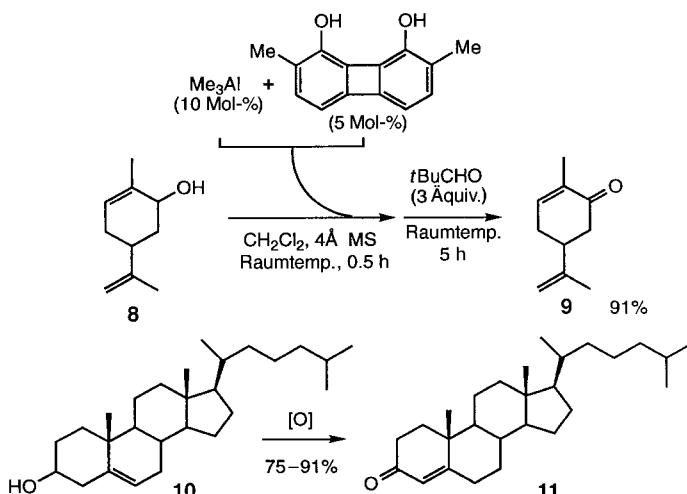


tropfenweise zugegeben. Nach 30 min Rühren wurde *i*PrOH (92  $\mu$ L, 1.2 mmol) zugegeben, es wurde weitere 30 min gerührt. Das Gemisch



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

wurde dann mit einer  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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 Bekkum, 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 Bekkum, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1994**, 1007.
- [8] D. Barbuy, S. Torch, *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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  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\*\*

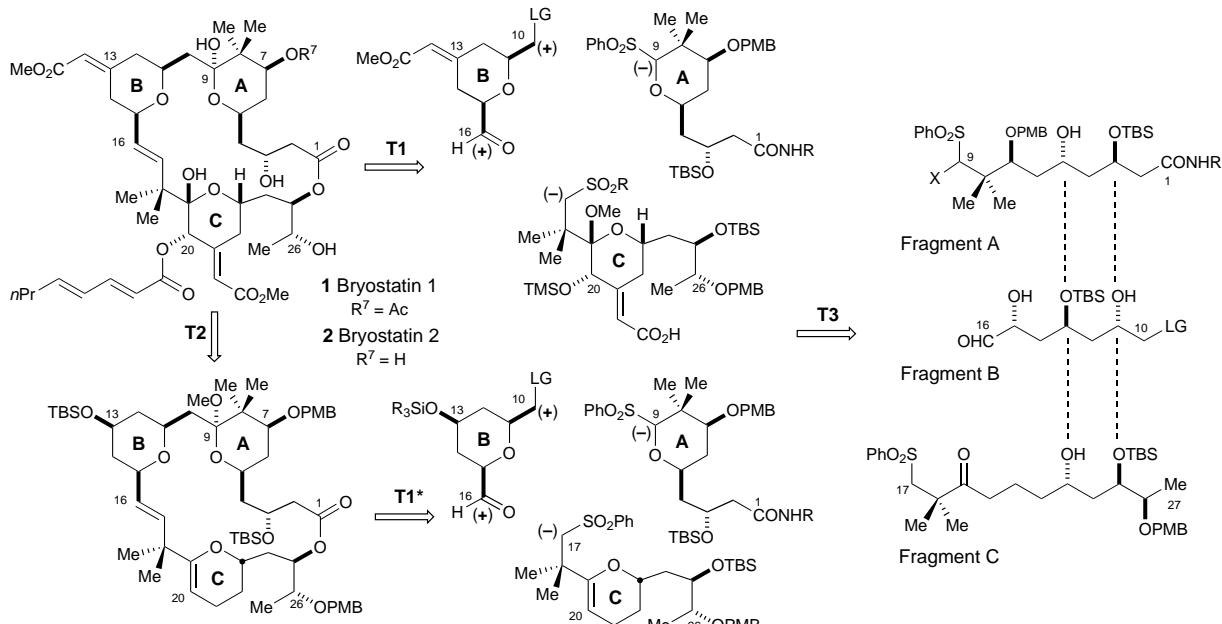
David A. Evans,\* Percy H. Carter, Erick M. Carreira, André B. Charette, Joëlle A. Prunet und Mark Lautens

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

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

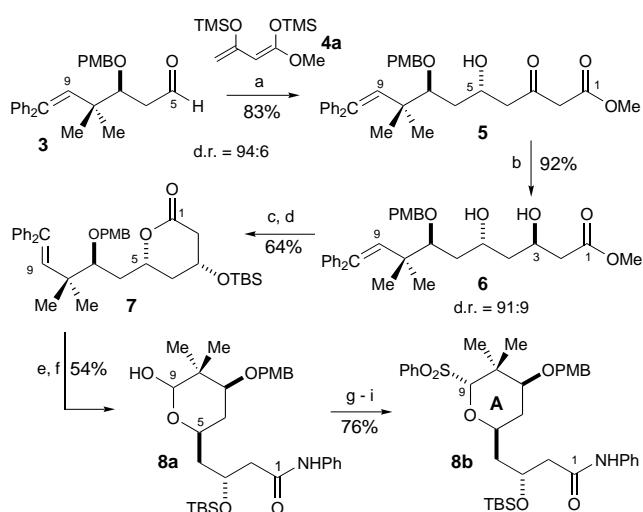
[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (NIH) gefördert. Wir bedanken uns für das Bereitstellen von NMR-Spektrometern durch die National Science Foundation (NSF) (CHE 88-14019) und im Rahmen des NIH BRS Shared Instrumentation Grant Program (Nr. 1-S10-RR04870).



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

Daher modifizierten wir den Syntheseplan, um die  $\alpha,\beta$ -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.

Ausgangsverbindung unserer Synthese des **A**-Ring-Synthons (C1–C9) war der  $\beta$ -Alkoxyaldehyd **3** (Schema 2), der in >98% ee über ein chirales Imidenolat erhältlich ist.<sup>[8]</sup> Die Addition des Bis(trimethylsilyl)dienolethers **4a**<sup>[9]</sup> an **3** verlief nur mit dem Alkoxytitanat  $TiCl_2(OiPr)_2$  als Lewis-Säure in hoher 1,3-*anti*-Diastereoselektivität (Diastereomerenverhältnis (d.r.) = 94:6).<sup>[10]</sup>

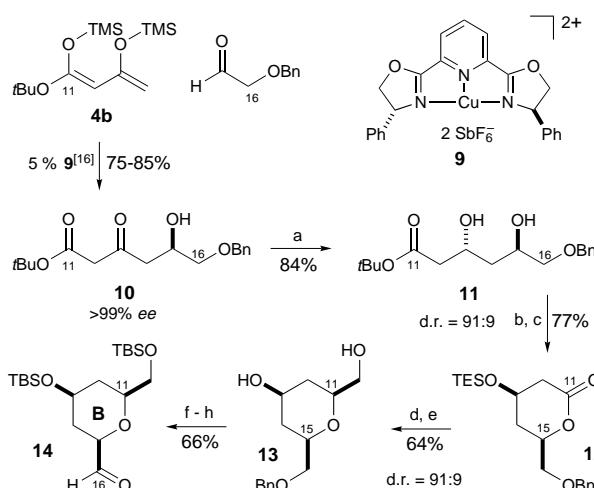


Schema 2. Synthese des **A**-Ring-Synthons **8b** (C1–C9). a)  $TiCl_2(OiPr)_2$ ,  $PhCH_3$ ,  $-78^\circ C$ ; dann **4a**,  $-78^\circ C$ ; b)  $Me_4NHB(OAc)_3$ ,  $AcOH/MeCN$ ,  $-35^\circ C$ ; c) PPTS,  $C_6H_6$ ,  $80^\circ C$ ; d)  $TBSOTf$ , 2,6-Lut,  $CH_2Cl_2$ ,  $-10^\circ C$ ; e)  $Me_3Al$ ,  $HCl \cdot H_2NPh$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $30^\circ C$ ; dann **7**,  $0^\circ C$ ; f)  $O_3$ ,  $CH_2Cl_2/MeOH$  (10/1),  $-78^\circ C$ ; dann  $Me_2S$ ; g)  $Ac_2O$ , Pyr; h)  $PhSTMS$ ,  $ZnI_2$ ,  $nBu_4NI$ ,  $CH_2Cl_2$ ; i)  $mCPBA$ ,  $NaHCO_3$ ,  $EtOAc$ . Siehe Lit. [7] für Abkürzungen.

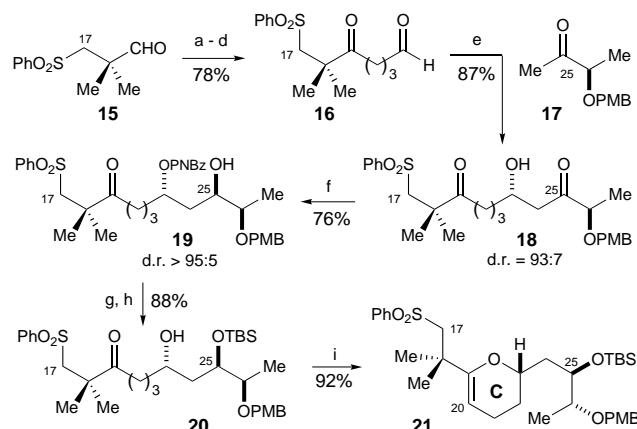
Die durch die Hydroxygruppe dirigierte 1,3-*anti*-Reduktion<sup>[11]</sup> lieferte das Diol **6**, das durch Cyclisierung und Monosilylierung in das diastereomerenreine Lacton **7** überführt wurde. Dessen Transamidierung<sup>[12]</sup> ergab ein offenkettiges Anilid, das nach oxidativer Spaltung der Doppelbindung zum Lactol **8a** cyclisiert wurde.<sup>[13]</sup> Durch Acylierung, Thiol-Substitution<sup>[14]</sup> und Thiol-Oxidation wurde **8a** ( $\alpha:\beta = 1:1$ ) schließlich in das analysenreine  $\alpha$ -Sulfon **8b** überführt (76% Ausbeute über drei Stufen).<sup>[15]</sup> 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  $\alpha$ -Benzylxyacetaldehyd ( $\rightarrow \mathbf{10}$ , 75–85%, >99% ee, Schema 3).<sup>[16]</sup> Als Katalysator diente der Kupferkomplex **9** (5 Mol-%). Über eine durch die Hydroxygruppe dirigierte Reduktion<sup>[11]</sup> erhielten wir danach das *anti*-Diol **11** in guter Ausbeute.<sup>[17]</sup> Dieses wurde in das entsprechende Lacton überführt, geschützt ( $\rightarrow \mathbf{12}$ ) und durch Umsetzung mit *p*-Methoxybenzylloxymethylolithium<sup>[18]</sup> homologisiert. Die Reduktion ( $BF_3 \cdot OEt_2$ ,  $Et_3SiH$ )<sup>[19]</sup> des erhaltenen Lactols lieferte das entschützte  $\beta$ -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).<sup>[20]</sup> Hierzu wurde Pent-1-en-5-ylmagnesiumbromid addiert und eine Swern-Oxidation, eine Osmium-vermittelte Dihydroxylierung sowie eine Periodatspaltung durchgeführt ( $\rightarrow \mathbf{16}$ , 78% Gesamtausbeute). Die Aldol-Reaktion des Oxoaldehyds **16** mit dem Keton **17**<sup>[21]</sup> verlief unter zahlreichen Enolisierungsbedingungen nur mit mäßiger Diastereoselektivität.<sup>[22]</sup> Wir verwendeten daher chirale Boronolate und fanden, daß die Aldol-Addition mit dem von



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

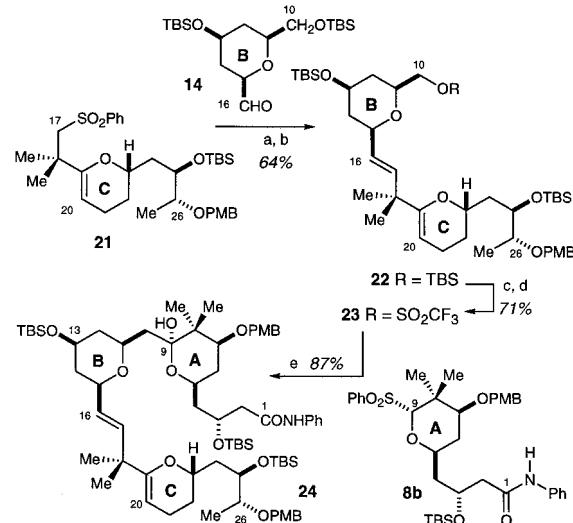


Schema 4. Synthese des C-Ring-Synthons **21** (C17–C27). a)  $\text{BrMg}(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1/1),  $0 \rightarrow 23^\circ\text{C}$ ; b)  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{DMSO}$ ,  $\text{NET}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78 \rightarrow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

Paterson und Brown<sup>[23]</sup> beschriebenen Isopropinylborenolat das gewünschte Produkt in guter Ausbeute und Diastereoselektivität gibt. Die folgende Samarium-vermittelte Tischtschenko-Reduktion<sup>[24]</sup> lieferte das *p*-Nitrobenzoat **19**, das in zwei Schritten in den Alkohol **20** umgewandelt wurde. Dessen säurekatalysierte Cyclisierung und Dehydratisierung (CSA,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $80^\circ\text{C}$ ) lieferte das gewünschte Dihydropyran **21** in 92 % Ausbeute.

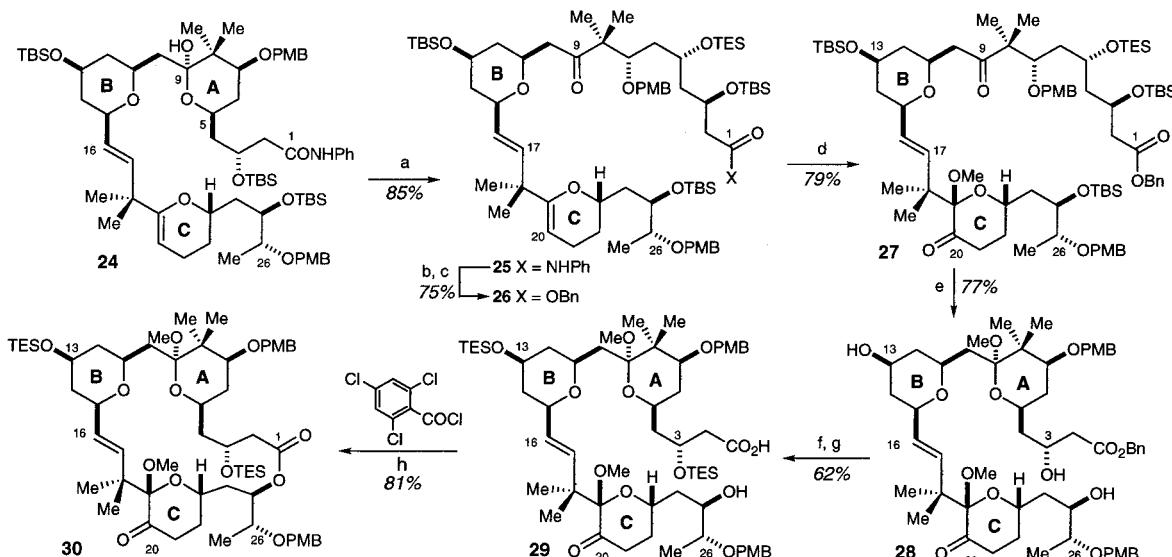
Testexperimente für die optimale Reihenfolge der Fragmentkupplungen legten als Kupplungssequenz **C** → **CB** → **CBA** nahe. Wir metallierten daher zunächst das C-Ring-Sulfon **21** und setzten es in einer modifizierten Julia-Olefinition<sup>[25]</sup> mit einem Äquivalent des Aldehyds **14** über 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,  $-15^\circ\text{C}$ ), gefolgt von der Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (gepuffert), ergab das instabile Triflat **23**, das nach der Reinigung sofort mit bismetalliertem **8b** (THF/HMPT,  $-78^\circ\text{C}$ ) in guter Ausbeute (87 %) gekuppelt wurde.<sup>[26]</sup>



Schema 5. Fragmentkupplung. a) 1.  $n\text{BuLi}$ ,  $\text{THF}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; dann **14**,  $-78 \rightarrow -50^\circ\text{C}$ ; 2.  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{DMAP}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; b)  $\text{Mg}$ ,  $\text{HgCl}_2$  (20 Mol-%),  $\text{EtOH}$ ; c)  $\text{TBAF}$ ,  $\text{THF}$ ,  $-15^\circ\text{C}$ ; d)  $\text{Tf}_2\text{O}$ , 2,6-Lut,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-10^\circ\text{C}$ ; e) **8b**, 2 Äquiv.  $n\text{BuLi}$ ,  $\text{THF}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; dann **23**,  $-78^\circ\text{C}$ . Siehe Lit. [7] für Abkürzungen.

Schema 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,  $-30^\circ\text{C}$ , 75 %) erhalten wurde.<sup>[27]</sup> Das C-Ring-Glycal wurde dann in drei Stufen weiter funktionalisiert: Nach Epoxidierung und Methanolysen 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 HF·Pyridin in Methanol alle Silylgruppen abgespalten (→ **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,  $-10^\circ\text{C}$ ), bevor der Benzylester in die Monohydroxysäure **29** überführt wurde (Cyclohexadien, 10%  $\text{Pd/C}$ ), die

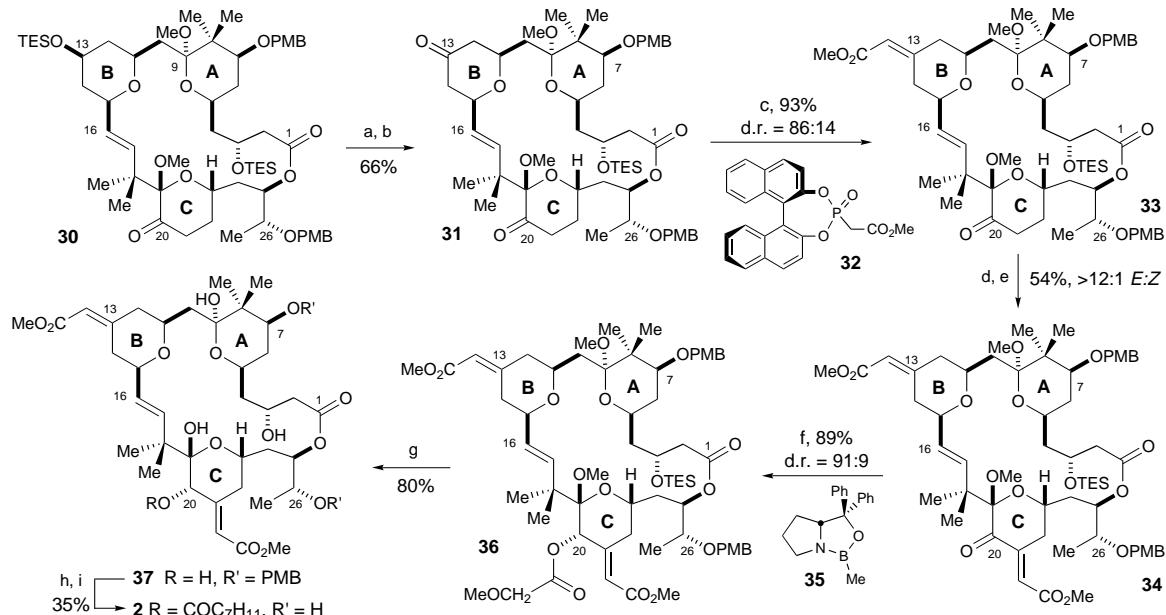


Schema 6. Funktionalisierung und Makrocyclisierung. a) TESCl, Im, MeCN; b)  $\text{Boc}_2\text{O}$ , DMAP, MeCN; c)  $\text{BnOLi}$ , THF/DMF (1/1),  $-30^\circ\text{C}$ ; d) 1. *m*CPBA, MeOH,  $-20^\circ\text{C}$ ; 2.  $\text{CICH}_2\text{CO}_2\text{H}$ , MeOH,  $0^\circ\text{C}$ ; 3. Dess-Martin-Periodinan, Pyr,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; e)  $\text{HF} \cdot \text{Pyr}$ , THF/MeOH/Pyr (4/4/1); f) TESCl, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-10^\circ\text{C}$  (65% sowie je 15% des mono- und Trisilyl ethers); g) 1,4-Cyclohexadien, 10% Pd/C (50 Mol-%), EtOAc; h) 2,4,6-Trichlorbenzoic acid chloride,  $\text{iPrNEt}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ; dann DMAP,  $\text{C}_6\text{H}_6$  (1.0 mm). Siehe Lit. [7] für Abkürzungen.

schließlich nach einer modifizierten Yamaguchi-Vorschrift<sup>[28]</sup> in guter Ausbeute lactonisiert werden konnte ( $\rightarrow$  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<sup>[29]</sup> entstand selektiv der an C13 und C30 ungesättigte Ester mit einer *Z:E*-Diastereoselektivität von 86:14 (93 %, 75 % Ausbeute an

isoliertem 33). Der Methoxycarbonylmethylenrest am C-Ring wurde am besten in zwei Schritten eingeführt (KHMDS,  $\text{OHCCO}_2\text{Me}$ ; dann Burgess-Reagens). Die Fähigkeit von KHMDS, selektiv ein Keton (C20) in Gegenwart eines Esters (C1) zu enolisieren, ist bekannt<sup>[30]</sup> und wird zusätzlich durch die Konformation des Makrolactons 33 begünstigt.<sup>[31]</sup> Im Unterschied zum monocyclischen Analogon war die Reduktion des Ketons 34 schwierig. Es stellte sich schließlich jedoch heraus, daß das CBS-Reagens 35<sup>[32]</sup> mit  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  als Hydridquelle eine stereoselektive Reduktion ermöglicht (89 %, d.r. = 10:1, 55–70 % Ausbeute an isolier-



Schema 7. Synthese von Bryostatin 2 2. a) PPTS (20 Mol-%), MeOH/(MeO)3CH (2/1),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-30^\circ\text{C}$ ; b) Dess-Martin-Periodinan, Pyr,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; c) 32, NaHMDS, THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; dann 31,  $-15^\circ\text{C}$ ; d) KHMDS, THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; dann  $\text{OHCCO}_2\text{Me}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; e)  $\text{Et}_3\text{NSO}_2\text{NCO}_2\text{Me}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ; f) 35,  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; dann MeOH; dann  $(\text{MAC})_2\text{O}$ , Pyr, DMAP; g) 1. PPTS, THF/H<sub>2</sub>O (3/1); 2.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , MeOH; 3.  $\text{TsOH}$ , MeCN/H<sub>2</sub>O (4/1); h) (E,E)-2,4-Octadiensäure, DIC, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; i) DDQ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /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<sup>[33]</sup> am besten nach der Carbodiimid-Methode ((*E,E*)-2,4-Octadiensäure,<sup>[34]</sup> DIC, DMAP, 23°C, 1.5 Tage, 62% Ausbeute) acyliert. Durch oxidative Spaltung der PMB-Ether unter gepufferten Bedingungen (DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, pH = 7) wurde schließlich reines Bryostatin 2 **2** erhalten (57%). Die auf dieser Art synthetisierte Verbindung war mit natürlichem Bryostatin 2<sup>[35]</sup> in zahlreichen Punkten identisch ([ $\alpha$ ]<sub>D</sub>, R<sub>f</sub> (DC), Umkehrphasen-HPLC, MS, 500-MHz-<sup>1</sup>H-NMR in CDCl<sub>3</sub> und C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, inklusive COSY-90). Pettit berichtete über eine dreistufige Umwandlung von Bryostatin 2 **2** zu Bryostatin 1 **1**.<sup>[6]</sup>

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 **2** in Bryostatin 1 **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*-Chlordiisopinocamphoylboran; DMAP = 4-Dimethylaminopyridin; d.r. = Diastereomerenverhältnis; HMDS = Bis(trimethylsilyl)amid; Im = Imidazol; LG = Abgangsgruppe; 2,6-Lut = 2,6-Lutidin; MAC = Methoxyacetat; mCPBA = *m*-Chlorperbenzoësäure; PMB = *p*-Methoxybenzyl; PMP = *p*-Methoxyphenyl; PNBz = *p*-Nitrobenzoësäure; 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) (4S)-3-Chloracetyl-4-phenylmethyl-2-oxazolidinon, Bu<sub>2</sub>BOTf, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -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) LiBH<sub>4</sub>, THF/MeOH, 0°C; 4) PMPCH(OMe)<sub>2</sub>, PPTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 5) DIBALH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C; 6) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -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 Samariumdiiodid-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- $\beta$ -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 Benzylloxymethylolithium 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-Propandiol in vier Stufen in 76% Gesamtausbeute hergestellt: 1) TsCl, Pyr, 0–23°C; 2) PhSNa, DMF, 80°C; 3) mCPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 4) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78–0°C.
- [21] In drei Stufen aus 3-Methyl-4-phenylbuten-2-ol hergestellt: 1) L-(+)-DIPT (15 Mol-%), Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub> (10 Mol-%), 0.7 Äquiv. *t*BuO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20°C; 2) NaH, PMBBr, *n*Bu<sub>4</sub>NI (kat.), THF; 3) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, -78°C; dann Me<sub>2</sub>S, -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 Amidentschützung 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. Saeki, 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. Fuji, T. Taga, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4071–4074; c) K. Tanaka, K. Otsubo, K. Fuji, *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, [D<sub>6</sub>]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 (Ac<sub>2</sub>O, Pyr) werden, siehe: G. R. Pettit, F. Gao, D. Sengupta, J. C. Coll, C. L. Herald, D. L. Doubek, D. L. Herald, 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.