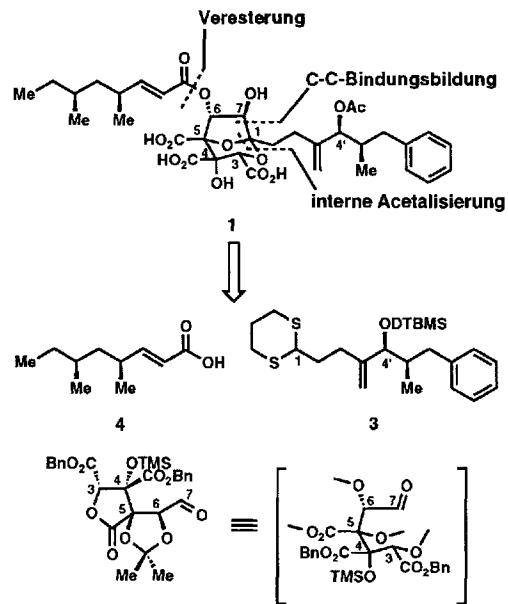


- dampfen einer heißen Lösung in Heptan/Ethylacetat gezüchtet. Die vollständigen Angaben werden an anderer Stelle veröffentlicht.
- [11] a) D. B. Hess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155; b) *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277; c) R. E. Ireland, L. Liu, *J. Org. Chem.* **1993**, *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. Prodrige, *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 H_3 , H_7 und H_8 gemessen. In einem eindimensionalen NOE-Differenzspektrum (CDCl_3 , 298 K) wurde der NOE zwischen H_3 und H_7 zu 8% und der zwischen H_3 und H_6 zu 6% bestimmt.



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

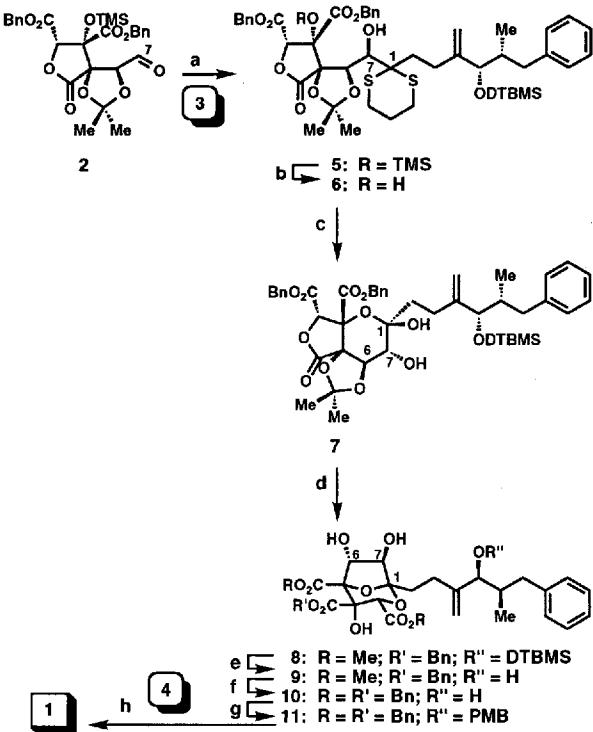
Totalsynthese von Saragossasäure A/Squalestatin S1**

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.^[11] 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).



Schema 2. Reagenzien und Bedingungen. a) 3 (1.5 Äquiv.), $n\text{BuLi}$, THF, -30°C , 1.5 h, dann 2, THF, -78°C , 5 min, 75%; b) 2% HCl in $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1/1), 25°C , 5 min, 100%; c) $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ (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. wäßriges HF/ MeNO_2 (1/10), 0°C , 24 h, 30%; f) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (10 Äquiv.), THF/ H_2O (2/1), 25°C , 1 h, dann *O*-Benzyl-*N,N'*-dicyclohexylsophorostoff (4.5 Äquiv.), THF, 55°C , 1.5 h, 74% (2 Stufen); g) CSA (0.1 Äquiv.), $\text{Cl}_3\text{CC}(\text{OPMB})=\text{NH}$ (1.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 25°C , 45 min, 11 (21%), 10 (37%); h) siehe Lit. [1]. Bn = Benzyl, CSA = (+)-10-Camphorsulfonsäure, DTBMS = Di-*tert*-butylmethoxysilyl, 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

[*] 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 and 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.

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Daten der Verbindungen 5, 8 und 10.

5: $[\alpha]_D^{22} = +30.9$ ($c = 0.89$ in CHCl_3); $R_f = 0.37$ (Kieselgel, Ethylacetat/Petrolether 1/4); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3396, 2931, 2856, 1799, 1752, 1456, 1374, 1253, 1069 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.36–7.16 (m, 15 H, arom. H), 5.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, CHOH), 5.49 (s, 1 H, CHCO_2Bn), 5.24 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H, OCHHPh), 5.22 (s, 2 H, OCH_2Ph), 5.14 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H, OCHHPh), 5.08 (br. s, 1 H, C = CHH), 5.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, CHCHOH), 4.96 (br. s, 1 H, OH), 4.88 (br. s, 1 H, C = CHH), 4.14 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, $\text{CHC} = \text{CH}_2$), 3.18–3.10 (m, 1 H, CH_2), 3.02–2.96 (m, 1 H, CH_2), 2.84 (dd, $J = 13.0, 3.4$ Hz, 1 H, CH_2), 2.64–2.61 (m, 2 H, CH_2), 2.53–2.17 (m, 4 H, CH_2), 2.06–2.02 (m, 1 H, CH_2), 1.91–1.87 (m, 3 H, CH_2 und CHMe), 1.40 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.24 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.05 (s, 9 H, $t\text{Bu}$), 0.98 (s, 9 H, $t\text{Bu}$), 0.78 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, MeCH), 0.26 (s, 9 H, SiMe_3), 0.07 (s, 3 H, SiMe); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 171.7, 168.8, 165.9, 149.9, 141.6, 134.5, 134.1, 129.1, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 128.0, 125.5, 111.0, 110.7, 84.8, 81.7, 81.5, 80.3, 79.5, 71.1, 68.4, 67.6, 58.7, 40.1, 40.0, 28.2, 27.9, 26.3, 26.2, 25.5, 24.9, 23.6, 21.0, 13.9, 2.3, –7.7; HR-MS ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{Si}_2\text{O}_{11}\text{Cs}^+[(M + Cs)^+]$): ber.: 1167.3578; gef.: 1167.3502.

8: $[\alpha]_D^{22} = -6.9$ ($c = 0.29$ in CHCl_3); $R_f = 0.42$ (Kieselgel, Ether); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3449, 2931, 2856, 1747, 1455, 1253, 1118, 1081 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.46–7.15 (m, 10 H, arom. H), 5.38 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, PhCHHO), 5.29 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, PhCHHO), 5.19 (s, 1 H, CHCO_2CH_3), 5.15 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, H6), 5.11 (s, 1 H, C = CHH), 4.96 (s, 1 H, C = CHH), 4.18 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, H7), 4.15 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H, H4'), 3.71 (s, 3 H, CO_2Me), 3.58 (s, 3 H, CO_2Me), 2.83 (dd, $J = 14.0, 4.0$ Hz, 1 H, CH_2), 2.51–2.42 (m, 1 H, CH_2), 2.30–2.19 (m, 3 H, CH_2), 2.15–2.10 (m, 1 H, CH_2), 1.93–1.87 (m, 1 H, CHMe), 1.04 (s, 9 H, $t\text{Bu}$), 0.96 (s, 9 H, $t\text{Bu}$), 0.79 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, Me), 0.07 (s, 3 H, SiMe); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 169.0, 166.8, 148.8, 141.5, 134.6, 129.0, 128.9, 128.6, 128.5, 128.0, 125.5, 111.1, 105.8, 91.4, 82.4, 81.2, 78.6, 75.3, 74.5, 68.6, 52.9, 52.3, 40.0, 39.8, 33.4, 28.1, 27.8, 24.0, 21.0, 20.9, 14.1, –7.8; HR-MS ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{SiO}_{12}\text{Cs}^+[(M + Cs)^+]$): ber.: 903.2752; gef.: 903.2775.

10: $[\alpha]_D^{22} = -8.8$ ($c = 0.80$ in CHCl_3); $R_f = 0.43$ (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 1/3); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3477, 3063, 3031, 2961, 2931, 2854, 1747, 1632, 1556, 1497, 1454, 1384, 1352, 1276, 1187, 1155, 1122, 1028 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.29–7.09 (m, 20 H, arom. H), 5.23 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H, PhCHO), 5.18 (s, 1 H, CHCO_2CH_3), 5.10 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H, PhCHO), 5.06 (br. s, 1 H, C = CHH), 5.05 (1 H, d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, H6), 5.02 (br. s, 1 H, C = CHH), 4.95 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H, PhCHO), 4.92 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H, PhCHO), 4.72 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H, PhCHO), 4.68 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H, PhCHO), 4.13 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, H7), 3.95 (brd, $J = 6.5$ Hz, 1 H, H4'), 3.93 (br. s, 1 H, OH), 2.70 (dd, $J = 13.5, 4.9$ Hz, 1 H, CH_2), 2.51–2.45 (m, 1 H, CH_2), 2.32–2.27 (m, 1 H, CH_2), 2.24 (dd, $J = 13.5, 9.7$ Hz, 1 H, CH_2), 2.15–2.11 (m, 2 H, CH_2), 1.90–1.88 (m, 1 H, CHMe), 0.82 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, Me); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 168.6, 166.5, 166.0, 150.5, 141.0, 134.6, 129.2, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 125.7, 112.6, 106.1, 91.3, 83.0, 78.8, 78.6, 75.3, 74.8, 68.1, 67.9, 67.7, 39.9, 38.2, 33.5, 25.4, 14.2; HR-MS ($\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{O}_{12}\text{Cs}^+[(M + Cs)^+]$): ber.: 899.2044; gef.: 899.2065.

neue Verbindungen dünnenschichtchromatographisch unterschieden werden, die langsam zu **8**, dem thermodynamisch offenbar stabilsten Gerüst dieser zentralen Region des Moleküls, reagieren. Es sollte angemerkt werden, daß zunächst zwei andere Gruppen, *para*-Methoxybenzyl (PMB) und *tert*-Butyldiphenylsilyl (TBDPS), als Schutzgruppen für die allylische Hydroxyfunktion verwendet wurden. Diese wurden anders als die zwar bekannte^[3], doch sehr selten eingesetzte Di-*tert*-butylmethylsilyl(DTBMS)-Gruppe unter den angegebenen Umlagerungsbedingungen angegriffen: Der allylische PMB-Ether wurde bereits bei Raumtemperatur durch Methanol substituiert und die TBDPS-Gruppe unter Bildung von Spiroacetalen^[4] hydrolysiert.

Die Desilylierung von **8** gab das Tetraol **9** in 30 % Ausbeute (49proz. wäßrige HF/Nitromethan (1/10), 0 °C, 1 d)^[5, 6]. Die selektive alkalische Hydrolyse der beiden Methylester in **9** und die Veresterung mit *O*-Benzyl-*N,N'*-dicyclohexylsopharnstoff^[7] (4.5 Äquiv., THF, 55 °C) lieferten den Tribenzylester **10** (Tabelle 1) in 74 % Gesamtausbeute.

Selektives Schützen der allylischen Hydroxyfunktion in **10** als PMB-Ether mit einem Äquivalent *para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat und einer katalytischen Menge an (\pm)-10-Campher-sulfonsäure gab Verbindung **11**, die identisch war mit einer authentischen, durch Abbau des Naturstoffs erhaltenen Probe (^1H - und $^{13}\text{C-NMR}$, IR, DC, $[\alpha]_D$). Verbindung **11** wurde durch die folgende Sequenz^[1] in Saragossasäure A **1** überführt: a) Veresterung der Hydroxygruppe an C6 mit (*E*)-(4S,6S)-4,6-Dimethyl-2-octensäure **4**, b) Silylierung der Hydroxygruppe an C7 mit Triethylsilyltrifluormethansulfonat (TESOTf), c) Austausch der PMB- gegen eine Acetatgruppe mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ) und Essigsäureanhydrid, d) Desilylierung mit Fluorid und Debenzylierung der Estergruppen durch Transfer-Hydrogenolyse. Die synthetisierte Substanz war gemäß der üblichen Kriterien (^1H - und $^{13}\text{C-NMR}$, IR, MS, DC, HPLC, $[\alpha]_D$) identisch mit einer authentischen Probe.

Durch die beschriebene Reaktionsfolge wird der Nutzen der asymmetrischen Dihydroxylierung^[2, 8] und mehrerer substratkontrollierter Reaktionen für die Synthese komplexer Moleküle sowie die Stärke der neuen kaskadenartigen Umlagerung für die Synthese der Saragossasäuren/Squalenostatine hervorgehoben. Wegen der Konvergenz und der Flexibilität der hier erschlossenen Route zu Saragossasäure A/Squalenostatin S1 **1** sollten nun alle Verbindungen dieser Naturstoffklasse und auch maßgeschneiderte Analoga durch Totalsynthesen zugänglich sein.

Eingegangen am 23. September 1994 [Z 7348]

- [1] 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.
- [2] K. C. Nicolaou, A. Nadin, J. E. Leresche, S. La Greca, T. Tsuri, E. W. Yue, Z. Yang, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2309; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, Nr. 21.
- [3] a) R. S. Bhide, B. S. Levison, R. B. Sharma, S. Ghosh, R. G. Salomon, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 671; b) T. J. Barton, C. R. Tully, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3649.
- [4] Dieses Experiment wurde mit dem (7S)-Stereoisomer durchgeführt. Die Strukturen der gebildeten Spiroacetale werden zur Zeit untersucht.
- [5] a) R. F. Newton, D. P. Reynolds, M. A. W. Finch, D. R. Kelly, S. M. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3981; b) R. F. Newton, D. P. Reynolds, C. F. Webb, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 2055; c) Y. Ogawa, M. Nunomoto, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1625.
- [6] Als Nebenprodukte wurde unter anderem der 4'-epimere Alkohol und zwei umgelagerte, primäre Alkohole erhalten. Unter anderen Desilylierungsbedingungen trat entweder keine Reaktion ein oder aber die Ester wurden hydrolysiert, der gebildete Allylalkohol umgelagert oder **8** vollständig zerstzt.
- [7] L. J. Matthias, *Synthesis* **1979**, *11*, 561.
- [8] 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.