

Totalsynthese von Altohyrtin A (Spongistatin 1): Teil 1**

Jiasheng Guo, Kevin J. Duffy,
Kirk L. Stevens, Peter I. Dalko,
Rebecca M. Roth,
Matthew M. Hayward und
Yoshito Kishi*

1993 berichteten drei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander über die Isolierung und Strukturaufklärung der Spongopyrane, einer neuen Klasse von Makroliden aus Meeresalgen der Arten *Spongia*^[1] und *Spirastrella*^[2] (Spongistatin 1–9), *Cinachyra*^[3] (Cinachyridol A) und *Hyrtios*^[4] (Altohyrtin A–C). Diese Verbindungen wirken gegenüber zahlreichen Krebszelllinien äußerst cytotoxisch.^[5, 6]

Die Strukturen von Spongistatin 1 und Altohyrtin A sowie von Spongistatin 4

und Cinachyridol A scheinen identisch zu sein, auch wenn dies bisher noch nicht bewiesen wurde. Kitagawa et al. nahmen für Altohyrtin A^[4c] die Struktur **1** an, allerdings im Widerspruch zu der von den Arbeitsgruppen um Pettit^[2b] und Fusetani^[3] vorgeschlagenen relativen Konfiguration. In diesem und dem folgenden Beitrag berichten wir über die erste Totalsynthese von Altohyrtin A (Spongistatin 1), mit der die von Kitagawa et al. vorgeschlagene relative und absolute Konfiguration eindeutig bestätigt wird.

Alle zur Klasse der Spongopyrane gehörenden Verbindungen enthalten eine Kette aus 51 Kohlenstoffatomen, sechs Pyranringen und einen 42gliedrigen Lactonring. Die wirksamsten Kongenere (Spongistatin 1, 4, 5 und 9)^[5, 6] enthalten außerdem eine Chlordienylgruppe, die zuvor in keinem Naturstoff nachgewiesen worden oder synthetisiert worden ist. Als Ziel unserer Synthese wählten wir Altohyrtin A (Spongistatin 1): Erstens nimmt es in dieser Naturstoffklasse eine besondere „historische“ Stellung ein, zweitens stehen spektroskopische Daten von zwei unabhängigen Arbeitskreisen zur Verfügung und drittens ist es cytotoxisch am wirksamsten. Mehrere Synthesen auf dem Weg zur Naturstoffklasse der Spongopyrane sind beschrieben worden,^[7] und erst kürzlich schlossen Evans et al. eine elegante Totalsynthese von Altohyrtin C (Spongistatin 2) ab.^[8]

Bei der genauen Untersuchung der von den drei Arbeitsgruppen erhaltenen spektroskopischen Daten der Spongi-

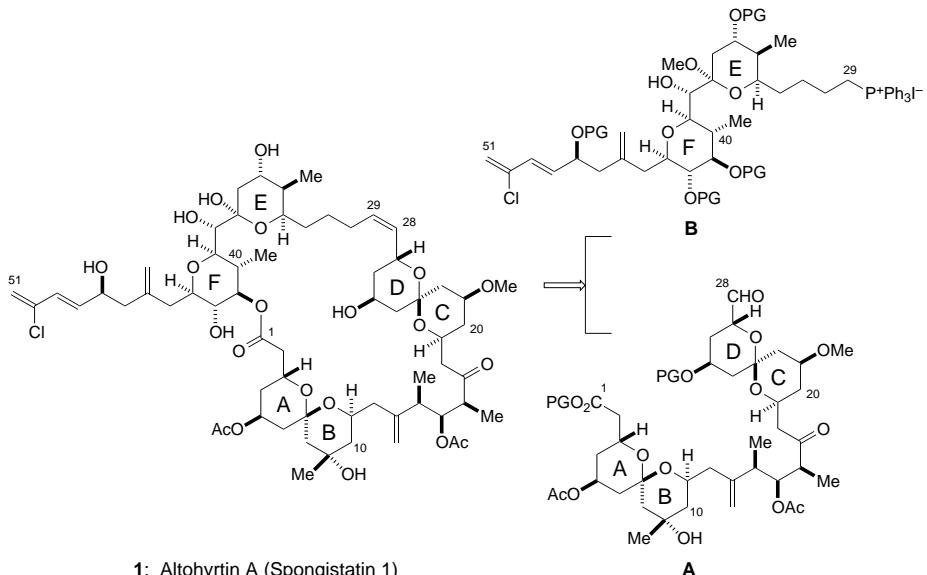


Abb. 1. Retrosynthese von Altohyrtin A (Spongistatin 1). PG = Schutzgruppe.

pyrane erkannten wir, daß die relative und absolute Konfiguration von Altohyrtin A sehr wahrscheinlich dem Vorschlag von Kitagawa et al.^[4c] entspricht. Daher wählten wir diese Verbindung als Ziel unserer Totalsynthese.^[9] Bei der retrosynthetischen Analyse (Abb. 1) wurde **1** in die Fragmente **A** und **B** zerlegt, die durch Wittig-Olefinition des C29-Phosphoniumsalzes mit dem C28-Aldehyd und anschließende Makrolactonisierung zwischen der C1-Carbonsäure und dem C41-Alkohol verknüpft werden sollten. Man sollte erwarten, daß die selektive Makrolactonisierung nur gelingt, wenn zwischen der Hydroxygruppe an C41 und den übrigen Hydroxygruppen, besonders der an C42, unterschieden wird. Wir stellten allerdings fest, daß unter kontrollierten Bedingungen eine derartige Cyclisierung vorzugsweise an der C41-Hydroxygruppe erfolgen kann und verzichteten daher der Einfachheit halber auf eine Differenzierung der Hydroxygruppen an C41 und C42.

Vor dem Hintergrund der Synthesen der Halichondrine^[10] und des Polyether-Antibiotikums (–)-A23187^[11] gingen wir davon aus, daß das **A**-Fragment durch eine intramolekulare Michael-Addition des Enons **C** zugänglich ist (Abb. 2). Das Enon **C** könnte durch eine Ni^{II}/Cr^{II}-vermittelte Verknüpfung^[12] der Fragmente **D** und **E** und anschließende Oxidation erhalten werden. Syntheseäquivalente für die beiden Bausteine **D** und **E** wären die offenkettigen Formen **D'** und **E'**. Diese weisen zwei bemerkenswerte Strukturmerkmale auf: Im C14-C17-Fragment ist eine für Verbindungen, die sich biogenetisch von Propionat ableiten, typische Struktur erkennbar, und die C3-C5-, C9-C11- und C25-C27-Fragmente enthalten eine 1,3-syn-Diolgruppe. Die Synthese dieser funktionellen Gruppen wurde in den letzten Jahrzehnten eingehend untersucht. Wir hofften, die Bausteine **D'** und **E'** zusammen mit der an vielen Beispielen untersuchten regioselektiven Ringöffnung terminaler Epoxide durch Nucleophile mit den genannten Methoden synthetisieren zu können.

Dieser retrosynthetischen Analyse entsprechend wurde das C1-C12-Fragment gemäß Schema 1 aufgebaut.^[13, 14] Die beiden Schlüsselreaktionen dieser Synthesesequenz waren die

[*] Prof. Y. Kishi, Dr. J. Guo, Dr. K. J. Duffy, Dr. K. L. Stevens, Dr. P. I. Dalko, R. M. Roth, Dr. M. M. Hayward
Department of Chemistry and Chemical Biology
Harvard University
Cambridge, MA 02138 (USA)
Telefax: Int. + 617/495-5150
E-mail: kishi@chemistry.harvard.edu

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (CA-22215) und der Eisai Pharmaceutical Company unterstützt. Wir danken für Postdoktoranden-Stipendien der American Cancer Society (KLS; PF-4423), der NATO (PID; 12B93FR) und den NIH (MMH; 5F32CA66299). Dr. Yuan Wang (Eisai Research Institute, Andover, MA, USA) danken wir für die NMR-Untersuchungen.

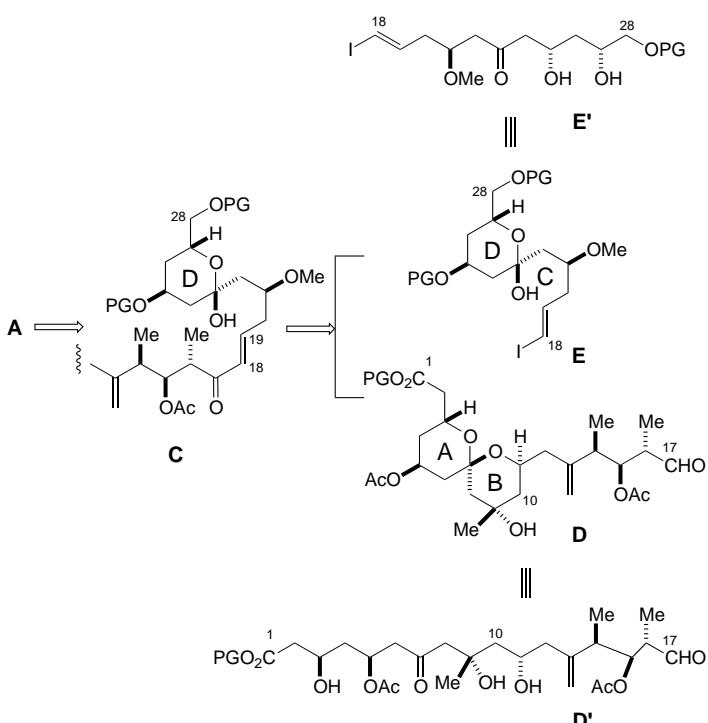
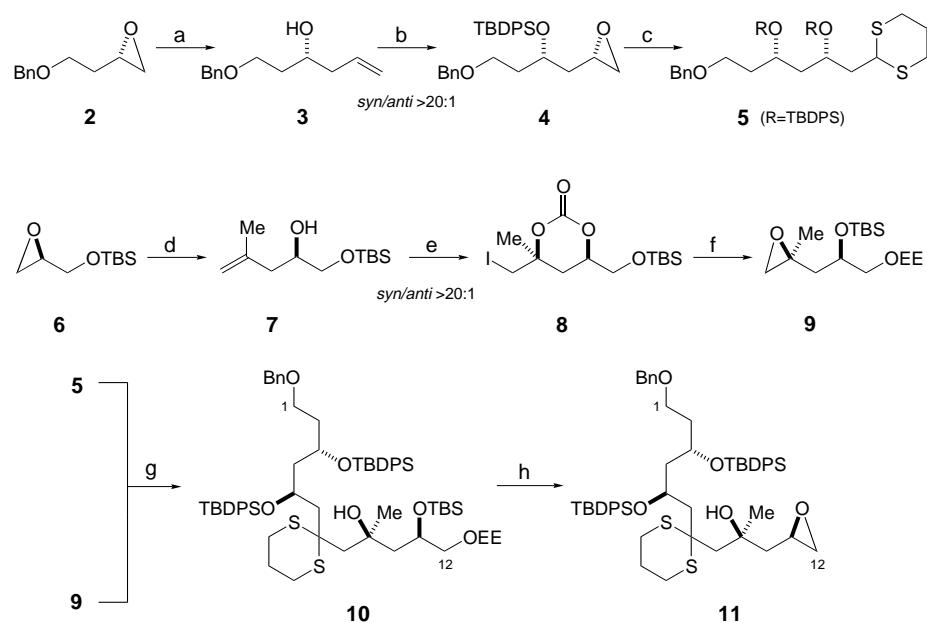


Abb. 2. Retrosynthese der C1-C28-Einheit.

regioselektiven Ringöffnungen der terminalen Epoxide mit Vinylcupraten und Dithian-Anionen und die stereoselektive Iodcarbonylierung unter den von Smith et al.^[15] entwickelten Bedingungen mit anschließender Basenbehandlung, wobei das nächste terminale Epoxid gebildet wurde.



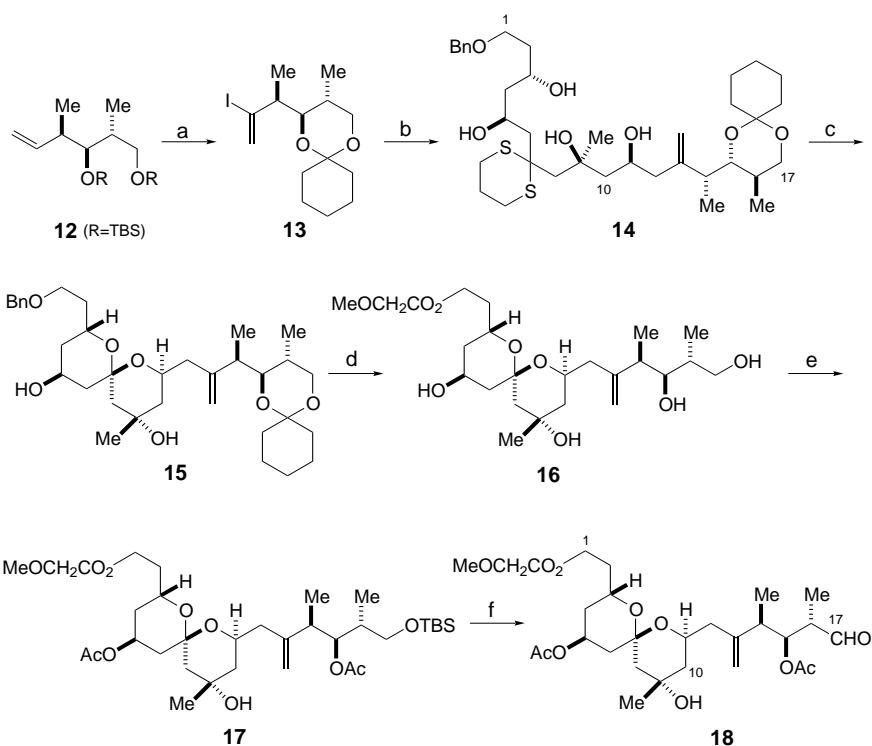
Schema 1. Synthese des C1-C12-Fragments: a) CuCN, Vinyllithium, -78°C , dann **2**, $-30 \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$, 90%; b) $n\text{BuLi}$, Et_2O , -78°C , BOC-ON, THF, $0 \rightarrow 20^{\circ}\text{C}$, 90%; IBr, PhMe, $-78 \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$; K_2CO_3 , MeOH, 73% über zwei Stufen; Imidazol, TBDPSCl, CH_2Cl_2 , 92%; c) 1,3-Dithian, $n\text{BuLi}$, THF, -20°C , dann -78°C , DMPU, **4**, THF, -20°C , 97%;^[30] Imidazol, TBDPSCl, CH_2Cl_2 , 87%; d) 2-Bromopropen, $t\text{BuLi}$, Et_2O , -78°C , dann Cul, **6**, Et_2O , $-78 \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$, quant.; e) $n\text{BuLi}$, Et_2O , -78°C , BOC-ON, THF, $0 \rightarrow 20^{\circ}\text{C}$, 93%; IBr, PhMe, $-78 \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$, 93%; f) HOAc/THF, 81%; Ethylvinylether, CH_2Cl_2 , PPTS, 96%; K_2CO_3 , 94%; Imidazol, TBSCl, 87%; g) $t\text{BuONa}$, $n\text{BuLi}$, Pentan, $0 \rightarrow 20^{\circ}\text{C}$,^[31] dann -78°C , **5**, dann **9**, $-78 \rightarrow -20^{\circ}\text{C}$, 59%; h) PPTS, MeOH, 80%; NaH, THF, 0°C , dann Ts-im,^[32] 0°C , 93%.

Das C13-C17-Segment **13** wurde aus dem bekannten Alken **12**^[16] hergestellt (Schema 2). Die Knüpfung der C12-C13-Bindung gelang durch Ringöffnung von **11** mit dem aus **13** gebildeten 2-Thienylcyanocuprat^[17] höherer Ordnung und lieferte das entsprechende Diol. Nach Abspaltung der Silylschutzgruppen wurde **14** durch NIS-induzierte Dithianspaltung in guter Gesamtausbeute in das Spiroketal **15** überführt. Nach Literaturangaben^[18] erwarteten wir einen stereoselektiven Verlauf der Spiroketalbildung; die gewünschte Konfiguration am Spirozentrum konnte durch NOE-Experimente bestätigt werden. Die Schutzgruppen für die Hydroxygruppen von **15** wurden anschließend mit Standardmethoden den weiteren Erfordernissen angepaßt, was zum Tetrol **16** führte. Die primären C1- und C17-Hydroxygruppen wurden durch Schutzgruppen differenziert, die tertiäre C9-Hydroxygruppe blieb ungeschützt. Da die erforderlichen Acetatreste an C5 und C15 mit den folgenden Stufen der Synthese vereinbar sind, wurden sie in diesem Stadium eingeführt.^[19] Anzumerken ist, daß der C15-Acetylrest leicht an die primäre C17-Hydroxygruppe wandert, wenn die TBS-Schutzgruppe entfernt wurde. Daher wurde der aus **17** gebildete C17-Alkohol ohne Reinigung sofort durch Dess-Martin-Oxidation^[20] in den Aldehyd **18** überführt.

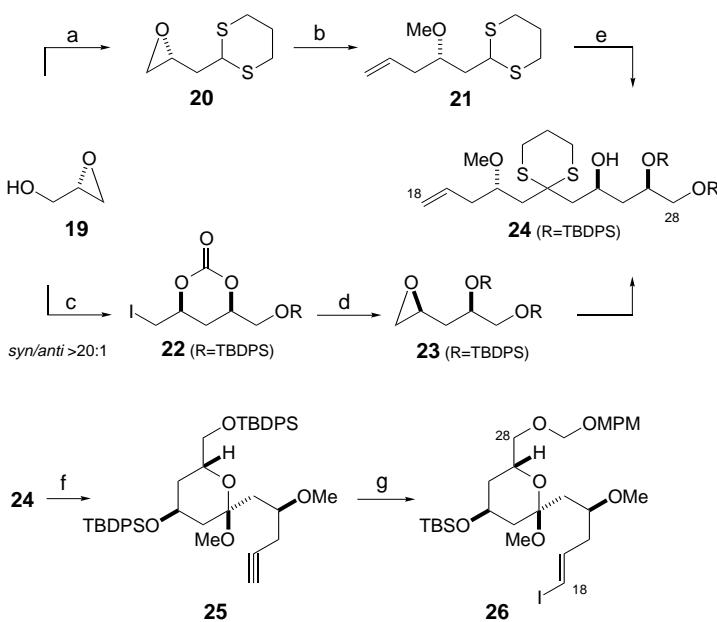
In Schema 3 ist die Synthese des *trans*-Vinyliodids **26** zusammengefaßt.^[21] In dieser Sequenz wurden grundsätzlich die gleichen Schlüsselreaktionen verwendet wie bei der Synthese des C1-C17-Segments. Einige Anmerkungen sind allerdings angebracht: 1. Während die Öffnung des Epoxidrings von **20** mit dem Anion von Trimethylsilylacetylen den früheren Einbau der Alkineinheit ermöglichte, erwies sich die

Lithierung des entstandenen Dithians als schwierig. 2. Die Abspaltung der Dithiangruppe (Schritt f) lieferte nur ein Methylketal, dessen relative Konfiguration wie angegeben zugeordnet, experimentell aber nicht bestätigt wurde. 3. Nach der Umsetzung von **25** mit Tri-*n*-butylzinnhydrid und anschließend mit NIS wurde neben geringen Mengen der Regio- und Stereoisomere hauptsächlich das erwartete Produkt erhalten. 4. Um **25** effizient synthetisieren zu können, ist an der C25-Hydroxygruppe eine TBDS-Schutzgruppe erforderlich. Für das abschließende Entfernen der Schutzgruppe, das zu Altohyrtin A **1** führt, muß sie aber gegen die labilere TBS-Schutzgruppe ausgetauscht werden.

Die Synthese der AB-Spiroketal-Einheit von **32** wurde wie in Schema 4 gezeigt vervollständigt. Die Ni^{II}/Cr^{II}-vermittelte Verknüpfung^[12] von **26** mit **18** verlief glatt und lieferte die beiden erwarteten Allylalkohole, die zum α,β -unge-



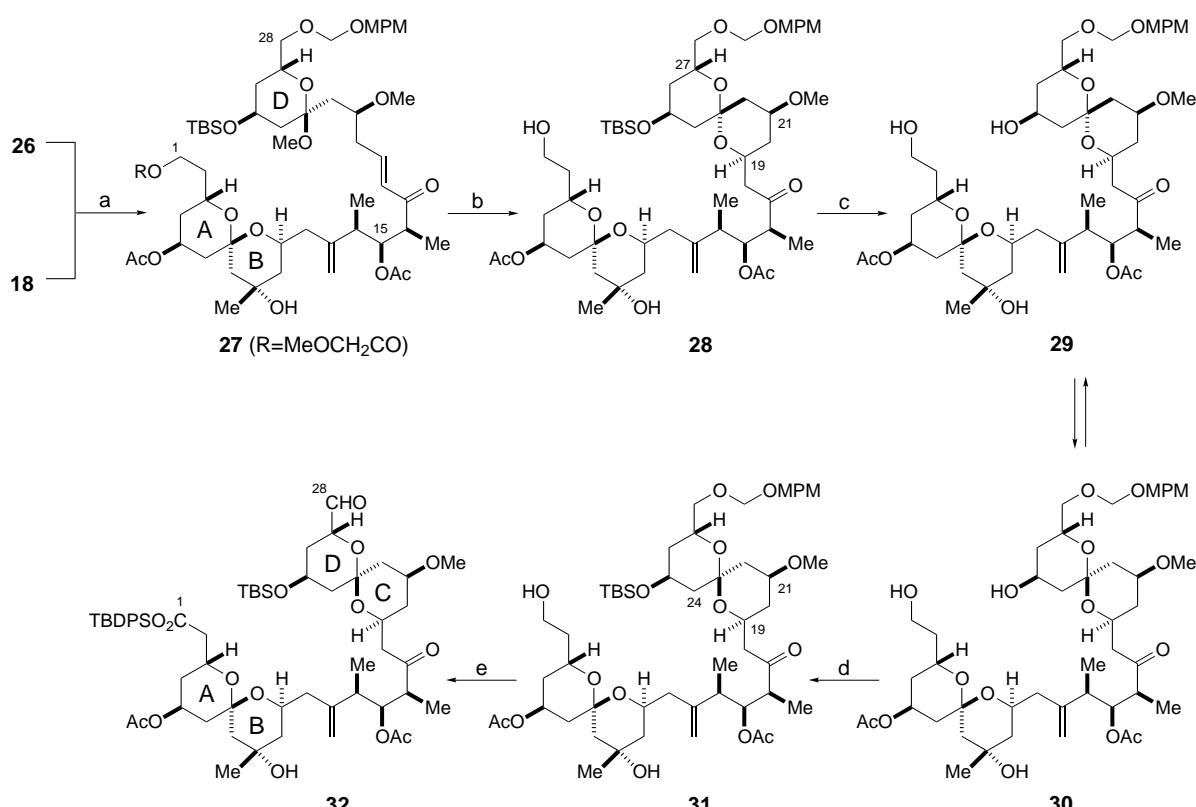
Schema 2. Synthese des C1-C17-Fragments: a) NMO, OsO₄,^[33] Aceton/H₂O; Pb(OAc)₄, Benzol, 81 % über zwei Stufen; DAMP,^[34] *t*BuOK, THF, -78 °C, dann Aldehyd, 96%; B-I-9-BBN,^[35] Pentan, -20 °C, 88%; HF·py, CH₃CN, 91%; 1,1-Dimethoxycyclohexan, PPTS, 97%; b) 13, *t*BuLi, THF, -78 °C, dann Lithium-2-thienylcyanocuprat, dann 11, THF, -78→0 °C, 72%; c) TBAF, 0 °C, quant.; c) CaCO₃, NIS, CH₃CN, 0 °C, dann PPTS, CH₃CN, 68%; d) Li/NH₃, THF, -78 °C, quant.; Methoxyacetylchlorid, CH₂Cl₂/py, 93%; PPTS, MeOH, 50 °C, 87%; e) Et₃N, TBSCl, DMAP, CH₂Cl₂, 94%; f) HF·py, CH₃CN, 95%; g) Dess-Martin-Periodinan, CH₂Cl₂, 91%.



Schema 3. Synthese des C18-C28-Fragments: a) Et₃N, TBSCl, DMAP, CH₂Cl₂, 90%; b) 1,3-Dithian, *n*BuLi, THF, -20 °C, dann DMPU, dann Epoxid, THF, -78→-20 °C, 83%; c) TBAF, THF, quant.; NaH, THF, 0 °C, Ts-im, 0 °C, 79%; d) CuCN, Vinyl lithium, -78 °C, dann 20, THF, -20→0 °C, 85%; e) NaH, MeI, THF, 0 °C, 90%; f) IBr, PhMe, -78→0 °C, 78%; g) K₂CO₃, MeOH, 78%; Imidazol, TBDPSCI, CH₂Cl₂, 91%; h) *t*BuONa, *n*BuLi, Pentan, 0→20 °C, dann -78 °C, 21, THF, -78 °C, dann 23, THF, -78→-20 °C, 54% (44 % wiedergewonnenes 23); i) TBAF, THF, 0 °C, 92%; j) Et₃N, TBDPSCI, DMAP, CH₂Cl₂, 72%; k) NIS, CaCO₃, MeOH, 0 °C, 78%; l) Imidazol, TBDPSCI, CH₂Cl₂, 86%; m) NMO, OsO₄, Aceton/H₂O; NaIO₄, MeOH/Phosphatpuffer (pH 7), 0→20 °C; DAMP, *t*BuOK, THF, -78 °C, dann Aldehyd, THF, -78 °C, 79 % über drei Stufen; n) *n*Bu₃SnH, AIBN, PhMe, 105 °C, 67%; o) CaCO₃, NIS, THF, quant.; p) TBAF, THF, 92%; q) *i*Pr₂NEt, MPMOCH₂Cl,^[36] CH₂Cl₂, 98%; r) TBAF, THF, quant.; s) Imidazol, TBSCl, CH₂Cl₂, 99%.

sättigten Keton 27 oxidiert wurden. Nach der Hydrolyse, die zum C23-Hemiketal führte, gelang die kritische intramolekulare Michael-Cyclisierung zum Spiroketal 28 mit Triton-B unter Abspaltung der Methoxyacetyl-Schutzgruppe an C1.^[22] Von den vier möglichen Produkten wurde nur ein Diastereomer isoliert. ROESY-NMR-Daten des C1-TBS-Ethers von 28 ließen eindeutig für das C19-Stereozentrum die gewünschte, für das C23-Spirozentrums hingegen die unerwünschte Konfiguration erkennen.^[23, 24] In Hinblick auf eine kürzlich erschienene Arbeit von Heathcock et al.^[7b] war die Konfiguration an diesem Spirozentrums nicht überraschend. Sie war bei geschützter C25-Hydroxygruppe unter sauren Bedingungen stabil, bei ungeschützter C25-Hydroxygruppe war aber rasche Epimerisierung zu erwarten.^[7b] So lieferte die Entfernung der TBS-Schutzgruppe von 28 mit HF·py in CH₃CN ein auf trennbares 1:1-Gemisch des erwünschten 30 und des unerwünschten C23-Diastereomers 29, das unter sauren Bedingungen (HF·py/CH₃CN oder CSA/CH₂Cl₂) effizient zurück erhalten werden konnte. Nach erneutem Schützen der C1- und C25-Hydroxygruppen mit TBSOTf blieb die Konfiguration am C23-Spiroketalstereozentrum erhalten.

NMR(NOE)-Daten des C1-TBS-Ethers von 31 belegen eindeutig die gewünschte Konfiguration an C19 und C23.^[23, 24] Durch selektive Abspaltung der C1-TBS-Gruppe, anschließende Oxidation mit TPAP,^[25] NaClO₂-Oxidation,^[26] Schützen mit TBDPSCI^[27] und abschließende Entfernung der Schutzgruppe an C28 mit DDQ^[28] entstand das gewünschte Produkt. Interessanterweise wurde nach der Entfernung der Schutzgruppe mit DDQ eine kleine Menge des C23-epimeren Spiroketals isoliert. Die Dess-Martin-Oxidation der primären C28-Hydroxygruppe lieferte schließlich 32 – die ABCD-Einheit der Zielverbindung.



Schema 4. Synthese des C1-C28-Fragments: a) $\text{NiCl}_2/\text{CrCl}_2$, (-)-Bispyridinyl-Ligand,^[12c] THF, 86%; Dess-Martin-Periodinan, py, CH_2Cl_2 , 83%; b) PPTS, Aceton/H₂O; Triton-B, MeOH/MeOAc, 0°C, 50% über zwei Stufen; c) HF·py, CH_3CN , 25% (Äquilibrieren des C23-Epimers von **29** mit CSA/ CH_2Cl_2 lieferte weitere 25%); d) 2,6-Lutidin, TBSOTf, -78°C, 79%; HF·py/py/THF, 82%; e) TPAP, NMO, Molekularsieb (4 Å), CH_2Cl_2 ; NaClO₄, NaH₂PO₄, tBuOH/2-Methyl-2-butene, 83% über zwei Stufen; Et₃N, TBDPSCl, CH_2Cl_2 , 82%; DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, 53%; Dess-Martin-Periodinan, py, CH_2Cl_2 , 81%.

Unter Verwendung der im folgenden Beitrag beschriebenen Methoden beendeten wir die Totalsynthese des C23-Epimers von Altohyrtin A aus der Zwischenstufe **28** in der Hoffnung, die natürliche Konfiguration am C23-Stereozentrum durch Äquilibrieren erhalten zu können. Sowohl Altohyrtin A als auch sein C23-Epimer waren unter sauren Bedingungen (HF·py/THF, CSA/ CH_2Cl_2 oder HCl/CHCl₃) verhältnismäßig stabil, und es gab keinen Hinweis auf eine Inversion am C23-Stereozentrum.^[29] Dies weist darauf hin, daß die Epimerisierung an C23 durch den Makrolactonring verhindert wird. Die korrekte Konfiguration an C23 sollte daher schon vor der Makrolactonisierung eingeführt werden.

Eingegangen am 17. November 1997 [Z11165]

Stichwörter: Altohyrtin • Cytostatica • 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.
- [2] a) G. R. Pettit, C. L. Herald, Z. A. Cichacz, F. Gao, J. M. Schmidt, M. R. Boyd, N. D. Christie, F. E. Boettner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1805–1807; b) G. R. Pettit, C. L. Herald, Z. A. Cichacz, F. Gao, M. R. Boyd, N. D. Christie, J. M. Schmidt, *Nat. Prod. Lett.* **1993**, *3*, 239–244; c) G. R. Pettit, Z. A. Cichacz, C. L. Herald, F. Gao, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, E. Hamel, R. Bai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1605–1606.
- [3] N. Fusetani, K. Shinoda, S. Matsunaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3977–3981.
- [4] a) M. Kobayashi, S. Aoki, H. Sakai, K. Kawazoe, 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. Goto, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 2142–2149.
- [5] G. R. Pettit, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2271–2281.
- [6] Die Spongistatine sind wegen ihrer starken Tubulinbindung wirksame Mitosehemmer: R. Bai, G. F. Taylor, Z. A. Cichacz, C. L. Herald, J. A. Kepler, G. R. Pettit, E. Hamel, *Biochemistry* **1995**, *34*, 9714–9721.
- [7] a) M. M. Claffey, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7646–7647; b) C. J. Hayes, C. H. Heathcock, *ibid.* **1997**, *62*, 2678–2679; c) I. Paterson, R. M. Oballa, R. D. Norcross, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8581–8584; d) I. Paterson, L. E. Keown, *ibid.* **1997**, *38*, 5727–5730; e) I. Paterson, D. J. Wallace, K. R. Gibson, *ibid.* **1997**, *38*, 8911–8914; f) L. A. Paquette, D. Zuev, *ibid.* **1997**, *38*, 5115–5118; g) L. A. Paquette, A. Braun, *ibid.* **1997**, *38*, 5119–5122; h) A. B. Smith, Q. Lin, K. Nakayama, A. M. Boldi, C. S. Brook, M. D. McBriar, W. H. Moser, M. Sobukawa, L. Zhuang, *ibid.* **1997**, *38*, 8675–8678, zit. Lit.
- [8] D. A. Evans, P. J. Coleman, L. C. Dias, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2951–2954; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2737–2741; D. A. Evans, B. W. Trotter, B. Côté, P. J. Coleman, *ibid.* **1997**, *109*, 2954–2957 bzw. **1997**, *36*, 2741–2744; D. A. Evans, B. W. Trotter, B. Côté, P. J. Coleman, L. C. Dias, Andrew N. Tyler, *ibid.* **1997**, *109*, 2957–2961 bzw. **1997**, *36*, 2744–2747.
- [9] Aus diesem Grund verwenden wir in diesem Beitrag den Namen Altohyrtin A. Wie im folgenden Beitrag beschrieben, sind Altohyrtin A und Spongistatin 1 identisch.
- [10] T. D. Aicher, K. R. Buszek, F. G. Fang, C. J. Forsyth, S. H. Jung, Y. Kishi, M. C. Matelich, P. M. Scola, D. M. Spero, S. K. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162–3164.
- [11] D. P. Negri, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1063–1066.
- [12] a) H. Jin, J.-i. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644–5646; b) K. Takai, M. Tagashira, T. Kuroda, K. Oshima, K.

- Utimoto, H. Nozaki, *ibid.* **1986**, *108*, 6048–6050; c) C. Chen, K. Tagami, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5386–5387, zit. Lit.
- [13] Von allen neuen Verbindungen wurden zufriedenstellende spektroskopische Daten erhalten (¹H- und ¹³C-NMR, MS etc.).
- [14] Verwendete Abkürzungen: AIBN = 2,2'-Azobisisobutyronitril, Bn = Benzyl, BOC-ON = 2-(*tert*-Butoxycarbonyloxyimino)-2-phenylacetonitril, CSA = 10-Camphersulfonsäure, DAMP = Dimethyl(diazomethyl)phosphonat, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon, Diketen-Aceton-Addukt = 2,2,6-Trimethyl-4H-1,3-dioxan-4-on, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, DMDO = Dimethylidoxiran, DMPU = 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon, EE = Ethoxyethyl, HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriamid, B-I-9-BBN = B-Iod-9-borabicyclo[3.3.1]nonan, Ipc = Isopinocampheyl, LDA = Lithiumdiisopropylamid, MPM = *p*-Methoxybenzyl, MsCl = Methansulfonsäurechlorid, NCS = *N*-Chlorsuccinimid, NIS = *N*-Iodsuccinimid, NMO = *N*-Methylmorpholin-N-oxid, Piv = Pivaloyl, PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat, py = Pyridin, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TBAI = Tetrabutylammoniumiodid, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Tf = Trifluormethansulfonat (Tri-*flat*), TIPS = Triisopropylsilyl, TPAP = Tetrapropylammoniumperruthenat, Ts-im = *p*-Toluolsulfonylimidazol, Ts₂O = *p*-Toluolsulfosäureanhydrid.
- [15] J. J.-W. Duan, A. B. Smith III, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3703–3711.
- [16] J. B. Nerenberg, D. T. Hung, P. K. Somers, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12621–12622.
- [17] B. H. Lipshutz, M. Koerner, D. A. Parker, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 945–948.
- [18] P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1983**, Kap. 1.
- [19] Eine sorgfältige Planung der Schutzgruppensequenz ermöglichte es, entweder beide Hydroxygruppen an C5 und C15 (Spongistatin 1) oder nur die an C5 (Spongistatin 4) zu acetylieren. Die tertiäre Hydroxygruppe an C9 konnte auch durch Silylgruppen geschützt werden.
- [20] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [21] Das **26** entsprechende *cis*-Vinyliodid ist möglicherweise für die anschließende kritische Michael-Cyclisierung geeignet, allerdings wurde dies nicht untersucht.
- [22] Die Ausbeuten (50–80 %) für die Hydrolyse und die anschließende Michael-Addition hingen von der Anordnung der Schutzgruppen ab. Das beste Ergebnis wurde mit einem an C5, C9 und C15 TBS-geschützten und an C25 TBDPS-geschützten Substrat erzielt. Eines der isolierten Nebenprodukte von **27** war das durch Eliminierung der C15-Acetylgruppe entstandene α,β -ungesättigte Keton.
- [23] Diese Untersuchungen wurden von Dr. Yuan Wang am Eisai Research Institute, Andover, Massachusetts, durchgeführt.
- [24] Beim C1-TBS-Ether von **28** wurden zwischen dem C19- und dem C21-Proton sowie zwischen dem C27- und dem äquatorialen C22-Proton charakteristische NOEs beobachtet. Der C1-TBS-Ether von **31** wies ausgeprägte NOEs zwischen den Protonen an C19 und C21 sowie C19 und C24 (äquatorial) auf.
- [25] a) W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1625–1627; b) S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639–666.
- [26] G. A. Kraus, M. J. Taschner, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1175–1176.
- [27] Die Wittig-Reaktion wurde auch mit dem an der C1-Carboxylgruppe ungeschützten Aldehyd durchgeführt; dabei wurde zwar das gewünschte Produkt erhalten, allerdings in wesentlich geringerer Ausbeute.
- [28] K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3021–3028.
- [29] Zur Unterscheidung von Altohyrtin A und seines C23-Epimers eigneten sich die ¹H-NMR-Signale der Olefinprotonen an C28 und C29 am besten; sie lagen für Altohyrtin A bei δ = 5.36 und 5.35 ([D₆]DMSO), für das C23-Epimer dagegen bei δ = 5.80 und 5.37.
- [30] a) T. Mukhopadhyay, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 385–391; b) B. H. Lipshutz, H. Kotsuki, W. Lew, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4825–4828.
- [31] B. H. Lipshutz, E. Garcia, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7261–7264.
- [32] D. R. Hicks, B. Fraser-Reid, *Synthesis* **1974**, 203.
- [33] V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1973–1976.
- [34] a) D. Seyferth, R. S. Marmor, P. Hilbert, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379–1386; b) J. C. Gilbert, V. Weerasooriya, *ibid.* **1982**, *47*, 1837–1845; c)

Für eine einfache Herstellung des DAMP-Reagens siehe: D. G. Brown, E. J. Velthuisen, J. R. Commerford, R. G. Brisbois, T. R. Hoye, *ibid.* **1996**, *61*, 2540–2541.

[35] S. Hara, H. Dojo, S. Takinami, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 731–734.

[36] A. P. Kozikowski, J.-P. Wu, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5125–5128.

Totalsynthese von Altohyrtin A (Spongistatin 1): Teil 2**

Matthew M. Hayward, Rebecca M. Roth, Kevin J. Duffy, Peter I. Dalko, Kirk L. Stevens, Jiasheng Guo und Yoshito Kishi*

Im vorhergehenden Beitrag haben wir über die Synthese der ABCD-Einheit von Altohyrtin A berichtet.^[1] Hier beschreiben wir die Synthese der EF-Einheit und den Abschluß der Totalsynthese von Altohyrtin A durch die Verknüpfung dieser Einheiten. Bei der retrosynthetischen Analyse der EF-Einheit **B** wurde zuerst die C37-C38-Bindung getrennt (Abb. 1). Bei der Synthese planten wir, diese Bindung durch nucleophile Addition des Glycalcarbanions **F** an den C38-Aldehyd **G** und anschließende säurekatalysierte Methanolysen des resultierenden Glycals zu knüpfen. Das Fragment **G** wurde dann retrosynthetisch in das Carbanion **I** und das Glycalepoxyd **H** gespalten, das aus dem entsprechenden Glycal **J** zugänglich sein sollte.^[2] Diese Strategie erschien uns wegen der offensichtlichen Ähnlichkeit der Strukturen von **F** und **J** besonders interessant. Dies Glycale könnten durch ähnliche Reaktionen oder sogar über eine gemeinsame Zwischenstufe synthetisiert werden; sie sollten aus den acyclischen Vorstufen **F'** bzw. **J'** zugänglich sein. Diese weisen eine für Verbindungen, die sich biogenetisch von Acetat oder Propionat ableiten, charakteristische Anordnung der Methyl- und Hydroxygruppen auf. Unter den zahlreichen Synthesemethoden für solche Verbindungen wählten wir die von Roush et al.^[3] und Brown et al.^[4] entwickelten Verfahren. Das vorgeschlagene Carbanion **I** enthält die neue Chlordienylgruppe, die unseres Wissens noch nicht synthetisiert worden war. Wir hofften, die Chlordieneinheit durch Addition eines metallorganischen Derivats von 2,3-Dichlorpropen an den Aldehyd **L** und anschließende Abspaltung von Wasser in das Molekül einführen zu können.

In Schema 1 ist die Synthese des E-Ring-Bausteins durch aufeinanderfolgende Crotyl- und Allylboronat-Additionen

[*] Prof. Y. Kishi, Dr. M. M. Hayward, R. M. Roth, Dr. K. J. Duffy, Dr. P. I. Dalko, Dr. K. L. Stevens, Dr. J. Guo
Department of Chemistry and Chemical Biology
Harvard University
Cambridge, MA 02138 (USA)
Telefax: Int. + 617/495-5150
E-mail: kishi@chemistry.harvard.edu

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (CA-22215) und der Eisai Pharmaceutical Company gefördert. Wir danken für Postdoktoranden-Stipendien der NIH (MMH; 5 F32 CA66299), der NATO (PID; 12B93FR) und der American Cancer Society (KLS; PF-4423). Ferner danken wir Professor Motomasa Kobayashi für eine authentische Probe von Altohyrtin A sowie Dr. Yuan Wang und Dr. Bruce A. Littlefield (Eisai Research Institute, Andover, MA, USA) für die Durchführung der NMR-Untersuchungen bzw. der Bioassays.