

Totalsynthese des marinen Naturstoffs 7-Desoxyokadasäure, eines starken Inhibitors der Serin/Threonin-spezifischen Proteinphosphatasen**

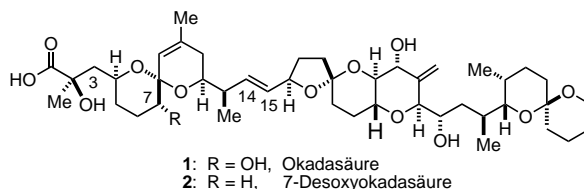
Amy B. Dounay, Rebecca A. Urbanek, Steven F. Sabes und Craig J. Forsyth*

Das natürlich vorkommende marine Toxin Okadasäure **1**^[1] und seine Kongenere werden in eßbaren Schalentieren akkumuliert und stellen deshalb eine weit verbreitete Gefährdung für die Gesundheit des Menschen dar.^[2] Okadasäure ist aber auch ein sehr wertvolles biomedizinisches Hilfsmittel als Stammverbindung einer strukturell vielseitigen Klasse von Naturstoffen, die starke Inhibitoren der Serin/Threonin-spezifischen Proteinphosphatasen 1 und 2A (PP-1 bzw. PP-2A) sind.^[3] Die Aufklärung der molekularen Grundlage der Enzymbindung und -inhibierung dieser Naturstoffe^[4] ist ein wichtiges Ziel, zumal zunehmend Okadasäure-empfindliche Phosphatasen bei zahlreichen lebensnotwendigen Zellvorgängen sowie bei Erkrankungen erkannt werden.^[5] Zu den Ergebnissen von Struktur-Wirkungs-Untersuchungen an Okadasäurederivaten gehört die Erkenntnis von Takai et al., daß 7-Desoxyokadasäure **2**, die aus dem Dinoflagellaten *Prorocentrum lima* isoliert wurde, Okadasäure **1** in ihrer Affinität zu PP-1 und PP-2A sehr ähnelt.^[6] Somit gehören sowohl **1** als auch **2** zu den stärksten bekannten Inhibitoren des Tumorsuppressors PP-2A.^[5c] Allerdings ist die Verfügbarkeit von **2** aus natürlichen Quellen anders als bei der Stammverbindung **1** sehr begrenzt;^[7] eine Totalsynthese von **2** wurde noch nicht beschrieben.^[8]

Wir beschreiben hier die erste Totalsynthese von 7-Desoxyokadasäure. Diese Arbeit bestätigt die ursprünglich angenommene Struktur von **2**, eröffnet eine alternative Quelle für diesen starken Phosphatase-Inhibitor und hebt

die Nützlichkeit des von uns beschriebenen Konzepts der Drei-Komponenten-Kupplung^[8b] für die Synthese struktureller Varianten von **1** hervor.

Die Struktur von **2** wurde von Yasumoto et al. hauptsächlich auf der Grundlage von ¹H-NMR- und MS-Daten vorgeschlagen.^[4b, 9] Das Fehlen der Hydroxygruppe an C7 ist eine nur kleine Veränderung an der Struktur von **1**, die sich wenig



auf die Aktivität als Inhibitor von PP-1 und PP-2A auswirkt. Die Gegenwart der C7-Hydroxygruppe in **1** ist anscheinend für die mit hoher Affinität erfolgende Bindung an PP-2A auch nicht notwendig.^[6, 10] Wie wir hier beschreiben, ist **2** aber dank des Fehlens der C7-Hydroxygruppe präparativ besser zugänglich als **1**. Insbesondere werden die Bildung des (8*R*)-Spiroketal aus dem entsprechenden δ,δ' -Dihydroxyenon und die Fertigstellung des Naturstoffs durch mehrfache reduktive Schutzgruppenabspaltung eines fortgeschrittenen Polybenzylether-Intermediats durch das Fehlen einer Funktionalisierung an C7 erleichtert. Daher war die Entwicklung einer Totalsynthese von 7-Desoxyokadasäure **2**, der die für die biologische Aktivität entbehrliche und für die Synthese hinderliche C7-Hydroxygruppe von **1** fehlt, in doppelter Hinsicht gerechtfertigt.

Die Synthese von **2** beruhte auf der Kupplung der vollständig funktionalisierten C1–C14- und C15–C38-Einheiten in einem späten Stadium. Dieser konvergente Zugang zur Okadasäure-Struktur wurde gewählt, um den raschen Aufbau von Okadasäure-Analoga zu erleichtern,^[8b] und ist besonders nützlich für Analoga, die in der C1–C14-Einheit strukturell modifiziert sind. Für die Herstellung von **2** wurde das 7-Desoxy-C1–C14-Fragment **3** mit dem Oxophosphonat **4**^[11] verknüpft, das die C15–C38-Einheit von **1** und **2** enthält (Schema 1). Die maskierte α -Hydroxy- α -methylcarboxy-Einheit von **3** wurde aus Seebachs Dioxolanon **5**^[12] erhalten und das C3–C14-Spiroketal **6** aus dem Lacton **7** und dem Alkin **8**.

Der Weg zu **2** begann mit einer verkürzten Synthese des Alkins **8** (Schema 2).^[13] Das silylierte Propargylchlorid **9**^[14] und das Vinylstannan **10**^[15] wurden in einer nicht optimierten Palladium-vermittelten Kupplung in den Allylalkohol **11** überführt.^[16] Durch dessen Sharpless-Epoxidierung^[17] wurde **12** erhalten. Die regio- und stereoselektive Einführung der C13-Methylgruppe gelang durch Hydroxygruppen-gesteuerte Öffnung des Epoxidrings mit einem Dimethylcuprat-Reagens (**12**→**13**).^[18] Das Diol **13** wurde ins Anisaldehydacetal überführt, das mit Trifluoressigsäure und Natriumcyanoborhydrid reduktiv und regioselektiv unter Bildung des sekundären Alkohols geöffnet wurde.^[19] Die vollständige Desilylierung der Alkynylgruppe und anschließende Silylierung der sekundären Hydroxygruppe vervollständigten diese verkürzte Syntheseroute zu **8**. Durch Deprotonierung von **8** mit *n*-Butyllithium und Umsetzung mit dem Lacton **7**^[20] wurde das

[*] Prof. Dr. C. J. Forsyth, A. B. Dounay

Department of Chemistry
University of Minnesota
Minneapolis, MN 55455 (USA)
Fax: (+1) 612-626-7541
E-mail: forsyth@chem.umn.edu

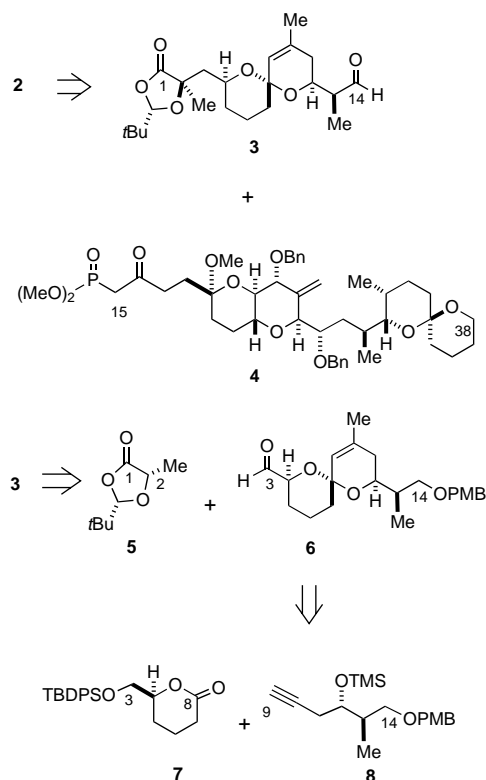
Dr. R. A. Urbanek
AstraZeneca Pharmaceuticals
1800 Concord Pike, Wilmington, DE 19850 (USA)

Dr. S. F. Sabes
Shionogi BioResearch Corp.
45 Hartwell Ave., Lexington, MA 02173 (USA)

[**] Finanziell unterstützt wurde diese Arbeit durch ein Doktorandenstipendium der American Chemical Society Division of Medicinal Chemistry unter der Schirmherrschaft von Parke-Davis (A.B.D.), Stipendien der University of Minnesota Graduate School (A.B.D. und R.A.U.) sowie ein Stanwood Johnston Memorial Fellowship (R.A.U.). C.J.F. dankt der University of Minnesota für ein McKnight Land-Grant Professorship, Zeneca Pharmaceuticals für einen Excellence in Chemistry Award und den NIH für Fördermittel (CA62195). Wir danken besonders Prof. T. Yasumoto und seinen Mitarbeitern, daß sie uns ¹H-NMR- und MS-Daten von natürlicher 7-Desoxyokadasäure zur Verfügung gestellt haben, und für einen HPLC/MS-Vergleich von synthetischer und natürlicher 7-Desoxyokadasäure.

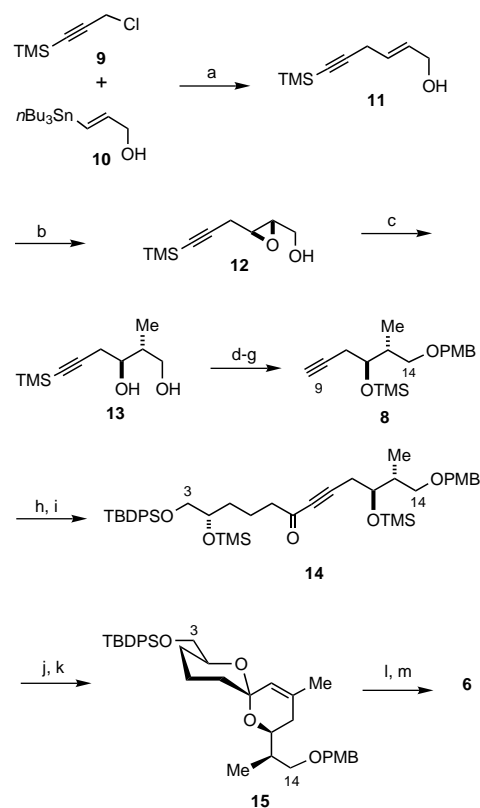


Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

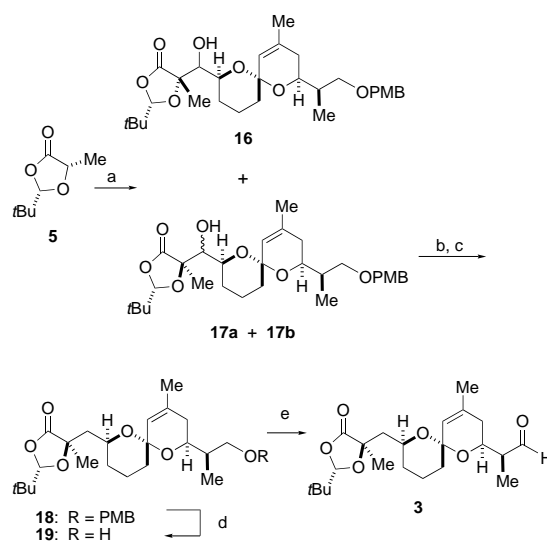
Schema 1. Retrosynthese von 7-Desoxyokadasäure **2**.

δ -Hydroxyinon erhalten, das in den Trisilylether **14** überführt wurde. Die C10-Methylgruppe wurde daraufhin über eine nicht stereoselektive 1,4-Addition von Lithiumdimethylcuprat an die $C\equiv C$ -Bindung eingeführt, wobei das (*E*)- und das (*Z*)-Enon im Verhältnis 1:1 in fast quantitativer Ausbeute gebildet wurden. Nach deren Behandlung mit TsOH in Benzol bei Raumtemperatur (3 h) entstand das thermodynamisch begünstigte Spiroketal **15**. Diese Spiroketalisierung gelang in deutlich höherer Ausbeute als bei der analogen Reaktion in der Synthese von **1**.^[21] Die Struktur von **15** wurde in diesem Synthesestadium durch Vergleich mit einem Desoxygenierungsprodukt abgesichert, das aus dem entsprechenden bei der Totalsynthese von **1** verwendeten (8*R*,7*R*)-7-Benzoyloxyspiroketal erhalten wurde.^[22] Die Desilylierung von **15** und die Oxidation des resultierenden Alkohols lieferten den Aldehyd **6** in 13 Stufen und in 10% Gesamtausbeute ausgehend vom Propargylchlorid **9** und dem Vinylstannan **10**.

Der Abschluß der Synthese des C1–C14-Fragments von 7-Desoxyokadasäure **2** erforderte die Einführung einer maskierten α -Hydroxy- α -methylcarboxy-Einheit. Zu diesem Zweck wurde das Dioxolanon **5**^[12] mit LDA deprotoniert und mit dem Aldehyd **6** umgesetzt, wobei eine Mischung aus drei chromatographisch trennbaren Alkylierungsprodukten, **16**, **17a** und **17b**, in ungefähr gleichen Mengen erhalten wurde (Schema 3). Wir führten mit jeder der drei Verbindungen eine Barton-Desoxygenierung^[23] durch – mit folgendem Ergebnis: **17a** und **17b** lieferten dasselbe Desoxygenierungsprodukt, **18**; demnach handelte es sich um Epimere, die sich in der Konfiguration des neu eingeführten Stereozentrums an C3 unterschieden. Das aus **16** erhaltene Desoxygenierungsprodukt war dagegen ein Diastereomer von **18**. Somit ließ sich



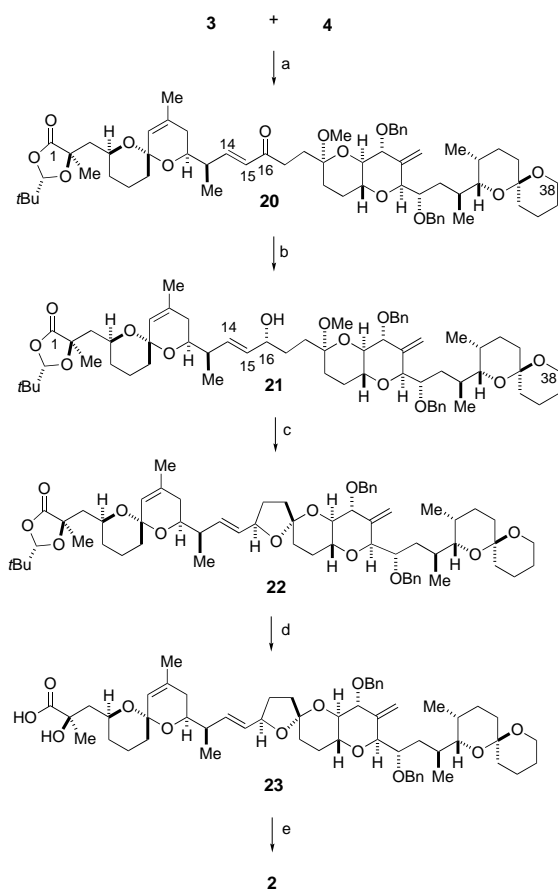
Schema 2. Synthese des Intermediats **6**. a) $[Pd_2(dba)_3] \cdot CHCl_3$, PPh_3 , THF, 50 °C, 39%; b) $Ti(OiPr)_4$, L-(+)-Diethyltartrat, *t*BuOOH, 85% Ausb., 89% ee; c) $Me_2CuCNLi_2$, Et_2O , 80–85%; d) Anisaldehyddimethylacetal, Camphersulfonsäure, 93%; e) $NaCNBH_3$, TFA, DMF, 82%; f) TBAF, THF; g) $TMSCl$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 98% über zwei Stufen; h) *n*BuLi, THF, dann **7**; i) $TMSCl$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 84% über zwei Stufen; j) Me_2CuLi , THF, 100%; k) TsOH, Benzol, 75%; l) TBAF, THF; m) TPAP, NMO, CH_2Cl_2 , 76% über zwei Stufen. TMS = Trimethylsilyl, TFA = Trifluoressigsäure, DMF = Dimethylformamid, PMB = *p*-Methoxybenzyl, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TsOH = *p*-Toluolsulfonsäure, TPAP = Tetrapropylammoniumperruthenat, NMO = 4-Methylmorpholin-*N*-oxid.



Schema 3. Synthese des C1–C14-Intermediats **3**. a) LDA, THF, dann **6**, (**17a** + **17b**):**16** ca. 2:1, ca. 100% Gesamtausbeute; b) NaH, CS_2 , MeI, THF; c) *n*Bu₃SnH, AIBN, Toluol, 80 °C, 70% über zwei Stufen; d) DDQ, *t*BuOH, CH_2Cl_2 , 79%; e) TPAP, NMO, CH_2Cl_2 , 89%. LDA = Lithiumdiisopropylamid, AIBN = 2,2'-Azobisisobutyronitril, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon.

17a und **17b** die (2*R*)-Konfiguration zuordnen, zumal in früheren Arbeiten^[12, 21] ein ähnliches Verhältnis (ca. 2:1) von (2*R*)- zu (2*S*)-Isomeren bei der Synthese von Okadasäure **1** erhalten wurde. Die oxidative Abspaltung der *p*-Methoxybenzylgruppe von **18** lieferte den primären Alkohol **19**, der mit TPAP/NMO^[24] glatt zum Aldehyd **3** oxidiert wurde, womit der Aufbau der C1–C14-Einheit abgeschlossen war – in fünf Stufen und in 32 % Ausbeute ausgehend vom Dioxolanon **5** und dem Aldehyd **6**.

Wie bei der erfolgreichen Abschlußstrategie für die Synthese von **1**^[21] waren nur fünf weitere Stufen notwendig, um die Synthese von 7-Desoxyokadasäure **2** zu beenden. Der erste Schritt war die Verknüpfung^[25] des Aldehyds **3** mit dem β -Oxophosphonat **4**, die zum (*E*)-Enon **20** führte (Schema 4).



Schema 4. Konvergente Totalsynthese von 7-Desoxyokadasäure **2**. a) LiCl, *i*Pr₂NEt, CH₃CN, 76 %; b) (*S*)-Me-CBS, BH₃·DMS, THF; c) TsOH, Benzol, 55 % über zwei Stufen; d) LiOH, THF, H₂O, ca. 100 %; e) LiDBBP, THF, ca. 64 %. Me-CBS = Corey-Bakshi-Shibata-Oxazaborolidin, DMS = Dimethylsulfid, LiDBBP = Lithiumdi-*tert*-butylbiphenylid.

Die stereoselektive Reduktion dieses Ketons mit Coreys chiralem Oxazaborolidin-Reagens^[26] lieferte den Allylalkohol **21**, der mit *p*-TsOH in Benzol behandelt wurde, um die intramolekulare Umketalisierung zum Spiroketal **22** zu bewirken. Bei der Verseifung von dessen Lactonring wurde gleichzeitig die C1-Carboxy- und die C2-Hydroxygruppe der Hydroxycarbonsäure **23** freigesetzt. Im letzten Schritt wurden die Benzyl-Schutzgruppen von **23** reduktiv entfernt. Dies gelang – ohne Überreduktion – mit Lithiumdi-*tert*-butylbiphenylid (LiDBBP)^[27] in THF unter Bildung von **2**. Die ¹H-

NMR-, HR-FAB-MS- und HPLC/MS-Daten von synthetischem **2** entsprachen denen des aus natürlichen Quellen erhaltenen **2**.^[28] Bemerkenswerterweise erwies sich die Trihydroxycarbonsäure **2** bei der Chromatographie an Kieselgel als nur wenig polarer als die Monohydroxycarbonsäure **23**.^[29] Dies spricht für die Bildung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung von der im letzten Schritt entstandenen C24-Hydroxygruppe zur Carboxygruppe in einer Konformation von **2**, die der von **1** ähnlich ist (Abbildung 1).^[1, 30] Dafür

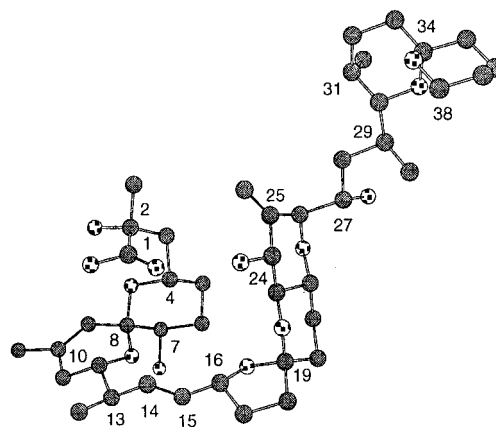


Abbildung 1. Modell der Konformation von **1**.^[1]

spricht auch, daß die ¹H-NMR-Spektren (500 MHz, CDCl₃) von **1**^[31] und synthetischem **2** ähnliche Signale für mit D₂O austauschbare Protonen bei δ = 2.5 und 5.9 (**1**) und δ = 6.2 (**2**) enthalten, wobei die beiden Signale bei tieferem Feld auf eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung hinweisen (Abbildung 2). Somit scheint die C7-Hydroxygruppe, anders als

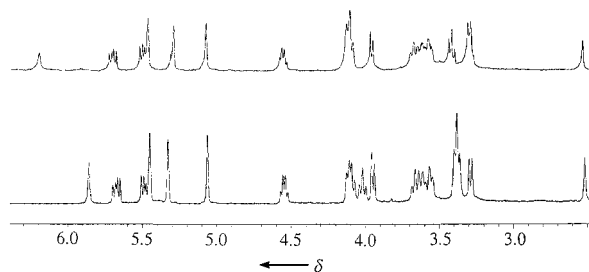


Abbildung 2. ¹H-NMR-Teilspektren (500 MHz, CDCl₃, 25 °C, Me₄Si) von **1**^[31] und synthetischem **2**.

die Hydroxygruppen an C2,^[4a, b] C24^[30] und C27^[32] von **1**, kaum zur Konformation in Lösung oder zur Phosphatase-Inhibitor-Wirkung beizutragen.

Bei der Totalsynthese von **2** nutzen wir den kürzlich von uns entwickelten konvergenten Syntheseweg zu **1**; dabei konnten wir die Struktur dieses starken Phosphatase-Inhibitors bestätigen. Diese Arbeit unterscheidet sich von früheren präparativen Ansätzen durch die Anwendung verkürzter Synthesen der C3–C8- und C9–C14-Einheiten, eine bedeutend effizientere Synthese des C3–C14-Spiroketals und eine unproblematische Abspaltung der Schutzgruppen im letzten Schritt. Der verbesserte präparative Zugang zu **2** gegenüber dem zu **1** dürfte, unter der Berücksichtigung der Tatsache, daß die strukturellen und Enzyminhibierungs-Eigenschaften bei-

der Verbindungen ähnlich sind, die Entwicklung und die Verwendung von Okadasäure-Analoga für weitere Untersuchungen an biologisch bedeutsamen Okadasäure-empfindlichen Phosphatasen fördern.^[5]

Eingegangen am 9. März 1999 [Z13134]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2258–2262

Stichwörter: Enzyminhibitoren • Naturstoffe • Phosphatasen • Totalsynthesen

- [1] K. Tachibana, P. J. Scheuer, Y. Tsukitani, H. Kikuchi, D. Van Engen, J. Clardy, Y. Gopichand, F. J. Schmitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2469.
- [2] M. Murata, M. Shimatani, H. Sugitani, Y. Oshima, T. Yasumoto, *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.* **1982**, 48, 549; T. Yasumoto, M. Murata, Y. Oshima, M. Sano, G. K. Matsumoto, J. Clardy, *Tetrahedron* **1985**, 41, 1019.
- [3] a) C. Bialojan, A. Takai, *Biochem. J.* **1988**, 256, 283; b) P. Cohen, C. F. B. Holmes, Y. Tsukitani, *Trends Biochem. Sci.* **1990**, 15, 98; H. Fujiki, *Mol. Carcinog.* **1992**, 5, 91; A. Schoenthal, *New Biol.* **1992**, 4, 16; c) J. E. Shepeck II, C.-M. Gauss, A. R. Chamberlin, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, 5, 1739.
- [4] Einige repräsentative Struktur-Wirkungs-Untersuchungen an **1**: a) S. Nishiwaki, H. Fujiki, M. Suganuma, H. Furuya-Suguri, R. Matsushima, Y. Iida, M. Ojika, K. Yamada, D. Uemura, T. Yasumoto, F. J. Schmitz, T. Sugimura, *Carcinogenesis* **1990**, 11, 1837; b) A. Takai, M. Murata, K. Torigoe, M. Isobe, G. Mieskes, T. Yasumoto, *Biochem. J.* **1992**, 284, 539; repräsentative Modellstudien: c) C.-M. Gauss, J. E. Shepeck II, A. C. Nairn, R. Chamberlin, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, 5, 1751; d) J. R. Bagu, B. D. Sykes, M. M. Craig, C. F. B. Holmes, *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 5087; e) V. Gupta, A. K. Ogawa, X. Du, K. N. Houk, R. W. Armstrong, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 3199.
- [5] Neuere Übersichten: a) N. Berndt, *Front. Biosci.* **1999**, 4, 22; b) C. J. Oliver, S. Shenolikar, *Front. Biosci.* **1998**, 3, 961; c) A. H. Schoenthal, *Front. Biosci.* **1998**, 3, 1262; d) J. Yatsunami, A. Komori, T. Ohata, M. Suganuma, H. Fujiki, *Cancer Res.* **1993**, 53, 239; e) H. Fujiki, M. Suganuma, *Adv. Cancer Res.* **1993**, 61, 143; f) P. Cohen, C. F. B. Holmes, Y. Tsukitani, *Trends Biochem. Sci.* **1990**, 15, 98; Beispiele jüngerer Datums: g) A. Benito, A. Lerga, M. Silva, J. Leon, J. L. Fernandez-Luna, *Leukemia* **1997**, 11, 940; h) S. Ghosh, D. Schroeter, N. Paweletz, *Exp. Cell Res.* **1996**, 227, 165; i) K. Kiguchi, D. Glesne, C. H. Chubb, H. Fujiki, E. Huberman, *Cell Growth Differ.* **1994**, 5, 995.
- [6] PP-2A: Okadasäure: $K_i = 30$ pM, 7-Desoxyokadasäure: $K_i = 69$ pM. PP-1: Okadasäure: $K_i = 145$ nM, 7-Desoxyokadasäure: $K_i = 215$ nM. Okadasäure: $K_{i(PP-1/PP-2A)} = 4800$, 7-Desoxyokadasäure: $K_{i(PP-1/PP-2A)} = 3100$.^[4b]
- [7] T. Yasumoto, persönliche Mitteilung, **1998**.
- [8] Drei Totalsynthesen von **1** wurden beschrieben: a) M. Isobe, Y. Ichikawa, D.-L. Bai, H. Masaki, T. Goto, *Tetrahedron* **1987**, 43, 4767; b) C. J. Forsyth, S. F. Sabes, R. A. Urbanek, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8381; c) S. V. Ley, A. C. Humphries, H. Eick, R. Downham, A. R. Ross, R. J. Boyce, J. B. J. Pavay, J. Pietruszka, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1998**, 3907.
- [9] Dem ¹H-NMR-Signal für das C7-Methinproton von **1** bei $\delta = 3.34$ (CDCl₃) entspricht ein Paar von Methylenprotonensignalen im Aliphatenbereich des Spektrums von **2**, und das Signal für das C12-Methinproton von **2** ($\delta = 3.27$) ist gegenüber dem von **1** hochfeldverschoben ($\delta = 3.4$; siehe Abbildung 2 und Hintergrundinformationen). Chiroptische Daten für **2** liegen nicht vor, doch ist anzunehmen, daß **1** und **2** dieselbe absolute Konfiguration einnehmen, da beide aus demselben Organismus, *P. lima*, isoliert wurden.^[7]
- [10] K. Konoki, N. Sugiyama, M. Murata, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 40, 887.
- [11] R. A. Urbanek, S. F. Sabes, C. J. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2523.
- [12] D. Seebach, R. Naef, G. Calderari, *Tetrahedron* **1984**, 40, 1313.
- [13] Das Alkin **8** wurde zuvor aus Diethyltartrat in 14 Stufen erhalten.^[8b]
- [14] L. Brandsma, *Preparative Acetylenic Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **1988**, S. 121–122.
- [15] M. W. Jung, L. A. Light, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3851.
- [16] C. J. Elsevier, H. Kleijn, J. Boersma, P. Vermeer, *Organometallics* **1986**, 5, 716. Wir danken Prof. R. E. Maleczka, Jr., für hilfreiche Diskussionen bezüglich der Synthese von **11**.
- [17] Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masumune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5765.
- [18] B. H. Lipshutz, J. Kozlowski, R. S. Wilhelm, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2305; die ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung (CDCl₃) der nicht aufgearbeiteten Reaktionsmischung ergab ein 1,3-Diol:1,2-Diol-Verhältnis von über 8:1 (bestimmt durch Integration der Methyl-Dubletts bei $\delta = 0.89$ und 0.99). Die Diolmischung wurde mit NaIO₄ behandelt zur oxidativen Spaltung des unerwünschten 1,2-Diols, um die Reinigung von **13** zu erleichtern.
- [19] R. S. Johansson, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 2371.
- [20] Das Lacton **7** wurde aus Benzylpropargylether hergestellt: a) *n*BuLi, BF₃·OEt₂, (*S*)-1-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-2-propenoxid (93%); b) H₂, Pd(OH)₂/C, EtOAc (78%); c) PCC, 4-Å-MS, CH₂Cl₂ (75%).
- [21] S. F. Sabes, R. A. Urbanek, C. J. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2534.
- [22] 7-Benzylxyloxy-**15**^[21] wurde wie folgt in das 3,14-bis-desilylierte 7-Desoxyderivat **24** überführt: a) 1. Li/NH₃, EtOH, THF; 2. TBSCl, Et₃N, CH₂Cl₂; b) NaH, CS₂, CH₃I, THF; c) *n*Bu₃SnH, AIBN, Toluol, 80 °C; d) TBAF, THF. Dasselbe Derivat **24** wurde aus **15** erhalten: a) TBAF, THF; b) DDO, *t*BuOH, CH₂Cl₂.
- [23] D. H. R. Barton, S. W. J. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1574.
- [24] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639.
- [25] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essensfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183.
- [26] E. J. Corey, R. Bakshi, K. S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7925.
- [27] P. K. Freeman, L. L. Hutchinson, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1924.
- [28] Synthetisches **2** wurde nach Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie^[29] als amorpher, weißer Feststoff erhalten: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.17$ (br. s, 1H), 5.67 (dd, $J = 15.5$, 9.0 Hz, 1H), 5.46 (dd, $J = 15.5$, 8.5 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.52 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.07 (m, 3H), 3.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.38 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.27 (br. d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 2.22–2.00 (m, 4H), 2.00–0.82 (m, 29H), 1.69 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.03 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); HR-FAB-MS: ber. für C₄₅H₆₈O₁₂ [M+H]⁺: 789.4789, gef.: 789.4751; HPLC/MS^[7] (C₁₈ 3.5 µm, 2.1 × 150 mm, CH₃CN/H₂O/HOAc 70:30:0.05, 0.2 mL min⁻¹, 40 °C; ES⁻ (Micromass Quattro), 70 eV, *m/z* 787.5 [M–H]⁻), *t*_R = 14.55 min, gleichzeitige Elution mit natürlichem **2**. Für HPL-Chromatogramme und ¹H-NMR-Spektren von synthetischem **2** (Teilspektrum in Abbildung 2 gezeigt) und natürlichem **2** siehe Hintergrundinformationen.
- [29] DC-Platten von Merck (Kieselgel 60 F₂₅₄S, 0.2 mm, Art.-Nr. 115.696), *R*_F-Werte (Hexan/Essigester/Essigsäure 1:1:0.05): **2**: 0.47, **23**: 0.58, **1**: 0.27, 7,24,27-Tri-*O*-benzyl-**1**.^[21] 0.69.
- [30] a) M. Norte, R. Gonzalez, J. J. Fernandez, M. Rico, *Tetrahedron* **1991**, 47, 7437; b) N. Matsumori, M. Murata, K. Tachibana, *Tetrahedron* **1995**, 51, 12229.
- [31] Isoliert aus *Halichondria okadai* und freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Prof. D. Uemura.
- [32] K. Sasaki, M. Murata, T. Yasumoto, G. Mieskes, A. Takai, *Biochem. J.* **1994**, 298, 259.