

Enantioselektive Synthese von Altohyrtin C (Spongistatin 2): Synthese der AB- und CD-Spiroketalen**

David A. Evans,* Paul J. Coleman und Luiz Carlos Dias

Professor Dieter Seebach und Professor Yoshito Kishi
zu ihren 60. Geburtstagen gewidmet

Die Spongipyran-Makrolide bilden eine neue Klasse märiner Naturstoffe mit Antitumoraktivität gegen mehrere menschliche Krebszelllinien im subnanomolaren Bereich. Unabhängige, durch Bioassays geleitete Versuche der Arbeitsgruppen um Pettit, Fusetani und Kitagawa zur Isolierung und Strukturaufklärung führten zur Identifizierung der Spongistatine,^[1] des Cinachyrolids A^[2] und der Altohyrtine^[3] als strukturell ähnliche Makrolide, die aus den Meeresschwämmen *Spongia*, *Cinachyra* bzw. *Hyrtios* und *Spirastrella* gewonnen wurden. Die Strukturen der Hauptverbindungen, Spongistatin 1, Cinachyridol A und Altohyrtin A, wurden NMR-spektroskopisch ermittelt. Jeder dieser drei Strukturen wurde das gleiche Kohlenstoffgerüst zugeordnet, doch unterscheiden sich die vorgeschlagenen Strukturen in der relativen Konfiguration der AB- und CD-Spiroketalenheiten und der E- und F-Ringe sowie in den Stereozentren C₁₅ und C₁₆ (Abb. 1). Da nur bei der von Kitagawa et al. postulierten

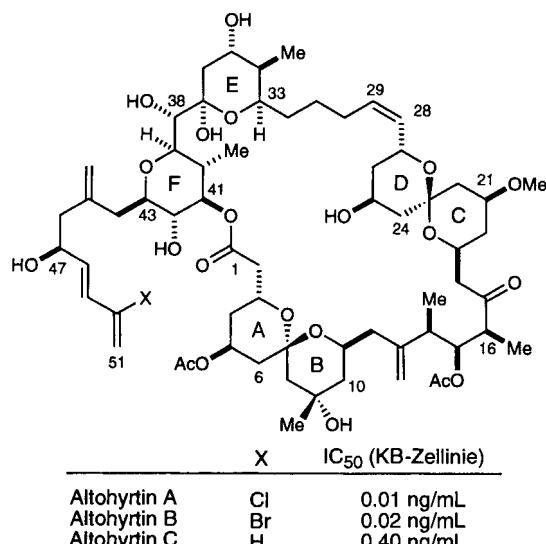


Abb. 1. Die Struktur der Altohyrtine A–C[3] und ihre Antitumoraktivität.

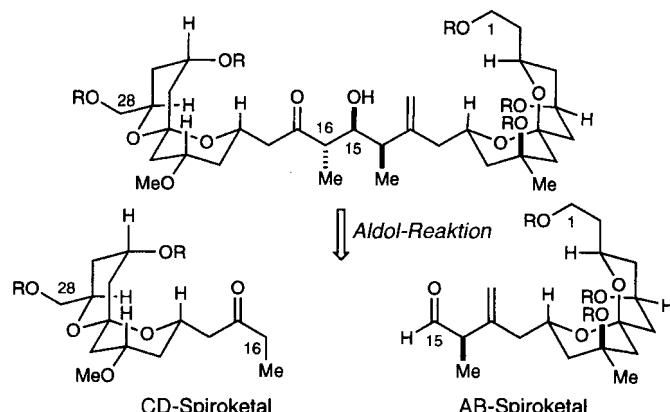
Struktur von Altohyrtin die absolute Konfiguration ermittelte wurde,^[3c,d] erscheint es möglich, daß einige der genannten Untereinheiten von Spongistatin 1 und Cinachyridol A enantiomer zueinander sind, zumal die relativen Konfigurationen der Untereinheiten nicht vollständig aufgeklärt werden konnten. Der Verdacht kam auf, daß die Strukturen aller

[*] Prof. D. A. Evans, P. J. Coleman, L. C. Dias
Department of Chemistry & Chemical Biology, Harvard University
Cambridge, MA 02138 (USA)
Telefax: Int. + 617/495-1460
E-mail: evans@chemistry.harvard.edu

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (NIH) und der National Science Foundation (NSF) gefördert. Wir bedanken uns für das Bereitstellen von NMR-Spektrometern durch die NSF (Nr. CHE 88-14019) und im Rahmen des NIH BRS Shared Instrumentation Grant Program (Nr. 1-S10-RR04870).

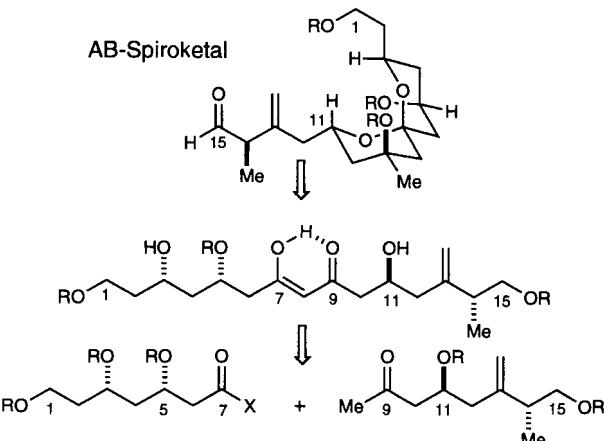
drei Moleküle abgesehen von der Acetylgruppe an C₁₅ identisch sein könnten. Vor diesem Hintergrund begannen wir mit der enantioselektiven Synthese von Altohyrtin auf der Grundlage der vorgeschlagenen Struktur.

Die in dieser und den nachfolgenden zwei Beiträgen beschriebene Totalsynthese von Altohyrtin C^[3b] bestätigt die von Kitagawa vorgeschlagene Struktur der Altohyrtine und beweist, daß Altohyrtin C und das unabhängig isolierte Spongistatin 2^[1b] identisch sind. Hier beschreiben wir die Synthese der AB- und CD-Spiroketalenheiten (C₁–C₁₅ und C₁₆–C₂₈) von Altohyrtin, die nachfolgend durch die in Schema 1 dargestellte Aldol-Reaktion miteinander verknüpft werden sollten.



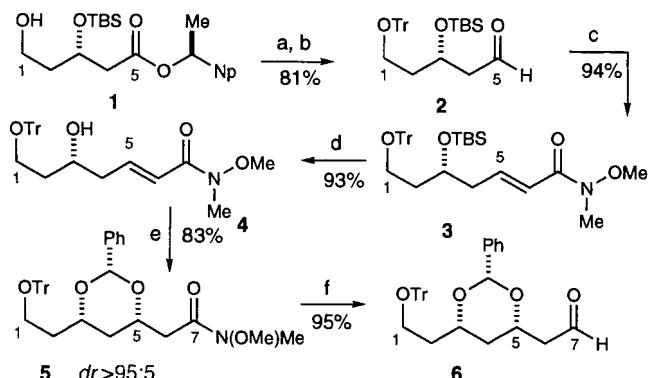
Schema 1. Geplante Verknüpfung der AB- und CD-Spiroketalen von Altohyrtin durch eine Aldol-Reaktion.

Der Plan für die Synthese des AB-Spiroketalen^[5] ist in Schema 2 gezeigt. Nach der (retrosynthetischen) internen Deketalisierung liefert die Trennung der acyclischen Vorstufe



Schema 2. Retrosynthese des AB-Spiroketalen.

an der C₇–C₈-Bindung zwei Fragmente ähnlicher Komplexität, deren Synthese und Kupplung hier beschrieben wird. Für die Synthese des C₁–C₇-Fragments **6** (Schema 3) wurde von dem (S)-Alkohol **1** ausgegangen,^[6] der aus einem TBS-geschützten Glutarsäureanhydridderivat hergestellt wurde.^[7] Das anschließende Schützen der Hydroxygruppe als Trityloxygruppe und die Reduktion mit DIBALH lieferten den Aldehyd **2** (81 %) zusammen mit dem zurückgewonnenen (S)-2-Naphthylethanol. Durch eine Wittig-Reaktion^[8] und das Entfernen

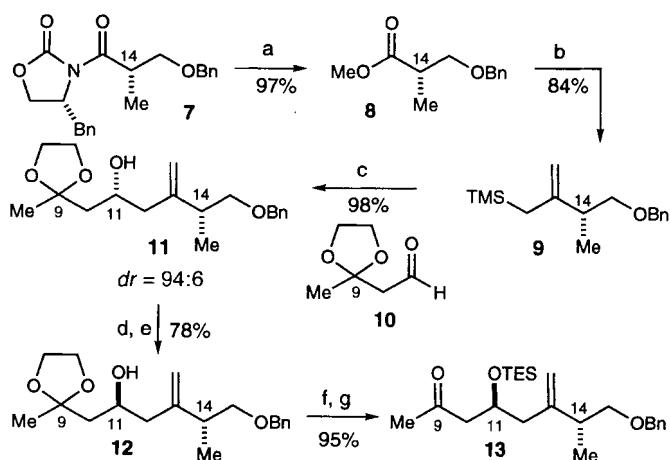


Schema 3. Synthese des C₁-C₇-Fragments 6. a) TrCl, Et₃N, CH₂Cl₂; b) DIBALH, Toluol, -78°C; c) Ph₃P=CH(CO)N(OMe)Me, CH₂Cl₂; d) TBAF, THF; e) 1. iBuOK, THF, 0°C. 2. PhCHO, 0°C; f) DIBALH, CH₂Cl₂, -78°C. Siehe Lit.[4] für Abkürzungen.

der Silylschutzgruppe wurde **4** erhalten. Die baseninduzierte, intramolekulare 1,4-Addition eines intermediären Benzaldehyd-Halbacetals führte zum 1,3-syn-Acetal **5** (83%, *dr*>95:5).^[9] Die Reduktion mit DIBALH lieferte schließlich den Aldehyd **6** in 56% Ausbeute über sechs Stufen.

Die Synthese des C₈-C₁₅-Fragments begann mit dem aus dem Oxazolidinon **7** einfach zugänglichen, chiralen Synthesebaustein **8** (Schema 4).^[10] Der Methylester **8** wurde mit Trimethylsilylmethylmagnesiumchlorid und Certrichlorid in das Allylsilan **9** überführt, woran sich eine durch saures Kieselgel induzierte Eliminierung anschloß.^[11] Bei der folgenden Allylsilan-Addition wurden die besten Ergebnisse erreicht, wenn **9** mit SnCl₄ vorbehandelt und dann der Aldehyd **10** zugegeben wurde.^[12] Nach dieser Vorschrift wurde **11** in 98% Ausbeute (*dr*=94:6) erhalten. Die Mitsunobu-Inversion an C₁₁^[13] (79%) und die nachfolgende Methanolysen (99%) lieferten **12** mit der gewünschten absoluten Konfiguration an C₁₁ und C₁₄. Das Ketal wurde hydrolysiert und anschließend die freie Hydroxygruppe als Silyloxygruppe geschützt. Das Methylketon **13** wurde so in 53% Ausbeute über sieben Stufen erhalten.

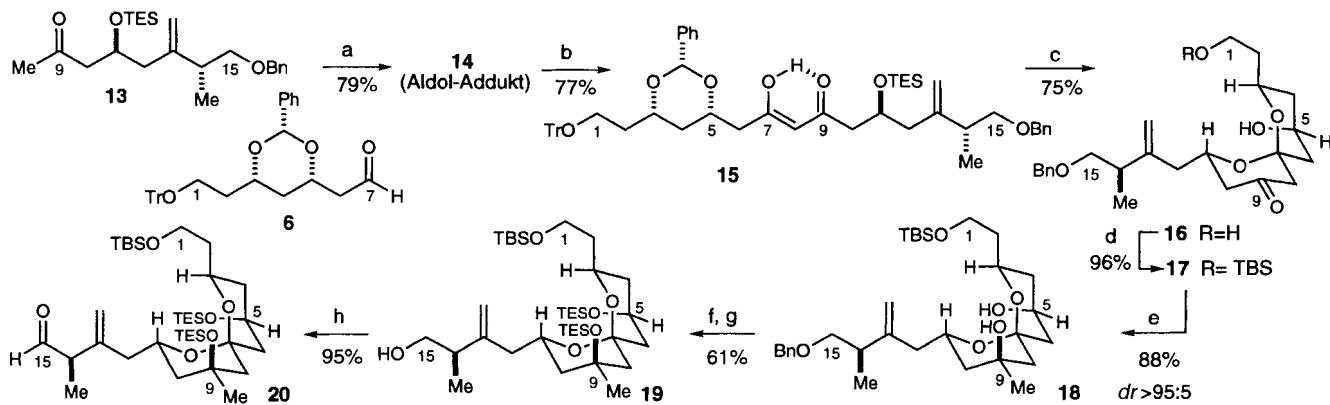
Zur Vereinigung der C₁-C₇- und C₈-C₁₅-Fragmente wurde zunächst das Methylketon **13** mit Dibutylbortriflat und iPr₂NEt^[14] behandelt. Anschließende Zugabe des Aldehyds **6** lieferte das Aldol-Addukt **14** (79%) als 1:1-Gemisch der C₇-Diastereomere (Schema 5). Deren Oxidation mit Chromtrioxid/Pyridin/Celite^[15] führte zum β -Diketon **15** in 77% Aus-



Schema 4. Synthese des C₈-C₁₅-Fragments 13. a) Sm(OTf)₃ (10 Mol-%), MeOH; b) 1. TMSCH₂MgCl, CeCl₃, THF, -78° → +25°C; 2. Kieselgel, CH₂Cl₂, 25°C; c) 1. 9, SnCl₄ (1.1 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78°C; 2. 10, CH₂Cl₂, 3. Et₃N; d) p-NO₂C₆H₄CO₂H, PPh₃, Di-tert-butylazodicarbonsäure, Toluol/THF, 0°C; e) K₂CO₃, MeOH; f) PPTS, Aceton, Rückfluß; g) TESOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, -78°C. Siehe Lit.[4] für Abkürzungen.

beute, zusammen mit 12% nicht umgesetztem **14**. Das mehrfache Entschützen mit nachfolgender Spiroketalisierung dieses Substrats wurde durch die Behandlung mit HF/H₂O/CH₃CN erreicht; erwartungsgemäß wurde nur das thermodynamisch begünstigte Anomer **16** isoliert (75%).^[16] Nach dem Aufbau des AB-Spiroketal-Grundgerüsts wurde das Stereozentrum am tertiären Atom C₉ durch die Umsetzung von **17** mit Methylolithium/Certrichlorid in THF diastereoselektiv aufgebaut (86%, *dr*>95:5).^[17] Silylierung der freien Hydroxygruppen und nachfolgende Debenzylierung (LDBB)^[18] lieferten den primären Alkohol **19** in 61% Ausbeute (zwei Stufen). Dessen Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan zum Aldehyd **20** verlief ohne Epimerisierung an C₁₄ in 95% Ausbeute. Bemerkenswerterweise konnte diese Reaktion mit keinem anderen Reagens ohne Verschiebung der endständigen Doppelbindung durchgeführt werden. Der Aldehyd **20** erwies sich als zu instabil für eine chromatographische Reinigung und mußte daher direkt in der kritischen Aldol-Reaktion mit dem CD-Spiroketal eingesetzt werden.^[19]

Beim Aufbau des CD-Spiroketals ausgehend von einer acyclischen Vorstufe können die diastereomeren Verbindungen CD₁ und CD₂ erhalten werden (Abb. 2). Im Unterschied



Schema 5. Synthese des AB-Spiroketals 20. a) 1. Bu₂BOTf, iPr₂NEt, CH₂Cl₂, -78°C, 2. 6, CH₂Cl₂, -78°C; b) CrO₃, Pyridin, Celite, CH₂Cl₂; c) HF/H₂O/CH₃CN; d) TBSCl, Imidazol, CH₂Cl₂; e) MeLi, CeCl₃, THF, -78°C; f) TESOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, -78°C; g) LDBB, THF, -78°C; h) Dess-Martin-Periodinan, Pyridin, CH₂Cl₂. Siehe Lit.[4] für Abkürzungen.

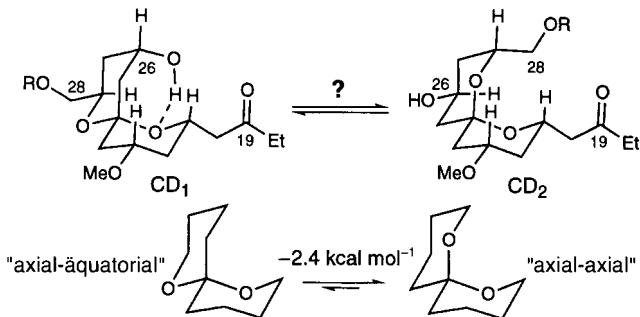
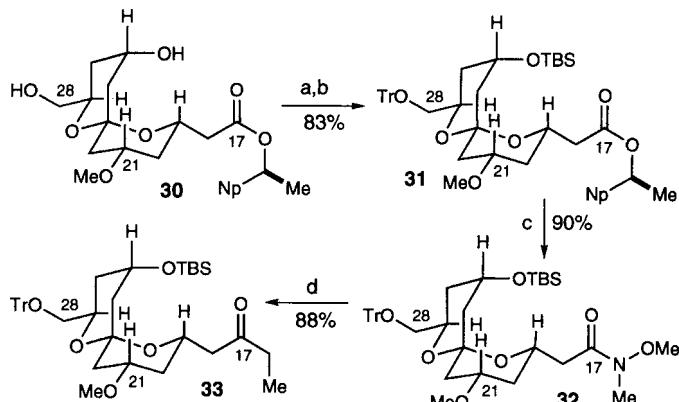


Abb. 2. Mögliche Konfigurationen des CD-Spiroketals.

zum „axial-axial“ konfigurierten AB-Spiroketal (analog zu CD₂) ist das CD-Spiroketal „axial-äquatorial“ konfiguriert (CD₁). Dies ist bei dem isolierten Spiroketal aus stereoelektronischen und sterischen Gründen energetisch ungünstiger.^[20] Während die Stabilisierung des CD₁-Diastereomers im Altohytin-Grundgerüst vermutlich auf konformative Einschränkungen innerhalb des Makrocyclus zurückzuführen ist, könnten beim Aufbau des CD-Gerüsts besondere Strukturmerkmale des Spiroketals dazu beitragen, die für den Naturstoff festgestellte Konfiguration zu erzwingen. Daher widmeten wir unsere Aufmerksamkeit dem Potential einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Hydroxygruppe an C₂₆ und dem Sauerstoffatom des C-Rings im Spiroketal CD₁.

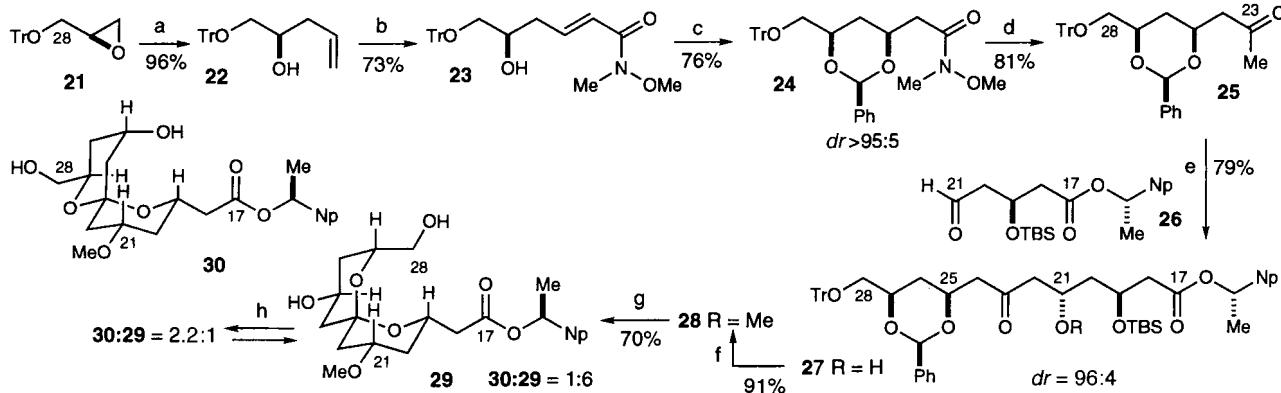
Die Synthese des CD-Spiroketals **30**^[21] begann mit der regioselektiven Ringöffnung von (*R*)-Tritylglycidol **21**^[22] mit Divinylcuprat (Schema 6). Das Produkt **22** wurde durch bereits diskutierte Reaktionen (siehe Schema 3) in das Methylketon **25** überführt. Die Reaktion des Borenolats^[14] von **25** mit dem Aldehyd **26**^[6] lieferte das Aldol-Addukt **27**, das wie gewünscht an C₂₁ (*S*)-konfiguriert war (*dr*=96:4). Frühere Arbeiten von uns haben ergeben, daß der stereochemische Verlauf dieser Reaktion durch den C₂₅-Alkoxy-Substituenten des Enolats bestimmt wird und ein allgemeiner Trend zur 1,5-*anti*-Induktion besteht.^[23,24]

Vor der Cyclisierung zum Spiroketal wurden mehrere konventionelle Schritte durchgeführt: Die Methylierung^[25] von **27** lieferte die Spiroketalvorstufe **28**. Das anschließende Entschützen der vier Hydroxygruppen an C₁₉, C₂₅, C₂₇ und C₂₈ und die damit einhergehende Spirocyclisierung wurde durch Behandeln von **28** mit Camphersulfonsäure in einer Methanol-Dichlormethan-Lösung erreicht.^[26] Die beiden trennba-

Schema 7. Synthese des CD-Spiroketalylethylketons **33**. a) TrCl , Pyridin, 60°C ; b) TBSOTf , 2,6-Lutidin; c) $\text{MeO(Me)NH}\cdot\text{HCl}$, EtMgBr , THF, -10°C ; d) EtMgBr , THF, 0°C . Siehe Lit.[4] für Abkürzungen.

ren, isomeren Spiroketale **29** und **30** (Verhältnis 6:1) wurden in 70 % Ausbeute erhalten, dabei wurde eine Verbindung mit einer zweiten Methoxygruppe an C₂₅ als Nebenprodukt isoliert (18%).^[27] Durch NOE-NMR-Experimente konnten die beiden Spiroketale eindeutig zugeordnet werden:^[28] das Hauptisomer **29** lag demnach in der unerwünschten „axial-axialen“ Konfiguration vor (CD₂, Abb. 2). Äquilibrieren^[29] mit drei Äquivalenten $\text{Mg}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ in $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ führte aber zu einem Gemisch des erwünschten Isomers **30** (CD₁, Abb. 2) und des unerwünschten **29** im Verhältnis 2.2:1. Wir nehmen an, daß die Magnesiumkomplexe der beiden Spiroketale die äquilibrierenden Spezies sind und daher für die Veränderung der Gleichgewichtslage verantwortlich sind.^[30] Andere Bedingungen führten zu höheren Anteilen von **30**, aber insgesamt niedrigeren Ausbeuten (z.B. ZnCl_2 , CH_2Cl_2 , 22°C : **30:29** = 4.3:1).

Die Umwandlung von **30** in das gewünschte CD-Spiroketalylethylketon **33** (Schema 7) wurde durch selektive Tritylierung der Hydroxygruppe an C₂₈, die Einführung einer TBS-Schutzgruppe an C₂₅ und die Umwandlung des Esters **31** über das entsprechende Weinreb-Amid **32** in das Ethylketon **33** vollzogen.^[31] Der Versuch einer Lewis-Säure-vermittelten Transamidierung des Esters **31** ($\text{MeO(Me)NH}\cdot\text{HCl}$, AlMe_3)^[32] führte nicht zum gewünschten Amid, sondern bewirkte eine teilweise Epimerisierung am Spiro-C-Atom. Die hier beschriebenen Synthesen der AB- und CD-Spiroketale sind effiziente Wege zu größeren Mengen dieser Unterein-

Schema 6. Synthese des CD-Spiroketals **30**. a) Vinylmagnesiumbromid, CuI , THF, -78°C ; b) O_3 , CH_2Cl_2 , Ph_3P , -78°C , dann $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}(\text{CO})\text{N}(\text{OMe})\text{Me}$; c) iBuOK , PhCHO , 0°C ; d) MeLi , THF, -78°C ; e) Bu_3BOTf , $i\text{Pr}_2\text{NET}$, Et_2O , -110°C , dann **26**; f) Me_3OBu_2 , 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin; g) CSA, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1/15), 25°C , 13 h; h) 3 Äquiv. $\text{Mg}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2 : **30** (53 %), zurückgewonnenes **29** (24 %). Siehe Lit.[4] für Abkürzungen.

heiten des Spongipyrrangrundgerüsts. Die Verknüpfung beider Fragmente durch eine Aldol-Reaktion und weitere Schritte zur Synthese von Altohyrtin C sind im nachfolgenden Beitrag beschrieben.^[19]

Eingegangen am 22. Oktober 1997 [Z11065]

Stichwörter: Altohyrtin • Cytostatika • Naturstoffe • Spongistatin • Totalsynthesen

- [1] a) G. R. Pettit, Z. A. Cichacz, F. Gao, C. L. Herald, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, J. N. A. Hooper, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1302–1304; b) G. R. Pettit, Z. A. Cichacz, F. Gao, C. L. Herald, M. R. Boyd, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1166–1168; c) G. R. Pettit, Z. A. Cichacz, C. L. Herald, F. Gao, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, E. Hamel, R. Bai, *ibid.* **1994**, 1605–1606.
- [2] N. Fusetani, K. Shinoda, S. Matsunaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3977–3981.
- [3] a) M. Kobayashi, S. Aoki, H. Sakai, K. Kawasoe, N. Kihara, T. Sasaki, I. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2795–2798; b) M. Kobayashi, S. Aoki, H. Sakai, N. Kihara, T. Sasaki, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 989–991; c) M. Kobayashi, S. Aoki, I. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1243–1246; d) M. Kobayashi, S. Aoki, K. Gato, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 2142–2149.
- [4] Abkürzungen: *dr* = Diastereomerieverhältnis, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TES = Triethylsilyl, TMS = Trimethylsilyl, DIBALH = Diisobutylaluminiumhydrid, *Np* = 2-Naphthyl, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, *Tr* = Trityl = Triphenylmethyl, Tf = Trifluormethylsulfonyl, *Bn* = Benzyl, PPTS = Pyridin-*p*-toluolsulfonsäure, CSA = Camphersulfonsäure, LDBB = Di-*tert*-butylbiphenyllithium.
- [5] Präparative Arbeiten in Richtung des AB-Spirokets: a) M. M. Claffey, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7646–7647; b) I. Paterson, R. M. Oballa, R. D. Norcross, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8581–8584; c) L. A. Paquette, D. Zuev, *ibid.* **1997**, *38*, 5115–5118.
- [6] D. A. Evans, W. C. Black, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497–4513.
- [7] a) P. D. Theisen, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2374–2378; b) T. Rosen, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3731–3733.
- [8] D. A. Evans, S. W. Kaldor, T. K. Jones, J. Clardy, T. J. Stout, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7001–7031.
- [9] D. A. Evans, J. A. Gauchet-Prunet, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2446–2453.
- [10] D. A. Evans, F. P. Urpi, T. C. Somers, J. S. Clark, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215–8216.
- [11] B. A. Narayanan, W. H. Bunnele, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6261–6264.
- [12] T. R. Kelly, L. Ananthasubramanian, K. Bovah, J. W. Gillard, R. N. Goerner, P. F. King, J. M. Lyding, W. G. Tsang, J. Vaya, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4569–4577.
- [13] a) S. F. Martin, J. A. Dodge, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3017–3020; b) J. A. Dodge, J. I. Trujillo, M. Presnell, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 234–236.
- [14] a) T. Mukaiyama, T. Inoue, *Chem. Lett.* **1976**, 559–562; b) D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099–3111.
- [15] a) A. B. Smith, P. A. Levenberg, *Synthesis* **1981**, 567–570; b) D. A. Evans, R. L. Dow, T. L. Shih, J. M. Takacs, R. Zahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5290–4313.
- [16] Die absolute Konfiguration von **16** wurde mit NOESY-Experimenten am entsprechenden C₅-Acetat ermittelt.
- [17] Über ähnliche Additionen von organometallischen Reagentien an AB-Spirokete wurde bereits in Lit. [5] berichtet.
- [18] a) P. K. Freeman, L. L. Hutchinson, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924–1930; b) R. E. Ireland, M. G. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 854–860.
- [19] D. A. Evans, B. W. Trotter, B. Côté, P. J. Coleman, L. C. Dias, A. Tyler, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2957–2961; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2744–2747.
- [20] P. Deslongchamps, D. D. Rowan, N. Pothier, T. Sauve, J. K. Saunders, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 1105–1121.
- [21] Präparative Arbeiten in Richtung der CD-Spirokete: a) C. J. Hayes, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2678–2679; b) L. A. Paquette, A. Braun, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5119–5122.
- [22] (*R*)-Tritylglycidol wurde in 95% ee durch Sharpless-Epoxidierung des entsprechenden Allylalkohols und anschließende In-situ-Einführung der Trityl-Schutzgruppe hergestellt. Umkristallisation lieferte die enantiomerenangereicherte Verbindung: H. S. Hendrickson, E. K. Hendrickson, *Chem. Phys. Lipids* **1990**, *53*, 115–120.
- [23] Unter diesen Reaktionsbedingungen wird bei der Addition an die Aldehydkomponente keine der beiden Seiten bevorzugt. So liefert die Reaktion des Methylketons **25** mit dem enantiomeren Aldehyd *ent*-**26** ebenfalls das 1,5-*anti*-Produkt.
- [24] Die Diastereoselektivität dieser Aldol-Reaktion mit einem Methylketon beträgt 9.6:1 bei –78 °C. Bei –110 °C steigt die Diastereoselektivität auf 22:1 an. a) D. A. Evans, P. J. Coleman, B. Côté, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 788–789; b) I. Paterson, K. R. Gibson, R. M. Oballa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8585–8588.
- [25] a) D. A. Evans, A. M. Ratz, B. E. Huff, G. S. Sheppard, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7171–7172; b) H. Meerwein, G. Hinz, E. Kronig, E. Pfeil, *J. Prakt. Chem.* **1937**, *147*, 257–285.
- [26] Die versuchte Spiroketalisierung von **28** ohne MeOH führt zu einer raschen β-Eliminierung der C₂₁-Methoxygruppe unter Bildung des α,β-ungesättigten Ketons.
- [27] Ein ähnlicher Fall eines „Methanol-Einbaus“ in einem Spirocyclisierungsprodukt: I. Paterson, S. Bower, M. D. McLeod, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 175–178.
- [28] Die Zuordnung der Konfiguration wurde durch NOE-NMR-Experimente (1D und 2D) und ¹H-NMR-Messungen bestätigt. Eine NOE-Verstärkung der Signale von H₁₉ und H₂₇ wurde beim „axial-äquatorial“-konfigurierten Isomer **30** festgestellt. Das ¹H-NMR-Signal für H₂₅ war ebenfalls aufschlußreich: **29**: δ = 3.9 (m, J(H₂₅, H_{26a}) = 11 Hz); **30**: δ = 3.9 (t, J = 3.2 Hz).
- [29] Wegen der Säureempfindlichkeit des Spirokets **29** wurden die Reaktionszeiten in den Äquilibrierungsexperimenten kurz gehalten (1–3 h). In Dichlormethan lieferte die Äquilibrierung mit CSA nach 3 h ein 1:1-Gemisch der Spiroketale **29** und **30**.
- [30] Das Gleichgewicht zwischen den beiden Konfigurationen des Spirokets wird vermutlich durch eine intramolekulare Chelatbildung der Hydroxygruppe an C₂₅ mit dem Metallkation und dem benachbarten Sauerstoffatom am anomeren Zentrum zugunsten von **30** verschoben. Für ähnliche Fälle siehe: a) D. R. Williams, P. A. Jass, R. D. Gaston, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3231–3234; b) M. J. Kurth, E. G. Brown, E. Hendra, H. Hope, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1115–1117; c) S. L. Schreiber, T. L. Sommer, K. Satake, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 17–20.
- [31] J. M. Williams, R. B. Jobson, N. Yasuda, G. Marchesini, U. H. Dolling, E. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461–5464.
- [32] A. Basha, M. Lipton, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4171–4174.

Enantioselektive Synthese von Altohyrtin C (Spongistatin 2): Synthese des EF-Bis-(tetrahydropyran)-Fragments**

David A. Evans,* B. Wesley Trotter, Bernard Côté und Paul J. Coleman

Professor Dieter Seebach und Professor Yoshito Kishi zu ihren 60. Geburtstagen gewidmet

Gleichzeitig mit der Synthese der AB- und CD-Spiroketale des Altohyrtin-Grundgerüsts^[1] wurde mit der Synthese des EF-Bis(tetrahydropyran)-Fragments (C₂₉–C₅₁) begonnen, dessen grundlegende Bausteine in Abb. 1 gezeigt sind. Der Schwerpunkt der Retrosynthese liegt auf dem Einbau der C₄₄–C₅₁-Seitenketten (X = H, Cl, Br) durch nucleophile Ringöffnung des F-Ring-Epoxids in einem späten Stadium der Synthese. Das Bis(tetrahydropyran)-Fragment selbst sollte durch Acylierung des E-Ring-Sulfonylanions mit einem F-Ring-Carbonsäurederivat^[2] gebildet werden. Diese Strategie ermöglicht im Falle einer fehlerhaften Zuordnung der relativen Konfiguration in diesem Bereich den Einbau beider Enantiomere der E- und F-Ring-Bausteine.^[3]

In Verbindung mit dieser Synthesestrategie wurde mit der Tributylstannyltriflat-vermittelten Ringöffnung von Glycal-epoxiden eine Methode für die β-C-Glycosylierung entwickelt

[*] Prof. D. A. Evans, B. W. Trotter, B. Côté, P. J. Coleman
Department of Chemistry & Chemical Biology, Harvard University
Cambridge, MA 02138 (USA)
Telefax: Int. +617/495-1460
E-mail: evans@chemistry.harvard.edu

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (NIH) und der National Science Foundation (NSF) gefördert. Wir bedanken uns für das Bereitstellen von NMR-Spektrometern durch die NSF (Nr. CHE 88-14019) und im Rahmen des NIH BRS Shared Instrumentation Grant Program (Nr. 1-S10-RR04870).