

Raumtemperatur erwärmen und rührte sie 26 h. Man filtrierte, entfernte das Solvens im Vakuum und extrahierte den Rückstand mit CH_2Cl_2 . Dann kristallisierte man aus CH_2Cl_2 /Hexan mehrmals um und erhielt 0.210 g (0.130 mmol) **2** (78% bezogen auf Te). IR (THF): $\tilde{\nu}_{\text{CO}} = 2078$ (w), 2008 (m), 1960 (s), 1905 cm^{-1} (m); Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{Mn}_5\text{NO}_{16}\text{P}_2\text{Te}_3$: C 38.74, H 2.17, N 0.84; gef.: C 38.72, H 2.09, N 0.94; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 295 K): $\delta = 2.18, 2.14$. Die Verbindung **2** ist löslich in Et_2O , CH_2Cl_2 , THF, MeCN und Methanol, aber unlöslich in Hexan. Zur Röntgenstrukturanalyse taugliche Kristalle wurden aus $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ gezüchtet.

Eingegangen am 28. August 1998,
veränderte Fassung am 3. Februar 1999 [Z 12350]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1252–1254

Stichwörter: Carbonylkomplexe · Cluster · Mangan · Tellur

- [1] a) W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 57; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 56; b) N. A. Compton, R. J. Errington, N. C. Norman, *Adv. Organomet. Chem.* **1990**, *100*, 223; c) D. Fenske, J. Ohmer, J. Hachgenei, K. Merzweiler, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1300; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1277; d) L. C. Roof, J. W. Kolis, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1037; e) R. D. Adams, *Polyhedron* **1985**, *4*, 2003; f) L. E. Bogan, T. B. Rauchfuss, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3843; g) K. H. Whitmire, *J. Coord. Chem.* **1988**, *17*, 95; h) M. C. Kanatzidas, S.-P. Huang, *Coord. Chem. Rev.* **1994**, *130*, 509; i) P. Mathur, *Adv. Organomet. Chem.* **1997**, *41*, 243.
- [2] a) D. A. Lesch, T. B. Rauchfuss, *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 3583; b) L. E. Bogan, Jr., D. A. Lesch, T. B. Rauchfuss, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, 429; c) P. Mathur, B. H. S. Thimmappa, A. L. Reingold, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 4658; d) B. W. Eichhorn, R. C. Haushalter, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 728; e) L. C. Roof, W. T. Pennington, J. W. Kolis, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 924; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 913; f) M. Shieh, P.-F. Chen, S. M. Peng, G.-H. Lee, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 3389; g) R. E. Backman, K. H. Whitmire, *Organometallics* **1993**, *12*, 1988; h) M. Shieh, M.-H. Shieh, *Organometallics* **1994**, *13*, 920; i) M. Shieh, P.-F. Chen, Y.-C. Tsai, S.-M. Peng, G.-H. Lee, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 2251; j) M. Shieh, T.-F. Tang, S.-M. Peng, G.-H. Lee, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 2797; k) L. C. Roof, D. M. Smith, G. W. Drake, W. T. Pennington, J. W. Kolis, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 337; l) J. R. Eveland, K. H. Whitmire, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 841; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 741; m) J. R. Eveland, K. H. Whitmire, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1241; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1193.
- [3] a) V. Küllmer, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 228; b) W. A. Herrmann, J. Rohrmann, M. L. Zeigler, T. Zahn, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *273*, 221; c) M. Herberhold, D. Reiner, D. Neugebauer, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 59; d) W. A. Herrmann, C. Hecht, M. L. Zeigler, B. Balbach, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 686; e) W. A. Herrmann, C. Hecht, M. L. Zeigler, T. Zahn, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *273*, 323; f) W. A. Herrmann, J. Rohrmann, C. Hecht, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *290*, 53; g) W. A. Herrmann, C. Hecht, E. Herdtweck, H.-J. Kneuper, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 158; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 132; h) W.-F. Liaw, D.-S. Ou, Y.-S. Li, W.-Z. Lee, C.-Y. Chuang, Y.-P. Lee, G.-H. Lee, S.-M. Peng, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 3747; i) S. P. Huang, C. P. Lai, C. L. Barnes, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1961; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1854.
- [4] a) I. Haiduc, R. B. King, M. G. Newton, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 301; b) M. G. Kanatzidis, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2281; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2109; c) G. Parkin in *Progress in Inorganic Chemistry*, Vol. 47 (Hrsg.: K. D. Karlin), Wiley, New York, **1998**, S. 1–165.
- [5] F. A. Cotton, G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry*, 5. Aufl., Wiley, Singapore, **1988**, S. 528.
- [6] J. G. Brennan, T. Siegrist, S. M. Stuczynski, M. L. Steigerwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9240.
- [7] a) Kristallstrukturanalyse von **1**: $\text{C}_{84}\text{H}_{60}\text{Mn}_4\text{N}_2\text{O}_{12}\text{P}_4\text{Te}_2$, $M_r = 1888.24$, triklin, Raumgruppe $\bar{P}\bar{1}$, $Z = 1$, $a = 12.200(2)$, $b = 13.158(3)$, $c = 13.791(2)$ \AA , $\alpha = 66.96(2)$, $\beta = 89.63(2)$, $\gamma = 77.46(2)$ °, $V = 1981.0(6)$ \AA^3 , $\rho_{\text{ber.}} = 1.583$ g cm^{-3} , $\text{Mo}_{\text{K}\alpha}$ -Strahlung, $\lambda = 0.70930$ \AA , $\mu = 1.46$ mm^{-1} . Auf einem Nonius-CAD-4-Diffraktometer wurden bei 298 K insgesamt 6973 unabhängige Reflexe im Bereich $2.0 < 2\theta < 50$ ° mit θ -2 θ -Scans aufgenommen sowie eine Absorptionskorrektur durch azimutale ψ -Scans durchgeführt. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und mit Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Verfahren (NRCC-SDP-VAX-Programmpakete) zu $R = 0.025$ und $Rw = 0.022$ verfeinert (5885 beobachtete Reflexe ($I > 2.5 \sigma(I)$), GOF = 2.27). b) Kristallstrukturanalyse von **2**: $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{Mn}_5\text{NO}_{16}\text{P}_2\text{Te}_3$, $M_r = 1674.30$, triklin, Raumgruppe $\bar{P}\bar{1}$, $Z = 2$, $a = 11.491(4)$, $b = 16.581(5)$, $c = 18.032(4)$, $\alpha = 112.20(3)$, $\beta = 105.19(3)$, $\gamma = 92.86(3)$ °, $V = 3027.0(2)$ \AA^3 , $\rho_{\text{ber.}} = 1.837$ g cm^{-3} , $\text{Mo}_{\text{K}\alpha}$ -Strahlung, $\lambda = 0.70930$ \AA , $\mu = 2.51$ mm^{-1} . Auf einem Nonius-CAD-4-Diffraktometer wurden bei 298 K insgesamt 10625 unabhängige Reflexe im Bereich $2.0 < 2\theta < 50$ ° mit θ -2 θ -Scans aufgenommen sowie eine Absorptionskorrektur durch azimutale ψ -Scans durchgeführt. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und mit Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Methoden (NRCC-SDP-VAX-Programmpakete) zu $R = 0.053$ und $Rw = 0.046$ verfeinert (4109 beobachtete Reflexe ($I > 6 \sigma(I)$), GOF = 2.84). c) Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CSD-408889 (**1**) und CSD-408890 (**2**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [8] P. Mathur, B. H. S. Thimmappa, A. L. Rheingold, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 4658.
- [9] P. Mathur, I. J. Mavunkal, V. Rugmini, M. F. Mahon, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 4838.
- [10] P. Mathur, I. J. Mavunkal, V. Rugmini, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 3616.
- [11] P. Mathur, I. J. Mavunkal, A. L. Rheingold, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 382.
- [12] C. H. Wei, L. F. Dahl, *Cryst. Struct. Commun.* **1975**, *4*, 583.
- [13] R. Seidel, R. Kliss, S. Weissgräber, G. Henkel, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2791.
- [14] S.-P. Huang, M. G. Kanatzidis, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5477.
- [15] T. F. Fässler, T. Vögl, P. B. Fabritchnyi, M. I. Afanasov, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *561*, 221.
- [16] B. K. Das, M. G. Kanatzidis, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 1011.
- [17] P. Jaitner, W. Winder, *Inorg. Chim. Acta* **1987**, *134*, 201.

Totalsynthese von (–)-Mucocin**

Stefan Bäurle, Sabine Hoppen und Ulrich Koert*

Die acetogeninen Naturstoffe aus *Annonaceae* zeichnen sich durch eine große Strukturvielfalt und potente biologische Eigenschaften unter anderem als Antitumormittel oder Immunsuppressiva aus.^[1] Daher wird diese Verbindungsklasse intensiv präparativ bearbeitet.^[2] Innerhalb der Annonin-

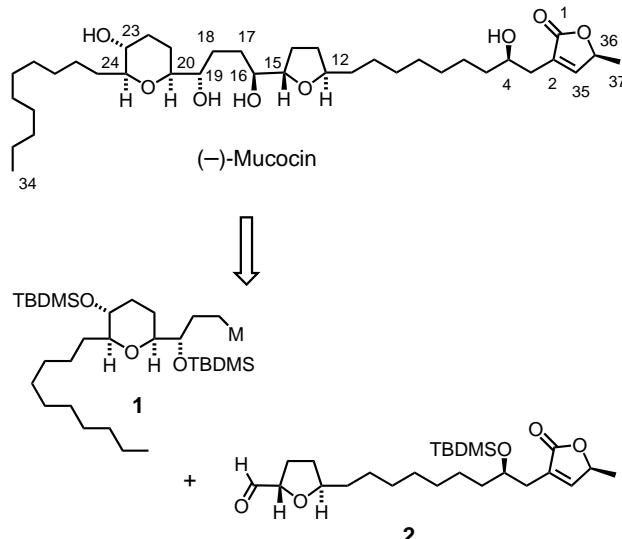
[*] Prof. Dr. U. Koert, Dipl.-Chem. S. Bäurle, Dipl.-Chem. S. Hoppen
Institut für Chemie der Humboldt-Universität
Hessische Straße 1–2, D-10115 Berlin
Fax: (+49) 30-2093-7266
E-mail: koert@yapunov.chemie.hu-berlin.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, vom Fonds der Chemischen Industrie, von der Schering AG und von Asta-Medica gefördert. Wir danken der Wacker AG für Chemikalienspenden. Frau Dipl.-Chem. S. Fietz-Razavian danken wir für ihre Mitarbeit in der Anfangsphase des Projekts.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Naturstoffe gibt es eine Gruppe von Verbindungen, die statt der üblichen Tetrahydrofuranringe auch einen Tetrahydropyranring im Molekülgerüst vorweisen. Eine repräsentative Verbindung dieser Gruppe ist (–)-Mucocin, das aus Pflanzen der Gattung *Rollinia mucosa* isoliert wurde.^[3] Die Verbindung weist eine hochselektive inhibierende Wirkung gegen A-549-(Lungencarcinom) und PACA-2-Zelllinien (Pankreascarcinom) mit einer bis zu 10000mal höheren Selektivität als das bekannte Antitumormittel Adriamycin auf. Als Wirkmechanismus der Annonine wird die Hemmung von Komplex I in der Mitochondrienmembran diskutiert.^[1]

Hier berichten wir über eine Totalsynthese von (–)-Mucocin, die einem hochkonvergenten Syntheseplan folgt.^[4] Retrosynthetisch sollte sich Mucocin durch Schnitt an C16-C17 auf eine Tetrahydropyran(THP)-Organometallverbindung **1** und einen THF-Aldehyd **2** zurückführen lassen (Schema 1). Kritisch könnte hierbei die Kompatibilität des

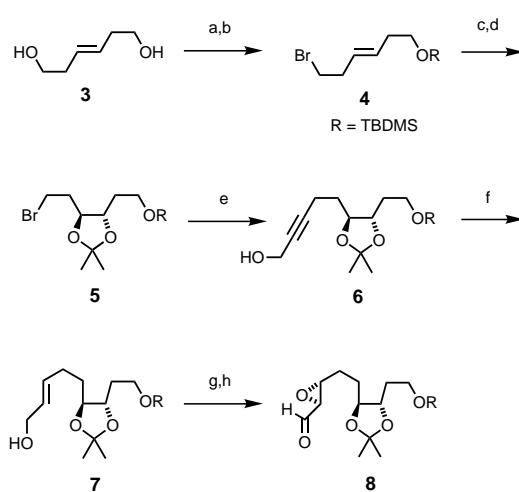


Schema 1. Retrosynthese von (–)-Mucocin. TBDMSS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

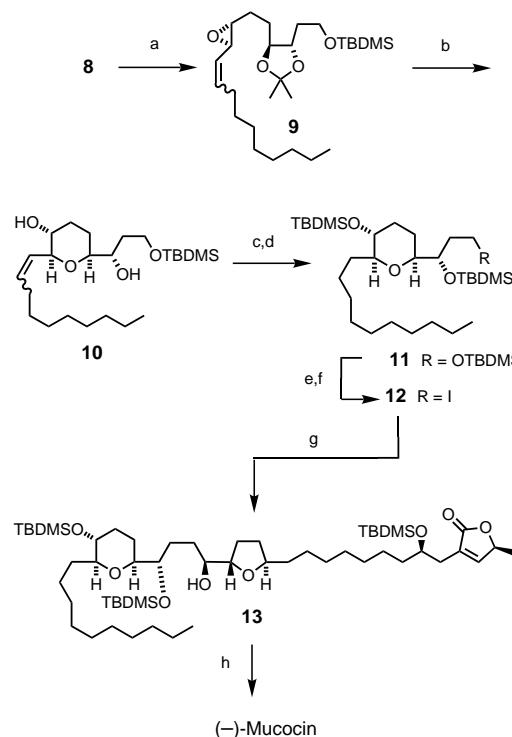
epimerisierungslabilen Butenolids mit den Reaktionsbedingungen und die Stereokontrolle der Kupplungsreaktion sein.

Die Synthese des linken Molekülteils (Schema 2) begann mit dem Diol **3**. Nach Monosilylierung^[5] und nachfolgender Bromierung zu **4** lieferte die Sequenz Bishydroxylierung/Acetonidschutz^[6] das Bromid **5**. Nach Alkylierung zu **6** und *E*-selektiver Reduktion^[7] der Alkinfunktion zu **7** war der Weg frei zum Aufbau des THP-Rings. Um mit einem 6-*endo*-Angriff der C20-O-Funktion auf ein C23-C24-Epoxid den THP-Ring aufzubauen, sollte die C24-Position durch eine C25-C26-Doppelbindung aktiviert werden.^[8] Die Sharpless-Epoxidierung^[9] des Allylalkohols **7** lieferte einen Epoxyalkohol, der sich unter Dess-Martin-Bedingungen^[10] zum Aldehyd **8** umsetzen ließ.

Nach Wittig-Reaktion des Aldehyds **8** mit einem C25-C34-Phosphonium-Salz erreichte man wie in Schema 3 gezeigt die Vorstufe für die Cyclisierung zum THP-Ring. Diese Reaktion (**9**–**10**) ist eine Erläuterung wert: Ausgehend von einem Acetonid sollte der säurekatalysierte intramolekulare 6-*endo*-



Schema 2. a) NaH (1.0 Äquiv.), TBDMSCl (1.0 Äquiv.), THF, 0°C, 1 h, 54%; b) 1. *p*-TsCl (2.0 Äquiv.), Py (10 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C, 12 h; 2. LiBr (4.0 Äquiv.), Aceton, 12 h, 85%; c) AD-mix α , MeSO₂NH₂, H₂O/BuOH (1/1), 0°C → RT, 24 h; d) *p*-TsOH (5 Mol-%), 3,3-Dimethoxypropan (4.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 1 h, 92% über zwei Stufen; e) Propargylalkohol (3.0 Äquiv.), *n*BuLi (6.0 Äquiv.), NH₃/THF/DMPU (5/5/2), -40°C, 6 h, 91%; f) Red-Al (2.0 Äquiv.), THF, 0°C, 4 h, 95%; g) TBHP (2.0 Äquiv.), (-)-DIPT (12 Mol-%), Ti(O*i*Pr)₄ (10 Mol-%), CH₂Cl₂, -20°C, 3.5 h, 85%; h) Dess-Martin-Periodinat (2.0 Äquiv.), Py (10 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C, 3 h, 89%. *p*-Ts = *p*-Toluenesulfonyl, Py = Pyridin, DMPU = *N,N*'-Dimethylpropyleneurea, TBHP = *tert*-Butylhydroperoxid, DIPT = Diisopropyltartrat.



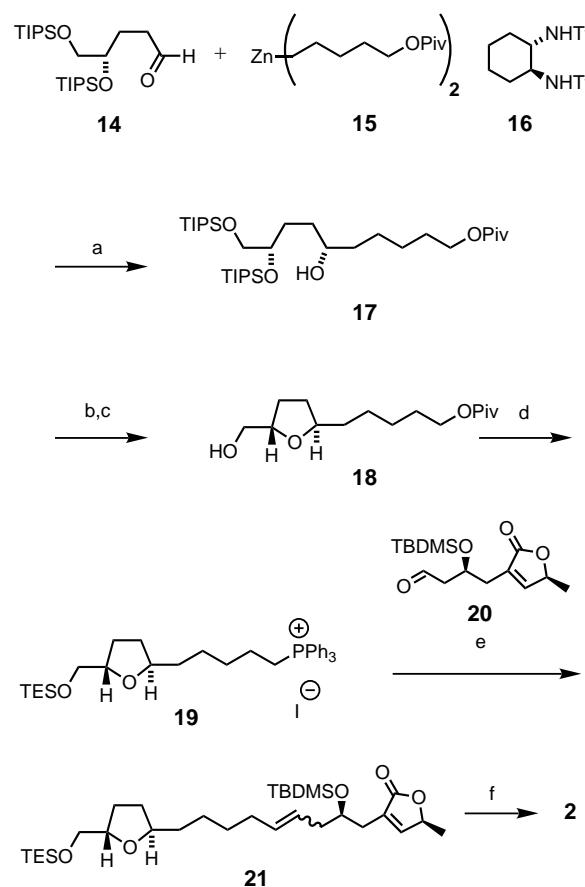
Schema 3. a) H₁₉C₆PPh₃Br (1.4 Äquiv.), NaHMDS (1.2 Äquiv.), THF, -78°C, 5 min, 85%, *E*:*Z* = 1:1; b) CSA (8 Mol-%), CH₂Cl₂/iPrOH (30/1), -40 → 0°C, 3.5 h, 89%; c) Pt (5% auf C), 1 bar H₂, EtOAc, 0°C, 5 h, 95%; d) TBDMSSOTf (3.0 Äquiv.), 2,6-Lutidin (5.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C, 1 h, 92%; e) CSA (0.25 Äquiv.), CH₂Cl₂/MeOH (2/1), 0°C, 30 min, 73%; f) I₂ (1.2 Äquiv.), PPh₃ (1.1 Äquiv.), Imidazol (3.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C, 3 h, 80%; g) 12 (1.2 Äquiv.), *t*BuLi (2.2 Äquiv.), Et₂O, -105°C, 5 min; dann MgBr₂ · OEt₂ (2.4 Äquiv.), -100 → -35°C, 1.5 h, → -78°C, 2 (1.0 Äquiv.), → -15°C, 1.5 h, 56%, 34% 2 reisoliert; h) HF (5 Äquiv.), CH₃CN/CH₂Cl₂, 20°C, 1 h, 91%. NaHMDS = Natriumhexamethyldisilazan, OTf = Trifluormethansulfonat, CSA = Camphersulfonsäure.

Angriff auf das Alkenylepoxid erfolgen. Mögliche intermolekulare Konkurrenzreaktionen am Epoxid^[11] oder Silylether-spaltung mußten unterdrückt werden. Erst mit dem wenig nucleophilen, protischen Cosolvens Isopropylalkohol gelang eine saubere Reaktionsführung.^[12] Die Reaktion verläuft vermutlich über eine konzertierte Epoxidöffnung/Acetonid-spaltung, die Stufe des freien Diols muß nicht unbedingt durchlaufen werden. Nach geglückter selektiver Epoxidöffnung wurde die C25-C26-Doppelbindung hydriert. Eine sich anschließende Standard-Sequenz (**10** → **11** → **12**) lieferte mit dem Iodid **12** die Vorstufe für den konvergenten Abschluß der Synthese. Bei -105°C konnte an **12** ein Iod-Lithium-Austausch vorgenommen werden.^[13] Daran schloß sich eine Ummetallierung auf Magnesium an. Hierbei war die Wahl des Zeit- und Temperaturfensters entscheidend. Erfolgte die Ummetallierung nicht spätestens 5 min nach dem Halogenmetallaustausch und stieg die Temperatur über -100°C trat als Nebenreaktion eine Retro-Brook-Wanderung^[14] der Silylgruppe von O-C19 nach C17 auf. Der zugegebene Aldehyd **2** reagierte dann beim Erwärmen auf -15°C mit der Organomagnesiumverbindung zum gewünschten Produkt **13**. Anzumerken ist, daß nur 1.2 Äquivalente **12** bezogen auf 1 Äquivalent **2** benötigt wurden. Die Stereoselektivität der Umsetzung lag bei 4:1 zugunsten des gewünschten Epimers. Das synthetisch unerwünschte, aber pharmakologisch nicht uninteressante C16-Minderepimer konnte chromatographisch abgetrennt werden. Nach Abspaltung der Silylschutzgruppen erhielt man (−)-Mucocin ($[\alpha]_D = -12.7, c = 0.27$ in CH_2Cl_2), das hinsichtlich seiner spektroskopischen Daten (Tabelle 1) mit dem Naturstoff identisch war.

Die Synthese des Aldehyds **2** (Schema 4) begann mit einer durch den chiralen Liganden **16** gesteuerten Addition der

Tabelle 1. Ausgewählte analytische und spektroskopische Daten von **13** und von (−)-Mucocin.

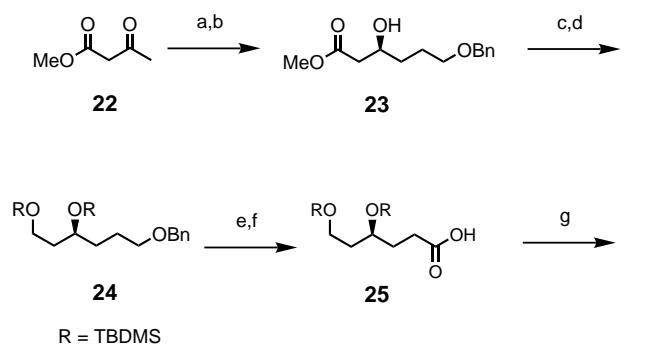
13: HPLC: $R_t = 10.3$ min (Rainin Si 60, $i\text{PrOH}/n\text{Hexan}$ (1/99), 1.0 mL min^{-1}); $[\alpha]_D^{25} = -19.2$ ($c = 0.60$ in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.09$ (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.98 (dq, $J = 6.8, 1.1$ Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.88–3.79 (m, 1H), 3.75 (dt, $J = 14.2, 6.7$ Hz, 1H), 3.62 (dt, $J = 10.5, 5.3$ Hz, 1H), 3.38–3.27 (m, 1H), 3.27–3.14 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.43 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.04–1.88 (m, 3H), 1.76–1.15 (m, 47H), 1.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.85 (br. s, 30H), 0.02 (br. s, 18H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.0$ (C1), 151.6 (C35), 130.8 (C2), 82.4 (C24), 82.0 (C15), 79.9 (C20), 79.2 (C12), 77.4 (C36), 74.6 (C16), 74.1 (C19), 71.0 (C23), 70.1 (C4), 36.9, 35.7, 33.5, 32.7, 32.4, 31.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 28.8, 28.7, 28.4, 26.2, 25.5, 25.1, 22.7 (C3, C5–C11, C13, C14, C17, C18, C21, C22, C25–C33), 25.9, 25.9, 25.8, (3SiC(CH_3)₃), 19.0 (C37), 18.2, 18.0, 18.0 (3SiC(CH_3)₃), 14.1 (C34), –4.0, –4.4, –4.5, –4.6, –4.8, (6SiCH₃); HR-MS (EI): ber. (gef.) für $\text{C}_{55}\text{H}_{109}\text{O}_8\text{Si}_3$ [$M^+ + \text{H}$]: 981.7430 (981.7441) (−)-Mucocin: HPLC: $R_t = 8.9$ min (Rainin Si 60, $i\text{PrOH}/n\text{Hexan}$ (30/70), 1.5 mL min^{-1}); $[\alpha]_D^{25} = -12.7$ ($c = 0.27$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.16$ (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.04 (dq, $J = 6.8, 1.5$ Hz, 1H), 3.95–3.67 (m, 3H), 3.52–3.34 (m, 2H), 3.32–3.18 (m, 1H), 3.18–3.08 (m, 1H), 3.02 (dt, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 2.84 (br. s, 1H), 2.71 (br. s, 1H), 2.50 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J = 15.1, 8.3$ Hz, 1H), 2.30 (br. s, 1H), 2.14–2.05 (m, 1H), 2.05–1.89 (m, 2H), 1.88–1.76 (m, 1H), 1.75–1.13 (m, 41H), 1.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.6$ (C1), 151.8 (C35), 131.2 (C2), 82.0 (C24), 81.9 (C15), 80.1 (C20), 79.3 (C12), 78.0 (C36), 73.8 (C16), 73.5 (C19), 70.5 (C23), 70.0 (C4), 37.4, 35.6, 33.3, 32.6, 32.4, 32.0, 31.9, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 28.8, 28.7, 28.3, 26.9, 26.2, 25.5, 25.5, 22.7 (C3, C5–C11, C13, C14, C17, C18, C21, C22, C25–C33), 19.1 (C37), 14.1 (C34); HR-MS (EI): ber. (gef.) für $\text{C}_{37}\text{H}_{67}\text{O}_8$ [$M^+ + \text{H}$]: 639.4836 (639.4838)



Schema 4. a) **15** (1.8 Äquiv.), **16** (0.1 Äquiv.), $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (2.0 Äquiv.), Yxol, -25°C , 16 h, 65%; b) *p*-TsCl (4.0 Äquiv.), Py/CH₂Cl₂ (1/1), RT, 12 h, 93%; c) TBAF (3.0 Äquiv.), THF, RT, 45 min, 95%, *trans:cis* = 95:5 (HPLC); d) 1. TESCl (1.2 Äquiv.), Imidazol (2.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, RT, 2 h, 86%; 2. DIBAH (2.5 Äquiv.), THF, -20°C , 1 h, 93%; 3. I₂ (1.2 Äquiv.), PPh₃ (1.1 Äquiv.), Imidazol (3.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C → RT, 1.5 h, 84%; 4. PPh₃ (5.0 Äquiv.), CH₃CN/Toluol (1/1), 70°C, 20 h; e) NaHMDS (1.0 Äquiv.), THF, 0°C, 30 min, dann **20**, $-70^{\circ}\text{C} \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$, 20 min, 60%; f) 1. [(PPh₃)₃RhCl] (0.15 Äquiv.), H₂ (1 atm), Benzol, RT, 3 h, 95%; 2. CSA (0.08 Äquiv.), CH₂Cl₂/MeOH (5/1), -20°C , 10 min, 76%; 3. Dess-Martin-Periodinan (2.0 Äquiv.), Py (10 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C → RT, 4.5 h, 91%. TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TES = Triethylsilyl, DIBAH = Diisobutylaluminumhydrid.

funktionalisierten Diorganozinkverbindung **15** an den Aldehyd **14** unter Bildung des Alkohols **17** (Diastereoselektivität 95:5).^[15] Eine sich anschließende, durch TBAF induzierte intramolekulare Williamson-Reaktion lieferte das 2,5-disubstituierte THF-Derivat **18**, aus dem sich das Phosphoniumsalz **19** herstellen ließ. Eine Wittig-Reaktion von **19** mit dem Aldehyd **20** unter Bildung des Olefins **21** komplettierte den Aufbau der rechten Molekülhälfte. Verbindung **21** ließ sich durch Hydrierung der isolierten Doppelbindung,^[16] selektive Spaltung des primären Silylethers und nachfolgende Dess-Martin-Oxidation in den Aldehyd **2** umwandeln.

Die Synthese des – auch für andere Annonin-Synthesen interessanten – Butenolid-Aldehyds **20** ist in Schema 5 zusammengefaßt. Nach Dianionalkylierung des Acetessigesters **22** führte eine nachfolgende β -Ketoester-Hydrierung^[17] mit BINAP zum C4-Alkohol mit *ee* = 97%. Der β -Hydroxyester **23** wurde über den Benzylether **24** in die Carbonsäure **25** überführt. Umsetzung von **25** mit (*S*)-Propenoxid lieferte



Schema 5. a) NaH (1.5 Äquiv.), *n*BuLi (1.5 Äquiv.), THF, $-30 \rightarrow -15^\circ\text{C}$, 15 min, dann $\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{OBn}$ (0.85 Äquiv.), -10°C , 2.5 h, 75%; b) H_2 (5 bar), $\text{Ru}^{\text{II}}\text{-S}(-)\text{-BINAP}$ (0.6 Mol-%), 95°C , 18 h, 90%, $ee = 97\%$ (HPLC: Chiracel OD-H, Isopropylalkohol/Hexan, 1/9); c) $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (2.2 Äquiv.), THF, 60°C , 30 min, 83%; d) TBDMSCl (2.4 Äquiv.), Imidazol (3.0 Äquiv.), DMAP (0.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , RT, 16 h, 88%; e) H_2 (1 atm), Pd (10% auf C, 5 Massen-%), EtOAc, 98%; f) 1. (COCl)₂ (2.0 Äquiv.), DMSO (4.0 Äquiv.), NEt_3 (5.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow -40^\circ\text{C}$, 1.5 h; 2. NaClO_2 (3.0 Äquiv.), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (4.0 Äquiv.), Methyl-2-butene (20 Äquiv.), *t*BuOH/H₂O (1/1), 3 h, 95%; g) 1. LDA (2.5 Äquiv.), THF, 0°C , 45 min, dann (S)-(-)-Propenoxid (3.0 Äquiv.), RT, 3 h; 2. PivCl (1.1 Äquiv.), NEt_3 (2.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , RT, 10 min, 73%; h) 1. KHMDS (3.0 Äquiv.), THF, 0°C , 30 min, dann PhSeCl (3.0 Äquiv.), 1 h; 2. MMPP (4.0 Äquiv.), THF/MeOH (1/1), RT, 30 min, 88%; i) CSA (0.25 Äquiv.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{/MeOH}$ (1/1), 0°C , 30 min, 79%; j) Dess-Martin-Periodin (1.5 Äquiv.), Py (10 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 4.5 h, 90%. BINAP = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl, DMAP = 4-Dimethylaminoypyridin, DMSO = Dimethylsulfoxid, LDA = Lithiumdiisopropylamid, Piv = Pivaloyl ((H_3C)₃CCO), KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazanid, MMPP = Magnesiummonoperoxyphthalat.

das Butyrolacton **26**. Nach Einführung der C2-C35-Doppelbindung (**26** \rightarrow **27**) erhielt man durch selektives Entschützen des primären Silylathers und Dess-Martin-Oxidation den gewünschten Butenolid-Aldehyd **20**.

Die hier vorgestellte Mucocinsynthese zeichnet sich durch hohe Konvergenz und einen modularen Aufbau aus. Neue Mucocinvarianten, die pharmakologisch wichtig sein könnten, sollten sich durch Kombination unterschiedlicher Module leicht herstellen lassen. Das Butenolidfragment erwies sich als kompatibel mit der metallorganischen Kupplungsreaktion. Die Synthesestrategie sollte sich daher auf andere Annonin-Naturstoffe übertragen lassen und bildet somit einen neuen, flexiblen und effizienten Zugang zu dieser biologisch wichtigen Substanzklasse.

Eingegangen am 11. Dezember 1998 [Z12773]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1263–1266

Stichwörter: Annonine • Antitumormittel • Mucocin • Naturstoffe • Totalsynthesen

[1] a) A. Cavé, B. Figadère, A. Laurens, D. Cortes, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1997**, *70*, 81–288; b) M. C. Zafra-Polo, B. Figadère, T. Gallardo,

J. R. Tormo, D. Cortes, *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1087–1117; c) F. Q. Alali, L. Rogers, Y. Zhang, J. L. McLaughlin, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5833–5844; d) A. Sinz, R. Matusch, T. Kämpchen, W. Fiedler, J. Schmidt, T. Santisuk, S. Wangcharoentrakul, S. Chaichana, V. Reutrakul, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1608–1615; e) N. H. Oberlies, C. Chang, J. L. McLaughlin, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2102–2106.

- [2] Totalsynthesen von Annonin-Naturstoffen: a) J. A. Marshall, H. Jiang, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7066–7071; b) S. E. Schaus, J. Branalt, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4876–4877; c) S. Hanessian, T. A. Grillo, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1049–1057; d) S. C. Sinha, A. Sinha, S. C. Sinha, E. Keinan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12014–12015; e) B. M. Trost, T. L. Calkins, C. G. Bochet, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2746–2748, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2632–2634; f) J. A. Marshall, K. W. Hinkle, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5989–5995; g) J. A. Marshall, M. Chen, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5996–6000; h) T. R. Hoye, Z. Ye, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1801–1802; i) S. C. Sinha, A. Sinha, A. Yazbak, E. Keinan, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7640–7641; j) I. Wöhrle, A. Claßen, M. Peterek, H.-D. Scharf, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7001–7004; k) X. Franck, B. Figadère, A. Cavé, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1593–1594; l) H. Konno, H. Makabe, A. Tanaka, T. Oritani, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9399–9408; eine gute Übersicht zu Synthesen aus dem Jahr 1995 und früher findet sich in Lit. [1a, 4a].
- [3] G. Shi, D. Alfonso, M. O. Fatope, L. Zeng, Z.-M. Gu, G.-X. Zhao, K. He, J. M. MacDougal, J. L. McLaughlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10409–10410.
- [4] Totalsynthese von (–)-Mucocin: a) P. Neogi, T. Doundoulakis, A. Yazbak, S. C. Sinha, S. C. Sinha, E. Keinan, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11279–11284; b) S. Takahashi, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 723–726, 727–730; Synthesestudien: c) P. Evans, V. S. Murthy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1253–1256; d) P. A. Evans, V. S. Murthy, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9627–9628; e) P. A. Evans, J. D. Roseman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5249–5252; f) M. T. Crimmins, S. W. Rafferty, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5649–5652.
- [5] P. G. McDougal, J. G. Rico, Y.-I. Oh, B. D. Condon, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388–3390.
- [6] Das in der Bishydroxylierung erhaltene Bromdiol cyclisiert bei Lagerung leicht zum Hydroxytetrahydrofuran und wurde daher nach der Herstellung unverzüglich als Acetonid geschützt.
- [7] S. E. Denmark, T. K. Jones, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4595–4597.
- [8] K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, P. K. Somers, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5330–5334. Unabhängig von uns schlugen Keinan et al. in ihrer Synthese des THP-Systems^[4a] einen ähnlichen Weg ein.
- [9] Y. Gao, R. B. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765–5780.
- [10] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [11] T. Oka, K. Fujiwara, A. Murai, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12091–12110.
- [12] Mit MeOH als Cosolvens entstand der C24-Methylether als hauptsächliches Nebenprodukt.
- [13] W. F. Bailey, E. R. Punzalan, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5404–5406.
- [14] A. Wright, R. West, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3227–3232. Zur Unterdrückung der Retro-Brook-Wanderung war ein leichter Unterschub an *t*BuLi förderlich.
- [15] J. Berninger, U. Koert, C. Eisenberg-Höhl, P. Knochel, *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 1021–1028.
- [16] B. M. Trost, T. J. J. Müller, J. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1888–1899.
- [17] M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Ohkuma, R. Noyori, *Org. Synth.* **1992**, *71*, 1–13.