

- 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 ( $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -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, Diäketen-Aceton-Addukt = 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxan-4-on, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, DMDO = Dimethyldioxiran, DMPU = 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon, EE = Ethoxyethyl, HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriäthyläther, *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 (Triflat), TIPS = Triisopropylsilyl, TPAP = Tetrapropylammoniumper-ruthenat, Ts-im = *p*-Toluolsulfonylimidazol, Ts<sub>2</sub>O = *p*-Toluolsulfon-säureanhydrid.
- [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*-Vinylidiod 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  $\alpha,\beta$ -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  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Olefinprotonen an C28 und C29 am besten; sie lagen für Altohyrtin A bei  $\delta = 5.36$  und 5.35 ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ), für das C23-Epimer dagegen bei  $\delta = 5.80$  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 einfachere Herstellung des DAMP-Reagens siehe: D. G. Brown, E. J. Velthuisen, J. R. Commerford, R. G. Brisbois, T. R. Hoyer, *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.<sup>[1]</sup> 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 Methanolyse des resultierenden Glycals zu knüpfen. Das Fragment **G** wurde dann retrosynthetisch in das Carbanion **I** und das Glycalepoxid **H** gespalten, das aus dem entsprechenden Glycal **J** zugänglich sein sollte.<sup>[2]</sup> 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.<sup>[3]</sup> und Brown et al.<sup>[4]</sup> 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; 5F32CA66299), 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.

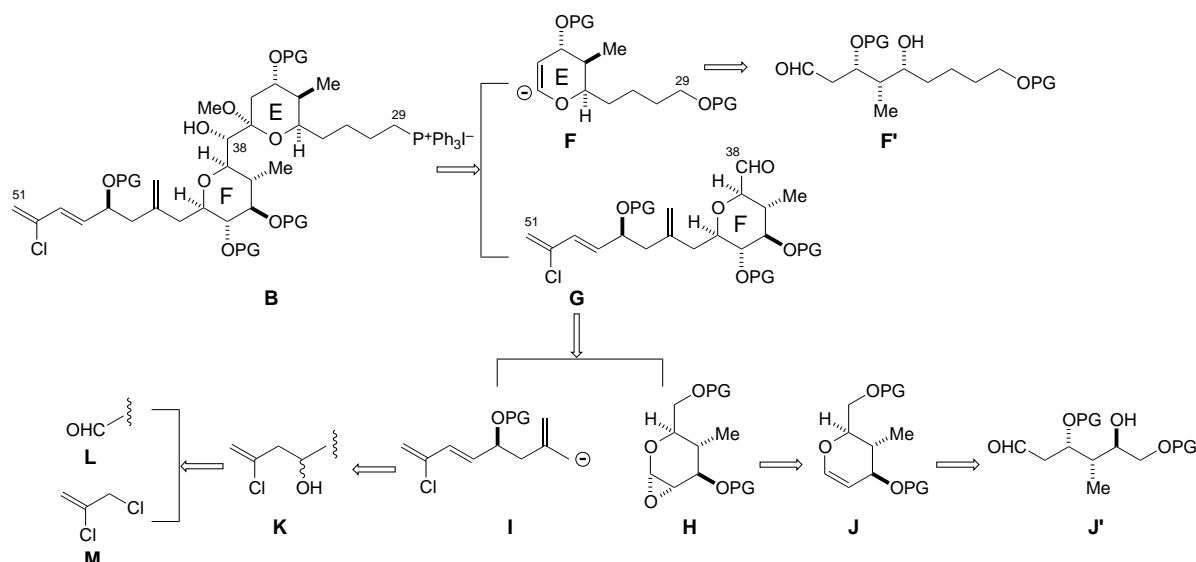
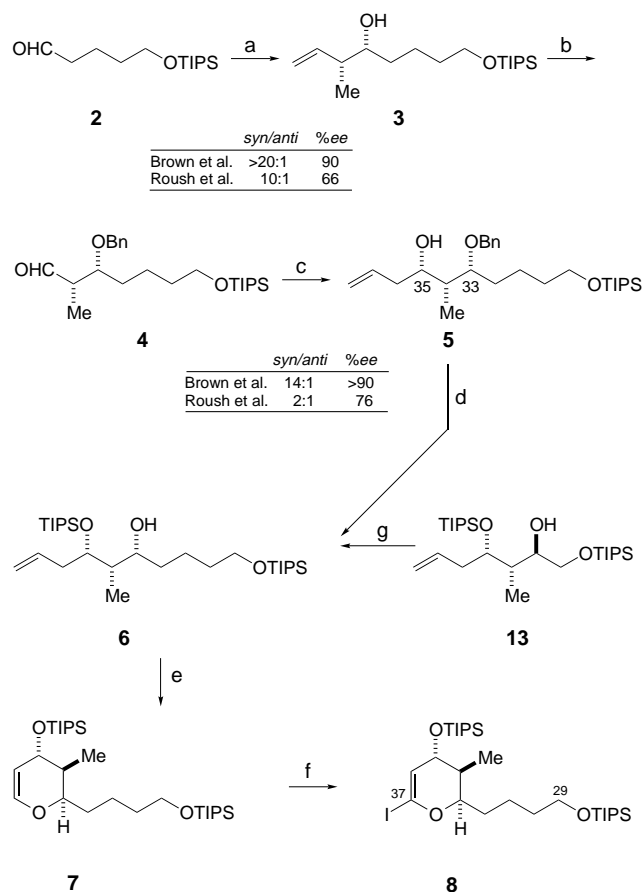


Abb. 1. Retrosynthese der EF-Einheit (C29-C51-Fragment). PG = Schutzgruppe.

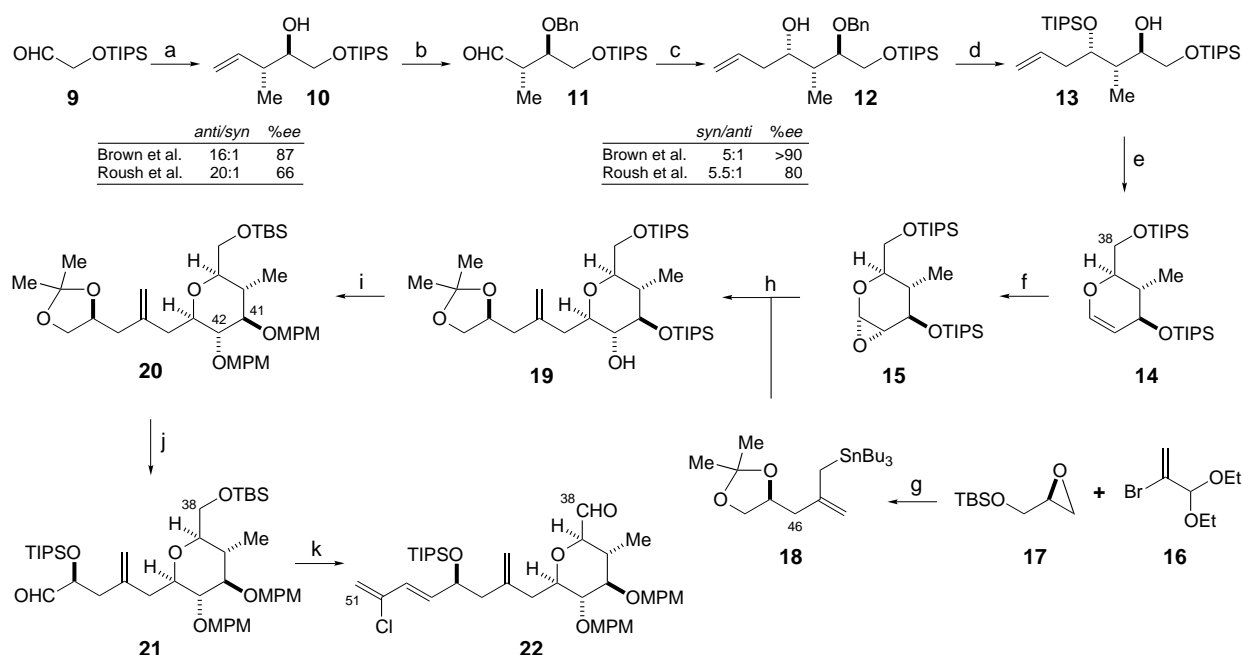


Schema 1. Synthese des C29-C37-Fragments: a) (–)-Ipc<sub>2</sub>-(Z)-Crotylboronat,<sup>[4b]</sup> THF, –78 °C, 65 %; b) NaH, BnBr, TBAI, THF, 0 → 20 °C, 97 %; NMO, OsO<sub>4</sub>, THF/H<sub>2</sub>O; NaIO<sub>4</sub>, MeOH/H<sub>2</sub>O, 0 → 20 °C; c) (–)-Ipc<sub>2</sub>-Allylboronat,<sup>[4a]</sup> PhMe, –78 °C, 64 % über drei Stufen; d) 2,6-Lutidin, TIPSOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 → 20 °C; Li/NH<sub>3</sub>, THF, –78 °C, 81 % über zwei Stufen; e) NMO, OsO<sub>4</sub>, THF/H<sub>2</sub>O; NaIO<sub>4</sub>, MeOH/H<sub>2</sub>O, 0 → 20 °C; Et<sub>3</sub>N, Diketen-Aceton-Addukt, Hexan, 70 °C; 125 °C, 0.2 Torr, 54 % über vier Stufen; f) *t*BuLi, THF, –78 → –30 °C, dann Bu<sub>3</sub>SnCl, –78 → 20 °C; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NIS, THF, 0 °C, 75 % über zwei Stufen; g) Et<sub>3</sub>N, MsCl, Et<sub>2</sub>O; HF·py/py/THF, 61 % über zwei Stufen (weitere 15 % wurden durch Wiederverwendung der bissilylierten Ausgangsverbindung erhalten); KOH, MeOH, 92 %; Sulfon,<sup>[30]</sup> *n*BuLi, –78 → 20 °C, 87 %; Li/NH<sub>3</sub>, THF, –78 °C, 85 %.

gezeigt.<sup>[5, 6]</sup> Sowohl die Brown- als auch die Roush-Methode führten zu den gewünschten Addukten, allerdings wurde mit der Brown-Methode eine höhere Stereoselektivität erzielt. Nach Schützen der C35-Hydroxygruppe von **5** und Abspaltung des C33-Benzylrestes wurde **6** in das Glycal **7** überführt, wobei durch einen intermediär gebildeten  $\beta$ -Ketoester die thermisch induzierte Eliminierung erleichtert wurde. **7** wurde schließlich nach der von Friesen et al. entwickelten Methode<sup>[7]</sup> zum Iodglycal **8** umgesetzt; dabei sind die TIPS-Schutzgruppen an C29 und C35 für die glatte Lithierung des Glycals erforderlich. Die Verbindung **6** wurde auch aus der für die Synthese des F-Rings verwendeten Zwischenstufe **13** hergestellt (Schema 2).

Mit den gleichen Methoden wurde der F-Ring-Baustein **14** aufgebaut. Die TIPS-Schutzgruppen an den C38- und C41-Hydroxygruppen im Glycal **14** wurden eingeführt, um die Stereoselektivität bei der Epoxidierung mit DMDO zu erhöhen.<sup>[2]</sup> Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum war nur das Epoxid **15** nachzuweisen. Die Synthese des C44-C48-Segments **18** ist ebenfalls in Schema 2 dargestellt.<sup>[8]</sup> Durch Cupratkupplung von  $\alpha$ -Bromacrolein-diethylketal **16**<sup>[9]</sup> mit (*R*)-TBS-Glycidol **17** wurde die C45-C46-Bindung unter Bildung des entsprechenden Homoallylalkohols geknüpft. Beim Behandeln mit Säure in Aceton wurde in einem Schritt die TBS-Gruppe abgespalten, das Acetonid gebildet und das Acetal zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd hydrolysiert. Dieser wurde anschließend in drei Stufen in das Allylstannan **18** überführt.

Die Addition einfacher Alkylcuprate an ein Glycalepoxid wurde erstmals von unserer Arbeitsgruppe beschrieben.<sup>[10]</sup> Im vorliegenden Fall war allerdings die Addition eines hochfunktionalisierten Allylderivats erforderlich. Obwohl Methallylcuprate leicht an **15** addiert werden können, war die Reaktivität von Allylcupraten mit funktionellen Gruppen an C47 und C48 deutlich geringer als die des Epoxids **15**. Unter zahlreichen synthetisierten und untersuchten Allylstannanen ergab nur das Isopropyliden-geschützte Stannan **18** zufriedenstellende Resultate. Um eine vollständige Umsetzung zu erreichen, mußte **18** zwar im Überschuß eingesetzt werden,



Schema 2. Synthese des C38-C51-Fragments: a) (*S,S*)-Diisopropyl-(*E*)-crotylboronat,<sup>[3b]</sup> PhMe,  $-72^{\circ}\text{C}$ , 80%; b) NaH, BnBr, TBAI, THF,  $0 \rightarrow 20^{\circ}\text{C}$ , 84%; NMO, OsO<sub>4</sub>, THF/H<sub>2</sub>O; NaIO<sub>4</sub>, MeOH/H<sub>2</sub>O,  $0 \rightarrow 20^{\circ}\text{C}$ ; c) (*R,R*)-Diisopropylallylboronat,<sup>[3a]</sup> PhMe,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 74 % über drei Stufen; d) 2,6-Lutidin, TIPSOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $0 \rightarrow 20^{\circ}\text{C}$ ; Li/NH<sub>3</sub>, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 80 % über zwei Stufen; e) NMO, OsO<sub>4</sub>, THF/H<sub>2</sub>O; NaIO<sub>4</sub>, MeOH/H<sub>2</sub>O,  $0 \rightarrow 20^{\circ}\text{C}$ ; Et<sub>3</sub>N, Diketen-Aceton-Addukt, Hexan,  $70^{\circ}\text{C}$ ; 125  $^{\circ}\text{C}$ , 0.2 Torr, 61 % über vier Stufen; f) DMDO,<sup>[31]</sup> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton,  $-10^{\circ}\text{C}$ , quant.; g) **16**, *n*BuLi, Et<sub>2</sub>O,  $-78^{\circ}\text{C}$ , dann CuI, Et<sub>2</sub>O,  $-78^{\circ}\text{C}$ , dann **17**,  $-78 \rightarrow -20^{\circ}\text{C}$ , 65 %; TsOH · H<sub>2</sub>O, Aceton, 64 %; CeCl<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, dann  $-78^{\circ}\text{C}$ , NaBH<sub>4</sub>, 83 %; Ph<sub>3</sub>P, NCS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $0^{\circ}\text{C}$ , 95 %; Bu<sub>3</sub>SnLi,<sup>[32]</sup> THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 81 %; h) Me<sub>2</sub>Cu(CN)Li<sub>2</sub>, **18**,  $0^{\circ}\text{C}$ , dann **15**,  $-43 \rightarrow -15^{\circ}\text{C}$ , 70 %;<sup>[33]</sup> i) TBAF, THF, quant.; TBSCl, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>N, 91 %; KH, MPMCl, DMF/THF,  $0 \rightarrow 20^{\circ}\text{C}$ , 81 %; j) ZnBr<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 56 % (durch erneutes Einsetzen der zurückgewonnenen Ausgangsverbindung konnten weitere 5 % erhalten werden); PivCl, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/py, 80 %; 2,6-Lutidin, TIPSOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 91 %; LiAlH<sub>4</sub>, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 61 % (durch erneutes Einsetzen der zurückgewonnenen Ausgangsverbindung konnten weitere 6 % erhalten werden); Oxalylchlorid, DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $-78^{\circ}\text{C}$ , Et<sub>3</sub>N,  $-78 \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$ , 95 %; k) Indium, 2,3-Dichlorpropen, NaI, DMF, dann **21**; Martin-Sulfuran, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 85 % über zwei Stufen; HF · py/py/THF, 76 % (durch erneutes Einsetzen der zurückgewonnenen Ausgangsverbindung konnten weitere 10 % erhalten werden); Oxalylchlorid, DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 10 min, Alkohol, Et<sub>3</sub>N,  $-78 \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$ , 89 %.

konnte aber aus dem Rohprodukt leicht zurückgewonnen werden. Mit dieser Methode wurde **19** in guter Ausbeute und mit hoher Stereoselektivität erhalten. Nachdem die Hydroxygruppen an C41 und C42 wie bereits erwähnt<sup>[1]</sup> mit der gleichen Schutzgruppe versehen und weitere Reaktionen an C47 und C48 durchgeführt worden waren, erfolgte die Oxidation zum Aldehyd **21**.

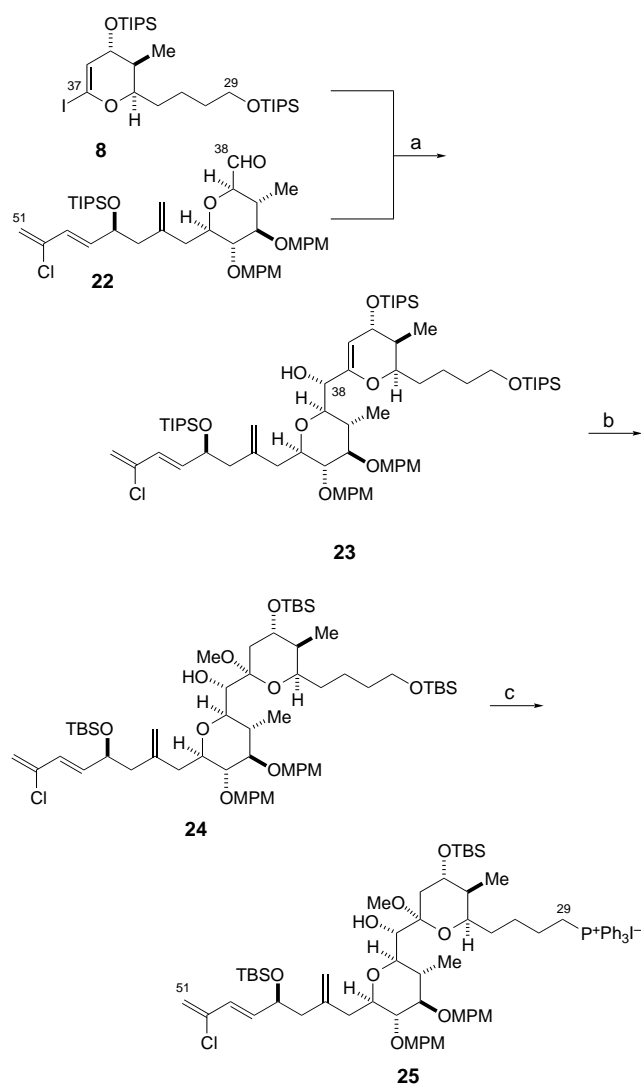
Zwar stand noch kein Verfahren zur Einführung der Chlordienylgruppe zur Verfügung, doch war bekannt, daß aus Allylhalogeniden hergestellte Allylindium-Spezies mit Aldehyden unter milden Bedingungen reagieren.<sup>[11]</sup> Die Kupplung des aus 2,3-Dichlorpropen<sup>[12]</sup> erhaltenen Allylindiumreagens mit dem Aldehyd **21** führte glatt zu den beiden Homoallylalkoholen, die anschließend mit dem Martin-Sulfuran<sup>[13]</sup> dehydratisiert wurden, wobei ausschließlich das *trans*-Chlordien in hoher Gesamtausbeute entstand. Durch Abspaltung der TBS-Schutzgruppe an C38 und anschließende Swern-Oxidation des primären Alkohols wurde der Aldehyd **22** erhalten.

Die kritische Verknüpfung der E- und F-Ring-Bausteine (Schema 3) sollte durch Addition eines E-Ring-Nucleophils an den hochfunktionalisierten Aldehyd **22** erreicht werden. Untersuchungen von Modellverbindungen zufolge sollte eine Chelatkontrolle bei der Addition wichtig sein, um die gewünschte Konfiguration an C38 zu erzielen.<sup>[14]</sup> Daher wurde durch Umsetzen von **8** mit *tert*-Butyllithium und Zugabe von

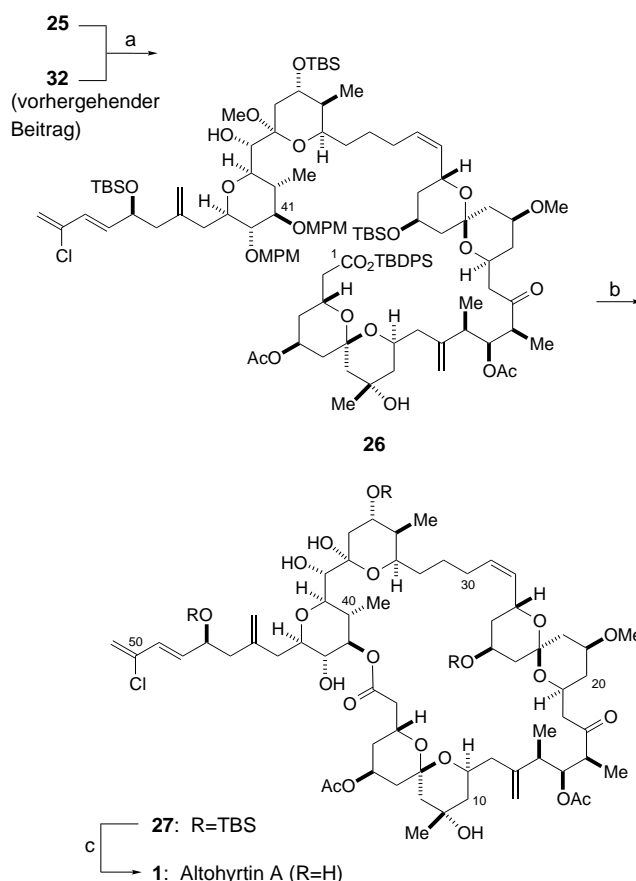
Magnesiumdibromid ein neuartiges Grignard-Reagens hergestellt. Dessen Verknüpfung mit dem Aldehyd **22** lieferte in hervorragender Ausbeute und hoher Stereoselektivität den gewünschten C38-Alkohol **23**.<sup>[15]</sup> Versuche, aus dem Glycol **23** durch Zugabe von angesäuertem Methanol direkt das entsprechende Methylketal zu bilden, führten zu unerwünschten Ferrier-Umlagerungen. Ein zufriedenstellendes Ergebnis lieferte hingegen ein zweistufiges Verfahren aus Iodmethanolyse<sup>[16]</sup> und reduktiver Dehalogenierung. Die Zugabe von Brombenzol ermöglichte die selektive Reduktion des Alkyljodids in Gegenwart der Chlordienylgruppe. Die Konfiguration an C38 wurde am Methylketal von **23** durch eine Analyse der Mosher-Ester bestimmt.<sup>[17, 18]</sup> An diesem Punkt der Synthese wurden die TIPS-Schutzgruppen an C29, C35 und C47 gegen die labileren TBS-Reste ausgetauscht.<sup>[19]</sup> Nach selektiver Abspaltung der TBS-Gruppe an C29 wurde **24** in das Phosphoniumsalz **25** überführt. Dabei ist thermisch und unter sauren Bedingungen leicht eine Eliminierung des C37-Methylketals zum entsprechenden Glycol möglich, doch ließ sich diese Nebenreaktion durch die Zugabe von Methanol weitgehend unterdrücken.

Die beiden Synthesebausteine **25** und **32** (vorhergehender Beitrag) der Zielverbindung wurden wie in Schema 4 gezeigt nach einer Titrationsvorschrift<sup>[20]</sup> für Wittig-Olefinierungen zum *cis*-Alken **26** ( $J_{\text{H28, H29}} = 10.0 \text{ Hz}$ ) verknüpft. Bei der Abspaltung der MPM-Schutzgruppen an C41 und C42 mit

DDQ<sup>[21]</sup> wurde außerdem das Methylketal partiell hydrolysiert. Nach der Fluorid-induzierten Spaltung der Silylestergruppe führte die Cyclisierung unter Yamaguchi-Bedingungen<sup>[22]</sup> glatt zum gewünschten Makrolid **27**. Erwartungsgemäß<sup>[1]</sup> erfolgte die Makrolactonisierung selektiv an der C41-Hydroxygruppe.<sup>[23]</sup> An diesem Punkt der Synthese konnte das nicht hydrolysierte C37-Methylketal vom Lactol getrennt werden.<sup>[24]</sup> Die abschließende Abspaltung der drei TBS-Gruppen in **27** lieferte synthetisches Altohyrtin A (Spongistatin 1) **1**.<sup>[25]</sup> Dieses war identisch (<sup>1</sup>H-NMR in [D<sub>6</sub>]DMSO und CD<sub>3</sub>CN, MS, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>, DC) mit einer authentischen Probe, die uns freundlicherweise von Professor Motomasa Kobayashi von der Universität Osaka überlassen wurde. Außerdem hatten die synthetische und die natürliche Substanz die gleiche biologische Wirkung.<sup>[26, 27]</sup> Äußerst interessant ist,



Schema 3. Synthese des C29-C51-Fragments: a) **8**, *t*BuLi, Et<sub>2</sub>O, –78 °C, dann MgBr<sub>2</sub>, **22**, –78 → –50 °C, 78 %; b) NIS, CaCO<sub>3</sub>, MeOH/THF/CH<sub>3</sub>CN/HC(OMe)<sub>3</sub>, 0 → 20 °C, 81 %; Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, THF/PhBr, 80 °C, 54 % (durch erneutes Einsetzen der zurückgewonnenen Ausgangsverbindung konnten weitere 16 % erhalten werden); TBAF, THF, 76 %; Imidazol, TBSCl, DMF, 75 %; c) HF·py/py/THF/MeOH, 78 %; Ts<sub>2</sub>O, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*i*Pr<sub>2</sub>NEt, 75 %; NaI, Aceton/*i*Pr<sub>2</sub>NEt, 85 %; Ph<sub>3</sub>P, CH<sub>3</sub>CN/MeOH, 80 °C, 75 % (durch erneutes Einsetzen der zurückgewonnenen Ausgangsverbindung konnten weitere 10 % erhalten werden).



Schema 4. Synthese von Altohyrtin A (Spongistatin 1): a) LDA, THF/HMPA, –5 °C, 40 %; b) DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O, 60 % als 3:2-Gemisch des Halbketals und des Methylketals; KF, MeOH; Et<sub>3</sub>N, 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, PhMe, dann DMAP, 50 % als 3:2-Gemisch des Halbketals und des Methylketals; c) HF·py/py/THF, 20–30 %.<sup>[25]</sup>

daß auch das C23-Epimer von Altohyrtin A<sup>[1]</sup> stark cytotoxisch wirkt.<sup>[26, 27]</sup>

Diese Totalsynthese bestätigt überzeugend die von Kitagawa et al. für Altohyrtin A vorgeschlagene relative und absolute Konfiguration. Nach unserer Kenntnis wurden Altohyrtin A und Spongistatin 1 noch nicht direkt miteinander verglichen. Die Gegenüberstellung der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von authentischem und synthetischem Altohyrtin A und dem Spektrum (CD<sub>3</sub>CN) von Spongistatin 1 (im Supplement des Beitrags von Pettit et al.<sup>[28]</sup> enthalten) führt zu dem Schluß, daß beide Verbindungen identisch sind. Diese Arbeit klärt somit die Widersprüche bezüglich der Konfiguration von Altohyrtin A und Spongistatin 1, und wir vermuten ferner, daß die Konfiguration aller Spongipyrene durch die Struktur **1** wiedergegeben wird.<sup>[29]</sup>

Eingegangen am 17. November 1997 [Z11166]

**Stichwörter:** Altohyrtin • Cytostatica • Naturstoffe • Spongistatin • Totalsynthesen

[1] J. Guo, K. J. Duffy, K. L. Stevens, P. I. Dalko, R. M. Roth, M. M. Hayward, Y. Kishi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 198–202; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 187–192.

[2] R. L. Halcomb, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6661–6666.

- [3] a) W. R. Roush, A. E. Walts, L. K. Hoong, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186–8190; b) W. R. Roush, K. Ando, D. B. Powers, A. D. Palkowitz, R. L. Halterman, *ibid.* **1990**, *112*, 6339–6348.
- [4] a) H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919–5923; b) P. K. Jadhav, K. S. Bhat, P. T. Perumal, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432–439.
- [5] Von allen neuen Verbindungen wurden zufriedenstellende spektroskopische Daten erhalten ( $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR, MS etc.).
- [6] Für Abkürzungen siehe Fußnote<sup>[14]</sup> des vorhergehenden Beitrags.<sup>[1]</sup>
- [7] a) R. W. Friesen, C. F. Sturino, A. K. Dalijeet, A. Kolaczewska, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1944–1947; b) R. W. Friesen, R. W. Loo, *ibid.* **1991**, *56*, 4821–4823.
- [8] Das Allylstannan wurde auch nach einer anderen Methode synthetisiert: Die Addition des 1,3-Dithian-Anions an TBS-Glycidol, Abspaltung der TBS-Gruppe und Bildung des Acetonids lieferten das funktionalisierte 1,3-Dithian, das nochmals lithiiert und dann mit DMF umgesetzt wurde. Durch Reduktion des entstandenen Aldehyds und anschließende Einführung der TBS-Schutzgruppe, Dithianabspaltung, Wittig-Olefinierung und Wiederabspaltung der TBS-Gruppe wurde ein Allylalkohol erhalten. Dieser wurde durch die beiden letzten Reaktionen von Schritt g) in Schema 2 in **18** überführt.
- [9] P. A. Grieco, C.-L. J. Wang, G. Majetich, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 726–729.
- [10] L. L. Klein, W. W. McWhorter, Jr., S. S. Ko, K.-P. Pfaff, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7362–7364.
- [11] a) S. Araki, H. Ito, Y. Butsugan, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1831–1833; b) S. Araki, T. Shimizu, P. S. Johar, S.-J. Jin, Y. Butsugan, *ibid.* **1991**, *56*, 2538–2542.
- [12] Ein Beispiel für die Verwendung von 2,3-Dihalogenenpropenen bei Organoindiumreaktionen: X.-H. Yi, Y. Meng, C.-J. Li, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4731–4734.
- [13] R. J. Arhart, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5003–5010.
- [14] Anhand von Modellverbindungen wurden zwei alternative Bindungsbildungen untersucht: 1. Die  $\text{Ni}^{\text{II}}/\text{Cr}^{\text{II}}$ -vermittelte Verknüpfung von Iodglucalen mit Aldehyden verlief glatt zu einem Diastereomerenmisch der Allylalkohole, wobei das unerwünschte Diastereomer das Hauptprodukt war. 2. Die Addition des 1,3-Dithian-Anions (THF, HMPA) einer acyclischen E-Ring-Vorstufe an einen Modellaldehyd lieferte das unerwünschte Diastereomer als Hauptprodukt.
- [15] Die  $^1\text{H}$ -NMR-Analyse des Rohprodukts ergab für diese Verknüpfung eine Stereoselektivität von  $>7:1$ . Das nicht erwünschte C38-Nebendiastereomer konnte durch Oxidation mit TPAP/NMO und anschließende Luche-Reduktion stereospezifisch in das gewünschte Isomer überführt werden.
- [16] R. U. Lemieux, S. Levine, *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 1473–1480.
- [17] I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092–4096.
- [18] Die Differenzen der chemischen Verschiebungen der (S)- und (R)-Mosher-Ester an C38 waren für den Bereich C33–C36 positiv und für C39–C51 negativ, womit die gewünschte absolute Konfiguration an C38 nachgewiesen ist.
- [19] Erste Untersuchungen zur Entfernung der Schutzgruppen von Silylgeschütztem Althohyrtin A ergaben, daß die Abspaltung der TIPS-Gruppe an C35 ein längeres (5 d) und nachteiliges Behandeln mit  $\text{HF} \cdot \text{py}$  erfordert.
- [20] R. W. Armstrong, J.-M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W.-H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, Y. Kishi, M. J. Martinelli, W. W. McWhorter, Jr., M. Mizuno, M. Nakata, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Ueda, J.-i. Uenishi, J. B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7525–7530.
- [21] K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3021–3028.
- [22] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [23] Durch COSY-Untersuchungen wurde die ausschließliche Acylierung der C41-Hydroxygruppe nachgewiesen.
- [24] Die Umwandlung des C37-Methylketals in das C37-Lactol sollte zwar einfach sein, wurde aber nicht experimentell untersucht.
- [25] Die Deblockierung unter den in Schema 4 angegebenen Bedingungen verlief sehr sauber (DC-Analyse), dennoch wurde das Produkt nur in ca. 20–30% Ausbeute isoliert. Bisher wurde noch nicht untersucht, ob diese niedrige Ausbeute auf Schwierigkeiten bei der Isolierung und/oder auf Zersetzungen oder Nebenreaktionen zurückzuführen ist.
- [26] Die Bioassays wurden von Dr. Bruce Littlefield am Eisai Research Institute, Andover, Massachusetts, durchgeführt.
- [27] Die Cytotoxizität wurde an DLD-1-Zellen des humanen Coloncarcinoms, an U937-Zellen des humanen histiocytischen Lymphoms und an LOX-Zellen des humanen Melanoms getestet. Einzelheiten dieser Untersuchungen werden an anderer Stelle veröffentlicht werden.
- [28] 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.
- [29] Evans et al. kamen über die Totalsynthese von Althohyrtin C (Spongistatin 2) zum gleichen Schluß: 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.
- [30] Das Sulfon wurde durch Addition von Natriumbenzolsulfonat an den TIPS-Ether von 3-Brom-1-propanol erhalten.
- [31] a) R. W. Murray, R. Jeyaraman, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2847–2853; b) W. Adam, J. Bialas, L. Hadjirapoglou, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2377.
- [32] W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1481–1487.
- [33] B. H. Lipshutz, R. Crow, S. H. Dimock, E. L. Ellsworth, R. A. J. Smith, J. R. Behling, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4063–4064.