

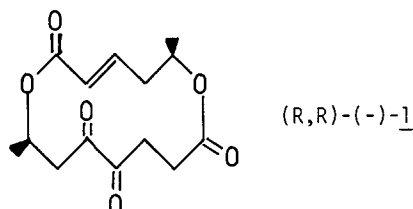
# TOTALSYNTHESSE DES MACRODIOLIDS (R,R)-(-)-GRAHAMIMYCIN A<sub>1</sub>

Hans-Jürgen Bestmann\* und Rainer Schobert

Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen  
 Nürnberg Henkestraße 42, D-8520 Erlangen

Summary: The title compound is synthesized by use of the easily accessible aldehyde 3 for establishing both chiral centres and of ketenylidetriphenylphosphorane for cyclization. In contrast to literature our product is not an antibiotic.

Ronald und Gurusiddaiah <sup>1</sup> berichteten 1980 über die Isolierung von (-)-Grahamimycin A<sub>1</sub> 1 aus bestimmten aerob gewachsenen Cytospora-Kulturen. Sie gaben ebenfalls einen Strukturvorschlag für 1 sowie einen Überblick über das antibiotische Wirkungsspektrum dieses wegen seiner 1,2-Diketo-Funktionalität ungewöhnlichen Macrodiolids. Die Synthesen von (S,S)-(+)-1 durch Seebach <sup>2</sup> und Ghiringhelli <sup>3</sup> und die 17-stufige Erstsynthese von (R,R)-(-)-1 durch Hillis und Ronald <sup>4</sup> sicherten dessen absolute Konfiguration.



Wie im Schema 1 gezeigt, verwendeten wir zum Aufbau beider chiraler Zentren in 1 das geschützte (R)-Acetaldo-derivat 3, das sich ausgehend von der preiswerten Poly-(R)-3-hydroxybuttersäure (PHB) 2 in wenigen Schritten darstellen läßt <sup>5</sup>.

Ein Aliquot des Aldehyds 3 wird mit dem Ylid 4 stereospezifisch in das (Z)-Olefin 5 umgewandelt, dessen basische Verseifung die Säure 7 ergibt. Den restlichen Aldehyd 3 überführt man mit Ethylenglykol und Pyridiniumtosylat als Katalysator unter gleichzeitigem Verlust der EE-Schutzgruppe in das Dioxolan 6. Die Veresterung von 7 mit 6 mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und N,N-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP) als Katalysator <sup>6</sup> führt zum Ester 8, dessen EE-Schutzgruppe sich unter Bildung des Alkohols 9 selektiv abspalten läßt. Durch Addition von 9 an Ketenylidetriphenylphosphoran 10 <sup>7</sup> gelangt man zum Esterylid 11 <sup>8,9</sup>, das nach der von uns beschriebenen Methode <sup>9</sup> zunächst mit 0.1 N Salzsäure unter gleichzeitiger Spaltung des Dioxolans zum entsprechenden Phosphoniumsalz protoniert wird. Die Cyclisierung zu 12 unter intramolekularer (E)-stereoselektiver Wittig-Olefinierung erfolgt durch langsames Zutropfen der sauren Phosphoniumsalzlösung zu einem mit Toluol überschichteten basischen Puffer vom pH = 8.4 <sup>9</sup>. m-Chlorperbenzoesäure schließlich epoxidiert die isolierte (Z)-Doppelbindung in 12 zum Gemisch der diastereomeren cis-Oxirane 13, die mit verdünnter Perchlorsäure zum Gemisch der diastereomeren 1,2-Diole 14 gespalten werden können. Während alle Methoden der Oxidation

von 14 zum 1,2-Diketon 1 mit den üblichen Chrom (VI)-Oxidantien aufgrund überwiegender C-C-Spaltung nur äußerst unbefriedigende Ausbeuten ergaben, gelangten wir, wie bereits in anderen Fällen <sup>10</sup>, unter Pfitzner-Moffatt - Bedingungen <sup>11</sup> (DMSO/DCC/Pyridiniumtrifluoracetat) in 50 % Ausbeute glatt zum Macrodilolid (-)-1. Alle physikalischen Daten stimmen mit denen des Naturstoffes <sup>1</sup> überein. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist mit dem des (+)-Enantiomeren identisch <sup>12</sup>.

Unser Syntheseprodukt wurde gegenüber 10 Stämmen von *Pseudomonas* spp. (non aeruginosa), 4 Stämmen von *Bacillus subtilis* und 6 Stämmen von *Bacillus cereus* getestet. Die maximale geprüfte Konzentration im Agarverdünnungstest betrug 125 mg/L. Es konnte keine antibakterielle Aktivität festgestellt werden <sup>13</sup>. Somit muß in Zweifel gezogen werden, daß (R,R)-(-)-Grahamimycin A<sub>1</sub> ein Antibiotikum ist <sup>14</sup>.

Schema 1.:

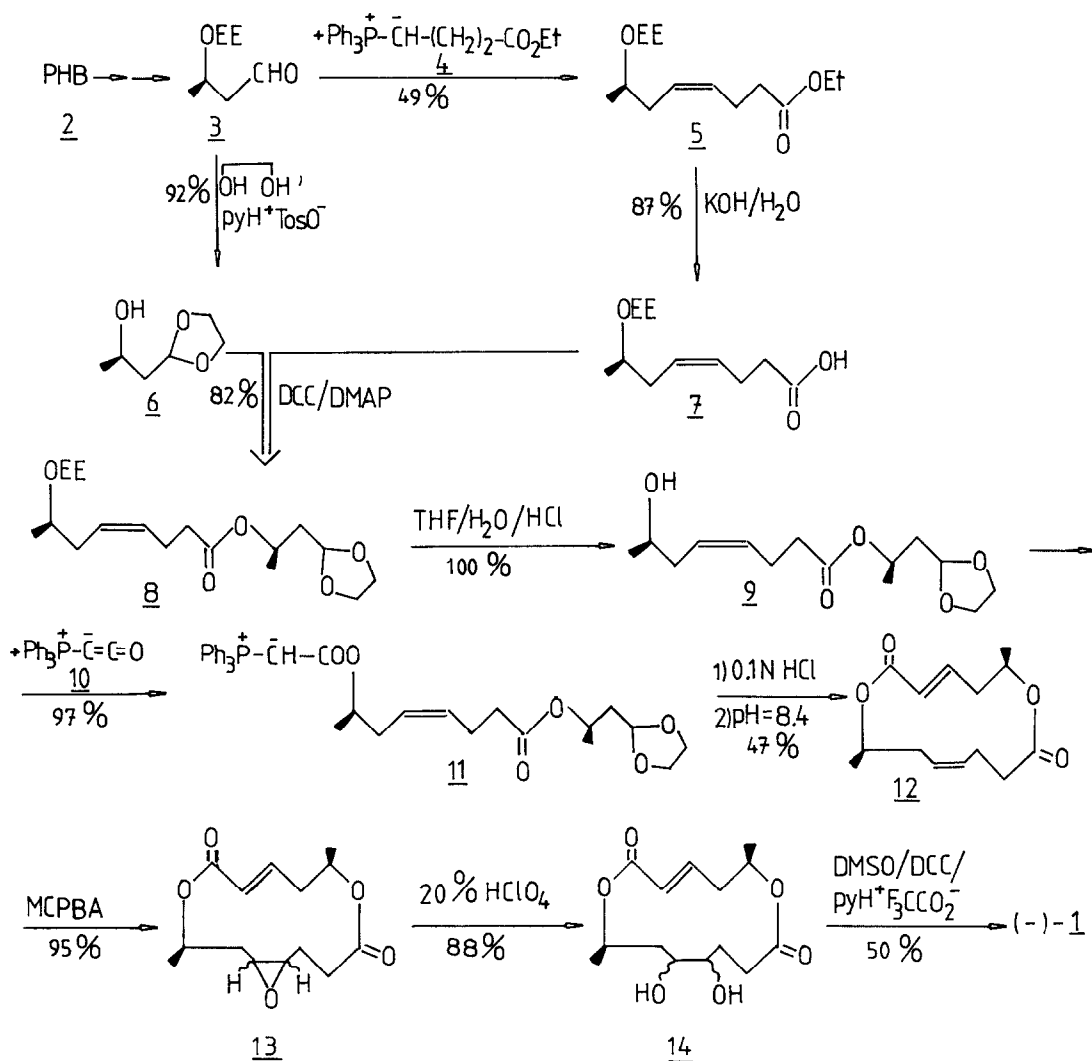


Tabelle 1. Einige physikalische Daten der Verbindungen 5 - 14 und 1. Alle  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren bei 60 MHz in  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}_{\text{int}}$ . Für die neuen Verbindungen 5 - 9 und 12 wurden korrekte Elementaranalysen erhalten.

5, gelbe Flüssigkeit,  $K_p=70^\circ\text{C}/0.1$  Torr; -  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta=1.07$ - $1.53$  (m, 12H),  $2.17$ - $2.60$  (m, 6H),  $3.47$ - $3.90$  (m, 3H),  $4.17$  (qua,  $J=7$  Hz, 2H),  $4.76$  (qua,  $J=7$  Hz, 1H),  $5.40$ - $5.63$  ppm (m, 2H). - IR (100% Film):  $\nu=1740$   $\text{cm}^{-1}$  (s, C=O).

6, farblose Flüssigkeit,  $K_p=42^\circ\text{C}/0.01$  Torr;  $[\alpha]_D -3.6^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=0.84$  g/100 mL);  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta=1.25$  (d,  $J=6$  Hz, 3H),  $1.83$  (t,  $J=5$  Hz, 2H),  $3.07$  (s, br., 1H),  $3.67$ - $4.33$  (m, 1H),  $3.95$  (m, 4H),  $5.03$  ppm (t,  $J=4$  Hz, 1H). - IR (100% Film):  $\nu=3450$   $\text{cm}^{-1}$  (br., O-H).

7, gelbe Flüssigkeit, PSC:  $R_f=0.09$  (Kieselgel 60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Ether } 10+1$ ); -  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta=1.07$ - $1.51$  (m, 9H),  $2.17$ - $2.58$  (m, 6H),  $3.48$ - $3.87$  (m, 3H),  $4.75$  (qua,  $J=7$  Hz, 1H),  $5.40$ - $5.65$  (m, 2H),  $8.58$  ppm (s, br., 1H). - IR (100% Film):  $\nu=3450$  (br., O-H),  $1723$  und  $1695$   $\text{cm}^{-1}$  (s, C=O).

8, farblose Flüssigkeit,  $K_p=109^\circ\text{C}/0.01$  Torr (Kugelrohr); -  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta=1.00$ - $1.47$  (mc, 12H),  $1.53$ - $2.09$  (m, 2H),  $2.13$ - $2.59$  (m, 6H),  $3.33$ - $4.06$  (mc, 3H),  $3.92$  (m, 4H),  $4.67$ - $5.36$  (m, 3H),  $5.50$  ppm (m, 2H). - IR (100% Film):  $\nu=1727$ ,  $1723$   $\text{cm}^{-1}$ .

9, wachsartiger Feststoff;  $[\alpha]_D -8.8^\circ$  ( $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $c=1.0$  g/100 mL); -  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta=1.07$ - $1.50$  (m, 6H),  $1.52$ - $2.06$  (m, 2H),  $2.23$  (s, br., 1H),  $2.30$ - $2.60$  (m, 6H),  $3.73$ - $4.13$  (m, 1H),  $3.90$  (m, 4H),  $4.92$  (t,  $J=5$  Hz, 1H),  $5.20$  (m, 1H),  $5.50$  ppm (mc, 2H). - IR (100% Film):  $\nu=3390$  (br., O-H),  $1720$   $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

11, orangegelbes Öl; - IR (100 Film):  $\nu=1720$  (s,  $\text{C=O}_{\text{Ester}}$ ),  $1620$ - $1600$   $\text{cm}^{-1}$  (s,  $\text{C=O}_{\text{ylid}}$ ) [a].

12, wachsartiger Feststoff,  $K_p=95^\circ\text{C}/0.005$  Torr (Kugelrohr),  $F_p=50$ - $53^\circ\text{C}$  (Hexan);  $[\alpha]_D +63^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=0.74$  g/100 mL); -  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta=1.23$  (d,  $J=7$  Hz, 6H),  $2.03$ - $2.73$  (m, 8H),  $4.77$ - $5.40$  (m, 2H),  $5.33$ - $5.50$  (m, 2H),  $5.83$  (dt,  $J=16$  Hz,  $J=1$  Hz, 1H),  $7.03$  ppm (dt,  $J=16$  Hz,  $J=7$  Hz, 1H). - IR (100% Film):  $\nu=1735$ ,  $1720$ ,  $1705$   $\text{cm}^{-1}$ .

13, Diastereomerengemisch,  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta=1.25$  (d,  $J=7$  Hz, 6H),  $2.00$ - $2.75$  (m, 8H),  $2.95$ - $3.15$  (m, 2H),  $4.80$ - $5.40$  (m, 2H),  $5.83$  (dt,  $J=16$  Hz,  $J=1$  Hz, 1H),  $7.03$  ppm (dt,  $J=16$  Hz,  $J=7$  Hz, 1H).

14, Diastereomerengemisch,  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta=1.25$  (d,  $J=7$  Hz, 6H),  $1.60$ - $2.05$  (m, 4H),  $2.30$  (s, br., 2H),  $2.30$ - $2.60$  (m, 4H),  $3.55$ - $3.95$  (m, 2H),  $4.95$ - $5.40$  (m, 2H),  $5.87$  (dt,  $J=16$  Hz,  $J=1$  Hz, 1H),  $6.98$  ppm (dt,  $J=16$  Hz,  $J=7$  Hz, 1H).

1, hellgelbe Kristalle,  $F_p=89^\circ\text{C}$  (Diisopropylether) (Lit. 1 :  $F_p=91$ - $92^\circ\text{C}$ );  $[\alpha]_D -14.2^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=0.45$  g/100 mL) (Lit. 1 :  $[\alpha]_D -14.7^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=0.76$  g/100 mL));  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta=1.20$  (d,  $J=6$  Hz, 3H),  $1.35$  (d,  $J=6$  Hz, 3H),  $2.00$ - $3.75$  (mc, 8H),  $4.75$ - $5.45$  (m, 2H),  $5.60$  (dt,  $J=16$  Hz,  $J=1$  Hz, 1H),  $6.80$  ppm (dt,  $J=16$  Hz,  $J=7$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=197.3$  (s),  $196.5$  (s),  $171.2$  (s),  $164.4$  (s),  $145.0$  (d),  $123.5$  (d),  $70.6$  (d),  $68.8$  (d),  $39.4$  (t),  $38.1$  (t),  $31.3$  (t),  $28.4$  (t),  $20.6$  (q),  $19.9$  (q) ppm. - MS (70 eV):  $m/e=282$  ( $\text{M}^+$ ),  $254$ ,  $154$ ,  $113$ .

[a] vgl. l.c. 15

## widmung

Diese Arbeit ist Herrn Professor Ulrich Schöllkopf zum 60. Geburtstag gewidmet.

## Literaturübersicht

1. R. C. Ronald, S. Gurusiddaiah, Tetrahedron Lett. **21** (1980) 681.
2. W. Seidel, D. Seebach, Tetrahedron Lett. **23** (1982) 159.
3. D. Ghiringhelli, Tetrahedron Lett. **24** (1983) 287.
4. R. L. Hillis, R. C. Ronald, J. Org. Chem. **50** (1985) 470.
5. a) D. Seebach, M. Züger, Helv. Chim. Acta **65** (1982) 495.  
b) E. Hungerbühler, D. Seebach, D. Wasmuth, Helv. Chim. Acta **64** (1981) 1467.  
c) K.P. Schnurrenberger, Dissertation ETH Nr. 7578 Zürich (1984).
6. a) B. Neises, W. Steglich, Angew. Chem. **90** (1978) 556; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **17** (1978) 522.  
b) A. Hassner, V. Alexanian, Tetrahedron Lett. **46** (1978) 4475.
7. a) H. J. Bestmann, D. Sandmeier, Chem. Ber. **113** (1980) 274.  
b) H. J. Bestmann, D. Sandmeier, Angew. Chem. **87** (1975) 630; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **14** (1975) 634.
8. a) H. J. Bestmann, Angew. Chem. **89** (1977) 361; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **16** (1977) 349.  
b) H. J. Bestmann, G. Schmid, D. Sandmeier, Chem. Ber. **113** (1980) 912.
9. H. J. Bestmann, R. Schobert, Angew. Chem. **95** (1983) 810; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **22** (1983) 780.
10. R. Schobert, Synthesis **1987** 741.
11. K. E. Pfitzner, J. G. Moffatt, J. Am. Chem. Soc. **85** (1963) 3027.
12. Wir danken Herrn Prof. Dr. Seebach für die freundliche Überlassung des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums von (+)-1.
13. Wir danken der Abteilung für Chemotherapie der Hoechst-AG für die Durchführung der Tests.
14. vgl. dazu Zitat 9 in l.c. **2**.
15. H. J. Bestmann, H. Schulz, Liebigs Ann. Chem. **674** (1964) 11.

(Received in Germany 28 September 1987)