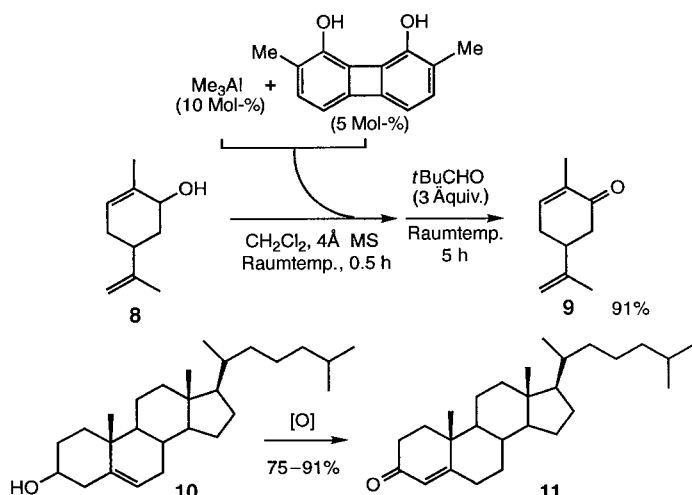


tropfenweise zugegeben. Nach 30 min Rühren wurde *i*PrOH (92 μ L, 1.2 mmol) zugegeben, es wurde weitere 30 min gerührt. Das Gemisch



Schema 4. Katalytische Oppenauer-Oxidation von sekundären Alkoholen mit dem Aluminium-Katalysator/Pivalaldehyd-System.

wurde dann mit einer CH_2Cl_2 -Lösung von 4-Phenylcyclohexanon (174 mg, 1.0 mmol) umgesetzt, anschließend wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 1N HCl beendet und das Gemisch mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Reinigung des zurückbleibenden Öls durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan) erhielt man ein *cis/trans*-Gemisch von 4-Phenyl-1-cyclohexanol (159 mg, 0.91 mmol, 91 % Ausbeute; *cis:trans* = 23:77).

Eingegangen am 31. März 1998 [Z11667]

Stichwörter: Aluminium • Asymmetrische Synthesen • Homogene Katalyse • Oxidationen • Reduktionen

- [1] H. Meerwein, R. Schmidt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1925**, 444, 221.
- [2] a) A. Verley, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, 37, 537; b) A. Verley, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, 37, 1871; c) A. Verley, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1927**, 41, 788.
- [3] W. Ponndorf, *Angew. Chem.* **1926**, 39, 138.
- [4] Übersichten: a) A. L. Wilds, *Org. React.* **1944**, 2, 178; b) R. M. Kellogg in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 8 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 88.
- [5] C. De Graauw, J. Peters, H. Van Bakkum, J. Huskens, *Synthesis* **1994**, 1007.
- [6] W. Tischtschenko, *Chem. Zentralbl.* **1906**, 77, 1309.
- [7] a) H. Kagan, J. Namy, *Tetrahedron* **1986**, 42, 6573; b) J. Huskens, C. De Graauw, J. Peters, H. Van Bakkum, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1994**, 1007.
- [8] D. Barbry, S. Torchy, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2959.
- [9] a) K. G. Akamanchi, N. R. Varalakshmy, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3571; b) K. G. Akamanchi, N. R. Varalakshmy, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5085; c) K. G. Akamanchi, N. R. Varalakshmy, B. A. Chaudhari, *Synlett* **1997**, 371.
- [10] a) T. Ooi, M. Takahashi, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11307; b) T. Ooi, E. Tayama, M. Takahashi, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7403; c) T. Ooi, A. Saito, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.*, im Druck.
- [11] Bei Raumtemperatur fand die Reduktion von Benzaldehyd mit $\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$ (1 Äquiv.) in 2-Propanol nicht statt.
- [12] Unser System zieht sicherlich einen Vorteil aus der geringeren Empfindlichkeit sowohl von Aceton als auch von Acetophenon gegenüber der MPV-Reduktion mit den Reduktionsprodukten als

Hydridquelle. So lieferte der Versuch der Reaktion von Aceton mit 4-Phenylcyclohexanol (1 Äquiv.) in Gegenwart von **1** (5 Mol-%) in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur nach 1 h 4-Phenylcyclohexanon in nur 8 % Ausbeute.

- [13] J. D. Morrison, H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, American Chemical Society, Washington, DC, **1976**, S. 160. Evans et al. berichteten über die erste katalytische und hochenantioselektive MPV-Reduktion mit einem chiralen Sm-Komplex: D. A. Evans, S. G. Nelson, M. R. Gagne, A. R. Muci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9800.
- [14] Der Enantiomerenüberschuss von **7** wurde durch Vergleich der optischen Aktivität der Probe mit der von kommerziell erhältlichem **7** (98 % *ee*) bestimmt. Bei der Reaktion mit (*R*)-(+)-*sec*-o-Bromphenethylalkohol wurde der *ee*-Wert nach Umsetzung zum entsprechenden Styroloxid bestimmt (H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Tetrahedron* **1992**, 48, 10515).
- [15] Leider war die asymmetrische MPV-Reduktion von Dialkylketonen in bezug auf Reaktivität und Selektivität unbefriedigend. So lieferte z. B. die Reaktion von 2-Undecanon unter ähnlichen Bedingungen mit (*R*)-(+)-*sec*-o-Bromphenethylalkohol 2-Undecanol mit 11 % Ausbeute und < 25 % *ee*.
- [16] R. V. Oppenauer, *Recl. Trav. Chim.* **1937**, 56, 137.
- [17] Für eine Modifizierung siehe: K. G. Akamanchi, B. A. Chaudhari, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6925.
- [18] Kommerziell erhältliches Cholesterin wurde entsprechend Literaturangaben zusätzlich getrocknet: J. F. Eastham, R. Teranishi, *Org. Synth. Coll. Vol.* **1963**, 4, 192.

Asymmetrische Synthese von Bryostatin 2**

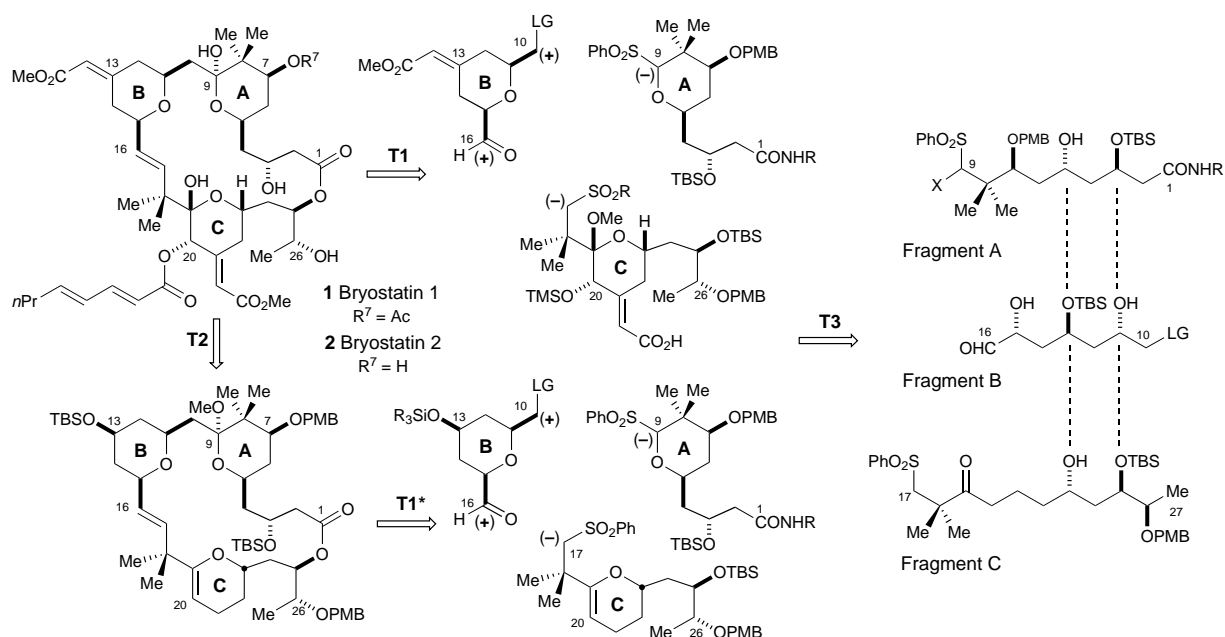
David A. Evans,* Percy H. Carter, Erick M. Carreira, André B. Charette, Joëlle A. Prunet und Mark Lautens

Pettit et al. isolierten und charakterisierten 1982 den biologisch aktiven marinen Makrocyclus Bryostatin **1**, der zur klinischen Behandlung verschiedener Krebsarten^[1] potentiell geeignet ist.^[2] Danach wurden siebzehn weitere Bryostatin-Derivate von Pettit et al. beschrieben, die sich wie **2** hauptsächlich in den Substituenten an C7 und C20 von **1** unterscheiden.^[3] Wegen der biologischen und medizinischen Bedeutung von Bryostatin **1** wurden große Anstrengungen unternommen, diese Verbindungen zu synthetisieren,^[4] was zur Totalsynthese von Bryostatin **7** (OAc an C7 und C20) führte.^[5] Wir berichten hier über die erste Totalsynthese von Bryostatin **2** über den in Schema 1 gezeigten Syntheseweg.^[6]

Die dargestellte Retrosynthese enthält eine Retromakrolactonisierung, -olefinierung und -sulfonalkylierung, was zu den etwa gleich großen Fragmenten **A**–**C** führt (Schema 1, T1). Während jede der gezeigten Untereinheiten synthetisiert werden konnte, war die Kupplung mit dem Sulfon wegen unerwünschter Protonenübertragungen nicht mit den Methoxycarbonylmethylidenresten an C13 und C21 vereinbar.

[*] Prof. D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, A. B. Charette, J. A. Prunet, M. Lautens
Department of Chemistry & Chemical Biology, Harvard University
Cambridge, MA 02138 (USA)
Fax: (+1) 617-495-1460
E-mail: evans@chemistry.harvard.edu

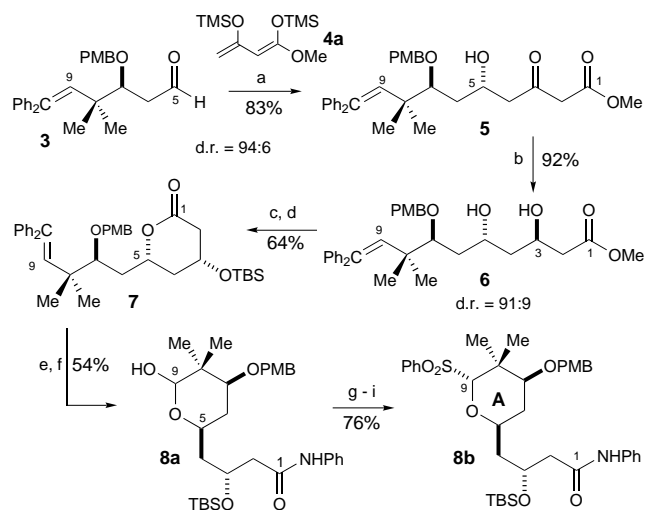
[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (NIH) gefördert. Wir bedanken uns für das Bereitstellen von NMR-Spektrometern durch die National Science Foundation (NSF) (CHE 88-14019) und im Rahmen des NIH BRS Shared Instrumentation Grant Program (Nr. 1-S10-RR04870).



Schema 1. Retrosynthese von Bryostatin 1 und 2. Siehe Lit. [7] für Abkürzungen.

Daher modifizierten wir den Synthesepfad, um die α,β -ungesättigten Estergruppen später einzuführen (T2 \rightarrow T1*). Sowohl die vollständig als auch die einfacher substituierten Ringe A–C leiten sich vom gleichen Satz acyclischer Vorstufen ab, die jeweils eine *anti*-1,3-Dioleinheit enthalten (T3). Deren Synthese ist durch aufeinanderfolgende Aldol-Additionen und Reduktionen möglich.

Ausgangsverbinding unserer Synthese des A-Ring-Synthons (C1–C9) war der β -Alkoxyaldehyd **3** (Schema 2), der in > 98 % *ee* über ein chirales Imidenolat erhältlich ist.^[8] Die Addition des Bis(trimethylsilyl)dienolethers **4a**^[9] an **3** verlief nur mit dem Alkoxytitanat $\text{TiCl}_2(\text{OiPr})_2$ als Lewis-Säure in hoher 1,3-*anti*-Diastereoselektivität (Diastereomerenverhältnis (d.r.) = 94:6).

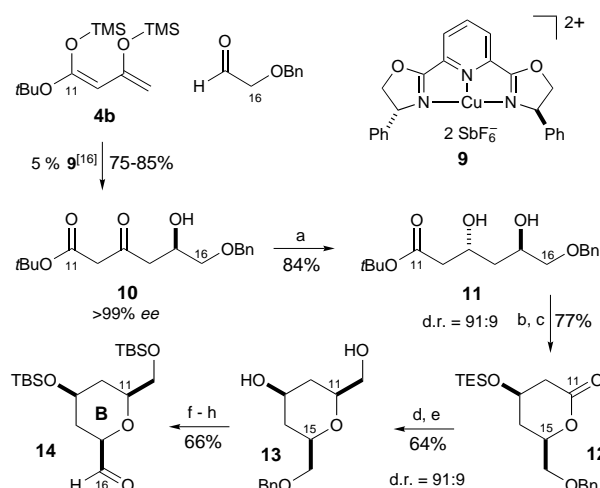


Schema 2. Synthese des A-Ring-Synthons **8b** (C1–C9). a) $\text{TiCl}_2(\text{OiPr})_2$, PhCH_3 , -78°C ; dann **4**, -78°C ; b) $\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$, AcOH/MeCN , -35°C ; c) PPTS , C_6H_6 , 80°C ; d) TBSOTf , 2,6-Lut, CH_2Cl_2 , -10°C ; e) Me_3Al , $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{NPh}$, CH_2Cl_2 , 30°C ; dann **7**, 0°C ; f) O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10/1), -78°C ; dann Me_2S ; g) Ac_2O , Pyr ; h) PhSTMS , ZnI_2 , $n\text{Bu}_4\text{NI}$, CH_2Cl_2 ; i) $m\text{CPBA}$, NaHCO_3 , EtOAc . Siehe Lit. [7] für Abkürzungen.

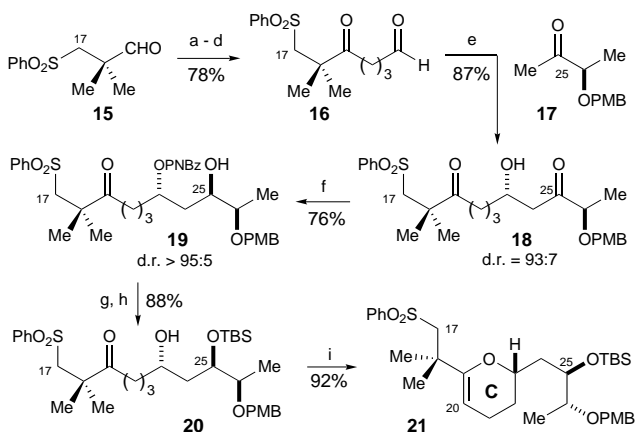
nis (d.r.) = 94:6).^[10] Die durch die Hydroxygruppe dirigierte 1,3-*anti*-Reduktion^[11] lieferte das Diol **6**, das durch Cyclisierung und Monosilylierung in das diastereomerenreine Lacton **7** überführt wurde. Dessen Transamidierung^[12] ergab ein offenkettiges Anilid, das nach oxidativer Spaltung der Doppelbindung zum Lactol **8a** cyclisiert wurde.^[13] Durch Acylierung, Thiol-Substitution^[14] und Thiol-Oxidation wurde **8a** ($\alpha:\beta = 1:1$) schließlich in das analysenreine α -Sulfon **8b** überführt (76 % Ausbeute über drei Stufen).^[15] In **8b** wurde die Carboxygruppe als Amid funktionalisiert, um die für die Kupplung der Ringe A und B notwendige Metallierung des C9-Sulfons nicht zu behindern.

Die Synthese des B-Ring-Synthons (C10–C16) begann mit der enantioselektiven Aldol-Addition des Silylenolethers **4b** an α -Benzyloxyacetaldehyd (\rightarrow **10**, 75–85 %, > 99 % *ee*, Schema 3).^[16] Als Katalysator diente der Kupferkomplex **9** (5 Mol-%). Über eine durch die Hydroxygruppe dirigierte Reduktion^[11] erhielten wir danach das *anti*-Diol **11** in guter Ausbeute.^[17] Dieses wurde in das entsprechende Lacton überführt, geschützt (\rightarrow **12**) und durch Umsetzung mit *p*-Methoxybenzylloxymethylolithium^[18] homologisiert. Die Reduktion ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, Et_3SiH)^[19] des erhaltenen Lactols lieferte das entschützte β -C-Glycosid **13** in guter Ausbeute und Diastereoselektivität. Silylierung der freien Hydroxygruppen, Hydrogenolyse des Benzylethers und Swern-Oxidation ergaben schließlich das gewünschte Synthon **14**.

Der erste Schritt in der Synthese des C-Ring-Synthons (C17–C27) war die Homologisierung des Aldehyds **15** (Schema 4).^[20] Hierzu wurde Pent-1-en-5-ylmagnesiumbromid addiert und eine Swern-Oxidation, eine Osmium-vermittelte Dihydroxylierung sowie eine Periodatspaltung durchgeführt (\rightarrow **16**, 78 % Gesamtausbeute). Die Aldol-Reaktion des Oxalaldehyds **16** mit dem Keton **17**^[21] verlief unter zahlreichen Enolisierungsbedingungen nur mit mäßiger Diastereoselektivität.^[22] Wir verwendeten daher chirale Bor-enolate und fanden, daß die Aldol-Addition mit dem von



Scheme 3. Synthese des B-Ring-Synthons **14** (C10–C16). a) $\text{Me}_4\text{N-HB}(\text{OAc})_3$, AcOH/MeCN , -35°C ; b) $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2 ; c) TESCl , Im , CH_2Cl_2 , 0°C ; d) PMBCH_2Li , THF , $-78 \rightarrow -50^\circ\text{C}$; e) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, Et_3SiH , CH_2Cl_2 , -20°C ; f) TBSCl , Im , DMAP (kat.), CH_2Cl_2 ; g) H_2 (1 atm), 10% Pd/C , AcOH , EtOAc ; h) $(\text{COCl})_2$, DMSO , NEt_3 , CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow -50^\circ\text{C}$. Siehe Lit. [7] für Abkürzungen.

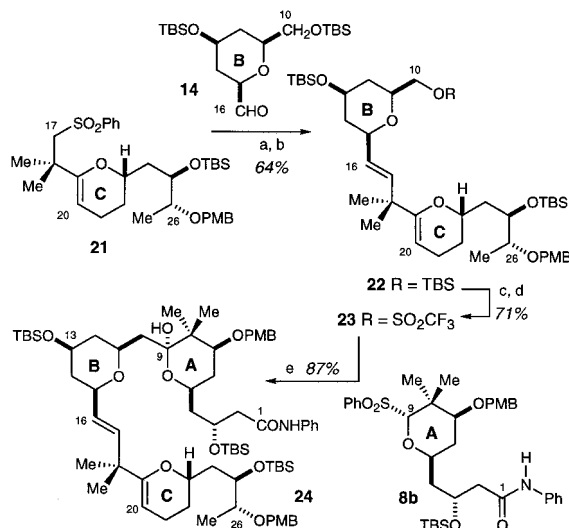


Scheme 4. Synthese des C-Ring-Synthons **21** (C17–C27). a) $\text{BrMg}(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1/1), $0 \rightarrow -23^\circ\text{C}$; b) $(\text{COCl})_2$, DMSO , NEt_3 , CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow -50^\circ\text{C}$; c) $\text{K}_2\text{OsO}_4(\text{OH})_2$ (2 Mol-%), Chinucidin (2 Mol-%), $[\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6]$, K_2CO_3 , $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1); d) NaIO_4 , NaHCO_3 , $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (2/2/1); e) **17**, $(-)\text{-DIPCl}$, NEt_3 , CH_2Cl_2 , -78°C ; dann **16**, -70°C ; f) SmI_2 (20 Mol-%), $p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CHO}$, THF , 0°C ; g) TBSOTf , 2,6-Lut, CH_2Cl_2 , -15°C ; h) LiOH , $\text{THF}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2/2/1); i) CSA (5 Mol-%), C_6H_6 , 80°C . Siehe Lit. [7] für Abkürzungen.

Paterson und Brown^[23] beschrieben Isopropinylborenolat das gewünschte Produkt in guter Ausbeute und Diastereoselektivität gibt. Die folgende Samarium-vermittelte Tischschenko-Reduktion^[24] lieferte das *p*-Nitrobenzoat **19**, das in zwei Schritten in den Alkohol **20** umgewandelt wurde. Dessen säurekatalysierte Cyclisierung und Dehydratisierung (CSA , C_6H_6 , 80°C) lieferte das gewünschte Dihydropyran **21** in 92% Ausbeute.

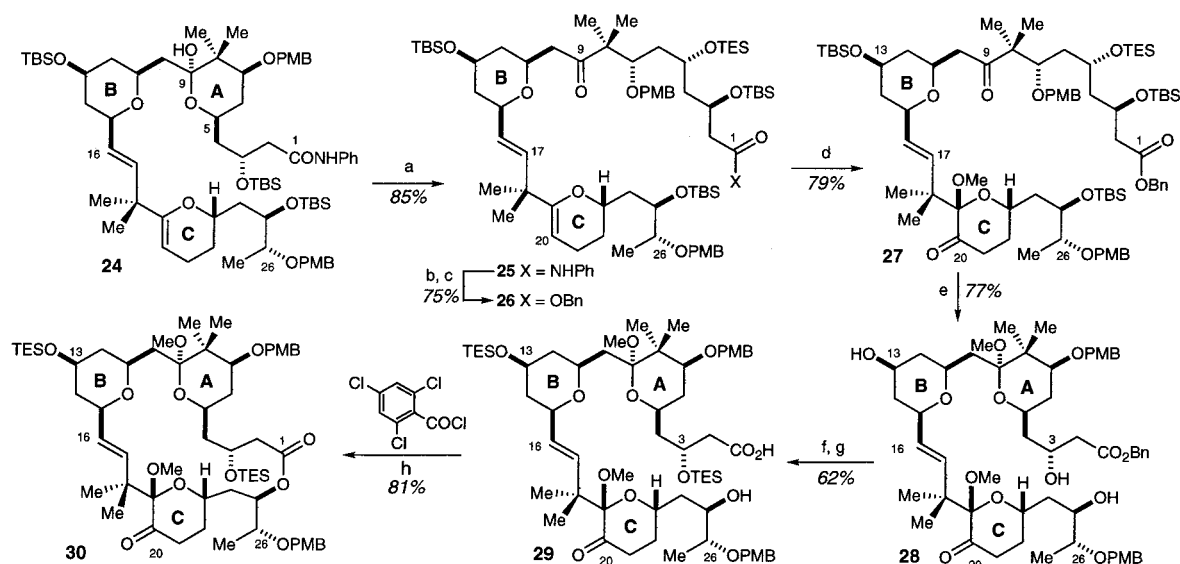
Testexperimente für die optimale Reihenfolge der Fragmentkupplungen legten als Kupplungssequenz **C** \rightarrow **CB** \rightarrow **CBA** nahe. Wir metallierten daher zunächst das C-Ring-Sulfon **21** und setzten es in einer modifizierten Julia-Olefinierung^[25] mit einem Äquivalent des Aldehyds **14** über die Hydroxysulfonverbindung zum *trans*-Olefin **22** um (64%, *E*:*Z* > 95:5,

Schema 5). Die selektive Abspaltung der TBS-Gruppe von der geschützten primären Alkoholfunktion (TBAF, -15°C), gefolgt von der Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (gepuffert), ergab das instabile Triflat **23**, das nach der Reinigung sofort mit bimetalliertem **8b** (THF/HMPT , -78°C) in guter Ausbeute (87%) gekuppelt wurde.^[26]



Scheme 5. Fragmentkupplung. a) 1. $n\text{BuLi}$, THF , -78°C ; dann **14**, $-78 \rightarrow -50^\circ\text{C}$; 2. Ac_2O , DMAP , CH_2Cl_2 ; b) Mg , HgCl_2 (20 Mol-%), EtOH ; c) TBAF, THF , -15°C ; d) TiF_2O , 2,6-Lut, CH_2Cl_2 , -10°C ; e) **8b**, 2 Äquiv. $n\text{BuLi}$, THF , -78°C ; dann HMPA ; dann **23**, -78°C . Siehe Lit. [7] für Abkürzungen.

Scheme 6 zeigt weitere Funktionalisierungen von **24** zur gewünschten Makrocyclisierungsvorstufe **29**. Obwohl die Umwandlungen theoretisch auch in anderer Reihenfolge durchgeführt werden könnten, legten Reaktivitätsbetrachtungen die gewählte Sequenz nahe. Zur Vorbereitung der Umwandlung der Amid- in eine Carboxygruppe wurde das Lactol (C9) in den offenkettigen Silylether **25** überführt (85%). Dessen Amidfunktion wurde in das *N*-Boc-Amid umgewandelt, aus dem der Benzylester **26** durch Umsetzung mit Lithiumbenzyloxid (THF/DMF , -30°C , 75%) erhalten wurde.^[27] Das C-Ring-Glycol wurde dann in drei Stufen weiter funktionalisiert: Nach Epoxidierung und Methanolyse wurde das C19-Ketal durch säurekatalysierte Gleichgewichtseinstellung mit Monochloressigsäure in das gewünschte Diastereomer (d.r. > 95:5) überführt und die Hydroxygruppe an C20 nach Dess und Martin oxidiert. Ohne Reinigung der Zwischenprodukte erhielten wir das Keton **27** nach Chromatographie (Kieselgel) in 79% Ausbeute. Um die Makrocyclisierung vorzubereiten, wurden von **27** mit $\text{HF} \cdot \text{Pyridin}$ in Methanol alle Silylgruppen abgespalten (\rightarrow **28**). Erste Versuche zur Makrolactonisierung, die vom Thiopyridylester der entsprechenden Trihydroxycarbonsäure ausgingen, ergaben wegen der Reaktivität der Hydroxygruppe an C3 den Makrocyclus nur in geringer Ausbeute (< 35%). Daher schützten wir die Hydroxygruppen an C3 und C13 selektiv (TESCl , DMAP , -10°C), bevor der Benzylester in die Monohydroxysäure **29** überführt wurde (Cyclohexadien, 10% Pd/C), die

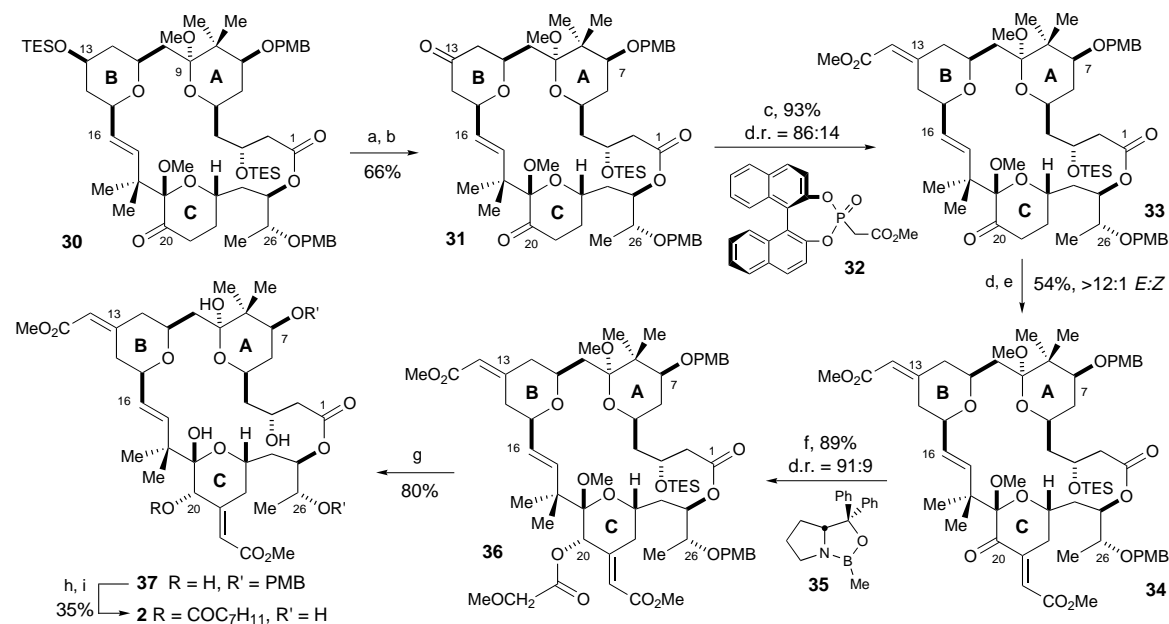


Scheme 6. Funktionalisierung und Makrocyclisierung. a) TESCl, Im, MeCN; b) Boc₂O, DMAP, MeCN; c) BnOLi, THF/DMF (1/1), -30 °C; d) 1. *m*CPBA, MeOH, -20 °C; 2. ClCH₂CO₂H, MeOH, 0 °C; 3. Dess-Martin-Periodinan, Pyr, CH₂Cl₂; e) HF·Pyr, THF/MeOH/Pyr (4/4/1); f) TESCl, DMAP, CH₂Cl₂, -10 °C (65% sowie je 15% des mono- und Trissilyl ethers); g) 1,4-Cyclohexadien, 10% Pd/C (50 Mol-%), EtOAc; h) 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid, *i*PrNEt₂, C₆H₆, dann DMAP, C₆H₆ (1.0 mm). Siehe Lit. [7] für Abkürzungen.

schließlich nach einer modifizierten Yamaguchi-Vorschrift^[28] in guter Ausbeute lactonisiert werden konnte (→**30**).

Nach der erfolgreichen Synthese des Makrocyclus **30** führten wir die Methoxycarbonylmethylenreste an den B- und C-Ringen ein. Die selektive Spaltung des Silyl ethers an C13 und die Dess-Martin-Oxidation der freigesetzten Hydroxygruppe ergaben das C13,C20-Diketon **31** (66%, Schema 7). Bei der Kondensation von **31** mit zwei Äquivalenten des Natriumenolats des chiralen Fuji-Phosphonats **32**^[29] entstand selektiv der an C13 und C30 ungesättigte Ester mit einer *Z:E*-Diastereoselektivität von 86:14 (93%, 75% Ausbeute an

isolierem **33**). Der Methoxycarbonylmethylenrest am C-Ring wurde am besten in zwei Schritten eingeführt (KHMDs, OHCCO₂Me; dann Burgess-Reagens). Die Fähigkeit von KHMDs, selektiv ein Keton (C20) in Gegenwart eines Esters (C1) zu enolisieren, ist bekannt^[30] und wird zusätzlich durch die Konformation des Makrolactons **33** begünstigt.^[31] Im Unterschied zum monocyclischen Analogon war die Reduktion des Ketons **34** schwierig. Es stellte sich schließlich jedoch heraus, daß das CBS-Reagens **35**^[32] mit BH₃·Me₂S als Hydridquelle eine stereoselektive Reduktion ermöglicht (89%, d.r. = 10:1, 55–70% Ausbeute an isolier-



Scheme 7. Synthese von Bryostatins **2.2**. a) PPTS (20 Mol-%), MeOH/(MeO)₃CH (2/1), CH₂Cl₂, -30 °C; b) Dess-Martin-Periodinan, Pyr, CH₂Cl₂; c) **32**, NaHMDS, THF, -78 °C; dann **31**, -15 °C; d) KHMDs, THF, -78 °C; dann OHCCO₂Me, -78 °C; e) Et₃NSO₂NCO₂Me, C₆H₆; f) **35**, BH₃·SMe₂, CH₂Cl₂; dann MeOH; dann (MAc)₂O, Pyr, DMAP; g) 1. PPTS, THF/H₂O (3/1); 2. Na₂CO₃, MeOH; 3. TsOH, MeCN/H₂O (4/1); h) (*E,E*)-2,4-Octadiensäure, DIC, DMAP, CH₂Cl₂; i) DDQ, CH₂Cl₂/Pufferlösung (10/1, pH 7). Siehe Lit. [7] für Abkürzungen.

tem **36**). Um das Produkt in guter Ausbeute zu isolieren, mußte die Hydroxygruppe an C20 in situ acyliert werden.

Bei der Abspaltung der Schutzgruppen von **36** mußte die Reihenfolge der Hydrolyseschritte sorgfältig gewählt werden. Durch eine dreistufige Sequenz bestehend aus Hydrolyse an C9 (und Desilylierung an C3), Methanolyse der Methoxyacetatgruppe und Hydrolyse an C19 erhielten wir **37** nach nur einer säulenchromatographischen Reinigung. Die Hydroxygruppe an C20 wurde selektiv^[33] am besten nach der Carbodiimid-Methode ((*E,E*)-2,4-Octadiensäure,^[34] DIC, DMAP, 23 °C, 1.5 Tage, 62 % Ausbeute) acyliert. Durch oxidative Spaltung der PMB-Ether unter gepufferten Bedingungen (DDQ, CH₂Cl₂, pH=7) wurde schließlich reines Bryostatin **2** erhalten (57 %). Die auf dieser Art synthetisierte Verbindung war mit natürlichem Bryostatin **2**^[35] in zahlreichen Punkten identisch ([α]_D, R_f (DC), Umkehrphasen-HPLC, MS, 500-MHz-¹H-NMR in CDCl₃ und C₆D₆, inklusive COSY-90). Pettit berichtete über eine dreistufige Umwandlung von Bryostatin **2** zu Bryostatin **1**.^[6]

Eingegangen am 14. Mai 1998 [Z11861]

Stichwörter: Aldol-Reaktionen • Bryostatin • Cytostatica • Totalsynthesen

- [1] a) A. S. Kraft, *J. Nat. Cancer. Inst.* **1993**, 85, 1790–1792; b) R. M. Stone, *Leukemia Res.* **1997**, 21, 399–401.
- [2] G. R. Pettit, C. L. Herald, D. L. Doubek, D. L. Herald, E. Arnold, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6846–6847.
- [3] Siehe z. B.: G. R. Pettit, F. Gao, P. M. Blumberg, C. L. Herald, J. C. Coll, Y. Kamano, N. E. Lewin, J. M. Schmidt, J.-C. Chapuis, *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 286–289.
- [4] Übersicht: a) R. D. Norcross, I. Paterson, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2041–2114; aktuelle Arbeiten: b) S. Kiyooka, H. Maeda, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3371–3374; c) J. M. Weiss, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3913–3920.
- [5] M. Kageyama, T. Tamura, M. H. Nantz, J. C. Roberts, P. Somfai, D. C. Whritenour, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7407–7408.
- [6] Für die Umwandlung von Bryostatin **2** in Bryostatin **1** siehe: G. R. Pettit, D. Sengupta, C. L. Herald, N. A. Sharkey, P. M. Blumberg, *Can. J. Chem.* **1991**, 69, 856–860.
- [7] Abkürzungen: Bn = Benzyl; Boc = *tert*-Butoxycarbonyl; CSA = Camphersulfonsäure; DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyanbenzochinon; DIBALH = Diisobutylaluminiumhydrid; DIC = Diisopropylcarbodiimid; DIPCL = *B*-Chloridiisopinocampophylboran; DMAP = 4-Dimethylaminopyridin; d.r. = Diastereomerenverhältnis; HMDS = Bis(trimethylsilyl)amid; Im = Imidazol; LG = Abgangsgruppe; 2,6-Lut = 2,6-Lutidin; MAc = Methoxyacetat; *m*CPBA = *m*-Chlorperbenzoesäure; PMB = *p*-Methoxybenzyl; PMP = *p*-Methoxyphenyl; PNBz = *p*-Nitrobenzoesäure; PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat; Pyr = Pyridin; TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl; TES = Triethylsilyl; Tf = Trifluormethansulfonyl; TMS = Trimethylsilyl; Ts = *p*-Toluolsulfonyl.
- [8] Der Aldehyd **3** wurde in sechs Stufen (58 % Gesamtausbeute) aus dem bekannten 2,2-Dimethyl-4,4-diphenyl-3-butenal (H. E. Zimmerman, A. C. Pratt, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 6259–6267) synthetisiert: 1) (4*S*)-3-Chloracetyl-4-phenylmethyl-2-oxazolidinon, Bu₃BOTf, NEt₃, CH₂Cl₂, –78 → 0 °C (D. A. Evans, E. B. Sjogren, A. E. Weber, R. E. Conn, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 39–42); 2) Zn, AcOH, THF; 3) LiBH₄, THF/MeOH, 0 °C; 4) PMPCH(OMe)₂, PPTS, CH₂Cl₂; 5) DIBALH, CH₂Cl₂, 0 °C; 6) (COCl)₂, DMSO, NEt₃, CH₂Cl₂, –78 °C.
- [9] P. Brownbridge, T. H. Chan, M. A. Brook, G. J. Kang, *Can. J. Chem.* **1983**, 61, 688–693.
- [10] D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4322–4343.
- [11] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560–3578.
- [12] J. I. Levin, E. Turos, S. M. Weinreb, *Synth. Comm.* **1982**, 12, 989–993.
- [13] Aus dem zu ca. 20 % ebenfalls isolierten Epoxid konnte durch Samariumdiodid-Reduktion die Ausgangsverbindung zurückgewonnen werden (20 °C, THF, 50 %, nicht optimiert).
- [14] S. Hanessian, Y. Guindon, *Carbohydr. Res.* **1980**, 86, C3.
- [15] Nach der Thioleinführung wurden ca. 5 % des abtrennbaren C9-β-Anomers isoliert.
- [16] D. A. Evans, J. A. Murry, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5814–5815.
- [17] Für eine frühere Synthese dieses Synthons siehe: D. A. Evans, J. A. Gauchet-Prunet, E. M. Carreira, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 741–750.
- [18] Analog zu Benzyloxymethylthium hergestellt, siehe: W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 1481–1486.
- [19] M. D. Lewis, J. K. Cha, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4976–4978.
- [20] Der Aldehyd **15** wurde aus 1,3-Propanediol in vier Stufen in 76 % Gesamtausbeute hergestellt: 1) TsCl, Pyr, 0 → 23 °C; 2) PhSnA, DMF, 80 °C; 3) *m*CPBA, CH₂Cl₂; 4) (COCl)₂, DMSO, NEt₃, CH₂Cl₂, –78 → 0 °C.
- [21] In drei Stufen aus 3-Methyl-4-phenylbuten-2-ol hergestellt: 1) 1-(+)-DIPT (15 Mol-%), Ti(O*i*Pr)₄ (10 Mol-%), 0.7 Äquiv. *t*BuO₂H, CH₂Cl₂, –20 °C; 2) NaH, PMBBR, *n*Bu₄NI (kat.), THF; 3) O₃, CH₂Cl₂/MeOH, –78 °C; dann Me₂S, –78 → 23 °C. Diese Sequenz wurde ohne Reinigung der Zwischenprodukte durchgeführt und lieferte das Keton **17** in 25–35 % Gesamtausbeute und mit 96–99 % *ee* nach Säulenchromatographie.
- [22] a) Zur Entstehung des unerwünschten 1,4-*syn*-Diastereomers bei der Aldol-Reaktion von Methylketonen aus Lactat siehe: B. M. Trost, H. Urabe, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3982–3983; b) zu Aldol-Reaktionen von Ethylketonen aus Lactat siehe: I. Paterson, D. J. Wallace, S. M. Velázquez, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9083–9086.
- [23] a) Glücklicherweise ist dies der „Matched“-Fall einer doppelt diastereoselektiven Reaktion. b) P. V. Ramachandran, W.-C. Xu, H. C. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4911–4914; c) I. Paterson, J. M. Goodman, M. A. Lister, R. C. Schumann, C. K. McClure, R. D. Norcross, *Tetrahedron* **1990**, 46, 4663–4684.
- [24] D. A. Evans, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6447–6449.
- [25] G. H. Lee, H. K. Lee, E. B. Choi, B. T. Kim, C. S. Pak, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5607–5610.
- [26] Für einen Präzedenzfall dieser Umwandlung siehe: S. V. Ley, B. Lygo, F. Sternfeld, A. Wonnacott, *Tetrahedron* **1986**, 42, 4333–4342, zit. Lit.
- [27] Zur Amidenschutzung siehe: D. A. Evans, P. H. Carter, C. J. Dinsmore, J. C. Barrow, J. L. Katz, D. W. Kung, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4535–4538.
- [28] a) D. A. Evans, A. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11323–11324; b) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeiki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989–1993.
- [29] a) Die Umsetzung mit Trimethylphosphonoacetat ergab **33** als *Z*:*E*-Gemisch (63:37) in 100 % Ausbeute. b) K. Tanaka, Y. Ohta, K. Fujii, T. Taga, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4071–4074; c) K. Tanaka, K. Otsubo, K. Fujii, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3735–3738.
- [30] a) R. E. Ireland, J. L. Gleason, L. D. Gegnas, T. K. Highsmith, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6856–6872; b) R. E. Ireland, P. Wipf, J. D. Armstrong, III, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 650–657.
- [31] Die Konformation von **33** in Lösung wurde durch NOESY-Analyse ermittelt (500 MHz, [D₆]Aceton).
- [32] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7925–7926; b) E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2092–2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986–2012.
- [33] Die Hydroxygruppen an C20 und C26 von Bryostatin **14** können in Anwesenheit der Hydroxygruppen an C3, C9 und C19 selektiv acyliert (Ac₂O, Pyr) werden, siehe: G. R. Pettit, F. Gao, D. Sengupta, J. C. Coll, C. L. Herald, D. L. Doubek, J. M. Schmidt, J. R. Van Camp, J. J. Rudloe, R. A. Nieman, *Tetrahedron* **1991**, 47, 3601–3610.
- [34] In guter Ausbeute aus 2-Hexenal hergestellt, siehe: P. Coutrot, M. Snoussi, P. Savignac, *Synthesis* **1978**, 133–134.
- [35] Wir danken Prof. G. R. Pettit für die Bereitstellung einer Probe von natürlichem Bryostatin **2**.