

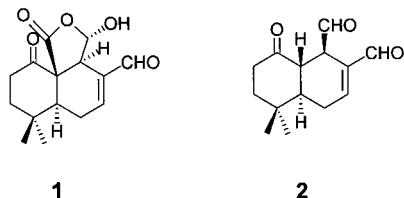
- [12] Die dreistufige Synthese der Auxiliare **2a–j** geht aus von den α -Aminosäuren: a) Boc_2O , DMAP (3 Mol-%), $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 1/1, 70–80 %; b) DCC, HNR'_2 , CH_2Cl_2 , 65–85 %; c) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2 ; 90–99 %. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl; DMAP = 4-Dimethylaminopyridin; DCC-Dicyclohexylcarbodiimid.
- [13] Die vierstufige Synthese der Auxiliare **2m–p** geht aus von den Aminoalkoholen: a) Boc_2O , CH_2Cl_2 , quant.; b) TosCl, Pyridin, 65–90 %; c) für **2m, n**: NaSEt, DMF, 90–95 %; für **2o, p**: HNMe_2 , Pyridin, 75–95 %; d) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2 , 90–99 %. Tos = *p*- $\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$.
- [14] Verwendete Metallsalze: $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ **5a**, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ **5b**, FeCl_3 **5c**, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ **5d**, NiCl_2 **5e**, $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ **5f**, SnCl_2 **5g**, AgOAc **5h**, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ **5i**, $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ **5j**, MgBr_2 **5k**, $\text{Pb}(\text{OAc})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ **5l**, ZnBr_2 **5m**, ZnCl_2 **5n**. Tf = F_3CSO_2 .
- [15] Über Einzelheiten der GC-Analytik und Derivatisierung haben wir kürzlich ausführlich berichtet.^[8]
- [16] Aus der wässrigen Phase kann das Auxiliar **2** nach basischer Aufarbeitung quantitativ zurückgewonnen werden.

Eine kurze Totalsynthese von Kuehneromycin A**

Johann Jauch*

Herrn Professor Volker Schurig zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Kuehneromycine wurden 1995 aus der Fermentation des Basidiomyceten *Kuehneromyces* sp. 8758 isoliert.^[1] Kuehneromycin A **1** hemmt in nichtkompetitiver Weise die Reverse Transkriptase des Avian-Myeloblastosis-Virus^[2] wie auch des Moloney-Murine-Leukemia-Virus.^[2] Kuehneromycin B **2**



ist ein potenter Inhibitor der Blutplättchenaggregation und beide Substanzen zeigen cytotoxische und antimikrobielle Wirkung. Strukturell sind die Kuehneromycine mit den Mniopetalen^[3] verwandt, die die Reverse Transkriptase von HIV hemmen.

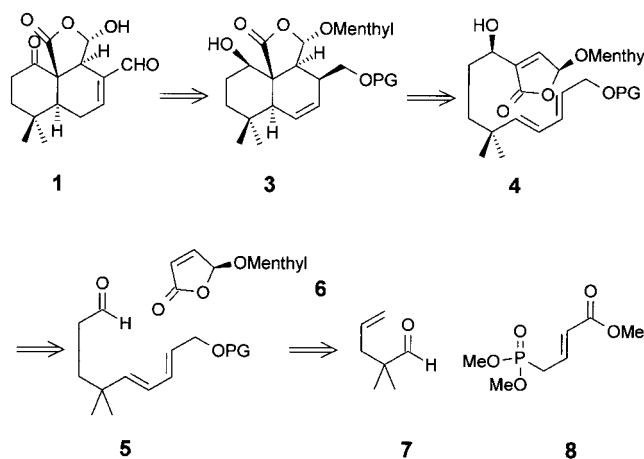
[*] Dr. J. Jauch

Institut für Organische Chemie und Biochemie
Technische Universität München
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)
Fax: (+49) 89-289-13-329
E-mail: jjauch@nucleus.org.chemie.tu-muenchen.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Fazit-Stiftung gefördert. Wir danken Prof. W. Steglich, Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Kopien der NMR-Spektren von natürlichem Kuehneromycin A und für die Messung der 600-MHz- ^1H -NMR-Spektren unserer synthetischen Probe. Außerdem gilt unser Dank der BASF AG, Ludwigshafen, der Pfizer AG, Karlsruhe, der Haarmann & Reimer GmbH, Holzminden, der Wacker GmbH, Burghausen, der DEGUSSA AG, Frankfurt am Main, und der Bayer AG, Leverkusen, für Chemikalien und Laborgeräte.

Im Verlauf unseres Projekts zur Totalsynthese neuer Sesquiterpenoide^[4] mit interessanten biologischen Eigenschaften befassten wir uns auch mit Kuehneromycin A und berichten hier über die erste Synthese von natürlichem (–)-Kuehneromycin A.

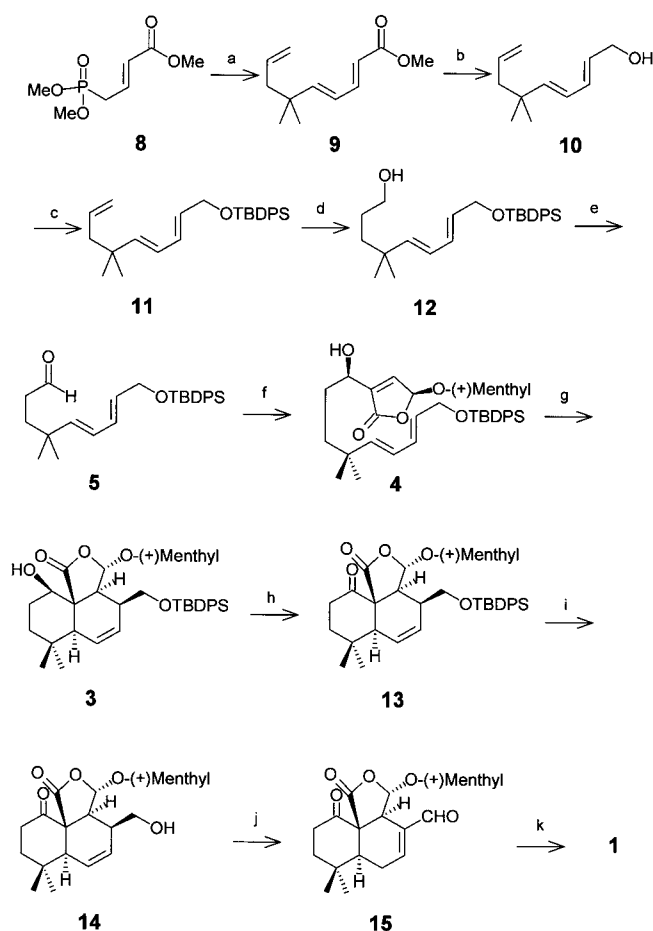
Retrosynthetische Überlegungen zu Kuehneromycin A **1** führen zum geschützten Alkohol **3**, der aus dem Trienolid **4** in einer *endo*-selektiven intramolekularen Diels-Alder-Reaktion (IMDA-Reaktion) zugänglich sein sollte (Schema 1). **4** ist das Ergebnis einer Baylis-Hillman-Reaktion des Aldehyds **5** und Feringas Butenolid **6**.^[5] Der Aldehyd **5** kann gemäß einer Hydroborierung/Oxidation und einer anschließenden Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion weiter in den Aldehyd **7** und das Phosphonat **8** zerlegt werden.



Schema 1. Retrosynthetische Analyse von Kuehneromycin A **1**. PG = Schutzgruppe.

Unsere Synthese (Schema 2) beginnt mit einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion^[6] von 2,2-Dimethyl-4-pentenal **7**^[7] mit dem Phosphonat **8**,^[8] das sich von (*E*)-4-Bromcrotonsäuremethylester ableitet. Wir erhalten eine Mischung der Trienester (*trans:cis* > 20:1), aus der **9** durch Flash-Chromatographie in 85 % Ausbeute isoliert werden kann. Die Reduktion der Estergruppe mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH)^[9] führt in 97 % Ausbeute zum Alkohol **10**, der anschließend quantitativ als *tert*-Butyldiphenylsilyl(TBDPS)-Ether **11**^[10] geschützt wird. Hydroborierung^[11] mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) und anschließende Oxidation mit $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ unter Standardbedingungen liefern regioselektiv den Alkohol **12** (91 %). Bei der Oxidation der primären Alkoholfunktion mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-*N*-oxyl(TEMPO)/Diacetoxyiodbenzol^[12] bildet sich ausschließlich der Aldehyd **5**, der als Ausgangssubstanz für die geplante Baylis-Hillman-Reaktion dient.^[13]

Die Baylis-Hillman-Reaktion unter Standardbedingungen mit 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) als Nucleophil kann hier nicht angewendet werden, weil Feringas Butenolid **6**^[5] basenempfindlich ist und die DABCO-katalysierte Reaktion nur bei β -unsubstituierten Acrylsäurederivaten gut funktioniert. Deshalb entwickelten wir eine neue und hoch diastereoselektive Variante^[14] der Baylis-Hillman-Reaktion, die auf Lithiumphenylselenid als gutem und nur schwach basischem Nucleophil basiert. PhSeLi kann einfach durch



Schema 2. Synthese von Kuehneromycin A **1**. a) LiHMDS, **7**, THF, -40°C , 85 %, *trans:cis* > 20:1; b) DIBALH, Et_2O , 0°C , 30 min, 97 %; c) TBDPSCI, Imidazol, DMF, RT, 2 h, quant.; d) 9-BBN, THF, RT, 4 h, H_2O_2 , NaOH, EtOH, 0°C , 4 h, 91 %; e) TEMPO/Diacetoxiodbenzol, CH_2Cl_2 , RT, 90 min, 98 %; f) PhSeLi, THF, **6**, -60°C , 6 h, 88 %; g) Xylol, silylierter Kolben, 140°C , 60 h, 68 %; h) PDC, 3-Å-Molekularsieb, 2 h, 95 %; i) TBAF, THF, RT, 1 h, 93 %; j) DMSO, $\text{Py}\cdot\text{SO}_3$, NEt_3 , RT, 14 h, 69 %; k) TFA/ H_2O (80/20 v/v) 4 h, 94 %. LiHMDS = Lithium-1,1,1,3,3,3-hexamethylsilazid.

reduktive Spaltung von Diphenyldiselenid entweder mit $n\text{BuLi}$ ^[15] oder mit elementarem Lithium mit Ultraschall in Gegenwart katalytischer Mengen Benzophenon^[16] erhalten werden. Die Reaktion von PhSeLi mit **5** und **6** liefert nach 6 h bei -60°C hoch diastereoselektiv in einer Tandem-Michael-Aldol-Retro-Michael-Reaktion das Trienolid **4** in 88 % Ausbeute. Die Konfiguration des neu gebildeten sekundären Alkohols ist das Resultat des Chiralitätstransfers vom Acetal-C-Atom in **6** auf das neue Chiralitätszentrum über einen Zimmermann-Traxler-Übergangszustand im Aldol-Teilschritt.^[17]

Die IMDA-Reaktion^[18] von **4** führte nach 60-stündigem Erhitzen in Xylol auf 140°C zum gewünschten Cyclisierungsprodukt **3** sowie zu einigen nichtidentifizierten Nebenprodukten; die Ausgangsverbindung wurde zu ca. 20 % zurückgewonnen. Die Struktur von **3** wurde durch NMR-Spektroskopie (TOCSY, HMQC und NOESY) aufgeklärt.

Im nächsten Schritt wurde **3** mit Pyridiniumdichromat (PDC) in Gegenwart von 3-Å-Molekularsieb zum Keton **13** in 95 % Ausbeute oxidiert. Nach dem Entschützen des primären

Alkohols mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF; 93 %) folgt eine Parikh-Doering-Oxidation^[19] mit einhergehender Verschiebung der Doppelbindung zum α,β -ungesättigten Aldehyd **15** (69 %). Um bei der Parikh-Doering-Oxidation reproduzierbar gute Ausbeuten zu erhalten, ist es wichtig, die Reaktion unter Inertgas durchzuführen und den Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex sehr langsam mit einer Spritzenpumpe zuzugeben.

Im letzten Schritt wird der Menthylrest mit Trifluoressigsäure (TFA)/ H_2O ^[20] unter Bildung von Kuehneromycin A **1** in 94 % Ausbeute abgespalten. Dieses synthetische Kuehneromycin A ist identisch mit dem Naturstoff.^[21] Es gelingt somit auf diese Weise, Kuehneromycin A **1** in insgesamt 11 Stufen in 25–26 % Gesamtausbeute zu synthetisieren. Weiterhin bestätigt unsere Synthese die absolute Konfiguration von Kuehneromycin A **1**, die bereits Steglich et al.^[1, 3c] für strukturell verwandte Substanzen bestimmt haben.

Eingegangen am 10. März 2000 [Z14830]

- [1] G. Erkel, K. Lorenzen, T. Anke, R. Velten, A. Gimenez, W. Steglich, *Z. Naturforsch. C* **1995**, 50, 1–10.
- [2] *Retroviruses* (Hrsg.: J. M. Coffin, S. H. Hughes, H. E. Varmus), Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, **1997**.
- [3] a) A. Kuschel, T. Anke, R. Velten, D. Klostermeyer, W. Steglich, B. König, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 733–739; b) R. Velten, D. Klostermeyer, B. Steffan, W. Steglich, A. Kuschel, T. Anke, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 1017–1024; c) R. Velten, W. Steglich, T. Anke, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1229–1232.
- [4] J. Jauch, *Synlett* **1999**, 1325–1327.
- [5] B. L. Feringa, J. C. de Jong, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1992**, 101, 627–640, zit. Lit.
- [6] W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1390–1404.
- [7] a) K. C. Brannock, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3379–3383; b) G. Salomon, S. Ghosh, *Org. Synth.* **1984**, 62, 125–133.
- [8] P. Baeckström, U. Jacobsson, T. Norin, C. R. Unelius, *Tetrahedron* **1988**, 44, 2541–2548.
- [9] E. Winterfeldt, *Synthesis* **1975**, 617–630.
- [10] S. Hanessian, P. Lavalley, *Can. J. Chem.* **1975**, 53, 2975–2977.
- [11] a) A. Pelter, K. Smith, H. C. Brown, *Borane Reagents*, Academic Press, London, **1988**; b) M. J. Kurth, J. O'Brien, H. Hope, M. Yanuck, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2626–2632.
- [12] A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piacantelli, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6974–6977.
- [13] E. Ciganek in *Organic Reactions*, Vol. 51 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1997**, S. 201–350, zit. Lit.
- [14] J. Jauch, *J. Org. Chem.*, im Druck.
- [15] H. J. Reich, R. R. Dykstra, *Organometallics* **1994**, 13, 4578–4585.
- [16] S. V. Ley, I. A. O'Neil, C. M. R. Low, *C. Tetrahedron* **1986**, 42, 5363–5368.
- [17] Vgl. z. B. P. Arya, H. Qin, *Tetrahedron* **2000**, 56, 917–947, zit. Lit.
- [18] W. R. Roush in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 513–550, zit. Lit.
- [19] T. T. Tidwell in *Organic Reactions* Vol. 39 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1990**, S. 297–572, zit. Lit.
- [20] J. W. J. Thuring, G. H. L. Nefkens, R. Schaafstra, B. Zwanenburg, *Tetrahedron* **1995**, 51, 5047–5056.
- [21] ^1H -NMR (600 MHz, $[\text{D}_6]$ Benzol, TMS): δ = 8.90 (s, 1H), 6.46 (br. s, 1H), 5.85 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 6.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.42 (ddd, $^3J(\text{H,H})$ = 15.9, 11.5, 4.6 Hz, 1H), 1.89 (ddd, $^3J(\text{H,H})$ = 3.6, 7.0, 15.2 Hz, 1H), 1.82 (ddt, $^3J(\text{H,H})$ = 2.7, 12.5, 19.1 Hz, 1H), 1.54 (ddd, $^3J(\text{H,H})$ = 3.7, 7.0, 19.1 Hz, 1H), 1.50 (ddd, $^3J(\text{H,H})$ = 4.6, 7.0, 13.9 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.03 (ddd, $^3J(\text{H,H})$ = 3.7, 11.4, 14.8 Hz, 1H), 0.90 (dd, $^3J(\text{H,H})$ = 3.4, 12.5 Hz, 1H), 0.54 (s, 3H); ^{13}C -NMR (90 MHz, $[\text{D}_6]$ Benzol, TMS): δ = 209.6, 191.5, 170.5, 151.8, 137.5, 101.5, 62.1, 47.6, 46.3, 37.6, 36.0, 31.7, 31.1, 24.9, 22.9; $[\alpha]_D^{25}$ = -53 (c = 0.2 in Ethanol); (Lit. [1]: $[\alpha]_D^{25}$ = -55 (c = 0.2 in Ethanol)).