

unabhängige Reflexe (1887 beobachtet),  $R1 = 0.050$ ,  $wR2 = 0.128$ . **3e**: orthorhombisch, Raumgruppe  $P2nn$ ,  $a = 6.490(8)$ ,  $b = 10.701(15)$ ,  $c = 12.92(2)$  Å,  $V = 897(2)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ; 2137 unabhängige Reflexe (1971 beobachtet),  $R1 = 0.050$ ,  $wR2 = 0.126$ . **4**: monoklin  $P2_1/n$ ,  $a = 17.941(10)$ ,  $b = 9.856(5)$ ,  $c = 18.469(9)$  Å,  $\beta = 107.94(4)^\circ$ ,  $V = 3107(3)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ; 4236 unabhängige Reflexe (2379 beobachtet),  $R1 = 0.069$ ,  $wR2 = 0.207$ . Die Messungen wurden mit einem Vierkreis-Diffraktometer ( $MoK_{\alpha}$ ,  $\omega$ -Scan) bei  $-70^\circ\text{C}$  oder  $-63^\circ\text{C}$  (**1f**) durchgeführt, die Strukturen wurden mit Direkten Methoden (SHELXS 86)<sup>[18]</sup> bestimmt und gegen  $F^2$  mit allen gemessenen Reflexen (SHELXL 97)<sup>[18]</sup> verfeinert. Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen (Fax: (+49) 7247-808-666; E-mail: crysdata@fiz-karlsruhe.de), unter den Hinterlegungsnummern CSD-112868 (**1f**), -112869 (**2e**), -112870 (**3e**) und -112872 (**4**) angefordert werden.

- [13] H. Hommer, H. Nöth, J. Knizek, W. Ponikvar, H. Schwenk-Kircher, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1521.  
 [14] K. H. Hermannsdörfer, E. Matejickova, H. Nöth, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 516–527.  
 [15] A. Meller, W. Maringgele in *Advances in Boron Chemistry* (Hrsg.: W. Siebert), The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1997**, S. 224–231.  
 [16] G. Maier, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 317–341; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 309–332.  
 [17] G. S. Chen, R. Gleiter, *Eur. J. Inorg. Chem.*, eingereicht.  
 [18] G. M. Sheldrick, SHELXS 86, Univ. Göttingen, **1986**; SHELXL 97, Universität Göttingen, **1997**.

## Totalsynthese der CP-Verbindungen CP-263,114 und CP 225,917 – Teil 1: Synthese von Schlüsselintermediaten und neue präparative Erkenntnisse\*\*

K. C. Nicolaou,\* Phil S. Baran, Yong-Li Zhong, Ha-Soon Choi, Won Hyung Yoon, Yun He und Kin Chiu Fong

Die CP-Verbindungen CP-263,114 **1** und CP-225,917 **2** stehen für Architekturen von bisher unbekannter molekula-

rer Konnektivität und Komplexität und haben darüber hinaus interessante biologische Eigenschaften (Schema 1). Diese Substanzen, deren absolute Konfiguration unbekannt ist und die aus einer nicht identifizierten Pilzart durch eine Arbeitsgruppe bei Pfizer (Croton, USA) isoliert wurden,<sup>[1]</sup> zeichnen sich durch ihre beeindruckenden, auf Inhibierung der Squalen-Synthase beruhenden Cholesterinspiegel-senkenden Eigenschaften aus.<sup>[1,2]</sup> Ferner inhibieren sie die Farnesyl-Transferase, ein Enzym, das am Wachstum von Krebs beteiligt ist. Sie sind damit als Kandidaten für ein potentielles Medikament in der Krebs-Chemotherapie interessant.<sup>[3]</sup> Der komplexe Molekülbau und das Vorhandensein einer ganzen Reihe sensibler Funktionalitäten machen die Synthese dieser Verbindungen zu einer großen Herausforderung, der sich auch bereits einige präparativ arbeitende Gruppen gestellt haben.<sup>[4]</sup> In dieser und in der folgenden Zuschrift<sup>[5]</sup> fassen wir unsere Arbeiten zusammen, die zur erfolgreichen Vollendung der Totalsynthesen der CP-Verbindungen (**1** und **2**, racemisch) geführt haben. Für diese Synthesen wurde eine Reihe neuartiger Strategien und Kaskadenreaktionen entwickelt. Wir beschreiben hier die generelle Synthesestrategie, den Aufbau des Schlüsselintermediats **27** (siehe Schema 2) sowie zwei erfolglose, aber für den Erkenntnisgewinn wertvolle Versuche der Herstellung der CP-Verbindungen **1** und **2**.

Einen konzeptionellen Überblick über unseren Ansatz sollen die in Schema 1 gezeigten strategischen Bindungsspaltungen und die Retrosynthese geben. Wegen der bekannten säurekatalysierten Umwandlung von **2** in **1** unter wasserfreien Bedingungen<sup>[1]</sup> und der Unmöglichkeit, **2** durch saure Hydrolyse von **1** zu erhalten,<sup>[1]</sup> erschien uns **2** als das sinnvollere Zielmolekül. In der Hoffnung, **1** unter basischen Bedingungen in **2** überführen zu können (für die dieser Erwartung zugrundeliegende mechanistische Erklärung siehe Schema 2 des folgenden Beitrags<sup>[5]</sup>), sollte nach gelungener Synthese einer der beiden Verbindungen die Möglichkeit bestehen, die jeweils andere aus ihr zu erhalten. Die logisch anmutenden Wege zu **1** und **2**, ausgehend vom Intermediat **3** (Schema 1), stellten sich jedoch wegen der besonderen Eigentümlichkeiten des CP-Gerüsts und dessen sensibler Funktionalitäten als ungeeignet heraus, was sich in zahlreichen nicht vorhersehbaren Fehlversuchen äußerte. In diesem Beitrag berichten wir über die Lehren, die wir aus zwei solchen Versuchen gezogen haben. Die Anwendung neuartiger chemischer Reaktionen, die aus diesen Untersuchungen resultierten, führte schließlich zu einem fein abgestimmten Synthesekonzept, das die festgestellten Unwegsamkeiten berücksichtigte.

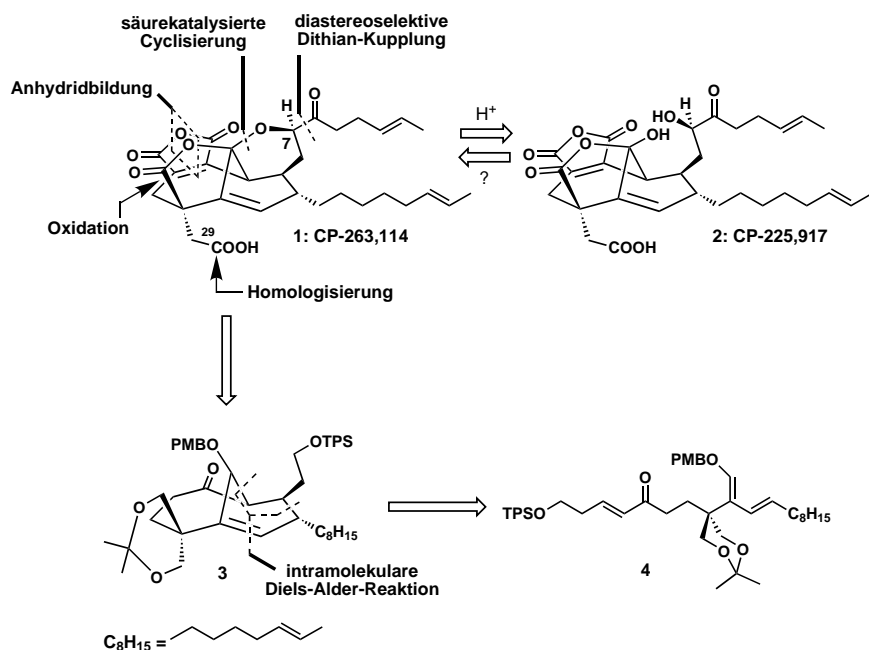
Modellstudien, die auf einen Weg aus dem Synthese-Irrgarten abzielten, führten zum Intermediat **27** als Schlüsselverbindung, von der alle weiteren präparativen Ansätze ausgehen sollten (Schema 2). Von den geplanten Operationen auf dem Weg zu **27** sind besonders hervorzuheben: a) die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion der prochiralen Vorstufe **4**, die zum bicyclischen Kern der CP-Moleküle führt,<sup>[6]</sup> b) das stereoselektive, substratgesteuerte Anknüpfen der „oberen“ Seitenkette mit einem lithiierten Dithian,<sup>[7]</sup> c) die Einführung der Anhydrid-Einheit in die Peripherie des bicyclischen CP-Gerüsts durch eine neuartige siebenstufige Kaskadenreaktion.<sup>[8]</sup>

[\*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Dr. Y.-L. Zhong, Dr. H.-S. Choi, W. H. Yoon, Y. He, Dr. K. C. Fong  
 Department of Chemistry and The Skaggs Institute for Chemical Biology  
 The Scripps Research Institute, 10550 North Torrey Pines Road  
 La Jolla, California 92037 (USA)  
 Fax: (+1) 619-784-2469  
 E-mail: kcn@scripps.edu

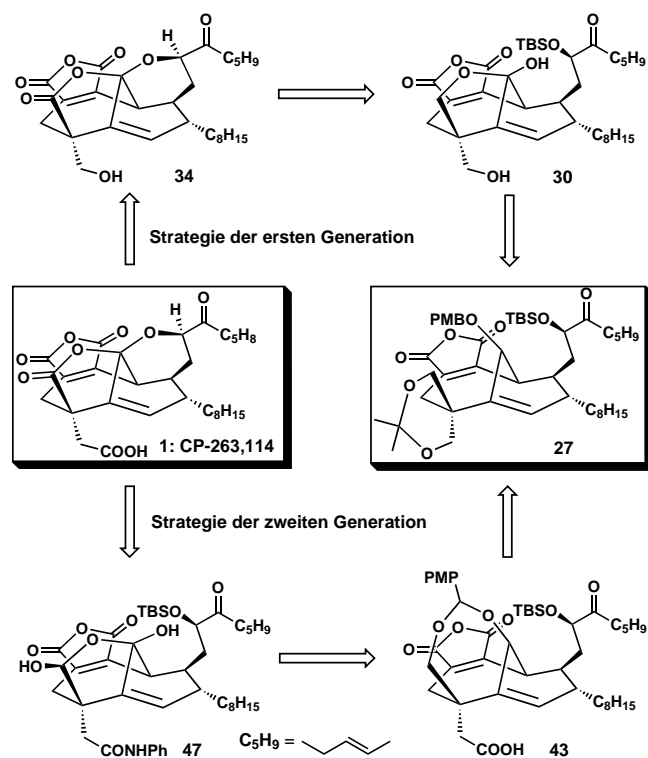
und

Department of Chemistry and Biochemistry  
 University of California, San Diego  
 9500 Gilman Drive, La Jolla, California 92093 (USA)

[\*\*] Wir danken Dr. D. H. Huang (NMR-Spektren), Dr. G. Siuzdak (Massenspektren) und Dr. R. Chadha (Röntgenstrukturanalyse). Diese Arbeit wurde durch die National Institutes of Health (USA), The Skaggs Institute for Chemical Biology, ein Postdoktorandenstipendium der Korea Science and Engineering Foundation (H.-S.C.), Doktorandenstipendien der National Science Foundation (P.S.B.) und von Boehringer Ingelheim (Y.H.) sowie durch die Firmen Pfizer, Glaxo, Merck, Schering Plough, Hoffmann-LaRoche, DuPont und Abbott unterstützt.



Schema 1. Strukturen und Retrosynthese der CP-Verbindungen **1** und **2**. TPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, PMB = *p*-Methoxybenzyl.



Schema 2. Strategien der ersten und zweiten Generation ausgehend von der Schlüsselverbindung **27**. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, PMP = *p*-Methoxyphenyl.

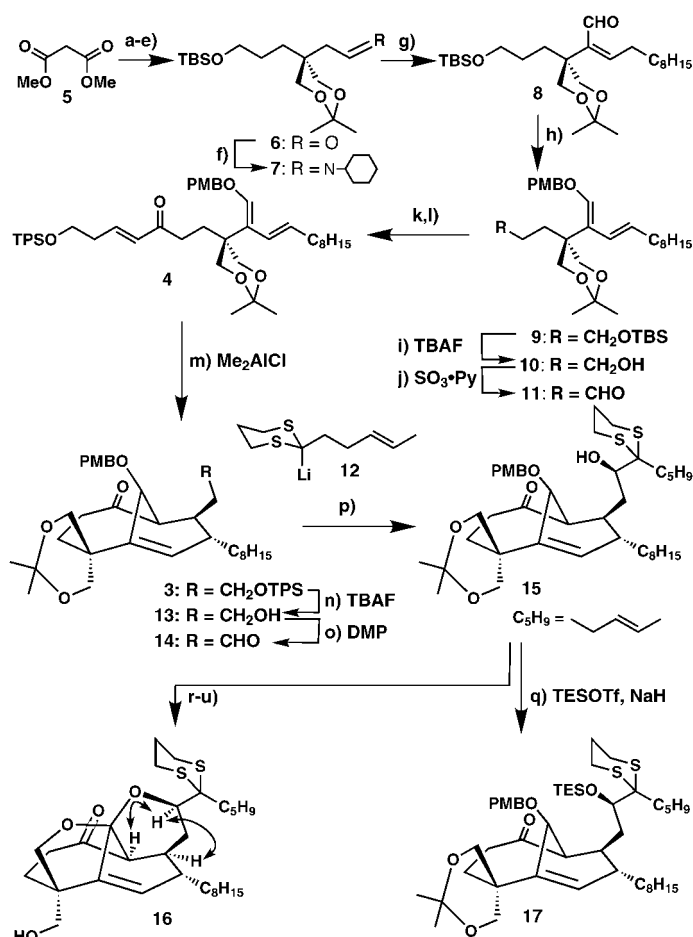
Schema 3 faßt die Synthese des bicyclischen Grundgerüsts von **17** zusammen. Malonsäuredimethylester **5** wurde über eine fünfstufige Sequenz in den Aldehyd **6** überführt: 1. Deprotonierung mit NaH und Abfangen des Anions mit  $\text{I}(\text{CH}_2)_3\text{OTBS}$  (90 %), 2. eine zweite Deprotonierung mit NaH und Alkylierung mit Allylbromid (95 %), 3. Reduktion

beider Estergruppen mit  $\text{LiBH}_4$  (80 %), 4. Acetonidbildung (82 %), 5. Ozonolyse und anschließende Behandlung mit  $\text{Ph}_3\text{P}$  (95 %). Die Reaktion von **6** mit Cyclohexylamin unter azeotroper Entfernung des Reaktionswassers lieferte das Imin **7**, das mit LDA bei  $-20^\circ\text{C}$  deprotoniert und dann mit  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{CH}_2\text{CHO}$ <sup>[9]</sup> umgesetzt wurde. Nach saurer Aufarbeitung wurde der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd **8** in 60 % Gesamtausbeute ausgehend von **6** erhalten. Die Behandlung von **8** mit KH und anschließende Zugabe von PMBCl führte zu **9** als Hauptprodukt in einem ungefähren Verhältnis von 10:1 zu seinem *E,E*-Isomer und einer Gesamtausbeute von 78 %. **9** wurde dann mit TBAF desilyliert und der resultierende Alkohol (**10**, 82 % Ausbeute) mit  $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMSO}$  oxidiert, wobei der Aldehyd **11** in 78 % Ausbeute erhalten wurde. Dessen Umwandlung in das Enon **4**, die gewünschte Vorstufe für

die Diels-Alder-Reaktion, erfolgte durch Umsetzung mit der aus (*E*)-TPSO( $\text{CH}_2$ ) $_2\text{CH}=\text{CH}\text{I}$  und *n*BuLi erhaltenen Organolithiumverbindung (92 % Ausbeute) und anschließende Oxidation des entstandenen Alkohols mit  $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$  (76 %).

Durch Zugabe einer katalytischen Menge an  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  beschleunigt, lieferte die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion von **4** bei  $-10^\circ\text{C}$  das erwartete Cycloaddukt **3** in 90 % Ausbeute (ausgewählte spektroskopische Daten in Tabelle 1). Die hohe Gesamtausbeute und einfaches Upscaling der vorangegangenen dreizehn Schritte, die zu **3** führen, ermöglichte dessen Herstellung in Multigramm-Mengen, was ausgiebige Untersuchungen gestattete (siehe unten). Die nächste Aufgabe war die Verlängerung der „oberen“ Seitenkette des Moleküls, vorzugsweise mit Stereokontrolle über die neu gebildete Hydroxyfunktion – ein Problem, dessen Lösung sich nicht auf den ersten Blick auf dem Papier erfassen ließ. Der Aldehyd **14** wurde ausgehend von **3** in zwei Schritten durch Desilylierung mit TBAF (93 %) und Oxidation des intermediären primären Alkohols (Dess-Martin-Periodinan,<sup>[10]</sup> 92 %) hergestellt. Die Reaktion von **14** mit dem Lithiodithian **12** (erhalten durch Deprotonierung des entsprechenden Dithians mit *n*BuLi) lieferte die Hydroxyverbindung **15** (90 % basierend auf ca. 75 % Umsatz), verunreinigt durch einen geringen Anteil an dessen C-7-Diastereomer (Verhältnis ca. 11:1).

Die Konfiguration des Hauptisomers **15** wurde aus NOE-Experimenten abgeleitet, die mit dem cyclisierten Produkt **16** durchgeführt wurden. Dieses wurde ausgehend von **15** über die in Schema 3 angegebene Sequenz erhalten. Später konnte die Konfiguration von **15** durch eine Röntgenstrukturanalyse eines kristallinen Derivats bestätigt werden (siehe Abbildung 1). Dieser für uns günstigen Stereoselektivität liegt möglicherweise die signifikante sterische Abschirmung einer Seite des Aldehyds durch das benachbarte CP-Gerüst zugrunde. Des weiteren ist zu erwähnen, daß die sterisch



Schema 3. Aufbau des bicyclischen CP-Gerüsts. a) NaH (1.3 Äquiv.),  $\text{I}(\text{CH}_2)_3\text{OTBS}$  (1.3 Äquiv.), THF, 80 °C, 12 h, 90%; b) Allylbromid (1.3 Äquiv.), NaH (1.5 Äquiv.), DME, 25 °C, 0.5 h, 95%; c)  $\text{LiBH}_4$  (2.0 Äquiv.), THF, 0–25 °C, 12 h, 80%; d)  $\text{Me}_2\text{C}(\text{COMe})_2$  (1.5 Äquiv.), CSA (0.05 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C, 0.5 h, 82%; e)  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , –78 °C, 1 h; dann  $\text{Ph}_3\text{P}$ , (1.0 Äquiv.), –78–25 °C, 12 h, 95%; f) Cyclohexylamin (1.2 Äquiv.), Benzol, 80 °C, 1 h; g) LDA (1.1 Äquiv.),  $\text{Et}_2\text{O}$ , –20 °C, 1 h; dann  $\text{C}_6\text{H}_{17}\text{CHO}$  (1.5 Äquiv.) in  $\text{Et}_2\text{O}$ , –78–30 °C, 12 h; dann Oxalsäure (4.0 Äquiv.),  $\text{H}_2\text{O}$ , 0 °C, 1 h, 60 % Gesamtausbeute ausgehend von **6**; h) KH (5.0 Äquiv.), PMBCl (1.5 Äquiv.), DME/HMPA (5:2), 0 °C, 4 h, 78 % (*E,E,Z:E,E,E* ca. 10:1); i) TBAF (2.0 Äquiv.), THF, 0 °C, 3 h, 82%; j)  $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$  (3.0 Äquiv.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.0 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMSO}$  (4:1), 25 °C, 0.5 h, 78%; k) (*E*)-TPSO( $\text{CH}_2$ ) $_2\text{CH}=\text{CHI}$  (1.5 Äquiv.), *n*BuLi (1.5 Äquiv.), THF, –78 °C, 0.5 h; dann **11** in THF, –78 °C, 0.5 h, 92%; l)  $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$  (4.0 Äquiv.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (5 Äquiv.), DMSO/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:4), 25 °C, 3 h, 76%; m)  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  (0.15 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , –10 °C, 0.5 h, 90%; n) TBAF (2.0 Äquiv.), THF, 25 °C, 93%; o) DMP,  $\text{NaHCO}_3$  (5.0 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C, 1 h, 92%; p) **12** (1.3 Äquiv.), THF, –78 °C, 8 min, 90 % (75 % Umsatz); q) NaH (6.0 Äquiv.), TESOTf (2.0 Äquiv.), THF, 0–25 °C, 2 h, 86%; r) DDQ (3.0 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  (18:1), 25 °C, 0.5 h, 85 % (61 % Umsatz); s) PDC (5.0 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C, 0.5 h, 88%; t) 80proz. wäBr. AcOH, 25 °C, 5 h, 91%; u)  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$  (0.1 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C, 0.5 h, 68 %. TES = Triethylsilyl, DME = 1,2-Dimethoxyethan, CSA = Camphersulfonsäure, LDA = Lithiumdiisopropylamid, PMBCl = *p*-Methoxybenzylchlorid; TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon, PDC = Pyridiniumdichromat, OTf = Trifluormethansulfonat, DMP = Dess-Martin-Periodinan.

gehinderte Oxogruppe in **14** die Seitenkettenverlängerung nicht beeinflusste. Die Silylierung von **15** mit TESOTf und NaH liefert schließlich die gewünschte Verbindung **17** in 86 % Ausbeute.

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische und spektroskopische Daten von **3**, **27**, **34** und **48**.

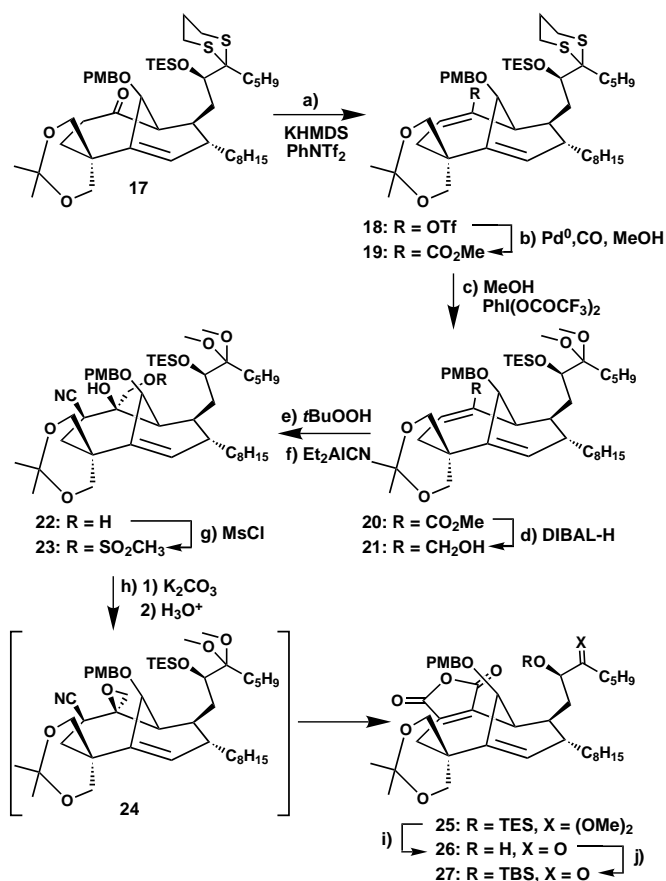
**3**:  $R_f = 0.61$  (Kieselgel, Essigsäureethylester/Hexan 1:2); IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2973, 2931, 2843, 1704, 1614, 1515, 1455, 1418, 1372, 1303, 1250, 1200, 1111, 1035, 967, 823, 702 \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.68\text{--}7.64$  (m, 4H), 7.43–7.33 (m, 6H), 7.14 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 6.82 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 5.50–5.38 (m, 2H), 5.37–5.32 (m, 1H), 4.45 (d,  $J = 11.0 \text{ Hz}$ , 1H), 4.27 (br. d,  $J = 11.5 \text{ Hz}$ , 1H), 4.17 (d,  $J = 11.0 \text{ Hz}$ , 1H), 4.10–4.07 (m, 1H), 4.02 (d,  $J = 12.0 \text{ Hz}$ , 1H), 4.00 (d,  $J = 12.0 \text{ Hz}$ , 1H), 3.79–3.74 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74–3.65 (m, 1H), 3.49 (br. d,  $J = 11.5 \text{ Hz}$ , 1H), 2.79 (br. s, 1H), 2.31 (dd,  $J = 13.0, 11.5 \text{ Hz}$ , 1H), 2.26–2.13 (m, 2H), 2.10–1.90 (m, 3H), 1.85–1.77 (m, 1H), 1.70–1.60 (m, 7H), 1.58–1.48 (m, 1H), 1.48–1.10 (m, 14H), 1.02 (s, 9H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 213.5, 159.2, 142.1, 135.6$  (2C), 135.5 (2C), 133.9, 133.7, 131.4, 129.8, 129.7 (4C), 129.3, 127.6 (4C), 124.8, 113.8 (2C), 97.6, 77.5, 71.0, 67.2, 65.1, 61.4, 58.7, 55.2, 41.5, 41.1, 39.9, 38.2, 36.5, 32.7, 32.6, 29.6, 29.3, 29.2, 27.6, 26.9, 26.8 (3C), 20.4, 19.1, 17.9; HR-MS (FAB): ber. für  $\text{C}_{40}\text{H}_{66}\text{O}_6\text{SiNa}^+$  ( $M + \text{Na}^+$ ): 801.4526, gef.: 801.4539

**27**:  $R_f = 0.49$  (Kieselgel, Essigsäureethylester/Hexan 1:4); Schmp. 77–78 °C (Cyclohexan); IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2991, 2920, 2861, 1761, 1714, 1655, 1508, 1461, 1379, 1250, 1191, 1091, 1038, 968, 915, 838, 591 \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.23$  (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 6.87 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 5.45–5.38 (m, 4H), 5.30 (br. s, 1H), 4.65 (dd,  $J = 9.5, 2.5 \text{ Hz}$ , 1H), 4.58 (d,  $J = 11.0 \text{ Hz}$ , 1H), 4.39 (d,  $J = 11.0 \text{ Hz}$ , 1H), 4.27 (br. d,  $J = 11.3 \text{ Hz}$ , 1H), 4.23 (br. s, 1H), 4.00 (d,  $J = 11.3 \text{ Hz}$ , 1H), 3.93 (d,  $J = 11.0 \text{ Hz}$ , 1H), 3.80 (s, 3H), 3.29 (br. d,  $J = 11.0 \text{ Hz}$ , 1H), 3.26 (d,  $J = 16.5 \text{ Hz}$ , 1H), 3.12 (br. s, 1H), 2.90 (dd,  $J = 16.5, 3.1 \text{ Hz}$ , 1H), 2.83 (dt,  $J = 18.0, 7.5 \text{ Hz}$ , 1H), 2.60 (dt,  $J = 18.0, 7.0 \text{ Hz}$ , 1H), 2.25 (m, 2H), 2.01–1.92 (m, 3H), 1.68–1.48 (m, 11H), 1.44 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.38–1.15 (m, 6H), 0.93 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.13 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 210.3, 166.2, 165.9, 159.5, 145.6, 142.3, 142.1, 131.4, 129.9, 129.3$  (2C), 129.1, 128.9, 125.5, 124.7, 114.1 (2C), 98.0, 77.1, 74.6, 71.3, 68.1, 66.0, 55.3, 46.0, 42.4, 42.3, 41.5, 38.7, 38.5, 32.9, 32.5, 29.6, 29.4, 29.1, 28.2, 26.3, 26.2, 25.8 (3C), 20.9, 17.9 (3C), –4.2, –4.5; HR-MS (FAB): ber. für  $\text{C}_{47}\text{H}_{68}\text{O}_6\text{SiCs}^+$  ( $M + \text{Cs}^+$ ): 937.3687, gef.: 937.3669

**34**:  $R_f = 0.48$  (Kieselgel, Essigsäureethylester/Hexan 1:2);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.79$  (d,  $J = 1.6 \text{ Hz}$ , 1H), 5.50–5.30 (m, 4H), 4.53 (t,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H), 4.08 (s, 2H), 3.51 (s, 1H), 3.11 (br. d,  $J = 19.5 \text{ Hz}$ , 1H), 2.86 (dd,  $J = 19.5, 2.0 \text{ Hz}$ , 1H), 2.71–2.60 (m, 2H), 2.56–2.51 (m, 1H), 2.38–2.21 (m, 5H), 2.06 (dd,  $J = 14.0, 10.0 \text{ Hz}$ , 1H), 1.97–1.88 (m, 2H), 1.65–1.59 (m, 6H), 1.35–1.15 (m, 8H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 207.2, 175.3, 164.4, 164.2, 141.1, 140.9, 138.0, 132.2, 131.0, 129.1, 126.3, 125.0, 105.3, 75.3, 62.5, 51.6, 43.6, 43.2, 38.5, 38.4, 36.0, 35.6, 35.2, 32.3, 29.7, 29.3, 28.9, 26.8, 25.9, 17.9$ ; HR-MS (FAB): ber. für  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_8\text{Cs}^+$  ( $M + \text{Cs}^+$ ): 657.1465, gef.: 657.1448

**48**:  $R_f = 0.47$  (Kieselgel, Essigsäureethylester/Hexan 1:1); IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3387, 2975, 2915, 2847, 1768, 1713, 1661, 1607, 1484, 1437, 1161, 1092, 1072, 967, 932, 838 \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.40$  (dd,  $J = 7.6, 1.3 \text{ Hz}$ , 1H), 7.30 (td,  $J = 6.8, 1.3 \text{ Hz}$ , 1H), 7.19 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.01 (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 1H), 5.48–5.32 (m, 4H), 4.55 (dd,  $J = 10.5, 3.1 \text{ Hz}$ , 1H), 4.39 (d,  $J = 12.0 \text{ Hz}$ , 1H), 4.15 (br. d,  $J = 9.2 \text{ Hz}$ , 1H), 3.76 (d,  $J = 9.2 \text{ Hz}$ , 1H), 3.18 (d,  $J = 19.8 \text{ Hz}$ , 1H), 2.72 (s, 2H), 2.69–2.51 (m, 2H), 2.40–2.05 (m, 3H), 2.00–1.90 (m, 3H), 1.80–1.50 (m, 9H), 1.45–1.20 (m, 5H), 0.88 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.08 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 212.5, 176.9, 164.9, 164.6, 150.0, 145.5, 136.2, 132.3, 131.3, 129.8, 128.6, 126.8, 125.5, 124.8, 124.1, 119.2, 108.6, 77.8, 76.0, 73.7, 48.0, 44.3, 41.7, 40.1, 37.6, 37.4, 35.7, 32.5, 30.4, 29.6, 29.3, 27.5, 26.1, 25.7$  (3C), 23.0, 17.9 (3C), 14.2, –4.5, –4.9; HR-MS (FAB): ber. für  $\text{C}_{43}\text{H}_{57}\text{NO}_9\text{SiCs}^+$  ( $M + \text{Cs}^+$ ): 892.2857, gef.: 892.2874

Die Einführung der Maleinsäureanhydrid-Einheit in das bicyclische Gerüst von **17** verlief nach der von uns kürzlich beschriebenen Methode.<sup>[8]</sup> Die Umwandlung von **17** in das Enoltriflat **18** gelang in 95 % Ausbeute über Enolatbildung mit KHMDS und anschließende Behandlung mit  $\text{PhNTf}_2$  (Schema 4). Die durch  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  in Gegenwart von  $\text{Et}_3\text{N}$  katalysierte Carboxymethylierung von **18** mit CO und Methanol lieferte den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Methylester **19** in 78 % Ausbeute. Wegen der im Anschluß hieran gemachten Erfah-



Schema 4. Einführung der Maleinsäureanhydrid-Einheit: Synthese des Schlüsselintermediats **27**. a) PhNTf<sub>2</sub> (1.5 Äquiv.), KHMDS (2.0 Äquiv.), THF, 0 °C, 10 min, 95 %; b) Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.06 Äquiv.), Ph<sub>3</sub>P (0.12 Äquiv.), MeOH (40 Äquiv.), Et<sub>3</sub>N (2.0 Äquiv.), DMF, CO (1 atm), 25 °C, 10 min; dann **18**, 50 °C, 40 min, 78 %; c) PhI(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (2.0 Äquiv.), CaCO<sub>3</sub> (20 Äquiv.), MeOH, 25 °C, 6 min, 81 %; d) DIBAL-H (3.0 Äquiv.), Toluol, –78 °C, 95 %; e) [V(O)(acac)<sub>2</sub>] (0.2 Äquiv.), *t*BuOOH (1.4 Äquiv.), Benzol, 25 °C, 0.5 h, 83 %, β:α ca. 10:1; f) Et<sub>2</sub>AlCN, (5.0 Äquiv.), Toluol, 0 °C, 15 min; dann 25 °C, 1 h, 73 %; g) MsCl (3.0 Äquiv.), Et<sub>3</sub>N (10 Äquiv.), THF, 0 °C, 5 min; h) 1. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 Äquiv.), MeOH, 1 h, 2. Et<sub>2</sub>O, 10proz. wäbr. Oxalsäure, Luft, 0.5 h, 56 % Gesamtausbeute ausgehend von **22**; i) 1. 90proz. wäbr. AcOH, 25 °C, 1.5 h; 2. Me<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub> (1.5 Äquiv.), CSA (0.05 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 30 min, 77 % Gesamtausbeute; j) TBSOTf (2.0 Äquiv.), 2,6-Lutidin (10 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –20 → 0 °C, 1 h, 90 %; Ms = Methansulfonyl, Tf = Trifluormethansulfonyl, KHMDS = Kaliumbis(trimethylsilyl)amid, DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid.

rungen, über die wir noch ausführlich berichten werden, tauschten wir nun die Dithian-Einheit gegen ein Dimethoxyketal aus. Die Umsetzung von **19** mit PhI(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und CaCO<sub>3</sub> in Methanol nach Stork und Zhao<sup>[11]</sup> führte zu **20** (81 % Ausbeute), das dann mit DIBAL-H zum Allylalkohol **21** (95 % Ausbeute) reduziert wurde. Die Vanadium-vermittelte Epoxidierung von **21**<sup>[12]</sup> lieferte das entsprechende β-Epoxid (83 % Ausbeute, β:α ca. 10:1), dessen Ringöffnung unter milden Bedingungen mit Et<sub>2</sub>AlCN (Nagata-Reagens)<sup>[13]</sup> in Toluol das Cyandiol **22** (73 %) ergab. Das ungewöhnliche stereochemische Ergebnis dieser Ringöffnung (belegt durch NOE-Experimente) hat seinen Ursprung möglicherweise in der besonderen Umgebung der Epoxidgruppe innerhalb des CP-Gerüsts.<sup>[4]</sup>

Durch Umsetzung von **22** mit MsCl/Et<sub>3</sub>N und anschließende Behandlung des resultierenden Mesylats **23** mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in

Methanol sowie Aufarbeitung mit Oxalsäure wurde das Maleinsäureanhydrid **25** über das Cyanepoxid **24** erhalten (54 % Gesamtausbeute ausgehend von **22**). Das gewünschte Intermediat **27** wurde schließlich ausgehend von **25** über die Behandlung zunächst mit wässriger Essigsäure (zur Entfernung der TES-Schutzgruppe) und dann mit Dimethoxypropan/Camphersulfonsäure (zum Schützen des resultierenden 1,3-Diols) und abschließende Silylierung des Hydroxyketons **26** mit TBSOTf in Gegenwart von 2,6-Lutidin in 70 % Ausbeute erhalten. Mit kristallinem **27** wurde eine Röntgenstrukturanalyse<sup>[22]</sup> durchgeführt (ORTEP-Darstellung in Abbildung 1), die dessen Struktur und somit auch die der Vorstufen bestätigte.

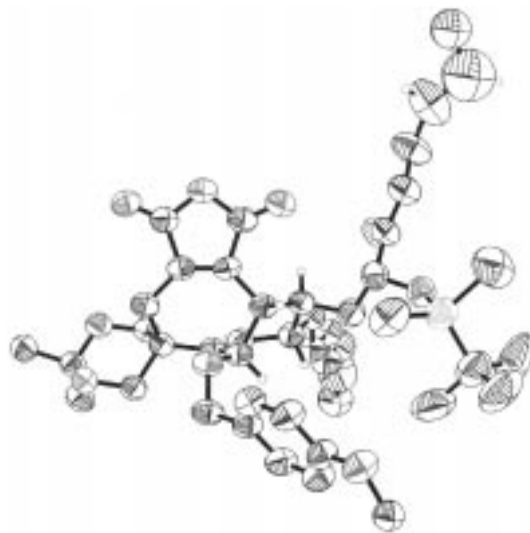
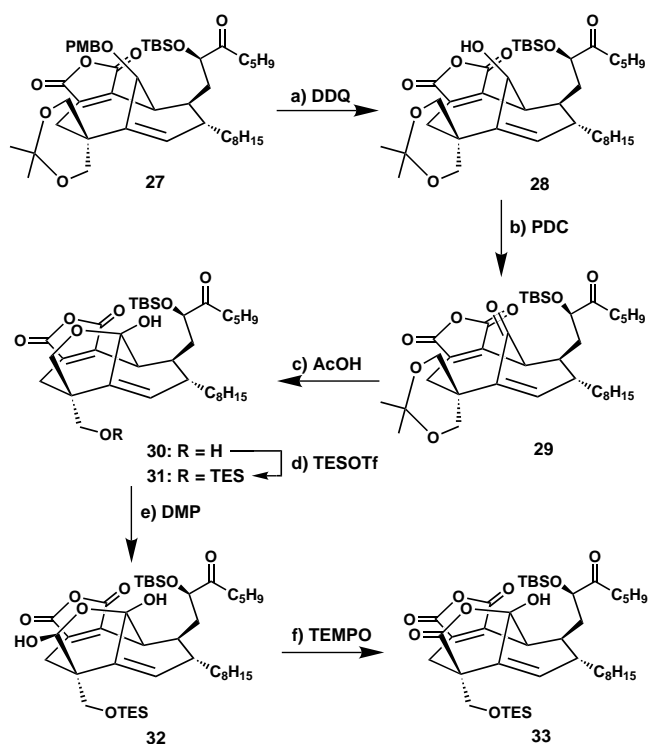


Abbildung 1. Struktur von **27** im Kristall.

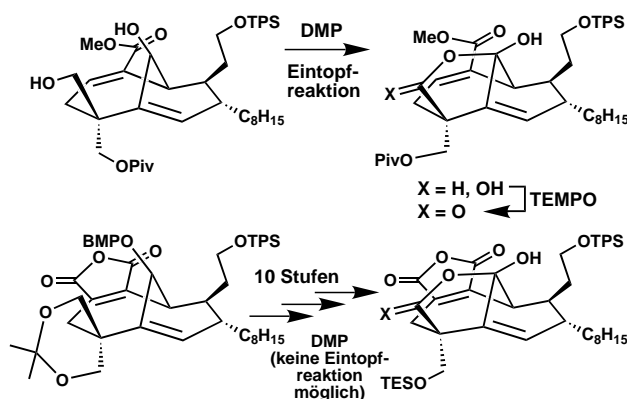
Eine unserer ersten Strategien zur Synthese der CP-Verbindungen beruhte auf der Annahme, daß das Intermediat **34** (siehe Schema 7) möglicherweise durch Homologisierung um ein Kohlenstoffatom in einem späten Stadium der Synthese zugänglich sei, um so einen direkten Zugang zu **1** zu erreichen. Im folgenden beschreiben wir die Synthese von **34** und die damit durchgeführten chemischen Untersuchungen (Schema 5 und 7).

Der Aufbau der γ-Hydroxylacton-Einheit des CP-Gerüsts erforderte eine sorgfältige Wahl chemischer Operationen und wurde schließlich über die in Schema 5 dargestellte Reaktionsfolge ermöglicht. Zuerst wurde die PMB-Schutzgruppe mit DDQ entfernt (64 % Ausbeute basierend auf ca. 75 % Umsatz). Die resultierende Hydroxyverbindung **28** wurde dann mit PDC in 89 % Ausbeute zum Enon **29** oxidiert. Die Essigsäure-induzierte Entfernung der Isopropylidenschutzgruppe setzte die beiden Hydroxymethylgruppen frei, von denen die eine mit der benachbarten Brückenkopf-Carbonylgruppe in 70 % Ausbeute zum cyclischen Halbacetal **30** reagierte. Die andere wurde mit TESOTf geschützt (→**31**, 92 %).

In diesem Stadium der Synthese erwiesen sich zuvor beim Aufbau der γ-Hydroxylacton-Einheit der CP-Verbindungen in Gegenwart der Maleinsäureanhydrid-Einheit (Schema 6) erhaltene Ergebnisse als hilfreich. Schwierigkeiten bei der



Schema 5. Aufbau der  $\gamma$ -Hydroxylacton-Einheit: Synthese des Schlüsselintermediats **33**. a) DDQ (2.0 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  (18:1), 25 °C, 1 h, 64 % basierend auf ca. 75 % Umsatz; b) PDC (3.0 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C, 2 h, 89 %; c) 80proz. wäbr. AcOH, 25 °C, 6 h, 82 % basierend auf 85 % Umsatz; d) TESOTf (1.5 Äquiv.), 2,6-Lutidin (10 Äquiv.), 0 °C, 2 h, 92 %; e) DMP (5.0 Äquiv.), Benzol, 80 °C, 25 min, 63 %; f)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (30 Äquiv.), TEMPO (30 Äquiv.),  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 25 °C, 1.5 h, 74 %. TEMPO=2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinoxyl.

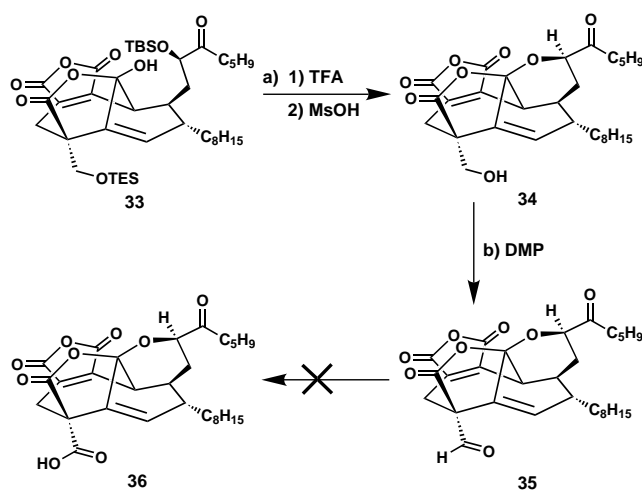


Schema 6. Zusammenfassung der Beobachtungen bezüglich der  $\gamma$ -Hydroxylactonbildung.<sup>[14]</sup>

Lösung dieses Problems haben wir kürzlich beschrieben.<sup>[14]</sup> Über eine relativ umständliche zehnstufige Reaktionsfolge mit etlichen Schutzgruppenumwandlungen schafften wir es, die  $\gamma$ -Hydroxylacton-Einheit ausgehend von einem 1,4-Diol aufzubauen. Nur im Falle einiger spezieller Modellsysteme, welche die Maleinsäureanhydrid-Einheit *nicht* enthielten, konnten wir über eine vierstufige Domino-DMP-Oxidation  $\gamma$ -Hydroxylactone herstellen, die dann leicht in die  $\gamma$ -Hydroxylactone überführt werden konnten. Eine besondere Eigenschaft der hier vorgestellten Strategie gründet sich auf die Durchführung einer Variante dieser ursprünglichen Domino-

DMP-Oxidation, die auch in Gegenwart der Maleinsäureanhydrid-Einheit zum Erfolg führt. Im Hinblick darauf, daß der Schlüsselschritt dieser Kaskade die Ring-Kette-Tautomerisierung<sup>[15]</sup> des Halbacetals ist, führten logische Überlegungen zur Annahme, daß Temperaturerhöhung in einem geeigneten Lösungsmittel ausreichen sollte, um das Halbacetal dazu zu bringen, das latent vorhandene Hydroxyketon für den zusätzlich erforderlichen Oxidationsschritt zugänglich zu machen. Hydratisierung und Ringschluß der entstehenden Formylgruppe würden die Sequenz vollenden und das entsprechende  $\gamma$ -Hydroxylactol liefern. Wir waren in der glücklichen Lage, das  $\gamma$ -Hydroxylactol **32** als einziges Stereoisomer (Schema 5) in 63 % Ausbeute nach Oxidation von **31** mit DMP in siedendem Benzol zu erhalten. In Übereinstimmung mit den Studien an unseren Modellsystemen<sup>[14]</sup> verlief die TEMPO-vermittelte Oxidation<sup>[16]</sup> des Lactols **32** zum gewünschten  $\gamma$ -Hydroxylacton **33** problemlos in 74 % Ausbeute.

Es galt nun, die beiden verbleibenden Aufgaben zu lösen, nämlich die interne Ketalisierung und die Homologisierung der Carbonsäureseitenkette. Die Behandlung von **33** mit wäßriger Trifluoressigsäure lieferte nach vollständiger Entschützung das entsprechende Triol, aus dem nach Reaktion mit  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ <sup>[1]</sup> in wasserfreiem  $\text{CHCl}_3$  das gewünschte Hydroxyacetal **34** hervorging (50 % Gesamtausbeute ausgehend von **33**; Schema 7). Der Zugang zu **34** bedeutete, daß uns nur noch ein Kohlenstoffatom und zwei Oxidationsschritte



Schema 7. Synthese des labilen Aldehyds **35**: eine Sackgasse. a) 1.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$  (40:4:1), 25 °C, 2 h; 2.  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$  (1.0 Äquiv.),  $\text{CHCl}_3$ , 25 °C, 24 h, 50 % Gesamtausbeute; b) DMP (5.0 Äquiv.),  $\text{NaHCO}_3$  (10 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C, 2 h, 95 %. TFA = Trifluoressigsäure.

vom Naturstoff CP-263,114 **1** trennten. Die Oxidation von **34** mit DMP verlief erwartungsgemäß und lieferte den Aldehyd **35** (95 %), der zur Carbonsäure oxidiert werden mußte, um dann eine Arndt-Eistert-Homologisierung durchführen zu können.<sup>[17]</sup> Leider führten unsere zahllosen Oxidationsversuche nicht zum ersehnten Ziel, sondern wurden durch die Empfindlichkeit des Aldehyds **35** und die offenbar extreme Instabilität von **36** vereitelt. Die unerwartete Instabilität der Carbonsäure **36** könnte auf Decarboxylierung zurückzuführen sein (siehe Abbildung 2 für eine mechanistische Erklärung).

rung) und ist als generelles Phänomen in solchen Systemen durch Untersuchungen an relevanten Modellsystemen belegt worden.<sup>[18]</sup> Diverse andere Versuche, den Aldehyd **35** als Ausgangspunkt für eine Homologisierung zu verwenden, scheiterten ebenfalls.

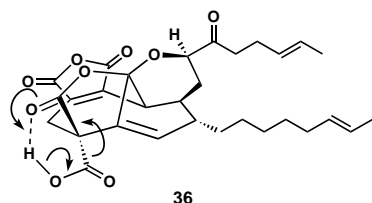
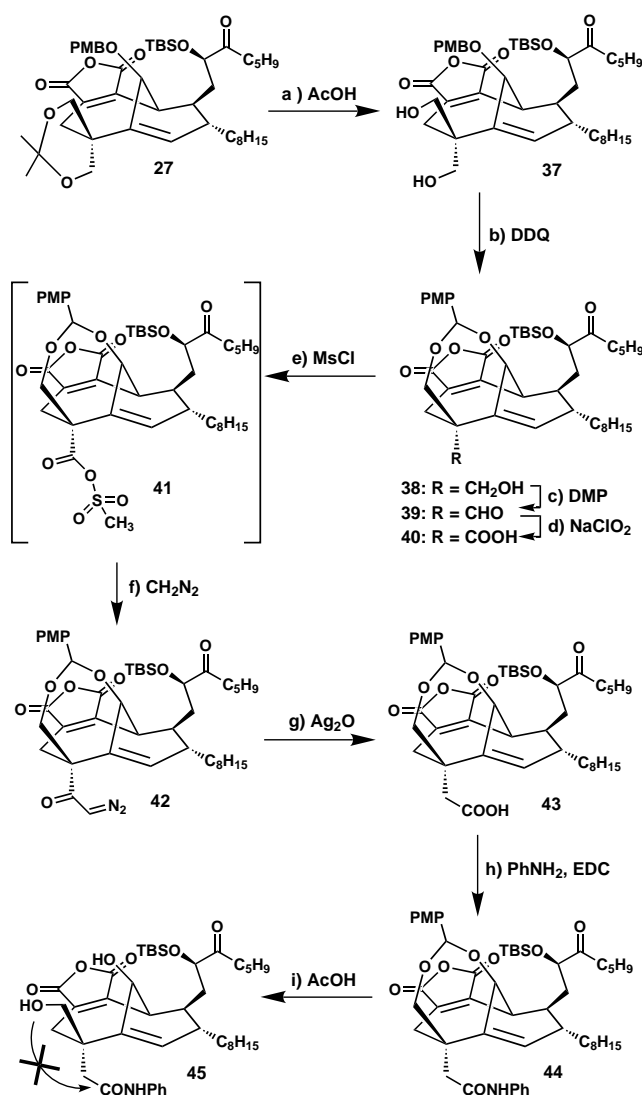


Abbildung 2. Mögliche Erklärung für die Instabilität der Carbonsäure **36** (intramolekulare Decarboxylierung, Zersetzung).

Nachdem zahlreiche weitere Versuche, durch Änderung der Strategie diese instabilen Intermediate zu vermeiden, ebenfalls scheiterten, mußten wir uns auf die Suche nach einer Alternative begeben. Einige der Resultate dieser Strategie der zweiten Generation ebneten schließlich den Weg für die Totalsynthese der CP-Verbindungen. Das Hauptanliegen dieser neuen Strategie (siehe Schema 2) war, durch die Verwendung einer Amidfunktionalität den elektrophilen Charakter der homologisierten Carbonsäure zu vermindern. Dadurch wollten wir die Probleme umgehen, die mit der Homologisierung zu einem späten Zeitpunkt in Zusammenhang stehen (siehe oben), und außerdem würden wir der (vermeintlich) leichten Aufgabe einer Amidhydrolyse gegenüberstehen.

Unsere Strategie der zweiten Generation zur Synthese der CP-Verbindungen (Schema 8) ging wieder von dem zentralen Baustein **27** aus, der durch die Entfernung der Isopropylidenschutzgruppe (wäßrige Essigsäure, 85 %) zunächst in das Diol **37** überführt wurde. Danach erfolgte die DDQ-vermittelte<sup>[19]</sup> Bildung des siebengliedrigen cyclischen Benzylidenacetals **38** in 57 % Ausbeute. **38** wurde dann durch sukzessive Behandlung mit DMP (90 %) und NaClO<sub>2</sub> (80 %) zur entsprechenden Carbonsäure oxidiert, wobei intermediär die Stufe des Aldehyds **39** durchlaufen wurde. Um die Arndt-Eistert-Homologisierung ausführen zu können, benötigten wir eine milde Methode zur Aktivierung von sterisch gehinderten Carbonsäuren wie **40**, denn die Säurechloridbildung verlief bei Verbindungen dieser Art wenig zufriedenstellend oder überhaupt nicht. Wir überlegten uns, daß ein Acylmesylat eine interessante Lösung für das Problem der Aktivierung von sterisch gehinderten Carbonsäuren bieten könnte; die Gründe hierfür sind in Schema 9 dargestellt.

Tatsächlich konnte die Carbonsäure **40** über das Acylmesylat **41** durch die Behandlung mit MsCl/Et<sub>3</sub>N bei 0 °C und anschließende Zugabe eines Überschusses an CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (wasserfreie Lösung in Diethylether)<sup>[20]</sup> in das Diazoketon **42** überführt werden. Die Wolff-Umlagerung und damit die Homologisierung fand schließlich bei 120 °C in DMF/H<sub>2</sub>O (2:1) in Gegenwart eines Überschusses an Ag<sub>2</sub>O innerhalb einer Minute statt und lieferte die kettenverlängerte Carbonsäure **43** in 38 % Gesamtausbeute bezogen auf **40**. Die Über-



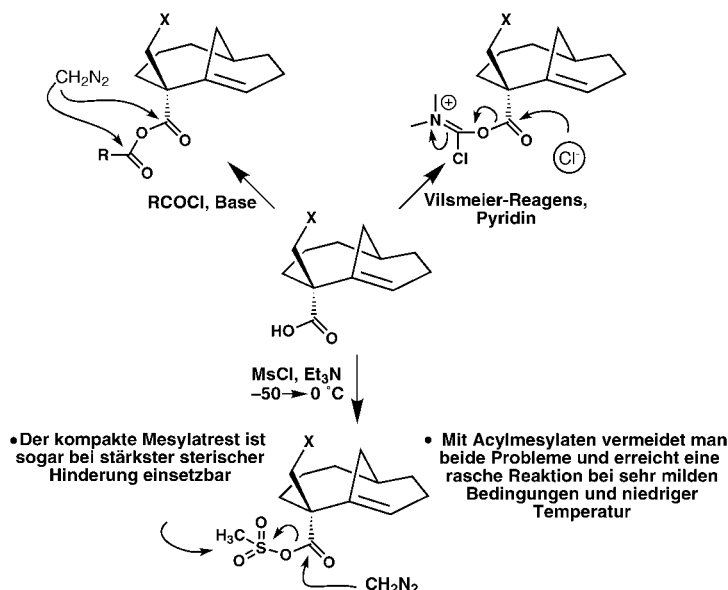
Schema 8. Synthese des Diolamids **45**: ein stabiles Intermediat für eine intramolekulare Cyclisierung. a) 90proz. wäbr. AcOH, 25 °C, 5 h, 85 %; b) DDQ (2.0 Äquiv.), Fluorbenzol, 25 °C, 2.5 h, 57 %; c) DMP (3.0 Äquiv.), NaHCO<sub>3</sub> (10 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 1 h, 90 %; d) NaClO<sub>2</sub> (3.0 Äquiv.), NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1.5 Äquiv.), 2-Methyl-2-buten (50 Äquiv.), *t*BuOH/H<sub>2</sub>O (2:1), 25 °C, 20 min, 80 %; e) MsCl (5.0 Äquiv.), Et<sub>3</sub>N (10 Äquiv.), THF, 0 °C, 5 min; f) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (Überschuß), Et<sub>2</sub>O/THF, 0–25 °C, 1 h; g) Ag<sub>2</sub>O (5.0 Äquiv.), DMF/H<sub>2</sub>O 2:1, 120 °C, 1 min, 38 % ausgehend von **40**; h) PhNH<sub>2</sub> (1.5 Äquiv.), EDC (3.0 Äquiv.), 4-DMAP (1.0 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 1 h, 85 %; i) 80proz. wäbr. AcOH, 25 °C, 1.5 h, 89 %. DMAP = 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin, EDC = 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid.

führung von **43** in das Anilid **44** in Gegenwart von EDC/4-DMAP verlief unter milden Bedingungen in 85 % Ausbeute. Die säurekatalysierte Hydrolyse des Benzylidenacetals **44** führte zum Diol **45** (89 %), das erwartungsgemäß keiner Cyclisierung unterlag.<sup>[21]</sup>

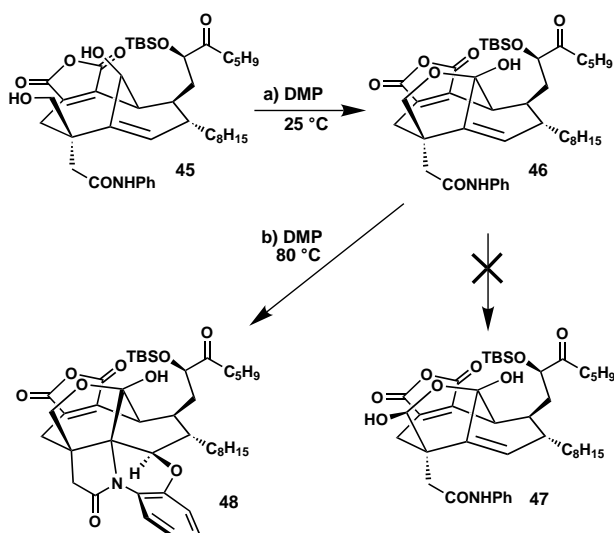
Mit der Synthese des Diols **45** war nun alles für die Anwendung der DMP-Oxidationskaskade zur Einführung der  $\gamma$ -Hydroxylacton-Einheit vorbereitet (Schema 10). Zugegebenermaßen ahnten wir nichts von der noch kommenden Überraschung: Die Oxidation von **45** mit DMP in Benzol bei Raumtemperatur lieferte zwar das Halbacetal **46** in kurzer Zeit (90 %), die weitere Oxidation in siedendem Benzol

- Übliche gemischte Anhydride würden an beiden Carbonylgruppen angreifen

- Der Angriff eines Chlorids, um ein Acylchlorid zu erhalten, ist durch die außergewöhnlich starke sterische Abschirmung erschwert

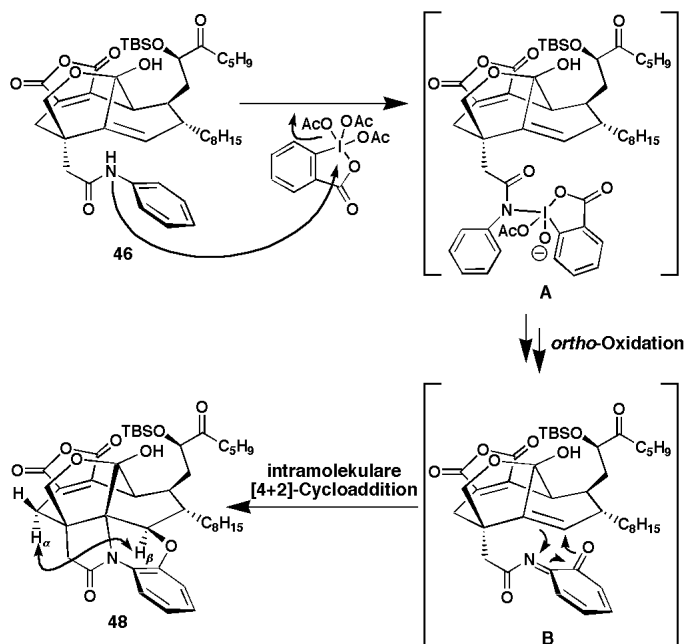


Schema 9. Vergleich der Verwendung von Acylmesylaten mit herkömmlichen Methoden zur Aktivierung gehinderter Carbonsäuren.



Schema 10. Unerwartete Bildung des Polycyclus **48**. a) Dess-Martin-Periodinane (2.0 Äquiv.), Benzol, 25 °C, 40 min, 90 %; b) Dess-Martin-Periodinane (5.0 Äquiv.), Benzol, 80 °C, 20 min, 45 %.

jedoch führte eindeutig nicht zum gewünschten  $\gamma$ -Hydroxylactol **47**. Die Struktur des statt dessen erhaltenen Oxidationsproduktes konnte durch aufwendige spektroskopische Untersuchungen und mechanistische Überlegungen aufgeklärt und dem neuartigen polycyclischen Ringsystem **48** zugeordnet werden. Schema 11 zeigt einen möglichen Mechanismus der Bildung von **48** aus **46**, der durch Untersuchungen an Modellsystemen gestützt wird. Durch Angriff der Amid-NH-Gruppe am elektrophilen DMP-Reagens wird zunächst das Intermediat **A** gebildet, das entweder durch intra- oder intermolekulare *ortho*-Oxidation in das Intermediat **B** überführt werden könnte. Eine sich anschließende intramoleku-



Schema 11. Hypothetischer Reaktionsmechanismus für die Bildung des Polycyclus **48**. Die NOE-Wechselwirkung zwischen H<sub>a</sub> und H<sub>b</sub> bestätigt die Konfiguration.

lare [4+2]-Cycloaddition an die benachbarte Brückenkopf-Doppelbindung würde unter Rearomatisierung zu dem bisher unbekannten polycyclischen Ringsystem **48** führen. Derzeit laufende Untersuchungen zielen darauf ab, das Potential dieser Zufallsentdeckung zu einer generell präparativ anwendbaren Reaktion zu entwickeln.

Obwohl diese Strategien nicht die gewünschten CP-Verbindungen lieferten, so trugen sie doch durch die gewonnenen Erkenntnisse dazu bei, einen neuen überarbeiteten Ansatz zu entwickeln. Die Vereinigung beider hier vorgestellten Strategien zu einer Syntheseroute, die die zuvor beschriebenen Unwegsamkeiten berücksichtigte und schließlich zur erfolgreichen Totalsynthese der CP-Verbindungen führte, wird im folgenden Beitrag beschrieben.<sup>[5]</sup>

Eingegangen am 14. April 1999 [Z13279]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1669–1675

**Stichwörter:** Dominoreaktionen • Naturstoffe • Polycyclen • Totalsynthesen

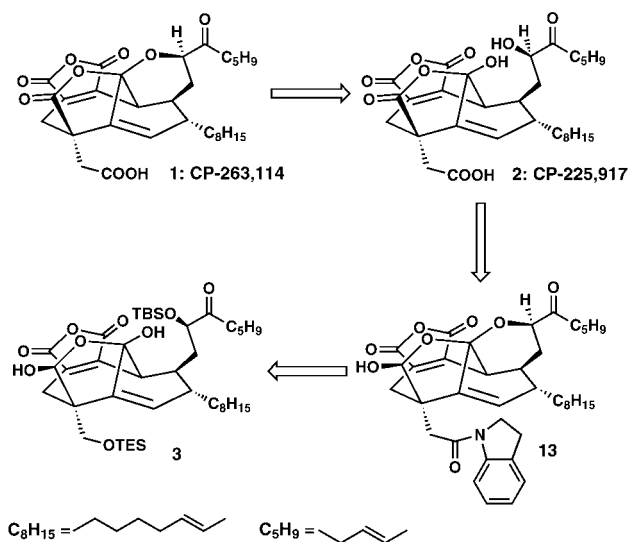
- [1] T. T. Dabrah, T. Kaneko, W. Massefski, Jr., E. B. Whipple, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1594; T. T. Dabrah, H. J. Harwood, Jr., L. H. Huang, N. D. Jankovich, T. Kaneko, J.-C. Li, S. Lindsey, P. M. Moshier, T. A. Subashi, M. Therrien, P. C. Watts, *J. Antibiot.* **1997**, 50, 1.
- [2] S. A. Biller, K. Neuenschwander, M. M. Ponpipom, C. D. Poulter, *Curr. Pharm. Design* **1996**, 2, 1.
- [3] D. M. Leonard, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 2971.
- [4] a) K. C. Nicolaou, M. W. Härter, L. Boulton, B. Jandeleit, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1243; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1194; b) K. C. Nicolaou, M. H. D. Postema, N. D. Miller, G. Yang, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2922; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2821; c) H. M. L. Davies, R. Calvo, G. Ahmed, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1737; d) P. W. M. Sgarbi, D. L. J. Clive, *Chem. Commun.* **1997**, 2157; e) A. Armstrong, T. J. Critchley, A. A. Mortlock, *Synlett* **1998**, 552; f) O. Kwon, D.-S. Su, D. Meng, W. Deng, D. C. D'Amico, S. J.

- Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1978; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1877; g) O. Kwon, D.-S. Su, D. Meng, W. Deng, D. C. D'Amico, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1981; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1880; h) N. Waizumi, T. Itoh, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6015; i) C. Chen, M. E. Layton, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10784; j) A. J. Frontier, S. J. Danishefsky, G. A. Koppel, D. Meng, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12721; k) M. M. Bio, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 890; l) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, R. Jautelat, Y. He, K. C. Fong, H.-S. Choi, W. H. Yoon, Y.-L. Zhong, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 532; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 549.
- [5] K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, K. C. Fong, Y. He, W. H. Yoon, H.-S. Choi, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1781; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1576.
- [6] Zu dieser Methode siehe Lit. [4a].
- [7] D. Seebach, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231.
- [8] Zu dieser Methode siehe Lit. [4].
- [9] Hergestellt in zwei Stufen ausgehend von Cycloocten durch Ozonolyse nach Schreiber, die zwischen den beiden Enden zu differenzieren vermag (R. E. Claus, S. L. Schreiber, *Org. Synth.* **1986**, *64*, 150) und eine nach Schlosser modifizierte (M. Schlosser, K. F. Christmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 708, 1) Wittig-Reaktion und Aufarbeitung mit TsOH, um das Dimethylacetal zu entfernen.
- [10] a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155; b) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277; c) S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549.
- [11] G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 287.
- [12] K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136.
- [13] a) W. Nagata, M. Yoshioka, T. Okumura, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 847; b) G. Liu, T. C. Smith, H. Pfander, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4979.
- [14] K. C. Nicolaou, Y. He, K. C. Fong, W. H. Yoon, H.-S. Choi, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *Org. Lett.* **1999**, *1*, im Druck.
- [15] a) J. E. Whiting, J. T. Edward, *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 3799; b) C. D. Hurd, W. H. Saunderson, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5324.
- [16] Wir weisen darauf hin, daß mit der Synthesevorschrift (P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559), die wir zuvor für die Studien an Modellsystemen verwendeten (Lit. [14]), nicht mehr als 10–20% des gewünschten Produktes zu erhalten waren. Die Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel und  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  als Co-Oxidationsmittel (siehe A. D. Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974) löste diese Problem.
- [17] a) F. Arndt, B. Eistert, W. Partale, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 1364; b) F. Arndt, J. Amende, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1928**, *61*, 1122; c) F. Arndt, B. Eistert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1935**, *68B*, 200.
- [18] Selbst bei Substraten, die keine Maleinsäureanhydrid-Einheit enthielten, versagte die versuchte Oxidation.
- [19] Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 889.
- [20] Dies ist unseres Wissens das erste Mal, daß ein Acylmesylat für die Synthese eines Diazoketons verwendet wurde. Die in der Literatur beschriebenen Bedingungen für die Herstellung von Acylmesylaten sind relativ drastisch (Erhitzen in Benzol; siehe Z. M. Jászay, I. Petneházy, L. Töke, *Synthesis* **1989**, 745). Die hier von uns beschriebenen Bedingungen haben bisher auch bei der Anwendung auf andere sterisch gehinderte Carbonsäuren nie versagt.
- [21] Der Gebrauch der Estergruppen (OMe, OTf, *Or*Bu) an C-29 führte zu einer raschen Cyclisierung zu den entsprechenden  $\gamma$ -Lactonen nach Entschützung des benachbarten Diols.
- [22] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturdaten) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-118962“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

## Totalsynthese der CP-Verbindungen CP-263,114 und CP 225,917 – Teil 2: Entwicklung der Schlußstrategie\*\*

K. C. Nicolaou,\* Phil S. Baran, Yong-Li Zhong,  
Kin Chiu Fong, Yun He, Won Hyung Yoon und  
Ha-Soon Choi

In der vorangegangenen Zuschrift<sup>[1]</sup> haben wir die Ergebnisse unserer beiden Strategien zur Totalsynthese der CP-Verbindungen **1** und **2** beschrieben.<sup>[2, 3]</sup> Die retrosynthetische Analyse (Schema 1) ist an diesem Punkt von unseren



Schema 1. Abschließende Retrosynthese der CP-Verbindungen **1** und **2**. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TES = Triethylsilyl.

bisherigen grundlegenden strategischen Überlegungen und chemischen Erfolgen<sup>[1,4,8]</sup> geprägt. Darüber hinaus haben uns ausgedehnte Modellstudien, deren Beschreibung einer ausführlichen Darstellung dieser Arbeiten vorbehalten sein wird,

[\*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Dr. Y.-L. Zhong,  
Dr. K. C. Fong, Y. He, W. H. Yoon, Dr. H.-S. Choi  
Department of Chemistry and The Skaggs Institute for Chemical  
Biology  
The Scripps Research Institute, 10550 North Torrey Pines Road  
La Jolla, California 92037 (USA)  
Fax: (+1) 619-784-2469  
E-mail: kcn@scripps.edu  
und  
Department of Chemistry and Biochemistry  
University of California, San Diego  
9500 Gilman Drive, La Jolla, California 92093 (USA)

[\*\*] Wir danken Dr. T. Kaneko von der Firma Pfizer für die Überlassung von Proben von CP-263,114 und CP-225,917. Außerdem danken wir Dr. D. H. Huang und Dr. G. Siuzdak für ihre Hilfe bei der NMR-Spektroskopie bzw. bei der Massenspektrometrie. Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (USA), vom Skaggs Institute for Chemical Biology, einem Postdoktorandenstipendium der Korea Science and Engineering Foundation (H.-S. C.), Doktorandenstipendien der National Science Foundation (P. S. B.) und von Boehringer Ingelheim (Y. H.) sowie von den Firmen Pfizer, Glaxo, Merck, Schering Plough, Hoffmann-LaRoche, DuPont und Abbott gefördert.