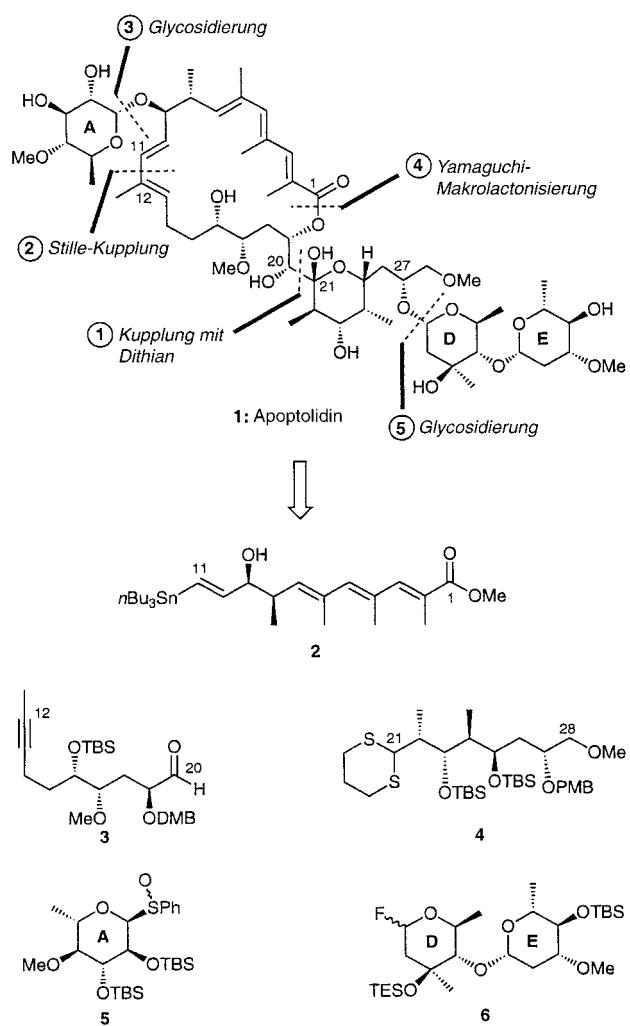


- Steinborn, T. Rüffer, C. Bruhn, F. W. Heinemann, *Polyhedron* **1998**, 17, 3275; d) W. Hollstein, K. Harms, M. Marsch, G. Boche, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 868; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 848.
 [16] a) W. Kutzelnigg, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 262; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 272; b) A. E. Reed, F. Weinhold, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3586; c) D. A. Bors, A. Streitwieser, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1397; d) A. E. Reed, P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1434; e) U. Salzner, P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10231; f) T. Stefan, R. Janoschek, *J. Mol. Model.* **2000**, 6, 282.
 [17] J. K. Brask, T. Chivers, M. Parvez, G. Schatte, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2075; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1986.
 [18] J. K. Brask, T. Chivers, G. P. A. Yap, *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 5588.
 [19] J. K. Brask, T. Chivers, M. Parvez, G. P. A. Yap, *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 3594.
 [20] P. Blais, J. K. Brask, T. Chivers, G. Schatte, *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 384.
 [21] In diesem Sinne ähneln die vorgestellten Verbindungen den inversen Kronen der Arbeitsgruppe Mulvey; Übersicht: R. E. Mulvey, *Chem. Commun.* **2001**, 1049.
 [22] D. Stalke, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 171.
 [23] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, 46, 467.
 [24] G. M. Sheldrick, SHELXL-97, Programm zur Kristallstrukturverfeinerung, Universität Göttingen, 1997.
 [25] H. D. Flack, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1983**, 39, 876.
 [26] R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1966**, 78, 413; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, 5, 385.



Totalsynthese von Apoptolidin – Teil 1: Retrosynthese und Aufbau von Schlüsselintermediaten**

K. C. Nicolaou,* Yiwei Li,
Konstantina C. Fylaktakidou, Helen J. Mitchell,
Heng-Xu Wei und Bernd Weyershausen

Unter den zahlreichen Verbindungen vom Makrolidtyp, die in jüngerer Zeit aus natürlichen Vorkommen isoliert wurden, sticht das aus *Nocardiopsis* sp. isolierte Apoptolidin **1** (Schema 1) hervor.^[1] Sein Molekülgerüst, das nicht weniger

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Y. Li, Dr. K. C. Fylaktakidou, Dr. H. J. Mitchell, Dr. H.-X. Wei, Dr. B. Weyershausen
Department of Chemistry and The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Fax: (+1) 858-784-2469
E-mail: kcn@scripps.edu
und
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

[**] Wir danken Dr. D. H. Huang und Dr. G. Siuzdak für ihre Unterstützung bei der NMR-Spektroskopie bzw. Massenspektrometrie. Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt durch die National Institutes of Health (USA), The Skaggs Institute for Chemical Biology, American Biosciences, ein Doktorandenstipendium von Boehringer Ingelheim (für Y.L.), ein Postdoktorandenstipendium der George Hewitt Foundation (für K.C.F.) sowie durch die Firmen Abbott Laboratories, ArrayBiopharma, Bayer, Boehringer Ingelheim, DuPont, Glaxo, Hoffmann-LaRoche, Merck, Novartis, Pfizer und Schering Plough.

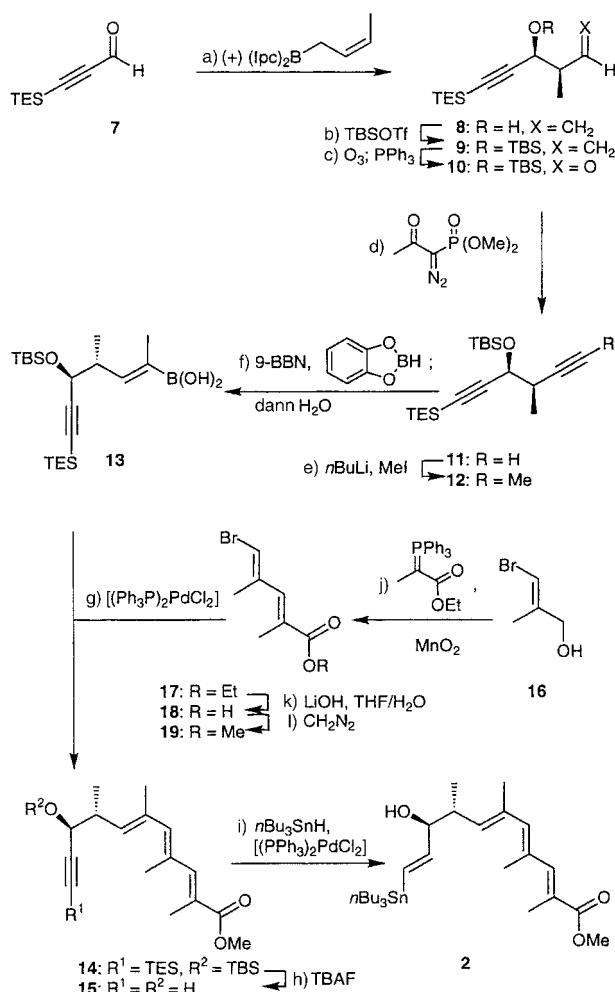
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag (ausgewählte analytische und spektroskopische Daten der Verbindungen **2**, **3**, **4**, **51** und **69**) sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Schema 1. Molekülstruktur und Retrosynthese von Apoptolidin **1**. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TES = Triethylsilyl, DMB = 3,4-Dimethoxybenzyl, PMB = 4-Methoxybenzyl.

als 30 stereogene Elemente (25 Stereozentren und fünf C-C-Doppelbindungen), einen hoch ungesättigten 20-gliedrigen Makrocyclus sowie vier Kohlenhydrat-Einheiten umfasst, macht es zu einem reizvollen Syntheseziel. Ferner ist ein präparativer Zugang zu **1** in Anbetracht seiner biologischen Eigenschaften von Bedeutung; besonders hervorzuheben sind die selektive Induktion von Apoptose in Ratten-Gliazellen, die mit Adenovirus-E1A-Onkogen in Gegenwart normaler Zellen transformiert wurden,^[2] und die Inhibition der F₀F₁-ATPase in Mitochondrien.^[3] In dieser und der folgenden Zuschrift^[4] stellen wir die erste Totalsynthese dieses faszinierenden Naturstoffs vor.^[5]

Aus Gründen der Konvergenz und der Empfindlichkeit von Apoptolidin **1** entschieden wir uns für die in Schema 1 skizzierte Retrosynthese. Gerade die Empfindlichkeit war von besonderer Bedeutung in Anbetracht der potentiell labilen konjugierten Doppelbindungen, der glycosidischen Bindungen, der Lactol-Einheit und des Makrocyclus; speziell die Säure- und Basenempfindlichkeit von **1** musste bei allen Syntheseplanungen beachtet werden, besonders beim Austausch und bei Abspaltungen von Schutzgruppen.

Die formale Zerlegung des Moleküls an den fünf strategischen Bindungen ①–⑤ führt zu den Synthesebausteinen



Schema 2. Synthese des Vinylstannans **2**. a) (*Z*)-(+)-Crotyllisopinocampheylboran (2.5 Äquiv.), BF₃·Et₂O (2.5 Äquiv.), THF, -78 °C, 16 h; dann NaBO₃·4H₂O (15 Äquiv.), THF/H₂O (1:1), 25 °C, 12 h, 82%; b) TBSOTf (1.5 Äquiv.), 2,6-Lutidin (2.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0→25 °C, 2 h, 97%; c) O₃, Sudanrot 7B (0.02 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78 °C; dann PPh₃ (1.5 Äquiv.), -78→25 °C, 12 h, 90%; d) MeC(O)C(N₂)P(O)(OMe)₂ (4.0 Äquiv.), NaO-Me (4.0 Äquiv.), THF, -78→25 °C, 1 h, 85%; e) MeI (7.0 Äquiv.), nBuLi (2.0 Äquiv.), -78→25 °C, 2 h, 98%; f) Catecholboran (1.1 Äquiv.), 9-BBN (0.1 Äquiv.), 80 °C, 15 h; dann H₂O (pH 7), 25 °C, 2 h, 60%; g) **19** (1.0 Äquiv.), [(Ph₃P)₂PdCl₂] (0.05 Äquiv.), NaOAc (5.0 Äquiv.), MeOH, 70 °C, 5 h, 81%; h) TBAF (3.0 Äquiv.), THF, 0→25 °C, 1 h, 98%; i) nBu₃SnH (4.0 Äquiv.), [(Ph₃P)₂PdCl₂] (0.05 Äquiv.), THF, 0 °C, 30 min, 69%; j) Ph₃P=C(CH₃)CO₂Et (1.2 Äquiv.), MnO₂ (10.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 25 °C, 42 h, 91%; k) LiOH (2.0 Äquiv.), THF/H₂O (2:1), 25 °C, 12 h, 93%; l) MNNG (5.0 Äquiv.), KOH (40 Gew.-% in H₂O), Diethylether, 0 °C, 30 min, 99%. TBAF = Tetra-n-butylammoniumfluorid, 9-BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, MNNG = 1-Methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidin.

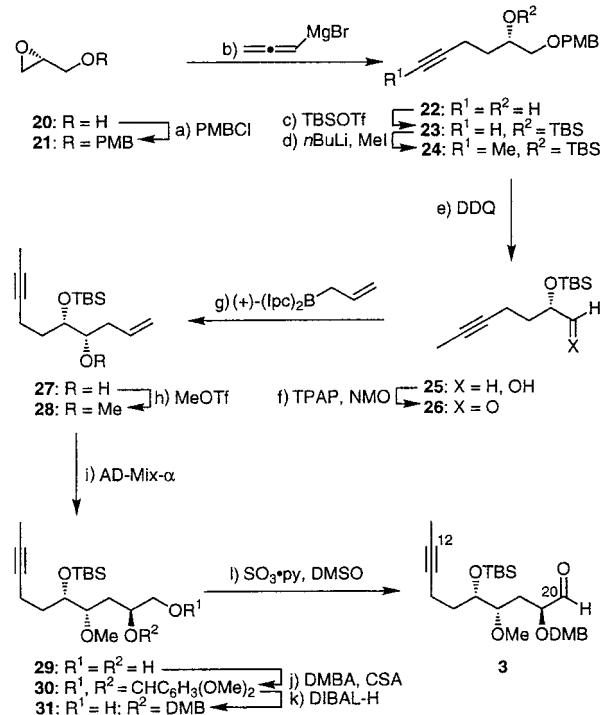
2–6 (Schema 1). Die Synthesestrategie, nach der diese Bausteine zum Apoptolidin-Gerüst zusammengesetzt werden sollten, beinhaltete folgende Schlüsselschritte:

- ① Eine Kupplungsreaktion mit einem Dithian^[6] zur Verknüpfung der Bausteine **3** (C12–C20-Einheit) und **4** (C21–C28-Einheit)
- ② Eine nachfolgende Stille-Kupplung^[7] zur Einführung des C1–C11-Segments **2**
- ③ Ein Glycosidierungsschritt zum Einbau der Kohlenhydrat-Einheit **5** (Ring **A**)
- ④ Eine Yamaguchi-Makrolactonisierung^[8] zum Schließen des 20-gliedrigen Rings

⑤ Ein abschließender Glycosidierungsschritt zum Anknüpfen des verbleibenden Disaccharidsystems **6** (Ringe **D** und **E**)

Ein zusätzlicher und entscheidender Vorteil war die Flexibilität dieses Plans, der prinzipiell Änderungen in der Reihenfolge der Schritte innerhalb der Synthesesequenz – aufgrund unvorhergesehener Ereignisse möglicherweise nötig – gestattete.

Die Synthese des C1–C11-Bausteins **2** ging vom Acetylencarbaldehyd **7**^[9] aus (Schema 2). Zunächst wurde **7** mit (*Z*)-(+)-Crotyllisopinocampheylboran^[10] selektiv und in 82 % Ausbeute zum Alkohol **8** umgesetzt. Dieser wurde als TBS-Ether geschützt (→**9**, 97 % Ausbeute) und durch Ozonolyse der C-C-Doppelbindung und anschließende Reduktion mit PPh₃ zum Aldehyd **10** (90 % Ausbeute) umgesetzt. **10** reagierte mit MeC(O)C(N₂)P(O)(OMe)₂ (Bestmann-

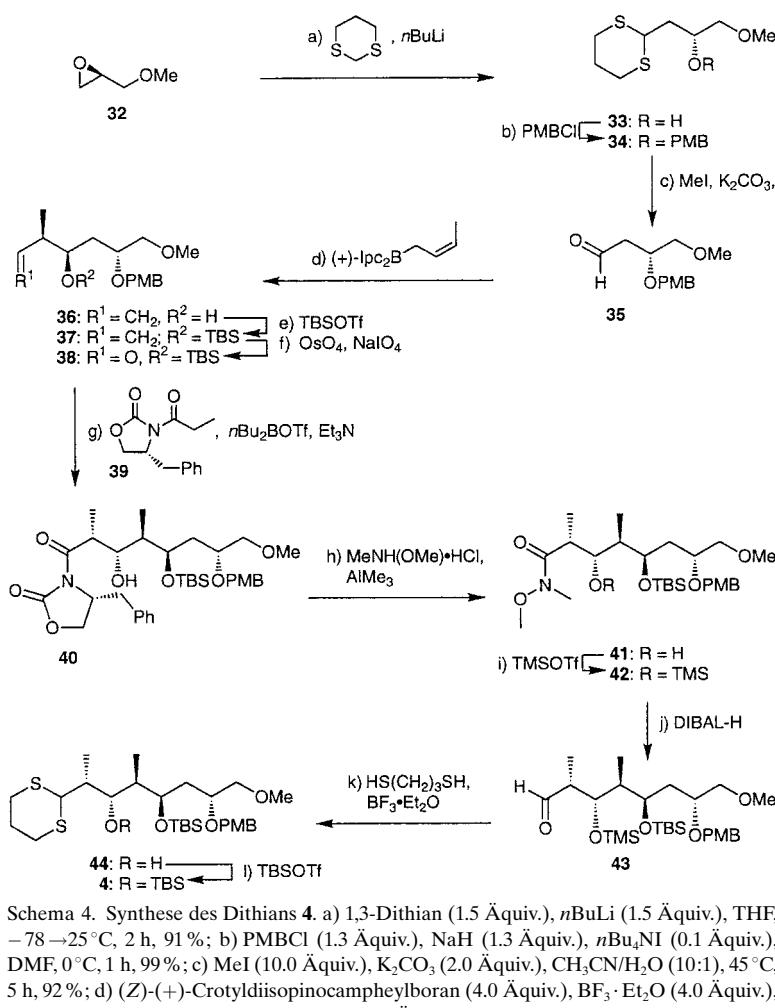


Schema 3. Synthese des Aldehyds **3**. a) PMBCl (2.0 Äquiv.), NaH (2.0 Äquiv.), nBu₄NI (0.05 Äquiv.), DMF, 0→25 °C, 1 h, 90%; b) Allenylmagnesiumbromid (1.25 Äquiv.), Et₂O, -78→25 °C, 1 h, 90%; c) TBSOTf (2.5 Äquiv.), 2,6-Lutidin (2.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 97%; d) nBuLi (1.0 Äquiv.), MeI (5.0 Äquiv.), THF, -78→25 °C, 2 h, 95%; e) DDQ (2.0 Äquiv.), CH₂Cl₂/H₂O (18:1), 0→25 °C, 97%; f) TPAP (0.05 Äquiv.), NMO (6.0 Äquiv.), 4-Å-MS, CH₂Cl₂, 0→25 °C, 2 h, 90%; g) *B*(+)-Allyldiisopinocampheylboran (4.0 Äquiv.), Et₂O, -100 °C, 1 h; dann NaBO₃·4H₂O (15 Äquiv.), THF/H₂O (1:1), 25 °C, 12 h, 85% (ca. 10:1-Verhältnis der Diastereoisomere von **27**); h) MeOTf (3.0 Äquiv.), 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (5.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 40 °C, 24 h, 85%; i) K₃[Fe(CN)₆] (3.0 Äquiv.), K₂CO₃ (3.0 Äquiv.), (DHO)₂PYR (0.02 Äquiv.), OsO₄ (0.01 Äquiv., 2.5 Gew.-% in *t*BuOH), *t*BuOH/H₂O (1:1), 0 °C, 12 h, 85%, Diastereoisomere ca. 6:1; j) DMBA (3.0 Äquiv.), CSA (0.05 Äquiv.), Toluol, 110 °C, 12 h, 99%; k) DIBAL-H (3.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78 °C, 30 min, 70%; l) SO₃·py (5.0 Äquiv.), Et₃N (6.0 Äquiv.), DMSO/CH₂Cl₂ (2:1), 0→25 °C, 30 min, 95%. Tf = Trifluormethansulfonyl, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon, MS = Molekularsieb, (DHO)₂PYR = 2,5-Diphenyl-4,6-bis(9-*O*-dihydrochinal)pyrimidin, DMBA = 3,4-Dimethoxybenzaldehyd, DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid, DMB = 3,4-Dimethoxybenzyl, NMO = 4-Methylmorpholin-N-oxid, CSA = 10-Camphersulfonsäure.

Reagens^[11]) zum Diacetylen **11** (85% Ausbeute), das durch Methylierung in **12** überführt wurde (90% Ausbeute). Die regio- und stereoselektive Hydroborierung dieses Intermediats mit Catecholboran und katalytischen Mengen 9-BBN lieferte nach der Hydrolyse die Vinylboronsäure **13** in 60% Ausbeute. Das für die anschließende Suzuki-Kupplung benötigte Vinylbromid **19** wurde aus dem Allylalkohol **16**^[13] durch eine Eintopfreaktion^[14] mit MnO₂ und MeC(=PPH₃)CO₂Et sowie anschließende Umesterung in 84% Gesamtausbeute hergestellt. Schließlich wurde durch Suzuki-Kupplung^[12] von **13** mit dem Vinylbromid **19** (81% Ausbeute), Desilylierung des Produkts **14** zum Propargylalkohol **15** (98% Ausbeute) sowie regio- und stereoselektive Pd-vermittelte Hydrostannylierung^[15] (69% Ausbeute) die erwünschte Vinylzinn-Verbindung **2** erhalten.

Die C12–C20-Einheit **3** wurde ausgehend von kommerziell erhältlichem (+)-Glycidol **20** synthetisiert (Schema 3). Zunächst wurde **20** als PMB-Ether **21** geschützt (90% Ausbeute) und mit Allenylmagnesiumbromid^[16] in 90% Ausbeute zum Alkohol **22** umgesetzt. **22** wurde dann als TBS-Ether geschützt (→**23**, 97% Ausbeute) und methyliert, wodurch man in 95% Ausbeute zum Acetylenderivat **24** gelangte. Die Entfernung der PMB-Gruppe von **24** (97% Ausbeute) und die anschließende Oxidation (TPAP, NMO) des resultierenden Alkohols **25** ergab den Aldehyd **26** (90% Ausbeute). Die anschließende Reaktion mit (+)-Allyldiisopinocampheylboran^[17] in Diethylether bei –100°C verlief sowohl effizient (85% Ausbeute) als auch stereoselektiv (Verhältnis ca. 10:1) und führte zum erwünschten Alkohol **27**. Dessen Umsetzung mit MeOTf in Gegenwart von 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin lieferte den Methylether **28** in 85% Ausbeute. Durch asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung (AD-Mix-*α*)^[18] wurde das Diol **29** erhalten (85% Ausbeute, Diastereomerengehalt ca. 6:1), aus dem das Benzylidenderivat **30** durch Umsetzung mit 3,4-Dimethoxybenzaldehyd und CSA (99% Ausbeute) gebildet wurde. Die regioselektive Öffnung dieses Acetals (**30**) mit DIBAL-H^[19] führte dann zum primären Alkohol **31** in 70% Ausbeute. Durch nachfolgende Oxidation von **31** mit SO₃·py und DMSO erhielt man den gewünschten C12–C20-Aldehyd **3** in 95% Ausbeute.

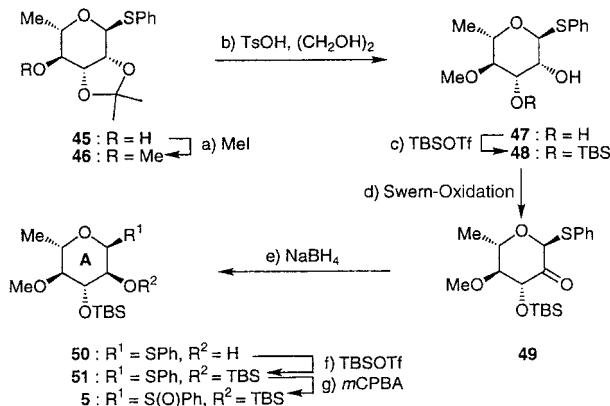
Das andere Enantiomer von Glycidol diente als Ausgangsverbindung für den Aufbau der C21–C28-Einheit, des Dithians **4** (Schema 4). Es wurde in den Methylether **32** überführt und mit dem Anion von 1,3-Dithian zum sekundären Alkohol **33** umgesetzt (91% Ausbeute), der mit PMBCl in Gegenwart von NaH und katalytischen Mengen *n*Bu₄NI in 99% Ausbeute als PMB-Ether **34** geschützt wurde. Der Aldehyd **35**, der durch Abspaltung der Dithian-Einheit aus **34** hergestellt wurde (92% Ausbeute),^[20] reagierte anschließend mit (*Z*)-(+)-Crotylldiisopinocampheylboran in Gegenwart von BF₃·Et₂O zum Hydroxyolefin **36** als einzigem Stereo-



Schema 4. Synthese des Dithians **4**. a) 1,3-Dithian (1.5 Äquiv.), *n*BuLi (1.5 Äquiv.), THF, –78 → 25 °C, 2 h, 91%; b) PMBCl (1.3 Äquiv.), NaH (1.3 Äquiv.), *n*Bu₄NI (0.1 Äquiv.), DMF, 0 °C, 1 h, 99%; c) MeI (10.0 Äquiv.), K₂CO₃ (2.0 Äquiv.), CH₃CN/H₂O (10:1), 45 °C, 5 h, 92%; d) (*Z*)-(+)-Crotylldiisopinocampheylboran (4.0 Äquiv.), BF₃·Et₂O (4.0 Äquiv.), THF, –78 °C, 2 h; dann NaBO₃·4H₂O (15 Äquiv.), THF/H₂O (1:1), 25 °C, 12 h, 98%; e) TBSOTf (2.5 Äquiv.), 2,6-Lutidin (2.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 → 25 °C, 2 h, 97%; f) OsO₄ (0.03 Äquiv.), NMO (2.0 Äquiv.), *t*BuOH/H₂O/THF (10:1:2); 25 °C, 12 h; dann NaIO₄ (5.0 Äquiv.), Puffer (pH 7), 25 °C, 2 h, 94%; g) **39** (1.15 Äquiv.), *n*Bu₂BOTf (1.4 Äquiv.), Et₃N (1.6 Äquiv.), CH₂Cl₂, –78 → 25 °C, 2 h; dann H₂O₂ (15 Äquiv.), 0 → 25 °C, 2 h, 93%; h) MeNH(OMe)·HCl (2.5 Äquiv.), AlMe₃ (2.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, –10 → 25 °C, 12 h, 90%; i) TMSOTf (2.5 Äquiv.), 2,6-Lutidin (2.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, –35 °C, 1 h; j) DIBAL-H (3.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, –78 °C, 2 h, 89% über zwei Stufen; k) HS(CH₂)₃SH (2.0 Äquiv.), BF₃·Et₂O (1.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, –30 °C, 15 min, 78%; l) TBSOTf (2.5 Äquiv.), 2,6-Lutidin (5.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 → 25 °C, 5 h, 97%. TMS = Trimethylsilyl.

isomer in 98% Ausbeute. Nach dem Schützen der Hydroxygruppe von **36** mit der TBS-Gruppe (97% Ausbeute) wurde die terminale Doppelbindung des erhaltenen Produktes **37** durch Reaktion mit NaIO₄ und katalytischen Mengen OsO₄ gespalten und so der Aldehyd **38** (94% Ausbeute) gewonnen. **38** wurde dann mit dem Borenolat, das aus dem chiralen Evans-Auxiliar **39**^[21] und *n*Bu₂BOTf erzeugt wurde, umgesetzt, sodass nach Aufarbeitung mit H₂O₂ das entsprechende *syn*-Aldolprodukt **40** erhalten wurde, welches anschließend in Gegenwart von MeNH(OMe)·HCl und AlMe₃ in das Weinreb-Amid **41**^[22] (90% Ausbeute) überführt wurde. Die Einführung einer TMS-Gruppe (→**42**) und die Reduktion mit DIBAL-H ergab den Aldehyd **43** in 89% Gesamtausbeute. Schließlich wurde die Aldehyd-Funktionalität von **43** in die Dithian-Einheit umgewandelt (78% Ausbeute) und die freie Hydroxygruppe der resultierenden Verbindung **44** TBS-geschützt (97% Ausbeute), wodurch die gewünschte C21–C29-Einheit **4** erhalten wurde.

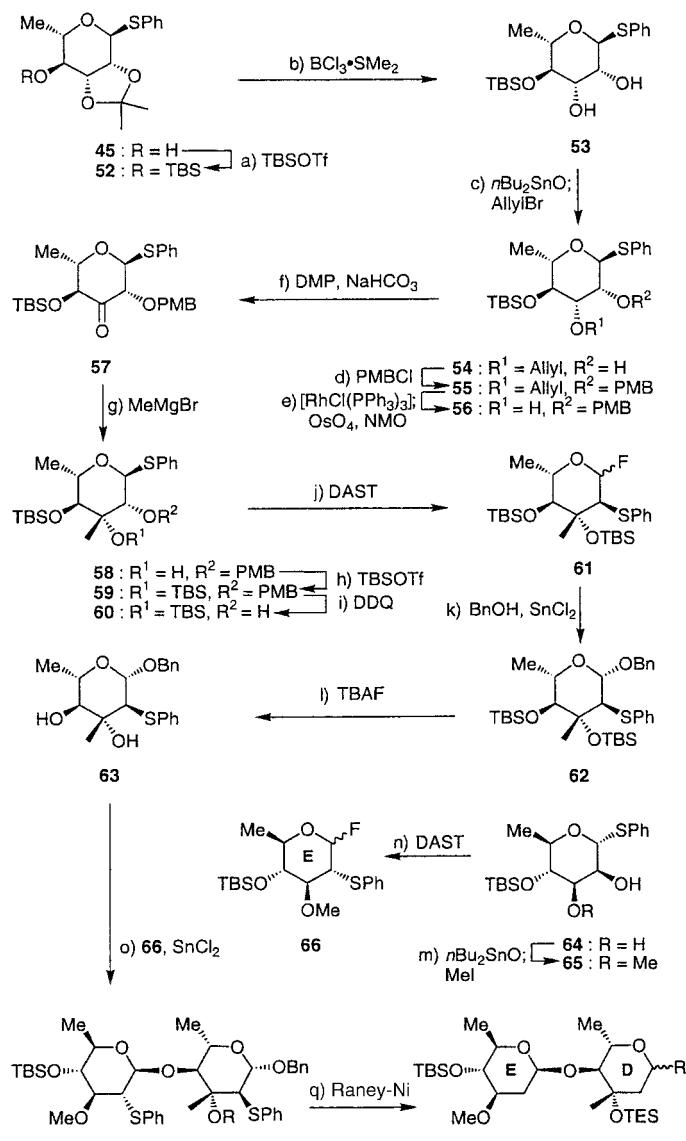
Die beiden Kohlenhydrat-Einheiten **5** und **6** (**A** bzw. **DE**) wurden durch stereoselektive Routen ausgehend von leicht verfügbaren Zuckerderivaten hergestellt, wie in Schema 5 und 6 beschrieben. Im Falle von **5** wurde das aus L-Rhamnose leicht zugängliche Hydroxythioglycosid **45**^[23] (Schema 5) zu-



Schema 5. Synthese des Kohlenhydratbausteins **A** (**5**). a) MeI (5.0 Äquiv.), NaH (2.5 Äquiv.), DMF, 25 °C, 1.5 h, 92%; b) TsOH (0.1 Äquiv.), (CH₂OH)₂ (1.2 Äquiv.), MeOH, 25 °C, 12 h, 91%; c) TBSOTf (1.05 Äquiv.), 2,6-Lutidin (1.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0–25 °C, 3 h, 95%; d) (COCl)₂ (2.0 Äquiv.), DMSO (2.5 Äquiv.), Et₃N (4.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, –78 °C, 4.5 h, 100%; e) NaBH₄ (1.2 Äquiv.), MeOH, 0 °C, 5 min, 70%; f) TBSOTf (2.0 Äquiv.), 2,6-Lutidin (2.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0–25 °C, 1 h, 100%; g) mCPBA (1.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, –78 °C, 5 h, 80%. mCPBA = *m*-Chlorperbenzoësäure, TsOH = *p*-Toluolsulfonsäure.

nächst selektiv methyliert (NaH, MeI, 92 % Ausbeute) und der entstandene Methylether **46** in Gegenwart von TsOH in Ethylenglycol zum Diol **47** (91 % Ausbeute) umgesetzt. Dessen C3-Hydroxygruppe wurde selektiv mit der TBS-Gruppe geschützt, wodurch **48** in 95 % Ausbeute erhalten wurde. Danach wurde die Konfiguration der freien C2-Hydroxygruppe mithilfe einer Zweistufensequenz aus Swern-Oxidation und NaBH₄-Reduktion umgekehrt und dadurch das L-Glucosederivat **50** über das Keton **49** in 70 % Gesamtausbeute erhalten. Schließlich ergab die Silylierung von **50** (100 % Ausbeute) und die nachfolgende *S*-Oxidation mit *m*CPBA das erwünschte Sulfoxid **5** in 80 % Ausbeute.

Das Hydroxythioglycosid **45**^[23] wurde ebenfalls für den Aufbau des **DE**-Kohlenhydratteils **6** eingesetzt (Schema 6). Zunächst wurde in **45** durch Umsetzung mit TBSOTf und 2,6-Lutidin eine TBS-Gruppe eingeführt (→**52**, 95 % Ausbeute). Indem die Acetonidgruppe aus **52** entfernt wurde (92 % Ausbeute), gelangte man zum entsprechenden Diol **53**. Diesen regioselektive Monoallylierung wurde mit der Zinnacetals-Methode^[24] erreicht (*n*Bu₂SnO; Allylbromid, 90 % Ausbeute, Verhältnis ca. 3:1 zugunsten des gewünschten 3-*O*-Derivats) und ergab die Hydroxyverbindung **54**. Nach dem Schützen der C2-Hydroxygruppe als PMB-Ether (→**55**, 83 % Ausbeute) folgte die Abspaltung des Allylethers (92 % Ausbeute), und man erhielt die Hydroxyverbindung **56**. Diese wurde mit DMP in 96 % Ausbeute zum entsprechenden Keton oxidiert (→**57**). Die stereoselektive Überführung dieses Ketons in den tertiären Alkohol **58** gelang durch Behandlung mit MeMgBr in Diethylether bei –78 °C (91 % Ausbeute, Verhältnis ca. 7.5:1 zugunsten des gewünschten



Schema 6. Synthese des Kohlenhydratbausteins **D** (**6**). a) TBSOTf (1.5 Äquiv.), 2,6-Lutidin (2.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, –78 °C, 0.5 h, 95%; b) BCl₃•SMe₂ (0.5 Äquiv.) (2.0 M Lösung in CH₂Cl₂), CH₂Cl₂, 0 °C, 10 min, 92%; c) *n*Bu₂SnO (1.3 Äquiv.), Toluol, Rückfluss, 6 h; AllylBr (1.5 Äquiv.), CeF (1.2 Äquiv.), DMF, 70 °C, 12 h, 90% (Verhältnis ca. 3:1); d) PMBCl (1.5 Äquiv.), *n*Bu₄NI (0.5 Äquiv.), NaH (1.6 Äquiv.), DMF, 0 °C, 1.5 h, 83%; e) 1. [RhCl(PPh₃)₃] (0.05 Äquiv.), DABCO (1.5 Äquiv.), MeOH/H₂O (10:1), Rückfluss, 1 h; 2. NMO (1.2 Äquiv.), OsO₄ (0.05 Äquiv.), Me₂CO/H₂O (10:1), 25 °C, 12 h, 92%; f) DMP (1.5 Äquiv.), NaHCO₃ (2.0 Äquiv.) (3.0 M in Et₂O), Et₂O, –78 °C, 10 min, 91% (Verhältnis ca. 7.5:1); g) MeMgBr (2.0 Äquiv.) (3.0 M in Et₂O), Et₂O, –78 °C, 10 min, 91%; h) TBSOTf (2.0 Äquiv.), 2,6-Lutidin (3.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0–40 °C, 24 h, 93%; i) DDQ (1.5 Äquiv.), CH₂Cl₂/H₂O (5:1), 0 °C, 1.5 h, 97%; j) DAST (1.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C, 20 min, 100%, α : β ca. 1:10; k) BnOH (5.0 Äquiv.), SnCl₂ (1.0 Äquiv.), Et₂O, 0–25 °C, 5 h, 97%; l) *n*Bu₄NF (2.5 Äquiv.), THF, 25 °C, 6 h, 98%; m) *n*Bu₂SnO (1.2 Äquiv.), Toluol, Rückfluss, 6 h; MeI (1.5 Äquiv.), CsF (1.2 Äquiv.), DMF, 55 °C, 1 h, 83%; n) DAST (1.5 Äquiv.), SnCl₂ (1.0 Äquiv.), Et₂O, 0–25 °C, 12 h, 45% des 4-*O*-Glycosids, 26% des 3-*O*-Glycosids; p) TESOTf (1.5 Äquiv.), 2,6-Lutidin (2.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0–25 °C, 6 h, 84%; q) Raney-Ni (ca. 4 Äquiv.) (w/w), EtOH, 55 °C, 5 h, 92%; r) DAST (1.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C, 15 min, 100%, α : β ca. 15:1. Bn = Benzyl, DAST = (Diethylamino)schwefeltrifluorid, DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan, DMP = Dess-Martin-Periodinan.

Diastereoisomers). Dadurch erhielt man die entsprechenden Intermediate **59** und **60**. Das 2-Hydroxyphenylthioglycosid **60** wurde dann durch eine DAST-induzierte 1,2-Wanderung^[25, 26] quantitativ in das 2-Phenylsulfanylglycosylfluorid **61** überführt, das anschließend mit Benzylalkohol in Gegenwart von SnCl₂ in Diethylether stereoselektiv zum β -Benzylglycosid **62** (97% Ausbeute) reagierte.^[25] Dessen Umsetzung mit TBAF lieferte die 3,4-Dihydroxyverbindung **63** (98% Ausbeute).

Aus dem 2,3-Dihydroxythioglycosid **64**^[26] wurde durch regioselektive Methylierung und nachfolgende DAST-induzierte 1,2-Wanderung^[25, 26] in 83% Ausbeute der Acceptor **66** hergestellt (Schema 6). Die Kupplung von **66** mit dem Glycosyldonor **63** in Gegenwart von SnCl₂ in Diethylether führte in 45% Ausbeute zum Disaccharid **67**.^[27] Die tertiäre Hydroxygruppe des Derivats **67** wurde dann als TES-Ether geschützt (84% Ausbeute), und im erhaltenen Disaccharid **68** wurde anschließend durch Hydrogenolyse an Raney-Ni die Phenylsulfanylgruppe entfernt sowie gleichzeitig der Benzylether gespalten, wodurch man zum Disaccharid-Lactol **69** (92% Ausbeute) gelangte. Dieses wurde dann durch Reaktion mit DAST in quantitativer Ausbeute in den gewünschten Glycosylfluorid-Baustein **6** überführt.

Durch die vorgestellten Synthesesequenzen konnten die fünf für die Totalsynthese von Apoptolidin **1** erforderlichen Bausteine **2–6** in großen Mengen erhalten und somit die Grundlage für die nächste Stufe des Projekts geschaffen werden, die Verknüpfung der Bausteine und die weitere Umsetzung zum Zielmolekül. Die folgende Zuschrift^[4] beschreibt ausführlich die erfolgreiche Vollendung dieses Vorhabens.

Eingegangen am 22. August 2001 [Z17773]

- [1] Y. Hayakawa, J. W. Kim, H. Adachi, K. Shin-ya, K. Fujita, H. Seto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3524–3525.
- [2] J. W. Kim, H. Adachi, K. Shin-ya, Y. Hayakawa, H. Seto, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 628–630.
- [3] a) A. R. Salomon, D. W. Voehringer, L. A. Herzenberg, C. Khosla, *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 71–80; b) A. R. Salomon, D. W. Voehringer, L. A. Herzenberg, C. Khosla, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 14766–14771.
- [4] K. C. Nicolaou, Y. Li, K. C. Fylaktakidou, H. J. Mitchell, K. Sugita, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3972–3976; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3854–3857, nachfolgende Zuschrift.
- [5] Für vorhergehende Untersuchungen zur Synthese von Apoptolidin siehe: a) J. Schuppan, B. Ziemer, U. Koert, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 621–624; b) K. C. Nicolaou, Y. Li, B. Weyershausen, H. Wei, *Chem. Commun.* **2000**, 307–308; c) G. A. Sulikowski, W. M. Lee, B. Jin, B. Wu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1439–1442; d) J. Schuppan, H. Wehlan, S. Keiper, U. Koert, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2125–2128; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2063–2066.
- [6] E. J. Corey, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 1134–1135; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 1075–1077.
- [7] a) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508–524; b) J.-F. Betzer, J.-Y. Lallemand, A. Pancrazi, *Synthesis* **1998**, 522–536.
- [8] a) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993; see also b) K. C. Nicolaou, M. R. V. Finlay, S. Ninkovic, F. Sarabia, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7127–7166.
- [9] A. Sharma, S. Chattopadhyay, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6128–6131.
- [10] H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293–294.
- [11] S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521–522.
- [12] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [13] C. D. Dzierba, K. S. Zandi, T. Möllers, K. J. Shea, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4711–4712.

- [14] X. Wei, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3815–3818.
- [15] H. X. Zhang, F. Guibé, G. Balavoine, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857–1867.
- [16] L. Brandsma, H. Verkruissse, *Preparative Polar Organometallic Chemistry I*, Springer, Berlin, **1987**, S. 63.
- [17] U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401–404.
- [18] G. A. Crispino, K.-S. Jeong, H. C. Kolb, Z.-M. Wang, D. Xu, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3785–3786.
- [19] A. B. Smith III, Q. Lin, K. Nakayama, A. M. Boldi, C. S. Brook, M. D. McBriar, W. H. Moser, M. Sobukawa, L. Zhuang, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8675–8678.
- [20] S. Takano, S. Hatakeyama, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 68.
- [21] J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1999**, 339–343, collective issue 8.
- [22] a) A. Basha, M. Lipton, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4171–4174; b) J. I. Levin, E. Turos, S. M. Weinreb, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989–993.
- [23] V. Pozsgay, *Carbohydr. Res.* **1992**, *235*, 295–302.
- [24] T. B. Grindley, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1998**, *53*, 17–143.
- [25] K. C. Nicolaou, T. Ladduwahetty, J. L. Randall, A. Chucholowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2466–2467.
- [26] K. C. Nicolaou, R. M. Rodriguez, H. J. Mitchell, H. Suzuki, K. C. Fylaktakidou, O. Baudoin, F. L. van Delft, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3095–3115.
- [27] Dass die Ausbeute geringer als erwartet ausfiel, war auf die Reaktion der tertiären C3-Hydroxygruppe von **63** (trotz sterischer Hinderung) bei der Glycosidierung zurückzuführen, und es wurden beträchtliche Mengen des 3-O-Glycosids (26%) isoliert.

Totalsynthese von Apoptolidin – Teil 2: Verknüpfung der Schlüsselintermediate und Abschluss der Synthese**

K. C. Nicolaou,* Yiwei Li,
Konstantina C. Fylaktakidou, Helen J. Mitchell und
Kazuyuki Sugita

In der vorangegangenen Zuschrift^[1] beschrieben wir die Herstellung von fünf Synthesebausteinen, mit denen das Molekülgerüst von Apoptolidin **1**^[2] aufgebaut werden sollte. Hier berichten wir darüber, auf welche Weise diese Inter-

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Y. Li, Dr. K. C. Fylaktakidou, Dr. H. J. Mitchell, Dr. K. Sugita
Department of Chemistry and The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Fax: (+1) 858-784-2469
E-mail: kcn@scripps.edu
und
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

[**] Wir danken Dr. C. Khosla und Dr. Y. Hayakawa für großzügige Spenden an Apoptolidin und Dr. D. H. Huang und Dr. G. Siuzdak für ihre Unterstützung bei der NMR-Spektroskopie bzw. Massenspektrometrie. Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt durch die National Institutes of Health (USA), The Skaggs Institute for Chemical Biology, American Biosciences, ein Doktorandenstipendium von Boehringer Ingelheim (für Y.L.), ein Postdoktorandenstipendium der George Hewitt Foundation (für K.C.F.) sowie durch die Firmen Abbott Laboratories, ArrayBiopharma, Bayer, Boehringer Ingelheim, DuPont, Glaxo, Hoffmann-LaRoche, Merck, Novartis, Pfizer und Schering Plough.