

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.

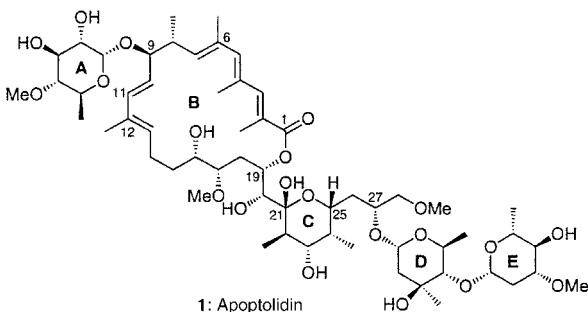
Totalsynthese von Apoptolidin – Teil 2: Verknüpfung der Schlüsselintermediate und Abschluss der Synthese**

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-

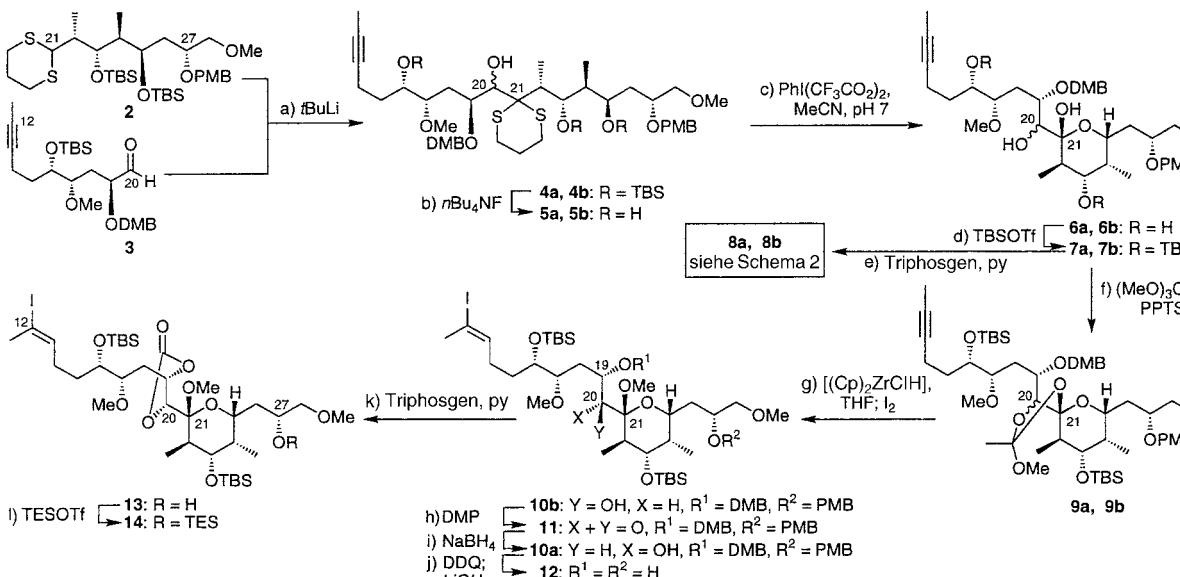
[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Y. Li, Dr. K. C. Fylaktakidou, Dr. H. J. Mitchell, Dr. K. Sugita
Department of Chemistry and The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Fax: (+1) 858-784-2469
E-mail: kcn@scripps.edu
und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



mediate erfolgreich verknüpft und die Totalsynthese von **1** abgeschlossen werden konnte.

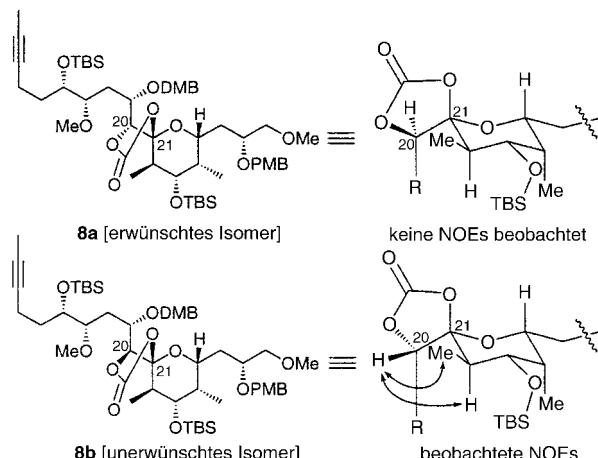
Unsere Strategie^[1] sah als erste Aufgabe die Kupplung des Dithians **2** (C21–C28-Einheit) mit dem Aldehyd **3** (C12–C20-Einheit) vor (Schema 1). Nach Erzeugung des Anions von **2** und nachfolgender Umsetzung mit dem Aldehyd **3** bildeten sich die Kupplungsprodukte **4a** und **4b** als Mischung der C20-Diastereoisomere im Verhältnis ca. 1.5:1. Da wir die Konfiguration des neu entstandenen Stereozentrums nicht unmittelbar bestimmen konnten, entschieden wir uns, die Synthese nach chromatographischer Trennung mit beiden Isomeren fortzusetzen, in der Erwartung, die erforderlichen stereochemischen Zuordnungen sowie möglicherweise die Inversion der Konfiguration des falschen Isomers auf einer späteren Stufe durchführen zu können. Dazu wurden zunächst die sperrigen Silylgruppen von **4a** und **4b** entfernt (90% Ausbeute). Von den erhaltenen Tetraolen **5a** und **5b** ließ sich dann mit PhI(CF₃CO)₂^[3] die Dithian-Schutzgruppe leicht abspalten, wodurch die Lactole **6a** und **6b** erhalten werden konnten. Deren Resilylierung mit TBSOTf in Gegenwart von 2,6-Lutidin verlief glatt und regioselektiv zu den



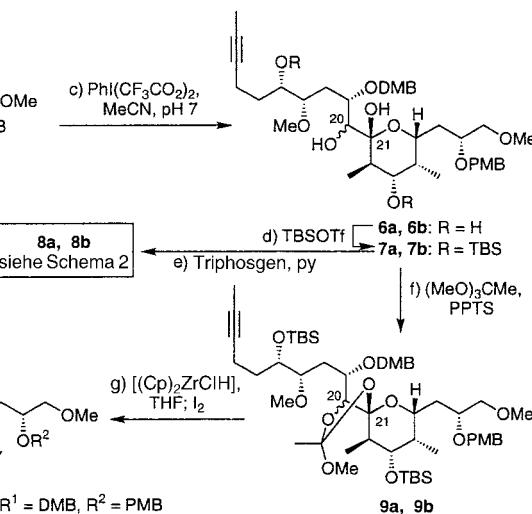
Schema 1. Synthese des Vinyliodids **14**. a) Dithian **2** (3.0 Äquiv.), *t*BuLi (2.95 Äquiv.), THF, -78 → -50 °C, 2 h; **3** (1.0 Äquiv.), THF, -100 °C, 2 h, 91 %, ca. 1.5:1-Mischung der Diastereoisomere **4a** und **4b**; b) *n*Bu₄NF (6.0 Äquiv.), THF, 25 °C, 12 h, 90 %; c) PhI(CF₃CO₂)₂ (1.1 Äquiv.), MeCN/pH-7.0-Puffer (3:1), 0 °C, 5 min; d) TBSOTf (2.5 Äquiv.), 2,6-Lutidin (5.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78 °C, 3 h, 78 % über zwei Stufen; e) (CCl₃O)₂CO (5.0 Äquiv.), py (20 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78 °C, 1 h, 88 %; f) (MeO)₃CMe (50 Äquiv.), PPTS (0.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, 25 °C, 12 h, 95 %; g) [(Cp)₂ZrClH] (3.0 Äquiv.), THF, 65 °C, 1.5 h; I₂ (3.0 Äquiv.), THF, -25 °C, 2 min, 90 %; h) DMP (2.0 Äquiv.), NaHCO₃ (20 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 88 %; i) NaBH₄ (5.0 Äquiv.), MeOH, 0 → 25 °C, 4 h, 86 %; j) DDQ (4.0 Äquiv.), CH₂Cl₂/pH-7.0-Puffer (1:1), 0 → 25 °C, 4 h; LiOH (2.0 Äquiv.), MeOH, 25 °C, 12 h, 85 % über zwei Stufen; k) (CCl₃O)₂CO (5.0 Äquiv.), py (20 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78 °C, 1 h, 88 %; l) TESOTf (1.5 Äquiv.), 2,6-Lutidin (3.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78 °C, 95 %. DMP = Dess-Martin-Periodinan, DMB = 3,4-Dimethoxybenzyl, PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat; PMB = *p*-Methoxybenzyl, Tf = Trifluoromethansulfonyl, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzoquinon, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TES = Triethylsilyl, py = Pyridin.

Bissilylethern **7a** und **7b** (78% Gesamtausbeute über zwei Stufen).

Auf dieser Stufe wurde versucht, die Konfiguration an C20 in beiden Stereoisomeren zu ermitteln, indem die entsprechenden Carbonate **8a** und **8b** hergestellt wurden (Triphosgen, py, 80 % Ausbeute). NOE-Untersuchungen an **8a** und **8b** zufolge (siehe Schema 2) handelte es sich bei **8a** (überwiegendes Isomer) um das gewünschte Stereoisomer. Im Bewusstsein, dass wir bald einen Weg finden mussten, um die Konfiguration des falschen Isomers (**7b**) zu korrigieren, setzten wir **7a** und **7b** weiter um. Ursprünglich hatten wir vermutet, dass eine Methoxygruppe am anomeren Zentrum (C21) es ermöglichen würde, eine Oxidations-Reduktions-Sequenz zur Inversion der Hydroxygruppe an C20 durchzuführen, doch stellte sich heraus, dass diese recht labile



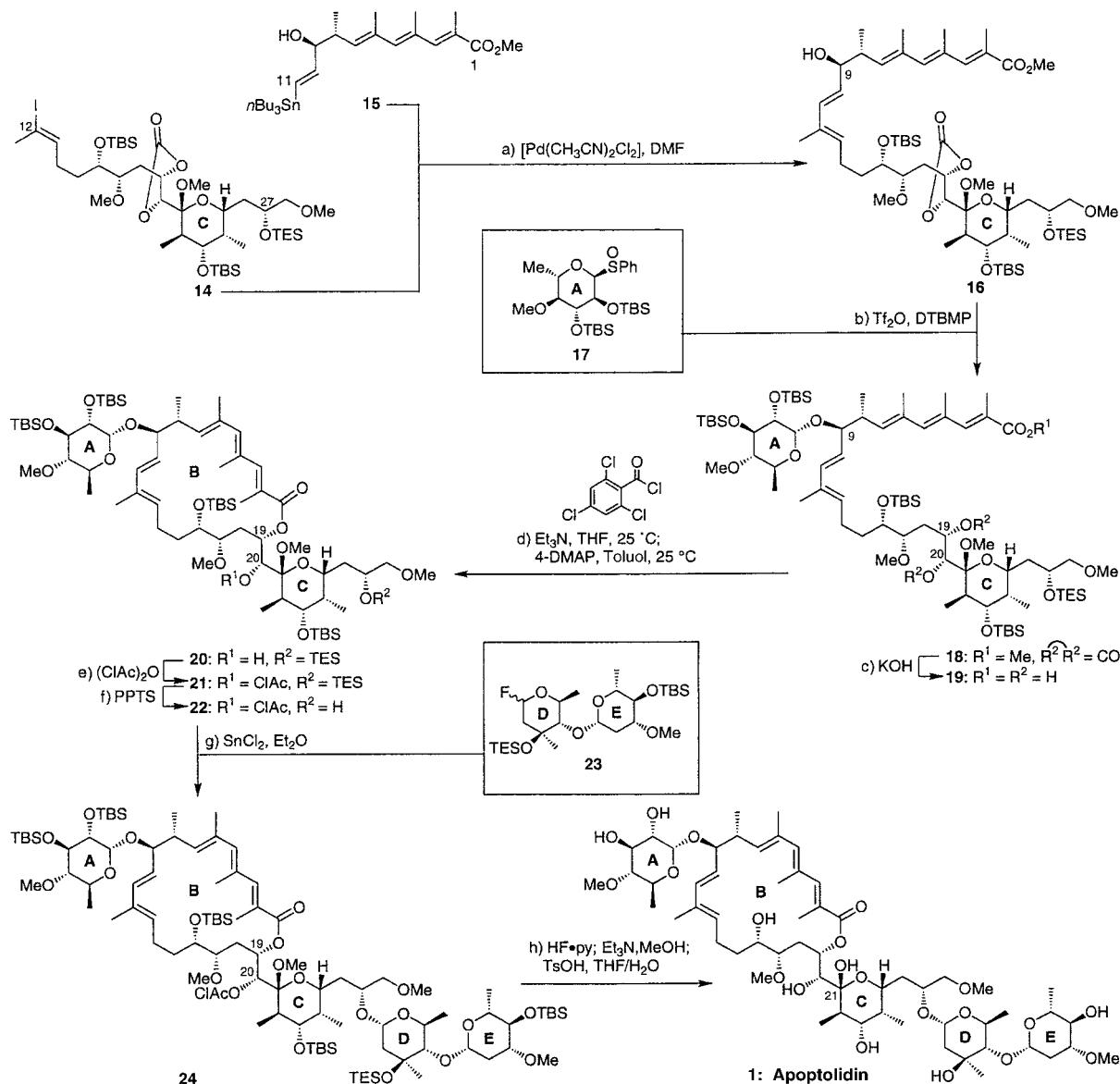
Schema 2. Durch NOE-Experimente an **8a** und **8b** konnte die Konfiguration an C20 ermittelt werden.



Gruppe beim Hydrozirconierungsschritt abgespalten wurde, der zur Überführung der Acetylengruppe in das Vinyliodid erforderlich war (siehe unten). Dieses Problem konnte gelöst werden, indem ein Orthoester als Schutzgruppe für das C20–C21-Diolsystem verwendet wurde. So führte die Umsetzung von **7a** und **7b** mit Trimethylorthooacetat in Gegenwart von PPTS zu den Orthoestern **9a** und **9b** (95 % Ausbeute). Die Verbindungen **9a** (ca. 5:1-Mischung der Orthoester-Diestereoisomere) und **9b** (ein einziges Orthoester-Stereoisomer) reagierten durch Hydrozirconierung und anschließenden Zr-I-Austausch^[4] ([(Cp_2ZrCl_2], I₂) zu den entsprechenden Vinyliodiden (**10a** und **10b**), und zwar als ca. 6:1-Mischung mit ihren Regioisomeren (90 % Gesamtausbeute).

Bemerkenswert bei dieser Reaktion war die Überführung des Methylorthooesters in die Methylglycosid-Einheit an C21, wobei die Methoxygruppe von der Orthoester-Einheit an die

anomere Position wandern musste. Dieser Vorgang wurde vermutlich durch das Pyranosidsauerstoffatom und eine anfängliche Komplexierung des austretenden Orthoestersauerstoffatoms (wahrscheinlich durch Zirconium) eingeleitet. Das unerwünschte Methylglycosid **10b** wurde danach problemlos durch Oxidation (DMP, 88 % Ausbeute) und anschließende Reduktion (NaBH₄, 90 % Ausbeute) in das korrekte C20-Stereoisomer (**10a**) überführt. Die Entfernung sowohl der PMB- als auch der DMB-Gruppe von **10a** wurde mithilfe eines zweistufigen Verfahrens erreicht. Hierbei wurde die PMB-Gruppe von **10a** in Gegenwart eines Überschusses an DDQ abgespalten, während die DMB-Einheit an C20 zusammen mit der freien Hydroxy-Einheit an C21 zunächst als Benzylidengruppe gebunden vorlag und schließlich zu einer Mischung der C20- und C21-DMB-Ester aufgespalten wurde. Die Umsetzung dieser Mischung mit LiOH vervollständigte



Schema 3. Abschluss der Totalsynthese von Apoptolidin **1**. a) **15** (4.0 Äquiv.), [Pd(MeCN)₂Cl₂] (0.05 Äquiv.), DMF, 25 °C, 15 h, 86%; b) **17** (3.0 Äquiv.), Tf₂O (2.5 Äquiv.), DTBMP (5.0 Äquiv.), Et₂O, -78 °C, 1.5 h, 65%; c) KOH (20 Äquiv.), Dioxan/H₂O (20:1), 60 °C, 12 h, 80%; d) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (20 Äquiv.), Et₃N (40 Äquiv.), THF, 0 → 25 °C, 7 h; 4-DMAP (80 Äquiv.), Toluol (0.01 mm), 25 °C, 12 h, 63%; e) (ClAc)₂O (10 Äquiv.), Pyridin, 0 °C, 3 h, 90%; f) PPTS (0.5 Äquiv.), MeOH, 0 → 25 °C, 15 min, 80%; g) **23** (2.0 Äquiv.), SnCl₂ (2.0 Äquiv.), Et₂O, 0 °C, 4 h, 70%; h) HF·py (50 Äquiv.), THF, -25 °C, 48 h; Et₃N (100 Äquiv.), MeOH, 25 °C, 36 h; TsOH (1 Äquiv.), THF/H₂O (5:1), 25 °C, 2.5 h, ca. 30%. 4-DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, ClAc = Chloracetyl, DTBMP = 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin.

dann die Entschützung und lieferte das Diol **12** (85 % Gesamtausbeute bezogen auf **10a**), das durch aufeinander folgende Behandlung mit Triphosgen/Pyridin (89 % Ausbeute) und TESOTf/2,6-Lutidin über **13** (analytische und spektroskopische Daten siehe Tabelle 1) in das Carbonat-TES-Derivat **14** überführt wurde (95 % Ausbeute).

Das komplexe C12–C28-Intermediat (**14**) lag nun in der Weise funktionalisiert und geschützt vor, dass wir seine Verknüpfung mit dem Vinylstannan **15** (siehe Schema 3) in Angriff nehmen konnten. Dies wurde durch eine Stille-Kupplung^[5] in Gegenwart von $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2]$ in DMF bei Raumtemperatur erreicht, wobei das gewünschte C1–C28-Segment **16** erhalten wurde (86 % Ausbeute). Der Allylalkohol **16** wurde anschließend mit dem Kohlenhydratdonor **17**^[6] zum α -Glycosid **18** verknüpft (65 % Ausbeute). Die α -Konfiguration dieses Glycosids wurde durch NMR-Spektroskopie bestätigt ($J_{1,2} = 3.5 \text{ Hz}$). Danach wurden sowohl die Carbonat-Einheit als auch die Methylestergruppe von **18** durch Umsetzung mit KOH in Dioxan/H₂O bei 60 °C abgespalten. Die so erhaltene Dihydroxycarbonsäure **19** (80 % Ausbeute) machte den Weg für die beabsichtigte Yamaguchi-Makrolactonisierung frei.^[7] Wir vermuteten, dass die Hydroxygruppe an C19 bei dieser Ringschlussreaktion besser zugänglich sein würde als die sterisch gehinderte Hydroxygruppe an C20, und gingen daher ohne vorherige Schutzgruppeneinführung zum nächs-

ten Schritt über. In der Tat führte die Umsetzung von **19** mit einem Überschuss an 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und Triethylamin in THF (0 → 25 °C) und die anschließende Zugabe des gebildeten gemischten Anhydrids zu einem Überschuss 4-DMAP in verdünnter Toluollösung bei Raumtemperatur zur Bildung des Makrolactons **20** in 63 % Ausbeute (analytische und spektroskopische Daten siehe Tabelle 1). Die verbleibende Hydroxygruppe in **20** (C20) wurde dann mit einer Chloracetylgruppe geschützt (90 % Ausbeute) und die TES-Gruppe aus der erhaltenen Verbindung **21** selektiv in Gegenwart von PPTS in MeOH bei Raumtemperatur abgespalten, sodass man zur Hydroxyverbindung **22** (80 % Ausbeute) gelangte.

Der letzte Synthesebaustein, das Glycosylfluorid **23** mit der DE-Disaccharid-Einheit, wurde mittels SnCl₂-induzierter Kupplung an das Hauptgerüst **22** geknüpft, sodass man das geschützte Apoptolidin **24** in 70 % Ausbeute erhielt (analytische und spektroskopische Daten siehe Tabelle 1). Die α -glycosidische Bindung in **24**, die den DE-Kohlenhydratteil mit dem Rest des Moleküls verbindet, wurde ausschließlich in der gewünschten Weise gebildet, wie durch NMR-Spektroskopie bestätigt wurde ($J_{1,2} = 3.0 \text{ Hz}$). Während das Intermediat **24** stabil war, stellte sich seine vollständige Entschützung zu Apoptolidin **1** wegen dessen chemischer Labilität als recht schwierig heraus. Dieses Ziel wurde schließlich unter sorgfäl-

Tabelle 1. Ausgewählte analytische und spektroskopische Daten von **13**, **20** und **24**.

Carbonat 13 : farbloses Öl; $R_f = 0.20$ (Kieselgel, 20 % EtOAc in Hexan); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3530, 2931, 2860, 1807, 1461, 1378, 1255, 1073, 832, 707 \text{ cm}^{-1}$; ¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃): $\delta = 6.15$ (dd, $J = 3.9, 3.9 \text{ Hz}$, 1H, H-13), 4.98–4.92 (m, 1H, H-19), 4.33 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H, H-20), 4.06 (bd, $J = 10.9 \text{ Hz}$, 1H, H-25), 4.01–3.92 (m, 1H, H-27), 3.90–3.79 (m, 1H, H-16), 3.77 (dd, $J = 10.3, 4.6 \text{ Hz}$, 1H, H-23), 3.47–3.34 (m, 2H, H-28, H-17), 3.41 (s, 3H, OMe), 3.40 (s, 3H, OMe), 3.28 (s, 3H, OMe), 3.22 (dd, $J = 8.6, 8.6 \text{ Hz}$, 1H, H-28), 2.37 (s, 3H, Me-12), 2.26–2.17 (m, 1H, H-14), 2.10–1.91 (m, 4H, H-22, H-18, H-15, H-14), 1.75–1.67 (m, 1H, H-24), 1.66–1.56 (m, 2H, H-26, H-18), 1.39–1.20 (m, 2H, H-26, H-15), 0.99 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3H, Me-22), 0.89 (bs, 18H, tBuSi), 0.85 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H, Me-24), 0.10, 0.08, 0.06, 0.03 (4 × s, 4 × 3H, MeSi); ¹³ C-NMR (150 MHz, CDCl ₃): $\delta = 153.9, 140.7, 100.0, 93.9, 81.0, 79.3, 77.3, 75.2, 73.2, 70.0, 67.6, 66.8, 59.2, 58.5, 48.7, 39.3, 36.1, 35.4, 34.5, 30.3, 29.9, 27.5, 25.9 (6C), 18.1, 18.0, 11.6, 5.0, -4.2, -4.3, -4.7, -4.8; HR-MS (MALDI-FT-MS): ber. für C36H69IO10Si2Na [M+Na+]: 867.3366, gef.: 867.3344$	Vollständig geschütztes Apoptolidin 24 : farbloses Öl; $R_f = 0.19$ (Kieselgel, 10 % EtOAc in Hexan); $[\alpha]^{20}_D = -0.35$ ($c = 0.02$, CHCl ₃); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2931, 1737, 1707, 1455, 1378, 1249, 1096, 1020, 861, 832, 773, 732, 673 \text{ cm}^{-1}$; ¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃): $\delta = 7.05$ (s, 1H, H-3), 6.08 (d, $J = 15.8 \text{ Hz}$, 1H, H-11), 6.01 (s, 1H, H-5), 5.47–5.40 (m, 2H, H-13, H-19), 5.10–5.03 (m, 2H, H-10, H-7), 4.98 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H, H-20), 4.86 (d, $J = 3.0 \text{ Hz}$, 1H, H-1'), 4.76 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H, H-1'), 4.75 (dd, $J = 8.8, 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H-1''), 4.31–4.27 (m, 1H, H-27), 4.11–4.08 (m, 1H, H-25), 3.97, 3.80 (AB, $J = 14.9 \text{ Hz}$, 2H, ClCH ₂ CO), 3.85–3.78 (m, 2H, H-3', H-28), 3.77–3.71 (m, 4H, H-9, H-16, H-23, H-5'), 3.51–3.42 (m, 3H, H-28, H-2', H-5'), 3.47 (s, 3H, OMe-4'), 3.35 (s, 3H, OMe-17), 3.32 (s, 3H, OMe-28), 3.28 (s, 3H, OMe-21), 3.27 (s, 3H, OMe-3'''), 3.35–3.28 (m, 1H, H-4''), 3.15–3.05 (m, 2H, H-4'', H-5''), 3.00–2.85 (m, 1H, H-3'''), 2.71–2.60 (m, 3H, H-4', H-8, H-17), 2.40–2.32 (m, 2H, H-2'', H-18), 2.08 (s, 3H, Me-4), 2.04 (s, 3H, Me-2), 2.07–2.01 (m, 1H, H-22), 1.97–1.87 (m, 1H, H-2''), 1.82 (s, 3H, Me-6), 1.82–1.61 (m, 6H, H-15, H-14, H-18, H-24, H-26, H-2''), 1.54 (s, 3H, Me-12), 1.47–1.34 (m, 3H, H-26, H-14, H-15), 1.39 (s, 3H, Me-3''), 1.35–1.20 (m, 10H, H-2'', Me-6'', Me-6', Me-6), 1.10 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3H, Me-8), 1.03 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3H, Me-22), 0.98–0.85 (m, 57H, CH ₃ CH ₂ Si, tBuSi, Me-24), 0.64–0.54 (m, 6H, CH ₂ Si), 0.12, 0.10, 0.06, 0.05, 0.05, 0.03, 0.00, -0.01 (10 × s, 10 × 3H, MeSi); ¹³ C-NMR (150 MHz, CDCl ₃): $\delta = 168.2, 166.5, 145.9, 144.8, 141.1, 140.1, 132.8, 132.4, 131.8, 131.5, 124.9, 122.5, 101.0, 101.0, 96.7, 95.1, 87.6, 85.7, 82.9, 82.3, 81.4, 81.0, 78.3, 76.0, 75.33, 75.26, 74.8, 74.4, 74.1, 73.7, 73.0, 72.8, 72.5, 69.5, 68.8, 67.1, 66.3, 61.23, 61.16, 59.1, 56.0, 47.8, 45.1, 43.2, 40.8, 39.2, 37.9, 36.3, 35.7, 35.6, 35.4, 35.0, 30.6, 26.41 (3C), 26.39 (3C), 26.1 (3C), 26.0 (3C), 25.8 (3C), 23.4, 23.1, 19.2, 18.5, 18.39, 18.37, 18.2, 18.09, 18.05, 17.7, 16.3, 15.3, 14.2, 13.9, 13.7, 7.1, 6.95, 6.85, 6.6, -3.0, -3.7, -3.9, -4.0, -4.1, -4.2, -4.2, -4.5, -4.8, -4.8; HR-MS (MALDI-FT-MS): ber. für C97H183ClO22Si6Na [M+Na+]: 1926.1397, gef.: 1926.1465$
Makrolacton 20 : farbloses Öl; $R_f = 0.54$ (Kieselgel, 30 % Et ₂ O in Hexan); $[\alpha]^{20}_D = -1.4$ ($c = 0.05$, CHCl ₃); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2934, 2856, 1722, 1700, 1459, 1380, 1246, 1095, 1072, 1027, 831, 775 \text{ cm}^{-1}$; ¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃): $\delta = 7.12$ (s, 1H, H-3), 6.09 (d, $J = 15.8 \text{ Hz}$, 1H, H-11), 6.04 (s, 1H, H-5), 5.47–5.46 (m, 2H, H-13, H-19), 5.10 (dd, $J = 15.8, 9.2 \text{ Hz}$, 1H, H-10), 5.07 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 4.79 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H, H-1'), 3.96–3.92 (m, 1H, H-27), 3.86–3.82 (m, 1H, H-25), 3.83 (dd, $J = 8.8, 8.8 \text{ Hz}$, 1H, H-3'), 3.77–3.71 (m, 3H, H-9, H-16, H-23), 3.60 (bd, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1H, H-20), 3.51 (dd, $J = 9.2, 3.5 \text{ Hz}$, 1H, H-2'), 3.50 (s, 3H, OMe-4'), 3.41 (s, 3H, OMe-17), 3.37 (dd, $J = 9.7, 4.0 \text{ Hz}$, 1H, H-5'), 3.35 (s, 3H, OMe-28), 3.31 (dd, $J = 4.9, 1.3 \text{ Hz}$, 1H, H-28), 3.29 (d, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H, H-28), 3.25 (s, 3H, OMe-21), 2.68–2.62 (m, 3H, H-4', H-8, H-17), 2.47–2.41 (m, 1H, H-14), 2.10 (s, 3H, Me-4), 2.09 (s, 3H, Me-2), 1.84 (s, 3H, Me-6), 1.82–1.78 (m, 4H, H-15, H-18, H-22, H-26), 1.75–1.64 (m, 2H, H-18, H-24), 1.58 (s, 3H, Me-12), 1.55–1.45 (m, 3H, H-26, H-14, H-15), 1.30 (s, 3H, Me-8), 1.13 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3H, Me-6'), 1.04 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3H, Me-22), 0.96 (dd, $J = 8.0, 8.0 \text{ Hz}$, 9H, CH ₃ CH ₂ Si), 0.93, 0.93, 0.92 (3 × s, 3 × 9H, tBuSi), 0.90 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3H, Me-24), 0.88 (s, 9H, tBuSi), 0.64–0.57 (m, 6H, CH ₂ Si), 0.14, 0.13, 0.09, 0.08, 0.05, 0.04, 0.02 (8 × s, 8 × 3H, MeSi); ¹³ C-NMR (150 MHz, CDCl ₃): $\delta = 169.2, 145.1, 144.2, 140.5, 140.1, 132.8, 132.4, 130.9$	

tig kontrollierten Bedingungen erreicht, wobei **24** zunächst mit HF·py in THF bei -25°C umgesetzt wurde (um die Silylgruppen zu entfernen), danach mit Et₃N in Methanol (um die Chloracetylgruppe zu entfernen) und schließlich mit TsOH in THF/H₂O bei Raumtemperatur (um das Methylglycosid zu spalten); die Gesamtausbeute betrug ca. 30% ausgehend von **24**. Die chromatographischen (DC, HPLC) und spektroskopischen Eigenschaften (¹H-NMR, IR und UV) sowie die Analyse durch hochauflösende Massenspektrometrie des synthetischen Apoptolidins **1** stimmten mit denen einer authentischen Probe überein.^[8, 9]

Die hier beschriebene Totalsynthese von Apoptolidin **1** ist durch eine hochkonvergente Strategie und eine hohe Flexibilität gekennzeichnet und daher für den Aufbau einfacherer Analoga nützlich. Von besonderer Bedeutung sind in dieser Synthese die chemische Labilität des Zielmoleküls gegenüber einer Vielzahl von Reagentien und Reaktionsbedingungen, die speziellen Schutzgruppenkombinationen sowie die Umwandlung des anomeren Orthoesters in das entsprechende Methylglycosid während des Hydrozirconierungsschrittes. Einzelheiten werden in einem ausführlicheren Beitrag mitgeteilt werden.

Eingegangen am 22. August 2001 [Z17774]

- [1] K. C. Nicolaou, Y. Li, K. C. Fylaktakidou, H. J. Mitchell, H.-X. Wei, B. Weyershausen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3968–3972; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3849–3854, voranstehende Zuschrift.
- [2] a) J. W. Kim, H. Adachi, K. Shin-ya, Y. Hayakawa, H. Seto, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 628–630; b) Y. Hayakawa, J. W. Kim, H. Adachi, K. Shin-ya, K. Fujita, H. Seto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3524–3525.
- [3] G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 287–290.
- [4] a) D. W. Hart, T. F. Blackburn, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 679–680; b) K. C. Nicolaou, P. Bertinato, A. D. Piscopio, T. K. Chakraborty, N. Minowa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 619–622.
- [5] 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.
- [6] D. Kahne, S. Walker, Y. Cheng, D. V. Engen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6881–6882.
- [7] a) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993; b) K. C. Nicolaou, M. R. V. Finlay, S. Ninkovic, F. Sarabia, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7127–7166.
- [8] Wir danken Dr. C. Khosla und Dr. Y. Hayakawa für großzügige Spenden an natürlichem Apoptolidin.
- [9] Die Labilität von Apoptolidin **1** erwies sich als problematisch bei der Entschützung, Reinigung und Charakterisierung. Beim Stehenlassen in Lösung bei Raumtemperatur oder während chromatographischer Reinigungsschritte lagert sich **1** zunächst in ein Isomer (vermutlich sein C21-Anomer) und anschließend in eine Vielzahl von nicht identifizierten Produkten um. In den ¹H-NMR-Spektren von **1** (synthetisch oder natürlich) traten daher aufgrund dieser Verunreinigungen mehrere zusätzliche Signale auf. Zurzeit werden diese Produkte charakterisiert.