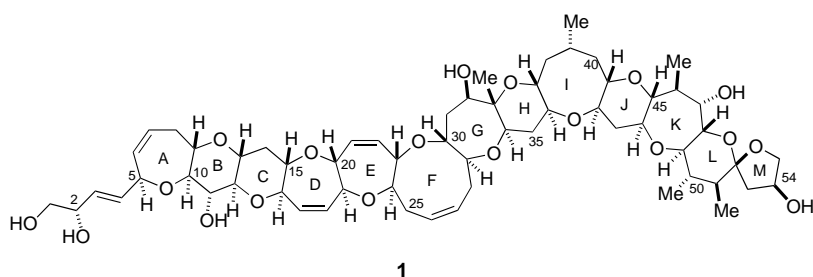


- [11] T. Braun, O. Gevert, H. Werner, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7291–7292.
 [12] J. Yang, W. M. Jones, J. K. Dixon, N. T. Allison, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9776–9777.
 [13] Y. Strentom, W. M. Jones, *Inorg. Chem.* **1986**, *5*, 178–180; J. Yang, J. Yin, K. A. Abboud, J. W. Jones, *Organometallics* **1994**, *13*, 971–978, zit. Lit.
 [14] A. Davison, D. L. Reger, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9237–9238; M. Rosenblum, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *300*, 191–218.

Zur Synthese von Ciguatoxin: eine konvergente Strategie für den Aufbau des F–M-Ringgerüsts**

Masayuki Inoue, Makoto Sasaki* und
Kazuo Tachibana*

Ciguatoxin (CTX1B, **1**) und seine Kongenere, natürlich vorkommende polycyclische Ether, die aus einzelligen Meeresalgen stammen, sind die wesentlichen Toxine bei der Ciguatera-Fischvergiftung.^[1,2] Diese starken Neurotoxine binden an dieselbe Bindungsstelle der spannungsabhängigen Natriumkanäle (voltage-sensitive sodium channels, VSSCs) wie die Brevetoxine, eine Klasse strukturverwandter mariner Gifte.^[3] Der Hexahydrooxoninring (F-Ring) von **1** und seinen



Kongeneren unterliegt in Lösung einer langsamen Konformationsänderung. Diese spielt vermutlich eine wichtige Rolle bei der mit hoher Affinität erfolgenden Bindung an die VSSCs und/oder bei ihrer Aktivierung.^[1g] Die strukturelle Komplexität der Ciguatoxine und ihre außergewöhnlich starke Neurotoxizität machen sie ebenso wie ihre geringe Verfügbarkeit aus natürlichen Quellen zu einem wichtigen Ziel für eine Totalsynthese.^[4,5] Vor allem der Aufbau des Hexahydrooxoninrings wäre eine der größten Herausforderungen bei ihrer

Synthese. Trotz jüngster Fortschritte bei der Synthese cyclischer Ether^[6] gibt es noch keine allgemeine und konvergente Methode für den Aufbau des neungliedrigen anellierten Etherringsystems.^[7]

Wir haben kürzlich zum ersten Mal einen konvergenten Zugang zum anellierten Hexahydrooxoninringsystem beschrieben. Im Vordergrund standen dabei die intramolekulare Reaktion eines γ -Alkoxyallylsilans mit einer Acetalgruppe, die zu *O*-verknüpften Oxacyclen führte, und eine SmI_2 -vermittelte intramolekulare Reformatsky-Reaktion, durch die ein Oxanonring aufgebaut wurde.^[5d] Im Rahmen unserer Untersuchungen über die strukturellen Voraussetzungen, die Ciguatoxin erfüllen muß, um mit hoher Affinität an VSSCs zu binden, berichten wir hier über die Anwendung dieser Strategie auf die konvergente Synthese des dekacyclischen Ciguatoxin-Mimetikums **2**, das die F–M-Teilstruktur enthält und bei dem das DE-Ringsystem des Ciguatoxins durch eine Dioxadecalin-Einheit ersetzt wurde.

Nach einer retrosynthetischen Analyse erwarteten wir, das Zielmolekül **2**^[8] aus dem Aldehyd **3** und dem Phosphoniumsalz **4** über eine Wittig-Reaktion und eine anschließende Cyclisierung^[9] des Hydroxydithioketals herstellen zu können (Schema 1). Der Oxanonring von **3** sollte aus der Vorstufe **5** zugänglich sein, die wiederum nach der vor kurzem von uns entwickelten Strategie aus dem Diol **6** und dem Aldehyd **7** synthetisiert werden könnte.^[5d]

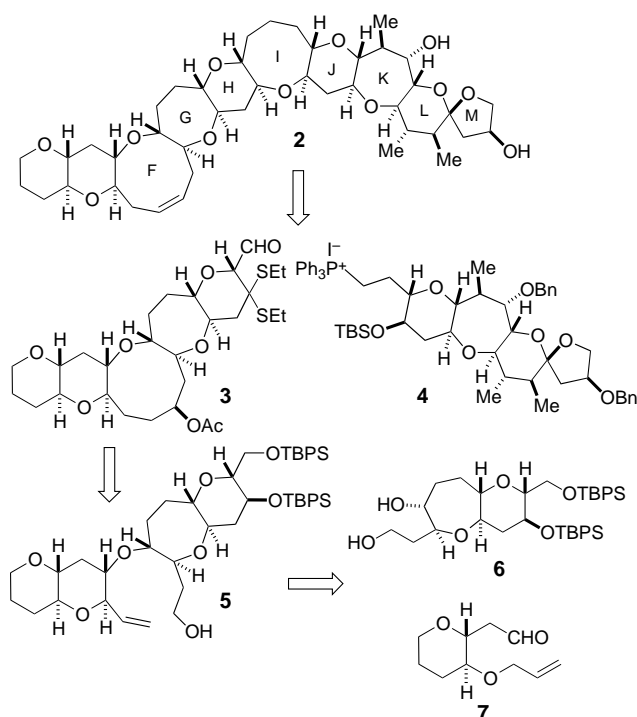
Die Synthese des *O*-verknüpften Tetracyclus **5** ging vom Alkohol **8**^[10] aus, der nach der Methode von Yamamoto et al.^[11] in die bicyclische Verbindung **9** überführt wurde (Schema 2). Die Bildung des entsprechenden alkoxy-substituierten Allylanions und das nachfolgende Abfangen mit Tributylzinnchlorid lieferte das γ -Alkoxyallylstannan in einer Ausbeute von 88%. Die Oxidation der primären Hydroxygruppe zur Formylgruppe und die anschließende Umsetzung mit Bortrifluorid-Diethylether-Komplex führte in hoher Ausbeute zu **9** als einzigem Stereoisomer.

Nach der Hydroborierung von **9** mit 9-BBN und oxidativer Aufarbeitung wurde das Diol **6** erhalten (86% Ausbeute über drei Stufen). Dessen Reaktion mit dem Aldehyd **7** wurde in Gegenwart von 0.1 Äquiv. Scandiumtrifluormethansulfonat^[12] durchgeführt und lieferte ein Gemisch der Epimere des siebengliedrigen Acetals **10** im Verhältnis von ca. 2:1 zugunsten des β -H-Isomers (Gesamtausbeute 82%).^[13]

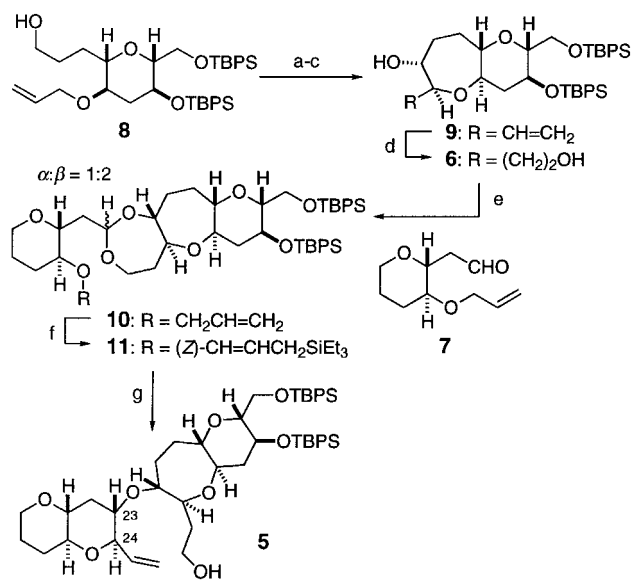
Nach Metallierung von **10** mit *sec*-Butyllithium und anschließender Umsetzung mit Chlortriethylsilan wurde ein Gemisch der γ -Alkoxyallylsilane **11** in einer Ausbeute von 87% neben dem zurückgewonnenen reinen α -H-Isomer von **10** (12%) erhalten. Die Verwendung der Triethyl- statt der gebräuchlicheren Trimethylsilylgruppe bei dieser Reaktion führte zu einer besseren Ausbeute und Reproduzierbarkeit.^[14] Die Behandlung von **11** mit Titan(IV)-chlorid-Triphenylphosphan^[15] führte zum *O*-verknüpften **5** in der gewünschten absoluten Konfiguration als Hauptprodukt, wenn auch in mäßiger Ausbeute (36%), gemeinsam mit dem (23*R*,24*R*)-Diastereomer (16%) und Spuren der beiden anderen Stereoisomere.^[16]

[*] Dr. M. Sasaki, Prof. Dr. K. Tachibana, M. Inoue
Department of Chemistry, School of Science
The University of Tokyo
Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033 (Japan)
Fax: (+81) 3-5800-6898
E-mail: msasaki@chem.s.u-tokyo.ac.jp
ktachi@chem.s.u-tokyo.ac.jp

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft, Sport und Kultur (Förder-Nr. 08245103) und von der Japanischen Gesellschaft zur Förderung der Forschung junger Wissenschaftler durch ein Stipendium für M. I. unterstützt. Wir danken Dr. Keiichi Konoki und Prof. Michio Murata aus unserer Abteilung für Bindungsassays bzw. wertvolle Diskussionen und Ratschläge.

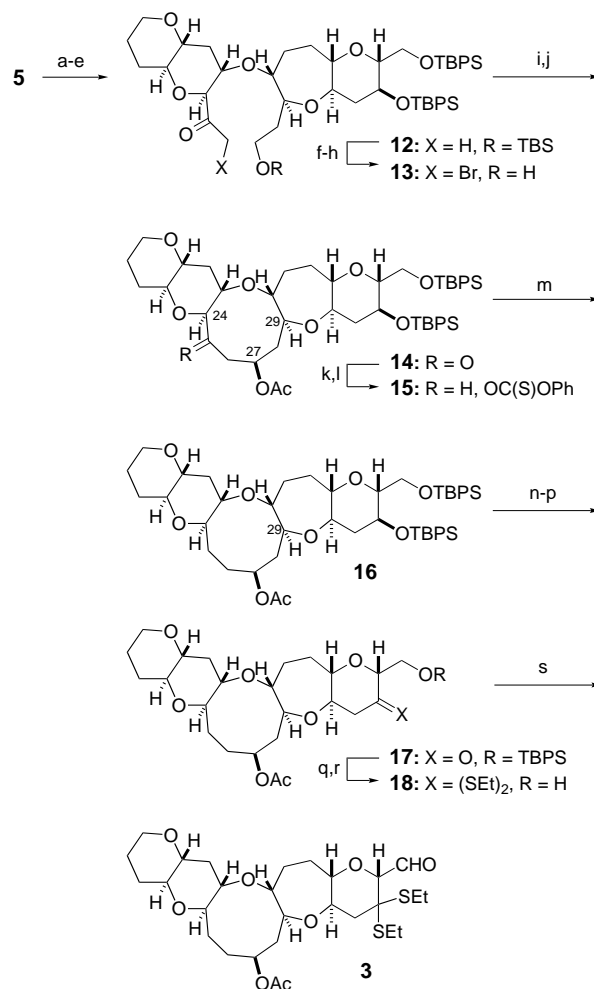


Schema 1. Retrosynthese des dekacyclischen Polyethers **2**. Bn = Benzyl, TBPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.



Schema 2. Synthese des *O*-verknüpften Tetracyclus **5**. a) *s*BuLi, *n*Bu₃SnCl, THF, -78°C , 88%; b) $\text{SO}_3 \cdot \text{Pyridin}$, Et₃N, DMSO, CH_2Cl_2 , Raumtemperatur (RT), 92%; c) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , -90°C ; d) 9-BBN, THF, RT, dann H_2O_2 , NaHCO_3 , RT, 94% über zwei Stufen; e) $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (kat.), Benzol, RT, 82%; f) *s*BuLi, Et₃SiCl, THF, -78°C , 87%; g) TiCl_4 , PPh_3 , CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$, 36%. 9-BBN = 9-Borabicyclononan, OTf = Trifluormethansulfonat.

Die weitere Umsetzung von **5** zum Aldehyd **3** ist in Schema 3 wiedergegeben. Schützen von **5** als *tert*-Butyldimethylsilylether und oxidative Spaltung der Doppelbindung lieferten den Aldehyd, der mit Magnesiumbromid reagierte. Der dabei erhaltene Alkohol wurde durch Swern-Oxidation in das Methylketon **12** überführt in einer Gesamtausbeute von 81%. Die Bildung eines Silylenolethers und



Schema 3. Synthese des pentacyclischen Aldehyds **3**. a) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 0°C , 95%; b) OsO_4 , NMO, *t*BuOH/ H_2O , RT; c) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, Benzol, RT; d) MeMgBr , THF, $-78 \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$, 91% über drei Stufen; e) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et₃N, CH_2Cl_2 , $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 94%; f) LDA, Me_3SiCl , THF, -78°C ; g) NBS, THF, 0°C ; h) CSA (kat.), MeOH, RT, 83% über drei Stufen; i) $\text{SO}_3 \cdot \text{Pyridin}$, Et₃N, DMSO, CH_2Cl_2 , 0°C ; j) SmI_2 (5 Äquiv.), THF, -78°C , dann Ac_2O , 4-DMAP, 0°C ; k) NaBH_4 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 0°C ; l) $\text{PhOC}(\text{S})\text{Cl}$, 4-DMAP, CH_3CN , RT, 66% über fünf Stufen; m) *n*Bu₃SnH (20 Äquiv.), Et₃B (kat.), Benzol, RT, 80%; n) *n*Bu₄NF, THF, RT; o) TBSPSCl, Imidazol, DMF, 0°C , 82% über zwei Stufen; p) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et₃N, CH_2Cl_2 , $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 94%; q) EtSH, TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C ; r) *n*Bu₄NF, THF, RT, 97% über zwei Stufen; s) $\text{SO}_3 \cdot \text{Pyridin}$, Et₃N, DMSO, CH_2Cl_2 , 0°C . TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, LDA = Lithiumdiisopropylamid, NBS = *N*-Bromsuccinimid, CSA = 10-Camphersulfonsäure, 4-DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin.

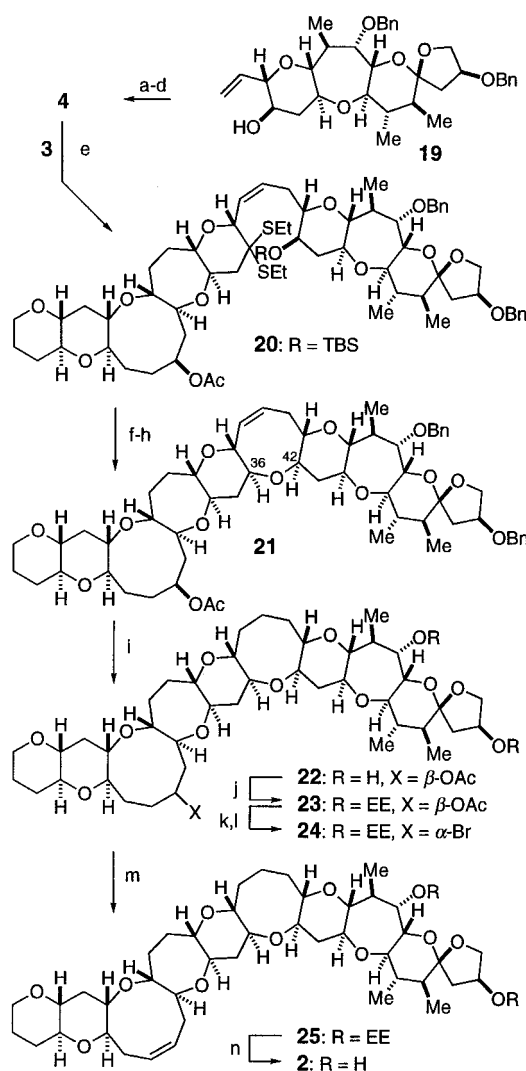
anschließende Umsetzung mit NBS und Desilylierung unter sauren Bedingungen führten zum Alkohol **13** in einer Ausbeute von 83% über drei Stufen. Es folgte die Oxidation von **13** mit $\text{SO}_3 \cdot \text{Pyridin}$ zum Aldehyd, der einer SmI_2 -vermittelten intramolekularen Reformatsky-Reaktion unter den kürzlich beschriebenen Bedingungen unterzogen wurde.^[5d]

Die Behandlung des Aldehyds mit 5 Äquiv. SmI_2 in THF bei -78°C und eine darauffolgende In-situ-Acetylierung lieferten in hoher Ausbeute das β -Acetoxyketon **14** als einziges Diastereomer,^[17] das sofort mit Natriumborhydrid reduziert wurde.^[18] Der dabei erhaltene Alkohol wurde anschließend in das Phenylthiocarbonat **15** überführt (66%

Gesamtausbeute bezogen auf **13**). Die anschließende radikalische Reduktion von **15** erwies sich allerdings als problematisch. Wurde die Reduktion mit $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ und AIBN unter Erwärmen (Benzol, 80°C) durchgeführt, so überwog die Bildung des unerwünschten C29-Isomers von **16**, vermutlich wegen einer transanularen Wasserstoffabspaltung. Schließlich erhielten wir ein optimales Ergebnis mit einem großen Überschuß an $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ in Gegenwart von Triethylboran^[19] bei Raumtemperatur und erreichten so eine Ausbeute von 80% des Acetats **16**. Die Entfernung der beiden Silylgruppen von **16** und das selektive erneute Schützen der primären Hydroxygruppe mit anschließender Oxidation der sekundären Hydroxygruppe lieferten das Keton **17** in einer Gesamtausbeute von 77%. Durch Thioketalisierung von **17** und Desilylierung erhielten wir den Alkohol **18** in einer Ausbeute von 97%. Dieser wurde zum gesuchten Aldehyd **3** oxidiert, der somit für die Kupplung mit **4** zur Verfügung stand.

Das Phosphoniumsalz **4** wurde in einer vierstufigen Sequenz von Standardreaktionen aus dem bereits beschriebenen JKLM-Ringfragment **19**^[5b, c] hergestellt (Schema 4). Die Wittig-Reaktion des aus **4** gebildeten Ylids mit dem Aldehyd **3** lieferte ausschließlich das (Z)-Olefin **20** in einer Ausbeute von 63%. Die Desilylierung von **20** und die anschließende AgOTf-induzierte Cyclisierung des gebildeten Hydroxydithioketals^[9] sowie eine radikalische Schwefelabspaltung^[9] lieferten das Tetrahydrooxocin **21** und damit das dekacyclische System.^[20] Bei der Hydrierung der Doppelbindung von **21** wurden auch die Benzylgruppen abgespalten, so daß man das Diol **22** erhielt. Wie Vorversuche ergaben, war es für die abschließende Einführung der (Z)-Doppelbindung im Oxonanring erforderlich, die sterisch stark gehinderte Hydroxygruppe an C47 zu schützen; dies geschah durch die Umwandlung von **22** in den Bis(ethoxyethyl)ether **23** (in quantitativer Ausbeute). Nach der Desacetylierung von **23** mit Diisobutylaluminiumhydrid wurde der erhaltene Alkohol mit Methansulfonsäureanhydrid in Gegenwart von Lithiumbromid und Hünig-Base zum Bromid **24** als einzigem Stereoisomer umgesetzt. Dieses reagierte mit Kalium-*tert*-Butoxid in DMSO^[21] zum gewünschten Hexahydrooxonin **25** in einer Ausbeute von 52% bezogen auf **23**. Schließlich wurde durch Entfernen der Ethoxyethylgruppen von **25** mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat die Zielverbindung **2**^[22] in quantitativer Ausbeute erhalten.

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale des Hexahydrooxoninrings von **2** waren bei Raumtemperatur extrem verbreitert; ähnliches wurde auch beim F-Ring von Ciguatoxin beschrieben. Wie die dynamischen NMR-Untersuchungen ergaben, liegt **2** ungefähr in einem 1:1-Gleichgewicht zweier Konformere des Hexahydrooxoninrings vor. Erste Untersuchungen zur Bindungsaffinität von **2** an VSSCs wurden mit einem Assay zur kompetitiven Hemmung durchgeführt.^[3b] Das synthetische **2** bewirkte keine Hemmung der Bindung von tritiummarkiertem Dihydrobrevetoxin B (PbTx-3) an Rattenhirn-Synaptosomen bei Konzentrationen im Mikromolbereich; oberhalb dieser Konzentration war der Assay aufgrund der geringen Löslichkeit in wäßrigem Medium nicht einsetzbar. Die Möglichkeit einer nichtkompetitiven Bindung wird gegenwärtig untersucht. Wie wir zeigen konnten, bietet die SmI_2 -vermittelte intramolekulare Reformatsky-Reaktion eine all-



Schema 4. Synthese des dekacyclischen Polyethers **2**. a) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 0°C , 87%; b) 9-BBN, THF, RT, dann H_2O_2 , NaHCO_3 , RT, 85%; c) I_2 , PPh_3 , Imidazol, Benzol, RT, 97%; d) PPh_3 , CH_3CN , 70°C , 97%; e) $n\text{BuLi}$, THF/HMPA, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 63%; f) $n\text{Bu}_4\text{NF}$, THF, RT, 90%; g) AgOTf, NaHCO_3 , 4-Å-Molekularsieb, Kieselgel, CH_3NO_2 , RT, 76% bezogen auf einen Umsatz von 70%; h) Ph_3SnH (10 Äquiv.), AIBN (kat.), Toluol, 110°C , 82%; i) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{AcOH}$, RT; j) Ethylvinylether, PPTS, CH_2Cl_2 , RT, 99% über zwei Stufen; k) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C ; l) Ms_2O , LiBr, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; m) $t\text{BuOK}$, DMSO, RT, 52% über drei Stufen; n) PPTS (kat.), MeOH, RT, quant. HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriämid, AIBN = 2,2'-Azobisisobutyronitril, PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat, EE = Ethoxyethyl, DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid, Ms_2O = Methansulfonsäureanhydrid.

gemeine und leistungsfähige Methode für den Aufbau des *trans*-anellierten Hexahydrooxoninringsystems der Ciguatoxine. Zur Zeit führen wir Untersuchungen zur Totalsynthese von Ciguatoxin und seinen einfacheren Analoga durch.

Eingegangen am 14. Oktober 1997 [Z11034]

Stichwörter: Ciguatoxin • Cyclisierungen • Naturstoffe • Polyether • Stereoselektive Synthese

[1] a) M. Murata, A.-M. Legrand, Y. Ishibashi, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8929–8931; b) M. Murata, A.-M. Legrand, Y. Ishibashi, M. Fukui, T. Yasumoto, *ibid.* **1990**, *112*, 4380–4386; c) R. J.

- Lewis, M. Sellin, M. A. Poli, R. S. Norton, J. K. MacLeod, M. M. Sheil, *Toxicon* **1991**, 29, 1115–1127; d) M. Murata, A.-M. Legrand, P. J. Scheuer, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 525–526; e) M. Satake, M. Murata, T. Yasumoto, *ibid.* **1993**, 34, 1975–1978; f) R. J. Lewis, R. S. Norton, I. M. Brereton, C. D. Eccles, *Toxicon* **1993**, 31, 637–643; g) T. Yasumoto, M. Murata, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1897–1909; h) P. J. Scheuer, *Tetrahedron* **1994**, 50, 3–18; i) M. Satake, Y. Ishibashi, A.-M. Legrand, T. Yasumoto, *Biosci. Biochem. Biotech.* **1996**, 60, 2103–2105.
- [2] Die absolute Konfiguration von Ciguatoxin entspricht der von Struktur **1**: H. Oguri, S. Hishiyama, O. Sato, T. Oishi, M. Hiram, M. Murata, T. Yasumoto, N. Harada, *Tetrahedron* **1997**, 53, 3057–3072; b) M. Satake, A. Morohashi, H. Oguri, T. Oishi, M. Hiram, N. Harada, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11325–11326.
- [3] a) J.-N. Bidard, H. P. M. Vijverberg, C. Frelin, E. Chungue, A.-M. Legrand, R. Bagnis, M. Lazdunski, *J. Biol. Chem.* **1984**, 259, 8353–8357; b) A. Lambet, J. N. Bidard, M. Lazdunski, *FEBS Lett.* **1987**, 219, 355–359.
- [4] a) E. Alvarez, M. T. Díaz, L. Hanxing, J. D. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1437–1438; b) S. Hosokawa, M. Isobe, *Synlett* **1995**, 1179–1180; c) H. Oguri, S. Hishiyama, T. Oishi, M. Hiram, *ibid.* **1995**, 1252–1254; d) T. Oka, K. Fujiwara, A. Murai, *Tetrahedron* **1996**, 52, 12091–12110; e) T. Oishi, M. Shoji, K. Maeda, N. Kumahara, M. Hiram, *Synlett* **1996**, 1165–1167; f) E. Alvarez, M. Delgado, M. T. Díaz, L. Hanxing, R. Pérez, J. D. Martín, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2865–2868; g) M. Isobe, S. Hosokawa, K. Kira, *Chem. Lett.* **1996**, 473–474; h) H. Atsuta, K. Fujiwara, A. Murai, *Synlett* **1997**, 307–309; i) T. Oishi, K. Maeda, M. Hiram, *Chem. Commun.* **1997**, 1289–1290; j) T. Oishi, M. Shoji, N. Kumahara, M. Hiram, *Chem. Lett.* **1997**, 845–846; k) T. Oka, K. Fujiwara, A. Murai, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8053–8056.
- [5] a) M. Sasaki, A. Hasegawa, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8489–8492; b) M. Sasaki, M. Inoue, K. Tachibana, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 715–717; c) M. Sasaki, M. Inoue, M. Murata, K. Tachibana in *Proceedings of the International Symposium on Ciguatera and Marine Natural Products* (Hrsg.: Y. Hokama, P. J. Scheuer, T. Yasumoto), Asian-Pacific Research Foundation, Honolulu, **1995**, S. 229–237; d) M. Inoue, M. Sasaki, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1611–1614.
- [6] Neuere Übersichten: a) E. Alvarez, M.-L. Cadenas, R. Pérez, J. L. Ravelo, J. D. Martín, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1953–1980; b) Y. Mori, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 849–852.
- [7] Vor kurzem wurde eine neue Synthesemethode für den Aufbau des neungliedrigen Etherrings und ihre Anwendung auf die Synthese des EFGH-Ringgerüsts von Brevetoxin A beschrieben: K. C. Nicolaou, Z. Yang, M. Ouellette, G.-Q. Shi, P. Gärtner, J. L. Gunzner, K. A. Agrios, R. Huber, R. Chadha, D. H. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8105–8106.
- [8] Die Numerierung der Kohlenstoffatome entspricht bei allen in diesem Beitrag genannten Verbindungen der von Ciguatoxin.
- [9] K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, C. A. Veale, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5321–5330.
- [10] Die Verbindung **8** wurde aus dem bekannten 3-(2',4',6'-Tri-O-benzyl-3'-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-1-propanol durch die folgende siebenstufige Reaktionssequenz hergestellt (W. Zheng, J. A. DeMattei, J.-P. Wu, J. J.-W. Duran, L. R. Cook, H. Oinuma, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7946–7968): a) Ac_2O , 4-DMAP, Et_3N , CH_2Cl_2 , RT; b) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, EtOAc/MeOH , RT; c) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, PPTS (kat.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$, RT, 98 % über drei Stufen; d) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$, $[\text{Pd}_2(\text{dibenzylidenacetone})_3] \cdot \text{CHCl}_3$, 1,4-Bis(diphenylphosphanyl)butan, THF, 65 °C; e) CSA (kat.), MeOH, RT; f) $t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$, Imidazol, DMF, 60 °C; g) NaOMe, MeOH, RT, 69 % über vier Stufen.
- [11] a) Y. Yamamoto, J. Yamada, I. Kadota, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7069–7072; b) V. Gevorgyan, I. Kadota, Y. Yamamoto, *ibid.* **1993**, 34, 1313–1316; c) I. Kadota, Y. Yamamoto, *Main Group Met. Chem.* **1994**, 17, 269–289.
- [12] S. Fukuzawa, T. Tsuchimoto, T. Hotaka, T. Hiyama, *Synlett* **1995**, 1077–1078.
- [13] Die Verwendung von 10-Campfersulfonsäure als saurem Katalysator bei dieser Acetalisierung führte zu einem 1:1-Gemisch der Acetale **10**.
- [14] Bei Verwendung von Chlortrimethylsilan als Silylierungsmittel wurde ein signifikanter Anteil (Ausbeute 10–20 %) des α -Alkoxyallylsilans als Nebenprodukt gebildet.
- [15] I. Kadota, V. Gevorgyan, J. Yamada, Y. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 823–824.
- [16] Mit dem entsprechenden γ -Alkoxyallyltrimethylsilan lieferte die Cyclisierung des β -H-Isomers das gewünschte (23*S*,24*R*)-**5** in 42 % Ausbeute als Hauptprodukt neben seinem (23*R*,24*R*)-Diastereomer (30 %); die Cyclisierung des α -H-Isomers lieferte **5** dagegen nur in einer Ausbeute von 29 % neben drei anderen Stereoisomeren für C23 und C24 in 28, 27 und 13 % Ausbeute.
- [17] Die Konfiguration an C27 von **14** wurde auf der Grundlage von starken NOEs zwischen 24-H/27-H und 27-H/29-H zugeordnet. Die *syn*-Beziehung zwischen 23-H und 30-H wurde durch das NOE-Experiment ebenfalls bestätigt.
- [18] Während der Chromatographie des β -Acetoxyketons **14** an Kieselgel fand eine partielle β -Eliminierung zum α,β -ungesättigten Keton statt.
- [19] K. Nozaki, K. Oshima, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 2578–2583.
- [20] Die *syn*-Beziehung zwischen 36-H und 42-H von **21** wurde durch NOE-Experimente eindeutig nachgewiesen.
- [21] R. A. Bartsch, T. A. Shelley, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2911–2912.
- [22] Ausgewählte spektroskopische Daten von **2**: IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3446, 2929, 2863, 1455, 1375, 1338, 1280, 1080, 939 cm^{-1} ; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.74–5.61 (br., 2H; 26-H, 27-H), 4.48 (m, 1H; 54-H), 3.86 (dd, J = 10.1, 4.3 Hz, 1H; 55-H), 3.85 (m, 1H; 17-H), 3.77 (d, J = 10.1 Hz, 1H; 55-H), 3.67 (dd, J = 3.7, 1.5 Hz, 1H; 47-H), 3.66 (m, 1H; 44-H), 3.61 (dd, J = 9.8, 1.5 Hz, 1H; 48-H), 3.55 (br., 1H; 29-H), 3.43 (m, 1H; 30-H), 3.31 (m, 1H; 17-H), 3.22 (dd, J = 9.8, 9.8 Hz, 1H; 49-H), 3.19–3.13 (m, 3H; 34-H, 36-H, 42-H), 3.07 (m, 2H; 23-H, 24-H), 3.01 (m, 1H; 37-H), 2.94–2.89 (m, 4H; 20-H, 21-H, 33-H, 41-H), 2.83 (dd, J = 10.1, 5.2 Hz, 1H; 45-H), 2.80–2.56 (br., 2H; 25-H, 28-H), 2.34–1.35 (m, 27H; 18-H₂, 19-H₂, 22-H₂, 25-H, 28-H, 31-H₂, 32-H₂, 35-H₂, 38-H₂, 39-H₂, 40-H₂, 43-H₂, 46-H, 50-H, 51-H, 53-H₂), 1.11 (d, J = 7.6 Hz, 3H; 46-Me), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H; 50-Me), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 3H; 51-Me); HR-MS (Fast atom bombardment): ber. für $\text{C}_{42}\text{H}_{64}\text{O}_{12}\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 783.4295, gef.: 783.4285.

Totalsynthese von Terpenin, einem hochwirksamen Immunglobulin-E-Suppressivum**

Kenji Kawada,* Akinori Arimura, Tatsuo Tsuru, Masahiro Fuji, Tadafumi Komurasaki, Shuji Yonezawa, Akira Kugimiya, Nobuhiro Haga, Susumu Mitsumori, Masanao Inagaki, Takuji Nakatani, Yoshinori Tamura, Shozo Takechi, Teruhiko Taishi, Junji Kishino und Mitsuaki Ohtani*

Immunglobulin-E(IgE)-Antikörper spielen eine zentrale Rolle bei allergischen Reaktionen, wie atopische Dermatitis, Bronchialasthma, Heuschnupfen, allergische Konjunktivitis und Anaphylaxie. Der Kontakt von IgEs, die an Mastzellen und/oder an basophile Granulozyten gebunden sind, mit Antigenen verursacht diese Reaktionen.^[1] Ein effektives, oral wirksames IgE-Suppressivum wäre somit bei derartigen Krankheiten von therapeutischem Wert. FK506 und Cyclo-

[*] Dr. K. Kawada, Dr. M. Ohtani, Dr. A. Arimura, Dr. T. Tsuru, Dr. M. Fuji, T. Komurasaki, S. Yonezawa, A. Kugimiya, Dr. N. Haga, S. Mitsumori, M. Inagaki, Dr. T. Nakatani, Y. Tamura, Dr. S. Takechi, T. Taishi, Dr. J. Kishino
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.
Fukushima-ku, Osaka 553 (Japan)
Fax: (+81) 6-458-0987

[**] Wir danken Dr. H. Arita für seine Unterstützung und wertvollen Ratschläge, Dr. R. Suzuki für die biologischen Diskussionen und Dr. T. Konoike für die Herstellung in größerem Maßstab.