

Zentrums im Sinne einer Nichtverbrückung geklärt. Als Hypothesen bieten die Strukturen in Schema 2 und 3 jedoch ein ideales Feld für die Modellierung der Zusammensetzung, Spektroskopie und Funktion der Cu_A -Zentren in Proteinen.

Stichworte: Cytochrome-c-Oxidase · EXAFS-Spektroskopie · Metalloproteine · N_2O -Reduktase

- [1] a) W. Kaim, B. Schwederski, *Bioanorganische Chemie*, Teubner, Stuttgart **1992** (engl. *Bioinorganic Chemistry*, Wiley, Chichester, **1994**); b) J. A. Cowan, *Inorganic Biochemistry*, VCH, New York, **1993**.
 [2] K. A. Magnus, H. Ton-That, J. E. Carpenter, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 727.
 [3] N. J. Blackburn, M. E. Barr, W. H. Woodruff, J. van der Oost, S. de Vries, *Biochemistry* **1994**, *33*, 10401.
 [4] a) B. Kadenbach, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 273; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 275; b) G. Buse, *Naturwiss. Rundsch.* **1986**, *39*, 518.
 [5] a) D. Voet, J. G. Voet, *Biochemie*, VCH, Weinheim, **1992**, S. 544; b) A. L. Lehninger, D. L. Nelson, M. M. Cox, *Prinzipien der Biochemie*, 2. Aufl., Spek-

- trum, Heidelberg, **1994**, S. 639; c) L. Stryer, *Biochemie*, Spektrum, Heidelberg, **1990**, S. 422.
 [6] T. H. Stevens, C. T. Martin, H. Wang, G. W. Brudvig, C. P. Scholes, S. I. Chan, *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 12106.
 [7] G. C. M. Steffens, R. Bielwald, G. Buse, *Eur. J. Biochem.* **1987**, *164*, 295.
 [8] H. Jin, H. Thomann, C. L. Coyle, W. G. Zumft, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4262.
 [9] a) P. M. H. Kroneck, W. E. Antholine, D. H. W. Kastrau, G. Buse, G. C. M. Steffens, W. G. Zumft, *FEBS Lett.* **1990**, *268*, 274; b) W. E. Antholine, D. H. W. Kastrau, G. C. M. Steffens, G. Buse, W. G. Zumft, P. M. H. Kroneck, *Eur. J. Biochem.* **1992**, *209*, 875.
 [10] W. Kaim, M. Moscherosch, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1991**, *87*, 3185.
 [11] a) S. J. Lippard, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 353; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 344; b) K. Wieghardt, *ibid.* **1989**, *101*, 1179 bzw. **1989**, *28*, 1153.
 [12] P. Lappalainen, M. Saraste, *Biochim. Biophys. Acta* **1994**, *1187*, 222.
 [13] a) R. K. Chadha, R. Kumar, D. G. Tuck, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1336; b) A. Stange, W. Kaim, *Z. Naturforsch. B* **1995**, *50*, 115.
 [14] Übersicht zur Problematik von $d^{10} \cdots d^{10}$ -Wechselwirkungen in Mehrkernkomplexen der Münzmetalle: J. Strähle in *Unkonventionelle Wechselwirkungen in der Chemie metallischer Elemente* (Hrsg.: B. Krebs), VCH, Weinheim, **1992**, S. 357.

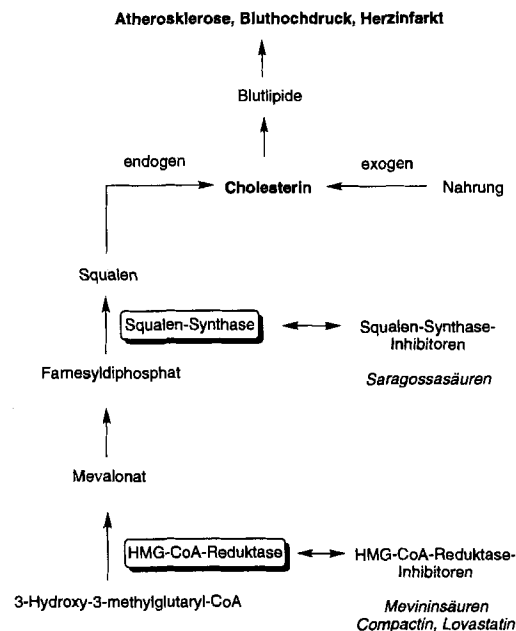
Saragossasäure-Totalsynthesen

Ulrich Koert*

Wem ist heute nicht bekannt, welche negativen gesundheitlichen Auswirkungen ein zu hoher Cholesterinspiegel im Blut hat? Atherosklerose, Bluthochdruck und Herzinfarkt können die Folge dieser Stoffwechselstörung sein (Schema 1)^[1]. Der Cholesterinspiegel wird zum einen exogen über die Nahrung beeinflusst, zum anderen baut der Körper endogen Cholesterin auf. Der Biosyntheseweg von Cholesterin beginnt mit einer Verzweigung des Citronensäurezyklus. Ausgehend von 3-Hydroxy-3-methylglutaryl(HMG)-CoA entsteht über Mevalonat Farnesyldiphosphat. Die Kupplung von zwei Molekülen Farnesyldiphosphat liefert Squalen, das dann in Cholesterin umgewandelt wird.

Gelänge es, diese endogene Produktion von Cholesterin zu verringern, hätte das einen bedeutenden therapeutischen Nutzen. Vor gut 15 Jahren wurde mit der Entdeckung der Mevininsäuren erstmals ein Enzyminhibitor für ein an der Cholesterinbiosynthese beteiligtes Enzym, die HMG-CoA-Reduktase, gefunden. Heute sind Lovastatin, Simvastatin und Pravastatin fester Bestandteil des Arzneimittelschatzes.

Jetzt ist eine kürzlich entdeckte Gruppe von Naturstoffen in den Mittelpunkt des Interesses gerückt, die ein anderes Enzym, die Squalen-Synthase, inhibieren: die Saragossasäuren. 1992 berichteten unabhängig voneinander eine Gruppe von Merck, Sharp and Dohme^[2] und eine von Glaxo^[3] über die Entdeckung einer neuen Gruppe von Naturstoffen mit Squalen-Synthase-inhibierenden Eigenschaften. Die Merck-Gruppe gab den neuen Verbindungen in Anlehnung an die spanische Stadt Saragossa, wo sie erstmals in Pilzkulturen gefunden worden waren,

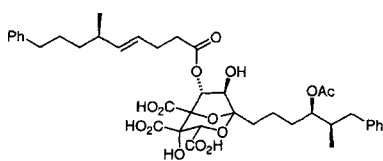


Schema 1. Cholesterin im menschlichen Körper: endogener Aufbau, exogene Zufuhr und pathologische Konsequenzen.

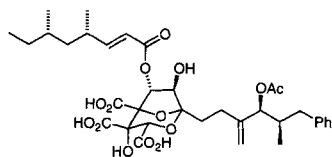
den Namen Saragossasäuren. Die Glaxo-Wissenschaftler nannten die neuen Verbindungen nach ihrer Squalen-Synthase-inhibierenden Wirkung Squalestatine.

Repräsentative Verbindungen dieser neuen Gruppe von Naturstoffen sind Saragossasäure C **1** und Saragossasäure A **2** (= Squalestatin S1). Allen Saragossasäuren gemeinsam ist ein 2,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-Gerüst (Abb. 1a), das aufgrund von drei Carboxygruppen in den Positionen 3, 4 und 5 sowie

[*] Dr. U. Koert
 Fachbereich Chemie der Universität
 Hans-Meerwein-Straße, D-35032 Marburg
 Telefax: Int. + 6421/288917



Saragossasäure C 1

Saragossasäure A 2
(Squalostatins S1)

drei Hydroxygruppen an C4, C6 und C7 außerordentlich polar ist. An C1 befindet sich eine Alkylseitenkette ($\text{CH}_2\text{-C1-SK}$) und an C6-O eine Fettsäureseitenkette (C6-O-SK-CO). Bemerkenswert ist die räumliche Anordnung der drei COOH -Gruppen und der OH-Gruppe an C4. Diese Anordnung

entspricht der eines konformativ eingefrorenen Citronensäuremoleküls (Abb. 1 b). Als Bindungsstelle der Squalen-Synthese für Saragossasäuren könnte demnach eine für Citronensäure in Frage kommen.

Die biologische Aktivität der Saragossasäuren und die Komplexität ihrer Strukturen haben innerhalb kürzester Zeit zahlrei-

che Synthetiker auf den Plan gerufen^[4]. Ende 1994 wurden drei Totalsynthesen publiziert: eine von Carreira et al. (Saragossasäure C)^[5], eine von Nicolaou et al. (Saragossasäure A)^[6] und eine von Evans et al., die in Zusammenarbeit mit Merck, Sharp and Dohme durchgeführt wurde (Saragossasäure C)^[7]. Gegenstand dieses Highlights ist eine vergleichende Betrachtung dieser drei Synthesen.

Schema 2 zeigt die drei Retrosynthesen von Saragossasäuren 3. Alle drei Arbeitsgruppen führen die Acylseitenkette an C6-O zuletzt ein. Als Vorstufe des kompletten Molekülgerüsts 3 erhält man so den Alkohol 4.

Dann trennen sich die Synthesewege. Nicolaou führt das Dioxabicyclo[3.2.1]octan-Gerüst auf das Keton 5 zurück, das sich durch Schnitt zwischen C1 und C7 in die beiden Bausteine 6 und 7 zerlegen läßt. Der Synthesepfad von Evans sieht als Vorstufe des Dioxabicyclo[3.2.1]octans 4 das Keton 8 vor. Der retrosynthetische Schnitt zwischen C1 und dem benachbarten C-Atom der C1-Seitenkette liefert die Bausteine 9 und 10. Diesen beiden Synthesen ist gemeinsam, daß das Dioxabicyclo[3.2.1]octan einschließlich der Carboxyfunktionen aufgebaut wird. Einen anderen Weg schlägt Carreira ein. Danach sollen die drei Carboxyfunktionen erst am fertigen Dioxabicyclo[3.2.1]octan gebildet werden. Verbindung 4 wird so auf das Tetraol 11 zurückgeführt, das aus der acyclischen Vorstufe 12 zugänglich sein sollte. Der Schnitt zwischen C1 und C7 führt zu den Synthesebausteinen 13 und 14. Verglichen mit den Strategien von Nicolaou und Evans hat Carreira so die Chance, rasch das Dioxabicyclo[3.2.1]octan aufzubauen. Der Aufbau der drei Carboxyfunktionen gegen Ende der Synthese sollte dann aber, wie sich zeigte, eine nicht unbeträchtliche Zahl von Stufen kosten. In allen drei Synthesen wird das Dioxabicyclo[3.2.1]octan-Gerüst nach dem Standardverfahren durch Acetalbildung eines 4,6-Dihydroxyketons erhalten. Bei der Beurteilung der Synthesen wird es wichtig sein, mit welcher Effizienz die acyclischen Vorstufen 5, 8 und 12 mit ihren fünf stereogenen Zentren aufgebaut werden können.

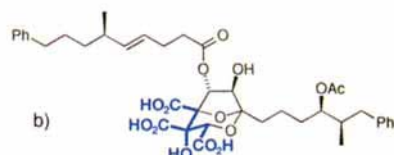
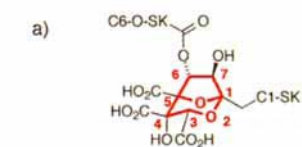
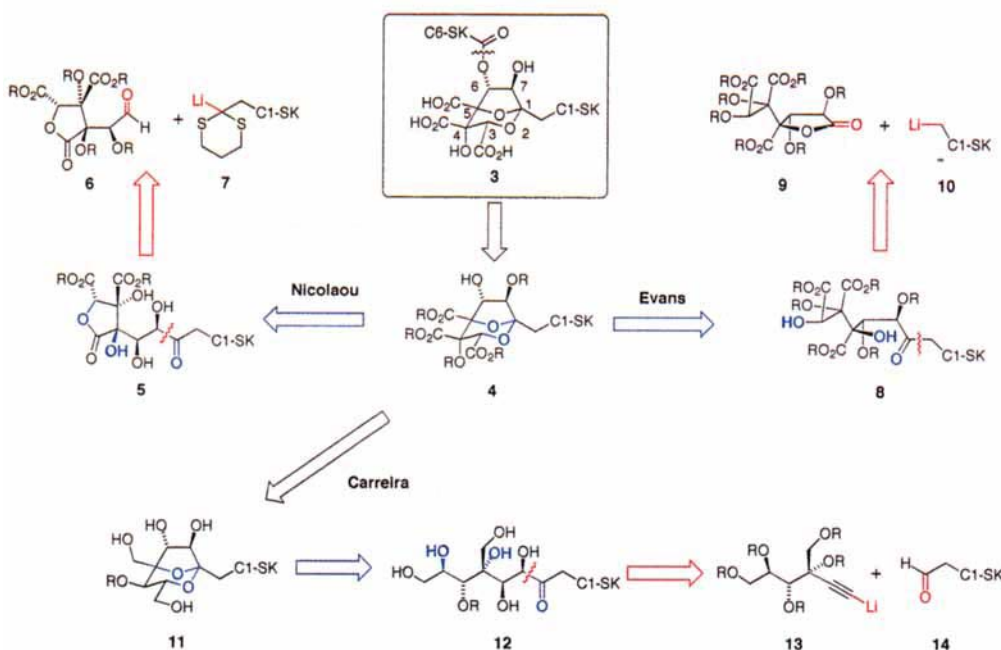
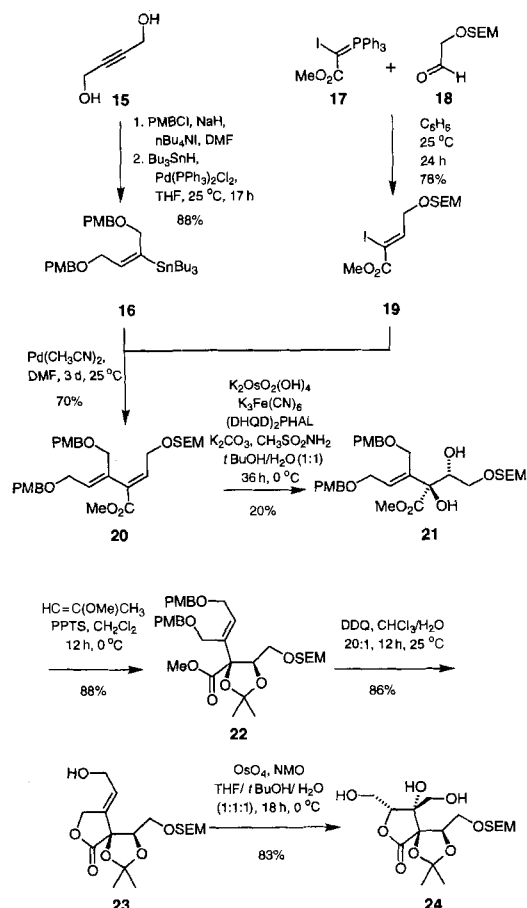


Abb. 1. a) Struktur der Saragossasäuren mit dem 2,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-Gerüst (rot); b) konformativ eingefrorene Citronensäure-Teilstruktur (blau) in Saragossasäure C.



Schema 2. Vergleich der Retrosynthesen von Saragossasäuren nach Nicolaou, Carreira und Evans.

Die Nicolaou-Synthese von Saragossasäure A^[5] ist in Schema 3–7 zusammengefasst. Vier der fünf stereogenen Zentren werden durch zwei stereoselektive Bishydroxylierungen nach Sharpless aufgebaut (Schema 3). Bei der ersten wird das Dien **20**, das

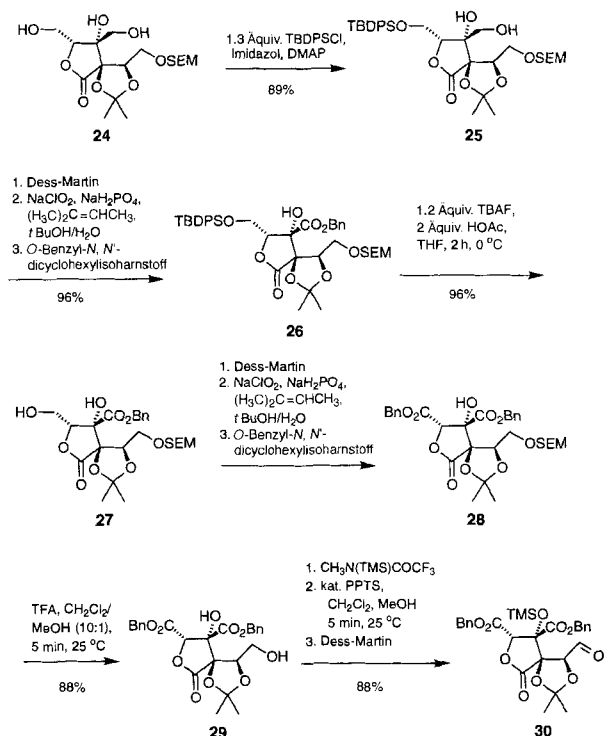


Schema 3. Totalsynthese von Saragossasäure A **2** nach Nicolaou, Teil 1. PMB = *para*-Methoxybenzyl, DMF = Dimethylformamid, SEM = 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl, (DHQD)₂PHAL = Phthalazindylbis(dihydrochinidin), PPTS = Pyridinium-*para*-toluolsulfonat, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon, NMO = *N*-Methylmorpholinnoxid.

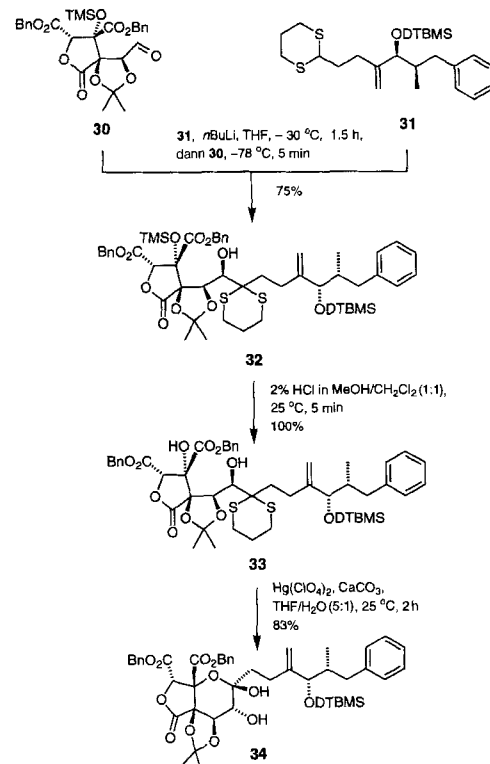
in wenigen Stufen aus den einfachen Bausteinen **15**–**18** synthetisiert wird, enantioselectiv zum Diol **21** umgesetzt (20% Ausbeute, 78% *ee*), bei der zweiten wird das Olefin **23** diastereoselektiv bishydroxyliert, wobei das Produkt sofort zu **24** umlactonisiert wird (83% Ausbeute, nur ein Diastereomer nach Kristallisation).

In den folgenden 12 Stufen (Schema 4) werden die beiden primären Alkoholfunktionen in **24** zu Carboxyfunktionen oxidiert und als Benzylester geschützt. Nach Trimethylsilyl(TMS)-Schutz der OH-Gruppe an C4 gelangt Nicolaou dann zum Aldehyd **30**. Durch Addition der aus dem Dithian **31** hergestellten Lithiumverbindung an **30** wird unter Bildung des Alkohols **32** das noch fehlende fünfte stereogene Zentrum gebildet und die C1-Seitenkette angeknüpft (Schema 5). Diese Addition ist allerdings unselectiv: Die beiden epimeren Alkohole entstehen in 75% Ausbeute im Verhältnis 1:1 und müssen chromatographisch getrennt werden. Durch Abspaltung der Thioacetalfunktion in **33** erhält man das Hemiacetal **34**.

Unter sorgfältig ausgearbeiteten sauren Bedingungen lagert das Lacton-Hemiacetal **34** in das Dioxabicyclo[3.2.1]octan **35**

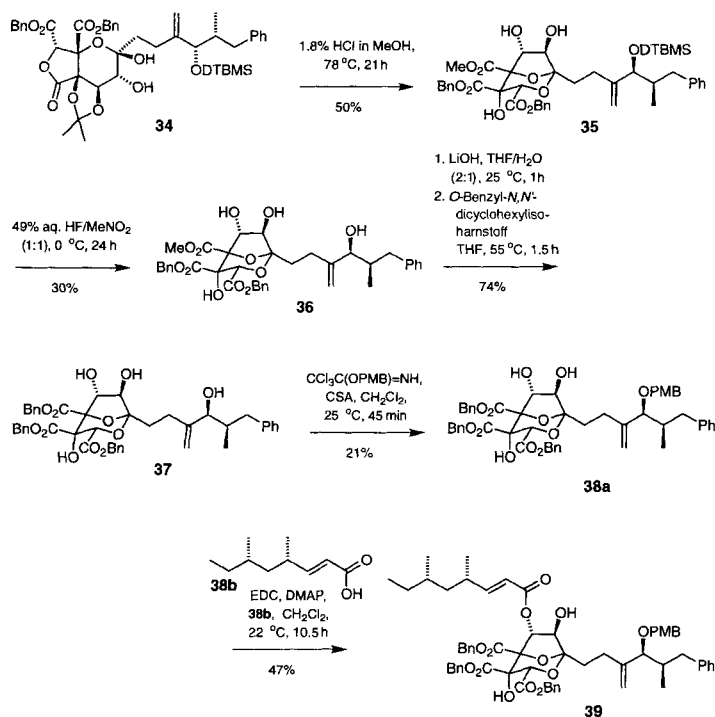


Schema 4. Totalsynthese von Saragossasäure A **2** nach Nicolaou, Teil 2. TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid, TMS = Trimethylsilyl.



Schema 5. Totalsynthese von Saragossasäure A **2** nach Nicolaou, Teil 3. DTBMS = Di-*tert*-butylmethylsilyl.

um (Schema 6). Durch Wechsel der Alkoholschutzgruppe und Austausch des Methylrestes gegen einen Benzylester gelangt man zum Diol **38a**, dessen C6-OH-Funktion mit der Carbonsäure **38b** unter Bildung des Tetraesters **39** verestert wird. Dieser



Schema 6. Totalsynthese von Saragossasäure A **2** nach Nicolaou, Teil 4. CSA = Camphersulfonsäure, EDC = 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid.

enthält bereits das vollständige Gerüst von Saragossasäure A. In dieser Veresterung können die C6- und die C7-OH-Gruppe reagieren. Die von Nicolaou festgestellte Selektivität von 3:2 zugunsten der gewünschten C6-OH-Gruppe ist eher mäßig. Ausgehend von **39** ergeben fünf weitere Schutzgruppenschritte (Schema 7) die Zielverbindung Saragossasäure A **2**.

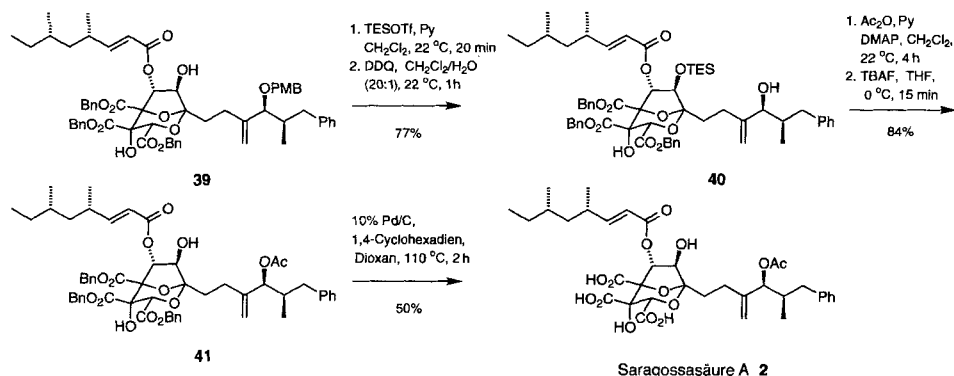
Die Synthese von Saragossasäure C **1** nach Carreira^[6] ist in Schema 8–10 wiedergegeben. Ausgangspunkt dieser Synthese ist *D*-Erythronolacton **42**, eine Verbindung aus dem Chiral Pool^[8]. Ein Aushängeschild der Synthese ist die Umwandlung des Amids **43** in den Alkohol **44** (Schema 8): Die Umsetzung von *Ethoxyvinyl*lithium mit dem Dimethylamid **43** kann auf der Keton-Intermediat-Stufe gestoppt werden. Die Carbonylfunktion wird dann stereoselektiv (20:1) mit der aus TMS–C≡CH hergestellten Organomagnesiumverbindung umgesetzt. Die Vinyl ethergruppe in **44** ist eine latente Esterfunktion: Die Ozonolyse von **44** in Ethanol liefert den Ethylester **45**. Mit einer Standardsequenz gelangt man anschließend über **46** zum terminalen

Acetylen **47**. Durch die Kupplung von **47** mit dem Aldehyd **48** zum Keton **49** wird die C1-Seitenkette angefügt. Die beiden noch fehlenden stereogenen Zentren werden durch Sharpless-Bishydroxylierung des nach Oxidation und Abspaltung der Silylschutzgruppen erhaltenen Olefins **50** erzeugt. Ohne einen chiralen Liganden läßt sich in diesem Bishydroxylierungsschritt keine Stereoselektivität erreichen. Mit einem chiralen Liganden wird das Diol reagenskontrolliert im Verhältnis 64:36 zugunsten des gewünschten Stereoisomers gebildet. Im anschließenden Syntheseschritt wird es unter sauren Bedingungen zum Dioxabicyclo[3.2.1]octan-Acetal **51** cyclisiert.

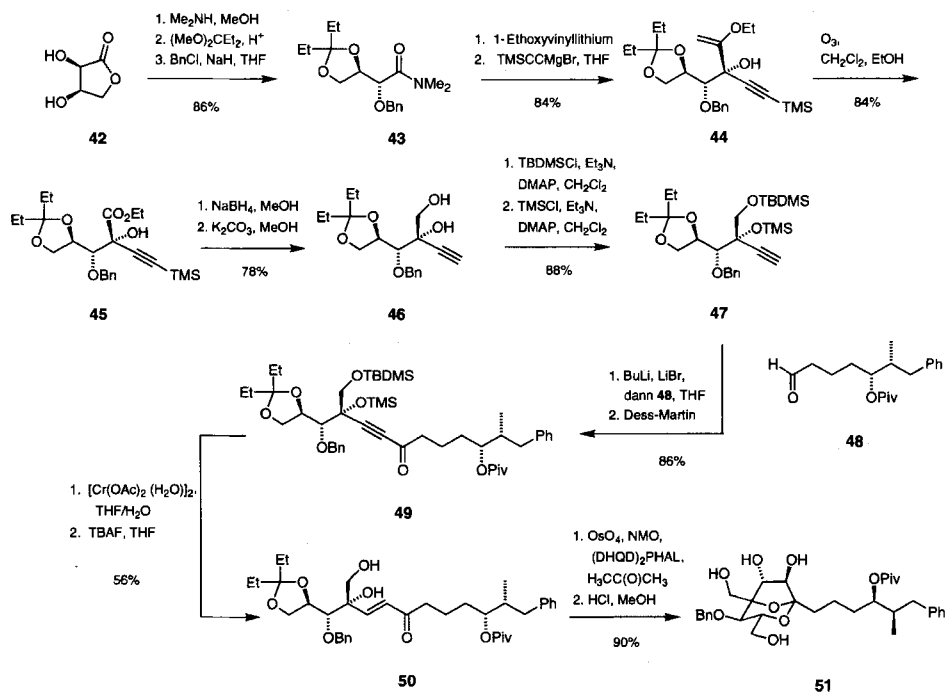
Zum Aufbau des noch fehlenden quartären Zentrums C4 wandelt Carreira die Verbindung **51** in das Keton **53** um (Schema 9). Die Addition von lithiiertem TMS–C≡CH an die Carbonylfunktion von **53** zum Alkohol **54** gelingt mit einer Stereoselektivität von 86:14. Jetzt werden die Pivaloyl- gegen Acetylschutzgruppen ausgetauscht und die Dreifachbindung zur Doppelbindung reduziert. Man erhält die Verbindung **56**.

Nacheinander oxidiert Carreira nun die beiden primären Alkoholgruppen zu Carboxyfunktionen (**56** → **57** → **58**, Schema 10). Die dritte Carboxyfunktion wird durch Ozonolyse und nachfolgender Oxidation des Aldehyds gebildet (**58** → **59**). Jetzt folgt eine bemerkenswert selektive Hydrolyse des Triacetats **59** zum Monoacetat **60** in 92% (!) Ausbeute. Bei der abschließenden Einführung der Acylseitenkette an C6-O steht Carreira vor dem gleichen Problem wie Nicolaou: Wie verestert man selektiv die C6-OH-Gruppe in Gegenwart der freien C7-OH-Gruppe? Carreira kann für das Selektivitätsproblem keine befriedigende Lösung anbieten. Bei der Umsetzung des Diols **60** mit dem Säurechlorid **61** erhält er die regioisomeren Ester im Verhältnis 3:1 zugunsten des unerwünschten Isomers. Die chromatographische Isolierung des gewünschten Minderisomeren gelingt und nach saurer Hydrolyse der *tert*-Butylester wird die Zielverbindung Saragossasäure C **1** erreicht.

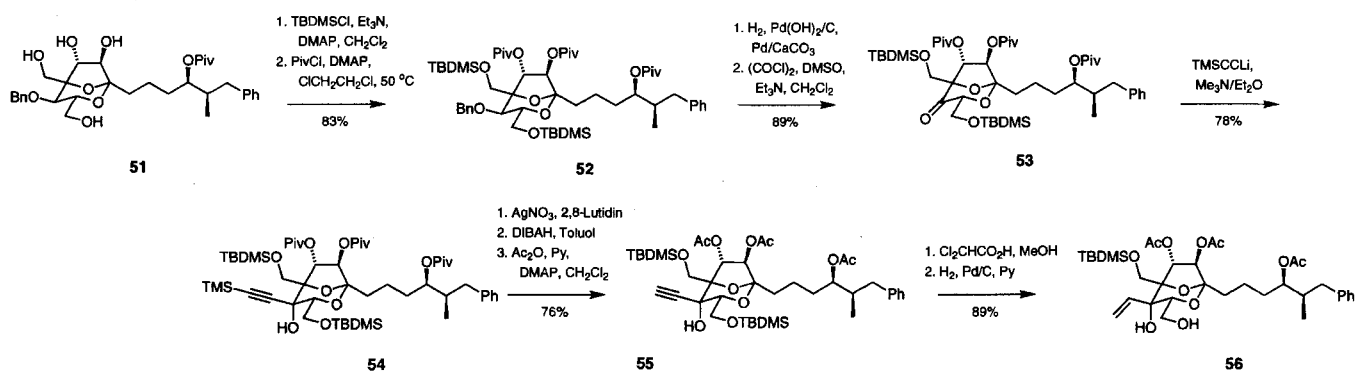
Die Totalsynthese von Saragossasäure C **1** von Evans^[7] ist in Schema 11 und 12 dargestellt. Evans hat in der C3-C4-Teilstruktur von Saragossasäure eine Weinsäureeinheit identifiziert. Dementsprechend beginnt seine Synthese mit einem Weinsäurederivat (Schema 11). Aus Di-*tert*-butyl-*D*-tartrat ist das enantiomerenreine Acetal **61** leicht zugänglich. Dieses wird in das Silylketenacetal **62** überführt, das seinerseits in einer Lewis-Säure-katalysierten Aldoladdition mit dem Aldehyd **66** zum Addukt **67** reagiert. Der Aldehyd **66** wurde mit der von Evans entwickelten Oxazolidinon-Methode stereoselektiv hergestellt (**64** + **65** → **63** → **66**). Die Dess-Martin-Oxidation von **67** liefert das Keton **68**.



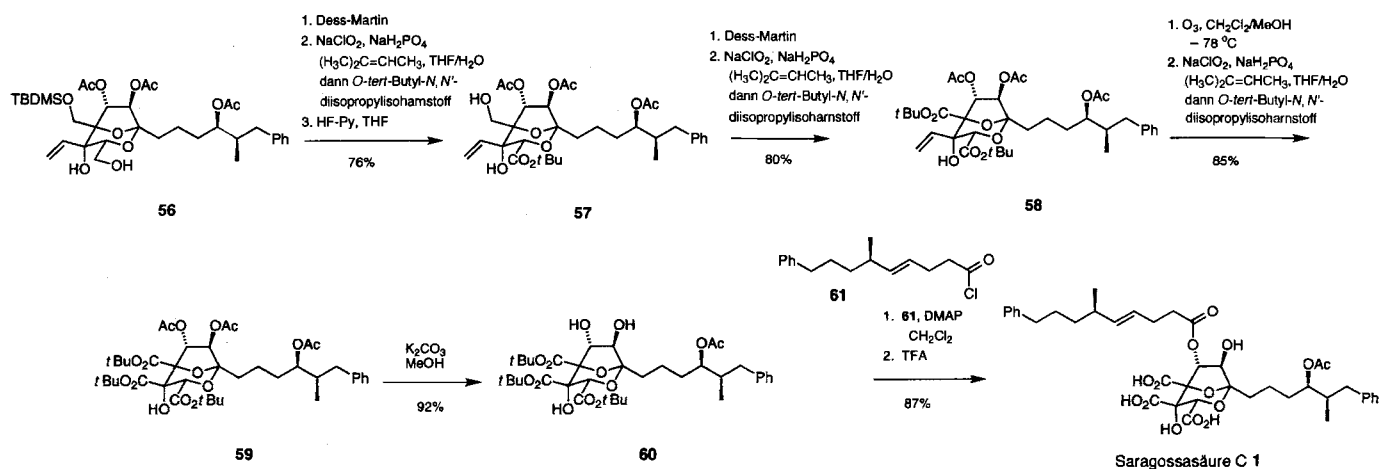
Schema 7. Totalsynthese von Saragossasäure A **2** nach Nicolaou, Teil 5. TES = Triethylsilyl, OTf = Trifluormethansulfonat = Triflat, Py = Pyridin.



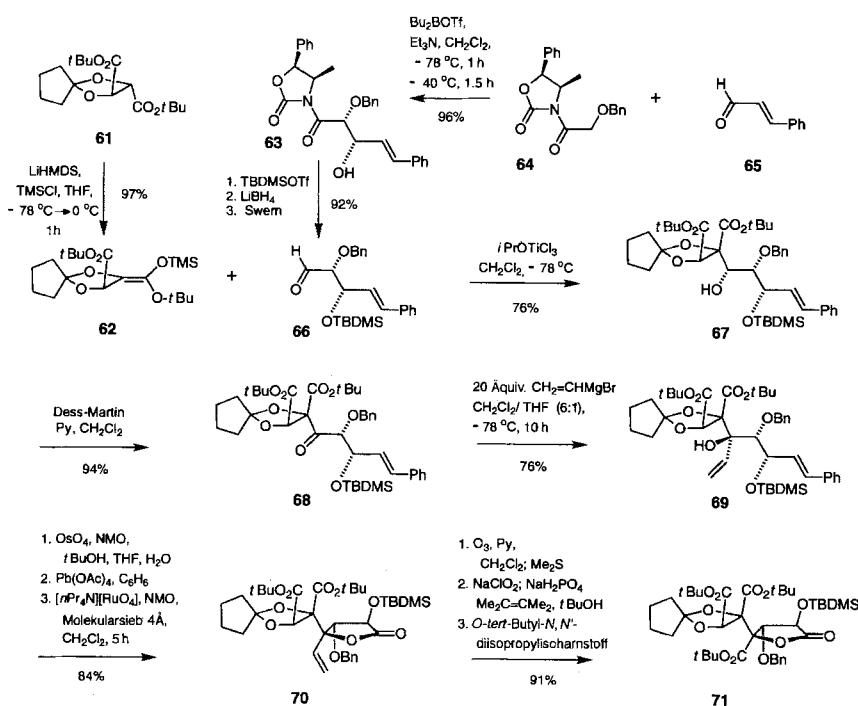
Schema 8. Totalsynthese von Saragossasäure C 1 nach Carreira, Teil 1. TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Bn = PhCH_2 .



Schema 9. Totalsynthese von Saragossasäure C 1 nach Carreira, Teil 2. Piv = Pivaloyl, DMSO = Dimethylsulfoxid, DIBAL = Diisobutylaluminiumhydrid.

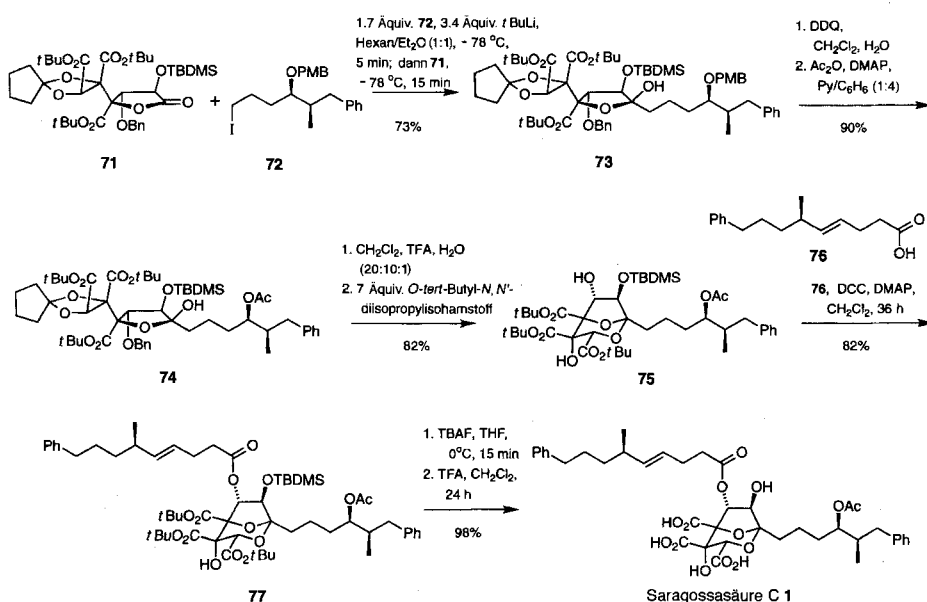


Schema 10. Totalsynthese von Saragossasäure C 1 nach Carreira, Teil 3. TFA = Trifluoressigsäure.



Schema 11. Totalsynthese von Saragossasäure C 1 nach Evans, Teil 1. HMDS = 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazanid.

Durch Addition von Vinylmagnesiumbromid an die Keto-Carbonylfunktion in **68** wird nun das quartäre Zentrum C5 unter Bildung von **69** stereokontrolliert aufgebaut. Der stereochemische Verlauf dieser Addition läßt sich mit einem vom benachbarten Benzylether gesteuerten chelatkontrollierten Übergangszustand erklären. Im folgenden wandelt Evans die Styrylgruppe in **69** oxidativ in einer Carboxyfunktion um und schließt den Butyrolactonring zu **70**. Durch die nachfolgende Sequenz **70** \rightarrow **71** wird die Vinylgruppe in die noch fehlende, dritte Carboxyfunktion des Saragossasäure-Gerüsts überführt.



Schema 12. Totalsynthese von Saragossasäure C 1 nach Evans, Teil 2. DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, TFA = Trifluoressigsäure.

Im weiteren Verlauf der Synthese (Schema 12) fügt Evans die Seitenkette an C1 durch Umsetzung der aus dem Iodid **72** erhältlichen Organolithiumverbindung mit dem Lacton **71** unter Bildung von **73** an. Der Austausch der *para*-Methoxybenzyl (PMB)-Schutzgruppe gegen eine Acetylgruppe liefert das Hemiacetal **74**. Unter sauren Bedingungen gelingt anschließend die Umlagerung des Hemiacetals **74** in das Dioxabicyclo[3.2.1]octan **75**. In weiser Voraussicht ist die C7-OH-Gruppierung schon seit Beginn der Synthese als Silylether geschützt, so daß im nachfolgenden Acylierungsschritt das Problem der Selektivität zwischen C6-OH und C7-OH entfällt. Das Anfügen der Acylseitenkette an C6-O gelingt dann auch problemlos: Die Umsetzung des Alkohols **75** mit der Carbonsäure **76** liefert den gewünschten Ester **77** in 82% Ausbeute. Die Entschützung von **77** zur Zielverbindung Saragossasäure C 1 ist nahezu quantitativ.

Eine Diskussion der Herstellung der C1-Seitenketten und der C6-O-Carbonsäuren, die ebenfalls von den drei Arbeitsgruppen auf unterschiedlichen Wegen bewerkstelligt wurde, liegt außerhalb des Rahmens dieses Highlights. Der interessierte Leser findet hierzu Angaben in der Originalliteratur^[4d, 4e, 5–7].

Alle drei Saragossasäure-Totalsynthesen sind Beispiele für moderne, leistungsfähige Naturstoffsynthesen. Die Vergleiche von Stufenzahlen und Gesamtausbeuten von unterschiedlichen Synthesewegen sind immer schwierig und nur bedingt aussagekräftig. Die längste lineare Sequenz als Maß für die Stufenzahl

beträgt für die vorgestellten Synthesen 33 (Nicolaou), 36 (Carreira) und 21 Stufen (Evans). Die Gesamtausbeuten errechnen sich zu 1 (Nicolaou), 1 (Carreira) und 15% (Evans). Hervorzuheben ist bei der Evans-Synthese der hochselektive Aufbau jedes neuen stereogenen Zentrums. Die Stereo- und Regioselektivitäten einiger Schritte in den Synthesen von Nicolaou und Carreira werden sicher noch verbessert. Den beiden Arbeitsgruppen von Carreira und Nicolaou ist jedoch das Verdienst zuzusprechen, beim Wettlauf um die Totalsynthese von Saragossasäuren als Erste durchs Ziel gegangen zu sein.

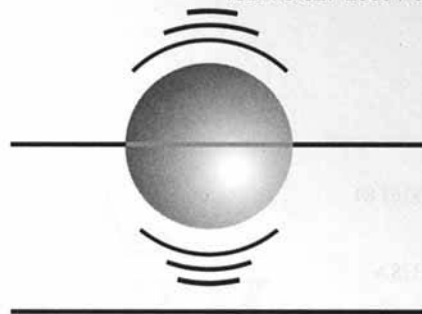
Stichworte: Naturstoffe · Saragossasäuren · Squalostatine · Totalsynthesen

- [1] M. S. Brown, J. L. Goldstein in *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8. Aufl. (Hrsg.: A. Goodman Gilman, T. W. Rall, A. S. Nies, P. Taylor), McGraw-Hill, New York, 1993, S. 874.
- [2] K. E. Wilson, R. M. Burk, T. Biftu, R. G. Ball, K. Hoogsteen, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7151; J. D. Bergstrom, M. M. Kurtz, D. J. Rew, A. M. Amend, J. D. Karkas, R. G. Bosteor, V. S. Bansal, C. Dufresne, F. L. Van Middlesworth, 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, T. Biftu, R. G. Ball, K. Hoogsteen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 80; C. Dufresne, K. E. Wilson, S. B. Singh, D. L. Zink, J. D. Bergstrom, D. Rew, J. D. Polishook, 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] J. M. Dawson, J. E. Farthing, P. S. Marshall, R. F. Middleton, M. J. O'Neill, A. Shuttleworth, C. Styli, R. M. Tait, P. M. Taylor, H. G. Wildman, A. D. Buss, D. Langley, M. V. Hayes, *J. Antibiot.* **1992**, 45, 639; P. J. Sidebottom, R. M. Highcock, S. J. Lane, P. A. Procopiou, N. S. Watson, *ibid.* **1992**, 45, 648; W. M. Blows, G. Foster, S. J. Lane, D. Noble, J. E. Piercey, P. J. Sidebottom, G. J. Webb, *ibid.* **1994**, 47, 740.
- [4] a) V. K. Aggarwal, M. F. Wang, A. Zapparucha, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 87; b) R. W. Gable, L. M. McVinish, M. A. Rizzacasa, *Aust. J. Chem.* **1994**, 47, 1537; c) H. Abdel-Rahman, J. P. Adams, A. L. Boyes, M. J. Kelly, D. J. Mansfield, P. A. Procopiou, S. M. Roberts, D. H. Slee, N. S. Watson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1839; Synthese der C1-Seitenketten von Saragossa-säure A und C: d) A. J. Robichaud, G. D. Berger, D. A. Evans, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8403; Synthese der Acylseitenkette an C6-O von Saragossa-säure C: e) C. Santini, R. G. Ball, G. D. Berger, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2261.
- [5] E. M. Carreira, J. DuBois, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10825.
- [6] a) K. C. Nicolaou, E. W. Yue, Y. Naniwa, F. DeRiccardis, A. Nadin, J. E. Leresche, S. LaGreca, Z. Yang, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2306; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2184; b) K. C. Nicolaou, A. Nadin, J. E. Leresche, S. LaGreca, T. Tsuru, E. W. Yue, Z. Yang, *ibid.* **1994**, 106, 2309 bzw. **1994**, 33, 2187; c) K. C. Nicolaou, A. Nadin, J. E. Leresche, E. W. Yue, S. LaGreca, *ibid.* **1994**, 106, 2312 bzw. **1994**, 33, 2190.
- [7] D. A. Evans, J. C. Barrow, J. L. Leighton, A. J. Robichaud, M. Sefkov, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12111.
- [8] Die Autoren weisen darauf hin, daß man das relativ teure D-Erythronolacton **42** (44.50 DM pro Gramm (Aldrich)) auch leicht aus der preiswerteren D-Isocorbinsäure herstellen kann.

Das moderne und preisgünstige Lehrbuch der Analytischen Chemie!

M. Otto Analytische Chemie

1995. Ca. 500 Seiten mit ca.
324 Abbildungen. Broschur.
DM 68.-/öS 530.-/sFr 68.-.
ISBN 3-527-28691-8



Wer heute Erfolg im Studium der Chemie, Pharmazie, Biotechnologie oder Geologie haben will, sollte zu einem modernen Lehrbuch der Analytischen Chemie greifen, das ohne den guten alten Trennungsgang auskommt.

Hier finden Sie einen umfassenden Überblick über den analytischen Prozeß von der Fragestellung am Anfang bis zur Datenauswertung am Schluß. Neben den klassischen Techniken werden insbesondere die modernen instrumentellen Methoden ausführlich und verständlich erklärt. Das Lehrbuch vermittelt die interdisziplinäre Sichtweise, die heute für erfolgreiche Problemlösungen erforderlich ist. Auch aktuelle Themen wie Qualitätssicherung, chemische Sensoren oder Umwelt-, Werkstoff- und Bioanalytik sind eingehend berücksichtigt.

Der Inhalt des Lehrbuchs entspricht den Empfehlungen der Fachgruppe Analytische Chemie der Gesellschaft Deutscher Chemiker sowie der Arbeitsgruppe Analytische Chemie der Föderation Europäischer Chemischer Gesellschaften.

Ihre Bestellung richten Sie bitte an Ihre Buchhandlung oder an:
VCH, Postfach 10 11 61, D-69451 Weinheim, Telefax 0 62 01 - 60 61 84
VCH, Hardstrasse 10, Postfach, CH-4020 Basel

