

- [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. 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. Steeples, 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. Kozłowski, 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. Sammakia, 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. DeKimppe, M. Kepens, C. Stevens, G. Smaghe, O. Betz, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4881.

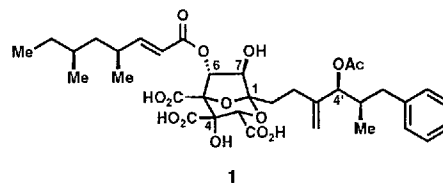
[24] *ent*-26 wurde kürzlich in einer Synthese von (+)-Bourgeansäure verwendet: J. D. White, A. T. Johnson, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3347.

[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/Squalestatinen, 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. Yue) 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.

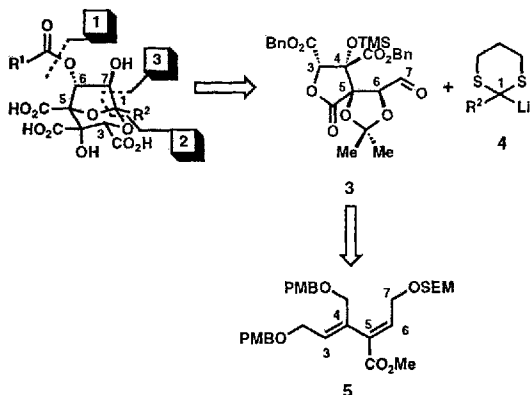
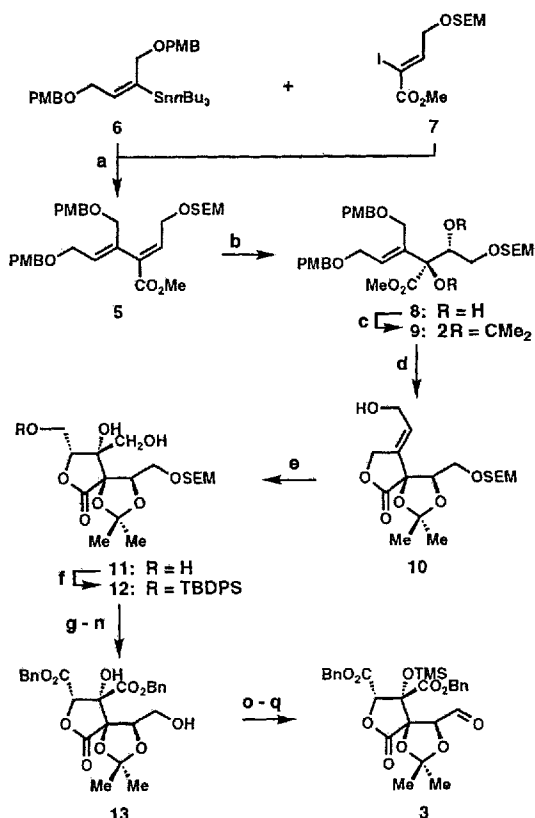


Abb. 1. Retrosynthese der Saragossasäuren/Squalestatine. Abkürzungen siehe Schema 1 und 2.



Schema 1. Synthese des Schlüsselzwischenstufe 3. a) **6** (1.1 Äquiv.), **7** (1.0 Äquiv.), $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2]$ (0.1 Äquiv.), DMF, 3 d, 25 °C, 70%; b) $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (3 Äquiv.), $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (0.01 Äquiv.), $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ (0.05 Äquiv.), K_2CO_3 (3 Äquiv.), $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ (1.5 Äquiv.), $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1), 36 h, 0 °C, 20% (plus 50% **5**); c) 2-Methoxypropen (5 Äquiv.), PPTS (0.2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 12 h, 0 °C, 88%; d) DDQ (3 Äquiv.), $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ (20/1), 12 h, 25 °C, 86%; e) OsO_4 (0.05 Äquiv.), NMO (3 Äquiv.), THF/ $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1/1), 18 h, 0 °C, 83%; f) TBDPSCI (1.3 Äquiv.), Imidazol (2 Äquiv.), DMAP (0.05 Äquiv.), DMF, 40 h, 25 °C, 89%; g) Dess-Martin-Periodinan (1.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 24 h, 25 °C, 89%; h) NaClO_2 (3 Äquiv.), NaH_2PO_4 (1.05 Äquiv.), 2-Methyl-2-buten (4.2 Äquiv.), $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4/1), 5 h, 25 °C; i) *O*-Benzyl-*N,N'*-dicyclohexylisoharnstoff (1.5 Äquiv.), Toluol, 1 h, 100 °C, 96% (2 Stufen); j) TBAF (1.2 Äquiv.), AcOH (2 Äquiv.), THF, 2 h, 0 °C, 96%; k) Dess-Martin-Periodinan (1.5 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 12 h, 15 °C; l) NaClO_2 (3 Äquiv.), NaH_2PO_4 (1.05 Äquiv.), 2-Methyl-2-buten (4.2 Äquiv.), $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4/1), 2 h, 25 °C; m) *O*-Benzyl-*N,N'*-dicyclohexylisoharnstoff (1.5 Äquiv.), Toluol, 1 h, 100 °C, 68% (3 Stufen); n) TFA (50 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 2 h, 0 → 25 °C, 88%; o) $\text{CH}_3\text{N}(\text{TMS})\text{COCF}_3$, 1 h, 90 °C; p) PPTS (0.01 Äquiv.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (10/1), 5 min, 25 °C; q) Dess-Martin-Periodinan (3 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 1 h, 25 °C, 88% (3 Stufen). DMF = *N,N*-Dimethylformamid, Bu = Butyl, PPTS = Pyridin/*para*-Toluolsulfonsäure, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon, NMO = 4-Methylmorpholin-*N*-oxid, THF = Tetrahydrofuran, TBDPS = *tert*-Butyldi-phenylsilyl, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TFA = Trifluoressigsäure, TMS = Trimethylsilyl, PMB = *para*-Methoxybenzyl, SEM = 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl.

Die Synthese ist in Schema 1 zusammengefasst. Das Dien **5** wurde in 70% Ausbeute durch Stille-Kupplung^[6] des Vinylstannans **6**^[7] und des Vinylidids **7**^[8] erhalten. Die Dihydroxylierung des Diens **5** gelang am besten mit einem angereicherten AD-mix β , das 1% $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ und 5% des chiralen Liganden Hydrochinidin-1,4-phthalazindiydiether ((DHQD)₂PHAL) enthielt. Zwar ist die Ausbeute eher unbefriedigend (40% bezogen auf isoliertes Ausgangsmaterial), doch ist die Reaktion sehr verlässlich und kann problemlos in großem Maßstab durchgeführt werden^[9]. Die angegebenen absoluten und relativen Konfigurationen wurden auf einer späteren Stufe durch Kristallstrukturanalysen der an C3 mit 3,5-Dinitrobenzoesäure und an C4 mit (–)-Camphorsäure veresterten Verbindung **12a** (Abb. 2)

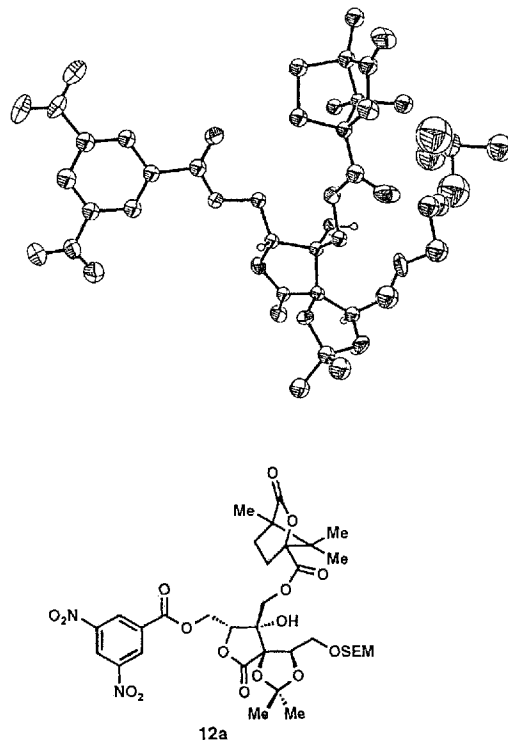


Abb. 2. ORTEP-Darstellung (oben) der Struktur von **12a** (unten) im Kristall.

bestätigt^[10]. Die Diolfunktion in **8** wurde als Acetonid, **9**, geschützt und die PMB-Schutzgruppen abgespalten, wobei sich durch spontane Lactonisierung der Allylalkohol **10** bildete. Dieser wurde mit OsO_4/NMO (NMO = 4-Methylmorpholin-*N*-oxid) hydroxyliert, und nach Translactonisierung wurde das kristalline Triol **11** in diastereomerenreiner Form isoliert. Nach einer mehrstufigen Folge von Umwandlungen funktioneller Gruppen (vgl. Schema 1) wurde der Diester **13** in 52% Gesamtausbeute aus dem Diol **12** erhalten. Der Aldehyd **3** wurde durch Schützen der Alkoholfunktion an C4 als TMS-Ether und Oxidation der Alkoholfunktion an C7 mit dem Dess-Martin-Periodinan^[11] erhalten. Auf diesem Weg konnte **3** (Tabelle 1) im Gramm-Maßstab in 22 Stufen (längste lineare Sequenz: 19 Stufen) aus einfach zugänglichen Ausgangsverbindungen synthetisiert werden.

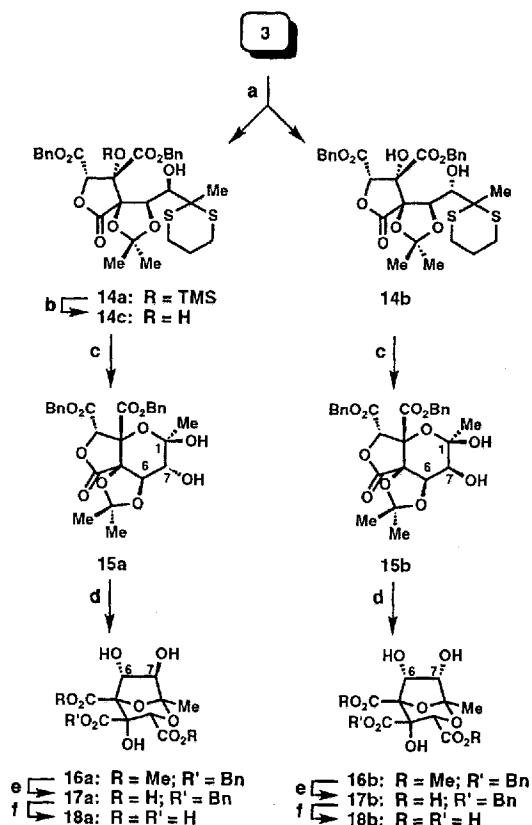
Die Addition des Aldehyds **3** an 2-Ithio-2-methyl-1,3-dithian^[12] (Schema 2) lieferte als Hauptprodukte die epimeren Dithiane **14a** und **14b** im Verhältnis 1:1.3, wobei **14a** noch die TMS-Gruppe enthielt, wodurch die chromatographische Reinigung erleichtert wurde^[13]. Die Hydrolyse der Dithianeinheiten mit $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2/\text{CaCO}_3$ gab die anomerreinen Lactole **15a**

Tabelle 1. Spektroskopische Daten der Verbindungen 3, 16a und 16b.

3: R_f = 0.20 (Kieselgel, Ethylacetat/Petrolether 1/6); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2936, 2857, 1806, 1764, 1738, 1456, 1384, 1351, 1254, 1222, 1191, 1144, 1085 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.53 (d, J = 0.7 Hz, 1H, CHO), 5.34 (d, J = 12.1 Hz, 1H, PhCHH), 5.23 (s, 2H, PhCH₂), 5.21 (s, 3H, H₃), 5.15 (d, J = 12.1 Hz, 1H, PhCHH), 4.80 (d, J = 0.7 Hz, 1H, H₆), 1.51 (s, 3H, Me), 1.37 (s, 3H, Me), 0.14 (s, 9H, Me); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 192.0, 171.6, 168.5, 166.4, 133.9, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 114.1, 88.4, 85.3, 84.0, 79.5, 68.7, 68.5, 26.7, 25.8, 1.6; HR-MS ($\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_{10}\text{SiNa}$ [(M + Na)⁺]): ber.: 579.1662; gef.: 579.1669.

16a: R_f = 0.25 (Kieselgel, Ethylacetat); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3466, 2919, 2851, 1748, 1444, 1266, 1169, 1045 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.48–7.35 (m, 5H, Ph), 5.39 (d, J = 12.0 Hz, 1H, PhCHH), 5.28 (d, J = 12.0 Hz, 1H, PhCHH), 5.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H₆), 5.15 (s, 1H, H₃), 4.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H₇), 3.72 (s, 3H, CO₂Me), 3.59 (s, 3H, CO₂Me), 1.72 (s, 3H, C1-Me); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 169.1, 166.9, 166.7, 134.6, 129.0, 128.7, 128.5, 105.1, 91.5, 83.4, 78.2, 75.2, 74.4, 68.6, 52.9, 52.4, 22.0; HR-MS ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_{11}\text{Na}$ [(M + Na)⁺]): ber.: 449.1060; gef.: 449.1072.

16b: R_f = 0.25 (Kieselgel, Ethylacetat/Petrolether 5/1); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3429, 2924, 2854, 1749, 1445, 1382, 1270, 1234, 1171, 1107 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.47–7.38 (m, 5H, Ph), 5.39 (d, J = 11.9 Hz, 1H, PhCHH), 4.69 (s, 1H, H₃), 4.32 (dd, J = 6.3, 6.3 Hz, 1H, H₇), 3.75 (s, 1H, C4-OH), 3.72 (s, 3H, C5-CO₂Me), 3.57 (s, 3H, C3-CO₂Me), 3.08 (d, J = 6.3 Hz, 1H, C6-OH), 3.03 (d, J = 6.3 Hz, 1H, C7-OH), 1.72 (s, 3H, C1-Me); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 169.1, 166.5, 166.4, 134.5, 129.1, 128.7, 128.6, 109.0, 92.4, 74.6, 73.9, 71.0, 68.7, 52.8, 52.5, 19.3; HR-MS ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_{11}\text{Na}$ [(M + Na)⁺]): ber.: 449.1060; gef.: 449.1065.



und 15b in guter Ausbeute. Aus einem ROESY-NMR-Experiment (CDCl_3 , 298 K, Mischzeit 400 ms) mit 15b folgt wegen der starken NOEs zwischen C1-CH₃ und H₆, zwischen H₆ und H₇

sowie zwischen C7-OH und C(CH₃)₂ die Konfiguration (1*R*,7*S*); die (1*R*,7*R*)-Konfiguration von 15a wurde ähnlich bestimmt. Die Lactole 15a und 15b weisen das gesamte, vollständig oxygenierte Kohlenstoffatomgerüst der Saragossasäuren/Squalestatine auf. Die Umlagerung zu den Bicyclen 16a bzw. 16b (in mehreren Schritten durch Methanolyse des Lactols, des Lactons, des Acetonids, des Benzylesters an C3 und durch Acetalisierung) konnte leicht in einem Schritt durch Erwärmen mit 2proz. HCl in MeOH erreicht werden^[14]. Die (6*R*,7*S*)-Konfiguration von 16b wurde durch die Kopplungskonstante $J(\text{H}_6, \text{H}_7)$ = 6.3 Hz^[15] und durch NOE-Befunde^[16] bestätigt. Analog wurde die (6*R*,7*R*)-Konfiguration von 16a durch eine kleine Kopplungskonstante $J(\text{H}_6, \text{H}_7)$ = 2.3 Hz^[1,21] und NOE-Befunde abgesichert. Die Methylester in 16a wurden mit Lithiumhydroxid unter Bildung der Disäure 17a in $>90\%$ Ausbeute selektiv hydrolysiert. Schließlich wurde der Benzylester in 17a hydrogenolytisch unter Bildung der Trisäure 18a in nahezu quantitativer Ausbeute gespalten. Durch eine ähnliche Reaktionsfolge wurde der Triester 16b über die Disäure 17b in die epimere Trisäure 18b überführt.

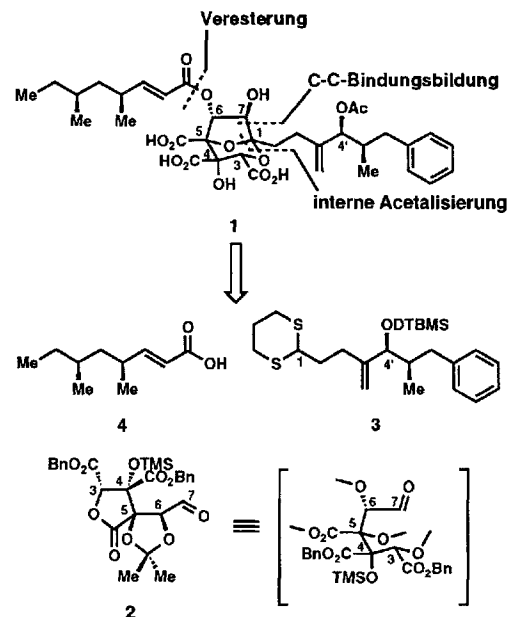
Diese Reaktionen öffnen einen flexiblen, effizienten und enantioselektiven Zugang zum vollständig oxygenierten Gerüst der Saragossasäuren/Squalestatine und ebnen den Weg für eine Totalsynthese dieser neuen Naturstoffe.

Eingegangen am 3. August 1994 [Z7210]

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] a) H. Abdel-Rahman, J. P. Adams, A. L. Boyes, M. J. Kelly, D. J. Mansfield, P. A. Procopiou, S. M. Roberts, D. H. Snee, N. S. Watson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1839; b) H. Abdel-Rahman, J. P. Adams, A. L. Boyes, M. J. Kelly, D. J. Mansfield, P. A. Procopiou, S. M. Roberts, D. H. Snee, P. J. Sidebottom, V. Sik, N. S. Watson, *ibid.* **1993**, 1841; c) H. Abdel-Rahman, J. P. Adams, A. L. Boyes, M. J. Kelly, R. B. Lamont, D. J. Mansfield, P. A. Procopiou, S. M. Roberts, D. H. Snee, N. S. Watson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1259; d) V. K. Aggarwal, M. F. Wang, A. Zaporucha, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 87; e) M. K. Gurjar, S. K. Das, U. K. Saha, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2241; f) L. M. McVinish, M. A. Rizzacasa, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 923; g) L. J. Brzezinski, D. D. Levy, J. W. Leahy, *207th National Meeting of the American Chemical Society*, San Diego, **1994**, ORGN 368; h) S. Caron, C. H. Heathcock, *208th National Meeting of the American Chemical Society*, Washington DC, **1994**, ORGN 299.
- [4] K. C. Nicolaou, E. W. Yue, Y. Naniwa, F. De Riccardis, A. Nadin, J. E. Leresche, S. La Greca, Z. Yang, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2306; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, Nr. 21.
- [5] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z. M. Wang, D. Xu, X. L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768.
- [6] J. K. Stille, B. L. Groh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813.
- [7] Aus 2-Butin-1,4-diol durch die folgende Reaktionsfolge hergestellt: a) NaH (2.5 Äquiv.), PMBCl (2.5 Äquiv.), $n\text{Bu}_4\text{NI}$ (0.04 Äquiv.), DMF, 25°C , 8 h, 94%; b) Bu_3SnH (1.1 Äquiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.015 Äquiv.), THF, 25°C , 17 h, 94%.
- [8] Durch Wittig-Reaktion aus 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethoxyethanal und $[\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2]^+ \text{OAc}^-$ hergestellt (Benzol, 25°C , 24 h, 78%; das *Z/E*-Verhältnis beträgt laut 300 MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum 30/1).
- [9] Der Enantiomerenüberschuß nach der Dihydroxylierung wurde durch ^{19}F - und $^1\text{H-NMR}$ -Analyse der Mosher-Ester des Allylalkohols 10 zu ca. 78% bestimmt (J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543).
- [10] 12a (Schmp. 146–147 $^\circ\text{C}$, Heptan/Ethylacetat) wurde aus 12 durch die folgende Reaktionsfolge hergestellt: 1) (–)-Camphorsäurechlorid (3 Äquiv.), Pyridin, DMAP (0.1 Äquiv.), 25°C , 6 h, 73%; 2) TBAF (1.2 Äquiv.), AcOH (2.0 Äquiv.), THF, 0°C , 1 h, 84%; 3) 3,5-Dinitrobenzoylchlorid (3.0 Äquiv.), Pyridin, DMAP (0.1 Äquiv.), 25°C , 1 h, 75%. Das Gemisch der Diastereomere wurde umkristallisiert, bis ausschließlich das Hauptdiastereomer festgestellt werden konnte (500 MHz- $^1\text{H-NMR}$). Kristalle wurden durch langsames Ver-

dampfen einer heißen Lösung in Heptan/Ethylacetat gezüchtet. Die vollständigen Angaben werden an anderer Stelle veröffentlicht.

- [11] 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.
- [12] a) D. Seebach, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231. b) Neuere Übersicht über die Verwendung von 1,3-Dithianen in der Synthese: P. C. Bulman Page, M. B. van Niel, J. C. Prodger, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7643.
- [13] Diese Reaktion verläuft noch nicht reproduzierbar, da bisweilen unterschiedliche Mengen an Produkten durch den Angriff auf die Estergruppe an C3 gebildet werden.
- [14] Diese Reaktionsbedingungen wurden durch die erfolgreiche Umlagerung einer Verbindung mit einer ähnlichen Anordnung von funktionellen Gruppen nahegelegt: E. Campbell, B. J. Newhouse, J. Bordner, E. F. Kleinman, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7437.
- [15] Bei einem (6*R*,7*S*)-konfigurierten Gerüst wurde $J(H_6, H_7) = 6.5$ Hz (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), bei einem (6*S*,7*R*)-konfigurierten $J(H_6, H_7) = 9.5$ Hz (Lit. [3b]) und beim (6*R*,7*R*)-konfigurierten einer natürlich vorkommenden Verbindung $J(H_6, H_7) = 2$ Hz (Lit. [2b]) gemessen.
- [16] Ein ROESY-NMR-Experiment ($CDCl_3$, 298 K, Mischzeit 400 ms) lieferte die Zuordnung sämtlicher Protonensignale. Große reziproke NOEs wurden zwischen H3, H7 und H8 gemessen. In einem eindimensionalen NOE-Differenzspektrum ($CDCl_3$, 298 K) wurde der NOE zwischen H3 und H7 zu 8% und der zwischen H3 und H6 zu 6% bestimmt.



Schema 1. Retrosynthese von Saragossasäure A/Squalestatin S1 1.

Totalsynthese von Saragossasäure A/Squalestatin S1**

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

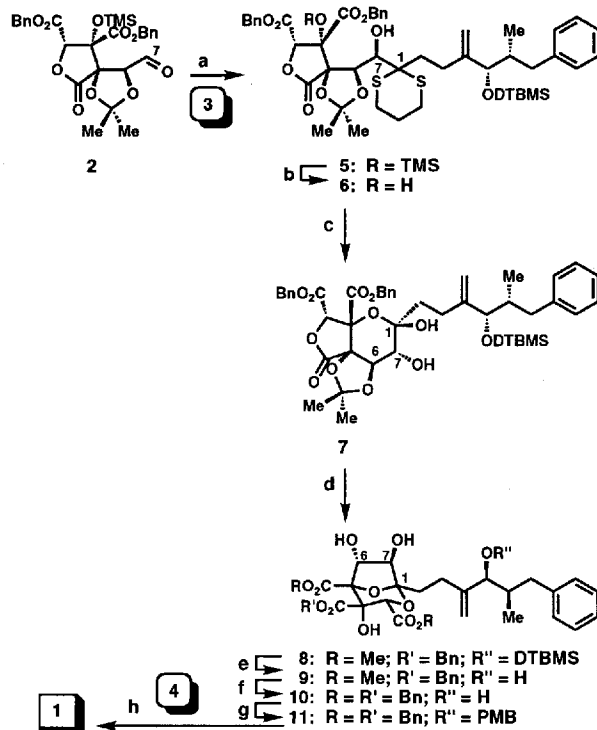
In den beiden vorhergehenden Zuschriften^[1, 2] haben wir unsere Modellstudien im Hinblick auf die Totalsynthese von Saragossasäure A/Squalestatin S1 1 beschrieben. Hier möchten wir über die erste Totalsynthese dieser Verbindung in ihrer natürlich vorkommenden enantiomeren Form nach einer konvergenten und flexiblen Strategie berichten, die auf alle Verbindungen dieser Klasse anwendbar sein sollte.

Gemäß unserer Retrosynthese von 1 (Schema 1) werden die Baueinheiten 2–4 benötigt. Auf die Richtigkeit unserer Retrosynthese und auf die Anwendbarkeit der beschriebenen Umlagerung zum Saragossasäure-Gerüst^[2] aufbauend gelang uns die in Schema 2 zusammengefaßte Totalsynthese.

Die Reaktion zwischen dem Aldehyd 2^[2] und dem Lithiumderivat des Dithians 3, das analog zur Reaktionsfolge in Lit.^[1] hergestellt wurde, lieferte Verbindung 5 (Tabelle 1) und dessen unter den Reaktionsbedingungen desilyliertes C7-Epimer (75% Gesamtausbeute, Verhältnis etwa 1:1). Produkt 5 wurde durch Flash-Säulenchromatographie abgetrennt. Anschließend wurden nacheinander die Trimethylsilyl- und die Dithianschutzgruppe nach Standardmethoden entfernt, wodurch das Lactol 7 über das Intermediat 6 erhalten wurde (80% Gesamtausbeute).

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, A. Nadin, J. E. Leresche, E. W. Yue, S. La Greca
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

[**] Wir danken Dr. Kenneth E. Wilson für eine großzügige Saragossasäure-A-Spende. Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health, den Firmen Glaxo (E. W. Y.), Merck, Sharp und Dohme und Pfizer Inc. sowie vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (J. E. L.) unterstützt. Wir danken Dr. Dec H. Huang und Dr. Gary Siuzdak vom Scripps Research Institute für NMR-spektroskopische bzw. massenspektrometrische Messungen.



Schema 2. Reagentien und Bedingungen. a) 3 (1.5 Äquiv.), *n*BuLi, THF, -30°C , 1.5 h, dann 2, THF, -78°C , 5 min, 75%; b) 2% HCl in MeOH/ CH_2Cl_2 (1/1), 25°C , 5 min, 100%; c) $Hg(OAc)_2$ (1.2 Äquiv.), $CaCO_3$ (1.3 Äquiv.), THF/ H_2O (5/1), 25°C , 2 h, 83%; d) 1.8% HCl in MeOH, 78°C , 21 h, 50%; e) 49proz. wäbriges $HF/MeNO_2$ (1/10), 0°C , 24 h, 30%; f) $LiOH \cdot H_2O$ (10 Äquiv.), THF/ H_2O (2/1), 25°C , 1 h, dann *O*-Benzyl-*N,N'*-dicyclohexylisoharnstoff (4.5 Äquiv.), THF, 55°C , 1.5 h, 74%; g) CSA (0.1 Äquiv.), $Cl_3CC(OPMB)=NH$ (1.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 25°C , 45 min, 11 (21%), 10 (37%); h) siehe Lit. [1]. Bn = Benzyl, CSA = ($\pm$)-10-Camphersulfonsäure, DTBMS = Di-*tert*-butylmethylsilyl, PMB = *para*-Methoxybenzyl, TMS = Trimethylsilyl. Alle neuen Verbindungen weisen zufriedenstellende spektroskopische Daten auf (Tabelle 1). Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf spektroskopisch und chromatographisch homogene Substanzen.

Unter den Umlagerungsbedingungen (1.8% HCl in MeOH, 78°C , 21 h)^[2] gab 7 glatt das gewünschte Produkt 8 (Tabelle 1) in 50% Ausbeute. Im Verlauf der Reaktion konnten mehrere