

- [1] R. Pottier, *Photosensitisation; Molecular, Cellular and Medical Aspects*, Springer, Berlin, 1988, S. 2.
 [2] T. J. Dougherty, *Adv. Photochem.* 1992, 17, 275.
 [3] M. Landthaler, A. Rück, R.-M. Szeimies, *Hautarzt* 1993, 44, 69.
 [4] T. J. Dougherty, *Photochem. Photobiol.* 1987, 46, 569.
 [5] R. Pottier, J. C. Kennedy, *J. Photochem. Photobiol. B* 1990, 8, 1.
 [6] A. J. Bonnett, J. C. Kennedy, R. A. Jones, P. Nadeau, R. Pottier, *J. Photochem. Photobiol. B* 1990, 6, 309.
 [7] B. K. Keppler, *Metal Complexes in Cancer Therapy*, VCH, Weinheim, 1993.
 [8] B. K. Keppler, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 1987, 35, 1029.
 [9] H. Obermeier, Dissertation, Universität Regensburg, 1994.
 [10] W. S. Caughey, J. D. Alben, W. Y. Fujimoto, J. L. York, *J. Org. Chem.* 1966, 31, 2631.
 [11] K. M. Smith, R. K. Pandey, F.-Y. Shian, N. W. Smith, P. Iakovides, T. J. Dougherty, *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.* 1992, 1654, 274.
 [12] 1: Violettes Pulver, Schmp. > 250 °C, Ausb. 89%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1720 cm⁻¹ (CO); ¹H-NMR (250 MHz, [D₂O]DMSO): δ = 11.20 (s, 2H; COOH), 10.41, 10.36, 10.23, 10.16 (4s, 4H; =CH), 5.86, 5.81 (2s, 4H; CH₂NMe₂), 4.33 (m, 4H; =CCH₂), 3.92, 3.81, 3.71, 3.63 (4s, 12H; =CCH₃), 3.16 (s, 12H; NMe₂), ca. -4 (breit; =NH).
 [13] H. Brunner, F. Maiterth, B. Treitinger, *Chem. Ber.*, im Druck.
 [14] 2: Braunes Pulver, Schmp. > 250 °C, Ausb. 50%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1560 cm⁻¹ (CO); PI-LISIMS: (Glycerin/DMSO): m/z : 625 [1 + H]⁺; ¹H-NMR (250 MHz, [D₂O]DMSO): δ = 10.46, 10.41, 10.32, 10.29 (4s, 4H; =CH), 5.30 (m, 4H; CH₂NMe₂), 4.36 (m, 4H; =CCH₂), 3.94 (m, 6H; NH₃), 3.74, 3.65 (2s, 12H; =CCH₃), 3.18 (m, 4H; O₂CCH₂), 2.81 (2s, 12H; NMe₂), -3.88 (s, 2H; =NH). Korrekte C,H,N-Analyse.
 [15] H. Brunner, F. Maiterth, B. Treitinger, *Z. Naturforsch. B* 1992, 47, 942.
 [16] Waldmann Lichttechnik, Typ PDT 1200; Lampenabstand 1.0 m; Intensität 50 mWcm⁻²; Leistung 60 Jcm⁻²; R.-M. Szeimies, R. Hein, W. Bäuml, A. Heine, M. Landthaler, *Acta Derm. Venereol.* 1988, 74, 315.

Saragossasäure A/Squalestatin S1: synthetische und retrosynthetische Untersuchungen**

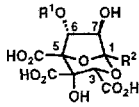
Kyriacos Costa Nicolaou*, Eddy W. Yue, Yoshimitsu Naniwa, Francesco De Riccardis, Alan Nadin, James E. Leresche, Susan La Greca und Zhen Yang

1992 berichteten Forscher der Firmen Merck^[1] und Glaxo^[2] unabhängig voneinander über die Isolierung und Charakterisierung einer Gruppe von strukturell verwandten Naturstoffen, die sie Saragossasäuren bzw. Squalestatine nannten. Drei Squalestatine (S1, S2 und H1 **1a-c**; Tabelle 1) und fünf Saragossasäuren (A-D und D₂ **1a, 2a-d**; Tabelle 1)^[3, 4] wurden bislang isoliert. Sie sind bemerkenswert starke und selektive Inhibitoren der Squalensynthase von Säugetieren und Pilzen sowohl in vivo als auch in vitro^[5]. Dementsprechend können sie möglicherweise als Therapeutica für die Senkung des Serum-Cholesterinspiegels eingesetzt werden. Einige Analoga wurden für die Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen hergestellt^[6, 7]. Saragossasäure A/Squalestatin S1 **1a** ist darüber hinaus gegenüber vielen wichtigen Hefe- und Pilzpathogenen aktiv^[1a] sowie ein wirksamer Inhibitor der ras-Farnesyltransferase^[8]. Es wurde

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, E. W. Yue, Y. Naniwa, F. De Riccardis, A. Nadin, J. E. Leresche, S. La Greca, Z. Yang
 Department of Chemistry, The Scripps Research Institute
 10666 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
 und
 Department of Chemistry and Biochemistry, University of California
 San Diego, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)
 Telefax: Int. + 619/554-6738

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health, den Firmen Glaxo (E. W. Y.) und Teijin Corporation, Japan (Y. N.), dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (J. E. L.) sowie durch Stipendien von der Firma Merck, Sharp und Dohme unterstützt. Wir danken Dr. Dee H. Huang und Dr. Gary Siuzdak vom Scripps Research Institute für NMR- bzw. massenspektrometrische Messungen.

Tabelle 1. Die Squalestatine S1, S2 und H1 (**1a-c**) und die Saragossasäuren A-D₂ (**1a, 2a-d**).



Verbindung	R ¹	R ²
Saragossasäure A/Squalestatin S1 1a		
Squalestatin S2 1b		
Squalestatin H 1c	H	
Saragossasäure B 2a		
Saragossasäure C 2b		
Saragossasäure D 2c		
Saragossasäure D ₂ 2d		

kürzlich nachgewiesen, daß **1a** eine mäßig hohe Affinität gegenüber Ca²⁺-Ionen hat, eine Eigenschaft, die möglicherweise der Grund für die biologische Aktivität ist^[9]. Als Vorspiel zur Totalsynthese von **1a**, verwandten Verbindungen und maßgeschneiderten, synthetischen Analoga begannen wir mit Untersuchungen zur Retrosynthese und zur Synthese von **1a**.

Nach unserer Strategie (Abb. 1) werden durch die Abspaltung der Esterseitenkette an C6 (Schritt 1), die Spaltung des Acetals an C1 (Schritt 2) und den Bruch der C1-C7-Bindung

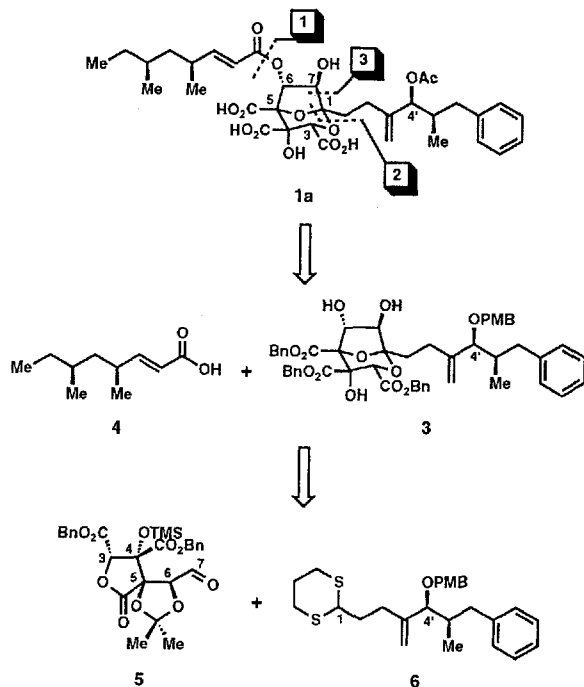


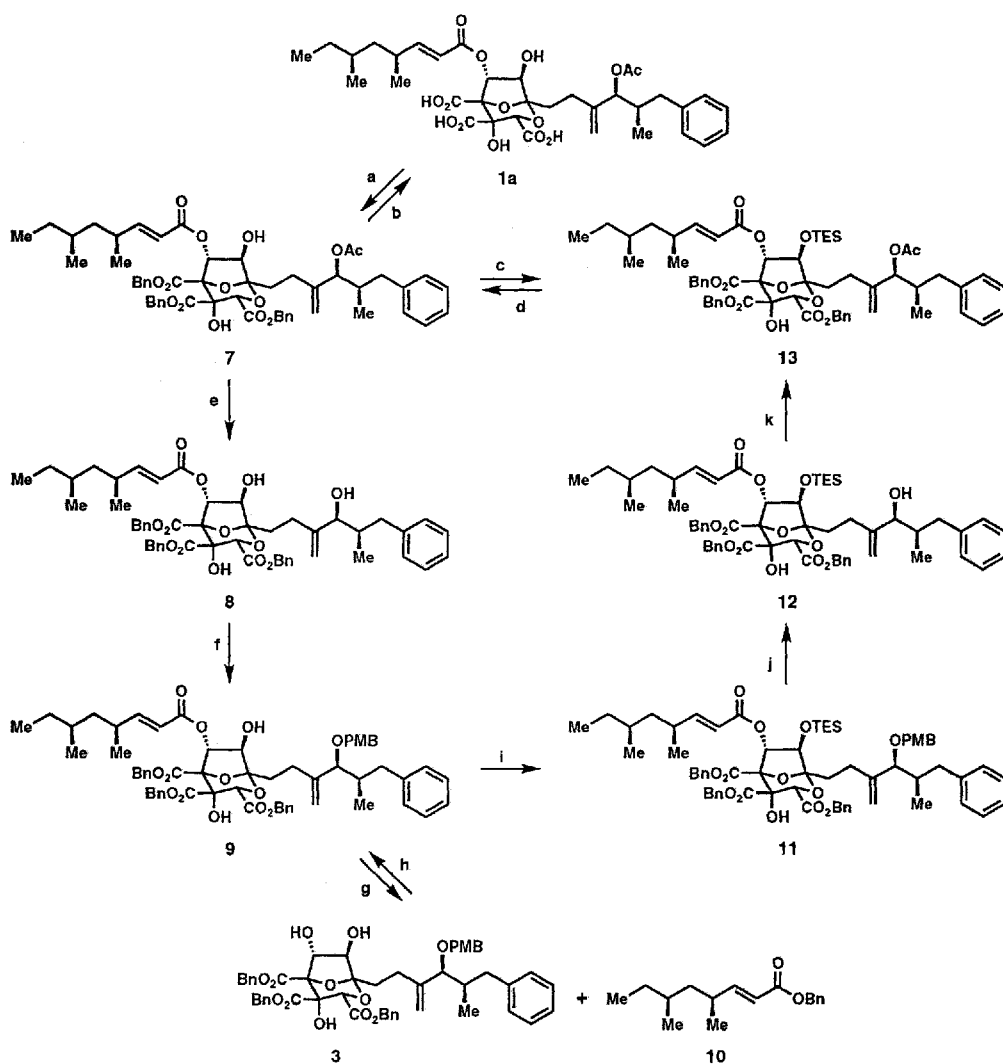
Abb. 1. Retrosynthese von Saragossasäure A/Squalestatin S1 **1a**.

(Schritt 3) der Aldehyd **5**¹¹ und das Acyl-Anionenäquivalent **6** als Vorstufen von **1a** erhalten. Prinzipiell sollte auf diesem Weg die Synthese sämtlicher Saragossasäuren/Squalestatine aus einer Schlüsselzwischenstufe möglich sein. Um die Schutzgruppen und die letzten Schritte der Synthese eindeutig festzulegen, wählten wir Verbindung **3** als Schlüsselzwischenstufe in einem späten Stadium der Synthese und begannen mit Abbauprosuchen mit dem Naturstoff.

Der Abbau und der Aufbau von **1a** sind in Schema 1 abgebildet¹¹. Der Tribenzylester **7** wurde in nahezu quantitativer Ausbeute durch Erhitzen des Naturstoffs mit einem geringen Überschuß an *O*-Benzyl-*N,N'*-dicyclohexylisoharnstoff¹² erhalten. Die Desacetylierung^{12b} gab nach 1.5 h das Triol **8** in guter Ausbeute (51% **8**, 37% **7**); bei längeren Reaktionszeiten wurde der Benzylester an C3 methanolysiert. Die Allylkoholfunktion in **8** wurde selektiv als *para*-Methoxybenzyl(PMB)-Ether, **9**, geschützt (68% **9**, 26% **8**). Die Hydrolyse des α,β -ungesättigten Esters **9** mit Lithiumhydroxid gab nach Aufarbeitung mit einem

Überschuß an *O*-Benzyl-*N,N'*-dicyclohexylisoharnstoff das Triol **3** (Tabelle 2) in 42 und den Benzylester **10** in 62% Ausbeute.

Der Aufbau des Naturstoffs begann mit der Acylierung von **3** mit (*E*)-(4*S*,6*S*)-4,6-Dimethyl-2-octensäure **4** unter Bildung eines 3:2-Gemisches der an C6 (**9**) und an C7 acylierten Produkte. Nach dem Entfernen der allylischen PMB-Gruppe in **9** konnte die Hydroxygruppe an C4' nicht selektiv acetyliert werden, so daß die Hydroxygruppe an C7 zunächst als TES-Ether geschützt werden mußte (**9** → **11**, 79%). Die PMB-Gruppe wurde dann mit DDQ unter Bildung von **12** in 98% Ausbeute abgespalten. Die Acetylierung an C4' zu **13** und dessen Desilylierung gab das Allylacetat **7** (85% Ausbeute über beide Stufen). Die drei Benzylschutzgruppen wurden durch Transfer-Hydrogenolyse¹³ unter Bildung der Trisäure **1a** abgespalten (> 70% Rohprodukt, 50% nach HPLC), deren Eigenschaften denen der authentischen Saragossasäure **1a**¹¹ in jeder Beziehung entsprachen.



Schema 1. Retrosynthese und Synthese von **1a**. a) *O*-Benzyl-*N,N'*-dicyclohexylisoharnstoff (4.2 Äquiv.), Toluol, Rückfluß, 2 h, 99%; b) 10% Pd/C (1.0 Gew.-Äquiv.), 1,4-Cyclohexadien, 1,4-Dioxan, 110 °C, 2 h, > 70% Rohprodukt, 50% nach HPLC (Umkehrphase C18, MeOH/0.1proz. wäßrige AcOH (4/1), Fließgeschwindigkeit 9 mL min⁻¹, Retentionszeit 13.8 min); c) TESOTf (1.1 Äquiv.), Pyridin (1.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, 22 °C, 10 min, 95%; d) TBAF (1.2 Äquiv.), THF, 0 °C, 15 min, 85%; e) 3% HCl/MeOH, 0 °C, 1.5 h, 51% (plus 37% **7**); f) Cl₃CC(OPMB)=NH (2.0 Äquiv.), CSA (0.1 Äquiv.), 22 °C, 3 h, 68% (plus 26% **8**); g) 1. LiOH (10 Äquiv.), THF/H₂O (2/1), 22 °C, 12 h; 2. *O*-Benzyl-*N,N'*-dicyclohexylisoharnstoff (4.5 Äquiv.), Toluol, Rückfluß, 2 h, 42% **3**, 62% **10**; h) 1. **10** (1.0 Äquiv.), LiOH (15 Äquiv.), THF/MeOH/H₂O (2/1/1), 22 °C, 4 h; 2. **4** (1.0 Äquiv.), EDC (1.25 Äquiv.), DMAP (0.6 Äquiv.), CH₂Cl₂, 22 °C, 10.5 h, 47% (3:2-Gemisch der C6-Acyl- (**9**) und der C7-Acylverbindung; plus 20% **3**); i) TESOTf (1.1 Äquiv.), Pyridin (1.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, 22 °C, 20 min, 79%; j) DDQ (1.2 Äquiv.), CH₂Cl₂/H₂O (20/1), 22 °C, 1 h, 98%; k) Ac₂O (2.5 Äquiv.), Pyridin (3.0 Äquiv.), DMAP (0.1 Äquiv.), CH₂Cl₂, 22 °C, 4 h, 99%. TESOTf = Triethylsilyltrifluormethansulfonat, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, THF = Tetrahydrofuran, PMB = *para*-Methoxybenzyl, CSA = (\pm)-10-Camphersulfonsäure, EDC = 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon.

Tabelle 2. Spektroskopische Daten der Verbindungen 3, 4 und 6.

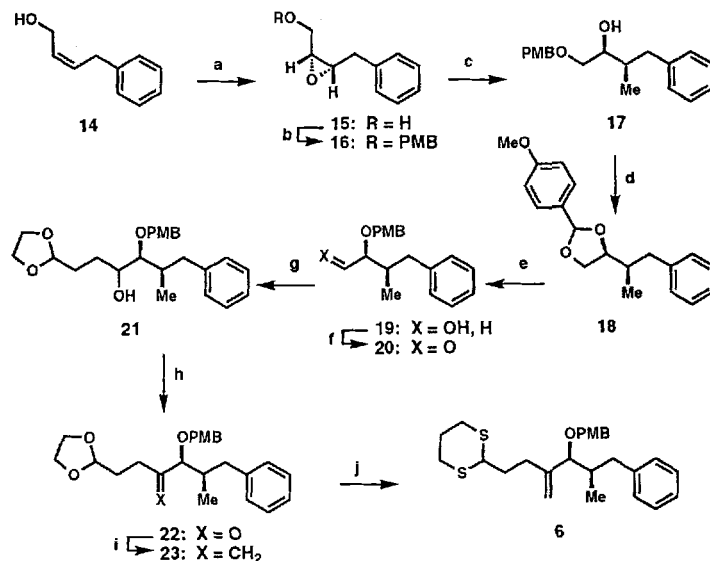
3: $[\alpha]_D^{20} = -20.9$ ($c = 0.55$ in CHCl_3); $R_f = 0.29$ (Kieselgel, Ethylacetat/Petrolether 2/3); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3487, 3330, 3027, 2929, 2853, 1746, 1617, 1512, 1454, 1246, 1034 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.30\text{--}7.13$ (m, 20H, arom. H), 7.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, MeOC_6H_4), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, MeOC_6H_4), 5.28 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, PhCH_2O), 5.17 (s, 1H, H3), 5.14 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, PhCH_2O), 5.08 (s, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.06 (s, 1H, H6), 4.99 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.97 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.85 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.82 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.45 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$), 4.14 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$), 4.05 (s, 1H, H7), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 1H, 4-OH), 3.50 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, CHOCH_2Ar), 3.46 (br. s, 1H, 6-OH), 2.65 (dd, $J = 13.5, 5.7$ Hz, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.46 (br. s, 1H, 7-OH), 2.39–2.29 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}_2$), 2.29 (dd, $J = 13.5, 9.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}_2$), 2.20–2.09 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{C}=\text{CH}_2)$, CHCH_3), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.9, 166.1, 159.0, 146.1, 141.2, 134.8, 134.7, 134.5, 130.9, 129.4, 129.2, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 125.6, 113.7, 112.8, 105.8, 91.3, 85.4, 82.3, 78.6, 75.2, 74.7, 70.1, 68.4, 67.7, 67.4, 55.3, 49.2, 40.0, 37.6, 33.9, 33.7, 29.7, 25.5, 24.9, 24.3, 14.8$; HR-MS ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3$, Cs [(M + Cs) $^+$]): ber.: 1019.2619; gef.: 1019.2640.

4: $[\alpha]_D^{22} = +46.4$ ($c = 0.06$ in CHCl_3); $R_f = 0.62$ (Kieselgel, Ethylacetat/Petrolether 2/3); IR (Film): $\tilde{\nu} = 2962, 2919, 2681, 1696, 1649, 1459, 1418, 1288, 986, 939 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.93$ (dd, $J = 15.6, 8.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$), 5.79 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$), 2.46–2.42 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}$), 1.43–1.27 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 1.16–1.10 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}$), 0.87–0.84 (m, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.2, 157.6, 118.6, 43.1, 34.3, 31.8, 29.7, 20.1, 18.7, 11.1$; HR-MS ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ [(M + H) $^+$]): ber.: 171.1385; gef.: 171.1391.

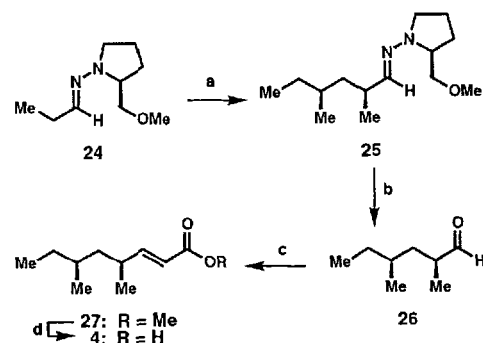
6: $[\alpha]_D^{22} = -33.6$ ($c = 0.17$ in CHCl_3); $R_f = 0.64$ (Kieselgel, Ethylacetat/Petrolether 1/4); IR (Film): $\tilde{\nu} = 2904, 1611, 1512, 1454, 1247 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.28\text{--}7.23$ (m, 4H, arom. H), 7.18–7.15 (m, 1H, arom. H), 7.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, arom. H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, arom. H), 5.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.47 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.14 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.06 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, SCH_2), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.48 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, CHOCH_2Ar), 2.87–2.84 (m, 4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.68 (dd, $J = 13.4, 5.3$ Hz, 1H, CH_2Ph), 2.30–2.15 (m, 4H, CHHPh , $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}_2$, $\text{SCH}_2\text{CHHCH}_2\text{S}$), 1.98–1.86 (m, 4H, CHCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}_2$, $\text{SCH}_2\text{CHHCH}_2\text{S}$), 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CHCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.9, 146.0, 141.1, 130.9, 129.3, 129.1, 128.1, 125.7, 113.6, 113.0, 85.8, 70.0, 55.2, 47.1, 40.0, 37.6, 33.5, 30.5, 27.8, 26.0, 14.8$; HR-MS ($\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{S}_2\text{Cs}$ [(M + Cs) $^+$]): ber.: 575.1055; gef.: 575.1061.

Gemäß unserer Retrosynthese mußten nun noch der Baustein für die C1-Alkylseitenkette, **6**, und der für die C6-Acylseitenkette, **4**, synthetisiert werden^[14]. Die Synthese von **6** ist in Schema 2 wiedergegeben. Die asymmetrische Sharpless-Epoxidierung^[15] des Allylalkohols **14** lieferte das Epoxid **15** in guter Ausbeute und mit 81% *ee*^[16]. Die primäre Alkoholfunktion wurde geschützt und das Epoxid regioselektiv zum Alkohol **17** geöffnet^[17] (65% Ausbeute über beide Stufen, ein Regioisomer laut 500 MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum). Die Verschiebung der PMB-Schutzgruppe zur sekundären Alkoholfunktion über das PMB-Acetal^[18] **18** und die Swern-Oxidation^[19] des entstandenen Alkohols **19** gaben den Aldehyd **20** in 42% Ausbeute über beide Stufen. Durch Homologisierung des Aldehyds mit 2-(1,3-Dioxolan-2-yl)ethylmagnesiumbromid wurden die Acetale **21** in 73% Ausbeute erhalten (1:1-Diastereomergemisch laut 500 MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum). Die Oxidation von **21** mit dem Dess-Martin-Periodinan^[20] und die anschließende Tebbe-Methylenierung^[21] gaben das Olefin **23** in 78% Ausbeute über beide Stufen. **23** war kristallin und wies nach einmaligem Umkristallisieren aus Cyclohexan einen Enantiomerenüberschuß von 98% *ee* auf (laut $^1\text{H-NMR}$ - und $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektren des Mosher-Esters der an C4' entschützten Verbindung). Die Synthese wurde durch eine Transthoacetalisierung^[22] zum Dithian **6** (Tabelle 2) abgeschlossen (61% Ausbeute).

Der Baustein **4** für die Acylseitenkette an C6 wurde in vier Stufen synthetisiert (Schema 3): Das Hydrazon **24**^[23] wurde mit käuflichem (*S*)-1-Iod-2-methylbutan unter Bildung des Hydrazons **25** (6:4-Diastereomergemisch) alkyliert. Das Rohpro-



Schema 2. Synthese des Bausteins **6** für die Seitenkette an C1. a) *t*BuOOH (2.0 Äquiv.), $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2$ (0.1 Äquiv.), Diisopropyl-D-tartrat (0.14 Äquiv.), 4-Å-Molekularsieb (0.5 Gew.-Äquiv.), CH_2Cl_2 , -20°C , 24 h, 84%; b) PMBCl (1.25 Äquiv.), NaH (1.2 Äquiv.), *n*BuLi (0.04 Äquiv.), THF, Rückfluß, 30 min, 73%; c) $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ (2.0 Äquiv.), *n*BuLi (0.3 Äquiv.), Toluol, -20°C , 24 h, 89%; d) DDQ (1.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 4-Å-Molekularsieb (0.25 Gew.-Äquiv.), 22°C , 4 h, 53%; e) DIBAL-H (1.2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -78°C , 2 h, 81%; f) $(\text{COCl})_2$ (1.5 Äquiv.), DMSO (2.0 Äquiv.), Et_3N (4.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -78°C , 2 h, 98%; g) Mg (3.3 Äquiv.), 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan (3.0 Äquiv.), THF, 22°C , 6 h, 73%; h) Dess-Martin-Periodinan (1.2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 22°C , 20 min, 92%; i) Tebbe-Reagens (1.2 Äquiv.), THF, 22°C , 1 h, 85%; j) $i\text{Bu}_2\text{AlSCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SAl}i\text{Bu}_2$ (2.0 Äquiv.), Benzol, 22°C , 12 h, 61%. DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid, DMSO = Dimethylsulfoxid.



Schema 3. Synthese des Bausteins **4** für die Seitenkette an C6. a) 1. *i*Pr₂NH (1.1 Äquiv.), *n*BuLi (1.05 Äquiv.), THF, 0°C , 15 min; 2. **24** (1.0 Äquiv.), 0°C , 4 h; 3. *n*BuLi (1.05 Äquiv.), -20°C , 2 h; 4. (*S*)- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{I}$ (1.2 Äquiv.), $-100^\circ\text{C} \rightarrow -50^\circ\text{C}$, 1.5 h; b) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , 30 s; c) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$ (1.2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 22°C , 5 h, 30% Gesamtausbeute ausgehend von **24**; d) LiOH (3.0 Äquiv.), $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3/1), 22°C , 3 h, 90%.

dukt wurde zum Aldehyd **26**^[24] ozonolysiert, der in einer Wittig-Olefinierung zum Ester **27** umgesetzt wurde (30% Ausbeute über drei Stufen). Dieser wurde zur Säure **4** (Tabelle 2) hydrolysiert (90% Ausbeute), deren Eigenschaften vollständig denen einer authentischen Probe^[25] entsprachen.

Diese Synthese umfaßt die möglichen letzten Schritte einer Reaktionsfolge ausgehend von einer noch zu synthetisierenden Zwischenstufe und enthält effiziente und stereoselektive Wege zu den Seitenketten an C1 sowie C6, so daß auf diesem Weg die Totalsynthese von Saragossasäure A/Squalestatin S1 **1a** und verwandten Verbindungen möglich sein sollte. In der folgenden Zurschrift^[10] berichten wir über die erste Synthese des vollständig funktionalisierten Gerüsts von Saragossasäuren/Squalestatinen.

Eingegangen am 8. August 1994 [Z7221]

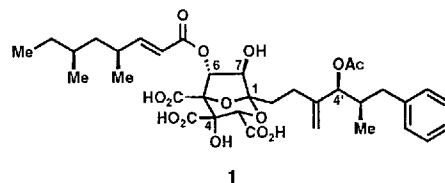
- [1] Squalostatine S1, S2 und H1: a) M. J. Dawson, J. E. Farthing, P. S. Marshall, R. F. Middleton, M. J. O'Neill, A. Shuttleworth, C. Stylli, R. M. Tait, P. M. Taylor, H. G. Wildman, A. D. Buss, D. Langley, M. V. Hayes, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 639; b) P. J. Sidebottom, R. M. Highcock, S. J. Lane, P. A. Procopiou, N. S. Watson, *ibid.* **1992**, *45*, 648.
- [2] Saragossasäuren A, B und C: a) J. D. Bergstrom, M. M. Kurtz, D. J. Rew, A. M. Amend, J. D. Karkas, R. G. Bostedor, V. S. Bansal, C. Dufresne, F. L. VanMiddlesworth, O. D. Hensens, J. M. Liesch, D. L. Zink, K. E. Wilson, J. Onishi, J. A. Milligan, G. Bills, L. Kaplan, M. Nallin Omstead, R. G. Jenkins, L. Huang, M. S. Meinz, L. Quinn, R. W. Burg, Y. L. Kong, S. Mochales, M. Mojena, I. Martin, F. Pelaez, M. T. Diez, A. W. Alberts, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 80; b) K. E. Wilson, R. M. Burk, T. Biftu, R. G. Ball, K. Hoogsteen, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7151; c) C. Dufresne, K. E. Wilson, D. Zink, J. Smith, J. D. Bergstrom, M. Kurtz, D. Rew, M. Nallin, R. Jenkins, K. Bartizal, C. Trainor, G. Bills, M. Meinz, L. Huang, J. Onishi, J. Milligan, M. Mojena, F. Pelaez, *Tetrahedron* **1992**, *47*, 10221; d) C. Santini, R. G. Ball, G. D. Berger, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2261; e) O. D. Hensens, C. Dufresne, J. M. Liesch, D. L. Zink, R. A. Reamer, F. VanMiddlesworth, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 399. Saragossasäuren D und D₂: c) C. Dufresne, K. E. Wilson, S. B. Singh, D. L. Zink, J. D. Bergstrom, D. Rew, J. D. Polshook, M. Meinz, L. Huang, K. C. Silverman, R. B. Lingham, M. Mojena, C. Cascales, F. Pelaez, J. B. Gibbs, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1923.
- [3] Saragossasäure A ist identisch mit Squalestatin S1.
- [4] Weitere 19 Squalostatine mit anderen Alkyl- und Esterseitenketten sowie fünf verwandte Verbindungen mit neuartigen 6-Desoxy-, 7-Desoxy- und 6,7-Didesoxygerüsten wurden beschrieben; das biologische Wirkprofil dieser Verbindungen ist noch nicht bekannt: W. M. Blows, G. Foster, S. J. Lane, D. Noble, J. E. Piercey, P. J. Sidebottom, G. Webb, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 740.
- [5] a) A. Baxter, B. J. Fitzgerald, J. L. Hutson, A. D. McCarthy, J. M. Motteram, B. C. Ross, M. Sapra, M. A. Snowden, N. S. Watson, R. J. Williams, C. Wright, *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 11705; b) Lit.[1 a]; c) I. Abe, J. C. Tomesch, S. Wattanasin, G. D. Prestwich, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, 279.
- [6] a) M. G. Lester, G. M. P. Giblin, G. G. A. Inglis, P. A. Procopiou, B. C. Ross, N. S. Watson, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4357; b) G. M. P. Giblin, R. Bell, A. P. Hancock, C. D. Hartley, G. G. A. Inglis, J. J. Payne, P. A. Procopiou, A. H. Shingler, C. Smith, S. J. Spooner, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2605; c) P. A. Procopiou, E. J. Bailey, J. L. Hutson, B. E. Kirk, P. J. Sharratt, S. J. Spooner, N. S. Watson, *ibid.* **1993**, *3*, 2527; d) N. S. Watson, R. Bell, C. Chan, B. Cox, J. L. Hutson, S. E. Keeling, B. E. Kirk, P. A. Procopiou, I. P. Stecplis, J. Widdowson, *ibid.* **1993**, *3*, 2541; e) R. J. P. Cannell, M. J. Dawson, R. S. Hale, R. M. Hall, D. Noble, S. Lynn, N. L. Taylor, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 247; f) D. Andreotti, P. A. Procopiou, N. S. Watson, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1789; g) P. J. Sharratt, J. L. Hutson, G. G. A. Inglis, M. G. Lester, P. A. Procopiou, N. S. Watson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 661.
- [7] a) Y. P. Chiang, T. Biftu, G. A. Doss, S. P. Plevyak, R. W. Marquis, J. D. Bergstrom, M. M. Kurtz, D. J. Rew, G. D. Berger, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2029; b) C. H. Kuo, S. P. Plevyak, T. Biftu, W. H. Parsons, G. D. Berger, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6863; c) T. Biftu, J. J. Acton, G. D. Berger, J. D. Bergstrom, C. Dufresne, M. M. Kurtz, R. W. Marquis, W. H. Parsons, D. R. Rew, K. E. Wilson, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 421.
- [8] F. Tamanoi, *Trends Biol. Sci.* **1993**, *18*, 349.
- [9] W. Bal, A. F. Drake, M. Jezowska-Bojczuk, H. Kozlowski, L. D. Pettit, P. J. Sadler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 555.
- [10] K. C. Nicolaou, A. Nadin, J. E. Leresche, S. La Greca, T. Tsuru, E. W. Yue, Z. Yang, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2309; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, Nr. 21.
- [11] Wir danken Dr. Kenneth E. Wilson (Merck & Co. Inc., Rahway) für eine großzügige Spende von Saragossasäure A.
- [12] Für eine Diskussion dieser zu Unrecht wenig beachteten Methode zur Veresterung siehe L. J. Mathias, *Synthesis* **1979**, *11*, 561.
- [13] Zur Hydrogenolyse des Benzylesters an C3 einer Saragossasäure unter ähnlichen Bedingungen siehe Lit. [7 c].
- [14] Für eine frühere Synthese eines Bausteins für die Seitenkette an C1, die der in Saragossasäure A entspricht, siehe A. J. Robichaud, G. D. Berger, D. A. Evans, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8403.
- [15] a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974; b) Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *ibid.* **1987**, *109*, 5765.
- [16] Bestimmt durch 500 MHz-¹H-NMR- und ¹⁹F-NMR-Messungen mit den Mosher-Estern: J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543.
- [17] A. Pfaltz, A. Mattenberger, *Angew. Chem. Suppl.* **1982**, 161.
- [18] M. Nakatsuka, J. A. Ragan, T. Sannakia, D. B. Smith, D. E. Uehling, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5583.
- [19] A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480.
- [20] a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155; b) *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277; c) R. E. Ireland, L. Liu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.
- [21] F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611.

- [22] T. Satoh, S. Uwaya, K. Yamakawa, *Chem. Lett.* **1983**, 667.
- [23] a) D. Enders in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, **1984**, S. 275; b) D. Enders, J. Tiebes, N. DeKimpe, M. Kepens, C. Stevens, G. Smaghe, O. Bethz, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4881.
- [24] *ent-26* wurde kürzlich in einer Synthese von (+)-Bourgeansäure verwendet: J. D. White, A. T. Johnson, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3347.
- [25] Die authentische Probe wurde durch Hydrolyse von **10** erhalten (LiOH (3 Äquiv.), MeOH/H₂O (3/1), 25 °C, 4 h, 87%).

Synthese des ersten vollständig funktionalisierten Gerüsts der Saragossasäuren/Squalostatine**

Kyriacos Costa Nicolaou*, Alan Nadin, James E. Leresche, Susan La Greca, Tatsuo Tsuru, Eddy W. Yue und Zhen Yang

Die Saragossasäuren/Squalostatine (z. B. Saragossasäure A^[1]/Squalestatin S1^[2] **1**) sind eine neue Klasse von Naturstoffen, die kürzlich von Forschern der Firmen Merck und Glaxo aus Pilz-



kulturen isoliert wurden. Die meisten dieser biologisch aktiven Saragossasäuren/Squalostatine weisen ein hoch oxygeniertes 4,6,7-Trihydroxy-2,8-dioxobicyclo[3.2.1]octan-3,4,5-tricarbonsäure-Gerüst auf und unterscheiden sich nur in der Art der Alkylseitenkette an C1 und der Esterseitenkette an C6. Erfolgreiche Synthesen von Modellverbindungen des bicyclischen Gerüsts wurden kürzlich beschrieben^[3], allerdings fehlt in jeder dieser Verbindungen die charakteristische Tricarboxylatgruppierung, und geeignete Strukturen oder Strategien für die Ausarbeitung zu einer Totalsynthese der Naturstoffe sind nicht erkennbar. In der vorhergehenden Zuschrift^[4] haben wir eine allgemeine Strategie für die Synthese der Saragossasäuren/Squalostatine beschrieben und berichten nun über eine Synthese des ersten vollständig oxygenierten Gerüsts von Saragossasäuren/Squalostatinen, der Verbindungen **16a–18a** und ihrer C7-Epimere **16b–18b**. Die Schlüsselzwischenstufe in unserer Retrosynthese (Abb. 1), Aldehyd **3**, wird dabei durch eine Folge von Umwandlungen funktioneller Gruppen aus dem Dien **5** erhalten und die Chiralität durch eine asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung eingeführt^[5].

*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, A. Nadin, J. E. Leresche, S. La Greca, T. Tsuru, E. W. Yue, Z. Yang
Department of Chemistry, The Scripps Research Institute
10666 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
und
Department of Chemistry and Biochemistry, University of California
San Diego, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)
Telefax: Int. + 619/554-6738

**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health, den Firmen Glaxo (E. W. Y.) und Shionogi & Co. Ltd. (T. T.), dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (J. E. L.) sowie durch Stipendien von der Firma Merck, Sharp and Dohme unterstützt. Wir danken Dr. Dee H. Huang, Dr. Raj Chadha und Dr. Gary Siuzdak vom Scripps Research Institute für NMR-spektroskopische, kristallographische bzw. massenspektrometrische Messungen.