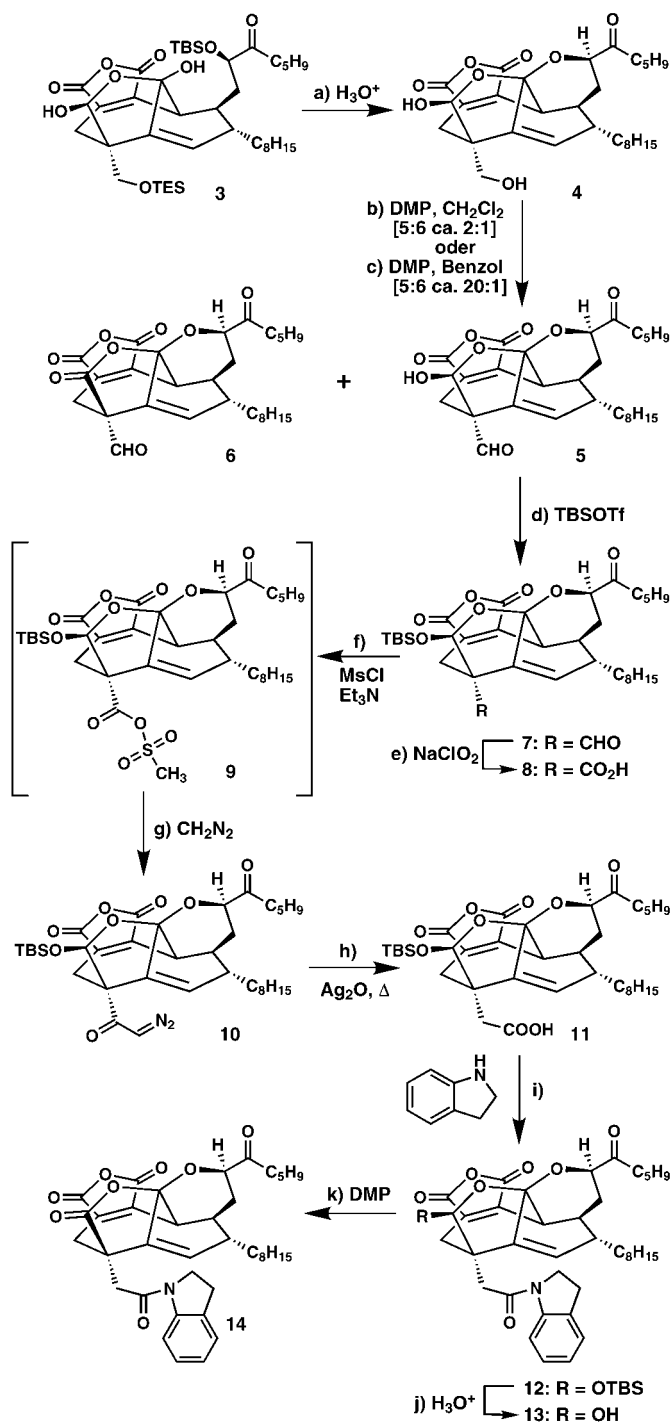


zu dem Schluß geführt, daß CP-263,114 **1** die zunächst sinnvollere Zielverbindung sein dürfte. Die Vorzüge wären dabei eine geringere Abhängigkeit von der Schutzgruppenchemie sowie die größere Stabilität und bessere Handhabbarkeit von Verbindungen mit der Pyransubstruktur,^[5] ferner wollten wir uns der Herausforderung stellen, die gewagt anmutende Überführung des augenscheinlich stabilen CP-263,114 **1** in das hydratisierte CP-225,917 **2** zu versuchen. Als ideale Vorstufe für die CP-Verbindungen wurde das Indolinamid **14** angestrebt, das auf einfache Weise aus **3**^[1] zugänglich ist und relativ leicht in einem zweistufigen Prozeß hydrolysiert werden kann.^[6]

Die Behandlung von **3** mit wäßriger Trifluoressigsäure/CH₂Cl₂ zur Entfernung beider Silylgruppen und nachfolgende Umsetzung mit Methansulfonsäure^[2] in wasserfreiem CHCl₃ führte zum Pyranlactol **4** (Schema 2; siehe Tabelle 1 für ausgewählte physikalische Daten). Eine entscheidende Beobachtung wurde während der selektiven Oxidation von **4** zu **5** gemacht: Der Einsatz von DMP^[7] in CH₂Cl₂ für die Oxidation des Diols **4** führte bei Raumtemperatur zur Isolierung des Aldehydlactols **5** als Hauptprodukt zusammen mit einer geringeren Menge des Lactons **6** (**5:6** ca. im Verhältnis 2:1, 85 % Gesamtausbeute). Die Tatsache, daß DMP zum Erreichen dieser Umsetzung ausreichte, die normalerweise nur mit TEMPO^[1,8] möglich sein sollte, deutete nicht nur darauf hin, daß das Lactolpyran als normales Lactol reagierte, sondern auch, daß sich die Synthese des Amids **14** unter Anwendung der experimentell äußerst einfachen DMP-Methode erreichen lassen sollte (siehe unten). Im Verlauf dieser Arbeit ist uns aufgefallen, daß eine Feinabstimmung der Reaktivität von DMP allein durch die Auswahl des Lösungsmittels möglich ist. Dementsprechend konnte die unerwünschte, wenn auch sehr aufschlußreiche, Bildung des Lactonaldehyds **6** im wesentlichen unterdrückt werden (**5:6** ca. im Verhältnis >20:1, 90 % Gesamtausbeute), indem die Oxidation bei 25 °C in Benzol durchgeführt wurde.

Um einem möglichen Ringschluß während der nachfolgenden Homologisierungssequenz vorzubeugen, wurde **5** als TBS-Ether **7** geschützt (TBSOTf, 2,6-Lutidin, 85 % Ausbeute). Die Oxidation von **7** mit NaClO₂ verlief glatt unter Bildung der Säure **8** in 90 % Ausbeute. Die heikle Aufgabe, die sterisch gehinderte Carbonsäure **8** (Neopentyl-artiges Substitutionsmuster, konkave Oberfläche) in das Diazoketon **10** zu überführen, gelang leicht über das in situ gebildete Acylmesylat **9** (MsCl/Et₃N, 0 °C), das dann bei 0 °C mit CH₂N₂ im Überschuß umgesetzt wurde.^[1] Das so erhaltene Diazoketon wurde umgehend in DMF/H₂O (2:1) gelöst und lieferte nach einminütigem Erhitzen auf 120 °C mit einem Überschuß an Ag₂O die homologisierte Säure **11** in einer Gesamtausbeute von 35 % ausgehend von **8**. Die Verknüpfung der Carbonsäure **11** mit Indolin in Gegenwart von EDC und 4-DMAP lieferte das Amid **12** (85 % Ausbeute). Durch Abspalten der TBS-Gruppe mit TFA wurde das Lactol **13** erhalten (95 % Ausbeute), das, wie vorstehend dargelegt, unter Verwendung von DMP leicht zum Lacton **14** oxidiert werden konnte (80 % Ausbeute).

An diesem Punkt der Synthese war es entscheidend, verlässliche Bedingungen für die alles andere als naheliegende^[2] Umsetzung von CP-263,114 **1** zu CP-225,917 **2** zu finden.



Schema 2. Zugang zur Schlüsselverbindung **14**. a) 1. CH₂Cl₂/TFA/H₂O (40:4:1), 25 °C, 2 h; 2. CH₃SO₃H (0.3 Äquiv.), CHCl₃, 25 °C, 2 h, 83 % über zwei Stufen; b) DMP (5.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 25 °C, 1 h, 85 %, **5:6** im Verhältnis 2:1; c) DMP (5.0 Äquiv.), Benzol, 25 °C, 2 h, 90 %, **5:6** im Verhältnis >20:1; d) TBSOTf (20 Äquiv.), 2,6-Lutidin (50 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 → 25 °C, 3 h, 85 %; e) NaClO₂ (3.0 Äquiv.), NaH₂PO₄ (1.5 Äquiv.), 2-Methyl-2-buten (50 Äquiv.), *t*BuOH/H₂O (2:1), 25 °C, 10 min, 90 %; f) MsCl (5.0 Äquiv.), Et₃N (10 Äquiv.), THF, 0 °C, 5 min; g) CH₂N₂ (100 Äquiv.), Et₂O/THF, 0 °C, 45 min; h) Ag₂O (5.0 Äquiv.), DMF/H₂O (2:1) 120 °C, 1 min, 35 % ausgehend von **8**; i) Indolin (1.5 Äquiv.), EDC (3.0 Äquiv.), 4-DMAP (1.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 25 °C, 1.0 h, 85 %; j) CH₂Cl₂/TFA/H₂O (40:4:1), 25 °C, 1.5 h, 95 %; k) DMP (20 Äquiv.), NaHCO₃ (50 Äquiv.), CH₂Cl₂, 25 °C, 24 h, 80 %. TFA = Trifluoressigsäure, DMP = Dess-Martin-Periodinan, OTf = Trifluormethansulfonat, Ms = Methansulfonyl, EDC = 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid, DMAP = 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin.

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische und spektroskopische Daten von **4**, **11** und **14**.

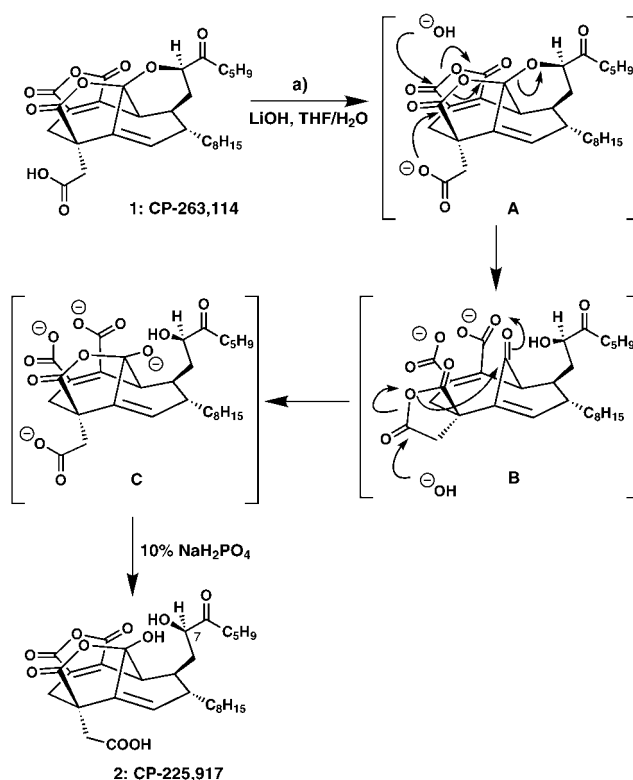
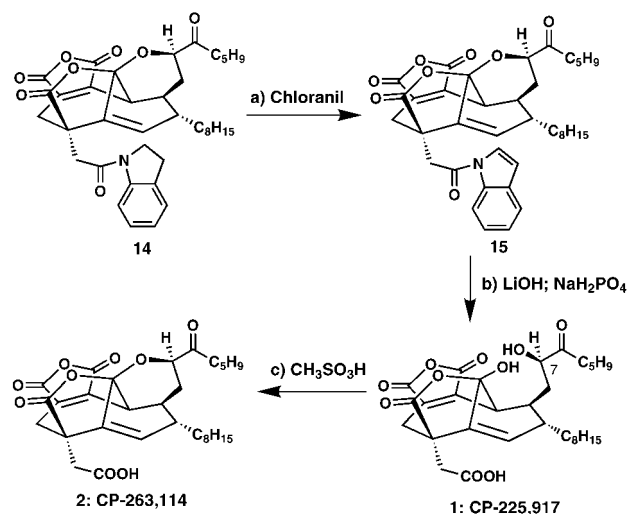
4: $R_f = 0.36$ (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1:1); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max} = 3383$, 2973, 2916, 2847, 1762, 1716, 1648, 1508, 1630, 1517, 1464, 1374, 1260, 1100, 1018, 958, 804 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.55$ (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.45–5.28 (m, 5H), 4.40 (dd, $J = 7.7$ Hz, 4.2, 1H), 4.13 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.72–3.68 (br. s, 2H), 3.16 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 2.89 (d, $J = 21.4$ Hz, 1H), 2.70–2.57 (m, 2H), 2.51 (d, $J = 21.4$ Hz, 1H), 2.42–2.08 (m, 6H), 2.04–1.86 (m, 3H), 1.66–1.48 (m, 6H), 1.36–1.16 (m, 5H), 1.12–0.92 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 210.2$, 165.4, 165.0, 143.3, 141.5, 139.5, 131.1, 130.5, 129.5, 125.9, 124.9, 103.5, 99.5, 75.8, 62.8, 55.3, 43.0, 41.7, 38.9, 38.1, 36.5, 35.6, 32.3, 32.0, 29.3, 27.4, 26.3, 17.9 (2C); HR-MS (FAB): ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_8\text{Na}$ ($M + \text{Na}^+$): 549.2464, gef.: 549.2474

11: $R_f = 0.47$ (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1:1); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max} = 3371$, 2973, 2917, 2846, 2672, 1764, 1714, 1648, 1618, 1461, 1440, 1385, 1258, 1227, 1101, 1076, 924, 838 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.53$ (s, 1H), 5.44–5.36 (m, 4H), 4.32 (dd, $J = 8.0$, 4.2 Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 21.8$, 1.5 Hz, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.12 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 3.06–2.99 (m, 1H), 2.74 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.42–2.35 (m, 1H), 2.32 (dd, $J = 21.8$, 2.0 Hz, 1H), 2.30–2.10 (m, 5H), 1.96–1.90 (m, 2H), 1.81–1.42 (m, 9H), 1.40–1.10 (m, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.14 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 210.9$, 172.4, 165.6, 165.5, 143.2, 141.7, 135.2, 131.1, 129.8, 129.0, 125.9, 124.9, 109.3, 103.1, 75.0, 65.8, 52.2, 43.0, 41.4, 40.5, 38.1, 36.5, 35.7, 35.5, 32.3, 29.7, 29.3, 28.9, 27.5, 26.3, 25.6, 18.0, 17.9, 17.8, –4.2, –5.7 (2C); HR-MS (FAB): ber. für $\text{C}_{37}\text{H}_{52}\text{NO}_9\text{SiNa}$ ($M + \text{Na}^+$): 892.2857, gef.: 892.2874

14: $R_f = 0.70$ (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1:1); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max} = 2971$, 2915, 2847, 1763, 1714, 1648, 1618, 1461, 1440, 1385, 1258, 1227, 1101, 1076, 924, 838 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.19$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.53–5.32 (m, 4H), 4.57 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.15–4.0 (m, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.32 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.30–3.20 (m, 1H), 3.06 (br. d, $J = 19.4$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.89–2.75 (m, 2H), 2.55–2.45 (m, 1H), 2.40–2.10 (m, 4H), 1.97–1.86 (m, 1H), 1.69–1.51 (m, 13H), 1.35–1.15 (m, 5H); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 208.8$, 175.8, 165.6, 164.6, 164.4, 142.3, 141.9, 140.7, 140.3, 131.1, 130.7, 129.5, 128.2, 127.5, 125.9, 125.0, 124.5, 124.2, 117.4, 104.7, 75.8, 47.9, 47.8, 43.5, 42.6, 40.3, 40.0, 38.3, 36.3, 35.6, 34.6, 32.3 (2C), 29.3, 28.9, 28.1, 26.9, 26.1, 17.9; HR-MS (FAB): ber. für $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{NO}_8\text{Cs}$ ($M + \text{Cs}^+$): 786.2068, gef.: 786.2068.

Unter Verwendung einer geringen Menge an natürlichem **1** waren wir in der Lage, die Bedingungen zum Erreichen dieser Umsetzung zu sondieren. Wir nahmen an, daß aufgrund seiner besonderen Nucleophilie und Löslichkeit LiOH für diesen Zweck geeignet sein sollte.^[10] Schließlich gelang die erwünschte Umsetzung (**1** → **2**, Schema 3) in über 90 % Ausbeute und ohne signifikante Zersetzung oder Epimerisierung an C-7. Schema 3 zeigt einen hypothetischen Mechanismus zur Erklärung dieser erstaunlichen Kaskadenreaktion, bei der vier negative Ladungen in einem Molekül auftreten und die eine schwindelerregende Zahl einzelner Schritte beinhaltet.^[11] Von allgemeiner Bedeutung könnte diese Reaktionskaskade hinsichtlich zukünftiger Totalsynthesen der CP-Verbindungen sein sowie hinsichtlich deren biosynthetischen Ursprungs und ihrer Wirkungsweise. Darüber hinaus eröffnet sie neue Wege für die Entwicklung und Synthese analoger Verbindungen.

Nachdem die Gefahr eines intramolekularen Angriffs der neu eingeführten Hydroxygruppe auf die elektrophile Carbonylgruppe der verlängerten Carbonsäure somit umgangen worden war, wurde das Amid **14** durch Oxidation mit *p*-Chloranil^[9] im Überschuß (Toluol, Δ , 75 % Ausbeute bei 50 % Umsatz) in das Indol **15** überführt (Schema 4), um die

Schema 3. Mechanistische Analyse der LiOH-induzierten Kaskadenreaktion. a) LiOH (10 Äquiv.), THF/ H_2O (4:1), 25 °C, 1 h, 90 %.Schema 4. Abschließende Schritte der Totalsynthese von CP-225,917 **2** und CP-263,114 **1**. a) *p*-Chloranil (10 Äquiv.), Toluol, 110 °C, 2.5 h, 70 % bei einem Umsatz von 50 %; b) LiOH (10 Äquiv.), THF/ H_2O (4:1), 25 °C, 3 h, 72 %; c) $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (1.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 25 °C, 24 h, 90 %.

Elektrophilie der Carbonylgruppe zu erhöhen und eine milde basische Hydrolyse zu ermöglichen.

Die Anwendung des oben beschriebenen neuartigen Verfahrens zur Herstellung des Indolamids **15** (Schema 4) verlief erfolgreich unter Bildung von CP-225,917 **2** (racemisch, 72 % Gesamtausbeute),^[12] wodurch die relative Konfiguration an C-7 bestätigt werden konnte. Weiterhin führte die direkte Behandlung mit Methansulfonsäure in Chloroform nach 36 h zur nahezu quantitativen Umwandlung in CP-263,114 **1**^[12] als

einzigem Reaktionsprodukt (90% Ausbeute an isoliertem Produkt, racemisch).

Der Weg zu den CP-Verbindungen führte durch ein präparatives Labyrinth, das zahllose Hindernisse, aber auch etliche verborgene Schätze enthielt. Zusammen mit der Entdeckung neuer Kaskadenreaktionen, neuer Synthesemethoden und Strategien verkörpern die hier vorgestellten Totalsynthesen sowohl die Ehrfurcht vor der Komplexität dieser Moleküle als auch den Triumph der modernen organischen Synthese bei ihrer Bewältigung. Zur Zeit arbeiten wir an einer asymmetrischen Variante der vorgestellten Synthese, Untersuchungen zur breiteren Anwendung der neu entdeckten Reaktionen und dem gezielten Design von CP-Analoga für biochemische Studien.

Eingegangen am 14. April 1999 [Z13280]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1676–1677

Stichwörter: Dominoreaktionen • Naturstoffe • Polycyclen • Totalsynthesen

- [1] K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, H.-S. Choi, W. H. Yoon, Y. He, K. C. Fong, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1774; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1576.
- [2] 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.
- [3] Zur Chemie und Biologie der CP-Verbindungen sowie zu präparativen Studien siehe die vorangegangene Zuschrift und die dort zitierten Arbeiten.

- [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) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, R. Jaudelat, 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] Im Verlauf dieser Arbeit stellten wir fest, daß Intermediate mit der Pyranstruktur sehr viel stabiler und unempfindlicher gegenüber Kieselgel sind als ihre hydratisierten Analoga mit der Struktur von CP-225,917 **2**.
- [6] M. J. V. de Oliveira Baptista, A. G. M. Barrett, D. H. R. Barton, M. Girijavallabhan, R. C. Jennings, J. Kelly, V. J. Papadimitriou, J. V. Turner, N. A. Usher, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 1477.
- [7] 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. Meyers, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7549.
- [8] 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; siehe auch die Erörterung in Lit.[1].
- [9] Obwohl in Lit.[6] die Verwendung von DDQ zum Erzielen dieser Umsetzung beschrieben wird, beobachteten wir unter diesen Bedingungen nur Zersetzung. Nach ausgedehnter Suche stellte sich *p*-Chloranil als das, wahrscheinlich wegen seiner mildereren Wirkung, geeignetste Reagens heraus.
- [10] F. G. West, J. A. Bender in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, Chichester, **1995**, S. 3132.
- [11] Modellstudien an Verbindungen, die nur die Maleinsäureanhydrid-Einheit enthalten, ergaben, daß diese empfindliche Funktionalität rasch mit LiOH geöffnet wird; dies kann leicht unter schwach sauren Bedingungen rückgängig gemacht werden.
- [12] Die synthetischen Verbindungen **1** und **2** erwiesen sich als chromatographisch und spektroskopisch identisch mit authentischen Proben, die freundlicherweise von Dr. T. Kaneko von der Firma Pfizer zur Verfügung gestellt wurden.