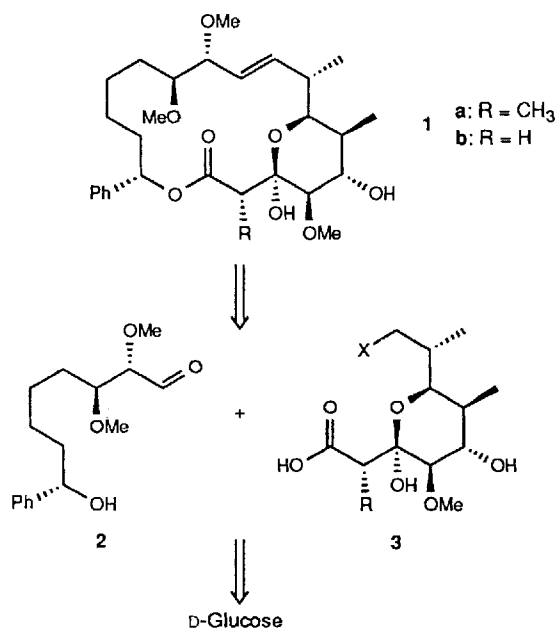


Totalsynthese von Soraphen A<sub>1α</sub>\*\*

Stephan Abel, Dominik Faber, Ottmar Hüter und Bernd Giese\*

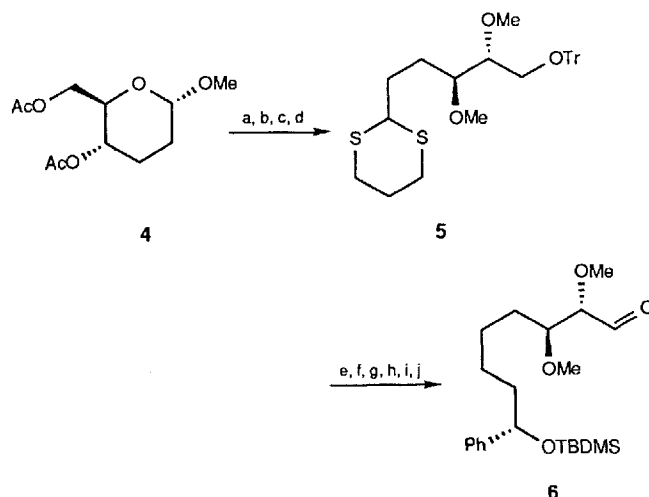
Die Soraphene, eine neue Klasse achtzehngliedriger Makrolide, wurden 1986 von H. Reichenbach, G. Höfle et al. als Stoffwechselprodukte der Mikroorganismen *Sorangium cellulosum* isoliert<sup>[1]</sup>. Die Stammverbindung Soraphen A<sub>1α</sub> **1a** enthält zehn stereogene Zentren, wobei die Methyl-, Methoxy- und Hydroxygruppen am Tetrahydropyranring axial angeordnet sind<sup>[2]</sup>. Diese chemische Struktur sowie die fungizide Wirkung machen Soraphen A<sub>1α</sub> zu einem für die Synthese interessanten neuen Naturstoff<sup>[3]</sup>. Wir können nun von der ersten Totalsynthese von Soraphen **1a** sowie 2-Norsoraphen **1b** berichten. Die retrosynthetische Analyse von **1** führt zu den Verbindungen **2** und **3**, die beide aus D-Glucose zugänglich sind (Schema 1). Zusammen-

Schema 1. Retrosynthetische Analyse der Soraphene **1**.

gefügt wurden die Bausteine durch Julia-Olefinierung (**6** + **13** → **14**) sowie Lactonisierung (**16** → **1b**). Weitere entscheidende Schritte der Synthese sind die stereoselektive Kettenverlängerung (**10** → **11**) sowie die Methylierung von 2-Norsoraphen **1b** zum Soraphen **1a**.

Die Synthese von **6**, eines silylierten Derivats von **2**, gelang durch die Überführung des Didesoxyzuckers **4**<sup>[4]</sup> in das Dithian **5** und dessen Kettenverlängerung nach der Corey-Seebach-Methode mit (*R*)-Phenyloxiran<sup>[5]</sup> (Schema 2). Bei dieser Reaktionssequenz ließen sich die drei stereogenen Zentren des Bausteins **6** von den Ausgangssubstanzen direkt übernehmen.

Die stereogenen Zentren des Bausteins **3** wurden durch Umwandlung der funktionellen Gruppen von D-Glucose aufgebaut. Der Sechsring von **3** hat das Grundgerüst einer L-Ketose, sein Derivat **7** kann jedoch über die offenkettige Form **8** in die D-Aldose **9** übergeführt werden (Schema 3). Ein Sechsring-Grundge-



Schema 2. a) 0.02 M NaOMe, MeOH, 1.5 h, 20 °C, 98%; b) HS(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SH, konz. HCl, 5 d, 20 °C, 95%; c) Triphenylmethylchlorid (TrCl), Pyridin, 20–60 °C, 36 h, 85%; d) NaH, THF, 1.5 h, 20 °C; Bu<sub>4</sub>NI, MeI, 20 h, 0 °C, 71%; e) *n*BuLi, THF, –55 °C, 2 h; (*R*)-Phenyloxiran, –35 °C, 5 d, 70%; f) *p*-Toluolsulfonsäure, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH, 3.5 h, 20 °C, 94%; g) Raney-Ni, EtOH, 1 d, 60 °C, 81%; h) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMSCl), Imidazol, DMF, 2 h, 0 °C, 95%; i) Tetraäthylammoniumfluorid (TBAF), THF, 5 h, 0 °C, 86%; j) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1 h, –78 °C, 90%.

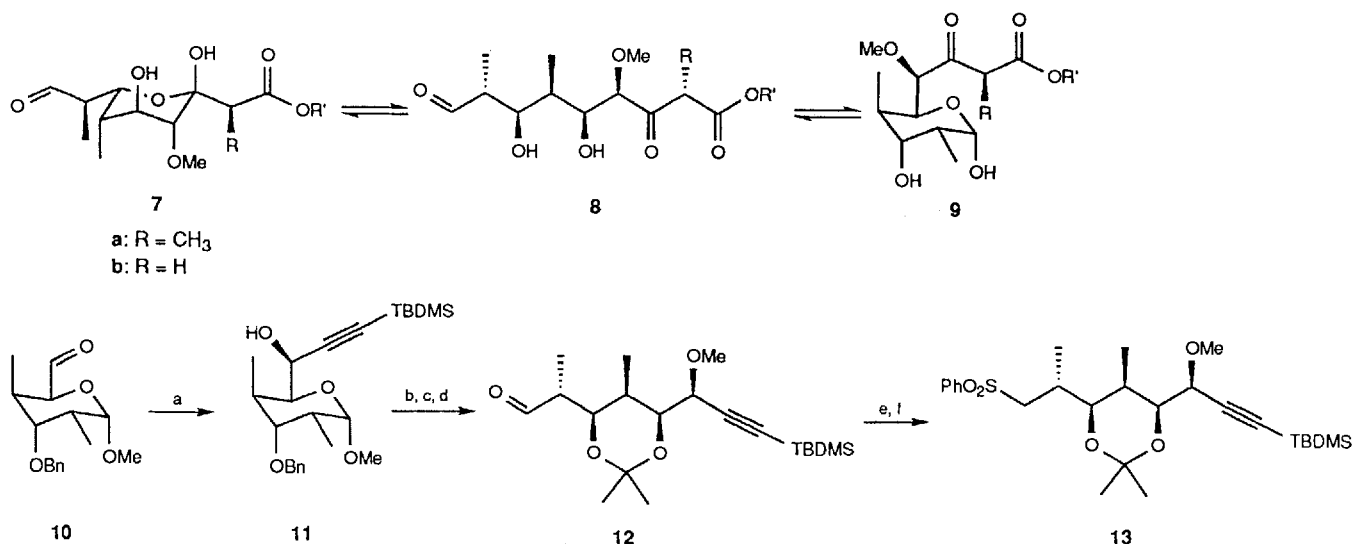
rüst mit der richtigen sterischen Anordnung der funktionellen Gruppen von **9** liegt im Aldehyd **10** vor, den Hanessian et al. aus D-Glucose zugänglich gemacht haben<sup>[6]</sup>.

Die Kettenverlängerung an der Aldehydfunktion von **10** mit der gewünschten Stereoselektivität und in hoher Ausbeute gelang nur mit einer C<sub>2</sub>-Einheit. So lieferte das Brommagnesiumsalz des *tert*-Butyldimethylsilylacetilids stereoselektiv das Produkt der Chelatkontrolle<sup>[7]</sup> (**10** → **11**) in 87% Ausbeute. Die Konfiguration von **11** wurde durch eine Kristallstrukturanalyse bestimmt<sup>[8]</sup>. Es stellte sich als vorteilhaft heraus, die Einführung der noch fehlenden Carbonsäuregruppe und die Hydrolyse des Acetyls zum Keton (**14** → **15**) erst nach der Verknüpfung der Bausteine **6** und **13** durch Julia-Reaktion<sup>[9]</sup> durchzuführen. Hierfür wurde der Acetalring von **11** mit Propandithiol geöffnet und die Aldehydfunktion mit Methyljodid freigesetzt<sup>[10]</sup>. Anschließend Reduktion, Überführen in den Phenylthioether<sup>[11]</sup> und Oxidation mit *meta*-Chlorperbenzoesäure lieferte das Sulfon **13**. Durch Julia-Reaktion entstand selektiv das (*E*)-Isomer **14**, wie die Kopplungskonstante von 14.2 Hz im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum belegt<sup>[12]</sup> (Schema 4). Verknüpfungsreaktionen unter den Bedingungen der Wittig-Reaktion verliefen erfolglos.

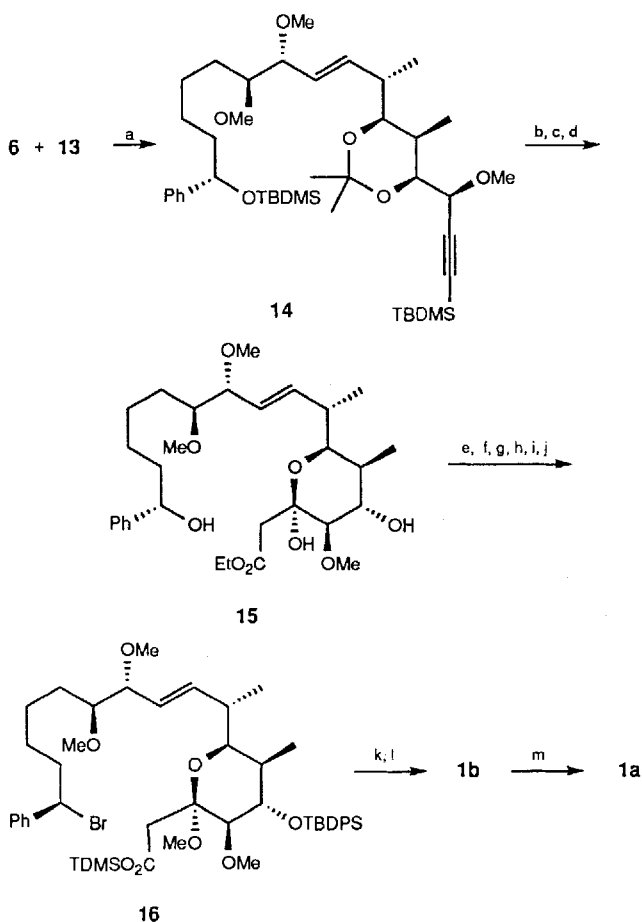
Im Verknüpfungsprodukt **14** fehlt noch die Carbonsäurefunktion des Soraphens, die nach dem Abspalten der Silylgruppe durch Chlorameisensäureester<sup>[13]</sup> eingeführt wurde. Die anschließende Wasseranlagerung an die Dreifachbindung über eine Enaminzwischenstufe und Abspaltung der Schutzgruppen lieferte den Tetrahydropyranring von **15**. Versuche von G. Höfle et al. mit ringgeöffnetem Soraphen hatten gezeigt, daß die Lactonisierung am besten über eine Substitutionsreaktion des Cäsiumsalzes der Carbonsäure erfolgt<sup>[14]</sup>. Deswegen wurde aus dem Benzylalkohol **15** mit dem Bromoamin von Ghosez et al.<sup>[15]</sup> unter milden Bedingungen das Bromid **16** unter vollständiger Inversion hergestellt. Die Makrocyclisierung des Cäsiumsalzes der Carbonsäure von **16** zum Soraphen-Ringerüst (20 °C, 60% Ausbeute) erfolgte ebenfalls unter Inversion an der Benzylfunktion. Weil im Soraphen A<sub>1α</sub> **1a** die zum Lacton α-ständige Methylgruppe die thermodynamisch günstige Konfiguration einnimmt<sup>[16]</sup>, wurde die Methylgruppe im letztem Schritt der Synthese eingeführt. Der Halbketalring von Norsoraphen

[\*] Prof. Dr. B. Giese, Dr. S. Abel, Dr. O. Hüter  
 Departement Chemie der Universität  
 St.-Johanns-Ring 19, CH-4056 Basel (Schweiz)  
 Telefax: Int. +61/322 6017

[\*\*] Diese Arbeit wurde von Ciba-Geigy gefördert. Wir danken Prof. M. Zehnder und M. Neuburger für die Kristallstrukturanalyse.



Schema 3. a)  $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{TBDMS}$ ,  $\text{MeLi}$ ,  $\text{MgBr}_2$ , 30 min,  $-30^\circ\text{C}$ , 87%; b)  $\text{MeI}$ ,  $\text{Ag}_2\text{O}$ , 2 h, 94%; c)  $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1 h,  $-20-0^\circ\text{C}$ , 77%; d)  $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$ , 10-Camphersulfonsäure, Aceton, 10 h,  $20^\circ\text{C}$ ,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{MeI}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 87%; e)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{EtOH}$ , 45 min,  $20^\circ\text{C}$ ;  $\text{Bu}_3\text{P}$ ,  $\text{Ph}_2\text{S}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 12 h,  $20^\circ\text{C}$ , 81%; f) *m*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA),  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 45 min,  $0-20^\circ\text{C}$ , 97%.



Schema 4. a)  $t\text{BuLi}$ , THF, 90 min,  $-78^\circ\text{C}$ ;  $\text{BzCl}$ , Pyridin, 12 h,  $20^\circ\text{C}$ ; 5%  $\text{Na}/\text{Hg}$ , 5 h,  $-20^\circ\text{C}$ , 35%; b)  $\text{Bu}_4\text{NF}$ , THF, 1 h,  $0^\circ\text{C}$ , 85%; c)  $n\text{BuLi}$ ,  $\text{ClCO}_2\text{Et}$ , THF, 1 h,  $-30^\circ\text{C}$ , 85%; d) Morpholin, THF, 2 h, Rückfluß; 60 proz.  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ , 2 h,  $50^\circ\text{C}$ , 75%; e)  $\text{TBDPSCl}$ , Imidazol, DMF, 7 d,  $-60^\circ\text{C}$ , 96%; f)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, 30 min,  $0^\circ\text{C}$ , 98%; g)  $\text{HC}(\text{OMe})_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{MeOH}$ , 4 d,  $20^\circ\text{C}$ , 99%; h)  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ , 2-(Trimethylsilyl)ethanol, 3 d,  $100^\circ\text{C}$ , 90%; i)  $\text{CsF}$ , DMF, 1 d,  $20^\circ\text{C}$ , 98%; j) Thexyldimethylsilylchlorid (TDMSCl),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Triethylamin, 20 min,  $20^\circ\text{C}$ ;  $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CBr}(\text{NMe}_2)$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Triethylamin, 1 h,  $20^\circ\text{C}$ , 91%; k) Triethylamin, Aceton,  $\text{H}_2\text{O}$ , 15 min, RT;  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF, 1 d,  $20^\circ\text{C}$ , 50%; l) Tetra-butylammoniumfluorid, THF, 4 h,  $0^\circ\text{C}$ , 1 M  $\text{HCl}$ , THF, 1 d,  $20^\circ\text{C}$ , 95%; m) 2 Äquiv. 2,6-Di-*tert*-butylphenolat-Kalium, DMF, 1 d,  $20^\circ\text{C}$ ;  $\text{MeI}$ , DMF, Molekularsieb (4 Å), 30 min,  $0^\circ\text{C}$ ;  $\text{HCl}$ , THF, 12 h,  $20^\circ\text{C}$ , 70%.

**1b** ließ sich mit zwei Äquivalenten des Kaliumsalzes von 2,6-Di-*tert*-butylphenol öffnen und zum Kaliumenolat deprotonieren. Um Mehrfachmethylierung zu vermeiden, wurde das Enolation mit einem Überschuß von Methyljodid innerhalb von 30 min bei  $0^\circ\text{C}$  abgefangen. Anschließend saure Cyclisierung zum Halbketal lieferte Soraphen  $\text{A}_{14}$  **1a** in 70% Ausbeute.

Eingegangen am 20. Juli 1994 [Z 7149]

- [1] H. Reichenbach, G. Höfle, H. Augustiniak, N. Bedorf, E. Forche, K. Gerth, H. Irschik, R. Jansen, B. Kurze, F. Sasse, H. Steinmetz, W. Trowitzsch-Kienast, EP 282455 [Chem. Abstr. **1988**, 111, 132587].
- [2] N. Bedorf, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1017.
- [3] J. Rohr, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1993**, 41, 889.
- [4] M. Böhlinger, H.-J. Roth, J. Hunziger, M. Göbel, R. Krishnan, A. Giger, B. Schweizer, J. Schreiber, C. Leumann, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 1417; R. J. Ferrier, N. Prasad, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 570.
- [5] E. J. Corey, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1965**, 77, 1134; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, 4, 1075. Die Substitutionsreaktion am Phenylloxiran erfolgte mit einer Regioselektivität von 8:1 ( $-35^\circ\text{C}$ ) zugunsten des erwünschten Isomers.
- [6] S. Hanessian, J.-R. Pouigny, I. K. Boessenkool, *Tetrahedron* **1984**, 40, 1289.
- [7] M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 542; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 556. Mit dem Magnesiumsalz des Acetylen wurde ausschließlich das erwünschte *D*-glycero-Isomer **11** nachgewiesen. Dagegen entstand mit dem Triisopropoxytitananzalz bevorzugt das *L*-glycero-Isomer im Verhältnis 8:1.
- [8] Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [9] M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 4833.
- [10] G. Procter, D. Genin, *Carbohydr. Res.* **1990**, 202, 81.
- [11] I. Nakagawa, T. Hata, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 1409.
- [12] Zur Stereochemie der Julia-Reaktion siehe: P. J. Kocienski, B. Lythgoe, S. Ruston, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 829.
- [13] G. Solladié, C. Hamdouchi, *Synthesis* **1991**, 979.
- [14] D. Schummer, B. Böhlendorf, M. Kiffe, G. Höfle in *Antibiotics and Antiviral Compounds* (Hrsg.: K. Krohn, H. A. Krist, H. Maag), VCH, Weinheim, **1993**, S. 133.
- [15] F. Munyemana, A.-M. Frisque-Hesbain, A. Devos, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 39, 3077.
- [16] Bei Behandlung von Soraphen  $\text{A}_{14}$  **1a** mit Base (Gleichgewichtsbedingungen) erfolgt keine Änderung der Konfiguration am methylierten Kohlenstoffatom in  $\alpha$ -Stellung zur Lactonfunktion. Die Kristallstruktur von **1a** zeigt [2], daß die Methoxygruppe am Tetrahydropyranring und die zur Lactonfunktion  $\alpha$ -ständige Methylgruppe eine sterische günstige Position zueinander einnehmen. In der entsprechenden *epi*-Form üben diese Methyl- und Methoxygruppen dagegen 1,3-diaxiale Wechselwirkungen aufeinander aus. Dies ist wohl einer der Gründe, warum die Zweifachmethylierung von Norsoraphen **1b** unter geeigneten Bedingungen verhindert werden kann.