

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

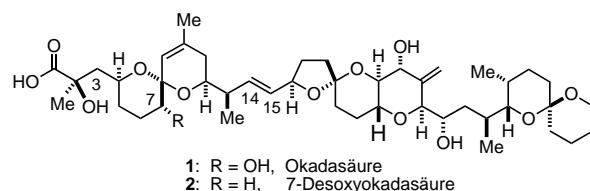
Amy B. Dounay, Rebecca A. Urbanek, Steven F. Sabes  
und Craig J. Forsyth\*

Das natürlich vorkommende marine Toxin Okadasäure **1**<sup>[1]</sup> und seine Kongenere werden in eßbaren Schalentieren akkumuliert und stellen deshalb eine weit verbreitete Gefährdung für die Gesundheit des Menschen dar.<sup>[2]</sup> 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.<sup>[3]</sup> Die Aufklärung der molekularen Grundlage der Enzymbindung und -inhibition dieser Naturstoffe<sup>[4]</sup> ist ein wichtiges Ziel, zumal zunehmend Okadasäure-empfindliche Phosphatasen bei zahlreichen lebensnotwendigen Zellvorgängen sowie bei Erkrankungen erkannt werden.<sup>[5]</sup> 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.<sup>[6]</sup> Somit gehören sowohl **1** als auch **2** zu den stärksten bekannten Inhibitoren des Tumorsuppressors PP-2A.<sup>[5c]</sup> Allerdings ist die Verfügbarkeit von **2** aus natürlichen Quellen anders als bei der Stammverbindung **1** sehr begrenzt;<sup>[7]</sup> eine Totalsynthese von **2** wurde noch nicht beschrieben.<sup>[8]</sup>

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<sup>[8b]</sup> für die Synthese struktureller Varianten von **1** hervor.

Die Struktur von **2** wurde von Yasumoto et al. hauptsächlich auf der Grundlage von <sup>1</sup>H-NMR- und MS-Daten vorgeschlagen.<sup>[4b, 9]</sup> 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.<sup>[6, 10]</sup> Wie wir hier beschreiben, ist **2** aber dank des Fehlens der C7-Hydroxygruppe präparativ besser zugänglich als **1**. Insbesondere werden die Bildung des (8R)-Spiroketals aus dem entsprechenden  $\delta,\delta'$ -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,<sup>[8b]</sup> 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**<sup>[11]</sup> verknüpft, das die C15–C38-Einheit von **1** und **2** enthält (Schema 1). Die maskierte  $\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ -methylcarboxy-Einheit von **3** wurde aus Seebachs Dioxolanon **5**<sup>[12]</sup> erhalten und das C3–C14-Spiroketal **6** aus dem Lacton **7** und dem Alkin **8**.

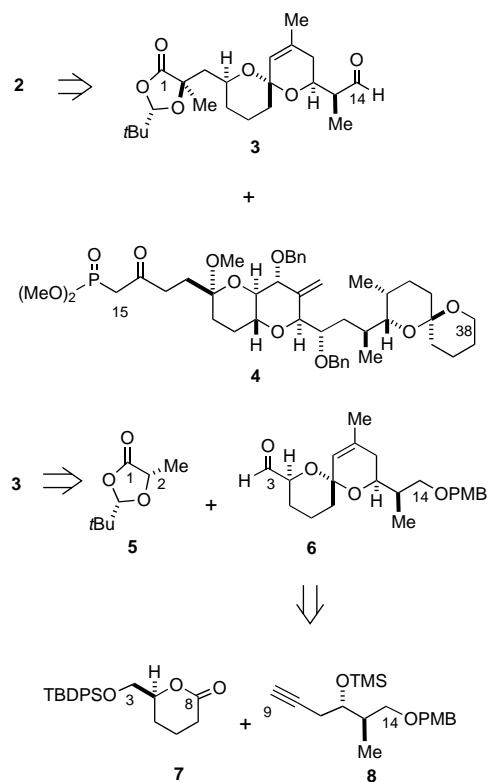
Der Weg zu **2** begann mit einer verkürzten Synthese des Alkins **8** (Schema 2).<sup>[13]</sup> Das silylierte Propargylchlorid **9**<sup>[14]</sup> und das Vinylstannan **10**<sup>[15]</sup> wurden in einer nicht optimierten Palladium-vermittelten Kupplung in den Allylalkohol **11** überführt.<sup>[16]</sup> Durch dessen Sharpless-Epoxidierung<sup>[17]</sup> wurde **12** erhalten. Die regio- und stereoselektive Einführung der C13-Methylgruppe gelang durch Hydroxygruppen-gesteuerte Öffnung des Epoxidrings mit einem Dimethylcuprat-Reagens (**12** → **13**).<sup>[18]</sup> Das Diol **13** wurde ins Anisaldehydacetat überführt, das mit Trifluoressigsäure und Natriumcyanoborhydrid reduktiv und regioselektiv unter Bildung des sekundären Alkohols geöffnet wurde.<sup>[19]</sup> Die vollständige Desilylierung der Alkinylgruppe 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**<sup>[20]</sup> 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 <sup>1</sup>H-NMR- und MS-Daten von natürlicher 7-Desoxyokadasäure zur Verfügung gestellt haben, und für einen HPLC/MS-Vergleich von synthetischer und natürlicher 7-Desoxyokadasäure.

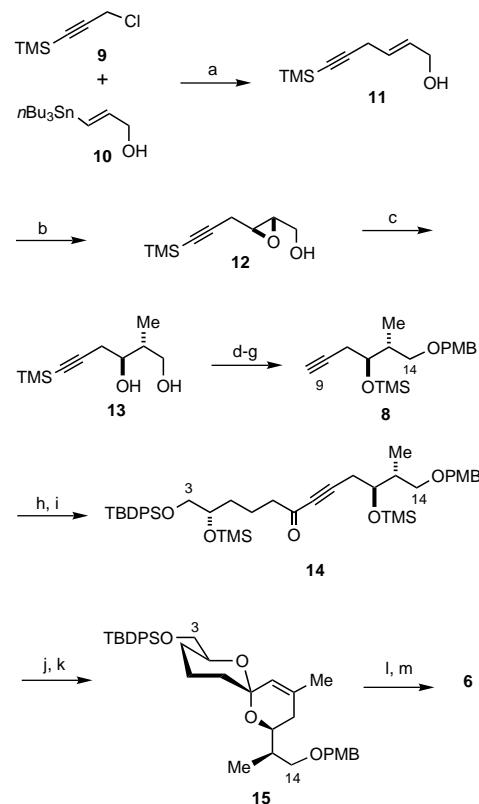
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



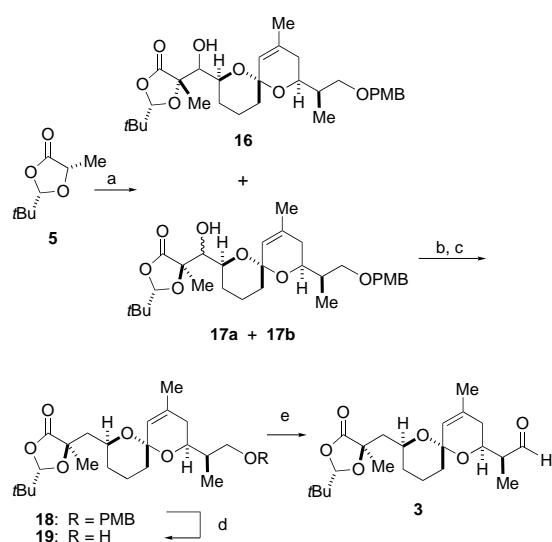
Schema 1. Retrosynthese von 7-Desoxyokadasäure 2.

$\delta$ -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  $\text{C}\equiv\text{C}$ -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**.<sup>[21]</sup> Die Struktur von **15** wurde in diesem Synthesestadium durch Vergleich mit einem Desoxygenierungsprodukt abgesichert, das aus dem entsprechenden bei der Totalsynthese von **1** verwendeten (*8R,7R*)-7-BenzoyloxySpiroketal erhalten wurde.<sup>[22]</sup> 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  $\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ -methylcarboxy-Einheit. Zu diesem Zweck wurde das Dioxolanon **5**<sup>[12]</sup> 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<sup>[23]</sup> 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



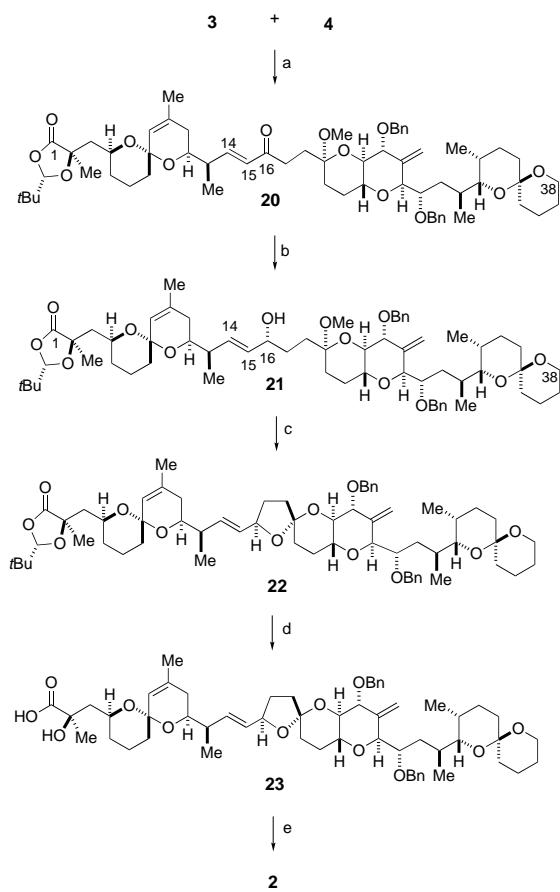
Schema 2. Synthese des Intermediats **6**. a)  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] \cdot \text{CHCl}_3, \text{PPh}_3, \text{THF}, 50^\circ\text{C}, 39\%$ ; b)  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4, \text{L}-(+)\text{-Diethyltartrat}, t\text{BuOOH}, 85\%$  Ausb., 89% ee; c)  $\text{Me}_2\text{CuCNLi}_2, \text{Et}_2\text{O}, 80\text{--}85\%$ ; d) Anisaldehyddimethylacetal, Camphersulfonsäure, 93%; e)  $\text{NaCNBH}_3, \text{TFA}, \text{DMF}, 82\%$ ; f) TBAF, THF; g)  $\text{TMSCl}, \text{Et}_3\text{N}, \text{CH}_2\text{Cl}_2, 98\%$  über zwei Stufen; h)  $n\text{BuLi}, \text{THF}$ , dann 7; i)  $\text{TMSCl}, \text{Et}_3\text{N}, \text{CH}_2\text{Cl}_2, 84\%$  über zwei Stufen; j)  $\text{Me}_2\text{CuLi}, \text{THF}, 100\%$ ; k)  $\text{TsOH}$ , Benzol, 75%; l) TBAF, THF; m) TPAP, NMO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2, 76\%$  über zwei Stufen. TMS = Trimethylsilyl, PMB = *p*-Methoxybenzyl, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TsOH = *p*-Toluolsulfinsäure, 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)  $\text{NaH}, \text{CS}_2, \text{MeI}, \text{THF}$ ; c)  $n\text{Bu}_3\text{SnH}, \text{AIBN}, \text{Toluol}, 80^\circ\text{C}, 70\%$  über zwei Stufen; d) DDQ,  $t\text{BuOH}, \text{CH}_2\text{Cl}_2, 79\%$ ; e) TPAP, NMO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2, 89\%$ . LDA = Lithium-diisopropylamid, 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<sup>[12, 21]</sup> 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<sup>[24]</sup> 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**<sup>[21]</sup> waren nur fünf weitere Stufen notwendig, um die Synthese von 7-Desoxyokadasäure **2** zu beenden. Der erste Schritt war die Verknüpfung<sup>[25]</sup> des Aldehyds **3** mit dem  $\beta$ -Oxophosphonat **4**, die zum (*E*)-Enon **20** führte (Schema 4).



Schema 4. Konvergente Totalsynthese von 7-Desoxyokadasäure **2**.  
a) LiCl, *i*Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>3</sub>CN, 76%; b) (S)-Me-CBS, BH<sub>3</sub>·DMS, THF; c) TsOH, Benzol, 55 % über zwei Stufen; d) LiOH, THF, H<sub>2</sub>O, ca. 100%; e) LiDBBP, THF, ca. 64 %. Me-CBS = Corey-Bakshi-Shibata-Oxazaborolidin, DMS = Dimethylsulfid, LiDBBP = Lithiumdi-*tert*-butylbiphenyldi-

Die stereoselektive Reduktion dieses Ketons mit Coreys chiralem Oxazaborolidin-Reagens<sup>[26]</sup> 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*-butylbiphenyldi (LiDBBP)<sup>[27]</sup> in THF unter Bildung von **2**. Die <sup>1</sup>H-

NMR-, HR-FAB-MS- und HPLC/MS-Daten von synthetischem **2** entsprachen denen des aus natürlichen Quellen erhaltenen **2**.<sup>[28]</sup> Bemerkenswerterweise erwies sich die Trihydroxycarbonsäure **2** bei der Chromatographie an Kieselgel als nur wenig polarer als die Monohydroxycarbonsäure **23**.<sup>[29]</sup> 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).<sup>[1, 30]</sup> Dafür

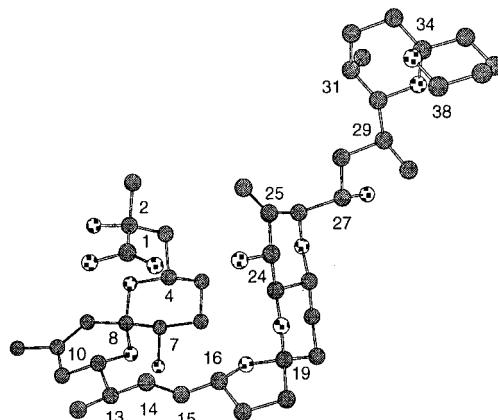


Abbildung 1. Modell der Konformation von **1**.<sup>[1]</sup>

spricht auch, daß die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **1**<sup>[31]</sup> und synthetischem **2** ähnliche Signale für mit D<sub>2</sub>O austauschbare Protonen bei  $\delta$  = 2.5 und 5.9 (**1**) und  $\delta$  = 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

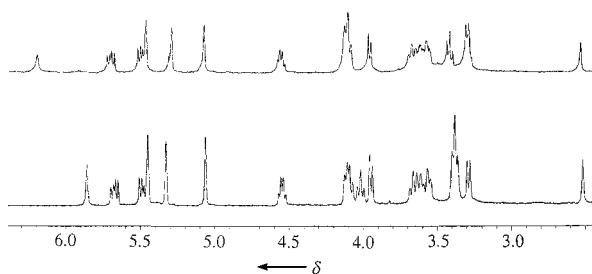


Abbildung 2. <sup>1</sup>H-NMR-Teilspektren (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C, Me<sub>4</sub>Si) von **1**<sup>[31]</sup> und synthetischem **2**.

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

Bei der Totalsynthese von **2** nutzten wird 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 Enzyminhibitierungs-Eigenschaften bei-

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

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. Sheppeck 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. Sheppeck 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:  $K_i = 30 \text{ pm}$ ; 7-Desoxyokadasäure:  $K_i = 69 \text{ pm}$ . PP-1: Okadasäure:  $K_i = 145 \text{ nM}$ ; 7-Desoxyokadasäure:  $K_i = 215 \text{ nM}$ . Okadasäure:  $K_{i(\text{PP-1/PP-2A})} = 4800$ ; 7-Desoxyokadasäure:  $K_{i(\text{PP-1/PP-2A})} = 3100$ .<sup>[4b]</sup>
- [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 I* **1998**, 3907.
- [9] Dem  $^1\text{H-NMR}$ -Signal für das C7-Methinproton von **1** bei  $\delta = 3.34$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 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** hochfeld-verschoben ( $\delta = 3.4$ ; 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.<sup>[7]</sup>
- [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.<sup>[8b]</sup>
- [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  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung ( $\text{CDCl}_3$ ) der nicht aufgearbeiteten Reaktionsmischung ergab ein 1,3-Diol:1,2-Diol-Verhältnis von über 8:1 (bestimmt durch Integration der Methyldublette bei  $\delta = 0.89$  und 0.99). Die Diolmischung wurde mit  $\text{NaIO}_4$  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. I* **1984**, 2371.
- [20] Das Lacton **7** wurde aus Benzylpropargylether hergestellt: a)  $n\text{BuLi}$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , (*S*)-1-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-2-propenoxid (93%); b)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ ,  $\text{EtOAc}$  (78%); c)  $\text{PCC}$ , 4-Å-MS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75%).
- [21] S. F. Sabes, R. A. Urbanek, C. J. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2534.
- [22] 7-Benzoyloxy-**15**<sup>[21]</sup> wurde wie folgt in das 3,14-bis-desilylierte 7-Desoxyderivat **24** überführt: a)  $\text{Li/NH}_3$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{THF}$ ; 2.  $\text{TBSCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; b)  $\text{NaH}$ ,  $\text{CS}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{THF}$ ; c)  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ ,  $\text{AIBN}$ ,  $\text{Toluol}$ ,  $80^\circ\text{C}$ ; d)  $\text{TBAF}$ ,  $\text{THF}$ . Dasselbe Derivat **24** wurde aus **15** erhalten: a)  $\text{TBAF}$ ,  $\text{THF}$ ; b)  $\text{DDQ}$ ,  $t\text{BuOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .
- [23] D. H. R. Barton, S. W. J. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **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. Essenfeld, 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 Dünn-schichtchromatographie<sup>[29]</sup> als amorpher, weißer Feststoff erhalten:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.17$  (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  $\text{C}_{45}\text{H}_{68}\text{O}_{12} [\text{M}+\text{H}]^+$ : 789.4789, gef.: 789.4751; HPLC/MS<sup>[7]</sup> ( $\text{C}_{18}$  3.5  $\mu\text{m}$ , 2.1  $\times$  150 mm,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HOAc}$  70:30:0.05, 0.2  $\text{mL min}^{-1}$ ,  $40^\circ\text{C}$ ;  $\text{ES}^-$  (Micromass Quattro), 70 eV,  $m/z$  787.5 [ $\text{M} - \text{H}^-$ ]),  $t_R = 14.55$  min, gleichzeitige Elution mit natürlichem **2**. Für HPL-Chromatogramme und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von synthetischem **2** (Teilspektrum in Abbildung 2 gezeigt) und natürlichem **2** siehe Hintergrundinformationen.
- [29] DC-Platten von Merck (Kieselgel 60  $\text{F}_{254}$ , 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**:<sup>[21]</sup> 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.