

werden. Die anderen 69 H-Atome (auch die der Solvensmoleküle) wurden auf berechneten Lagen mit thermischen Parametern eingeführt, die 1.3mal so groß waren wie die der C-Atome, an die sie gebunden waren. Diese H-Atome wurden nicht verfeinert. Bei 490 Parametern konvergierte die Verfeinerung gegen F mit dem Wichtungsschema $w = 4F_o^2/\sigma^2(F_o^2)$ ($\sigma^2(F_o^2) = [\sigma^2(I) + (0.035F_o^2)^2]$) für 5738 Reflexen mit $I > 3\sigma(I)$ zu $R = 0.038$ und $wR = 0.056$ und $GOF = 1.67$. (Δ/σ)max. = 0.04 für Atome des Komplexes. Die abschließende Fourier-Karte wies keine aussagekräftigen Charakteristika auf, und die max./min. Restelektronendichte betrug $2.4/-0.71 \text{ e Å}^{-3}$. Die kristallographischen Daten (ohne Struktur faktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-100633“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Telefax: Int. +1223/336033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

- [11] a) J. Lorberth, W. Massa, M. E.-Essawi, L. Labib, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1194–1195; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1160–1161; b) B. Longato, G. Bandoli, G. Trovò, E. Marasciulo, G. Valle, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 1745–1750.
- [12] J. T. Chen, W. H. Tzeng, F. Y. Tsai, M. C. Cheng, Y. Wang, *Organometallics* **1991**, *10*, 3954–3955.
- [13] R. A. Michelin, R. Bertani, M. Mozzon, L. Zanotto, F. Benetollo, G. Bombieri, *Organometallics* **1990**, *9*, 1449–1459.
- [14] R. F. Stepaniak, N. C. Payne, *Inorg. Chem.* **1974**, *13*, 797–801.
- [15] L. Malatesta, F. Bonati, *Isocyanide Complexes of Metals*, Wiley, London, **1969**, S. 169.
- [16] S. W. Lai, C. M. Che, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [17] J. W. Schindler, R. C. Fukuda, A. W. Adamson, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3596–3600.
- [18] a) H. C. Foley, L. M. Strubinger, T. S. Targos, G. L. Geoffroy, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3064–3073; b) A. D. Rooney, J. J. McGarvey, K. C. Gordon, R.-A. McNicholl, U. Schubert, W. Hepp, *Organometallics* **1993**, *12*, 1277–1282; c) L. S. Hegedus, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4105–4128.

Eine konvergente Route zur Totalsynthese der Eleutheside**

Xiao-Tao Chen, Clare E. Gutteridge, Samit K. Bhattacharya, Bishan Zhou, Thomas R. R. Pettus, Tony Hascall und Samuel J. Danishefsky*

Die Meeresfauna bietet neben pflanzlichen Quellen und der Fermentation einen wichtigen Zugang zu biologisch aktiven Verbindungen, z.B. aus Korallen.^[1] Vom Standpunkt

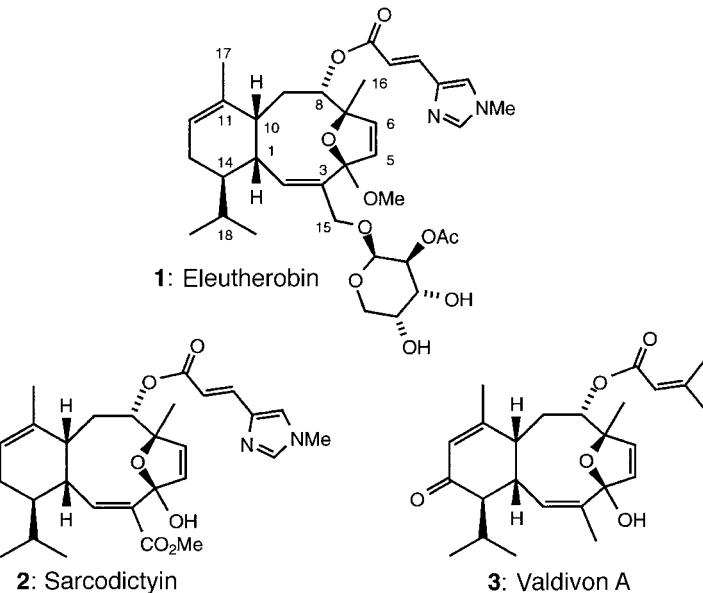
[*] Prof. S. J. Danishefsky,^[+] X.-T. Chen, Dr. C. E. Gutteridge, Dr. S. K. Bhattacharya, B. Zhou, Dr. T. R. R. Pettus, T. Hascall
Department of Chemistry, Columbia University
Havemeyer Hall, New York, NY 10027 (USA)

[+] Weitere Adresse:
Laboratory for Bioorganic Chemistry
Sloan-Kettering Institute for Cancer Research
1275 York Avenue, New York, NY 10021 (USA)
Telefax: Int. +212/772-8691
E-mail: c-kandell@ski.mskcc.org

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (HL 25848) unterstützt. X.-T. C. und B. Z. danken für Doktorandenstipendien (Kanagawa Academy of Science and Technology bzw. Pharmacia-Upjohn), C. E. G. und T. R. R. P. für Postdoktorandenstipendien (The Royal Commission for the Exhibition of 1851 bzw. The National Science Foundation). Wir danken Vinka Parmakovitch und Barbara Sporer von der Columbia University für die Aufnahme von Massenspektren sowie Prof. G. Parkin für die Unterstützung von T. H. bei der Strukturlösung.

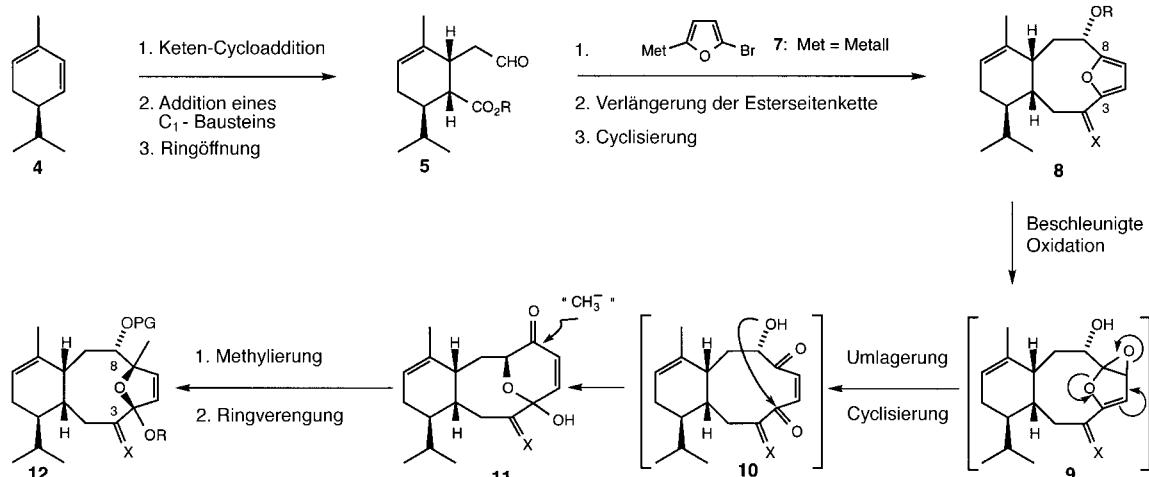
der Organischen Chemie aus betrachtet verdient die aquatische Biomasse wegen der Vielfalt der daraus isolierbaren Verbindungen besondere Aufmerksamkeit. Als Quelle großer Mengen an Naturstoffen ist sie aber oft weniger geeignet als die pflanzlichen und mikrobiologischen Quellen. Daher können marine Naturstoffe ausgezeichnete Möglichkeiten und Herausforderungen für die organische Synthese bieten, wie dies bei den strukturell ähnlichen Verbindungen, die unter dem Namen „Eleutheside“ zusammengefaßt werden, der Fall ist.

Zu den Eleuthesiden gehören Eleutherobin **1**,^[2] Sarcodictyin **2**^[3] und Valdivon **3**,^[4] die alle aus unterschiedlichen marinen Quellen isoliert wurden. Diese Verbindungen haben



vor allem großes Interesse auf sich gezogen, nachdem Fenical et al.^[2] über die ausgesprochene Antitumoraktivität von Eleutherobin gegenüber mehreren Tumorzelllinien berichtet hatten. Der Mechanismus der Cytotoxizität beruht auf der Stabilisierung der Mikrotubuli.^[2] Damit hat von diesen Verbindungen zumindest Eleutherobin **1** einen ähnlichen Wirkungsmechanismus wie Taxol, Epothilon und Discodermolid.^[5] Nicht nur die Antitumoraktivität von **1**, sondern auch die interessanten Strukturen der Eleutheside sowie ihre schwere Zugänglichkeit aus natürlichen Quellen machen diese Verbindungen zu einer Herausforderung für eine kreative Synthese.

Hier berichten wir über eine flexible, konvergente Synthese der Eleutheside. Wir strebten nicht nur den erfolgreichen Abschluß einer mehrstufigen Naturstoffsynthese an, sondern wollten auch größere Mengen der Produkte für ein sorgfältiges biologisches Screening zugänglich machen, um detaillierte Kenntnisse der Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu erhalten. Der Syntheseplan ist in Schema 1 dargestellt. Als chirale Ausgangsverbindung wählten wir das leicht zugängliche (*R*)-(*–*)- α -Phellandren **4**.^[6] Aus diesem wird durch Cycloaddition von Dichlorketen ein Cyclobutanonderivat erhalten, an das ein C₁-Baustein angeknüpft werden kann. Durch Öffnung des Cyclobutanonrings sind dann Verbindungen des Typs **5** zugänglich, deren Seitenketten vielfältige Möglichkeiten für weitere Umwandlungen bieten.



Schema 1. Plan für die Synthese des Eleuthesid-Grundgerüsts. PG = Schutzgruppe.

Aus 2,5-Dibromfuran **6**^[7] lässt sich das Nucleophil **7** als furanoider Synthesebaustein herstellen. Wegen der verbliebenen C-Br-Bindung bietet **7** eine latente C-Nucleophilie, die sich in einem späteren Stadium der Synthese nutzen lässt. Zunächst wird **7** an die Aldehydgruppe von **5** addiert, anschließend wird die Esterseitenkette durch Cyanidaddition um ein Kohlenstoffatom verlängert. Die intramolekulare Reaktion der Acetaldehydeinheit mit dem ehemaligen Bromfuryl-Kohlenstoffatom C₄ führt dann zur Bildung eines hochgespannten 2,5-Furan[6]phans des Typs **8**. In diesem Grundgerüst ist von den allylischen Sauerstoffatomen an C₈ und C₃ nur das letztere geschützt (X = H, OR'); die freie Hydroxygruppe an C₈ (R = H) beschleunigt die Oxidation der zu ihr benachbarten Doppelbindung. Die Umlagerung **9** → **10** und Addition der Hydroxy- an die Ketogruppe führen zum Pyranosederivat **11**. In dieser Verbindung ist die C₇-Ketogruppe, die methyliert werden soll, eindeutig festgelegt. Darüber hinaus ist bei **11** der stereochemische Verlauf der Methylierung im gewünschten Sinne gewährleistet: Der Angriff erfolgt *anti* zu der sterisch anspruchsvolleren fünfgliedrigen Kohlenstoffbrücke. Nach weiteren Reaktionen an **11** lagert sich der Pyranose wieder in einen Furansering um. Im Produkt **12** liegen die beiden Sauerstoffatome an C₃ und C₈ dann in unterscheidbarer Form vor.

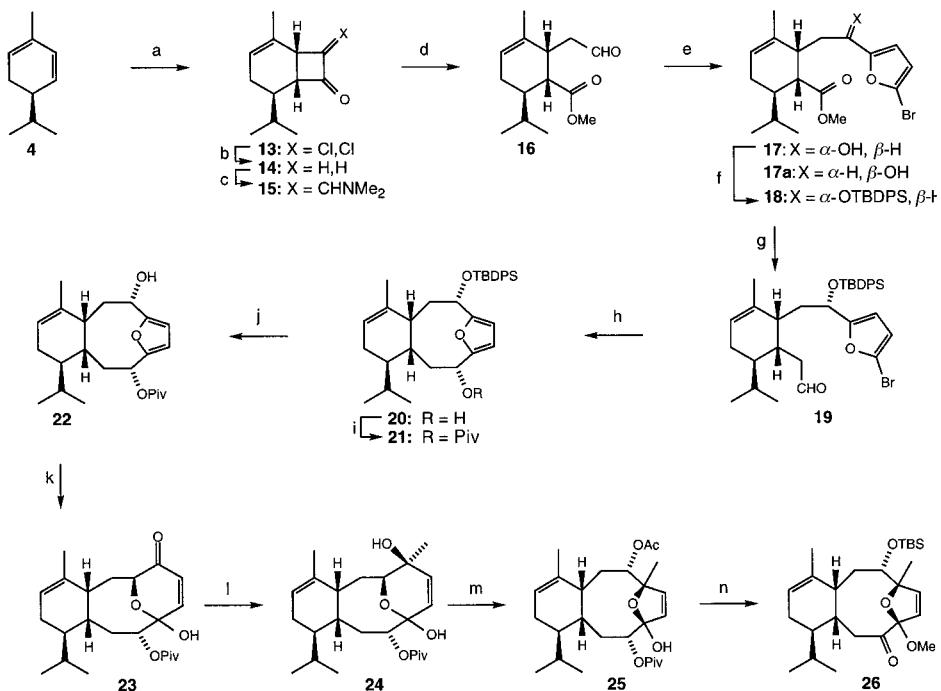
Die Umsetzung unserer Synthesestrategie zum Aufbau des Eleuthesid-Gerüsts in die Praxis ist in Schema 2 dargestellt. Die Cycloaddition von Dichlorketen an **4** gelang mit hoher Regioselektivität, und der Diastereomerenüberschuss betrug 9:1 zugunsten des gezeigten Isomers **13**.^[8] Das Cycloaddukt **13** wurde danach zu **14** reduziert, dessen Umsetzung mit dem Bredereck-Reagens dann **15** lieferte.^[9] Eine elegante und nur selten genutzte säurekatalysierte Öffnung des Cyclobutanonrings^[8,9] setzte dann die Formylgruppe und die Estergruppe frei, wobei die Carbonylkohlenstoffatome des Produkts **16** den Atomen C₈ bzw. C₂ der Eleutheside entsprechen.

Wir stellten fest, daß die Monolithierung von 2,5-Dibromfuran **6** möglich ist; die resultierende, interessante Organolithiumverbindung **7** konnte dann an die Formylgruppe von **16** addiert werden. Die gewünschte Verbindung **17** wurde

dabei neben dem wiederverwertbaren C₈-Epimer **17a** isoliert.^[10] Durch Schützen der freien Hydroxygruppe wurde **18** erhalten. Die Estergruppe von **18** wurde nun unter Verlängerung der Kette um ein Kohlenstoffatom in den Aldehyd **19** überführt, dessen Formylkohlenstoffatom dem C₃ der Eleutheside entspricht. Der kritische Schritt zum Aufbau des Furan[6]phans **20** war eine bemerkenswerte, stereoselektive Nozaki-Kishi-Reaktion.^[11] Die dabei freigesetzte Hydroxygruppe des zukünftigen C₃ wurde dann durch eine Pivaloylgruppe geschützt.

Das Grundgerüst war somit fertiggestellt, so daß die weiteren Schritte zur Synthese der Eleutheside durchgeführt werden konnten. Nach Entfernung der Silylschutzgruppe führte die Oxidation von **22** mit Dimethyldioxiran wahrscheinlich zu einem Epoxid des Typs **9** (X = H, OPiv; siehe Schema 1). Nachfolgende Gerüstumlagerungen, vermutlich über eine Zwischenstufe wie **10**, lieferten dann das Pyranosederivat **23**. Die angestrebte stereoselektive nucleophile Methylierung der Carbonylgruppe wurde mit Methylolithium erreicht, wodurch **24** erhalten wurde. Bei der Behandlung von **24** mit Acetanhydrid machten wir davon Gebrauch, daß die maskierte sekundäre Hydroxygruppe an C₈ (d. h. das Ringsauerstoffatom) selektiv acetyliert werden konnte. Somit war der Weg frei für einen intramolekularen Angriff der tertiären Hydroxygruppe (C₇ im Eleuthesid-Gerüst) auf die Carbonylgruppe des intermediären Enons, wobei **25** gebildet wurde. Alle bis hierhin getroffenen strukturellen Zuordnungen wurden durch eine Röntgenstrukturanalyse von **25** bestätigt (Abb. 1).^[12] Diese Verbindung wurde in mehrere Derivate überführt, aus denen wiederum die Naturstoffe zugänglich sein sollten, z. B. in das vielseitige Keton **26**.

Die wichtigsten Punkte unserer Synthese lassen sich wie folgt zusammenfassen: 1. Die Addition eines C₁-Fragments an den Cyclobutanonring von **14** und dessen Öffnung, 2. die leichte Zugänglichkeit und Stabilität des monolithierten Furans **7** als Furan-Nucleophil, 3. die Nozaki-Kishi-Reaktion zum Aufbau des gespannten Cyclophans **20** und 4. die Oxidation und Ring-Ketten-Tautomerisierung, die zum Eleuthesid **25** führen. Die Synthese der Naturstoffe **1–3** und



Schema 2. Synthese des Eleuthesid-Gerüsts. a) Trichloroacetylchlorid, Zn, Et₂O, Ultraschall, 0°C, 65%; b) Zn, MeOH, NH₄Cl, 87%; c) tBuOCH(NMe₂)₂, 60°C, 75%; d) 1. pTsOH · H₂O, MeOH, 60°C, 2. pTsOH · H₂O, Me₂CO, 60% über zwei Stufen; e) 2,5-Dibromfuran 6 + nBuLi, THF, -78°C, → 7 (Met = Li), 7 + 16 in THF → 17, 57%; f) TBPDSCl, Imidazol, DMAP, 0°C, 97%; g) 1. DIBAL-Toluol, Toluol, -78°C, >95%, 2. MsCl, Pyridin, DMAP, 0°C, >95%; 3. KCN, 18-Krone-6, CH₃CN, 80°C, 96%; 4. DIBAL-Hexan, Toluol, -78→0°C, 84%; h) CrCl₂/NiCl₂, DMF, 70%; i) PivCl, CH₂Cl₂, Et₃N, DMAP, 0°C, >95%; j) TBAF, THF, 92%; k) DMD, Me₂CO, CH₂Cl₂, -78°C; l) MeLi · Et₂O, THF, -78°C, 42% für (k) und (l); m) 1. Ac₂O, DMAP, CH₂Cl₂, -78°C, 73%; n) 1. Ag₂O, MeI/MeCN, 94%, 2. KCN, EtOH, 60°C, >95%, 3. TBSOTf, 2,6-Dimethylpyridin, CH₂Cl₂, 0°C, 91%, 4. DIBAL-Hexan, CH₂Cl₂, -78°C, 95%, 5. kat. TPAP, NMO, CH₂Cl₂, >95%. TBDS = tert-Butyldiphenylsilyl, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, DIBAL = Diisobutylaluminumhydrid, Ms = Mesityl, DMD = Dimethyldioxiran, Piv = Pivaloyl (COtBu), TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TBS = tert-Butyldimethylsilyl, TPAP = Tetra-n-propylammoniumperruthenat, NMO = N-Methylmorpholin-N-oxid.

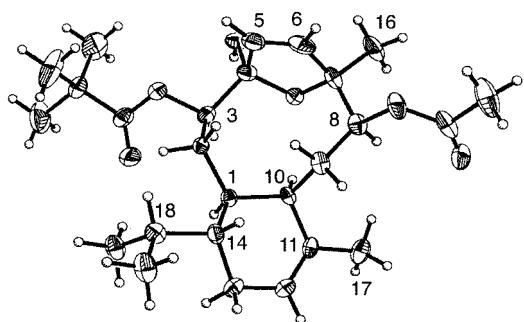


Abb. 1. Struktur von 25 im Kristall.

einiger Analoga für Untersuchungen der Struktur-Wirkungs-Beziehungen werden zur Zeit von uns bearbeitet.^[13,14]

Eingegangen am 3. November 1997 [Z11110]

Stichwörter: Cyclophane • Cytostatica • Eleutheside • Naturstoffe • Totalsynthesen

P. R. Jensen, B. H. Long, A. M. Casazza, J. Carboni, C. R. Fairchild, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8744.

[3] a) M. D'Ambrosio, A. Guerrero, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 2019; b) *ibid.* **1988**, *71*, 964.

[4] a) O. Kennard, D. G. Watson, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2879; b) Y. Lin, C. A. Bowley, D. J. Faulkner, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7977.

[5] D. T. Hung, T. F. Jamison, S. L. Schreiber, *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 623.

[6] (*R*)(-)-*α*-Phellandren **4** wurde bei Fluka bezogen.

[7] Zur Synthese siehe: M. A. Keegstra, A. J. A. Klomp, L. Brandsma, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 3371. Zur Anwendung siehe: U. Wellmar, *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 1159. Zu 2-Iod-5-(iodmagnesium)furan siehe: W. Gilman, G. F. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 3302. Zu 2-Brom-5-lithiumthiophen siehe: M.-J. Shiao, L.-H. Shih, W.-L. Chia, T.-Y. Chau, *Heterocycles* **1991**, *32*, 2111.

[8] Zu einer Keten-Cycloaddition an ein Cyclohexadien siehe: a) M. L. Greenlee, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2425. Zu einer diastereoselektiven Keten-Cycloaddition siehe: A. Kanazawa, P. Delair, M. Pourashraf, A. E. Greene, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1911.

[9] B. M. Trost, M. Preckel, L. M. Leichter, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2224.

[10] Anders als **17** reagiert **17a** während der Aufarbeitung teilweise zum entsprechenden Lacton, das über **17a** und eine anschließende Oxidations/Reduktionssequenz in **17** umgewandelt werden kann. Darüber werden wir demnächst berichten.

[11] Eine Übersicht zur Nozaki-Kishi-Reaktion: P. Cintas, *Synthesis* **1992**, 248. Siehe auch: M. Eckhardt, R. Brückner, *Liebigs Ann.* **1996**, 473.

[12] Die kristallographischen Daten (ohne Struktur faktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-100974“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. + 1223/336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk). Aus den Daten wurde keine absolute Konfiguration abgeleitet.

[13] Erst kürzlich wurden Sarcodictyin und Eleutherobin synthetisiert: K. C. Nicolaou, J.-Y. Xu, S. Kim, T. Ohshima, S. Hosokawa, J. Pfefferkorn, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11353; K. C. Nicolaou, F. van Delft, T. Ohshima, D. Vourloumis, J. Xu, S. Hosokawa, J. Pfefferkorn, S. Kim, T. Li, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2630; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2520.

[14] Vor kurzem haben wir unsere Totalsynthese von Eleutherobin abgeschlossen: X.-T. Chen, B. Zhou, S. K. Bhattacharya, C. E. Gutierrez, T. R. R. Pettus, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.*, im Druck.

[1] D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 75.

[2] a) W. H. Fenical, P. R. Jensen, T. Lindel (UC), US Patent No. 5 473 057, 1995 [*Chem. Abstr.* **1996**, *102*, 194297z]; b) T. Lindel, W. H. Fenical,