

gieren erhielt man einen gelben Niederschlag (149 mg, 66 %) sowie unumgesetztes Ausgangsmaterial (108 mg). Festkörper- ^{13}C -NMR (75 MHz): $\delta = 144, 125$; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1598, 1578, 1492, 1441\text{ cm}^{-1}$; MS (DCI): m/z 3402 ($[M+\text{NH}_4]^+$), 3224 ($[M+\text{NH}_4 - 178]^+$), 3046 ($[M+\text{NH}_4 - 2 \times 178]^+$) etc.

Eingegangen am 2. Mai 1997 [Z10409]

Stichwörter: Alkinkomplexe • Carbenkomplexe • Polymerisationen • Wolfram

- [1] a) E. O. Fischer, A. Maasböl, *Angew. Chem.* **1964**, 76, 645; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 580–581; b) P. Quayle in *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Vol. 5 (Hrsg.: A. L. Katritzky, O. Meth-Cohn, C. W. Rees), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 931–959.
- [2] a) K. H. Dötz, T. Schäfer, F. Kroll, K. Harms, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1257–1259; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1236–1238; b) S. G. Feng, P. S. White, J. L. Templeton, *Organometallics* **1993**, 12, 2131–2139; c) N. M. Agh-Atabay, J. L. Davidson, G. Douglas, K. W. Muir, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 549–551; d) E. M. Carnahan, J. D. Protasiewicz, S. J. Lippard, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 90–97; e) G. A. McDermott, A. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 580–582; f) J. D. Protasiewicz, A. Masschelein, S. J. Lippard, *ibid.* **1993**, 115, 808–810, zit. Lit.
- [3] a) J. Bao, W. D. Wulff, J. B. Dominy, M. J. Fumo, E. B. Grant, A. C. Rob, M. C. Whitcomb, S.-M. Yeung, R. L. Ostrander, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3392–3405; b) H. Rudler, A. E. Chelain, D. R. Goumont, A. Massoud, A. Parlier, P. M. Rudler, R. Yefsah, C. Alvarez, F. Delgado-Reyes, *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 20, 503–531.
- [4] K. H. Dötz in *Organometallics in Organic Synthesis* (Hrsg.: H. tom Dieck, A. de Meijere), Springer, Berlin, **1988**.
- [5] a) K. H. Dötz, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 573–594; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 587–608; b) *ibid.* **1975**, 87, 672–673 bzw. **1975**, 14, 644–645.
- [6] C.-Y. Liu, D.-Y. Chen, M.-C. Cheng, S.-M. Peng, S.-T. Liu, *Organometallics* **1996**, 15, 1055–1061.
- [7] R. M. Laine, R. E. Moriarty, R. Bau, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 1402–1403.
- [8] M. Regitz, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 791–794; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 725–728, zit. Lit.
- [9] a) W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 772–780; b) K. Öfele, M. Herberhold, *Angew. Chem.* **1970**, 82, 775–776; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, 9, 739–740; c) B. Cetinkaya, E. Cetinkaya, M. F. Lappert, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1973**, 906–912.
- [10] G. A. Cairns, N. Carr, M. Green, M. F. Mahon, *Chem. Commun.* **1996**, 2431–2432.
- [11] F. E. Gabe, F. L. Lee, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1981**, 37, S339.

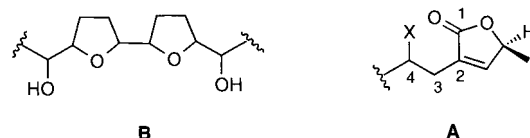
Eine konvergente Synthese von (+)-Parviflorin, (+)-Squamocin K und (+)-(5S)-5-Hydroxyparviflorin

Barry M. Trost,* Trevor L. Calkins und Christian G. Bochet

Die Annonaceae-Acetogenine haben wegen ihrer unterschiedlichen biologischen Aktivitäten als antitumoraktive, immunosuppressive, pestizide, antiprotozoäre, anthelminthische und antimikrobielle Wirkstoffe beträchtliche Aufmerksamkeit erregt.^[1,2] Die meisten Acetogenine enthalten das Butenolidfragment **A** als charakteristische Struktureinheit. Die biologisch aktivsten Verbindungen dieser Klasse enthalten häufig eine Hydroxygruppe an C-4 von **A** und eine

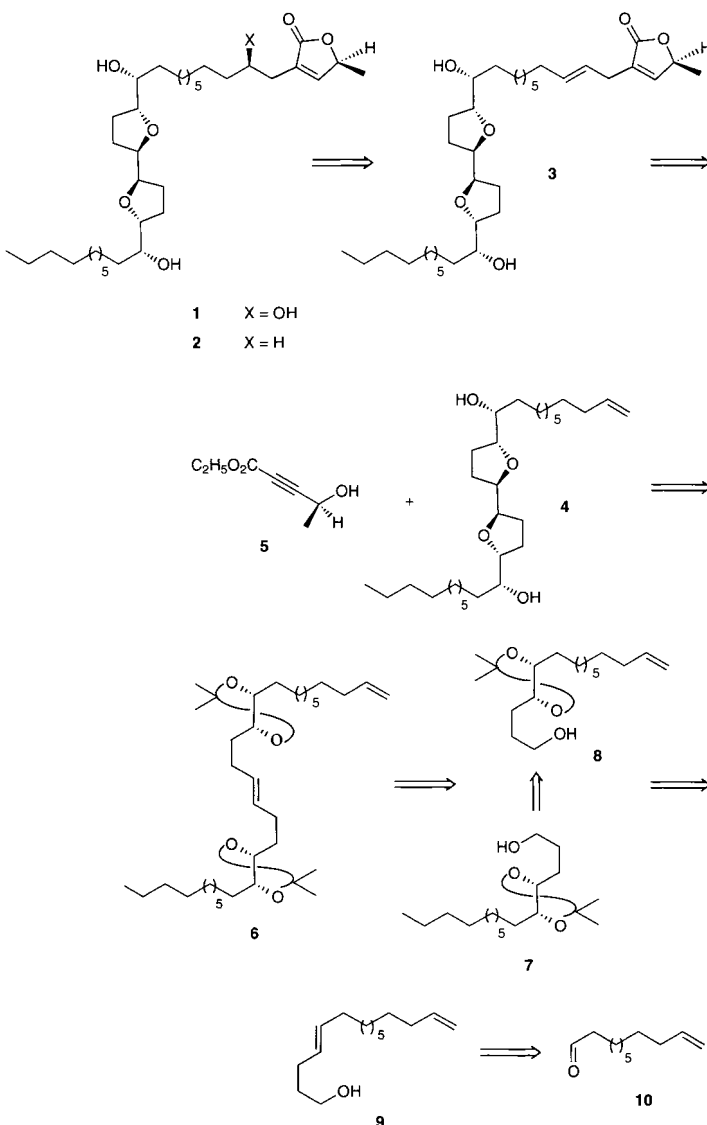
[*] Prof. Dr. B. M. Trost, Dr. T. L. Calkins, Dr. C. G. Bochet
Department of Chemistry, Stanford University
Stanford, CA 94305-5080 (USA)
Telefax: Int. + 650/725-0259
E-mail: bmtrost@leland.stanford.edu

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (General Medical Sciences), von der National Science Foundation, vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (C. G. B.) und durch ein NIH-Postdoc-Stipendium (T. L. C.) gefördert. Für die Aufnahme der Massenspektren danken wir der Mass Spectrometry Facility der University of California, San Francisco; sie wurden von der NIH Division of Research Resources finanziert.



Bis(hydroxy)bistetrahydrofuran-Einheit **B** in der aliphatischen Kette.

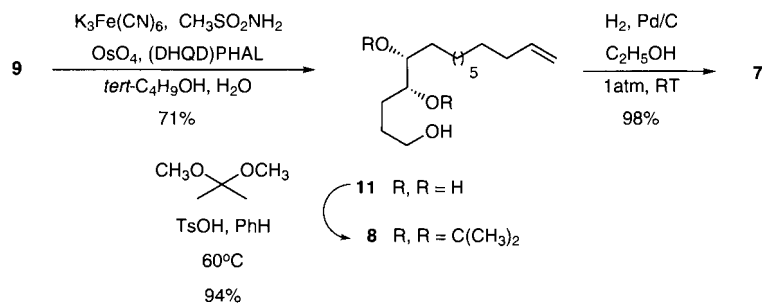
Die Acetogenine mit besonders spezifischer Zell-Cytotoxizität sind von speziellem Interesse. So betragen die ED_{50} -Werte von Parviflorin **1** (Squamocin E^[3]) gegenüber menschlichen Lungen-, Brust- und Dickdarmkarzinomen 1.3×10^{-15} , 1.7 bzw. 0.5. Um eine konvergente generelle Strategie zu diesen biologisch aktiven Acetogeninen zu entwickeln, wählten wir **1**. Unsere retrosynthetische Analyse (Schema 1) offenbarte eine versteckte Symmetrie von **1**. Die Möglichkeit einer regio- und diastereoselektiven Einführung der Hydroxygruppe an C-4 ausgehend von einem Alken ließ uns **3** in Betracht ziehen. Solch eine Vorstufe ist besonders nützlich, da durch chemoselektive Oxidation der Doppelbindung oder in deren unmittelbarer Nachbarschaft weitere Acetogenine wie



Schema 1. Retrosynthese von Parviflorin **1**.

Squamocin **2** oder andere Analoga zugänglich sind. Die Anwendbarkeit unserer rutheniumkatalysierten Reaktion vom Alder-En-Typ^[4] führt zurück auf das Alken **4** und das aus (*S*)-Milchsäureethylester einfach erhältliche Alkin **5** als potentielle Synthesestufen.^[4] Das Bistetrahydrofuran **4** ist nahezu C₂-symmetrisch; lediglich die Doppelbindung stört diese Symmetrie. Als Vorstufe von **4** wurde das (*E*)-Alken **6** in Betracht gezogen, welches durch Olefinierung von **7** mit **8** zugänglich sein sollte. Es ist leicht ersichtlich, daß **7** durch Hydrierung von **8** entsteht und somit **8** beide Hälften von **4** bildet. Ausgehend vom kommerziell erhältlichen 10-Undecenal **10** sollte **8** über das bekannte **9**^[5] einfach hergestellt werden können. Parviflorin **1** und Squamocin **2** sollten somit aus zwei Bausteinen **8** und einem Baustein **5** zugänglich sein.^[6,7] Hier berichten wir über die Verwirklichung dieser Retrosynthese.

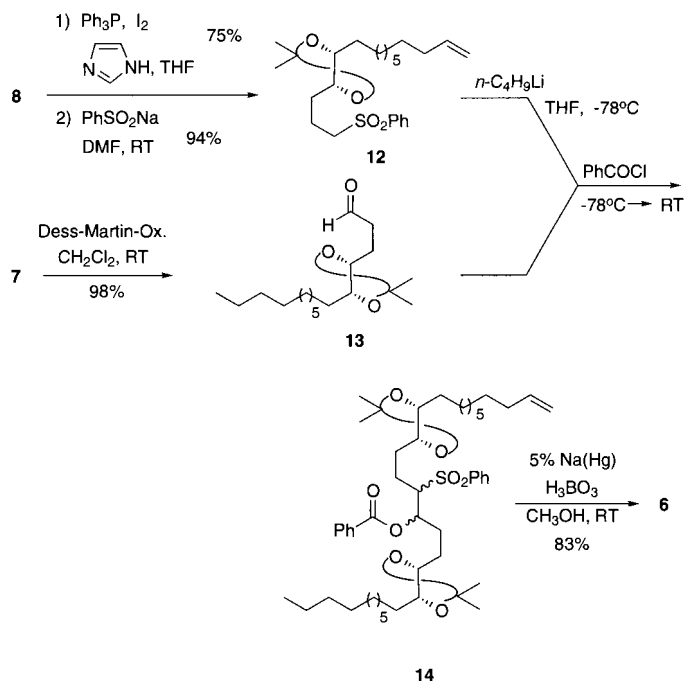
Die nahezu identischen Bausteine **7**^[8] und **8**^[8] wurden aus **9** hergestellt (Schema 2), welches ausgehend von **10** in drei Stufen in beschriebener Weise^[5] hergestellt wurde. Um eine Überoxidation von **9** zu vermeiden, wurde die Dihydroxylierung nach Sharpless^[9] nach ungefähr zwei Drittel Umsatz abgebrochen. Das Diol **11**^[8] wurde in 71 % Ausbeute und mit 94 % *ee* erhalten.^[10] Schützen des Diols als Acetonid lieferte die erste Hälfte **8**^[8], nachfolgende katalytische Hydrierung führte zur anderen Hälfte **7**^[8].



Schema 2. Synthese der Bausteine **7** und **8**. Ts = *p*-CH₃C₆H₄SO₂.

Für die Verknüpfung der beiden Hälften wählten wir die Julia-Olefinierung,^[11] um zum (*E*)-Alken **6** zu gelangen (Schema 3). Dazu wurde zunächst das Alken **8** in das Sulfon **12**^[8,12,13] und das Alkan **7** in den Aldehyd **13** überführt.^[8,14] Dieser wurde bei -78 °C zu einer THF-Lösung des lithierten Sulfons **12** gegeben und die Reaktionsmischung bei dieser Temperatur mit Benzoylchlorid versetzt, was reproduzierbar zum Additionsprodukt **14**^[8] in 74 % Ausbeute führte. Die Kontrolle der Metallierungszeit (30 min) sowie die sofortige Acylierung waren wesentlich, um diese Ergebnisse zu erhalten. Unter den Bedingungen der reduktiven Spaltung und selbst in Anwesenheit verschiedener Puffer war das Benzoat **14** sehr empfindlich gegenüber basenkatalysierten Eliminierungen. Am geeignetsten erwies sich Borsäure, um die einfache Eliminierung weitgehend zu unterdrücken. Das Alken **6** wurde als ein 3:1-*E/Z*-Gemisch in 61 % Ausbeute ausgehend von **12** und **13** erhalten. Die Trennung des *E/Z*-Gemisches war unnötig, da nur das *E*-Isomer in der folgenden Dihydroxylierung reagierte.

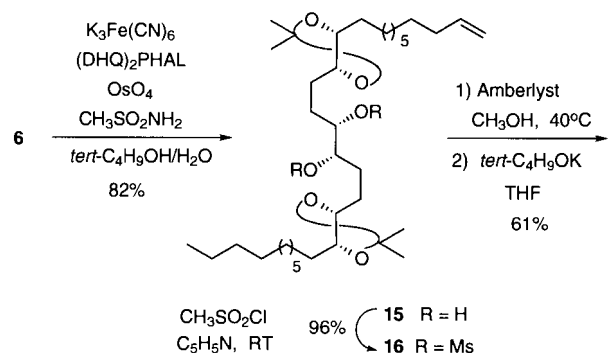
Durch Wahl der Dihydroxylierungsbedingungen sowie durch Differenzierung der Hydroxygruppe im Hinblick darauf, welches Sauerstoffatom als Nucleophil und welches als Elektrophil in der späteren Bildung des Tetrahydrofurans



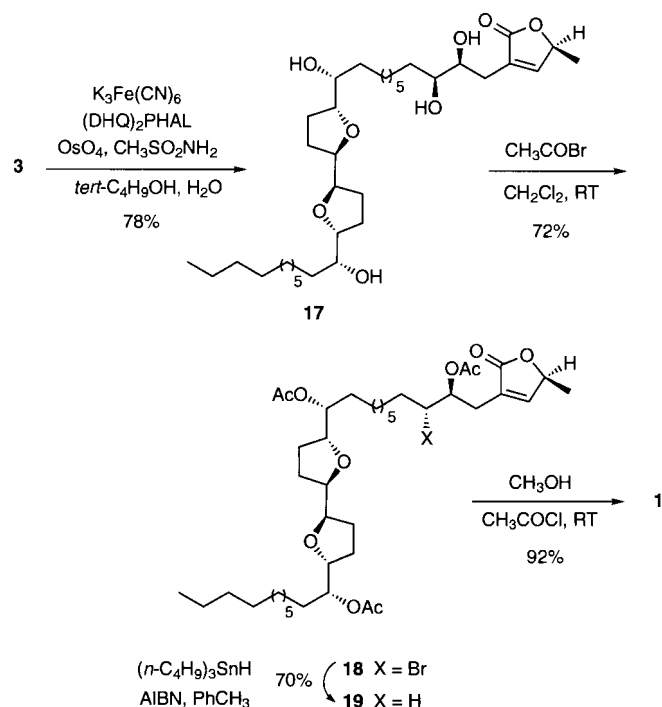
Schema 3. Synthese des Alkens **6**.

fungiert, wird **6** zu einem vielseitigen Zwischenprodukt für die Herstellung verschiedener diastereomerer Acetogenine. Für die Synthese von Parviflorin **1** wurde **6** mit (DHQ)₂PHAL nach Sharpless dihydroxyliert (DHQ-H = Dihydrochinin, PHAL = 1,3-Phthalazindiyl; Schema 4), wobei **15**^[8] als einziges Diastereomer erhalten wurde. Dieses wurde nahezu quantitativ zum Mesylat **16**^[8] umgesetzt. Da sich an die Hydrolyse der Acetonide zum Teil eine Cyclisierung anschließt, wurde das hydrolysierte Rohprodukt, um dies zu vermeiden, sofort mit Base zum Bistetrahydrofuran **4** umgesetzt. Die Voraussetzungen für den Aufbau des Butenolid-Systems sind nun geschaffen: Erhitzt man **4** und **5** im Verhältnis zwischen 1:1 und 1:1.6 in Methanol auf 60 °C in Gegenwart von 5 Mol-% [CpRu(cod)Cl] (cod = 1,5-Cyclooctadien),^[4] so erhält man das Butenolid **3**^[8] in 71–98 % Ausbeute. Diese Reaktion kann bemerkenswerterweise durchgeführt werden, ohne die Hydroxygruppen vorher zu schützen. Zum Abschluß der Synthese von (+)-Squamocin **2** mußte noch die Doppelbindung hydriert werden, was mit dem Wilkinson-Katalysator^[15] quantitativ gelang (C₂H₅OH/PhH (1/1.2), RT, 1 atm H₂). Der Vergleich der IR-, ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren sowie der optischen Aktivität mit Literaturwerten des Naturstoffs **2** bestätigte die Identität der Proben.

Um zu Parviflorin **1** zu gelangen, mußten wir die Hydroxygruppe an C-5 einführen. Unsere Sequenz begann mit einer diastereoselektiven Dihydroxylierung zu (5*S*)-5-Hydroxyparviflorin **17**^[8] (Schema 5).^[16] Zur chemoselektiven Desoxygenierung an C-5 wurde die regioselective Öffnung des durch Umsetzung von **17** mit Acetylbromid intermediär gebildeten Acetoxoniumions genutzt, welche zum Bromacetat **18** führt. Dabei werden auch die beiden anderen Hydroxygruppen acetyliert. Die radikalische Debromierung lieferte Parviflorin-Triacetat **19**, welches unter den sauren Bedingungen leicht zu Parviflorin **1** hydrolysiert. Die spektroskopischen Daten sind in Einklang mit den Literaturwerten des Naturstoffs.



Schema 4. Synthese des Butenolids 3. Ms = CH_3SO_2 .



Schema 5. Synthese von Parviflorin 1 aus 3. AIBN = α,α' -Azobisisobutyronitril.

Diese konvergente Sequenz bietet einen flexiblen Zugang zu Bistetrahydrofuran-Acetogeninen. So sind ausgehend vom Alken 6 verschiedene Diastereomere leicht zugänglich. Außer den *threo-trans-threo-trans-threo*-Isomeren sollten die *threo-cis-threo-cis-threo*-, *erythro-trans-threo-trans-erythro*-, *erythro-cis-threo-cis-erythro*-, *threo-trans-erythro-trans-erythro*- und *erythro-trans-erythro-trans-threo*-Isomere durch Beeinflussung des Sauerstoffsstitutionsmusters erhältlich sein. Um dieses Prinzip zu veranschaulichen, wurde das *threo-cis-threo-cis-threo*-Isomer von 3 durch *cis*-Dihydroxylierung von 6 mit AD-Mix β und eine anschließende analoge Reaktionsfolge hergestellt. Im besonderen Fall von Parviflorin wird die Effektivität der Strategie deutlich, bei der

30 der Kohlenstoffatome und vier stereogene Zentren aus dem gleichen Baustein stammen. Die drei übrigen Kohlenstoffatome und ein Chiralitätszentrum werden durch die Ru-katalysierte Alder-En-Reaktion aufgebaut. Dieser Syntheseweg sollte somit einen vielseitigen Zugang zu Bistetrahydrofuran-Acetogeninen eröffnen.

Eingegangen am 3. Juni 1997 [Z 10505]

Stichwörter: Acetogenine • Asymmetrische Dihydroxylierungen • Butenolide • En-Reaktionen • Ruthenium

- [1] Übersichtsartikel: L. Zheng, Q. Ye, N. H. Oberlies, G. Shi, Z.-M. Gu, K. He, J. L. McLaughlin, *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 275–306, zit. Lit.; E. A. Ramirez, T. R. Hoye in *Studies in Natural Products Chemistry, Vol. 17, Structure and Chemistry, Part D* (Hrsg.: Atta-ur-Rahman), Elsevier, New York, **1995**, S. 251–282; A. Cavé, D. Cortes, B. Figadère, R. Hocquemiller, O. Laprèvote, A. Laurens, M. Leboeuf in *Phytochemical Potential of Tropical Plants* (Hrsg.: K. R. Downum, J. T. Romeo, H. E. Stafford), Plenum, New York, **1993**, S. 167–202.
- [2] Übersichtsartikel zur Synthese: R. Hoppe, H. D. Scharf, *Synthesis* **1995**, 1447–1464; B. Figadère, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 359–365; U. Koert, *Synthesis* **1995**, 115–132.
- [3] S. Ratnayake, Z.-M. Gu, L. R. Miesbauer, D. L. Smith, K. V. Wood, D. R. Evert, J. L. McLaughlin, *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 287–293; Z. Gu, X. Fang, L. Zeng, K. V. Wood, J. L. McLaughlin, *Heterocycles* **1993**, 36, 2221–2228; M. Sahai, S. Singh, M. Singh, Y. K. Gupta, S. Akashi, R. Yuji, K. Hirayama, H. Asaki, H. Araya, N. Hara, T. Eguchi, K. Kakinuma, Y. Fujimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 1163–1174.
- [4] B. M. Trost, T. J. J. Müller, J. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1888–1899; B. M. Trost, Z. Shi, *ibid.* **1994**, 116, 7459–7460.
- [5] V. G. De Vries, D. B. Moran, G. R. Allen, S. J. Riggi, *J. Med. Chem.* **1976**, 19, 946–957.
- [6] Während der Durchführung dieser Arbeit wurde eine elegante Synthese von 1 veröffentlicht: T. R. Hoye, Z. Ye, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1801–1802.
- [7] Für weitere neuere Arbeiten über Acetogenine des Bistetrahydrofuran-Typs siehe Lit.[2] und E. Keinan, A. Sinha, A. Yazbak, S. C. Sinha, *Pure Appl. Chem.* **1997**, 69, 423–430; S. C. Sinha, A. Sinha, A. Yazbak, E. Keinan, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7640–7641; I. Wöhrle, A. Classen, M. Peterek, H.-D. Scharf, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7001–7004; H. Naito, E. Kawahara, K. Maruta, M. Maeda, S. Sasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4419–4427; T. R. Hoye, L. Tan, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1981–1984; für Untersuchungen zur Bistetrahydrofuran-Einheit siehe: H. Wagner, U. Koert, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1939–1941; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1994**, 33, 1873–1875; U. Koert, M. Stein, H. Wagner, *Liebigs Ann.* **1995**, 1415–1426; Z. Ruan, P. Wilson, D. R. Mootoo, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3619–3622; J. A. Marshall, K. W. Hinkle, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4247–4251.
- [8] Die Struktur dieser Verbindung wurde spektroskopisch abgesichert.
- [9] Übersichtsartikel: H. C. Kolb, M. S. Van Nieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483–2547; siehe auch: H. Becker, M. A. Soler, K. B. Sharpless, *Tetrahedron* **1995**, 51, 1345–1376; E. Keinan, S. C. Sinha, A. Sinha-Bagchi, Z.-M. Wang, X.-L. Zhang, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6411–6414.
- [10] Das Enantiomerenverhältnis von 12 wurde durch chirale HPLC an einer Chiralcel-OD-Säule bestimmt (Heptan/Ethylacetat, 95/5).
- [11] S. E. Kelly in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 1* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, S. L. Schreiber), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 792–806; P. Kocienski in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 6* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, E. Winterfeldt), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 987–1000; siehe auch G. E. Keck, K. A. Savin, M. A. Weglarz, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3194–3204.
- [12] Für das entsprechende Iodid siehe: P. J. Garegg, R. Johansson, C. Ortega, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 681–683.
- [13] P. S. Manchand, H. S. Wong, J. F. Blount, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4769–4774.
- [14] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277–7287.
- [15] J. A. Osborn, G. Wilkinson, *Inorg. Synth.* **1967**, 10, 67–71.
- [16] B. M. Trost, T. L. Calkins, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6021–6024.