

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

Eingegangen am 22. Oktober 1997 [Z11065]

Stichwörter: Althoyrtin • 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 = Diastereomerenverhältnis, 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 Allylkohols 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 bis –110 °C steigt die Diastereoselektivität auf 22:1 an. a) D. A. Evans, P. J. Coleman, B. Cote, *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_{26ax}) = 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 Spirokete **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 Althoyrtin 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-Spirokete des Althoyrtin-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).

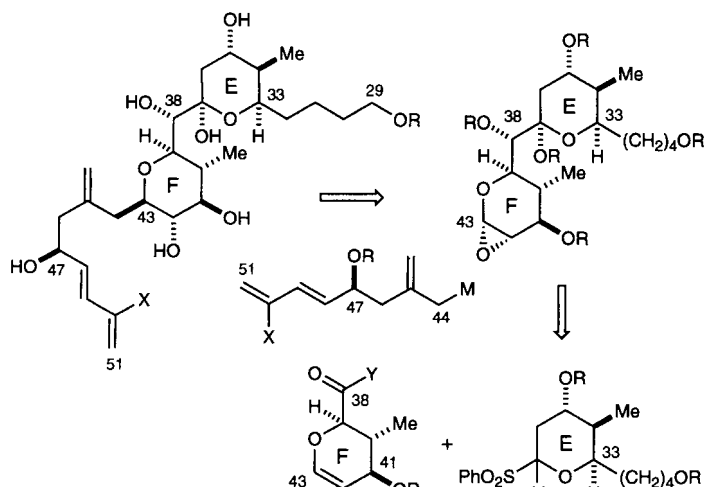
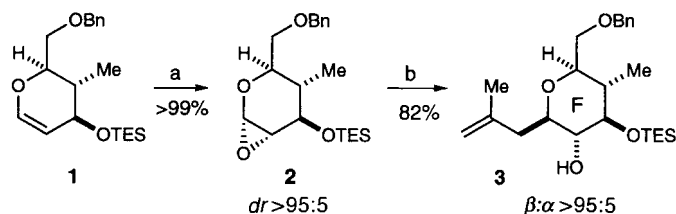


Abb. 1. Retrosynthese des EF-Bis(tetrahydropyran)-Fragments.

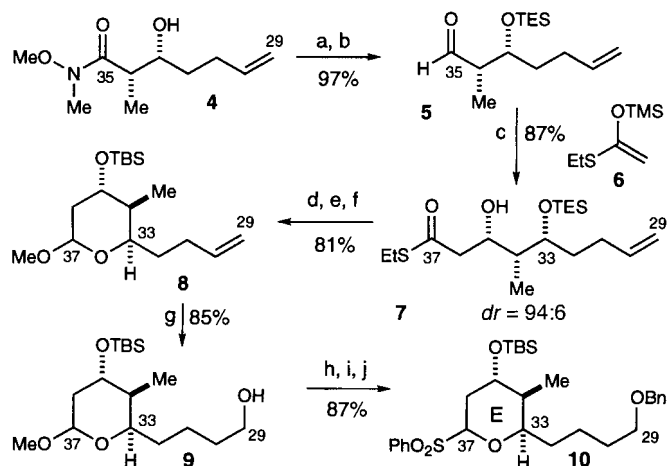
(Schema 1). Das Dihydropyran **1** konnte in Einklang mit umfassenden früheren Studien hochdiastereoselektiv mit Dimethyldioxiran epoxidiert werden.^[5] Das dabei entstandene Glycalepoxid **2** wurde mit Tributylmethallylstannan und



Schema 1. Tributylstannyltriflat-vermittelte β -C-Glycosylierung. a) Dimethyldioxiran, Aceton, CH_2Cl_2 , 0°C ; b) 5 Äquiv. Tributylmethallylstannan, 2 Äquiv. Bu_3SnOTf , CH_2Cl_2 , -78°C . Siehe Lit. [4] für Abkürzungen.

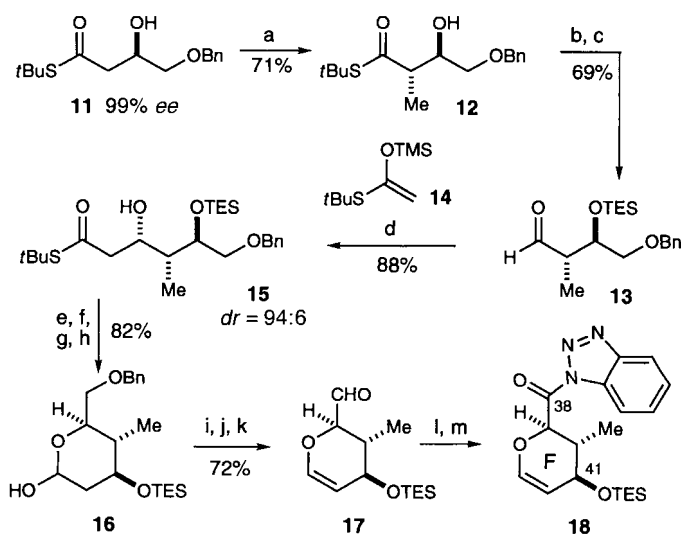
Tributylstannyltriflat diastereoselektiv in das F-Ring-Analogon **3** überführt. Nur mit Tributylstannyltriflat unter allen eingesetzten Lewis-Säuren wurde ausschließlich das β -Isomer erhalten. Andere Lewis-Säuren führten hingegen zu beträchtlichen Mengen des diastereomeren Additionsprodukts, das vermutlich über ein Oxocarbeniumion als Zwischenprodukt gebildet wird.

Als nächstes wurde die Anwendung dieser Methode auf ein höher funktionalisiertes Molekül untersucht. Zur Synthese des C_{29} - C_{37} -E-Ring-Fragments wurde von dem enantiomerenreinen Aldol-Addukt **4**^[6] ausgegangen (Schema 2). Durch nachfolgendes Schützen der freien Hydroxygruppe und Reduktion des Amids wurde der Aldehyd **5** erhalten, der in einer Felkin-selektiven, Lewis-Säure-katalysierten ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) Aldol-Addition mit dem Thioetenacetal **6** in den Thioester **7** (87%, $dr = 94:6$) überführt wurde. Anschließend Fukuyama-Reduktion zum entsprechenden Aldehyd^[7] sowie säurekatalysierte Entfernung der Schutzgruppen und Acetalisierung führten nach anschließender Silylierung der verbleibenden sekundären Hydroxygruppe zum E-Ring-Methylketal **8** (81%, drei Stufen). Die Hydroborierung von **8** mit 9-BBN lieferte dann den Alkohol **9** (85%). Die Synthese des E-Ring-Phenylsulfons **10** wurde durch die Bildung eines anomeren Sulfids,^[8] die Benzylierung der Hydroxygruppe an C_{29} (90% ausgehend von **9**) und die Sulfidoxidation (97%) abgeschlossen.



Schema 2. Synthese des E-Ring-Phenylsulfons **10**. a) TESOTf, 2,6-Lutidin; b) DIBALH, -78°C ; c) **6**, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , -78°C ; d) Lindlar-Katalysator, Et_3SiH , 1-Hexen, Aceton; e) CSA, MeOH; f) TBSCl, Imidazol, DMF; g) 9-BBN, dann H_2O_2 ; h) TMSSPh, ZnI_2 ; i) NaH, BnBr, Bu_4NI ; j) mCPBA, NaHCO_3 . Siehe Lit. [4] für Abkürzungen.

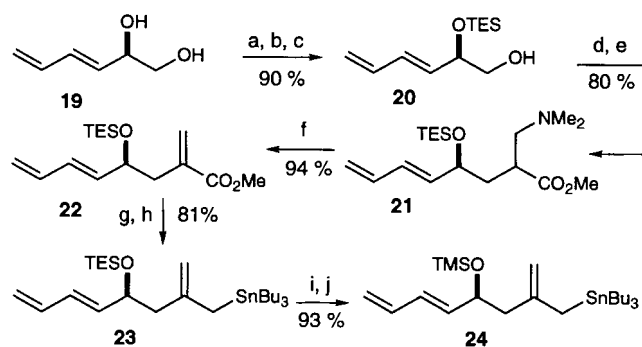
Die Synthese des F-Ring-Dihydropyrans begann mit dem Aldol-Addukt **11** (99% ee, (R)-Konfiguration), über das wir bereits berichtet haben (Schema 3).^[9] Durch Frater-Seebach-Alkylierung (71% Ausbeute, $dr = 5-8:1$),^[10] nachfolgendes Schützen der freien Hydroxygruppe mit TESCl (80%) und Reduktion der Sulfanylcarbonylgruppe mit DIBALH (86%) wurde der Aldehyd **13** erhalten. Eine Felkin-selektive 1,3-anti-Aldol-Addition^[11] des Thioetenacetals **14** lieferte den Thioester **15** (88%, $dr = 94:6$). Nach Entfernung der Silylschutzgruppe erfolgte die Silber(I)-vermittelte Lactonisierung (88%, zwei Stufen). Das anschließende Schützen der freien Hydroxygruppe mit TESCl und die Reduktion mit DIBALH (93%, zwei Stufen) führten zum Lactol **16**. Die POCl_3 -vermittelte Dehydratisierung (81%), Debenzylierung der Hydroxygruppe an C_{38} (LDBB, 99%) und Parikh-Doering-Oxidation^[12] des resultierenden Alkohols (90%) lieferten den



Schema 3. Synthese des aktivierten F-Ring-Amids **18**. a) LDA, HMPA, MeI, THF, -55°C ; b) TESCl, Imidazol; c) DIBALH, -78°C ; d) **14**, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Toluol, -93°C ; e) PPTS, MeOH; f) AgO_2CCF_3 , Benzol; g) TESCl, Imidazol; h) DIBALH, -78°C ; i) POCl_3 , Pyridin, 80°C ; j) LDBB, THF, -78°C ; k) $\text{SO}_3 \cdot \text{Pyridin}$, DMSO, Et_3N ; l) NaClO_2 , 2-Methyl-2-buten, Ethyl-1-propenylether, $t\text{BuOH}$, pH 5.5; m) 1. 1-Chlor-N,N-trimethylpropenylamin; 2. Benzotriazol, Pyridin, DMAP. Siehe Lit. [4] für Abkürzungen.

F-Ring-Dihydropyranaldehyd **17**. Durch eine Kraus-Oxidation in gepufferter Lösung^[13] wurde dann die Carbonsäure erhalten, die über das entsprechende Säurechlorid in das aktivierte Benzotriazolylamid **18** umgewandelt wurde.^[14] In unseren nachfolgenden Studien zur Acylierung von Sulfonylcarbanionen (siehe unten) wurde festgestellt, daß **18** dem entsprechenden Säurechlorid überlegen ist, da dieses leicht durch Carbanionen deprotoniert wird.

Die Synthese des Allylstannan-Seitenkettenbausteins wurde mit dem bereits beschriebenen (2*S*,3*E*)-Hexa-3,5-dien-1,2-diol **19**^[15] begonnen (Schema 4). Eine dreistufige Sequenz



Schema 4. Synthese der Seitenkette **24**. a) AcCl , 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , -78°C ; b) TESCl , Imidazol, CH_2Cl_2 ; c) DIBALH , Toluol, -78°C ; d) Ti_2O , Pyridin, CH_2Cl_2 , -10°C ; e) Methyl- β -dimethylaminopropionsäure, LDA, THF, -78°C ; f) MeI , Na_2CO_3 , MeOH; g) DIBALH , CH_2Cl_2 , -78°C ; h) BuLi , MsCl , THF, -78°C , dann Bu_3SnLi ; i) NaOH , EtOH; j) *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid. Siehe Lit. [4] für Abkürzungen.

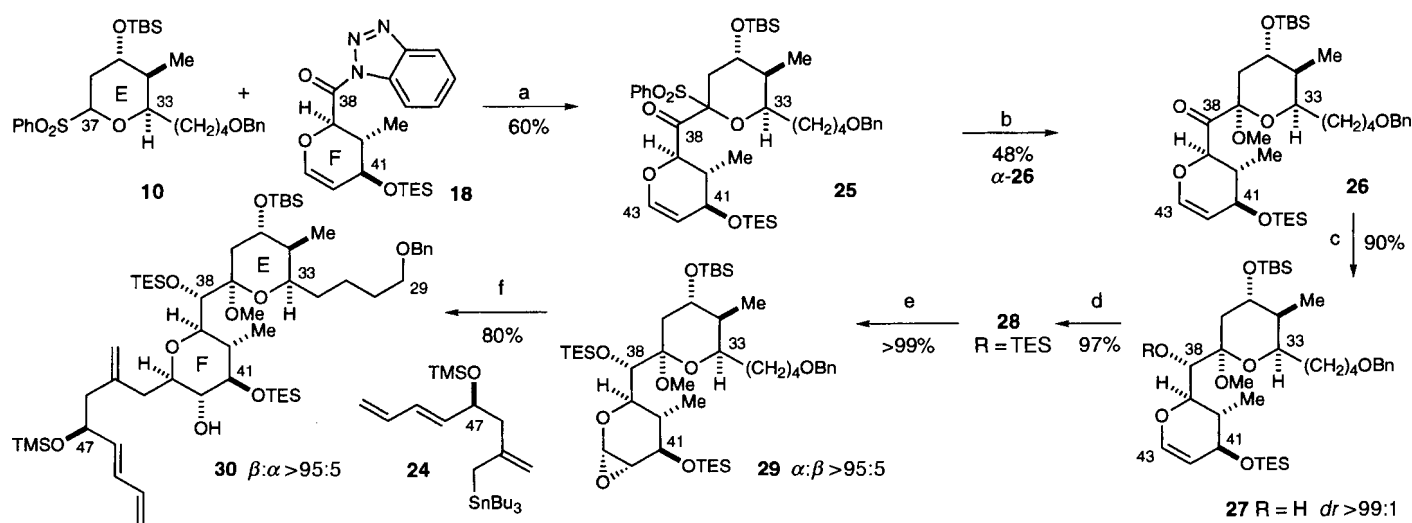
lieferte ohne weitere Reinigungsschritte den Monosilylether **20** in 90% Ausbeute. Dessen Umwandlung in das Alkyltriflat und nachfolgende Umsetzung mit dem Lithiumenolat von Methyl- β -dimethylaminopropionsäure^[16] führten zu **21** (80%). Erschöpfende Methylierung und anschließende Eliminierung der Dimethylaminogruppe (94%) lieferten nach der Reduktion des Esters mit DIBALH (95%) den entsprechenden Allylalkohol. Durch In-situ-Mesylierung der primären Hydroxygruppe und Substitution mit Tributylstannyl-

thium^[17] wurde das TES-geschützte Allylstannan **23** in 85% Ausbeute erhalten. Nach Entschützen unter basischen Bedingungen und erneuter Silylierung der Hydroxygruppe fiel das TMS-geschützte Allylstannan **24** in 93% Ausbeute an.

In diesem Stadium der Synthese sollte das E-Ring-Phenylsulfon^[18] mit dem aktivierten F-Ring-Amid acyliert werden (Schema 5). Bei der Verwendung unterschiedlicher F-Ring-Derivate, z. B. des Aldehyds **17**, aktivierter Ester und des **18** entsprechenden Säurechlorids traten Probleme auf, die von Sulfoneliminierungen bis zu unerwünschten Protonenübertragungen reichten. Die Lithiierung von 1.1 Äquiv. des Sulfons **10** und anschließende Addition von 1 Äquiv. des Amids **18** lieferte hingegen das gewünschte Produkt **25** in 60% Ausbeute (vier Stufen ausgehend von **17**). Die Methanololyse von **25** führte zum Keton **26** in einer Ausbeute von 48%.^[19] Von den eingesetzten Reduktionsmitteln war KBHET_3 am besten geeignet, um die erwünschte Konfiguration an C_{38} zu erreichen (90%, $dr > 99:1$). Durch eine Röntgenstrukturanalyse des entstandenen Alkohols **27** konnte die Struktur dieses fortgeschrittenen Intermediats zweifelsfrei bestätigt werden.^[20]

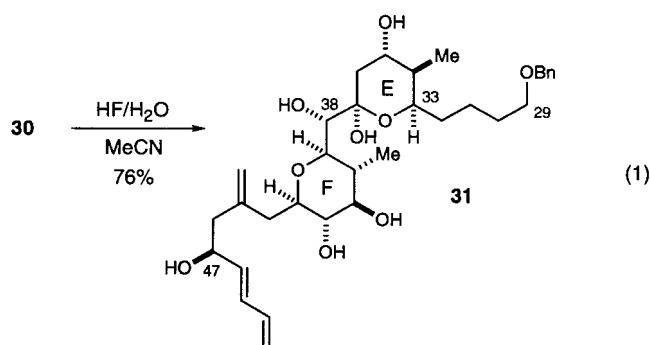
Nach der Silylierung der freien Hydroxygruppe von **27** verlief die Epoxisierung des Produkts **28** mit Dimethyldioxiran erneut mit hoher Diastereoselektivität (100%, $dr > 95:5$). Die Umsetzung des Epoxids **29** mit dem Allylstannan **24** und Tributylstannyltriflat lieferte diastereoselektiv das gewünschte Produkt **30** in 80% Ausbeute. Das hierbei im Überschuß eingesetzte Allylstannan konnte nach der Chromatographie vollständig zurückgewonnen werden. Die Größe der Schutzgruppe für die Hydroxygruppe an C_{47} ist bei dieser Reaktion von entscheidender Bedeutung: Die Verwendung von Allylstannanen mit größeren Silylschutzgruppen, z. B. **23**, führt wegen der konkurrierenden Zersetzung des Ausgangsepoxids zu geringeren Ausbeuten an **30**.

In diesem Stadium der Synthese wurde nach geeigneten sauren Katalysatoren für die Entfernung der Schutzgruppen von **30** gesucht. Vorhergehende Studien hatten ergeben, daß die Bildung des E-Ring- Δ^{36} -Dihydropyrans vermieden werden sollte, da sich die erneute Addition von H_2O an diese Zwischenstufe als schwierig erwies. Die Umsetzung von **30** mit $\text{HF}/\text{H}_2\text{O}$ ermöglichte die Entfernung aller vier Silyl-



Schema 5. Synthese des EF-Bicyclus **30**. a) LDA, THF, -78°C , dann **18** (Ausbeute bezogen auf **17**); b) 1. ZnI_2 , MeOH; 2. $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, MeOH; c) KBHET_3 , THF, $-78 \rightarrow -40^\circ\text{C}$; d) TESCl , Imidazol, DMF; e) Dimethyldioxiran, Aceton, CH_2Cl_2 , 0°C ; f) 16 Äquiv. **24**, 2 Äquiv. Bu_3SnOTf , CH_2Cl_2 , -78°C . Siehe Lit. [4] für Abkürzungen.

schutzgruppen und die Hydrolyse der Methoxygruppe an C₃₇, wodurch das entsprechende Lactol erhalten wurde [Gl. (1)]. Nach diesem Experiment war eine unerwünschte Eliminie-



rung zum Dihydropyran, die die abschließenden Entschützungs-schritte zur Zielverbindung gefährden könnte, nicht mehr zu befürchten. Ein Vergleich der ¹H-NMR-Daten von **31** und Altohyrtin C ließ darüber hinaus eine hervorragende Übereinstimmung der chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten erkennen (Tabelle 1). Die Verknüpfung der EF-Einheit **28** mit dem ABCD-Bis(spiroketal) und der

Tabelle 1. Chemische Verschiebungen [ppm], Multiplizitäten und Kopplungskonstanten [Hz]; [D₆]DMSO-Lösungen.

Proton	Altohyrtin C [21]	31
C ₃₈ H	3.28 (d, 8)	3.16 (d, 8.2)
C ₃₉ H	3.60 (d-ähnlich, 10)	3.45 (d, 10.6)
C ₄₁ H	4.68 (t-ähnlich, 10)	2.91 (dt, 9.3, 5.5)
C ₄₂ H	3.04 (ddd, 10, 10, 6)	2.82 (dt, 8.7, 5.1)
C ₄₃ H	3.36 (t-ähnlich, 10)	3.21 (t-ähnlich, 9.7)
C ₄₈ H	5.72 (dd, 15, 6)	5.69 (dd, 15.2, 5.9)
C ₄₉ H	6.16 (dd, 15, 10)	6.14 (dd, 15.0, 10.7)
C ₅₀ H	6.30 (ddd, 17, 10, 10)	6.29 (ddd, 17, 10, 10)
C ₅₁ H ₂	5.01 (d, 10)	5.00 (d, 10.8)
C ₅₁ H ₂	5.14 (d, 17)	5.14 (dd, 17.0, 1.5)

Abschluß der Synthese von Altohyrtin C sind im folgenden Beitrag beschrieben.^[22]

Eingegangen am 22. Oktober 1997 [Z11066]

Stichwörter: Altohyrtin • Cytostatika • Naturstoffe • Spongistatin • Totalsynthesen

- [1] D. A. Evans, P. J. Coleman, L. C. Dias, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2951–2954; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2738–2741.
- [2] Eine Synthese des F-Ring-Fragments (C₃₆–C₄₆): I. Paterson, L. Keown, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5727–5730.
- [3] Die relative Konfiguration der C₄₄–C₃₈-F-Ring- und der C₃₇–C₂₉-E-Ring-Fragmente wurde bei den Altohyrtinen, den Spongistatinen und den Cinachryliden unterschiedlich zugeordnet: a) M. Kobayashi, S. Aoki, K. Gato, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 2142–2149; b) R. Bai, G. F. Taylor, Z. A. Cichacz, C. L. Herald, J. A. Kepler, G. R. Pettit, E. Hamel, *Biochemistry* **1995**, *34*, 9714–9721; c) N. Fusetani, K. Shinoda, S. Matsunaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3977–3981.
- [4] Abkürzungen: dr = Diastereomerenverhältnis, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TES = Triethylsilyl, TMS = Trimethylsilyl, DIBALH = Diisobutylaluminiumhydrid, Tr = Trityl = Triphenylmethyl, Tf = Trifluormethylsulfonyl, Bn = Benzyl, PPTS = Pyridin-*p*-toluolsulfonsäure, CSA = Camphersulfonsäure, LDBB = Di-*tert*-butylbiphenyllithium, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, 9-BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, mCPBA = *m*-Chlorperbenzoesäure, LDA = Lithiumdiisopropylamid, HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriäthylamid.
- [5] a) R. Halcomb, S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6661–6666; b) I. Kim, T. Park, S. Hu, K. Abrampah, S. Zhang, P. Livingston, S. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7716–7717; c) T. Park, I. Kim, S.

- Hu, M. Bilodeau, J. Randolph, O. Kwon, S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11488–11500.
- [6] D. A. Evans, W. C. Black, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497–4513.
 - [7] T. Fukuyama, S. C. Lin, L. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7050–7051.
 - [8] S. Hanessian, Y. Guindon, *Carbohydr. Res.* **1980**, *86*, C3–C6. Der Zusatz von Bu₄NI war bei dieser Reaktion nicht nötig.
 - [9] D. A. Evans, J. A. Murry, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814–5815.
 - [10] a) M. Zuger, T. Weller, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2005–2009; b) G. Frater, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 425–428.
 - [11] D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322–4343.
 - [12] J. R. Parikh, W. von E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505–5507.
 - [13] B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096. Die Verwendung von Ethyl-1-propenylether verhinderte die Zersetzung des säurelabilen Dihydropyrans.
 - [14] 1-Chlor-*N,N*-trimethylpropenylamin: A. Devos, J. Rémon, A.-M. Frisque-Hesbain, A. Colens, L. Ghosez, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 1180–1181.
 - [15] A. Lubineau, J. Auge, N. Lubin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 3011–3015. Verbindung **19** wurde in drei Stufen aus (*S*)-Glycerinaldehydacetoneid hergestellt.
 - [16] E. Rouvier, J.-C. Giacomoni, A. Cambon, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 1717–1723.
 - [17] a) L. E. Overman, P. A. Renhowe, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4138–4142; b) S. Weigand, R. Bruckner, *Synthesis* **1996**, 475–482.
 - [18] a) S. V. Ley, B. Lygo, A. Wonnacott, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 535–538; b) C. Greck, P. Grice, S. V. Ley, A. Wonnacott, *ibid.* **1986**, *27*, 5277–5280; c) J.-M. Beau, P. Sinay, *ibid.* **1985**, *26*, 6185–6188, 6189–6192, 6193–6196.
 - [19] Die beiden Anomere von **25** reagierten bei der Methanololyse mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten. Das Anomerengemisch wurde bei Raumtemperatur mit ZnI₂/MeOH versetzt, wobei das Hauptanomer in **26** ($\alpha:\beta > 95:5$) überführt wurde. Das zweite Anomer von **25** wurde dann abgetrennt und mit MgBr₂·Et₂O in siedendem MeOH zu weiterem **26** ($\alpha:\beta = 2:1$) umgesetzt. Das wichtigste Nebenprodukt in diesen Reaktionen war das durch Sulfonelimierung gebildete Enon. Siehe: D. S. Brown, S. V. Ley, S. Vile, M. Thompson, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1329–1342.
 - [20] Wie danken Kevin R. Campos für die Röntgenstrukturanalyse von **27**.
 - [21] M. Kobayashi, S. Aoki, H. Sakai, N. Kihara, T. Sasaki, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 989–991.
 - [22] D. A. Evans, B. W. Trotter, B. Côté, P. J. Coleman, L. C. Dias, A. N. Tyler, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2957–2961; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2744–2747.

Enantioselektive Synthese von Altohyrtin C (Spongistatin 2): Verknüpfung der Fragmente und Korrektur der Strukturzuordnung**

David A. Evans,* B. Wesley Trotter, Bernard Côté, Paul J. Coleman, Luiz Carlos Dias und Andrew N. Tyler

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

Nach Abschluß der Synthesen der AB-,^[1] CD-^[1] und EF-Untereinheiten^[2] sollten diese nun zum Altohyrtin-C-Grundgerüst verknüpft werden (Abb. 1). Zwar konnte die C₄₄–C₅₁-Seitenkette bereits erfolgreich in das EF-Fragment eingebaut werden,^[2] doch planten wir, diesen Schritt erst in einem späteren Stadium der Synthese durchzuführen: Da der Substituent X in der Seitenkette der Altohyrtine und Spongistatine

[*] D. A. Evans,* B. W. Trotter, B. Côté, P. J. Coleman, L. C. Dias, A. N. Tyler 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).