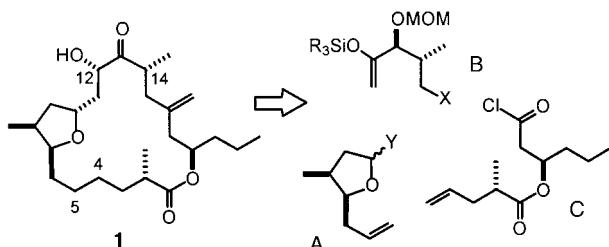


Totalsynthese von Amphidinoloid T4**

Alois Fürstner,* Christophe Aïssa, Ricardo Riveiros und Jacques Ragot

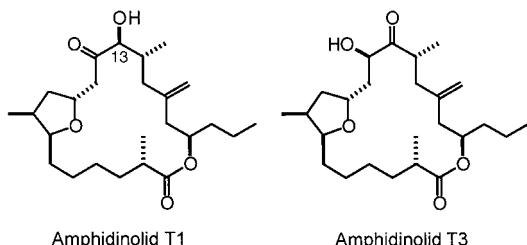
Marine Dinoflagellaten der Gattung *Amphidinium*, die in Symbiose mit dem vor der Küste Okinawas (Japan) lebenden Meereswurm *Amphiscolops* sp. leben, sind eine außerordentlich reiche Quelle biologisch aktiver Makrolide, der Amphidinolide.^[1] Von diesen zeigen alle bisher bekannten Vertreter, trotz ihrer strukturellen Vielfalt, hohe Cytotoxizität gegenüber diversen Krebszelllinien. Einige von ihnen reihen sich sogar unter die am stärksten cytotoxischen Verbindungen ein, die bis dato bekannt sind.^[2] Anders als Makrolide terrestrischen Ursprungs haben die meisten Amphidinolide einen ungeradzahligen Lactonring, was Fragen zur Biosynthese dieser strukturell einmaligen Sekundärmetabolite aufwirft.

Hier berichten wir über die erste Totalsynthese von Amphidinoloid T4 (**1**), einem wegen seines 19-gliedrigen Lactonrings typischen Vertreter dieser Substanzklasse (Schema 1).^[3,4] Da sich **1** von den Amphidinoliden T1 und T3 nur



Schema 1. Struktur und Retrosynthese von Amphidinoloid T4 (**1**).

im Oxidationsmuster der Kohlenstoffatome C-12 bis C-14 unterscheidet,^[3,5] wurde die Synthese so angelegt, dass sie zu einem späteren Zeitpunkt auch auf diese nahe verwandten Verbindungen angewendet werden kann.



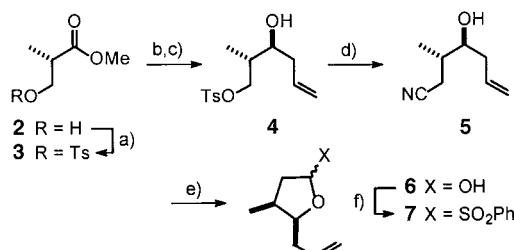
Aus Konvergenzgründen sollte das Zielmolekül aus drei Bausteinen von vergleichbarer Größe und Komplexität (**A–C**) aufgebaut werden. Dafür waren eine stereoselektive, Lewis-Säure-induzierte Alkylierung eines Silylenolethers mit einem in situ aus einer Lactolvorstufe zu bildenden

[*] Prof. A. Fürstner, Dr. C. Aïssa, Dr. R. Riveiros, Dr. J. Ragot
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
Fax: (+49) 208-306-2994
E-mail: fuerstner@mpi-muelheim.mpg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Leibniz-Programm) und vom Fonds der Chemischen Industrie finanziell unterstützt.

Oxocarbenium-Kation vorgesehen^[6] sowie die Palladium-katalysierte Acylierung eines Zinkorganyls mit einem enantiomerenreinen Säurechlorid.^[7] Danach sollte der Makrocyclus durch Ringschlussmetathese (RCM) geschlossen werden (Schema 1);^[8] erfolgt dies an der C-4/C-5-Bindung, so sind die nötigen Vorstufen besonders gut zugänglich.

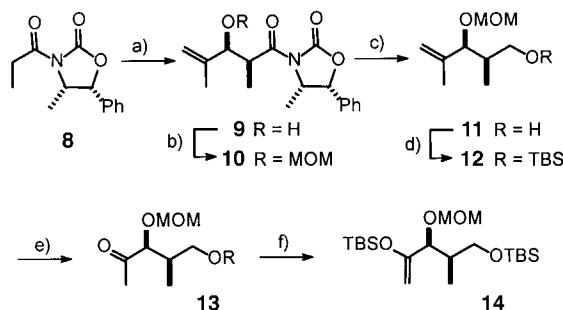
Dieser Aspekt wird aus Schema 2 ersichtlich, das die Herstellung von **7** als dem Äquivalent für **A** zeigt. Die Synthese beginnt mit der Tosylierung des käuflichen Hydroxyesters **2** und anschließender Reduktion mit Dibal-H. Durch



Schema 2. Synthese des Segments **A**: a) TsCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 94%; b) Dibal-H, Toluol, -95°C; c) (-)-Ipc₂B-allyl, Et₂O, -100°C, 70% (über beide Stufen); d) KCN, DMSO, 99%; e) Dibal-H, CH₂Cl₂, -78°C, 91%; f) PhSO₂H, CaCl₂, CH₂Cl₂, 0°C, 87%. DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, Ts = Tosyl, Dibal-H = Diisobutylaluminiumhydrid, Ipc₂B-allyl = Allyldiisopinocampheylboran.

Umsetzung des so erhaltenen Aldehyds mit (-)-Ipc₂B-allyl^[9] bei tiefer Temperatur lassen sich Multigramm-Mengen des Alkohols **4** in diastereomerer reiner Form erhalten. Während sich die Tosylgruppe im Reduktions- und Allylierungsschritt als stabil erweist und als Schutzgruppe dient, nutzt man in der sich anschließenden Umsetzung mit KCN ihre guten Austrittseigenschaften. Das gebildete Nitril **5** wird wiederum mit Dibal-H reduziert, was nach saurer Aufarbeitung des Reaktionsgemisches zum Halbacetal **6** führt. Umsetzung mit PhSO₂H in Gegenwart von CaCl₂ als Wasser entziehendem Mittel liefert das gewünschte Sulfon **7** in guter Ausbeute.^[6a]

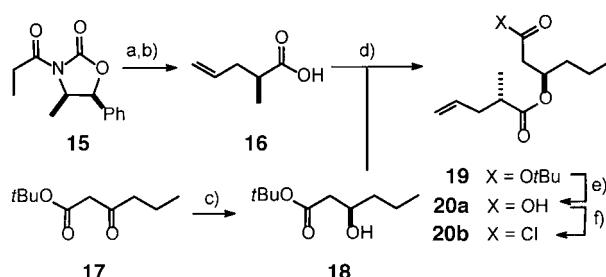
Eine effiziente Synthesesequenz (Schema 3) erlaubt die Bereitstellung des erforderlichen Kupplungspartners aus dem *N*-Propionyloxazolidinon **8**.^[10] Sie beginnt mit einer Bor-Aldol-Reaktion von **8** mit Methacrolein unter Bildung des *syn*-Aldols **9**, das als MOM-Acetal geschützt und anschließend mit LiBH₄ zum entsprechenden primären Alkohol **11** reduziert wird. Einführung einer TBS-Gruppe und Ozonolyse



Schema 3. Synthese des Segments **B**: a) 1. Bu₂BOTf, Et₃N; 2. Methacrolein, 90%; b) MOMCl, Et₃Pr₂N, CH₂Cl₂, 93%; c) LiBH₄, Et₂O, 92%; d) TBSCl, Imidazol, DMF, 90%; e) O₃, CH₂Cl₂, 86%; f) TBSOTf, Et₃N, Et₂O, 0°C→RT, 91%. MOMCl = Methoxymethylchlorid, TBSCl = *tert*-Butyldimethylsilylchlorid.

des so gebildeten Silylathers **12** liefert das benötigte Methylketon **13** in sehr guter Gesamtausbeute.^[11]

Schema 4 zeigt die ebenfalls im großen Maßstab durchführbare Synthese des dritten Fragments. Hydrierung von β -Oxoester **17** in Gegenwart von $[(R)\text{-binap}]\text{RuCl}_2\text{:NEt}_3$ als

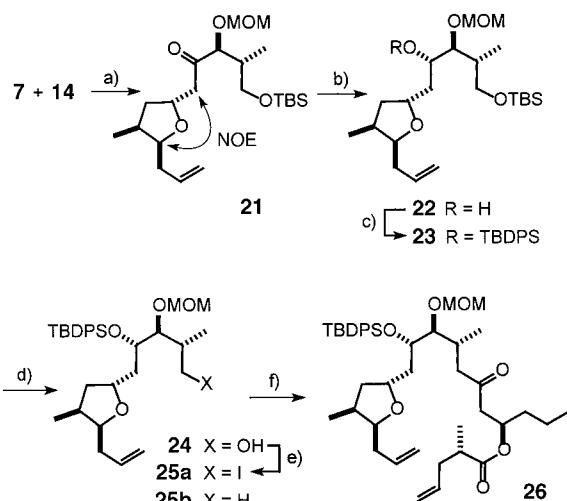


Schema 4. Synthese des Segments C: a) NaHMDS, THF, -78°C , anschließend Allylbromid, 60%; b) LiOH, H_2O_2 , THF/ H_2O , 93%; c) kat. $[(R)\text{-binap}]\text{RuCl}_2\text{:NEt}_3$, H_2 (10 atm), MeOH, 95°C , 84%; d) EDCI, DMAP, CH_2Cl_2 , 93%; e) F_3CCOOH , Et_3SiH , CH_2Cl_2 , quant.; f) (COCl)₂, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ kat., quant. NaHMDS = Natrium-hexamethyldisilazid, binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl, EDCI = 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid.

Katalysator liefert **18** in exzellenter Enantiomerenreinheit ($ee = 98\%$).^[12] Dieser Alkohol wird anschließend mit der aus dem *N*-Acyloxazolidinon **15** durch Allylierung^[13] und nachfolgende hydrolytische Spaltung des Auxiliars gebildeten Säure **16** zu Verbindung **19** umgesetzt, deren *tert*-Butylester-Einheit mit F_3CCOOH in Gegenwart von Et_3SiH selektiv gespalten werden kann. Die so erhaltene Säure **20a** wird in das entsprechende Säurechlorid **20b** überführt, das dem noch fehlenden Baustein **C** für die Synthese von Amphidinol T4 entspricht.

Der sich nun anschließende Aufbau der Metathesevorstufe beginnt mit der Umsetzung des Ketons **13** zum *tert*-Butyldimethylsilylenolether **14**, der ausreichend stabil ist, um durch Säulenchromatographie gereinigt zu werden.^[14] Während sich Lewis-Säure-induzierte Reaktionen von Silylenolethern mit Tetrahydropyranlysulfonen bereits vielfach bewährt haben, stehen die entsprechenden Tetrahydrofuransulfone im Ruf, nur mäßige Stereoselektivitäten zu liefern.^[6a] Deswegen ist es besonders bemerkenswert, dass das anomere Sulfon **7** mit dem Donor **14** hochselektiv reagiert. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde das gewünschte Keton **21** in 86% Ausbeute erhalten. Wie der in Schema 5 angedeutete starke NOE-Effekt zeigt, liegt dieses fast ausschließlich als 2,5-*trans*-Isomer vor ($trans:cis \approx 26:1$), was wahrscheinlich auf die sterische Abschirmung der α -Seite des intermedial gebildeten Oxocarbenium-Kations durch die Methyl- und Allylgruppen im Substrat zurückgeht.^[6b, 15] Es bleibt allerdings ungeklärt, warum SnCl_4 unter allen getesteten Lewis-Säuren die mit Abstand besten Ergebnisse liefert.

Reduktion von **21** mit L-Selectride ergibt den gewünschten (*S*)-konfigurierten Alkohol **22** in 72 % Ausbeute,^[16] der durch Behandeln mit KHMDs und TBDPSCl als Silylather **23** geschützt wird. Abspaltung der dazu orthogonalen TBS-Gruppe an der terminalen Position von **23** unter sauren Bedingungen und Umsetzung des so erhaltenen primären Alkohols **24** zum Iodid **25a** leitet die letzte Fragmentver-

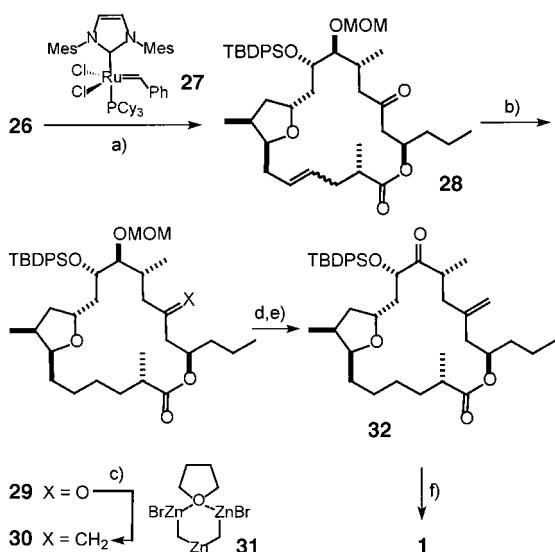


Schema 5. Verknüpfung der Fragmente: a) SnCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C , 86%; b) L-Selectride, THF, -78°C , 72%; c) KHMDs, TBDPSCl, THF, 77%; d) TsOH , wässr. MeOH, 75%; e) I_2 , PPh_3 , Imidazol, Toluol, 80%; f) 1. $\text{Zn}/\text{Cu-Paar}$, THF; 2. **20b**, kat. $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, kat. $\text{P}(2\text{-furyl})_3$, 40–50% **26** + 28% **25b**. TBDPSCl = *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid, dba = Dibenzyliden-aceton.

knüpfung ein. Diese beginnt mit der Insertion eines durch Behandeln mit TMSCl aktivierten Zn/Cu -Paars in die C-I-Bindung von **25**. Das so erhaltene Zinkorganyl reagiert in Gegenwart von katalytischen Mengen an $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ und $\text{Tris}(2\text{-furyl})\text{phosphoran}$ als Ligand mit dem enantiomerenreinen Säurechlorid **20b** unter Bildung des gewünschten Ketons **26** und kleinerer Mengen an Reduktionsprodukt **25b**.^[7] Versuche, dieses Ergebnis durch den Einsatz anderer Nucleophile oder durch Variation des Katalysators und des Liganden zu verbessern, waren bislang nicht erfolgreich. Dennoch ist diese Umsetzung eine der anspruchsvollsten Anwendungen von Acyl-Negishi-Reaktionen, die bislang beschrieben worden sind.^[17]

Erwartungsgemäß^[8, 18] verläuft die sich anschließende Makrocyclisierung des Diens **26** durch RCM in Gegenwart des Rutheniumcarben-Komplexes **27** als Katalysator der „zweiten Generation“^[19] hervorragend (Schema 6). Hydrierung des gebildeten Cycloalkens **28** ($E:Z = 6:1$) liefert **29** mit hoher Ausbeute. Die Umsetzung der Ketogruppe in **29** zur *exo*-Methylengruppe des Zielmoleküls ist jedoch keinesfalls trivial: Während etwa $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ viel zu basisch ist und lediglich zur β -Eliminierung des Aldols und damit einhergehender Öffnung des Makrocyclus führt, ergibt die Verwendung von CH_2Br_2 und TiX_4/Zn ($X = \text{Cl}, \text{Pr}_2\text{O}$) zwar das gewünschte Produkt, allerdings in variablen Ausbeuten.^[20] Die besten Ergebnisse wurden bislang mit dem Nysted-Reagens (**31**)^[21] erzielt, welches das gewünschte Olefin **30** in bis zu 64 % Ausbeute liefert.

An die Fertigstellung des Kohlenstoffgerüsts schließt sich nun die Spaltung der MOM-Gruppe in **30** durch TMSBr an, das am besten *in situ* hergestellt wird. Oxidation des so erhaltenen Alkohols mit Dess-Martin-Periodinan^[22] liefert das Keton **32**. Abschließende Entschützung mittels HF-Pyridin ergibt Amphidinol T4 (**1**), dessen analytische und spektroskopische Eigenschaften ausgezeichnet mit den publizierten Daten des Naturstoffs übereinstimmen.^[3]



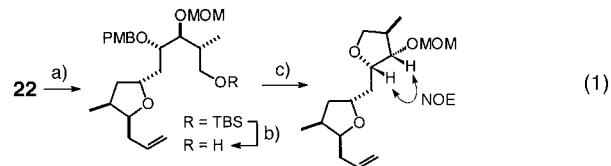
Schema 6. Vervollständigung der Totalsynthese: a) Katalysator **27**, CH₂Cl₂, Rückfluss, 86%; b) H₂ (1 atm), Pd/C, EtOAc, 86%; c) Nysted-Reagens **31** (Überschuss), THF, Rückfluss, 64%; d) TMSCl, nBu₄NBr, CH₂Cl₂, 0°C, 85%; e) Dess-Martin-Periodinan, CH₂Cl₂, 83%; f) HF-Pyridin, MeCN, 87%.

Wie eingangs dargelegt, unterscheiden sich die anderen Mitglieder der Amphidinolide-T-Familie von **1** in der C-12- bis C-14-Region des Makrocyclus.^[3] Da in Verbindung **30** die Konfiguration an C-13 bereits richtig angelegt ist, sollte die Herstellung dieser nahe verwandten Makrolide somit lediglich eine Frage der Abstimmung der finalen Schutzgruppenmanipulationen und/oder einfacher Inversionsschritte sein. Daher ist zu erwarten, dass geringe Modifikationen der oben vorgestellten Synthesestrategie auch diese wertvollen Naturstoffe marinen Ursprungs zugänglich machen werden, was zurzeit in unserem Laboratorium untersucht wird.

Eingegangen am 16. August 2002 [Z19984]

- [1] a) M. Ishibashi, J. Kobayashi, *Heterocycles* **1997**, *44*, 543–572; b) T. K. Chakraborty, S. Das, *Curr. Med. Chem. Anti Cancer Agents* **2001**, *1*, 131–149.
- [2] So weisen etwa die Amphidinolide H und N Cytotoxizitäten auf, die jener der Spongistatine nahe kommen, siehe Lit. [1] und zit. Lit.
- [3] J. Kobayashi, T. Kubota, T. Endo, M. Tsuda, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 134–142.
- [4] Totalsynthesen anderer Amphidinolide: a) D. R. Williams, W. S. Kissel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11198–11199; b) D. R. Williams, B. J. Myers, L. Mi, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 945–948; c) D. R. Williams, K. G. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 765–766; d) H. W. Lam, G. Pattenden, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 526–529; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 508–511; e) T. K. Chakraborty, S. Das, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3387–3390; f) R. E. Maleczka, L. R. Terrell, F. Geng, J. S. Ward, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2841–2844; g) B. M. Trost, J. D. Chisholm, S. T. Wroblewski, M. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12420–12421.
- [5] a) M. Tsuda, T. Endo, J. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1349–1352; b) T. Kubota, T. Endo, M. Tsuda, M. Shiro, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6175–6179.
- [6] a) D. S. Brown, M. Bruno, R. J. Davenport, S. V. Ley, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4293–4308; b) A. Schmitt, H.-U. Reiβig, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *1169*–1174.
- [7] a) E. Negishi, V. Bagheri, S. Chatterjee, F.-T. Luo, J. A. Miller, A. T. Stoll, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5181–5184; b) E. Negishi, F. Liu, in *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 1–47; c) Y. Tamaru, H.

- Ochiai, F. Sanda, Z.-I. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5529–5532; d) P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117–2188.
- [8] a) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–29; b) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140–3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012–3043; c) M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124–2144; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2037–2056.
- [9] U. S. Racherla, Y. Liao, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6614–6617.
- [10] J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83–91.
- [11] Eine ähnliche Sequenz findet sich in: K. Makino, K. Kimura, N. Nakajima, S. Hashimoto, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9073–9076.
- [12] a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**; b) T. Ohkuma, R. Noyori in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 1 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 199–246.
- [13] D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739.
- [14] Der entsprechende TMS-Enolether ist hingegen sehr labil und führt zu schlecht reproduzierbaren Ergebnissen.
- [15] Eine Übersicht über die stereoselektive Synthese von Naturstoffen mit polysubstituierten THF-Ringen bietet u.a.: U. Koert, *Synthesis* **1995**, *115*–132.
- [16] Schutz des Alkohols **22** als PMB-Ether [a] PMBBr, KHMDS, Abspaltung der terminalen TBS-Gruppe [b] TBAF, THF] und Behandeln des so erhaltenen Alkohols mit I₂, PPh₃ und Imidazol (c) führt zu einem Tetrahydrofuranderivat anstelle des erwarteten primären Iodids (Gl. 1); vergleiche: O. R. Martin, F. Yang, F. Xie, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 47–50. Die relative Konfiguration dieser Verbindung ergibt sich aus NOE-Messungen, wodurch wiederum die Konfiguration des durch Reduktion mit L-Selectride gebildeten Alkohols **22** eindeutig festgelegt werden kann. Die so getroffene Zuordnung wurde durch Überführung von **22** in **1** und den Vergleich der Daten dieser Verbindung mit denen des Naturstoffs bestätigt.



- [17] Für ein weiteres Beispiel siehe: A. Fürstner, H. Weintritt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2817–2825.
- [18] Unsere Erwartungshaltung ergibt sich u.a. aus den Erfahrungen mit folgenden Projekten: a) A. Fürstner, K. Radkowski, C. Wirtz, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7061–7069; b) A. Fürstner, F. Jeanjean, P. Razon, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2203–2206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2097–2101; c) A. Fürstner, T. Dierkes, O. R. Thiel, G. Blanda, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5284–5296; d) A. Fürstner, O. R. Thiel, N. Kindler, B. Bartkowska, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7990–7995; e) A. Fürstner, T. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7814–7821; f) A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130–9136; g) A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3942–3943.
- [19] a) M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247–2250; b) J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674–2678; c) L. Ackermann, A. Fürstner, T. Weskamp, F. J. Kohl, W. A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787–4790; d) A. Fürstner, L. Ackermann, B. Gabor, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, F. Stelzer, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236–3253.
- [20] K. Takai, Y. Hotta, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2417–2420; b) T. Okazoe, J. Hibino, K. Takai, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5581–5584; c) für eine erfolgreiche Anwendung dieser Methode auf ein Substrat, an dem eine Methylenierung durch Wittig-Reaktion ebenfalls scheitert, siehe: A. Fürstner, O. Guth, A. Düffels, G. Seidel, M. Liebl, B. Gabor, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4811–4820.
- [21] S. Matsubara, M. Sugihara, K. Utimoto, *Synlett* **1998**, 313–315.
- [22] R. K. Boeckman, Jr., P. Shao, J. J. Mullins, *Org. Synth.* **2000**, *77*, 141–152.