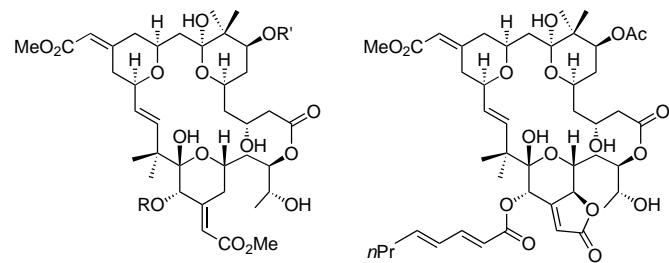


- [11] Beispiele für andere Rh-katalysierte Reaktionen von α -Silyl- α -diaoessigsäureestern: a) G. Maas, M. Gimmy, M. Alt, *Organometallics* **1992**, *11*, 3813; b) V. Gettwert, F. Krebs, G. Maas, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1213; c) S. N. Kablean, S. P. Marsden, A. M. Craig, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5109; d) S. P. Marsden, W.-K. Pang, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6077; e) S. P. Marsden, E.-K. Pang, *Chem. Commun.* **1999**, 1199.
- [12] Einfache Trialkylsilylcarbene reagieren nicht unter N,H-Insertion: a) R. L. Kreeger, H. Shechter, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2061; b) siehe auch Lit. [10b], S. 1417.
- [13] Beispiele für N,H-Insertionen bei Rh-katalysierten Umsetzungen mit anderen Diazocarbonylverbindungen: a) S. N. Osipov, N. Sewald, A. F. Kolomiets, A. V. Fokin, K. Burger, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6115; b) L. Ferris, D. Haigh, C. J. Moody, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1996**, 2885; c) C. J. Moody, L. Ferris, D. Haigh, E. Swann, *Chem. Commun.* **1997**, 2391; d) M. C. Bagley, R. T. Buck, S. L. Hind, C. J. Moody, A. M. Z. Slawin, *Synlett* **1996**, 825; e) G. Młoston, M. Celeda, A. Swiatek, M. Kägi, H. Heimgartner, *Pol. J. Chem.* **1998**, *72*, 1907; f) diastereoselektiv (de_{max} : 13 %): E. Aller, R. T. Buck, M. J. Drysdale, L. Ferris, D. Haigh, C. J. Moody, N. D. Pearson, J. B. Sanghera, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1996**, 2879; g) enantioselektiv (ee_{max} : 45 %): C. F. García, M. A. McKervey, T. Ye, *Chem. Commun.* **1996**, 1465.
- [14] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-135676 (**(rac-4a)**) und -135677 (**((S)-4a)**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [15] HPLC-Trennung (analytisch): Chiralpak AD (Daicel): 4.6 mm \times 250 mm; Isohexan/2-Propanol 97:3; Detektion bei 215 nm; 1 mL min $^{-1}$; 25 °C; t_R (**(-)-(R)-4a**): 15 min, t_R (**(+)-(S)-4a**): 21.4 min. Präparativ: wie analytische Trennung, aber 40 mm \times 250 mm und 60 mL min $^{-1}$.
- [16] F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, S1.
- [17] Reaktionen dieser Art sind zur Synthese von einfachen Dipeptiden bereits genutzt worden; siehe Lit. [13].
- [18] Diese Reaktion wurde mit racemischem *N*-Boc-**2** durchgeführt. Es gilt noch zu klären, wie sich enantiomerenreine α -Trialkylsilyl- α -aminoäuren verhalten.

die P388-Leukämie-Zelllinie aus Mäusen und andere Tumoren bekannt und können anders als Phorbol und Aplysiatoxin die Proteinkinase C aktivieren, ohne dabei als Tumorpromotor zu wirken.^[1] Bryostatin 1, die am häufigsten vorkommende Verbindung dieser Familie, befindet sich in der Phase II klinischer Studien.

Wegen ihrer interessanten biologischen Aktivität und ungewöhnlichen Makrolidstruktur haben die Bryostatine die Aufmerksamkeit vieler Synthesechemiker auf sich gezogen.^[2] Bisher wurden aber nur wenige Bryostatine synthetisiert: Bryostatin 7 von Masamune et al.^[3] und Bryostatin 2 von Evans et al.^[4] Wir haben ebenfalls umfangreiche Studien zur Bryostatinsynthese durchgeführt.^[5] Bryostatin 3 **1**, das die außergewöhnliche γ -Lactonstruktur enthält, wurde als herausforderndes Zielmolekül gewählt. Es wird als viel versprechendes Antitumormittel angesehen, kann jedoch nur in sehr geringen Mengen aus natürlichen Quellen isoliert werden (wenige Milligramm aus 100 Kilogramm Ausgangsmaterial).^[6] Wir beschreiben hier die Totalsynthese von Bryostatin 3 **1**.



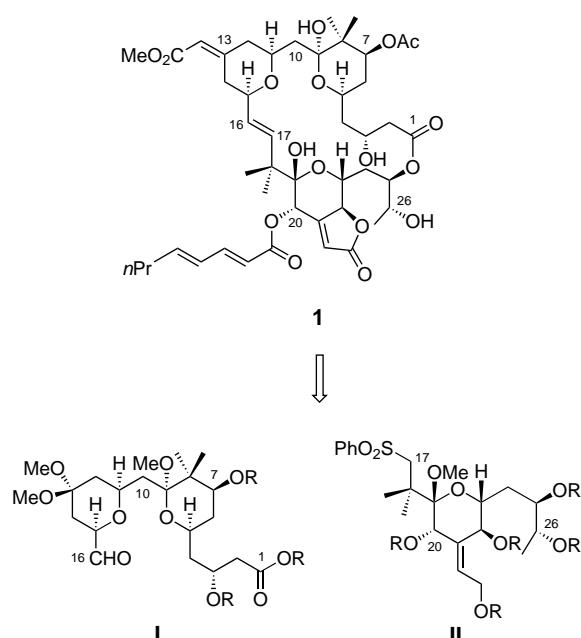
Bryostatin 1: R = COC₇H₁₁, R' = Ac

Bryostatin 2: R = COC₇H₁₁, R' = H

Bryostatin 7: R = Ac, R' = Ac

1: Bryostatin 3

Die Retrosynthese von **1** ist in Schema 1 gezeigt; das Molekül kann in die Fragmente **I** und **II** zerlegt werden. Das



Schema 1. Retrosynthese von Bryostatin 3 **1**.

Totalsynthese von Bryostatin 3**

Ken Ohmori, Yasuyuki Ogawa, Tetsuo Obitsu, Yuichi Ishikawa, Shigeru Nishiyama* und Shosuke Yamamura*

Die Bryostatine, eine Gruppe von 18 Makroliden, die aus den marinen Moostierchen (Bryozoen) *Bugula neritina Linnaeus* und *Amathia convoluta* isoliert wurden, sind für ihre bemerkenswert hohe antineoplastische Wirksamkeit gegen

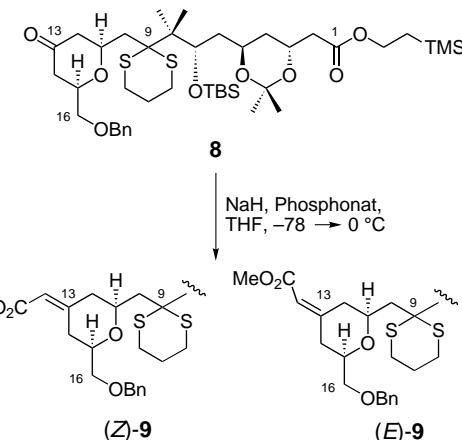
[*] Prof. Dr. S. Nishiyama, Prof. Dr. S. Yamamura, Dr. K. Ohmori, Y. Ogawa, T. Obitsu, Y. Ishikawa
Department of Chemistry
Faculty of Science and Technology
Keio University, Hiyoshi, Yokohama 223-8522 (Japan)
Fax: (+81) 45-566-1697
E-mail: nishiyama@chem.keio.ac.jp, yamamura@chem.keio.ac.jp

[**] Diese Arbeit wurde durch das Ministerium für Bildung, Wissenschaft, Sport und Kultur (Japan) unterstützt. K.O. dankt dem JSPS für ein Promotionsstipendium. Die Autoren danken Dr. G. N. Chmurny (NIH) für die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Bryostatin 3 und für hilfreiche Diskussionen.

C1–C16-Fragment **I**, das allen Bryostatinen gemeinsam ist, wurde in einer konvergenten Synthese hergestellt.^[5d]

Um die gewünschte Kupplungsreaktion durchzuführen, musste das Fragment **I** geeignet funktionalisiert vorliegen; der Weg dorthin begann mit **2** (Schema 2).^[5d] Die Umsetzung von **2** mit 2-(Trimethylsilyl)ethanol lieferte den Ester **3**. Die Ketogruppe von **3** wurde mit $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ ^[7] selektiv unter Bildung des Diols **4** reduziert. Anschließend wurde **4** mit HgCl_2/HgO in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (90:10) entschützt und lieferte nach Bildung des Methylacetals mit PPTS in MeOH und nachfolgender Silylierung die gewünschte Verbindung **5**, die unter milden Bedingungen in drei Stufen in den Allelester **6** umgewandelt wurde. Schließlich wurde das gewünschte C1–C16-Fragment **7** durch TPAP-Oxidation von **6** erhalten.

Die stereokontrollierte Einführung einer Methoxycarbonylmethyleneeinheit in die C13-Position war einer der kritischen Schritte der Synthese. Im Unterschied zu den Synthesen von Masamune et al.^[3] und Evans et al.^[4c] haben wir eine einfache Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit dem bereits bekannten Keton **8**^[5d] als Modellexperiment durchgeführt (Schema 3). Wie bereits berichtet,^[5d] führt die Umsetzung von **8** mit dem aus $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}/\text{NaH}$ erzeugten Anion in 94% Gesamtausbeute zu einer Mischung der entsprechenden α,β -ungesättigten Ester **9** mit dem gewünschten Ester **(Z)-9** als Hauptprodukt ($Z:E = 1.6:1$), was die Möglichkeit zur selektiven Konstruktion der Methyleneneinheit aufzeigte. Zur Verbesserung der Selektivität wurden mehrere Horner-Wadsworth-Emmons-Reagentien unter-

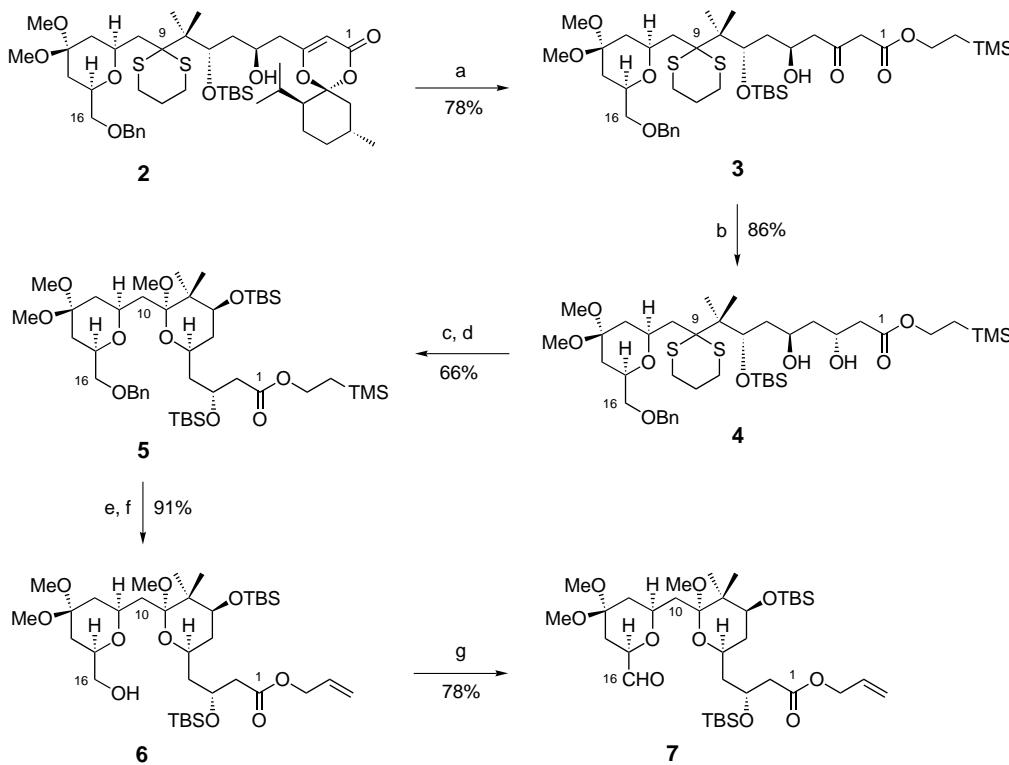


Schema 3. Einführung einer Methoxycarbonylmethyleneeinheit (**8** → **9**).

sucht; einige Beispiele sind in Tabelle 1 aufgeführt.^[8] Das Reagens **C**^[9] ist deutlich am besten für die Bildung der gewünschten Verbindung **(Z)-9** ($Z:E = 4:1$) geeignet. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit den neueren Untersuchungen von Evans et al.^[4a]

Die Julia-Lythgoe-Olefinierung^[10] des zuvor synthetisierten C17–C27-Sulfonfragments **10**^[5a] mit dem Aldehyd **7** verlief in Gegenwart von PhLi erfolgreich, und die nachfolgende Umsetzung mit BzCl/DMAP und dann 5-proz. Na/Hg (in Na_2HPO_4) lieferte das Olefin **11** (Schema 4) mit einer *trans*-Doppelbindung ($^3J_{\text{H}16,\text{H}17} = 16.1\text{ Hz}$). Das Olefin **11** wurde mit TBAF/AcOH (1:1) in THF (0°C , 1 h) umgesetzt und lieferte das Diol **12** in nahezu quantitativer Ausbeute.

Die Oxidation von **12** mit TPAP/NMO führte zum gewünschten α,β -ungesättigten γ -Lacton **13**, das nach selektiver Entschützung mit TBAF/AcOH (2:1) in THF (0°C , 5 min) **14** lieferte. **14** wurde nach Yamaguchi^[11] mit (E,E) -2,4-Octadiensäure zum Ester **15** umgesetzt, der mit CSA in MeOH selektiv zum Triol **16** entschützt wurde, wobei die Schutzgruppe an der sterisch am meisten gehinderten C7-Position erhalten blieb. Eine sorgfältig durchgeführte erneute Entschützung von **16** mit TESCl/Et₃N in DMF (-30°C , 30 min) ergab in 95% Ausbeute den gewünschten Disiloxoxyether **17**, der nachfolgend mit $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]/\text{Morpholin}$ zur Secosäure **18** umgesetzt wurde.



Schema 2. Synthese des C1–C16-Fragments **7**. a) $\text{TMS}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, Toluol, Rückfluss; b) $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$, AcOH, CH_3CN (1:2), -20°C ; c) 1. HgCl_2 , HgO , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1); 2. PPTS, MeOH; d) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 ; e) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, MeOH; f) 1. $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, THF/MeOH/H₂O (1:2:1); 2. $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$, NaHCO_3 , DMF; g) TPAP, NMO, 4-Å-Molekularsieb, CH_2Cl_2 . $\text{Bn} = \text{Benzyl}$, NMO = *N*-Methylmorpholin-N-oxid, PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Tf = Trifluormethansulfonyl, TMS = Trimethylsilyl, TPAP = Tetrapropylammoniumperruthenat.

Tabelle 1. Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion von **8** mit verschiedenen Reagentien.

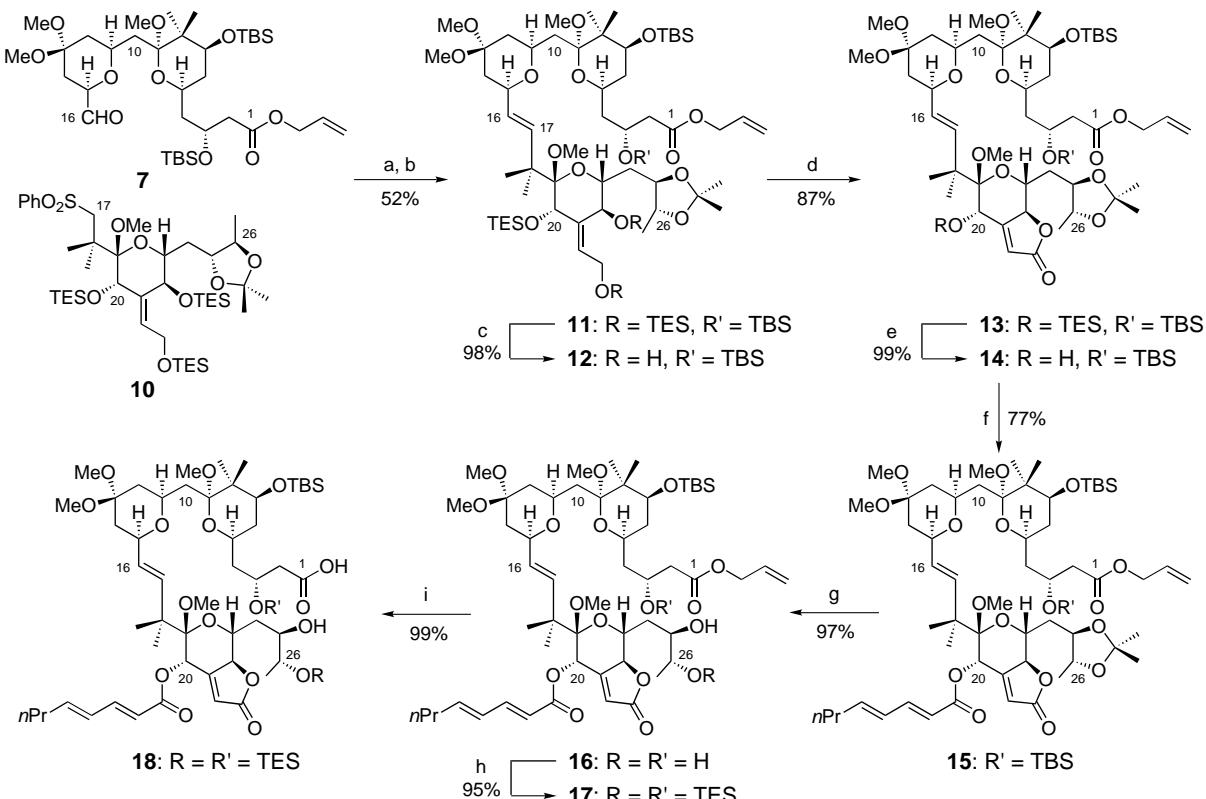
Phosphonat	Ausbeute [%]	Z:E-Verhältnis von 9
A	94	1.6:1
B	90	2.0:1
C	92	4.0:1
D	85	2.3:1

Die Makrolactonisierung von **18** erfolgte unter Yamaguchi-Bedingungen^[11] (Schema 5) in 93% Ausbeute zu Verbindung **19**, die mit 46-proz. HF in CH₃CN bei Raumtemperatur in hoher Ausbeute zum Keton **20** entschützt wurde. Auf dieser Stufe haben wir die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion von **20** mit einem mit dem Reagens **C** und NaH in THF erzeugten Anion zu den α,β -ungesättigten Estern **21** (Z:E = 89:11)^[12] in 83% Ausbeute durchgeführt. Alle folgenden

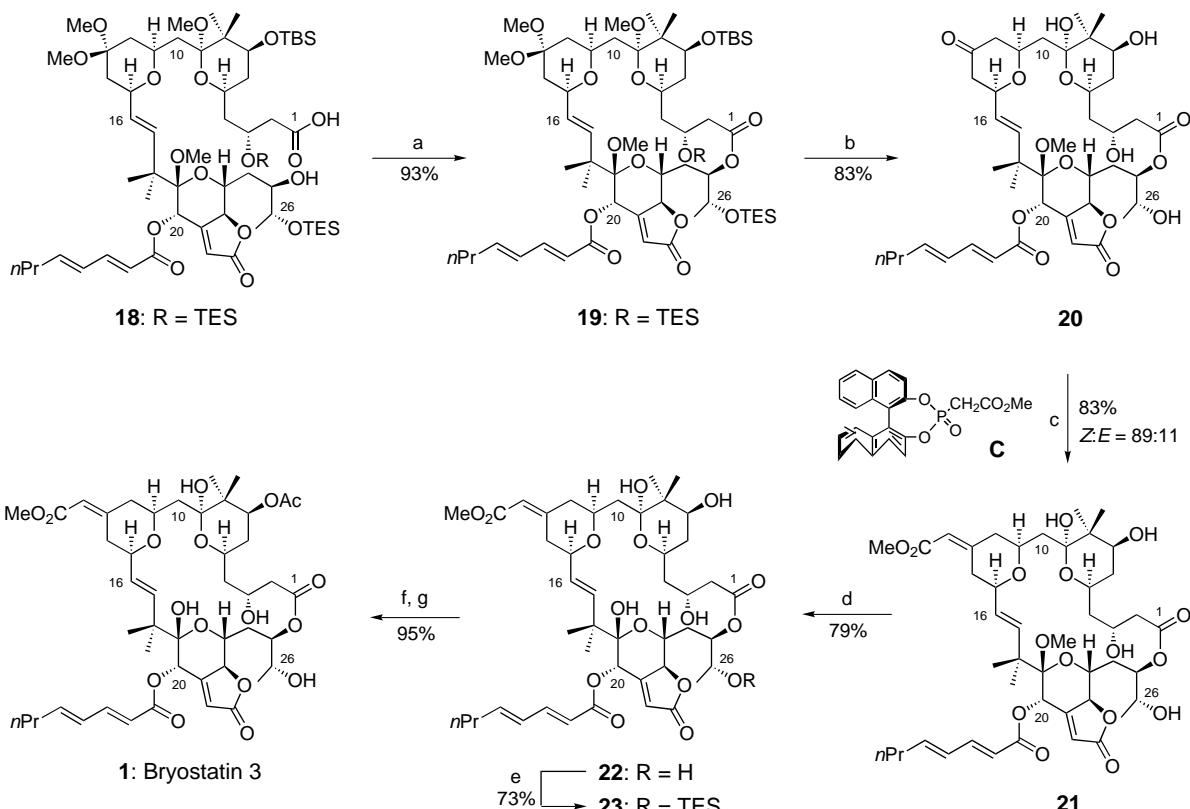
Versuche zur Spaltung des Methylacetals an der Position C19 waren erfolglos, da dieses Acetal weniger reaktiv ist als das an der C9-Position; extrem drastische Hydrolysebedingungen führten zur Zersetzung des Tetrahydropyranteils einschließlich des ungesättigten γ -Lactons. Hierin unterschied sich die Verbindung von anderen Bryostatinen.^[3a, 4a] Schließlich wurde **21** mit TFA/H₂O (10:1) in CH₂Cl₂ (RT, 1 h) hydrolysiert und lieferte die gewünschte Verbindung **22** in 79% Ausbeute. Den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren (einschließlich ROESY-Experimenten) nach scheint **22** die gleiche Konformation wie Bryostatin 1^[13] anzunehmen. Diese unterscheidet sich von der des Methylacetals **21**, was auf die Wasserstoffbrückebindung der Hydroxygruppe an C19 zurückzuführen ist.^[14]

Anschließend wurde **22** mit TESCl/DMAP zur selektiven Schützung der C26-Hydroxygruppe unter Bildung des Siloxyethers **23** umgesetzt, der nach Acetylierung mit Ac₂O/Pyridin und Desilylierung mit 46-proz. HF in CH₃CN Bryostatin 3 **1** in nahezu quantitativer Ausbeute lieferte. Die synthetische Verbindung **1** ist mit dem natürlichen Bryostatin 3 vollkommen identisch (laut IR-, ¹H- und ¹³C-NMR- sowie UV-Spektroskopie und Massenspektrometrie). Bis jetzt haben wir 25 mg synthetisches Bryostatin 3 **1** hergestellt, das sowohl für eine Vielzahl biologischer Tests als auch zur Untersuchung der Wechselwirkungen mit Proteinkinase C und anderen Substanzen verwendet werden wird.

Eingegangen am 18. Januar 2000 [Z 14555]



Schema 4. Synthese der Secosäure **18**. a) **10**, PhLi, THF, -78 °C, dann **7**, -78 °C, dann BzCl, DMAP, -78 → 0 °C; b) 5-proz. Na/Hg (Na₂HPO₄), MeOH/EtOAc (2:1), -35 °C; c) TBAF, AcOH, THF, 0 °C; d) TPAP, NMO, 4-Å-Molekularsieb, CH₂Cl₂; e) TBAF, AcOH, THF, 0 °C; f) (E,E)-2,4-Octadiensäure, 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et₃N, Toluol, dann **14**, DMAP, Toluol; g) CSA, MeOH; h) TESCl, Et₃N, DMF, -30 °C; i) [Pd(PPh₃)₄], Morpholin, THF. Bz = Benzoyl, CSA = Camphersulfonsäure, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, DMF = N,N-Dimethylformamid, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TES = Triethylsilyl.



Schema 5. Abschluss der Totalsynthese von Bryostatin 3 **1**. a) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et_3N , Toluol, dann DMAP, Toluol; b) 46-proz. HF (aq.), CH_3CN ; c) NaH , **C**, THF, 0°C , dann **20**, $50 \rightarrow -10^\circ\text{C}$; d) TFA, H_2O , CH_2Cl_2 ; e) TESCl, DMAP, CH_2Cl_2 , -10°C ; f) Ac_2O , Pyridin; g) 46 % HF (aq.), $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$. TFA = Trifluoressigsäure.

- [1] G. R. Pettit, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1991**, *57*, 153–195; b) G. R. Pettit, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 812–821.
- [2] a) R. D. Norcross, I. Paterson, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041–2114; b) J. Gracia, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, *17*, 2865–2871; c) R. J. Maguire, S. P. Munt, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, *17*, 2853–2863; d) J. Baxter, E. G. Mate, E. J. Thomas, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14359–14376; e) S. Kiyooka, H. Maeda, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3371–3374; f) J. M. Weiss, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3913–3920; g) J. DeBrabander, B. A. Kulkarni, R. Garcia-Lopez, M. Vandewalle, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1721–1724; h) T. F. J. Lampe, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7695–7698; i) T. F. J. Lampe, H. M. R. Hoffmann, *Chem. Commun.* **1996**, 1931–1932; j) J. DeBrabander, M. Vandewalle, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 715–718; k) M. Kalesse, M. Eh, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1767–1770; l) R. W. Hoffmann, H. C. Stiasny, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4595–4598; m) K. J. Hale, J. A. Lennon, S. Manaviazar, M. H. Javaid, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1359–1362.
- [3] a) 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; b) S. Masamune, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1587–1596; c) M. A. Blanchette, M. S. Malamas, M. H. Nantz, J. C. Roberts, P. Somfai, D. C. Whritenour, S. Masamune, M. Kageyama, T. Tamura, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2817–2825; d) A. J. Duplantier, M. H. Nantz, J. C. Roberts, R. P. Short, P. Somfai, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7357–7360.
- [4] a) D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, A. B. Charette, J. A. Prunet, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540–7552; b) D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, J. A. Prunet, A. B. Charette, M. Lautens, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2526–2530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2354–2359; c) D. A. Evans, E. M. Carreira, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4703–4706.
- [5] a) T. Obitsu, K. Ohmori, Y. Ogawa, H. Hosomi, S. Ohba, S. Nishiyama, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7349–7352; b) K. Ohmori, T. Suzuki, S. Nishiyama, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6515–6518; c) K. Ohmori, S. Nishiyama, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6519–6522; d) K. Ohmori, T. Suzuki, K. Miyazawa, S. Nishiyama, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4981–4984.
- [6] a) D. E. Schaufelberger, G. N. Chmurny, J. A. Beutler, M. P. Koleck, A. B. Alvarado, B. W. Schaufelberger, G. M. Muschik, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2895–2900; b) G. N. Chmurny, M. P. Koleck, B. D. Hilton, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5260–5264.
- [7] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560–3578.
- [8] K. Ohmori, Doktorarbeit, Keio University, **1996**.
- [9] K. Tanaka, Y. Ohta, K. Fuji, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4071–4074.
- [10] a) M. Julia, J. M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833–4836; b) P. J. Kocienski, B. Lythgoe, S. Ruston, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 829–834.
- [11] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [12] Das relative Verhältnis wurde durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt und die Konfiguration des resultierenden Olefins durch ROESY-Experimente bestätigt.
- [13] a) G. R. Pettit, C. L. Herald, D. L. Doubek, D. L. Herald, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846–6848; b) Y. Kamano, H. Zhang, H. Morita, H. Itokawa, O. Shiota, G. R. Pettit, D. L. Herald, C. L. Herard, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2369–2376.
- [14] Die unterschiedlichen Konformationen von **21** und **22** hatten einen Einfluss auf die Stereoselektivität bei der Einführung der Methoxy-carbonylmethyleneinheit; die gewünschte Konfiguration ($Z:E = 8:1$) wurde im Fall von **21** mit dem Reagens **C** erreicht, während bei **22** unter den gleichen Bedingungen keine Reaktion erfolgte. Ferner verlief die Reaktion von **22** mit **A** zu Gunsten der unerwünschten Selektivität ($Z:E = 1:4$).