffs **1** erhalten geblieben waren, wenn auch die Wirksamkeit signifikant geringer war. Geeignet aktiviertes Aglycon behält etwas von der bemerkenswerten Fähigkeit zur direkten Wasserstoffabstraktion aus C-H-Einheiten der Oligonucleotidgerüste^[11], jedoch fehlt die bei der DNA-Spaltung durch Calicheamicin nachgewiesene signifikante Sequenzspezifität^[12,13]. Kürzlich gelang die enzymatische Trennung von Zwischenstufen auf dem Weg zu **3** und seinem Decarbamoylderivat^[14]. Dieser Fortschritt eröffnet einen Zugang zu enantiomerenreinen „späten“ Zwischenstufen der Synthesesequenz. Der Einsatz von Aglycon-Zwischen-

* Prof. Dr. S. J. Danishefsky, R. L. Halcomb, S. H. Boyer
Department of Chemistry
Yale University
225 Prospect Street, New Haven, CT 06511 (USA)

** Diese Arbeit wurde vom PHS (Grant CA 28824) gefördert. Die NMR-Spektren wurden an der Northeast Regional NSF/NMR Facility, unterstützt durch die National Science Foundation Chemistry Division (Grant CHE 7916210), der Yale University aufgenommen. R. L. H. dankt für ein Stipendium der American Chemical Society Organic Division (gestiftet von der Monsanto Corporation) und ein Pfizer-Stipendium, S. H. B. für ein Kent-Stipendium.

stufen mit eindeutiger absoluter Konfiguration verhindert strukturelle Unsicherheiten, wie sie durch die Verwendung eines Racemats als Kupplungskomponente entstehen.

Auf die Kohlenhydratkomponente von **1** wird die Sensibilität gegenüber strukturellen Feinheiten zurückgeführt^[15, 16], die Ursache für die Sequenzselektivität des Wirkstoffs bei der Spaltung einer Reihe von Oligonucleotiden ist. Ein wichtiges Synthesziel erreichten Nicolaou et al. mit der Herstellung des Methylglycosids, das dem Aryltetrasaccharidteil von Calicheamicin **1** entspricht^[17]. Unsere Bemühungen konzentrierten sich auf den verwandten Trisaccharidbereich von Esperamicin^[18, 19]. Diese Studien führten zur Synthese des Trisaccharidmethylglycosids **4a**. Ferner ließ sich zeigen, daß die vollständig ungeschützte Verbindung **4b** extrem schnell in die Azafuranose **5** umlagert^[20]. Der Erhalt des freien reduzierenden Endes gelang durch Schützen des Stickstoffatoms der Hydroxylamineinheit als Teoc-Carbamat (vgl. **4c**, Teoc = Me₃SiCH₂CH₂O₂C)^[18].

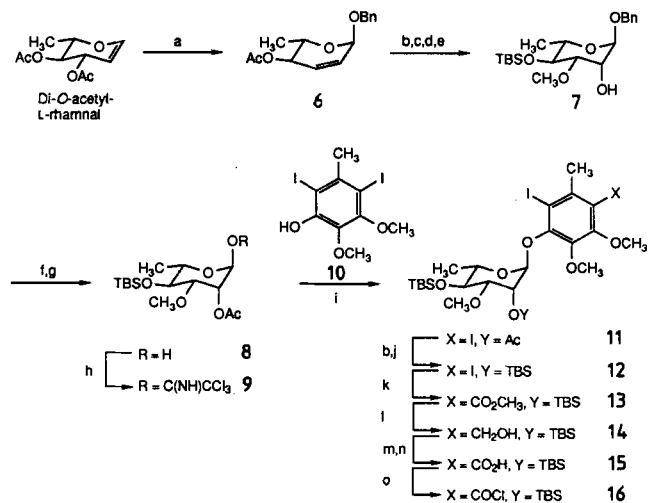


Wir beschreiben nun a) die erste Synthese des Aryltetrasaccharidteils von Calicheamicin **1** mit freiem reduzierendem Ende (**26**) und b) den ersten Beweis, daß ein geeignetes aktives Aryltetrasaccharid tatsächlich als Glycosyldonor gegenüber enantiomerenreinen späten Aglycon-Zwischenstufen auf dem Weg zu **3** fungieren kann.

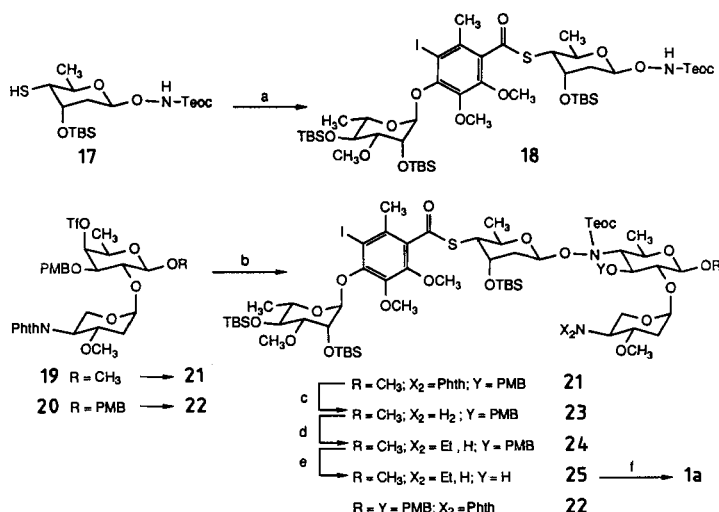
Durch Ferrier-Umlagerung^[21] von käuflichem Diacetyl-L-rhamnal entsteht **6**^[23], aus dem durch Austausch der Schutzgruppen, Osmylierung und selektive Monomethylierung^[22] die Verbindung **7**^[23] in 72 % Ausbeute erhalten wurde (Schema 1). Die axiale OH-Gruppe in **7** wurde acetyliert und die anomere Hydroxygruppe durch Debenzylierung deblockiert. Die so erhaltene Verbindung **8**^[23] wurde in das Trichloracetimidat **9** überführt^[24, 25]. Die Umsetzung von **9** mit Et₃O · BF₃ und dem Phenol **10**^[26] lieferte das Arylglycosid **11**^[23, 27] in 83 % Ausbeute. Diese Verbindung wurde unter Standardbedingungen in 91 % Ausbeute in den Silylether **12**^[23] überführt. Selektive Methoxycarbonylierung in *para*-

Stellung zur Glycosyloxyfunktion ergab den Ester **13**^[23], wenn auch in nur 45 % Ausbeute^[28].

Versuche, **13** durch Desalkylierung, Hydrolyse oder andere Acyltransfer-Verfahren in **15** zu überführen, schlugen fehl^[29]. Die gewünschte Säure **15**^[23] konnte jedoch durch Reduktion von **13** mit Diisobutylaluminiumhydrid und anschließende zweistufige Oxidation^[30a, b] des entstehenden Alkohols **14** erhalten werden. Sie wurde für die weitere Verwendung in das Chlorid **16** überführt.



Acylierung der bereits früher beschriebenen Verbindung **17**^[18] mit **16** unter Mitwirkung von DMAP und Et₃N führte in 85 % Ausbeute zu **18** (Schema 2)^[23]. Nun konnte der



Scheme 2. a) **16**, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C (85 % bezogen auf **15**). b) 1. NaH, **18**, Dimethylformamid (DMF), 0 °C → RT; 2. **19** oder **20**, DMF, 0 °C (80 %). c) H₂NNH₂, EtOH, Δ (91 %). d) CH₃CHO, NaCNBH₃, MgSO₄, MeOH (98 %). e) Dichlordicyan-*para*-benzochinon (DDQ), CH₂Cl₂, H₂O (75 %). f) Bu₄NF, THF, 0 °C (60 %).

Aryltetrasaccharidteil leicht aufgebaut werden. Alkylierung am Stickstoffatom^[31] des Teoc-Carbamats mit den bekannten Triflaten **19** und **20**^[18] lieferte die Aryltetrasaccharide **21**^[23] bzw. **22**^[23] in Ausbeuten von ca. 80 %.

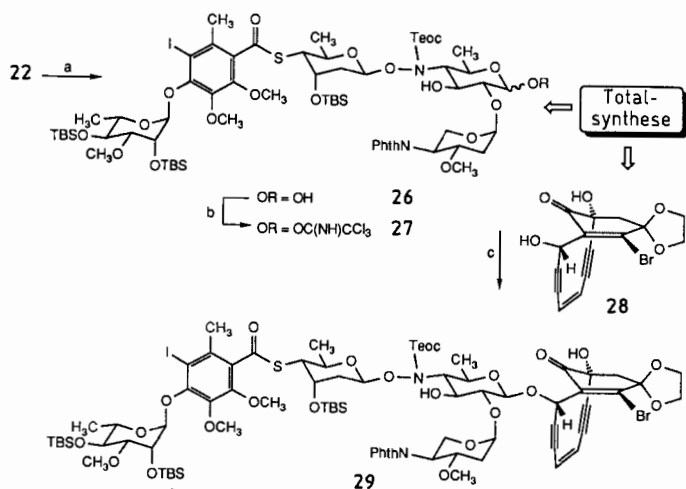
Durch Hydrazinolyse der Phthalimidgruppe in **21** entstand **23**^[23], dessen reduktive Alkylierung^[32] in 98 % Ausbeute zur Verbindung **24** führte. Die Abspaltung der *para*-Methoxybenzyl(PMB)-Schutzgruppe nach Standardmethoden^[33] zu **25**^[23] (75%) und dessen vollständige Desilylie-

rung lieferte das freie Methylglycosid Z-OCH₃ **1a**^[23]. Die Bindungseigenschaften von **1a** an Oligonucleotidsequenzen werden zur Zeit untersucht^[34].

Die simultane Abspaltung der beiden PMB-Gruppen in **22**^[33] ergab in 79% Ausbeute die Verbindung **26**^[23], die nach bekannten Verfahren^[25] in das Trichloracetimidat **27**^[35] überführt wurde (Schema 3). Für die Verknüpfungsreaktion wählten wir als Aglycon die bereits beschriebene Verbindung **28**^[14b] in enantiomerenreiner Form und erhielten unter den Standardbedingungen der Schmidt-Reaktion^[25] **29**. Die Ausbeute ist mit 15% noch mäßig^[36], doch immerhin handelt es sich um das erste Beispiel für die Verwendung des Aryltetrasaccharidteils von Calicheamicin **1** als Glycosyldonor.

Nachdem somit die Durchführbarkeit einer derartigen Kupplungsreaktion gezeigt werden konnte, stellen sich nun von selbst viele interessante Fragen. Ihre Beantwortung ist Gegenstand laufender Studien in unserem Arbeitskreis.

Eingegangen am 2. Oktober 1991 [Z 4950]



Schema 3. a) DDQ, CH₂Cl₂, H₂O (79%). b) Cl₃CCN, Diazabicycloundecen (DBU), CH₂Cl₂, RT (73%). c) **28**, Et₂O · BF₃, Et₂O/CH₂Cl₂, -78 °C (15%).

Tabelle 1. ¹H-NMR-Daten von **1a**, **27** und **29**. Ar = Aryl, A-E: nicht-aromatische Ringe, eq = äquatorial, ax = axial.

(490 MHz, CDCl₃). **1a**: δ = 6.25 (br.s, 1H, ONH), 5.75 (d, 1H, J = 1.3 Hz, H-1D), 5.43 (m, 1H, H-1E), 5.06 (dd, 1H, J = 10.0, 1.7 Hz, H-1B), 4.49 (m, 1H, H-2D), 4.33 (m, 1H, H-3B), 4.23 (d, 1H, J = 7.7 Hz, H-1A), 4.21 (dq, 1H, J = 9.7, 6.2 Hz, H-5D), 4.08 (dq, 1H, J = 10.7, 6.2 Hz, H-5B), 4.01 (t, 1H, J = 9.7 Hz, H-3A), 3.90 (s, 3H, ArOCH₃), 3.85 (s, 3H, ArOCH₃), 3.80 (dd, 1H, J = 8.9, 3.5 Hz, H-4B), 3.78–3.72 (m, 3H, H-3D, H-5E_{eq}, H-5E_{ax}), 3.66 (dd, 1H, J = 9.3, 6.2 Hz, H-5A), 3.65 (t, 1H, J = 9.6 Hz, H-4D), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 3.53 (s, 3H, OCH₃), 3.52–3.48 (m, 2H, H-2A, H-3E), 3.39 (s, 3H, OCH₃), 2.72–2.67 (m, 2H, CH₂N), 2.65–2.60 (m, 1H, H-4E), 2.37 (s, 3H, ArCH₃), 2.35 (t, 1H, J = 9.8 Hz, H-4A), 2.34–2.29 (m, 1H, H-2E_{eq}), 2.06–2.02 (m, 1H, H-2B_{eq}), 1.82–1.76 (m, 1H, H-2B_{ax}), 1.65–1.55 (m, 1H, H-2E_{ax}), 1.43 (d, 3H, J = 6.2 Hz, 3H-6B), 1.35 (d, 3H, J = 6.2 Hz, 3H-6A), 1.32 (d, 3H, J = 6.2 Hz, 3H-6D), 1.13 (t, 3H, J = 7.1 Hz, N-C-CH₃).

27: δ = 8.96 (s, 1H, NH), 7.88–7.82 (m, 2H, ArH), 7.75–7.69 (m, 2H, ArH), 6.48 (d, 1H, J = 3.6 Hz, H-1A), 5.48 (d, 1H, J = 2.9 Hz, H-1E), 5.38 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H-1D), 5.40–5.30 (m, 1H, H-1B), 4.54 (dt, 1H, J = 11.1, 4.6 Hz, H-4E), 4.47 (t, 1H, J = 2.0 Hz, H-2D), 4.50–4.43 (m, 1H), 4.40–4.34 (m, 2H), 4.33–4.21 (m, 3H), 4.20–4.06 (m, 2H), 3.98 (dd, 1H, J = 10.6, 3.9 Hz), 3.94–3.80 (m, 3H), 3.88 (s, 3H, ArOCH₃), 3.82 (s, 3H, ArOCH₃), 3.71 (t, 1H, J = 9.0 Hz, H-4D), 3.58 (dd, 1H, J = 10.1, 4.7 Hz, H-4B), 3.54 (dd, 1H, J = 9.0, 2.4 Hz, H-3D), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 3.24 (s, 3H, OCH₃), 2.56–2.51 (m, 1H, H-2E_{eq}), 2.38 (s, 3H, ArCH₃), 2.20–2.02 (m, 1H, H-2B_{eq}), 1.83–1.76 (m, 1H, H-2B_{ax}), 1.65–1.55 (m, 1H, H-2E_{ax}), 1.48 (d, 3H, J = 6.2 Hz, 3H-6B), 1.28 (d, 3H, J = 6.2 Hz, 3H-6A), 1.20 (d, 3H, J = 6.1 Hz, 3H-6D), 1.14–1.09 (m, 2H, CH₂Si), 0.93 (s, 18H, 2SiⁱBu), 0.92 (s, 9H, SiⁱBu), 0.20–0.10 (m, 18H, 6SiMe), 0.08 (s, 9H, SiMe₃).

29: δ = 7.85–7.80 (m, 2H, ArH), 7.72–7.68 (m, 2H, ArH), 6.16 (d, 1H, J = 1.2 Hz, C=C-CH), 5.79 (pseudo-d, 1H, J = 9.3 Hz, olefinisches H), 5.69–5.63 (m, 2H, H-1E, olefinisches H), 5.38 (d, 1H, J = 1.6 Hz, H-1D), 5.35–5.26 (br.m, 1H, H-1B), 4.79 (dt, 1H, J = 12.7, 5.1 Hz, H-4E), 4.76 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H-1A), 4.62 (t, 1H, J = 11.1 Hz, H-5E_{ax}), 4.46 (t, 1H, J = 2.1 Hz, H-2D), 4.36 (br.s, 1H, H-4B), 4.32–4.20 (m, 4H), 4.19–4.00 (m, 6H), 3.94–3.76 (m, 5H), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.75–3.70 (m, 1H), 3.70 (t, 1H, J = 9.0 Hz, H-4E), 3.59 (dd, 1H, J = 10.8, 5.1 Hz, H-4B), 3.54 (dd, 1H, J = 9.0, 2.4 Hz, H-3D), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 3.29 (s, 3H, OCH₃), 2.58 (AB, 2H, J = 14.1 Hz, Δν = 156.6 Hz, Aglycon-CH₂), 2.54 (m, 1H, H-2E_{eq}), 2.36 (s, 3H, ArCH₃), 2.38–2.32 (m, 1H, H-2B_{eq}), 1.86–1.79 (m, 1H, H-2B_{ax}), 1.65–1.55 (m, 1H, H-2E_{ax}), 1.45 (d, 3H, J = 6.2 Hz, 3H-6B), 1.23 (d, 3H, J = 6.2 Hz, 3H-6A), 1.20 (d, 3H, J = 6.0 Hz, 3H-6D), 1.10–1.00 (m, 2H, CH₂Si), 0.94 (s, 18H, 2SiⁱBu), 0.92 (s, 9H, SiⁱBu), 0.21–0.10 (m, 18H, 6SiMe), 0.07 (s, 9H, SiMe₃).

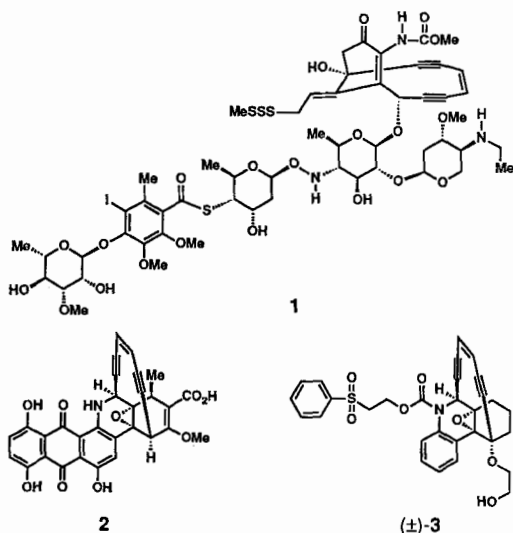
- [1] a) M. D. Lee, T. S. Dunne, M. M. Siegel, C. C. Chang, G. O. Morton, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3464; b) M. D. Lee, T. S. Dunne, C. C. Chang, G. A. Ellestad, M. M. Siegel, G. O. Morton, W. J. McGahren, D. B. Borders, *ibid.* **1987**, *109*, 3466; c) J. Golik, J. Clardy, G. Dubay, G. Groenewold, H. Kawaguchi, M. Konishi, B. Krishnan, H. Ohkuma, K. I. Saitoh, T. W. Doyle, *ibid.*, **1987**, *109*, 3461; d) J. Golik, G. Dubay, G. Groenewold, H. Kawaguchi, M. Konishi, B. Krishnan, H. Ohkuma, K. I. Saitoh, T. W. Doyle, *ibid.* **1987**, *109*, 3462.
- [2] a) K. Edo, M. Mizugake, Y. Koide, H. Seto, K. Furihata, N. Otake, N. Ishida, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 331; b) M. Konishi, H. Ohkuma, K. Matsumoto, T. Tsuno, H. Kamei, T. Miyaki, T. Oki, H. Kawaguchi, G. D. van Duyn, J. Clardy, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1449.
- [3] a) S. L. Schreiber, L. L. Kiessling, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 433; b) P. Magnus, F. Bennett, *ibid.* **1989**, *30*, 3637; c) A. S. Kende, C. A. Smith, *ibid.* **1988**, *29*, 4217; d) P. Magnus, R. T. Lewis, J. C. Huffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6921; e) P. Magnus, P. A. Carter, *ibid.* **1988**, *110*, 1626.
- [4] a) K. C. Nicolaou, Y. Ogawa, G. Zuccarello, H. Kataoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7247; b) K. C. Nicolaou, G. Skokotas, S. Furuya, H. Suemune, D. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1066; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1064.
- [5] a) R. C. Hawley, L. L. Kiessling, S. L. Schreiber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, *86*, 1105; b) K. C. Nicolaou, G. Zuccarello, Y. Ogawa, E. J. Schweiger, T. Kumazawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4866; c) J. P. Snyder, *ibid.* **1990**, *112*, 5367; d) P. Magnus, S. Fortt, T. Pittner, J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4986.
- [6] Für eine aktuelle Übersicht siehe K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1453; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1387.
- [7] M. D. Lee, G. A. Ellestad, D. B. Borders, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 235.
- [8] a) R. G. Bergman, *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 25; b) N. Darby, C. U. Kim, J. A. Salaün, K. W. Shelton, S. Takada, S. Masamune, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 1516.
- [9] J. N. Haseltine, M. P. Cabal, N. B. Mantlo, N. Iwasawa, D. S. Yamashita, R. S. Coleman, S. J. Danishefsky, G. K. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3850.
- [10] a) J. Drak, N. Iwasawa, D. M. Crothers, S. J. Danishefsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 7464; b) Untersuchungen zur Oligonucleotidsplattung mit optischen Antipoden, die dem Aglycon ähneln, sind im Gange.
- [11] a) N. Zein, W. J. McGahren, G. O. Morton, J. Ashcroft, G. A. Ellestad, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6888; b) J. J. De Voss, L. A. Townsend, W. D. Ding, G. O. Morton, G. A. Ellestad, N. Zein, A. B. Tabor, S. L. Schreiber, *ibid.* **1989**, *112*, 9669.
- [12] N. Zein, M. Poncin, R. Nilakantan, G. A. Ellestad, *Science* **1989**, *244*, 697.
- [13] N. Zein, A. M. Sinha, W. J. McGahren, G. A. Ellestad, *Science* **1988**, *240*, 1198.
- [14] a) D. S. Yamashita, V. P. Rocco, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.*, im Druck; b) V. P. Rocco, S. J. Danishefsky, G. K. Schulte, *ibid.*, im Druck.
- [15] a) S. Walker, K. G. Valentine, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6428; b) S. Walker, D. Yang, D. Kahne, *ibid.* **1991**, *113*, 4716.
- [16] K. C. Nicolaou, E. P. Schreiner, W. Stahl, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 566; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 585.
- [17] K. C. Nicolaou, R. D. Groneberg, T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Schulze, W. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8193.
- [18] R. L. Halcob, M. D. Wittman, S. H. Olson, S. J. Danishefsky, J. Golik, H. Wong, D. Vyas, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5080.
- [19] a) J. Golik, H. Wong, D. M. Vyas, T. W. Doyle, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2497; b) K. van Laak, H. Rainer, H. D. Scharf, *ibid.* **1990**, *31*, 4113.

- [20] J. Golik, H. Wong, B. Krishnan, D. M. Vyas, T. W. Doyle, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1851.
- [21] R. J. Ferrier, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1969**, 24, 199; in geringen Mengen bildete sich auch das β -Anomer ($\alpha/\beta = 6/1$).
- [22] S. David, S. Hanessian, *Tetrahedron* **1985**, 41, 643; das Verhältnis von O-3- zu O-2-Methylierung betrug 4:1.
- [23] Alle neuen Verbindungen wurden NMR- und IR-spektroskopisch, mit hochauflösender Massenspektrometrie sowie durch die optischen Drehwerte charakterisiert. Für ausgewählte ^1H -NMR-Daten der Verbindungen **1a**, **27** und **29** siehe Tabelle 1.
- [24] Das Trichloracetimidat **9** fiel als nicht trennbares Anomerengemisch an ($\alpha/\beta = 10/1$).
- [25] R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 212.
- [26] K. C. Nicolaou, T. Ebata, N. A. Stylianides, R. D. Groneberg, P. J. Carroll, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1138; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1097.
- [27] In geringen Mengen bildete sich auch das entsprechende β -Anomer ($\alpha/\beta = 20/1$).
- [28] Außer **13** wurden unter anderem der regioisomere Ester (7%), der Diester (17%) und Ausgangsmaterial (30%) isoliert.
- [29] Bei diesen Versuchen wurden im allgemeinen Produkte erhalten, die durch Spaltung der Glycosidbindung entstanden.
- [30] a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155; b) B. O. Lindgren, T. Nilson, *Acta. Chem. Scand.* **1973**, 27, 888; c) J. C. Bottaro, G. A. Berchtold, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1176.
- [31] D. Yang, S. H. Kim, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4715.
- [32] R. F. Borch, *Org. Syn.* **1972**, 52, 124.
- [33] Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 885.
- [34] J. Aiyyar, Yale University, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [35] Das im Verhältnis 3:1 entstehende Gemisch der α - und β -Imidate konnte leicht getrennt werden. Für die Glycosylierung wurde nur das α -Anomer verwendet.
- [36] In gleicher Menge bildete sich auch das α -Anomer. Höhere Anomerenverhältnisse wurden durch Verwendung anderer optisch aktiver Aglycon-Zwischenstufen als Kupplungspartner erhalten. Diese Ergebnisse werden in Kürze veröffentlicht werden.

Totalsynthese von Calicheamicin-Dynemicin-Hybridmolekülen**

Von K. C. Nicolaou*, Erwin P. Schreiner, Yoshiharu Iwabuchi und Toshio Suzuki

Die Entdeckung der neuartigen, hochwirksamen Endiin-Cytostatica/Antibiotica wie Calicheamicin γ_1 **1**^[1] und Dyne-



[*] Prof. K. C. Nicolaou, Dr. E. P. Schreiner, Dr. Y. Iwabuchi, Dr. T. Suzuki
Department of Chemistry, The Scripps Research Institute
10666 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
und
Department of Chemistry, University of California
San Diego, La Jolla, CA 92093 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (USA) und dem Scripps Research Institute gefördert.

micin A **2**^[2] verursachte in chemischen, biologischen und medizinischen Kreisen große Aufregung^[3]. Eine der wichtigsten Herausforderungen auf diesem Gebiet ist zweifellos die Planung und Synthese von Molekülen, die die biologischen Wirkungen der Naturstoffe nachahmen, in sich vereinen oder sogar übertreffen^[4]. Zu diesem Thema sind bereits mehrere Arbeiten erschienen^[3–5]. Wir berichten nun über die Totalsynthese einer Reihe von Hybridmolekülen, die das intakte Oligosaccharidteilstück von **1** und den mit einer Auslösevorrichtung versehenen Dynemicin-A-„Sprengkopf“ **3** in sich vereinen.

Die Hybridverbindungen **4** und **5** und ihre A-4-Epimere wurden wie in Schema 1 skizziert aufgebaut. Das an der anomeren Position des A-Ringes mit der photolytisch spaltbaren *ortho*-Nitrobenzylethergruppe geschützte Oligosaccharid **6** (Tabelle 1) wurde mit einer Modifikation des von uns kürzlich veröffentlichten Verfahrens^[6] synthetisiert.

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Eigenschaften und spektroskopische Daten von **4**, **5** und **6**. eq = äquatorial, ax = axial.

4 : Farbloses Öl; $R_f = 0.24$ (Kieselgel, 10% Methanol in Dichlormethan); $[\alpha]_D^{25}$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.25$) = +113.6; IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2940, 1720, 1680, 1460, 1410, 1325, 1150, 1070 \text{ cm}^{-1}$; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.47\text{--}6.92$ (mehrere Multipletts, 9 H, arom.), 6.34 (br.s, 1 H, ONH), 5.75 (d, $J = 10.0$, 1 H, Vinyl), 5.74 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H, D-1), 5.63 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H, Vinyl), 5.50 (br.s, 1 H, E-1), 5.34 (br.s, 1 H, Propargyl), 5.04 (dd, $J = 10.0, 2.1$ Hz, 1 H, B-1), 4.49 (m, 3 H, D-2, CH_2O), 4.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, A-1), 4.30 (m, 1 H, B-3), 4.19 (dq, $J = 9.5, 6.0$ Hz, 1 H, D-5), 4.16 (m, 1 H, E-5 _{ax}), 4.07 (dq, $J = 10.8, 6.0$ Hz, 1 H, B-5), 4.02 (pt (Pseudo-Triplett), $J = 10.0, 10.0$ Hz, 1 H, A-3), 3.97 (m, 2 H, E-3, E-5 _{ax}), 3.87–3.79 (mehrere Multipletts, 5 H, A-2, D-3, CH_2O), 3.89 (s, 3 H, CH_3O , arom.), 3.84 (s, 3 H, CH_3O , arom.), 3.77 (dd, $J = 10.8, 2.6$ Hz, 1 H, B-4), 3.68–3.56 (mehrere Multipletts, 3 H, A-5, D-4, CH_2O), 3.58 (s, 3 H, CH_3O , D-Ring), 3.48 (br.s, 2 H, CH_2O), 3.36 (s, 3 H, CH_3O , E-Ring), 2.73 (m, 1 H, E-4), 2.61 (m, 1 H, CH_2N), 2.36 (s, 3 H, CH_3 , arom.), 2.34 (pt, $J = 10.0, 10.0$ Hz, 1 H, A-4), 2.28–1.58 (mehrere Multipletts, 14 H, B-2 _{ax} , B-2 _{eq} , CH_2 , OH, NH), 1.53 (m, 1 H, E-2 _{ax}), 1.42 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, B-6), 1.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H, A-6, D-6), 1.13 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); MS: m/z (rel. Intensität) 1622 ($M^+ + \text{Cs}$, 17); hochauflösendes MS (FAB ⁺): ber. für $\text{C}_{67}\text{H}_{84}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_{23}\text{S}_2\text{Cs}$ ($M^+ + \text{Cs}$): 1622.3036, gef. 1622.3069
5 : Farbloses Öl; $R_f = 0.24$ (Kieselgel, 10% Methanol in Dichlormethan); $[\alpha]_D^{25}$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.33$) = –119.2; IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2940, 1720, 1680, 1460, 1410, 1325, 1150, 1070 \text{ cm}^{-1}$; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.45\text{--}7.01$ (mehrere Multipletts, 9 H, arom.), 6.30 (br.s, 1 H, ONH), 5.78 (d, $J = 10.0$, 1 H, Vinyl), 5.72 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H, D-1), 5.62 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H, Vinyl), 5.42 (br.s, 1 H, E-1), 5.34 (br.s, 1 H, Propargyl), 5.02 (dd, $J = 10.0, 2.1$ Hz, 1 H, B-1), 4.48 (m, 2 H, CH_2O), 4.46 (dd, $J = 3.2, 2.1$ Hz, 1 H, D-2), 4.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H, A-1), 4.30 (m, 1 H, B-3), 4.18 (dq, $J = 9.5, 6.0$ Hz, 1 H, D-5), 4.06 (dq, $J = 10.8, 6.0$ Hz, 1 H, B-5), 3.99 (pt, $J = 10.0, 10.0$ Hz, 1 H, A-3), 3.98–3.78 (mehrere Multipletts, 7 H, D-3, E-3, E-5 _{ax} , E-5 _{eq} , CH_2O), 3.87 (s, 3 H, CH_3O , arom.), 3.82 (s, 3 H, CH_3O , arom.), 3.73 (dd, $J = 10.2, 2.2$ Hz, 1 H, B-4), 3.61 (m, 2 H, D-4, CH_2O), 3.56 (s, 3 H, CH_3O , D-Ring), 3.51 (dd, $J = 10.0, 7.4$ Hz, 1 H, A-2), 3.47 (dq, $J = 10.0, 6.0$ Hz, 1 H, A-5), 3.45 (br.s, 2 H, CH_2O), 3.33 (s, 3 H, CH_3O , E-Ring), 2.65 (m, 3 H, E-4, CH_2N), 2.29 (s, 3 H, CH_3 , arom.), 2.27 (pt, $J = 10.0, 10.0$ Hz, 1 H, A-4), 2.24–1.52 (mehrere Multipletts, 14 H, B-2 _{ax} , B-2 _{eq} , CH_2 , OH, NH), 1.47 (m, 1 H, E-2 _{ax}), 1.39 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, B-6), 1.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, D-6), 1.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, A-6), 1.10 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); MS: m/z (rel. Intensität) 1622 ($M^+ + \text{Cs}$, 30); hochauflösendes MS (FAB ⁺): ber. für $\text{C}_{67}\text{H}_{84}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_{23}\text{S}_2\text{Cs}$ ($M^+ + \text{Cs}$): 1622.3036, gef. 1622.3091
6 : Farbloses Öl; $R_f = 0.58$ (Kieselgel, Ether/Petrolether 1/1); $[\alpha]_D^{25}$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.31$) = –17.7; IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2950, 2875, 1700, 1460, 1240, 1180 \text{ cm}^{-1}$; ^1H -NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 340 K): $\delta = 8.04\text{--}7.27$ (mehrere Multipletts, 12 H, arom.), 5.39 (pt, $J = 6.2, 6.2$ Hz, 1 H, B-1), 5.37 (d, $J = 2.1, 1$ H, D-1), 5.12 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H, Benzyl), 5.11 (br.s, 1 H, E-1), 4.96 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H, Benzyl), 4.80 (q, $J = 6.6$ Hz, 1 H, A-5), 4.60 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H, A-1), 4.42 (pt, $J = 2.1, 2.1$ Hz, 1 H, D-2), 4.40 (m, 1 H, B-3), 4.39–4.31 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-FMOC}$), 4.27 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H, A-3), 4.22 (pt, $J = 6.0, 6.0$ Hz, 1 H, Benzyl-FMOC), 4.06 (dq, $J = 9.2, 6.0$ Hz, 1 H, D-5), 3.99 (dq, $J = 10.0, 6.0$ Hz, 1 H, B-5), 3.86 (dd, $J = 6.3, 1.4$ Hz, 1 H, A-2), 3.81 (s, 3 H, CH_3O , arom.), 3.77 (s, 3 H, CH_3O , arom.), 3.76–3.63 (mehrere Multipletts, 5 H, B-4, D-4, E-3, E-5 _{ax} , E-5 _{eq}), 3.54 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1 H, D-3), 3.39 (s, 3 H, CH_3O , D-Ring), 3.24 (m, 1 H, E-4), 3.17 (br.s, 3 H, CH_3O , E-Ring), 2.83 (br.s, 2 H, CH_2N), 2.31 (s, 3 H, CH_3 , arom.), 2.23 (m, 1 H, E-2 _{eq}), 1.97 (m, 2 H, B-2 _{ax} , B-2 _{eq}), 1.46 (m, 1 H, E-2 _{ax}), 1.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, A-6), 1.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, B-6), 1.17 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, D-6), 0.92 (m, 36 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$), 0.85 (br.s, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 0.62 (m, 24 H, CH_2Si); MS: m/z (rel. Intensität) 1906 ($M^+ + \text{Cs}$, 96); hochauflösendes MS (FAB ⁺): ber. für $\text{C}_{83}\text{H}_{128}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_{21}\text{SSi}_4\text{Cs}$ ($M^+ + \text{Cs}$): 1906.5937, gef. 1906.5981