

- 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- $\beta$ -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)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , 4-DMAP,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT; b)  $\text{H}_2$ , Pd(OH)<sub>2</sub>/C, EtOAc/MeOH, RT; c)  $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$ , PPTS (kat.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /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  $\alpha$ -Alkoxyallylsilans als Nebenprodukt gebildet.
- [15] I. Kadota, V. Gevorgyan, J. Yamada, Y. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 823–824.
- [16] Mit dem entsprechenden  $\gamma$ -Alkoxyallyltrimethylsilan lieferte die Cyclisierung des  $\beta$ -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  $\alpha$ -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  $\beta$ -Acetoxyketons **14** an Kieselgel fand eine partielle  $\beta$ -Eliminierung zum  $\alpha,\beta$ -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  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 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-H<sub>2</sub>, 19-H<sub>2</sub>, 22-H<sub>2</sub>, 25-H, 28-H, 31-H<sub>2</sub>, 32-H<sub>2</sub>, 35-H<sub>2</sub>, 38-H<sub>2</sub>, 39-H<sub>2</sub>, 40-H<sub>2</sub>, 43-H<sub>2</sub>, 46-H, 50-H, 51-H, 53-H<sub>2</sub>), 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.<sup>[1]</sup> Ein effektives, oral wirksames IgE-Suppressivum wäre somit bei derartigen Krankheiten von therapeutischem Wert. FK506 und Cyclo-

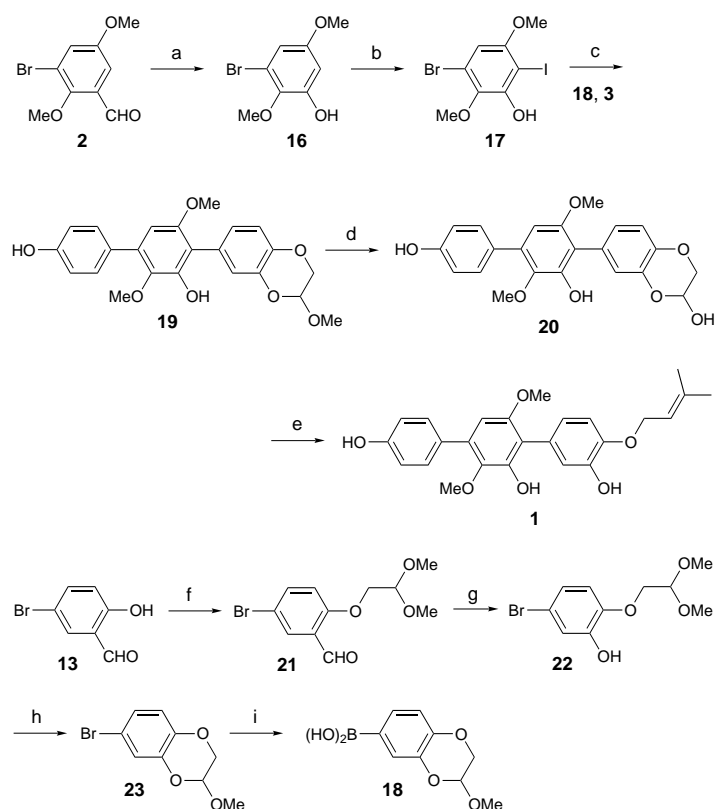
[\*] Dr. K. Kawada, Dr. M. Ohtani, Dr. A. Arimura, Dr. T. Tsuru, Dr. M. Fuji, T. Komurasaki, S. Yonezawa, A. Kugimiya, Dr. N. Haga, S. Mitsumori, M. Inagaki, Dr. T. Nakatani, Y. Tamura, Dr. S. Takechi, T. Taishi, Dr. J. Kishino  
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.  
Fukushima-ku, Osaka 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.



wurde die Prenylgruppe in der gewünschten Position der Terphenylverbindung **11** durch Reaktion mit Prenylbromid eingeführt ( $\rightarrow$ **12**). Durch Abspalten der Mesylgruppen mit Kaliumhydroxid schlossen wir die Totalsynthese von Terpenin **1** ab. Die synthetisch hergestellte Verbindung war mit dem Naturstoff aus *Aspergillus candidus* identisch, was auch für die biologischen Aktivität galt. Der Vorteil dieser Synthese ist, daß sie sich zur Produktion im großen Maßstab eignet. Die Gesamtausbeute ausgehend von **2** betrug 40 %. Wegen der hohen Ausbeuten in allen Stufen waren keine chromatographischen Reinigungsschritte nötig, d.h. alle Produkte wurden durch einfache Kristallisation rein erhalten.

In der zweiten Totalsynthese (Schema 2) planten wir, in einer Eintopf-Reaktion zwei Suzuki-Kupplungen nacheinander durchzuführen. Damit diese regioselektiv ablaufen,



Schema 2. Zweite Synthese von Terpenin **1**. a) MCPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gefolgt von 1N KOH, MeOH (81 %); b)  $\text{I}_2$ ,  $t\text{BuNH}_2$ , Toluol (92 %); c)  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ , 2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , DME, EtOH gefolgt von  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  (70 %); d)  $p\text{-TsOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , Aceton (83 %); e)  $[\text{Ph}_3\text{PCHMe}_2]\text{I}$ ,  $n\text{BuLi}$ , THF (87 %); f) 2-Brom-1,1-dimethoxyethan,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF (92 %); g) MCPBA, EtOAc gefolgt von 1N NaOH; h)  $p\text{-TsOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH (70 % für die Stufen g und h); i)  $n\text{BuLi}$ ,  $\text{B}(\text{O}i\text{Pr})_3$ , THF gefolgt von  $\text{H}_2\text{O}$  (60 %). dba = 1,3-Dibenzyliden-aceton.

mußte in der *para*-Position der Ausgangsverbindung, des Brombenzaldehyds **2**, eine von Brom verschiedene Funktionalität eingeführt werden. Da die Iodierung von **2** nicht selektiv verlief, wurde der Aldehyd in das Phenol **16** überführt. Die Umsetzung von **16** mit Iod in Gegenwart von *tert*-Butylamin lieferte in einer regioselektiven Iodierung das gewünschte Iodid **17** in 92 % Ausbeute.<sup>[12]</sup> Obwohl das Iodat in **17** an einer sterisch stärker gehinderten Position

lokalisiert ist als das Bromatom, reagierte die Boronsäure **18**, die aus **13** hergestellt wurde, unter Katalyse durch  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$  bevorzugt an der Iod-substituierten Position. Mit  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  als Katalysator verlief diese Suzuki-Reaktion eher schleppend. Ohne Isolierung der Biphenylverbindung gaben wir dann die Boronsäure **3** und  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  zu und erhielten die erwartete Terphenylverbindung **19** in einer Eintopfreaktion in 70 % Ausbeute. Hydrolyse des geschützten Hemiacetals in **19** mit *para*-Toluolsulfonsäure in wäßrigem Aceton und Wittig-Reaktion von **20** mit einem Überschuß *iso*-Propyltriphenylphosphoniumiodid ergab Terpenin **1** in 87 % Ausbeute. Da diese zweite Synthese keine Schutzgruppenstrategie für die Hydroxygruppen erfordert, ist die Zahl der Syntheseschritte in dieser Sequenz gering, so daß **1** auch hier effizient hergestellt werden kann.

Wir haben zwei einfach durchführbare Synthesen von Terpenin **1**, einem potenten IgE-Antikörper-Suppressivum, entwickelt. Ausreichende Mengen dieses wichtigen Naturstoffes sollten nun zugänglich sein und sowohl bei der Entwicklung eines neuen Typs antiallergischer Medikamente als auch bei der Aufklärung des Wirkmechanismus helfen.

Eingegangen am 8. Dezember 1997 [Z11235]

**Stichwörter:** Immunsuppressiva • Kreuzkupplungen • Naturstoffe • Terpenin • Totalsynthesen

- [1] Allgemeiner Übersichtsartikel: M. Plant, E. M. Zimmerman in *Fundamental Immunology* (Hrsg.: W. E. Pawl), 3. Aufl., Raven, New York, **1993**, S. 1399–1425.
- [2] H. Nagai, H. Hiyama, A. Matsuo, Y. Ueda, N. Inagaki, K. Kawada, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, 283, 321–327.
- [3] Obwohl Splatast kürzlich in Japan als antiallergisches Medikament mit einem suppressiven Effekt auf die IgE-Produktion zugelassen wurde, ist die Ursache seiner medizinischen Wirkung unklar.
- [4] Fermentation, Isolierung und Strukturbestimmung: T. Kamiguchi, R. Sakazaki, K. Nagashima, Y. Kawamura, Y. Yasuda, K. Matsushima, H. Tani, Y. Takahashi, K. Ishii, R. Suzuki, K. Koizumi, H. Nakai, Y. Ikenishi, Y. Terui, *J. Antibiot.*, eingereicht.
- [5] Übersichtsartikel: N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483.
- [6] L. Rubenstein, *J. Chem. Soc.* **1925**, 1998–2004.
- [7] Palladium-katalysierte Hydrogenolyse allylischer Verbindungen: J. Tsuji, T. Mandai, *Synthesis* **1996**, 1–24.
- [8] Etwa 50 % der Prenylgruppe von Terpenin wurden bei der Behandlung mit 3 % Trifluoressigsäure in MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  über 1 h bei 25 °C gespalten.
- [9] A. W. Oxford, J. W. Clitherow (Glaxo), GB-B 2276162 A, **1994** [*Chem. Abstr.* **1994**, 121, 300771z].
- [10] Von einer ähnlichen Reaktion wurde kürzlich berichtet: N. S. Wilson, B. A. Keay, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 153–156.
- [11] Synthese von **14**: a) U. Schmidt, R. Meyer, V. Leitenberger, H. Griesser, A. Lieberknecht, *Synthesis* **1992**, 1025–1030; b) K. Suzuki, N. Satake, A. Sugiura, T. Fujii (Kanto Kagaku), JP-B 5-213930, **1993** [*Chem. Abstr.* **1994**, 120, 134493t].
- [12] Für die verwandte *ortho*-Bromierung von Phenolen siehe: a) D. E. Pearson, R. D. Wysong, C. V. Breder, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 2358–2360; b) S. Fujisaki, H. Eguchi, A. Omura, A. Okamoto, A. Nishida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 1576–1579.