

Bildung einer Matrixstruktur für die Totalsynthese von CP-225,917 und CP-263,114 durch Aldol- und intramolekulare Heck-Reaktion**

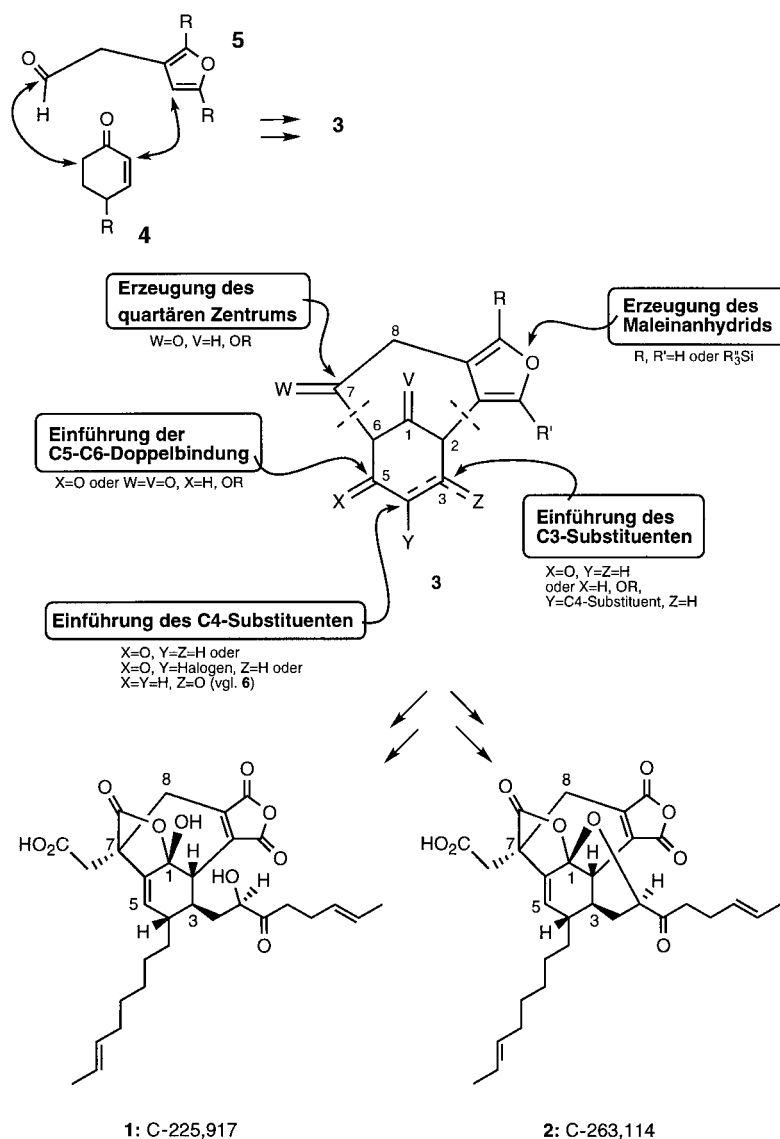
Ohyun Kwon, Dai-Shi Su, Dongfang Meng, Wei Deng, Derin C. D'Amico und Samuel J. Danishefsky*

Kürzlich berichteten Kaneko und Mitarbeiter von den Charles-Pfizer-Laboratorien über die Isolierung und Strukturaufklärung der Verbindungen **1** und **2** (siehe Schema 1).^[1,2] Abgesehen von ihren neuartigen Strukturen, zeichnen sich diese Metaboliten durch ihre hohe Aktivität als Inhibitoren der Squalen-Synthase und Farnesyl-Transferase aus. Die mögliche Manipulation der von diesen Enzymen regulierten Biosynthesewege ist für die pharmazeutische Industrie interessant, obwohl bisher keine Medikamente im Einsatz sind, die in dieser Weise wirken.^[3] Uns fielen die Verbindungen **1** und **2** wegen der hohen Anforderungen auf, die ihre Synthese an die Organische Chemie stellt.

Angesichts der vielen Schwierigkeiten, die bei der Synthese von **1** und **2** überwunden werden müssen, scheint es eher unwahrscheinlich, daß eine Totalsynthese sich auf die praktische Verfügbarkeit dieser Naturstoffe oder gar auf ihren klinischen Einsatz auswirkt. Da jedoch ihre Struktur-Aktivitäts-Beziehungen nicht bekannt sind, ist es denkbar, daß einfachere, synthetisch gut zugängliche Verbindungen nützliche biologische Eigenschaften haben könnten. Ein möglicher Ausgangspunkt für diesbezügliche Untersuchungen wäre dann die Ausarbeitung der Totalsynthese von **1** und **2**.

Nicolaou,^[4] Davies,^[5] Clive^[6] und Armstrong^[7] beschrieben erste interessante Versuche zur Synthese von **1** und **2**. Ziel war dabei in erster Linie, die C5-C6-Brückenkopfdoppelbindung einzuführen, die beide Verbindungen enthalten. Fortschritte in dieser Richtung wurden durch pericyclische Reaktionen (Cycloadditionen^[8] oder sigmatrope Umlagerungen) gemacht.

In unserem Ansatz gehen wir das Problem von einer anderen Seite an. Im Zentrum steht ein schneller Zugang zu einem 5,6-Dihydro-Ringsystem, das funktionelle Gruppen



Schema 1. Strategien für eine Matrixstruktur **3** zur Totalsynthese von **1** und **2**.

enthält, die mehr oder weniger leicht in die entsprechenden Gruppen von **1** und **2** überführt werden können. Dies soll unter anderem durch passend platzierte Carbonylgruppen und Doppelbindungen erreicht werden. Von zentraler Bedeutung ist ein Furanderivat (**5**, Schema 1) als ein Kupplungspartner, der vier Kohlenstoffatome zum Ringsystem beisteuert. Der Furanring dient als „Verbindungsstück“ (siehe unten) und ist darüber hinaus eine stabile Einheit im resultierenden Cyclisierungsprodukt. Außerdem sollte eine geeignete Oxidation des Furans die Maleinsäureanhydrideinheit liefern.^[9] Der dafür optimale Zeitpunkt würde im Lauf der Synthese festgelegt werden. Für die Einführung der C5-C6-Brückenkopfdoppelbindung planen wir, die Ketogruppen an C7 oder C1 oder daraus erhältliche funktionelle Gruppen zu nutzen, wobei an C5 eine Abgangsgruppe gebunden sein sollte. Unser Konzept ist in der allgemeinen Formel **3** zusammengefaßt (Schema 1), die keine spezifische Verbindung darstellt. Das Formelbild liefert vielmehr Hinweise, wie die erforderlichen Funktionalitäten über eine Matrix differenzierbarer Gruppen eingeführt werden könnten. In einer solchen Darstellung

[*] Prof. S. J. Danishefsky, O. Kwon, D. Meng, Dr. D. C. D'Amico
Department of Chemistry, Columbia University
Havemeyer Hall, New York, NY 10027 (USA)
Fax: (+1) 212-772-8691

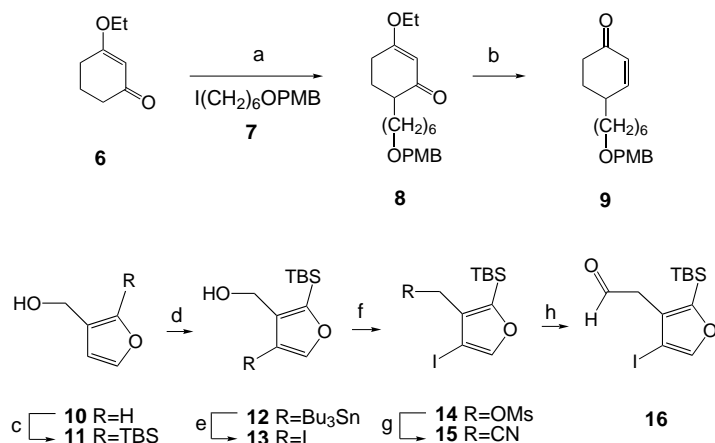
D.-S. Su, W. Deng (sowie weitere Adresse von Prof. S. J. Danishefsky, D. Meng)
Laboratory for Bioorganic Chemistry
Sloan-Kettering Institute for Cancer Research
1275 York Ave., New York, NY 10021 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health gefördert (CA 28824 und HL 25848). O.K. (K.A.S.T.) und D.M. (U.S. Army) bedanken sich für Doktoranden- sowie W.D. (NIH, CA-67743) und D.D. (NIH, F32 GM 17353) für Postdoktorandenstipendien.

bleiben natürlich wesentliche Detailfragen zum Zeitpunkt und zur gegenseitigen Abstimmung dieser Transformationen unberücksichtigt.

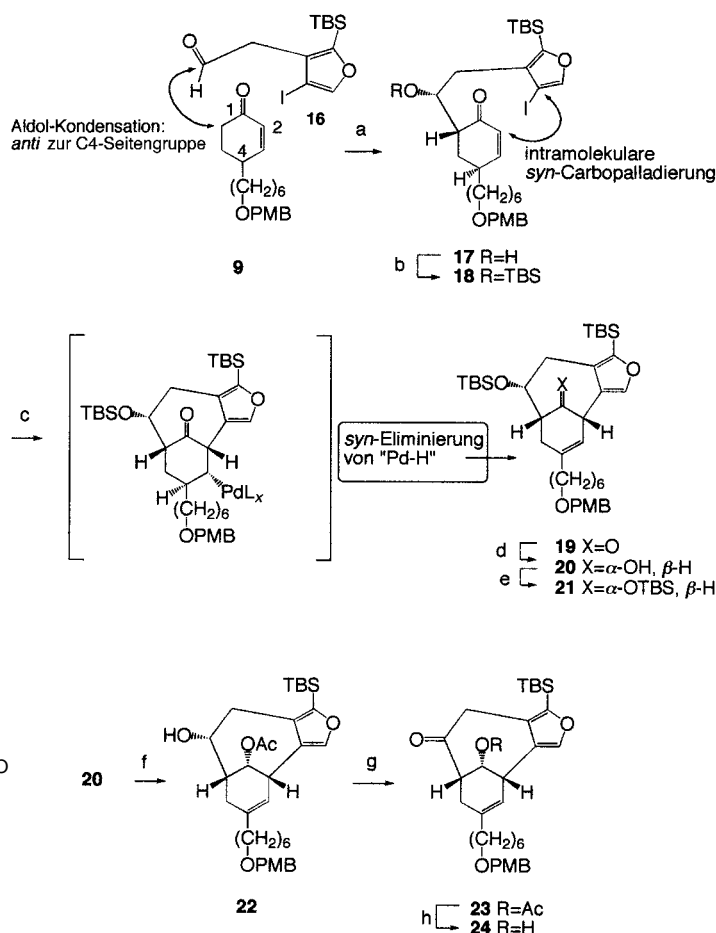
Um unser Konzept zu verwirklichen, untersuchten wir die Verknüpfung der zwei Systeme **4** und **5** als möglichen Weg zur Matrixstruktur **3**. In dem hier beschriebenen Fall war der Substituent an C4 in **3** bereits im monocyclischen Baustein **4** enthalten. In anderen Varianten führten wir diesen Substituenten erst nach der Bildung von **3** ein.

Auf unserem Weg zu **9**, einem Beispiel für den monocyclischen Baustein **4**, wurde zunächst **6** mit **7** alkyliert (\rightarrow **8**, 78 %, Schema 2).^[10] Die Reduktion des vinylogenen Esters **8**



und eine saure Hydrolyse lieferten dann das gewünschte Enon **9**.^[11] Die Synthese eines Furans vom Typ **5** begann mit dem kommerziell erhältlichen **10**, das in den entsprechenden *tert*-Butyldimethylsilylether überführt wurde. Eine von der Silyloxy-Gruppe dirigierte Metallierung an C2, gefolgt von einer $\text{O} \rightarrow \text{C}$ -Silylwanderung, lieferte die Verbindung **11**. Als nächstes nutzten wir die dirigierte Metallierung an C3, um eine Stannylgruppe einzuführen (**12**). Durch Zinn-Jod-Austausch entstand **13**,^[12, 13] das über das Mesylat **14** zum Furanylacetonitril **15** homologisiert wurde. Die kontrollierte Reduktion des Nitrils ergab nach vorsichtiger Hydrolyse schließlich den nicht sehr stabilen Aldehyd **16**.

Nachdem beide Kupplungspartner vorlagen, widmeten wir uns der Synthese eines Prototyps der Struktur **3**. Wir planten, zunächst die künftige C6-C7-Bindung zu bilden, indem beide Verbindungen über eine Aldol-Reaktion verknüpft werden. Danach sollte durch eine intramolekulare Heck-Reaktion der zentrale Ring geschlossen werden.^[14, 15] Die Aldol-Reaktion des α' -Enolats^[16] von **9** mit dem Aldehyd **16** lieferte mit hoher Stereoselektivität^[17] das Produkt **17** (91 %, Schema 3). An diesem Punkt erwies es sich als sinnvoll, den C7-Alkohol als

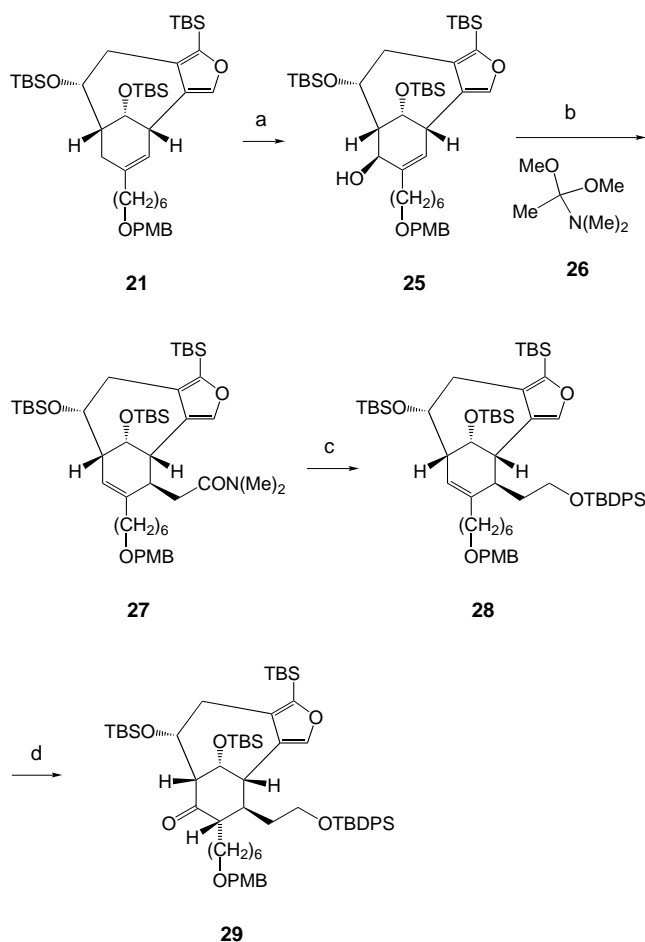


TBS-Ether (\rightarrow **18**) zu schützen.^[18] Damit waren die Voraussetzungen für die entscheidende intramolekulare Heck-Reaktion geschaffen, die glatt zum Produkt **19** führte. Auf bemerkenswert direkte Weise erhielten wir somit eine für die geplante Synthese brauchbare Matrixverbindung. Wesentlich für den Erfolg der Heck-Reaktion ist, daß die Aldol-Reaktion an C6 des Cyclohexenons *anti* zum bereits vorhandenen Substituenten an C4 verläuft. Nach der *syn*-Carbopalladierung sind damit die Voraussetzungen für die entscheidende *syn*-Eliminierung der Hydridopalladium-Spezies gegeben.

Mit der Verbindung **19** untersuchten wir einige Transformationen funktioneller Gruppen, die auf dem Weg zu **1** oder **2** hilfreich sein könnten. So fanden wir, daß die Reduktion von **19** mit Diisobutylaluminiumhydrid den Alkohol **20** als einziges Diastereomer liefert (Schema 3). Durch Silylierung wurde daraus die Verbindung **21** gewonnen. Alternativ führte die Acetylierung von **20** nach Abspaltung

der C7-Silylgruppe zu **22**, dessen Oxidation **23** ergab. Daraus kann selektiv die OH-Gruppe an C1 entschützt werden (**24**).

Einen weiteren wichtigen Teilerfolg erzielten wir bei der Behandlung von **21** mit Selendioxid, wenn auch gegenwärtig^[19] ohne ausreichende Regiokontrolle.^[20] Dabei entstand **25** zusammen mit geringeren Mengen von Seitenketten-Oxidationsprodukten (Schema 4). Die Umsetzung von **25** mit **26**



Schema 4. Synthese von **29**. a) SeO_2 , Pyridin, 70°C , 20 min, 31 % (+21 % Seitenkettenoxidationsprodukt); b) **26**, Xylol, 150°C , 18 h, 91 %; c) 1. LiEt_3BH , THF, $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 2 h, dann 1N NaOH, H_2O_2 , 20°C , 1.75 h, 91 %; 2. TBDPSCI, Imidazol, DMAP, THF, 20°C , 2 h, 91 %; d) 1. $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, 0 $\rightarrow 20^\circ\text{C}$, 16 h, dann 1N NaOH, H_2O_2 , 20°C , 1 h, 68 %; 2. Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , 20°C , 2 h, 92 %. DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin, PMB = *p*-Methoxybenzyl, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

lieferte nach [3,3]-sigmatroper Umlagerung das γ,δ -ungesättigte Amid **27**.^[21] Dessen Reduktion führte, nachdem die resultierende primäre Alkoholgruppe geschützt wurde, zu **28**, das durch Hydroborierung und Oxidation in **29** umgewandelt wurde.^[22]

Im Prinzip erscheinen mehrere der hier beschriebenen Verbindungen aufgrund ihrer funktionellen Gruppen für die Synthese von CP-225,917 **1** und CP-263,114 **2** geeignet. Darauf wird im folgenden Beitrag näher eingegangen.^[23]

Eingegangen am 4. März 1998 [Z11553]

Stichwörter: Aldol-Reaktionen • Heck-Reaktionen • Naturstoffe • Synthesemethoden

- [1] T. T. Dabrah, T. Kaneko, W. Massefski, Jr., E. B. Whipple, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1594.
- [2] 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] Für eine Übersicht zu Farnesyl-Transferase-Inhibitoren siehe: J. B. Gibbs, S. L. Graham, G. D. Hartman, K. S. Koblan, N. E. Kohl, C. A. Omer, A. Oliff, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 197.
- [4] K. C. Nicolaou, M. W. Harter, L. Boulton, B. Jandeleit, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1243; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1194; 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.
- [5] H. M. L. Davies, R. Calvo, G. Ahmed, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1737.
- [6] P. W. M. Sgarbi, D. L. J. Clive, *Chem. Commun.* **1997**, 2157.
- [7] A. Armstrong, T. J. Gritchley, A. A. Mortlock, *Synlett* **1988**, 552.
- [8] S. L. Gwaltney, S. T. Sakata, K. J. Shea, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7177.
- [9] Ein interessantes Beispiel über den Einsatz eines stabilen Arens als Maleinsäureanhydrid-Vorläufer bei einer Totalsynthese: G. Stork, J. M. Tabak, J. F. Blount, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4735.
- [10] G. Stork, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1775.
- [11] G. Stork, R. L. Danheiser, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3414.
- [12] D. E. Seitz, S.-H. Lee, R. N. Hanson, J. C. Bottaro, *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 121.
- [13] a) G. R. Martinez, P. A. Grieco, C. V. Srinivasan, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3761; b) E. J. Bures, B. A. Keay, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1247.
- [14] Eine Übersicht zur Heck-Reaktion: A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379.
- [15] Eine intramolekulare Heck-Reaktion bei der direkten Bildung eines Brückenkopf-Olefins: S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Synder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn, M. J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843.
- [16] R. A. Lee, C. McAndrews, K. M. Patel, W. Reusch, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *12*, 965.
- [17] Wir führten eine analoge Aldol-Reaktion in einem frühen Stadium unserer Untersuchungen auch mit dem Furan **16** durch, das statt der PMB- eine MOM-Schutzgruppe in der Seitenkette trägt. Das Hauptprodukt (ca. 83 %) entsprach dabei **17** (mit MOM statt PMB). Es wurden jedoch auch drei andere Aldol-Produkte in einer Gesamtausbeute von ca. 12 % isoliert, die alle durch Chromatographie gereinigt werden konnten. Im Fall von **17** konnten wir keine entsprechenden Nebenprodukte finden. Dies könnte auf feine, bisher nicht erkannte Unterschiede bei den experimentellen Bedingungen zurückzuführen sein. Andererseits könnte sich auch die Natur der Schutzgruppe in der Seitenkette an C4 auf die Stereochemie der Aldol-Reaktion auswirken.
- [18] In parallel durchgeführten Experimenten gelang auch die Heck-Cyclisierung des entsprechenden ungeschützten Alkohols, allerdings mit wesentlich geringerer Ausbeute und schlechter Reproduzierbarkeit. Ein weiteres Beispiel der sequentiellen Heck-Aldol-Strategie findet sich in Lit. [15].
- [19] Wir führten die allylische Oxidation auch mit SeO_2 in anderen Lösungsmitteln, mit $\text{PCC}^{[15]}$ und katalytisch nach Sharpless (M. A. Warpehoski, B. Chabaud, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2897) durch, wobei wir jedoch mit den in diesem Beitrag gezeigten Experimenten die besten Ergebnisse erhielten.
- [20] Bei ähnlichen Untersuchungen stellten wir fest, wie sich diese unakzeptable Regioselektivität bei Reaktionen mit Selendioxid umgehen lässt: D. Meng, Columbia Universität, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [21] a) A. E. Wick, D. Felix, K. Steen, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2425; b) D. Felix, K. Gschwend-Steen, A. E. Wick, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1030.
- [22] Ausgewählte spektroskopische Daten von **29**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.5 (m, 4H), 7.35 (m, 6H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (s,

1 H), 6.80 (dd, $J=6.7, 1.8$ Hz, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 4.32 (t, $J=6.4$ Hz, 1 H), 4.25 (dt, $J=8.6, 3.3$ Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.67 (m, 2 H), 3.34 (t, $J=6.8$ Hz, 2 H), 2.72 (m, 3 H), 2.47 (dd, $J=11.9, 3.0$ Hz, 1 H), 2.08 (m, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 1.50 (m, 4 H), 1.18 (m, 8 H), 0.90 (s, 9 H), 0.86 (s, 9 H), 0.79 (s, 9 H), 0.64 (s, 9 H), 0.16 (2s, 6 H), -0.03 (s, 3 H), -0.07 (s, 3 H), -0.09 (s, 3 H), -0.13 (s, 3 H); FT-IR (Film): 1714, 1512, 1470, 1250, 1104 cm^{-1} ; MS: ber. für $\text{C}_{62}\text{H}_{98}\text{O}_7\text{Si}_4\text{Na}$: 1089.6, gef.: 1089.6 $[M+\text{Na}]$.

- [23] O. Kwon, D.-S. Su, D. Meng, W. Deng, D. C. D'Amico, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.*, **1998**, *110*, 1981–1983; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, Nr. 1880–1882.

Eine stereospezifische geminale Alkylierung auf dem Weg zu CP-225,917 und CP-263,114**

Ohyun Kwon, Dai-Shi Su, Dongfang Meng, Wei Deng, Derin C. D'Amico und Samuel J. Danishefsky*

Professor Barry M. Trost gewidmet

Im vorangegangenen Beitrag^[1] stellten wir ein allgemeines Konzept und ermutigende Ergebnisse für den Aufbau des Ringsystems von CP-225,917 **1** und CP-263,114 **2**^[2, 3] vor (Abb. 1). Das zentrale Element unserer Strategie ist die

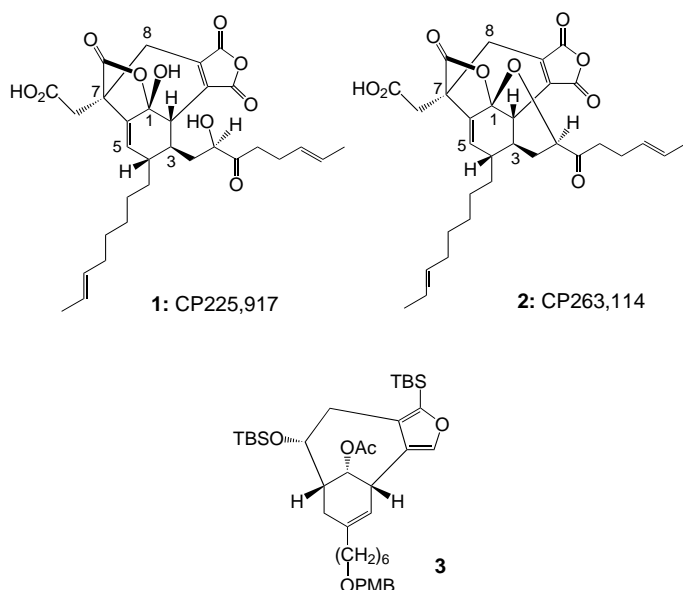


Abb. 1. Strukturen von **1** und **2** und der zentralen Ausgangsverbindung **3**.^[1]

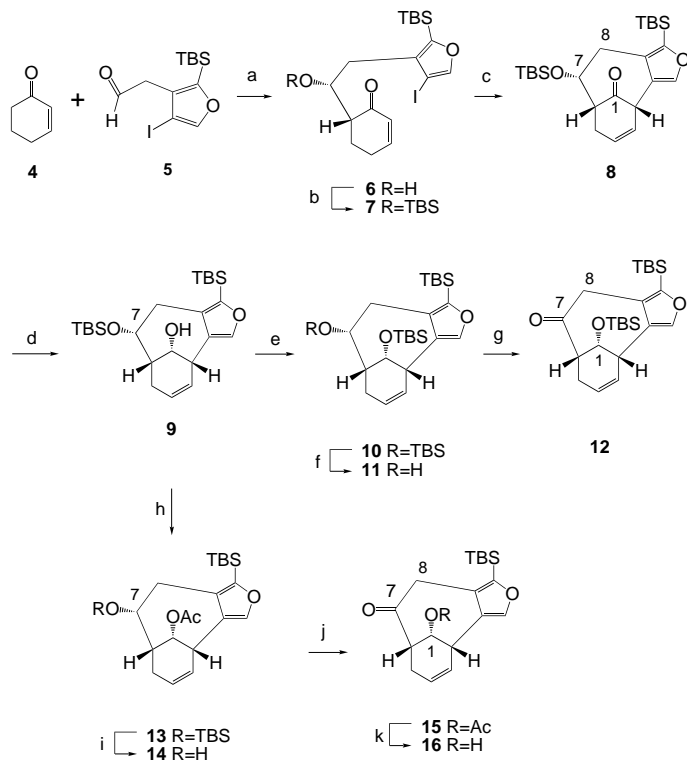
[*] Prof. S. J. Danishefsky, O. Kwon, D. Meng, Dr. D. C. D'Amico
Department of Chemistry, Columbia University
Havemeyer Hall, New York, NY 10027 (USA)
Fax: (+1) 212-772-8691

D.-S. Su, W. Deng (sowie weitere Adresse von Prof. S. J. Danishefsky, D. Meng)
Laboratory for Bioorganic Chemistry
Sloan-Kettering Institute for Cancer Research
1275 York Ave., New York, NY 10021 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health gefördert (CA 28824 und HL 25848). O.K. (K.A.S.T.) und D.M. (U.S. Army) bedanken sich für Doktoranden- sowie W.D. (NIH, CA-67743) und D.D. (NIH, F32 GM 17353) für Postdoktorandenstipendien.

rasche Synthese eines Intermediats (**3**), dem die Brückenkopfdoppelbindung fehlt. Dabei bedienten wir uns einer Sequenz aus Aldol- und Heck-Reaktion und setzten ein 2,3,4-trisubstituiertes Furan als „Verbindungsstück“ ein. Wir zeigten, daß das Produkt dieser Sequenz funktionelle Gruppen enthält, durch die entsprechenden Gruppen des sechsgliedrigen Rings eingeführt werden können.^[1]

Wir berichten hier über unsere Ergebnisse zu dem komplexer substituierten Siebenring von **1** und **2**. Dabei verwendeten wir das zuvor beschriebene **3**^[1] sowie die Verbindung **8**, der der Substituent an C4 des Cyclohexanonrings fehlt, als Ausgangsverbindungen (Schema 1). Die Synthese von **8**



Schema 1. Synthese der Ketone **12** und **16**. a) **4**, LDA, THF, -78°C , 1 h, dann **5**, THF, -78°C , 2 h, 79 %, +10 % Diastereomer; b) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 1 h, 85 %; c) $[\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2]$, NEt_3 , THF, Δ , 4 d, 92 %; d) DIBALH, CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow -30^\circ\text{C}$; e) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 16 h, 61 % über 2 Stufen; f) $\text{EtOH}/10\% \text{H}_2\text{SO}_4$ (10/1), 20°C , 31 h; g) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , 20°C , 0.5 h, 85 % über 2 Stufen; h) Ac_2O , Pyridin, DMAP; i) TBAF, AcOH , THF, 20°C ; j) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , 93 % über 3 Stufen; k) K_2CO_3 , MeOH, 20°C , 88 %. DIBALH = Diisobutylaluminiumhydrid, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin, LDA = Lithiumdiisopropylamid, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Tf = Trifluormethylsulfonyl.

begann mit einer Aldol-Reaktion von Cyclohexanon **4** mit dem ebenfalls im vorherigen Beitrag beschriebenen Aldehyd **5**.^[1] Dabei war die Stereoselektivität jedoch geringer als bei **3**, und **6** wurde in 79 % (und ein Diastereomer in 10 %) erhalten.^[4] Nachdem die sekundäre Alkoholgruppe geschützt worden war (\rightarrow **7**), führte eine intramolekulare Heck-Reaktion unter den beschriebenen Bedingungen^[1] schließlich zu **8** in 92 % Ausbeute.

Als nächstes sollte eine Ketogruppe an C7 generiert werden, um den Aufbau des quartären Zentrums an diesem Kohlenstoffatom zu untersuchen. Dazu wurde **8** mit Diisobu-