

Chemie und Biologie mußten zusammenwirken, um die Bedeutung der einzelnen Strukturelemente von Saragossin A für deren biologische Wirkung zu erkunden.

# Chemie und Biologie der Saragossasäuren/Squalestatine\*\*

Alan Nadin und Kyriacos Costa Nicolaou\*

Selten löst die Entdeckung eines Naturstoffs große Erregung aus. Doch die ungewöhnliche, hochoxygenierte Molekülstruktur und die potentiell lukrative biologische Aktivität der Saragossasäuren/Squalestatine haben zu Beginn der neunziger Jahre hektische Aktivitäten von Chemikern und Biologen in Forschung und Industrie ausgelöst. Da sie wirkungsvolle Inhibitoren des Enzyms Squalen-Synthase sind, das die erste ein-

deutig zu Cholesterin führende Reaktion katalysiert, hoffte man, mit den Saragossasäuren den enormen wirtschaftlichen Erfolg der Mevinsäuren als Cholesterinspiegel-senkende Medikamente der zweiten Generation wiederholen zu können. Die Vielzahl von Synthesestudien, zu denen das ungewöhnliche und zugleich charakteristische 2,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-3,4,5-tricarbonsäure-Gerüst angeregt hat, dek-

ken ein Spektrum von Tradition bis Avantgarde ab. Diese Übersicht ist ein Versuch, erstmals Chemie und Biologie dieser faszinierenden Molekülklasse gemeinsam zu diskutieren.

**Stichworte:** Enzyminhibitoren • Naturstoffe • Saragossasäuren • Squalestatine • Synthesemethoden

## 1. Einleitung

Herz-Kreislauf-erkrankungen sind auch heute noch die häufigste Todesursache in den Industrienationen. So wurden 1992 in den Vereinigten Staaten 915 000 Todesfälle infolge von Herz-Kreislauf-erkrankungen registriert, verglichen mit 521 000 Mortalitäten mit irgendeiner Form von Krebs als Ursache, 86 000 Unfalltoden und 23 000 tödlichen AIDS-Fällen<sup>[1]</sup>. Trotz einer ungefähren Halbierung der Häufigkeit von Herz-Kreislauf-erkrankungen seit den fünfziger Jahren<sup>[2]</sup> hat daher die pharmazeutische Industrie nach wie vor ein vitales Interesse an der Entwicklung wirksamer Medikamente für diese Indikationen.

Den überwiegenden Anteil der tödlichen Herz-Kreislauf-erkrankungen (1992: 79%)<sup>[1]</sup> machen koronare Herzkrankheiten und Erkrankungen der koronaren Arterien aus<sup>[3]</sup>. In beiden Fällen ist zumeist Arteriosklerose, gemeinhin „Arterienverkalkung“ genannt, die Ursache. Dabei bilden sich arteriosklerotische Plaques an den Innenwänden größerer und mittlerer Arterien, die aus Ablagerungen von Cholesterinestern, Lipiden und anderen zellulären Abbauprodukten bestehen<sup>[2]</sup>. Als Folge davon verhärten die Arterienwände, und es verengen sich die Querschnitte der Gefäße, was wiederum zu einem verminderten Blutfluß führt<sup>[4]</sup>. Daneben ist Arteriosklerose auch an anderen

Mortalitäten und Erkrankungen beteiligt, weil sie eine Mangel-durchblutung des Gehirns, der Nieren und des Magen-Darm-Trakts bewirkt<sup>[5]</sup>. In einigen Fällen kann Arteriosklerose durch Umgehen der angegriffenen Bereiche (Bypass-Operation), durch Gefäßerweiterung mit Hilfe von Ballon-Angioplastie oder durch Entfernen der störenden Plaques durch chirurgischen Eingriff behandelt werden. Eine bedeutende, 1984 abgeschlossene 10-Jahres-Studie des Lipid Research Clinics Program hat aber auch gezeigt, daß durch Absenken der Serum-Cholesterinwerte die Häufigkeit tödlicher Herzkrankheiten signifikant gesenkt werden kann<sup>[6]</sup>. Durch diese und weitere Studien<sup>[7]</sup> wurden ungewöhnlich hohe Cholesterinwerte im Serum als Hauptrisikofaktor für Herzerkrankungen etabliert. Heutzutage weiß jedermann um Cholesterin, auch wenn die Diskussion darüber weiterhin anhält<sup>[8]</sup>.

Der menschliche Organismus deckt etwa die Hälfte seines Bedarfs an Cholesterin durch endogene Biosynthese, die hauptsächlich in der Leber stattfindet<sup>[9]</sup>. Der restliche Anteil wird mit der Nahrung aufgenommen. Daher ist es häufig wirksam, zur Verringerung des Serum-Cholesterinspiegels (und folglich auch des Risikos einer Herzerkrankung) die mit der Nahrung zugeführte Cholesterinmenge zu reduzieren<sup>[10]</sup>. Staatlich geförderte „Healthy-eating“-Kampagnen<sup>[11]</sup> hatten eine größere Sensibilität der US-Bevölkerung für Cholesterin zur Folge und damit vermutlich dazu beigetragen, daß die durchschnittliche nahrungsbedingte Cholesterinaufnahme seit den fünfziger Jahren von 550<sup>[12]</sup> auf 283 mg pro Person und Tag (1988) abgenommen hat<sup>[13]</sup>.

Allerdings gibt es etliche Fälle, bei denen eine Regulierung über die Nahrung nicht möglich, nicht ausreichend oder nicht akzeptiert ist. Deshalb hat es viele Bemühungen gegeben, wirksame Therapeutica zur Senkung des Serum-Cholesterinspiegels

[\*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. A. Nadin  
Department of Chemistry, The Scripps Research Institute  
10550 N. Torrey Pines Rd., La Jolla, CA 92037 (USA)  
Telefax: Int. +619/784-2103

Weitere Adresse:

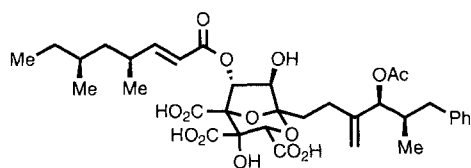
Department of Chemistry and Biochemistry  
University of California, San Diego  
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

[\*\*] Einige seltenere Abkürzungen sind im Anhang erklärt.



zu finden, indem man in bestimmte Schlüsselreaktionen der Cholesterinbiosynthese eingreift<sup>[14]</sup>. Die derzeit verfügbaren Wirkstoffe sind entweder Gallensäure-Komplexbildner oder HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren<sup>[15]</sup>. Auf der Suche nach noch wirksameren Medikamenten wurden Anstrengungen unternommen, Inhibitoren weiterer Schlüsselschritte im Biosyntheseweg zu finden. Dies führte kürzlich zur Isolierung einer faszinierenden Klasse von Naturstoffen, die Saragossasäuren oder Squalestatine genannt werden. Ihre Chemie und Biologie sind das Thema dieser Übersicht.

In den Jahren 1991 und 1992 haben drei Forschergruppen nahezu zeitgleich, aber unabhängig voneinander über die Isolierung einer neuen Klasse von Naturstoffen berichtet, die von den Wissenschaftlern der Firma Merck<sup>[16]</sup> als Saragossasäuren bezeichnet und von den Gruppen der Firmen Glaxo<sup>[17]</sup> und Mitsubishi Kasei/Tokio Noko University<sup>[18]</sup> Squalestatine genannt wurden. In dieser Übersicht verwenden wir die Bezeichnung Saragossasäuren. Alle drei Gruppen haben die Saragossasäure A/das Squalestatin S1 (Abb. 1) isoliert. Bei Merck wurde sie



1: Saragossasäure A / Squalestatin S1

aus einem nicht bestimmten, sterilen Pilz, ATCC 20986, isoliert, der aus Filtraten des Flusses Jalon in der spanischen Provinz Saragossa stammt. Daher rührt auch der Name Saragossasäure. Glaxo hat dieselbe Verbindung aus einem anderen Pilz, *Phoma* sp. C2932, isoliert, der in einer Bodenprobe aus Armacao de Pera in Portugal gefunden wurde. Die japanischen Forscher wiederum haben die Verbindung aus dem Pilz *Setosphaeria khartoumensis* gewonnen. Neben der Saragossasäure A wurden von Merck und Glaxo noch etliche weitere Saragossasäuren isoliert (Tabelle 1 und 2).

Dazu wurden bei Glaxo nur in Spuren vorkommende Verbindungen aus großvolumigen Fermentationen des ursprünglichen Organismus *Phoma* extrahiert<sup>[19]</sup>. Es gelang, neben den 3 Hauptkomponenten (Squalestatin S1, H1 und S2) noch 24

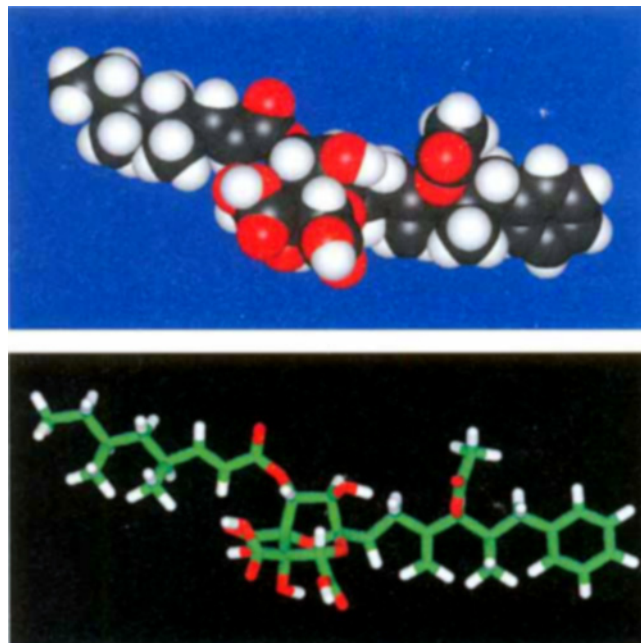


Abb. 1. Kalotten- (oben) und Kugel-Stab-Modell (unten) von Saragossasäure A / Squalestatin S1.

weitere Squalestatine zu gewinnen (Tabelle 1), von denen einige allerdings Artefakte des Extraktionsprozesses sein können. Die Verbindungen werden durch einen Code aus einem Buchstaben und einer Ziffer gekennzeichnet, der die Strukturen der Seitenketten R<sup>1</sup> bzw. R<sup>2</sup> widerspiegelt (Tabelle 1). Die meisten Saragossasäuren/Squalestatine weisen dasselbe 2,8-Dioxabicyclo-[3.2.1]octan-3,4,5-tricarbonsäure-Gerüst auf, das als lipophile Seitenketten Acylgruppen am C6-Sauerstoffatom und Alkyleinheiten am C1-Atom trägt. Eine Ausnahme bilden fünf Verbindungen, denen die Sauerstoff-Funktionen an C6 und C7 fehlen (siehe Fußnote [b] in Tabelle 1).

Merck dagegen hat ein größeres Spektrum an Pilzen aus recht unterschiedlichen Ökosystemen untersucht (Tabelle 3) und dabei die bemerkenswerte Entdeckung gemacht, daß viele verschiedene Pilze (von elf unterschiedlichen Taxa der Gattung Ascomycotina) Saragossasäuren produzieren<sup>[20]</sup>. Es hat den Anschein, daß jeder Pilz eine bestimmte Saragossasäure bevorzugt liefert. Beispielsweise produziert *Spororomiella intermedia*

Zur Biographie von K. C. Nicolaou sei auf Heft 6/96, S. 646 verwiesen. Ergänzend anzuführen ist, daß er im Frühjahr die von der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung und von der Technischen Universität Braunschweig gestiftete Inhoffen-Vorlesung 1996 hielt und daß er inzwischen in die US National Academy of Science aufgenommen wurde.

Alan Nadin wurde 1968 in London geboren. Er erhielt seinen BA von der University of Cambridge (1990). Dort promovierte er 1994 auch über molekulare Selbsterkennung von Lactamen mittlerer Ringgröße bei A. B. Holmes. Im selben Jahr schloß er sich dann dem Arbeitskreis von K. C. Nicolaou am Scripps Research Institute an, wo er bis 1995 an Projekten zu den Saragossasäuren und den Maitotoxinen arbeitete. Seit 1996 ist er bei Merck, Sharp and Dohme in Harlow, England beschäftigt.

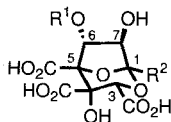


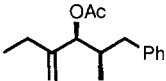
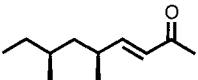
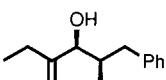
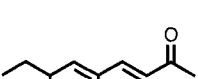
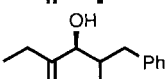
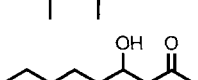
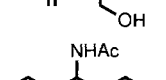
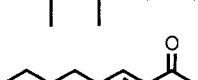
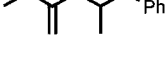
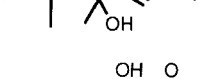
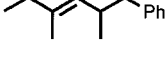
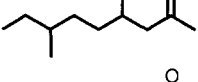
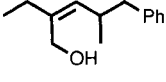
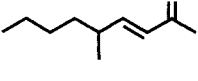
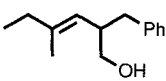
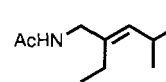
K. C. Nicolaou



A. Nadin

Tabelle 1. Systematische Nomenklatur der Squalestatine (aus *Phoma* isoliert) [a, b].



R <sup>1</sup>	Code	R <sup>2</sup>	Code
H	H		1
	S		2
	T		3
	U		4
	V		5
	W		6
	X		7
	Y		8
			9

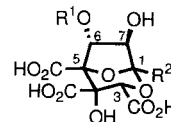
[a] Beobachtete Kombinationen: S1, H1, S2, H2, H5, H6, H7, H9, S3, S4, S5, S8, T1, U1, U2, V1a, V1b, V2, W1, W2, X1, Y1. [b] Die fünf Desoxysqualenstatine: 6-Desoxy-H1, 6-Desoxy-H5, 7-Desoxy-H5, 7-Desoxy-S1, 6,7-Didesoxy-H5.

aus verschiedenen Biotopen der Erde stets überwiegend Saragossasäure A. Dagegen werden Saragossasäure C von *Leptodontidium elatius*<sup>[21]</sup> und die Saragossasäuren D und D<sub>2</sub> von *Amauroascus niger*<sup>[22]</sup> gebildet. Interessanterweise variieren die Strukturen der Seitenketten in den Saragossasäuren (Tabelle 2) stärker als in den Squalestatinen (Tabelle 1), was auf den unterschiedlicheren Quellen der Saragossasäuren beruhen mag.

Die Gewinnung und Reinigung der Saragossasäuren ist offenbar einfach. Fermentationen von *Phoma* wurden bei Glaxo im 5000-L-Maßstab durchgeführt<sup>[19]</sup>; Merck hat Kulturbrihen von ATCC 20986 im 11 000-L-Maßstab gehandhabt<sup>[107]</sup>. Der ungewöhnliche Tricarbonsäurecharakter der Saragossasäuren macht eine erste Reinigung des Roh-Fermentationsextrakts durch Ionenaustauschchromatographie verhältnismäßig einfach.

Die Struktur der Saragossasäure A wurde in unabhängigen Arbeiten durch die übliche Kombination von NMR-spektroskopischen und massenspektrometrischen Verfahren sowie

Tabelle 2. Weitere natürlich vorkommende Saragossasäuren neben 1.

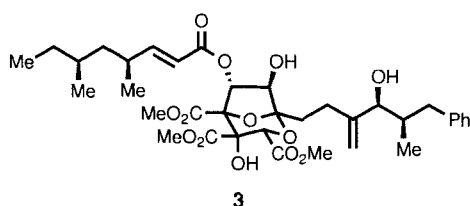
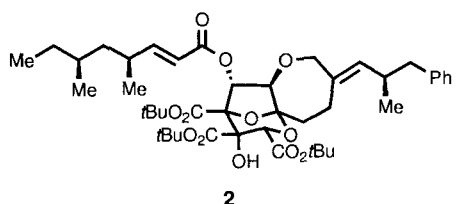


Name	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
B		
C		
D		
D <sub>2</sub>		
E		
F		

Tabelle 3. Fundorte Saragossasäure-produzierender Pilze.

Verbindung	Fundort
Saragossasäure A/ Squalestatin S1	Fluß Jalon, Spanien Baumrinde, Philippinen Baumrinde, New Jersey (USA) Baumstamm, Neuseeland Baumrinde, Kenia Boden, Portugal
Saragossasäure B	Dung von Sylvilagus-Kaninchen, Arizona (USA) Flechte, New Mexico (USA) Dung vom amerikanischen Dickhornschaf, Arizona (USA) Elchdung, Arizona (USA) Ziegendung, Griechenland Giraffendung, Kenia Dung von einem nicht bestimmten Pflanzenfresser, Kenia
Saragossasäure C	abgestorbenes Holz, North Carolina (USA) Basidiomyceten, New Jersey (USA) Holzspäne, New Jersey (USA)
Saragossasäure D/D <sub>2</sub>	haarehaltiger Boden, Spanien
Saragossasäure E/F	abgestorbenes Holz, North Carolina (USA)
Squalestatine	Boden, Portugal

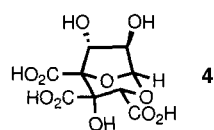
durch Röntgenstrukturanalysen bestimmt. Bei Merck wurden die relativen Konfigurationen von neun der zehn Stereozentren durch eine Röntgenstrukturanalyse des Umlagerungsprodukts **2** aufgeklärt; die Konfiguration am C4'-Zentrum wurde dort durch Röntgenstrukturanalyse einer anderen Zwischenstufe ermittelt<sup>[23]</sup>. Die Zuordnung der absoluten Konfiguration beruht auf Messungen des Circular dichroismus an einem 6,7-Bis(4-brombenzoat)-Derivat. Glaxo hingegen hat die relative



Konfiguration der Saragossasäuren durch eine Kristallstruktur-analyse von **3** ermittelt<sup>[17b]</sup>. Die absolute Konfiguration wurde hier zweifelsfrei durch Vergleich der optischen Drehung eines Derivats der Acylseitenkette an C6, das durch Abbau von **1** gewonnen wurde, mit einem literaturbekannten Drehwert dieser Verbindung bestimmt. Darüber hinaus ist die Struktur von Saragossasäure A durch drei Totalsynthesen bestätigt worden<sup>[74c, 81, 92]</sup>.

Die Strukturen der anderen Saragossasäuren/Squalestatine sind durch ähnliche spektroskopische, halb- und totalsynthetische Arbeiten aufgeklärt worden<sup>[21, 22, 85, 90]</sup>, doch sind die Konfigurationen von etlichen entfernten Stereozentren der Seitenketten seltenerer Squalestatine nach wie vor nicht bestimmt.

Das auffälligste Merkmal der Saragossasäuren ist ihr hoch-oxygeniertes Gerüst, das in nahezu allen natürlich vorkommen-den Saragossasäuren/Squalestatinen auftritt (siehe Tabelle 1

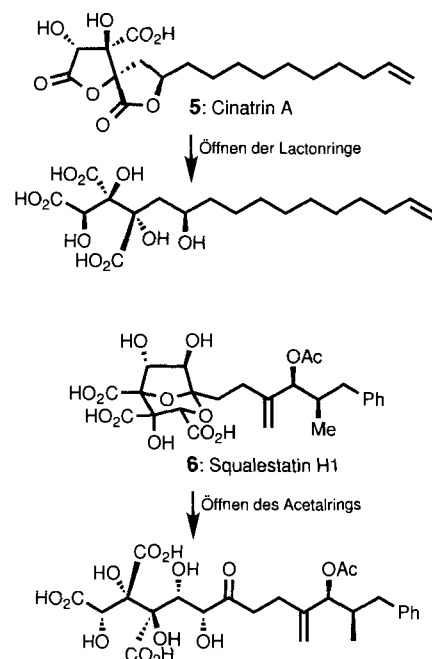


und 2). Ersetzt man beide Seitenketten durch Wasserstoffatome, so resultiert ein „nacktes“ Fragment **4** der Zusammensetzung  $C_9H_{10}O_{11}$ , das 59.8 Gew.-% Sauerstoff enthält. Um diese Stöchiometrie richtig einordnen zu können,

muß man sie mit der von Glucose ( $C_6H_{12}O_6$ , 53.3%), Citronensäure ( $C_6H_8O_7$ , 58.3%) und Oxalsäure ( $C_2H_2O_4$ , 71.1%) vergleichen.

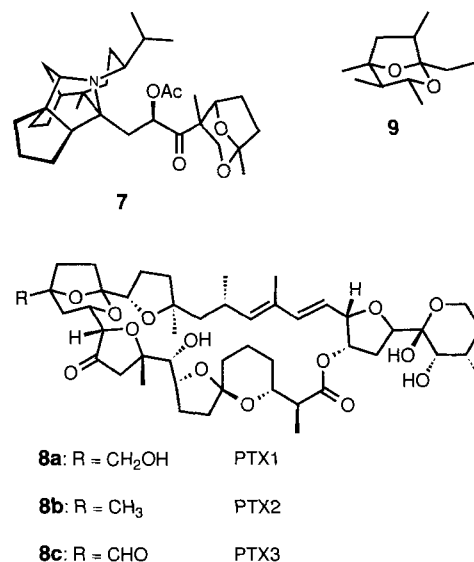
Strukturell sind den Saragossasäuren offensichtlich die Cinatrine (z.B. Cinatrin A **5**, Schema 1) am ähnlichsten, eine aus dem Pilz *Circinotrichum falcatisporum* RF-641 isolierte Familie von Naturstoffen<sup>[24]</sup>. Sie sind charakterisiert durch eine mit einem langen, lipophilen, linearen  $C_{10}$ -Schwanz verknüpfte polyoxygenierte Kopfgruppe, deren Oxygenierungsmuster in einer sehr engen pseudo-enantiomeren Beziehung zu dem des Saragossasäure-Gerüsts (z.B. Squalestatin H1 **6**) steht. Die durch Entfernen der  $C_{10}$ -Seitenkette erhaltene „nackte“ Kopfgruppe hat eine dem Saragossasäure-Gerüst vergleichbare Zusammensetzung ( $C_8H_{12}O_{12}$ , 59.7 Gew.-% O). Leider haben die Cinatrine nur wenig Aufmerksamkeit von Chemikern auf sich gezogen. Dies liegt vermutlich an ihrer eher geringen biologischen Aktivität (sie inhibieren Phospholipase  $A_2$  schwach).

Das als 2,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octan zu bezeichnende Ring-system der Saragossasäuren ist nicht unbekannt, aber doch nur



Schema 1. Strukturelle Beziehung zwischen Saragossasäuren und Cinatrinen.

wenig verbreitet. Es wurde in dem Alkaloid Daphniphyllin-Hydrochlorid **7**<sup>[25]</sup>, in den diarrhötischen Fischtoxinen Pectenotoxin 1–3 **8a–c**<sup>[26]</sup> und kürzlich in Sordinin **9**, dem Bananen-



Rüsselkäferpheromon<sup>[27]</sup>, nachgewiesen. Daneben diente es als Zwischenstufe bei der Synthese anderer Verbindungen<sup>[28]</sup>. Allerdings ist niemals zuvor eine Verbindung entdeckt worden, die in der Komplexität ihrer Oxygenierung dem Saragossasäure-Gerüst nahe kommt, das sechs benachbarte Chiralitätszentren enthält, von denen drei quartäre Kohlenstoffatome sind.

Die Funktion der Saragossasäuren in der Natur ist nicht klar. Allerdings ist die Tatsache von Interesse, daß sowohl die HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (siehe Abschnitt 2.1.1) als auch der HMG-CoA-Synthase-Hemmer L-659699 aus Pilzen stammen und jeweils frühe Schritte der Sterinbiosynthese wirksam und

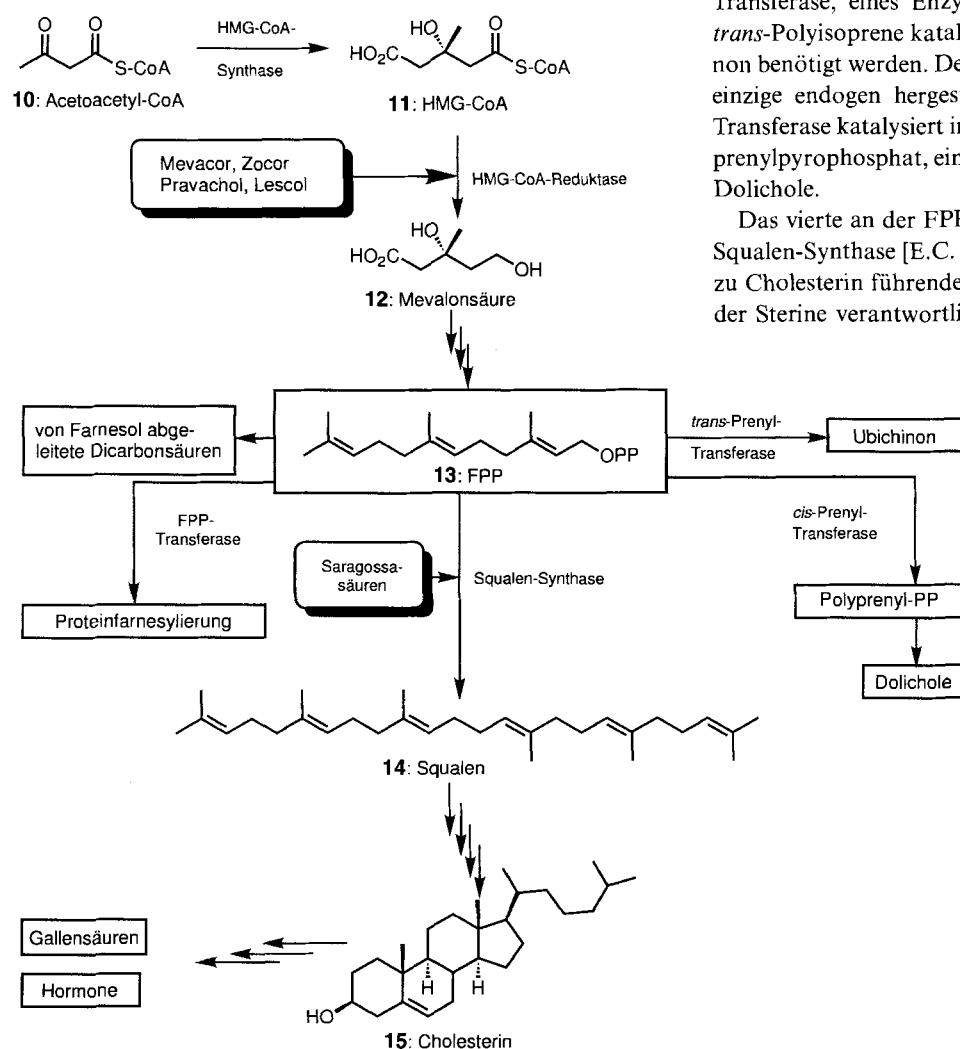
spezifisch inhibieren. Es wurde vorgeschlagen, daß die Saragossasäuren eines bestimmten Pilzes durch ihre antifungale Aktivität (vgl. Abschnitt 2.2) die Kolonie gegen eindringende andere Kolonien schützt<sup>[20]</sup>. Allerdings krankt diese Hypothese an der Beobachtung, daß viele Organismen die von ihnen produzierte Saragossasäure gar nicht ausscheiden. Dennoch legt die weite Verbreitung von Saragossasäuren in der Pilzwelt nahe, daß sie einem allgemeinen Zweck dienen.

## 2. Die biologische Funktion der Saragossasäuren

### 2.1. Hintergrund

#### 2.1.1. Der Sterinbiosyntheseweg

Der Sterinbiosyntheseweg beginnt wie viele andere katabolische Reaktionswege beim Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA), doch hebt er sich durch die Herstellung von Cholesterin und anderen wichtigen Terpenen ab<sup>[29]</sup>. Schema 2 gibt die wesentlichen Aspekte wieder. Die Reaktionskette beginnt mit der durch HMG-CoA-Synthase vermittelten Verknüpfung von Acetyl-CoA und Acetoacetyl-CoA **10**, das ebenfalls aus Acetyl-CoA



Schema 2. Vereinfachter Sterinbiosyntheseweg. HMG = 3-Hydroxy-3-methylglutaryl. FPP = Farnesylpyrophosphat. Mevacor Zocor, Pravachol und Lescol sind Wirkstoffe, die die Mevalonsäurebildung hemmen.

gebildet wird, zu Hydroxymethylglutaryl-CoA **11**. Diese Verbindung wird dann durch HMG-CoA-Reduktase zu Mevalonsäure **12** reduziert. Die HMG-CoA-Reduktase wird als wichtigstes Element bei der Regulation der Cholesterinproduktion angesehen und ist dementsprechend intensiv untersucht worden. Ihre Aktivität und Menge werden durch mehrere am Ende des Sterinsynthesewegs freigesetzte Produkte beeinflusst, unter anderem durch das auf transkriptionalem Niveau eingreifende Cholesterin oder ein hydroxyliertes Derivat davon. Mevalonsäure wird dann über mehrere Stufen in Farnesylpyrophosphat **13** überführt. FPP ist die letzte gemeinsame Zwischenstufe aller Endprodukte des Sterinbiosynthesewegs. Außer für die Cholesterinbiosynthese wird der intrazelluläre FPP-Vorrat unmittelbar zur Synthese Dutzender anderer Naturstoffe genutzt<sup>[30]</sup>. Beispielsweise verwendet die FPP-Transferase FPP als Lieferant von Farnesylgruppen für die Farnesylierung bestimmter Proteine, deren biologische Aktivität oftmals an diese kovalent gebundene Farnesylgruppe gekoppelt ist (vgl. Abschnitt 2.2). Reduktive Dimerisierung von FPP liefert Geranylgeranylpyrophosphat, das eine ähnliche Rolle bei der Proteinisoprenylierung spielt. Schätzungsweise 2% aller Proteine von Eukaryonten tragen Isoprenyleinheiten.

Darüber hinaus dient FPP auch als Substrat der *trans*-Prenyl-Transferase, eines Enzyms, das die Bildung langkettiger *all-trans*-Polyisoprene katalysiert, die für die Synthese von Ubichinon benötigt werden. Dessen Bedeutung rührt daher, daß es das einzige endogen hergestellte Antioxidans ist. Die *cis*-Prenyl-Transferase katalysiert in ähnlicher Weise die Bildung von Polyprenylpyrophosphat, einer Vorstufe der biologisch bedeutenden Dolichole.

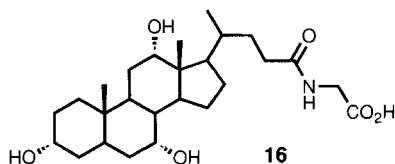
Das vierte an der FPP-Verzweigungsstelle aktive Enzym, die Squalen-Synthase [E.C. 2.5.1.21], reguliert den ersten eindeutig zu Cholesterin führenden Schritt und ist damit für die Bildung der Sterine verantwortlich. Sie katalysiert die reduktive Kopf-Kopf-Dimerisierung von FPP zu Squalen **14**. Die wenigen allgemein anerkannten Details dieser Transformation werden in Abschnitt 2.3 diskutiert. Nach Durchlaufen einer langen Sequenz enzymkatalysierter Reaktionen, die mindestens zwei separate Reaktionswege enthält, entsteht schließlich Cholesterin **15**. Dieses Steroid ist zum einen von Bedeutung, weil es für die Fluidität der Zellmembranen sorgt, zum anderen, weil es als Baustein bei der Biosynthese von anderen Steroiden, Steroidhormonen und Gallensäuren dient.

#### 2.1.2. Die Inhibierung der Cholesterinbiosynthese

Prinzipiell kann es durch Hemmung eines beliebigen Enzyms im Sterinbiosyntheseweg

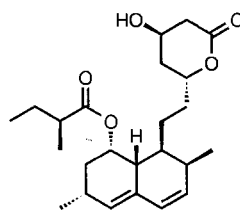
zu einer Verringerung der Cholesterinbiosynthese kommen. Die Suche nach Medikamenten zur Senkung des Cholesterinspiegels setzte im wesentlichen an drei Stellen an: a) Entfernung von Cholesterin aus dem Serum durch das Medikament, b) Hemmung des wichtigsten Regelenzyms HMG-CoA-Reduktase und c) Inhibierung der Squalen-Synthase. Daneben kennt man mäßig wirksame Hemmer anderer für die Sterinbiosynthese wichtiger Enzyme (z.B. HMG-CoA-Synthase<sup>[31]</sup>, Mevalonatpyrophosphat-Decarboxylase<sup>[32]</sup> und Acyl-CoA:Cholesterin-Acyltransferase<sup>[33]</sup>).

Patienten, die eine Diät nicht durchhalten oder bei denen der Serum-Cholesterinspiegel nicht hinreichend weit gesenkt werden kann, werden häufig Gallensäure-Komplexbildner verschrieben<sup>[15]</sup>. Dies sind basische Amin-Anionenaustauscherharze (z.B. Cholestyramine von Bristol-Myers-Squibb und Cholestipol von Upjohn), die unlösliche Komplexe mit den Anionen von Sterinen abgeleiteter Gallensäuren, wie Glycocholsäure **16**, im Magen-Darm-Trakt bilden, die dann ausgeschie-

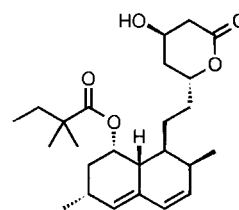


den werden. Zwar ist diese Behandlungsform oft wirksam, doch sind hohe Dosen erforderlich (10–20 g pro Tag), und es treten bisweilen in sozialer Hinsicht unangenehme Nebenwirkungen auf. Darüber hinaus läßt das Einhalten der Therapie und das Ansprechen auf sie über kurz oder lang häufig nach<sup>[15]</sup>.

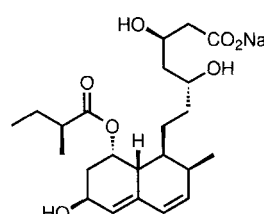
Bereits kurz nachdem der Zusammenhang zwischen hohem Serum-Cholesterinspiegel und Arteriosklerose erstmals diskutiert wurde, hat die Suche nach Inhibitoren des Sterinbiosynthesewegs begonnen. Goldstein, Brown und Faust haben 1980 die „Flow-diversion“-Hypothese vorgeschlagen<sup>[34]</sup>. Nach diesem Modell sollte eine Verringerung der zellulären FPP-Konzentrationen lediglich die Squalen-Synthase beeinflussen, da diese von allen an der FPP-Verzweigung aktiven Enzymen die geringste Affinität gegenüber FPP aufweist. Als Folge davon dürften sich Veränderungen des FPP-Spiegels lediglich auf den Reaktionsweg zu Cholesterin auswirken. Man hatte somit die Hoffnung, daß Hemmer der HMG-CoA-Reduktase, des FPP-regulierenden Enzyms, keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auslösen. Diese Annahmen haben sich nach vielen Jahren des erfolgreichen Einsatzes von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern im wesentlichen bestätigt. Dennoch gibt es einige Fälle von verringerten Ubichinonspiegeln bei mit hohen Dosen Lovastatin **17** behandelten Ratten und Menschen<sup>[35]</sup> sowie einige andere Nebenwirkungen, die als Resultat geringerer FPP-Mengen interpretiert werden können<sup>[36]</sup>. Erst vor wenigen Jahren wurde eine ausgezeichnete Übersicht über HMG-CoA-Reduktase-Hemmer veröffentlicht<sup>[37]</sup>; daher genügt an dieser Stelle ein Skizzieren der Hauptaspekte. Einige der zahlreichen bekannten HMG-CoA-Reduktase-Hemmer finden sich unter den umsatzstärksten Produkten der pharmazeutischen Industrie (Schema 3): Lovastatin **17**, auch als Mevacor, Mevinacor, Mevlor, Mevinolin oder Monacolin K bekannt, wurde 1989 von der US Food and Drug Administration zugelassen und erzielte 1992 einen



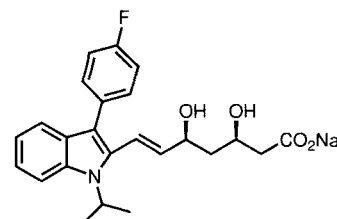
17: Mevacor (Merck)



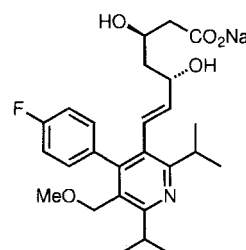
18: Zocor (Merck)



19: Pravachol  
(Sankyo/Bristol-Myers-Squibb)



20: Fluvastatin (Sandoz)



21: BAY W 6228 (Bayer)

Schema 3. HMG-CoA-Reduktase-Hemmer als Wirkstoffe Cholesterinspiegel-senkender Medikamente.

weltweiten Umsatz von 1285 Millionen US-Dollar<sup>[38]</sup>. Mit dem strukturell sehr ähnlichen, 1991 zugelassenen Simvastatin **18** (Zocor, Zocord, Synvinolin) erreichte Merck darüber hinaus 1992 einen Umsatz von 475 Millionen US-Dollar<sup>[38]</sup>. Pravastatinnatrium **19** (Mevalotin, Pravachol) brachte Bristol-Myers-Squibb/Sankyo 1992 einen Umsatz von 824 Millionen US-Dollar<sup>[38]</sup>. Das im April 1994 von Sandoz mit gegenüber den Konkurrenzpräparaten halbierten Kosten auf den Markt gebrachte Lescol (Wirkstoff: Fluvastatin **20**) hat rasch eine beachtliche Position errungen<sup>[39]</sup>. Unter den zahlreichen Mevinsäure-Analoga der zweiten Generation erscheint BAY W6228 **21** (Bayer), das sich gerade in klinischen Tests befindet, besonders vielversprechend, da es beim Hund um etwa den Faktor 200 wirksamer ist als Lovastatin **17**<sup>[40]</sup>.

## 2.2. Die biologische Aktivität der Saragossasäuren

Die biologische Aktivität der Saragossasäuren kommt in drei Funktionen zum Tragen: a) Inhibitor der Squalen-Synthase von Säugetieren (Cholesterinspiegel-senkend), b) Fungizid und c) Inhibitor der Farnesyl-Transferase. Die beiden ersten Funktionen sind im Endeffekt gleich, denn der fungiziden Aktivität liegt eine Hemmung der Squalen-Synthase von Pilzen zugrunde. Da jedoch erhöhte Cholesterinwerte und Pilzbefall sehr unterschiedliche Indikationen sind, werden wir sie getrennt behandeln.

Die Saragossasäuren sind die stärksten bisher bekannten Inhibitoren der Squalen-Synthase. Diese Cholesterinspiegel-senkende Aktivität wurde kürzlich in einer Übersicht von Procopiou und Watson behandelt<sup>[41]</sup>. Darin finden sich in vitro ermittelte Daten aus einem Assay mit mikrosomaler Ratten-Squalen-Synthase, einem mit menschlichen Leberzelllinien-Mikrosomen (Hep-G2) und einem mit isolierten Ratten-Hepatocyten, einem von der Funktion her der Leber entsprechenden Gewebe. In allen Fällen sind die Saragossasäuren starke und selektive Inhibitoren (Tabelle 4). Aufgrund unterschiedlicher Testsysteme liegen die von Merck beschriebenen  $IC_{50}$ -Werte stets etwas niedriger als die von Glaxo<sup>[41]</sup>.

Tabelle 4. Biologische Aktivität von Saragossasäuren/Squalestatinen.

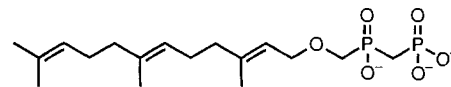
Verbindung	$IC_{50}$ [nM]		MIC [ $\mu\text{g mL}^{-1}$ ] [c]
	[a]	[b]	
Saragossasäure A/ Squalestatin S1	0.5 (Merck) 12 (Glaxo)	250	8
Saragossasäure B	0.2	1000	
Saragossasäure C	0.4	150	8–16
Saragossasäure D	6	100	
Saragossasäure D <sub>2</sub>	2	100	
Squalestatin S2	5		125
Squalestatin H1	26		> 125

[a] Hemmung von Ratten-Squalen-Synthase. [b] Hemmung von Rinderhirn-Farnesyl-Protein-Transferase. [c] Minimale Hemmkonzentration gegenüber *Candida albicans*.

Darüber hinaus sind auch In-vivo-Untersuchungen durchgeführt worden. Glaxo hat bei Ratten, denen intravenös 0.1 mg Saragossasäure A **1** pro kg Körpergewicht gegeben wurde, eine Abnahme der Cholesterinbiosynthese um 50 % beobachtet<sup>[42]</sup>. Bei Krallenaffen, deren Lipoproteinprofil dem des Menschen ähnlich ist<sup>[43]</sup>, führten orale Gaben von 10 mg Saragossasäure A pro kg Körpergewicht und Tag acht Wochen lang zu einem um 75 % reduzierten Serum-Cholesterinspiegel, ohne daß sich ein Nachlassen der Wirkung zeigte<sup>[42]</sup>. Von Merck wurde über ähnliche Befunde an Mäusen berichtet<sup>[16a]</sup>.

Kürzlich wurden weitere natürlich vorkommende, von Pilzen stammende Hemmer der Squalen-Synthase beschrieben. Während Viridiofungine wie **22** von Merck aus *Trichoderma viride* (ATCC 74084) isoliert wurden<sup>[44]</sup>, gelang bei Pfizer die Isolierung von CP-225917 **23** aus einem nicht bestimmten Pilz (ATCC

74256)<sup>[45]</sup>. Die Viridiofungine sind wesentlich weniger wirksam als die Saragossasäuren ( $IC_{50} = 0.4\text{--}15\text{ }\mu\text{M}$ ); die Wirksamkeit von **23** ist nicht beschrieben. Interessant sind die strukturellen Ähnlichkeiten der drei Naturstoffklassen: Sowohl Saragossasäure A als auch CP-225917 tragen zwei lipophile Seitenketten an einem polaren bicyclischen Mittelteil. Squalestatin H1 **6** verfügt lediglich über eine Seitenkette an einem Tricarbonsäure-Gerüst. Eine ähnliche Tricarbonsäure-Funktionalität ist auch bei den Viridiofunginen mit einer lipophilen Seitenkette verknüpft. Neben den natürlich vorkommenden Inhibitoren wurde eine Vielzahl möglicher nichtnatürlicher Hemmer entworfen und synthetisiert, z.B. **24**, von denen die meisten eine mäßig starke Wirkung zeigen<sup>[46]</sup>.

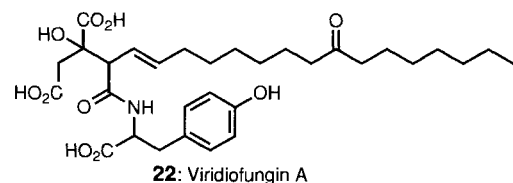
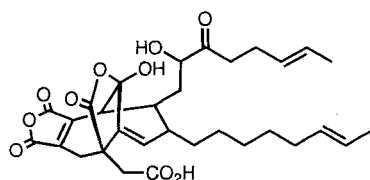
**24**

Von Glaxo ist zudem eine antifungale Aktivität von Saragossasäure A gegenüber einer Reihe von Hefen und Pilzen beobachtet worden. Die MIC-Werte (minimum inhibitory concentration) lagen bei  $0.5\text{--}16\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$ <sup>[41]</sup> (siehe Tabelle 4).

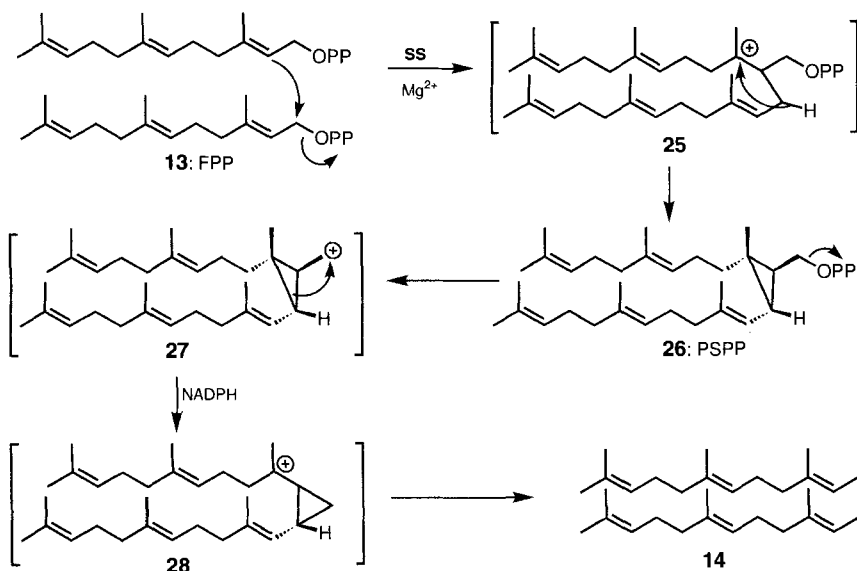
ras-Proteine regulieren die Proliferation und Differenzierung von Zellen und spielen als Proteine der ras-Oncogene bei vielen Krebsformen eine Rolle<sup>[47]</sup>. Allerdings erfordert die Tumorgenese offenbar eine post-translationale Modifizierung, wobei eine Farnesyleinheit von FPP auf einen Cysteinrest des ras-Proteins übertragen wird. Dieser Vorgang wird durch die Farnesyl-Protein-Transferase (FPTase) katalysiert<sup>[48]</sup>. Es gibt Hinweise darauf, daß FPTase-Hemmer potentielle Cytostatica sind<sup>[49]</sup>. Wissenschaftler bei Merck haben entdeckt, daß die Saragossasäuren starke FPTase-Hemmer sind (siehe Tabelle 4)<sup>[22]</sup>, deren Wirksamkeit der anderer natürlich vorkommender Inhibitoren nicht nachsteht<sup>[50]</sup>. Die Saragossasäuren D und D<sub>2</sub> sind dabei die wirksamsten Inhibitoren<sup>[22]</sup>, doch ein synthetisches Analogon ist der stärkste derzeit bekannte FPTase-Hemmer<sup>[50]</sup>.

### 2.3. Der Wirkmechanismus der Saragossasäuren

Leider gibt es nur sehr wenige Arbeiten, die der Frage nachgehen, wie die Saragossasäuren die Squalen-Synthase hemmen. Vermutlich liegt das an dem mangelnden Verständnis des Wirkmechanismus der Squalen-Synthase selbst, die schwierig zu reinigen ist und von der somit noch keine Kristallstrukturanalyse vorliegt<sup>[51]</sup>. Wie in Schema 4 skizziert, kuppelt Squalen-Synthase in Gegenwart von  $Mg^{2+}$ -Ionen und NADPH (NADPH = reduziertes Nicotinamidadenindinucleotidphosphat) zwei Moleküle FPP **13** zu einem Molekül Squalen **14**. Diese Transformation verläuft in zwei Teilschritten über Prä-squalenpyrophosphat (PSPP) **26** als Zwischenstufe. Man nimmt heute an, daß die Squalen-Synthase nacheinander zwei Moleküle FPP, eines an ein Donor- und eines an ein Acceptorzentrum, bindet<sup>[52]</sup>. Die Reihenfolge ist nicht bekannt. Aus diesen beiden FPP-Molekülen entsteht unter Abspaltung von  $PP_i$  ( $PP_i$  = anorganisches Pyrophosphat) die mutmaßliche carbokationische Zwischen-

**22:** Viridiofungin A**23:** CP-225917





Schema 4. Angenommene Stufen der durch Squalen-Synthase (SS) katalysierten Bildung von Squalen 14.

stufe **25**. Verlust eines Protons liefert dann PSPP, das entweder weiterhin enzymgebunden oder aber dissoziiert vorliegt. Der zweite Teilschritt, die Reduktion von PSPP zu Squalen, erfordert NADPH. Man hat zeigen können, das NADPH erst nach der Bildung von PSPP an das Enzym bindet<sup>[53]</sup>. Unter Verlust von P<sub>i</sub> entsteht zunächst das Carbokation **27**, das durch NADPH reduziert wird. Durch eine stereoelektronische Barriere wird eine reduktive Öffnung des Cyclopropanrings von **27** durch NADPH unter Retention der Konfiguration verhindert. Man diskutiert eine Umlagerung des Intermediats **27** in das tertiäre Carbenium-Ion **28** und dessen Reduktion durch NADPH zu Squalen. In Abwesenheit von NADPH wurden etliche Hydrolyse- und Eliminierungsprodukte, die vom Carbokation **28** stammen könnten, isoliert<sup>[53]</sup>. Es ist nach wie vor nicht geklärt, ob die aktiven Zentren des Enzyms für die beiden Teilschritte überlappen oder in unmittelbarer Nähe zueinander liegen.

Der erste Vorschlag eines Mechanismus zur Inaktivierung der Squalen-Synthase durch Saragossasäure A findet sich in der Veröffentlichung der Forscher von Merck<sup>[16]</sup>. Sie nahmen an, daß die Saragossasäuren A–C kompetitive Hemmer der Squalen-Synthase sind, indem sie möglicherweise als PSPP-Mimetica wirken. Ein Vergleich der Strukturen von Saragossasäure A **1** und PSPP **26** zeigt deutliche Parallelen: ein trianionisches Gerüst, das von zwei lipophilen Seitenketten flankiert wird.

Später hat Glaxo nach medizinisch-chemischen Untersuchungen postuliert, daß Analoga von Saragossasäure A, die lediglich eine Acylseitenkette an C6 tragen, als FPP-Mimetica wirken, Analoga mit beiden Seitenketten dagegen als PSPP-Mimetica<sup>[54]</sup>.

Hasumi et al.<sup>[18]</sup> konnten als erste eine Inhibierung *beider* Teilschritte der Squalen-Synthase-katalysierten Reaktion durch Saragossasäure A **1** zeigen. Für den ersten Schritt, die Synthese von PSPP, liegt der K<sub>i</sub>-Wert bei 14 nM und für den zweiten, die Überführung von PSPP in Squalen, bei 33.4 nM. Bei gleichen Bedingungen lag der K<sub>i</sub>-Wert der Gesamtreaktion bei 1.6 nM. Merck hatte einen K<sub>i</sub>-Wert von 78 pM für den gesamten Prozeß ermittelt<sup>[16]</sup>.

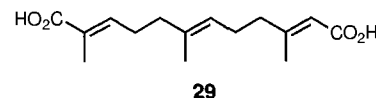
Die detaillierteste Untersuchung zum Mechanismus der Wirkung von Saragossasäure A **1** stammt von Harwood und Lindsey bei Pfizer<sup>[55]</sup>. Ihre zahlreichen Befunde sind mit einer Inaktivierung des Enzyms als Ergebnis einer *kompetitiven Hemmung mit anschließender mechanismusbedingter irreversibler Inaktivierung* in Einklang und machen eine kompetitive Hemmung durch eine lediglich recht starke reversible Bindung unwahrscheinlich. Anders ausgedrückt, Saragossasäure A bindet zunächst kompetitiv (bezüglich FPP) an die Squalen-Synthase und danach kovalent, um sie irreversibel zu inaktivieren („Suizidhemmung“)<sup>[56]</sup>. Als möglicher Reaktionsort wurde die Doppelbindung der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten C6-Acylseitenkette vorgeschlagen, an der eine Michael-Addition einer nucleophilen Gruppe des aktiven Zentrums stattfinden

könnte. Diese Hypothese wird durch eine genaue Analyse der Kinetik der Hemmung von Squalen-Synthase durch zwei synthetische Analoga gestützt. Allerdings sei darauf hingewiesen, daß sowohl die Saragossasäuren B und C als auch viele wirksame Analoga überhaupt keine  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Acylgruppe enthalten. Dies legt die verblüffende Möglichkeit nahe, daß zwar die Saragossasäure A ein mechanismusbedingt irreversibler Inhibitor der Squalen-Synthase ist, die anderen Vertreter dieser Klasse aber als einfache kompetitive Inhibitoren wirken.

## 2.4. Die Toxizität der Saragossasäuren

Zur Toxizität der Saragossasäuren sind einige knappe Arbeiten veröffentlicht worden, wobei zu bedenken ist, daß die Wirkung Cholesterinspiegel-senkender Medikamente in vivo sehr speziesspezifisch sein kann. Lovastatin **17** beispielsweise ist bei Menschen und Hunden ein wirksames nichttoxisches Präparat, bei Ratten und Mäusen dagegen völlig wirkungslos<sup>[57]</sup>.

Eine mögliche Konsequenz der Inhibierung der Squalen-Synthase ist ein Anstauen von FPP, da dieses nicht mehr über den Cholesterinsyntheseweg verbraucht werden kann. Dies scheint tatsächlich einzutreten, denn in mit Saragossasäure A **1** behandelten Ratten wurden erhöhte FPP-Konzentrationen beobachtet<sup>[58, 59]</sup>. Überschüssiges FPP wird offenbar in der Leber rasch zu etlichen von Farnesol abgeleiteten Dicarbonsäuren (FDDCAs) wie **29** abgebaut, die über den



Urin ausgeschieden werden<sup>[60]</sup>. Derselbe Effekt kann durch Füttern von Ratten mit großen Mengen Farnesol hervorgerufen werden. Bei einer Saragossasäure-A-Gabe von 15 mg pro kg Körpergewicht und Tag und gleichzeitiger Gabe eines Gallensäure-Komplexbildners traten bei Ratten rasch sehr hohe FDDCA-Spiegel im Urin auf. Die Tiere wurden zudem todkrank<sup>[59b]</sup>, was ein Symptom von Acidose ist. Acidose ist eine mit abnormal hohen pH-Werten im Serum verbundene Krankheit. Daher wurden die

mit Saragossasäure A verbundenen toxischen Wirkungen als Folge einer Acidose interpretiert, die durch eine massive Überproduktion der FDDCAs aus einem vergrößerten FPP-Vorrat ausgelöst wird<sup>[59b, 61]</sup>.

Subkutane Gaben von 3 mg Saragossasäure A oder C pro kg Körpergewicht zeigten bei Hunden nach 1–2 Wochen ausgeprägte toxische Wirkungen<sup>[61]</sup>. Bei drei anderen Saragossasäuren waren die Symptome von der Dosis und der Wirksamkeit der jeweiligen Säure abhängig. Dabei wurden nur geringe oder gar keine Verringerungen der Cholesterinwerte beobachtet. Allerdings konnte die Toxizität durch gleichzeitige Gabe eines HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors völlig beseitigt werden. Alleiniges Wirken dieses Inhibitors führte zu nahezu halbierten Cholesterinwerten, die um weitere 20% gesenkt werden konnten, wenn beide Arzneistoffe zusammen verabreicht wurden. Auch hier sind große Mengen an FDDCAs nachgewiesen worden. Danach wurde als Ursache der ursprünglich beobachteten Toxizität Acidose angenommen. Im Gegensatz dazu fand man bei Rhesusaffen, denen zwei Wochen lang orale Dosen von 10 mg Saragossasäure A pro kg Körpergewicht und Tag gegeben wurden, um 50–60% reduzierte Cholesterinspiegel sowie deutlich niedrigere FDDCA-Konzentrationen. Die Ursachen dieser Unterschiede sind noch nicht aufgedeckt.

### 3. Die Chemie der Saragossasäuren

#### 3.1. Synthese von Modellsystemen des bicyclischen Gerüsts

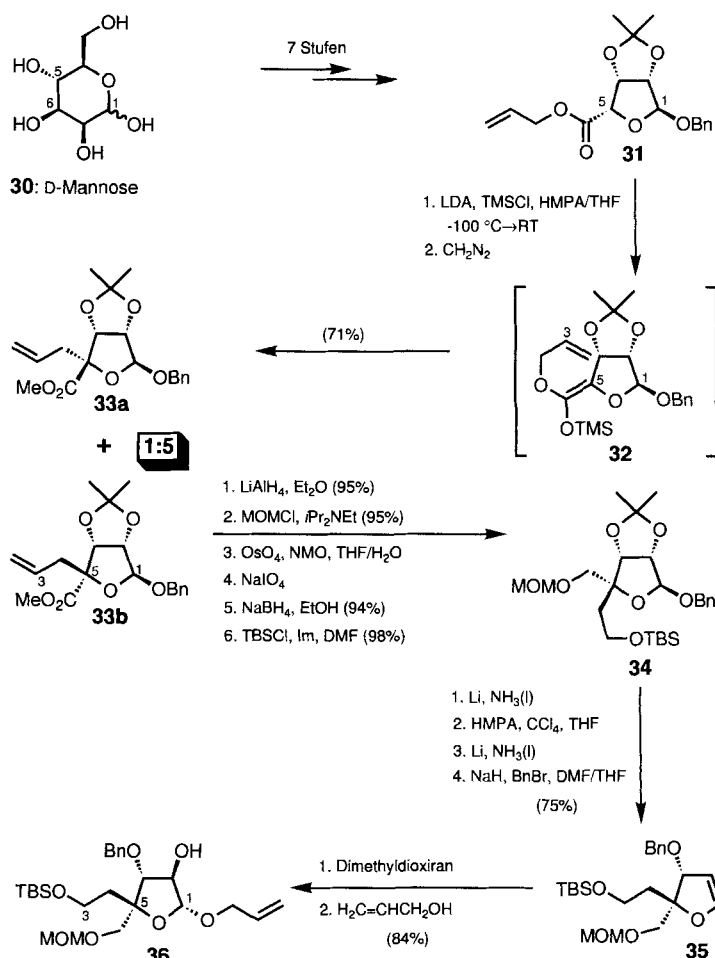
In den vergangenen drei Jahren ist es mehreren Forschergruppen gelungen, Saragossasäuren und etliche Modellsysteme davon zu synthetisieren. Dazu wurden verschiedene Ansätze gewählt. Es ist ausgesprochen lehrreich, die unterschiedlichen Strategien und die Vielzahl der genutzten Reaktionen miteinander zu vergleichen. In Tabelle 5 sind die von den einzelnen Grup-

Tabelle 5. Strategische C-C-Verknüpfungen in den Synthesen des Saragossasäure-Gerüsts.

Bindung	Forschergruppe (Verfahren)
C1-C7	Nicolaou (Dithianaddition) Armstrong (Dithianaddition) Carreira (Acetylene Anion-Addition) Koyama (1,3-Dipolare Cycloaddition)
C3-C4	Gurjar (Wittig-Reaktion)
C4-C5	Aggarwal (Enolataddition) Evans (Enolataddition) Roberts (2-Lithiofuranaddition) Nicolaou (Stille-Kupplung) Armstrong (Stille-Kupplung)
C5-C6	Koyama (1,3-Dipolare Cycloaddition) Carreira (Acetylen-Anion-Addition) Nicolaou (Wittig-Reaktion)
C6-C7	Kraus (modifizierte Mukaiyama-Aldolreaktion) Evans (Evans-Aldolreaktion)
C1-C1'	Evans (Alkylolithiumaddition) Rizzacasa (Grignard-Addition) Heathcock (Organoceraddition)

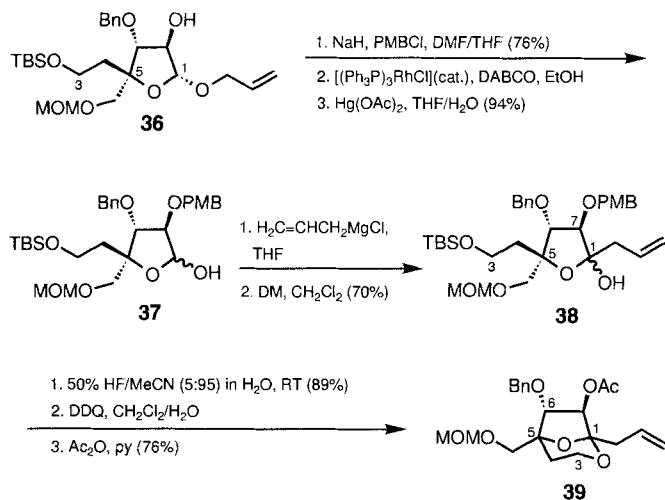
pen zur Synthese des bicyclischen Mittelteils genutzten C-C-Verknüpfungen zusammengestellt. Als Beispiel sei die Evans-Synthese herausgegriffen<sup>[90]</sup>, bei der die C6-C7-Bindung durch eine Aldolreaktion, die C4-C5-Bindung durch eine Enolataddition und die C1-C1'-Bindung durch eine Alkylolithiumaddition geknüpft wurde. Diese Konzepte sind in Teilen auch von allen anderen Gruppen genutzt worden. Man erkennt ferner, daß sich einige Retrosyntheseschritte besonderer Beliebtheit erfreuen. Mit einer Ausnahme<sup>[75]</sup> hat jede Gruppe das bicyclische Gerüst nach retrosynthetischem Bruch der C1-O8- und der O2-C3-Bindung durch eine als machbar angesehene säurekatalysierte Ketalisierung aufgebaut. Da das hochoxygenierte Gerüst an ein stark oxidiertes Kohlenhydrat erinnert, beginnt die Mehrzahl der Synthesen mit Ausgangsmaterial aus der Zuckerchemie. Von den Arbeiten zu nichtracemischem Material haben sich lediglich unsere Synthese<sup>[77, 78]</sup> und die ähnlich verlaufende Route von Armstrong und Barsanti<sup>[82]</sup> der asymmetrischen Katalyse zum Aufbau der Gerüststruktur bedient.

Im Herbst 1993 ist von vier Gruppen über die erfolgreiche Herstellung unterschiedlich funktionalisierter Modellverbindungen der Saragossasäuren berichtet worden. Die Arbeit von Rizzacasa et al.<sup>[62]</sup> ist in den Schemata 5 und 6 zusammengefaßt. Die Ausgangsverbindung D-Mannose **30** wurde in sieben an sich bekannten Stufen in den Allylester **31** überführt, der



Schema 5. Frühe Stufen der Synthese eines Saragossasäure-Modellsystems nach Rizzacasa et al. TMS = Trimethylsilyl, RT = Raumtemperatur, MOM = Methoxymethyl, Im = Imidazol, Bn = Benzyl.

bereits den fünfgliedrigen „hinteren“ Ring des Zielmoleküls enthält. Danach wurde der Aufbau der gewünschten Konfiguration am stereogenen C5-Atom<sup>[\*]</sup> und die Invertierung der Konfiguration des hydroxysubstituierten C7-Stereozentrums in Angriff genommen. Das quartäre C5-Atom konnte durch eine Ireland-Claisen-Umlagerung<sup>[63]</sup> erzeugt werden, die über das Silylketenacetal **32** verläuft und die Diastereomere **33a** und **33b** als 1:5-Mischung lieferte. Nach Abtrennen des Nebenisomers führte eine Reihe von Umwandlungen funktioneller Gruppen zum TBS-Ether **34**. Mit den folgenden sechs Schritten wurde eine Inversion der C7-Konfiguration und eine Differenzierung zwischen den Hydroxygruppen an C6 und C7 erreicht: Durch Reduktion von **34** mit Li/NH<sub>3</sub> wurde der Benzylether gespalten, was ein Lactol lieferte, das durch Behandeln mit CCl<sub>4</sub> in Gegenwart von HMPA in ein Glycosylchlorid überführt werden konnte. Reduktive Eliminierung lieferte das Glycal und setzte die C6-Hydroxyfunktion frei, die als Benzylether **35** abgefangen wurde. Die anschließende Epoxidierung mit Dimethyldioxiran fand auf der der Benzylether-Einheit abgewandten Seite statt (Selektivität >9/1). Regioselektive Öffnung des Epoxids mit Allylalkohol lieferte schließlich den Allylether **36**. Die C7-Hydroxygruppe wurde als PMB-Ether geschützt, bevor die Alleinheit entfernt und das Lactol **37** gewonnen wurde (Schema 6). Die Addition von Allylmagnesiumchlorid als Modell der

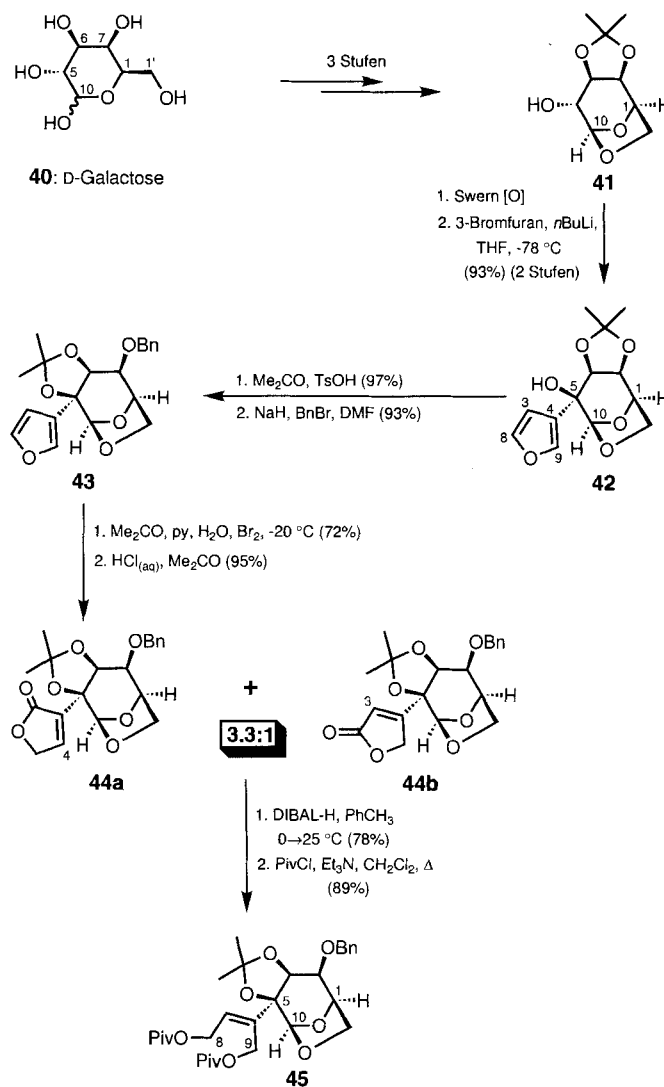


Schema 6. Abschluß der Synthese eines Saragossasäure-Modellsystems nach Rizzacasa et al. DABCO = Diazabicyclooctan, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon.

C1-Seitenkette und die nachfolgende Oxidation führten zum Lactol **38**. Evans verfolgte übrigens bei seiner Totalsynthese dieselbe Strategie, vertauschte dabei aber die Reihenfolge von Oxidation und Addition (Schritte 1 und 2 auf dem Weg von **196** zu **197**, siehe Schemata 40 und 41)<sup>[90]</sup>. Die entscheidende Cyclisierung von **38** zum Bicyclo[3.2.1]octan-Gerüst fand in Gegenwart von HF/MeCN/H<sub>2</sub>O statt, wodurch die Abspaltung der Silylschutzgruppe bewirkt und die Ketalisierung ausgelöst wurde. Nach zwei abschließenden Schutzgruppen-Transformationen wurde dann das Derivat **39** gewonnen.

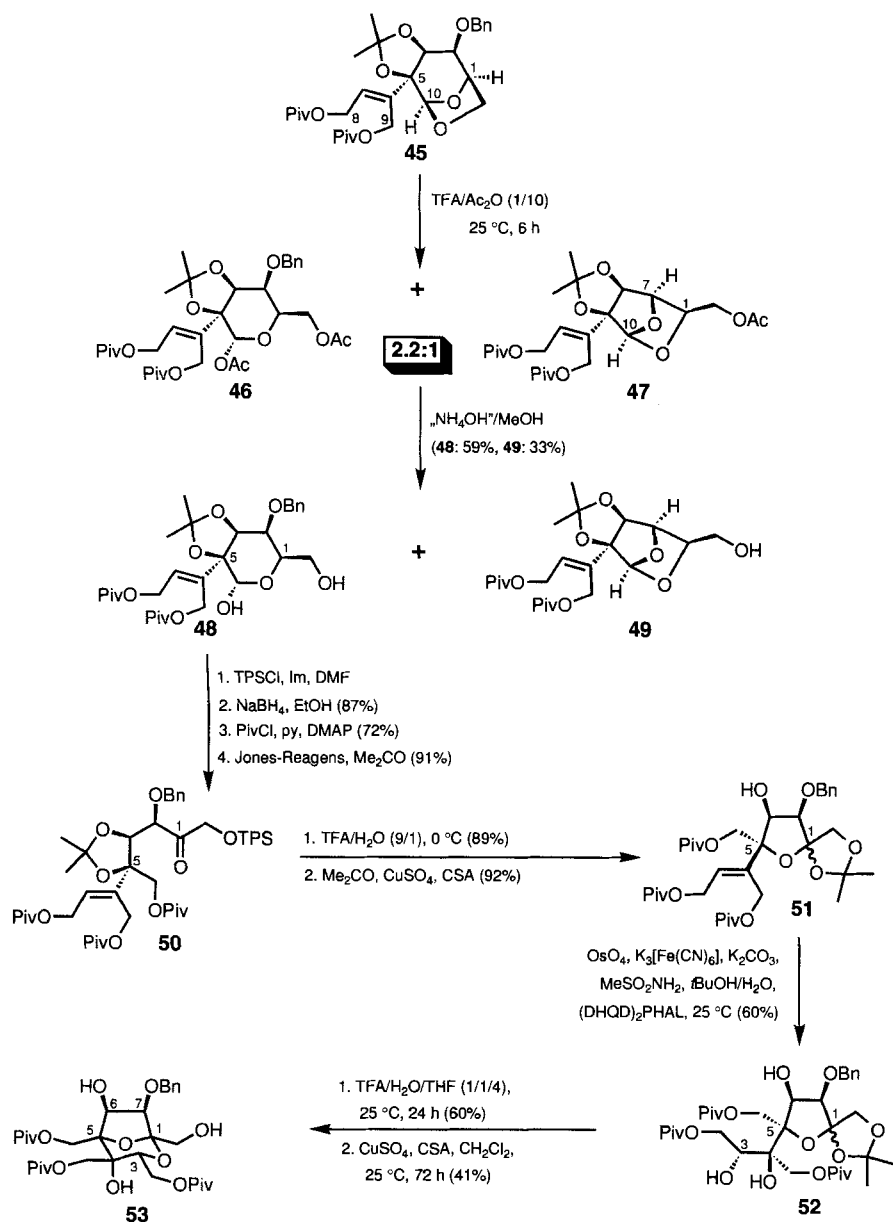
[\*] Hier und im folgenden gibt die Numerierung der Atome von Synthesebausteinen deren Position in den Saragossasäuren wieder.

Die Roberts-Glaxo-Route (Schemata 7 und 8) führt zu dem höher funktionalisierten Modell **53**<sup>[64]</sup>. D-Galactose **40** lieferte in drei Stufen die Anhydropyranose **41**. Swern-Oxidation und



Schema 7. Beginn der Roberts-Synthese einer Saragossasäure-Modellverbindung. Ts = *para*-Toluolsulfonyl, DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid.

Addition von 3-Lithiofuran an das gewonnene Keton führten zum diastereomerenreinen Alkohol **42**. Die Hydroxygruppen an C6 und C7 wurden differenziert, indem die Acetonid-Schutzgruppe mit TsOH/Aceton nach C5/C6 verschoben wurde. Anschließendes Schützen der C7-Funktion als Benzylether gab **43**. Der Furanring dient als C3, C4-Fragment und ist eine vereinfachte Form des von Aggarwal et al.<sup>[66]</sup> und Evans et al.<sup>[90]</sup> (Schemata 9 bzw. 40) verwendeten Weinsäure-Enolats. Daher wurde der Furanring durch Behandeln mit Brom zum Dilactol oxidiert, das sich unter Säurekatalyse in eine Mischung der  $\alpha$ - und  $\beta$ -substituierten Butenolide **44a** bzw. **44b** umlagerte. Zwar hätten die Regioisomere separat umgesetzt werden können, doch erwies es sich als vorteilhafter, beide Butenolide mit Diisobutylaluminiumhydrid in dasselbe Diol zu überführen und dieses als Pivalylester **45** zu schützen. Wie Schema 8 zeigt, lieferte dessen Acetolyse (vgl. **93** → **94** in Schema 16) unter Ring-



Schema 8. Abschluß der Synthese der Modellverbindung **53**. TFA = Trifluoressigsäure, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin,  $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$  = Hydrochinidin-1,4-phthalazindiyldiether (siehe auch Schema 33).

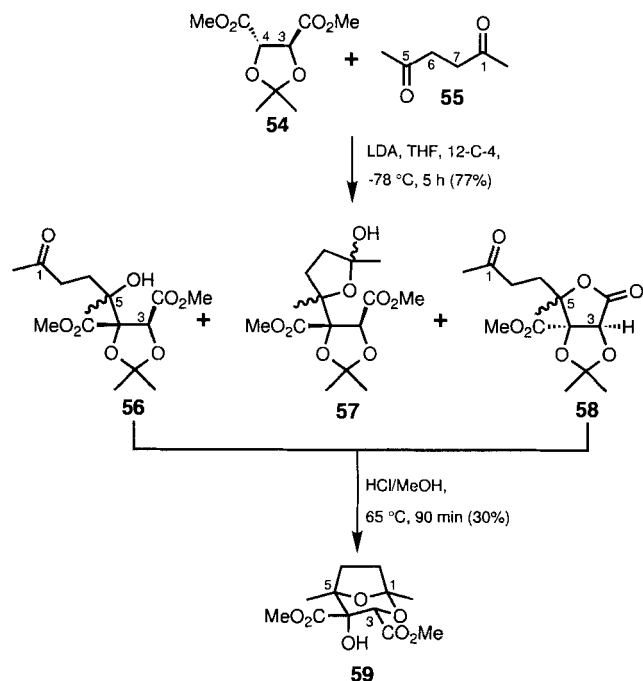
öffnung das gewünschte Pyranosid **46** und den neuartigen Tricyclus **47**, der an C7 keine Benzylether-Einheit mehr enthält. Anschließend Hydrolyse der Acetatgruppen von **46** lieferte nach Reinigung das Diol **48**. Die nächsten vier Stufen (Schützen der primären Hydroxygruppe, Reduktion des Lactols, Schützen der neuen primären Hydroxygruppe, Oxidation der sekundären Hydroxygruppe) führten zum geschützten acyclischen Keton **50**. Durch Entfernen der C5/C6-Acetonidschutzgruppe wurde die Hydroxygruppe an C5 freigesetzt, wobei spontan der Tetrahydrofuranring des gewünschten Bicyclus entstand. Anschließend Bildung eines weiteren Acetonids lieferte das Spirolactol **51**. Die nächste Stufe erforderte eine Dihydroxylierung der Doppelbindung und war von besonderer Bedeutung, da sie zwei Stereozentren erzeugt. Glücklicherweise lieferte die asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung<sup>[65]</sup> mit einem modifizierten Reagens nach 3.5 Tagen das Diol **52** als einziges Diastereomer in einer Ausbeute von 60%. Bei anderen Synthesen ist die asym-

metrische Dihydroxylierung mit unterschiedlichem Erfolg zum Aufbau anderer Stereozentren der Saragossasäuren eingesetzt worden (Schemata 22, 29, 33). Schließlich konnte **52** durch Abspalten der Acetonidschutzgruppe und dehydrierende Ketalisierung in das Zielmolekül **53** überführt werden (24% Ausbeute). Der Bicyclus **53** ist ein realistisch funktionalisiertes Modell, denn Inversion der Konfiguration an C6, Oxidation der drei Pivaloylester-Einheiten und Einführung der Seitenketten an C1 und C6 sollten zum Naturstoff selbst führen.

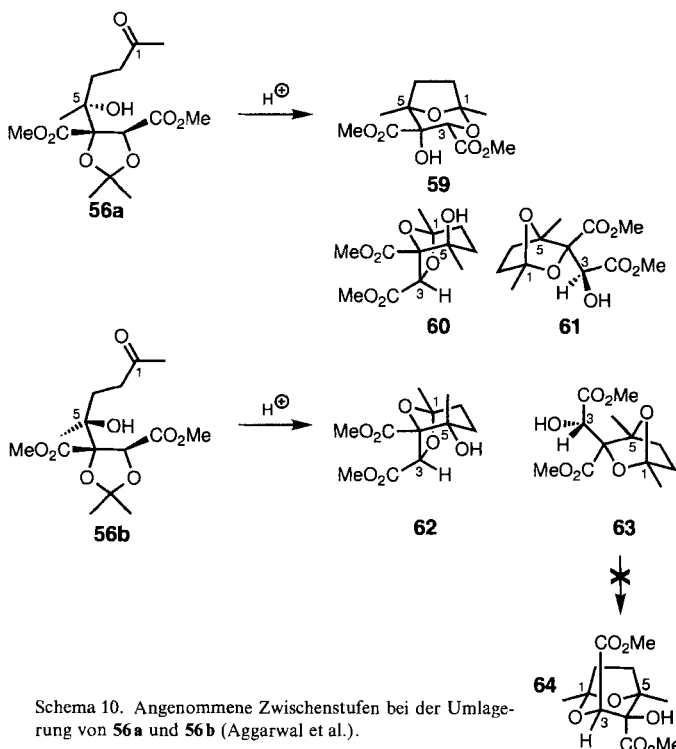
Der kürzeste Weg zu einem Modell des bicyclischen Gerüsts ist die Zwei-Stufen-Synthese von Aggarwal et al. (Schema 9)<sup>[66]</sup>. Nachdem das C3,C4-Fragment als intakte Weinsäure-Einheit erkannt worden war, konnte die einfache Modellverbindung **59** rasch aufgebaut werden. Dazu wurde das Lithiumenolat der von (+)-Weinsäure abgeleiteten Verbindung **54**<sup>[67]</sup> in Gegenwart von [12]-Krone-4 mit dem symmetrischen Keton **55** kondensiert. Diese Aldolreaktion verlief recht unselektiv und lieferte neben den bezüglich C4 und C5 diastereomeren Verbindungen auch die durch Weiterreaktion erhältlichen Lactone **57** und Lactole **58** in einer Gesamtausbeute von etwa 77%. Es wurden keine Anstrengungen zur Reinigung der Reaktionsmischung unternommen. Vielmehr führte 90 min Behandeln der gewonnenen Mischung mit HCl in Methanol unter Rückfluß zum bicyclischen Gerüst **59** in 30% optimierter Ausbeute; nach NMR-spektroskopischen Befunden sind die

alternativen Strukturen **60** und **61** auszuschließen. Man nimmt an, daß das (5*R*)-Diastereomer **56a** problemlos zum gewünschten Produkt **59** cyclisiert (Schema 10), während das (5*S*)-Diastereomer **56b** bevorzugt in die bicyclischen Ketale **62** und **63** und nicht in den vermutlich instabileren diaxialen Dimethylester **64** übergeht. Leider sind die Nebenprodukte der Reaktion nicht charakterisiert worden, um diese Annahmen zu untermauern. Niedrige Ausbeute und mangelnde Selektivität tun dem Potential dieses Ansatzes keinen Abbruch: Bei Verwendung einer geeignet funktionalisierten Dicarbonylverbindung, einer Strategie zum Einführen eines Carboxysubstituenten an C5 und einer Methode zur Kontrolle der Aldolreaktion sollten weitere funktionalisierte Modelle der Saragossasäuren zugänglich sein. In ihrer Totalsynthese haben Evans et al. derartige Verbesserungen dann auch genutzt (siehe Schemata 40, 41).

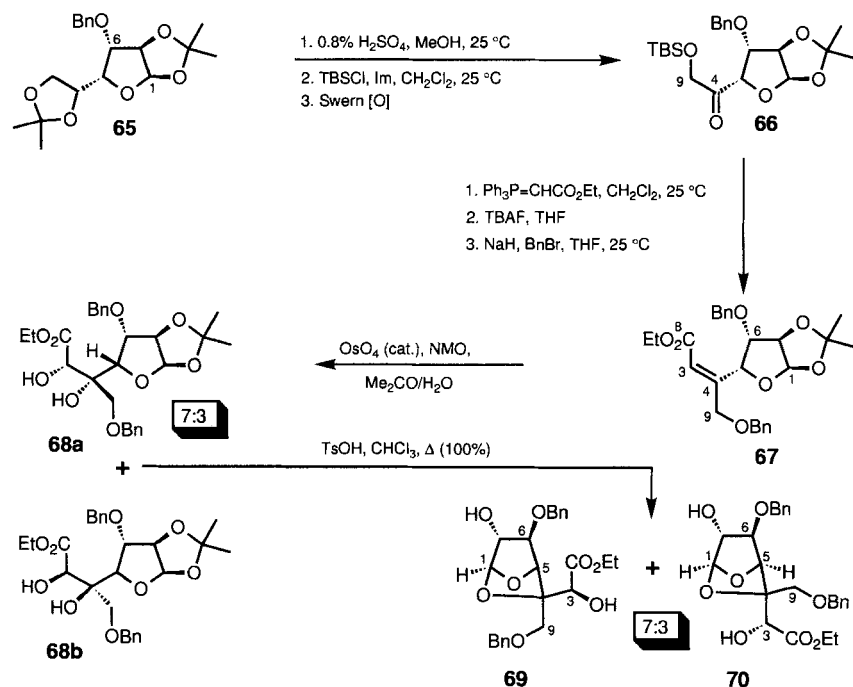
Gurjar et al. haben als erste gezeigt, daß der säurekatalysierten Ketalisierung die ursprünglich zugeschriebene breite Ein-



Schema 9. Synthese einer Modellverbindung durch Aggarwal et al. 12-C-4 = [12]Krone-4.



Schema 10. Angenommene Zwischenstufen bei der Umlagerung von **56a** und **56b** (Aggarwal et al.).



Schema 11. Modellstudie von Gurjar et al. (Teil 1).

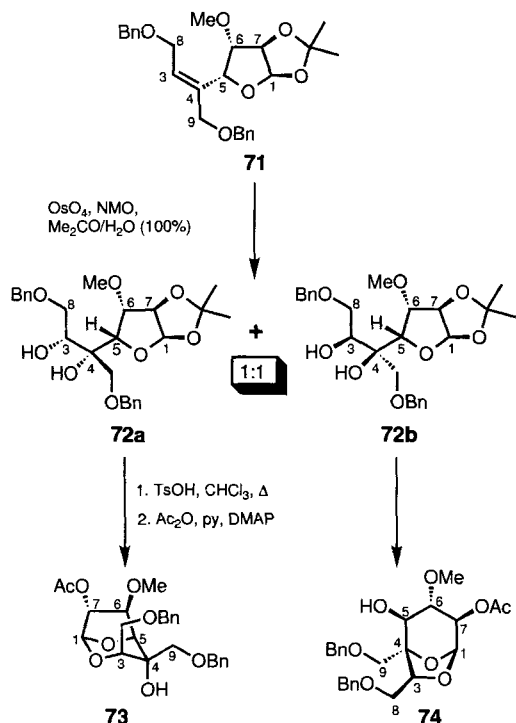
setzbarkeit fehlt (Schema 11)<sup>[68]</sup>. Ausgehend von dem von Glucose abgeleiteten Diacetonid **65** führten selektive Hydrolyse des Seitenkettenacetonids, Schützen der primären Hydroxygruppe und Swern-Oxidation zum Keton **66**. Wittig-Reaktion und Wechsel einer Schutzgruppe ergaben dann das Olefin **67**, das durch Dihydroxylierung nach den Upjohn-Methode in eine nicht trennbare 7:3-Mischung der Diole **68a** und **68b** überführt wurde. Wegen der (*Z*)-konfigurierten Doppelbindung von **67** muß eines der durch die Dihydroxylierung erzeugten Stereozen-

tren die falsche Konfiguration haben. Darüber hinaus lieferte ein Kochen der Diolmischung mit TsOH in Chloroform unter Rückfluß anstelle des gewünschten Bicyclo[3.2.1]octan-Gerüsts quantitativ die Bicyclo[2.2.1]-Systeme **69** und **70**. Leider wurde nicht geklärt, ob es sich dabei um kinetisch oder um thermodynamisch kontrollierte Produkte handelt. Dieses Resultat läßt sich möglicherweise auf das Fehlen des C1-Substituenten zurückführen (siehe Schema 18), doch hat man den Befund mit einer durch die Ethoxycarbonylgruppe verminderten Nucleophilie der benachbarten C3-Hydroxygruppen erklärt. Daher wurde der Ester **67** zu **71** (Schema 12) reduziert, und die entsprechenden Diole **72a** und **72b** (mit einer anderen Schutzgruppe an der C6-Hydroxyfunktion) wurden den Umlagerungsbedingungen unterworfen. Diesmal lieferte ein Diastereomer (**72a**) das gewünschte Bicyclo[3.2.1]octan (Anhydrofuran) **73**, während das andere Stereoisomer in das Anhydropyran **74** überging. Dieser ungewöhnliche stereochemische Befund ist aber nicht gedeutet worden. Es sei darauf aufmerksam gemacht, daß **73** zu den Saragossasäuren pseudoenantiomer ist.

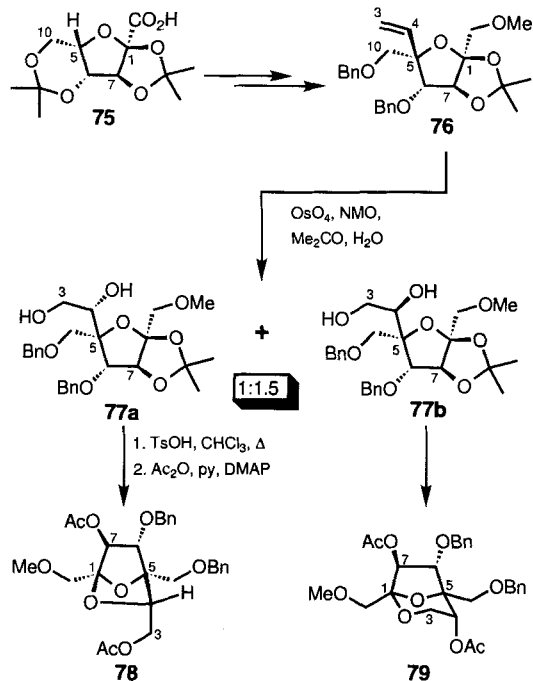
In zwei späteren Arbeiten wurde eine bei dem C1-substituierten Baustein **75** beginnende Standard-Reaktionssequenz (16 Stufen) zum Vinylderivat **76** (Schema 13) beschrieben<sup>[69, 70]</sup>.

Durch Dihydroxylierung konnten quantitativ die Epimere **77a** und **77b** im Verhältnis 1:1.5 gewonnen werden. Diese Mischung wurde in Chloroform aufgenommen und in Gegenwart von TsOH am Rückfluß erhitzt. Nach Acetylierung wurden dann die



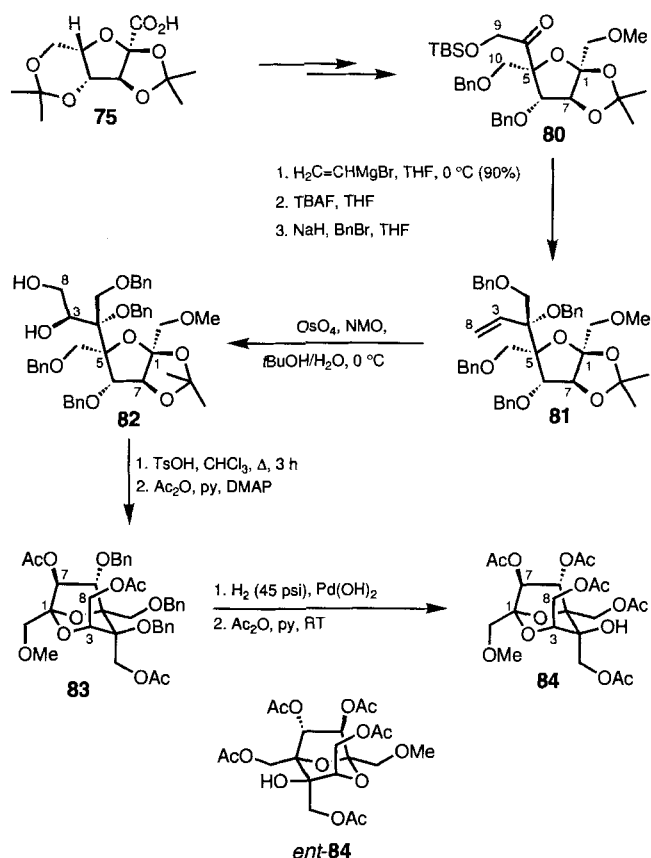


Schema 12. Modellstudie von Gurjar et al. (Teil 2).



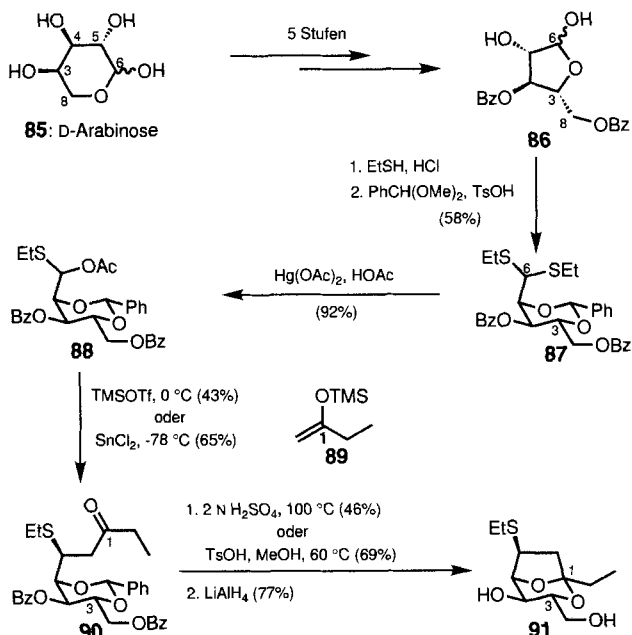
Schema 13. Modellstudie von Gurjar et al. (Teil 3).

Isomere **78** und **79** isoliert. Es ist offensichtlich, daß sich aus **77a** bevorzugt das [2.2.1]-System bildet, während das andere Isomer hauptsächlich zur [3.2.1]-Verbindung umlagert. Für ihr am weitesten entwickeltes Modell haben Gurjar et al. schließlich ein Substrat gefunden, das bei der Cyclisierung lediglich ein einziges Isomer liefert. Dazu wurde erneut die Säure **75** eingesetzt und in mehreren Stufen in das Keton **80** (Schema 14) umgewandelt. Die Addition von Vinylmagnesiumbromid lieferte einen diastereomerenreinen Alkohol (leider mit der falschen relativen Kon-

Schema 14. Modellstudie von Gurjar et al. (Teil 4). 1 psi  $\approx$  6900 Pa  $\approx$  52 Torr.

figuration), der als Benzylether **81** isoliert wurde. Die anschließende Dihydroxylierung verlief stereoselektiv zum Diol **82**. Wie nach den früheren Untersuchungen (Schema 12) erwartet, konnte durch säurekatalysierten Ringschluß und nachfolgende Acetylierung das gewünschte Bicyclo[3.2.1]octan-Gerüst **83** aufgebaut werden, das durch Abspalten der Benzylgruppen und Acetylierung in das Pentaacetat **84** überführt wurde. Beim Betrachten der Struktur des Enantiomers, **ent-84** (Schema 14), erkennt man problemlos, daß nur zwei Stereozentren (C3 und C4) die falsche Konfiguration relativ zum übrigen Molekül aufweisen. Da die Konfiguration des C3-Zentrums während der Dihydroxylierung festgelegt wird, kann sie vermutlich mit einer asymmetrischen Variante leicht wie gewünscht eingestellt werden. Die drei Carbonsäure-Einheiten der Saragossasäure A liegen als nützliche Acetoxymethylgruppen vor, und die Hydroxyfunktionen an C6 und C7 sind problemlos zu unterscheiden.

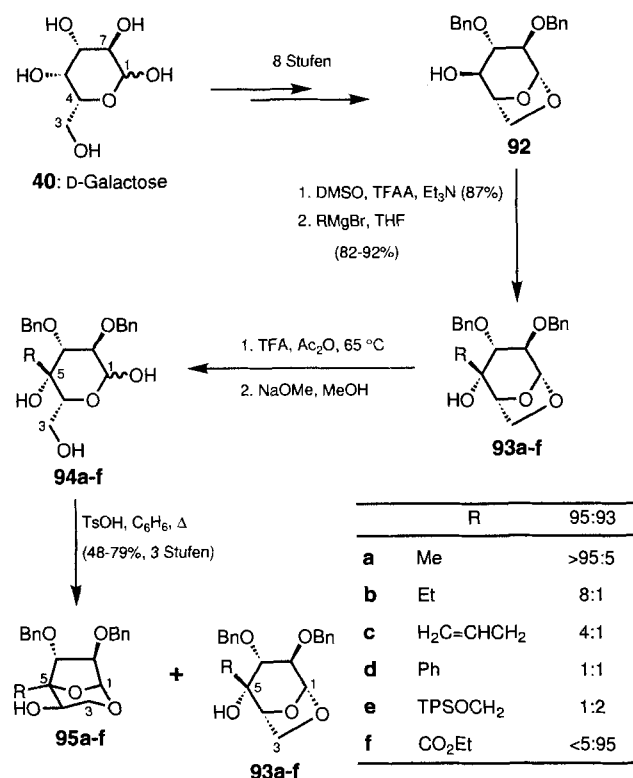
Die Synthese eines vereinfachten Modells des zentralen Gerüsts der Saragossasäuren von Kraus und Maeda beginnt ebenfalls bei einem Kohlenhydrat (Schema 15)<sup>[71]</sup>. Ausgehend von D-Arabinose **85** wurde das Lactol **86** mit bekannten Methoden hergestellt und mit Ethanthiol und HCl sowie anschließende Acetalisierung mit Benzaldehyddimethylacetal in **87** überführt. Zwar verlief die nun vorgesehene Hydrolyse des Dithioacetals zum Aldehyd nicht glatt, doch gab die Umsetzung von **87** mit Quecksilberacetat und Essigsäure das diastereomerenreine  $\alpha$ -Acetoxysulfid **88** in 92% Ausbeute. Es diente als Aldehyd-Äquivalent, indem es in einer modifizierten Mukaiyama-Aldolreaktion<sup>[72]</sup> mit dem Silylenolether **89** unter Lewis-Säure-Katalyse umgesetzt wurde. Bei Verwendung von  $\text{SnCl}_4$



Schema 15. Synthese einer Saragossasäure-Modellverbindung von Kraus und Maeda.

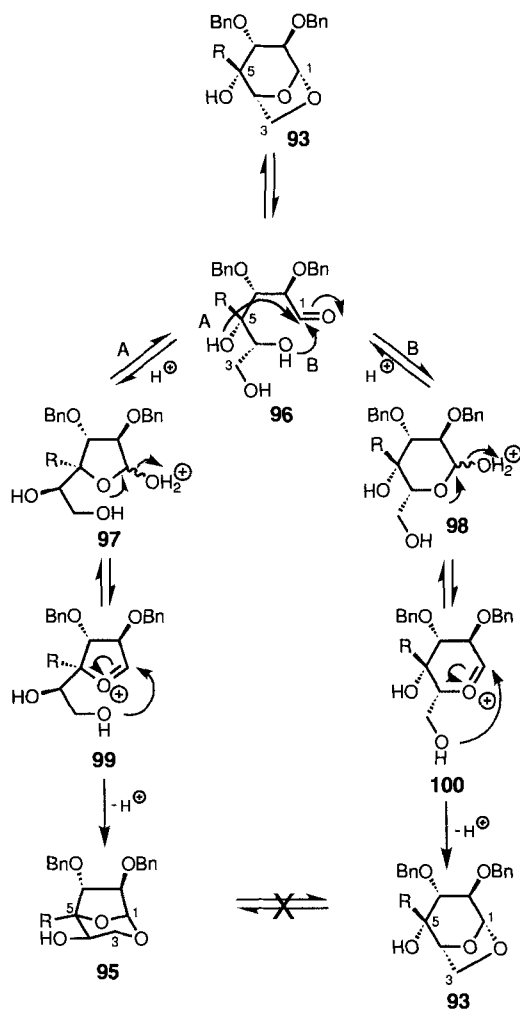
lieferte die Reaktion diastereomerenreines Sulfid **90** in 65 % Ausbeute, wobei jedoch an C6 die falsche Konfiguration erzeugt wurde. Umacetalisierung und Reduktion des Esters führten dann in mäßiger Ausbeute zum Diol **91**.

Heathcock et al. haben eine interessante Untersuchung zu der bis dahin zumeist als unproblematisch angesehenen säurekatalysierten Ketalisierung durchgeführt (Schema 16)<sup>[7,31]</sup>, wobei sie



Schema 16. Erste Modellstudie von Heathcock et al. zur Synthese von Saragossasäure A. TFAA = Trifluoressigsäureanhydrid.

einen deutlichen Einfluß des C5-Substituenten auf den Verlauf der Cyclisierung von **94** beobachtet haben. Dazu wurde D-Galactose **40** zunächst in die Anhydropyranose **92** überführt. Nach Oxidation der C5-Hydroxyfunktion konnten durch Addition unterschiedlicher Grignard-Reagentien die Alkohole **93a-f** vollständig diastereoselektiv erhalten werden. Deren Anhydroverknüpfung wurde durch Acetolyse und Solvolysen geöffnet (siehe Schema 8), bevor man durch säurekatalysierte Acetalisierung in siedendem Benzol eine Mischung der gewünschten Anhydrofuranosen **95a-f** und der Ausgangsmaterialien **93a-f** erhielt. Das Produktverhältnis ist eine Funktion des C5-Substituenten. Elektronenziehende Gruppen wie CO<sub>2</sub>Et führten dabei bevorzugt zur Bildung des unerwünschten Isomers. Durch geeignete Kontrollexperimente gelang der Nachweis, daß die beobachteten Verhältnisse kinetisch und nicht thermodynamisch bedingt waren. Schema 17 erklärt diesen Befund unter der An-

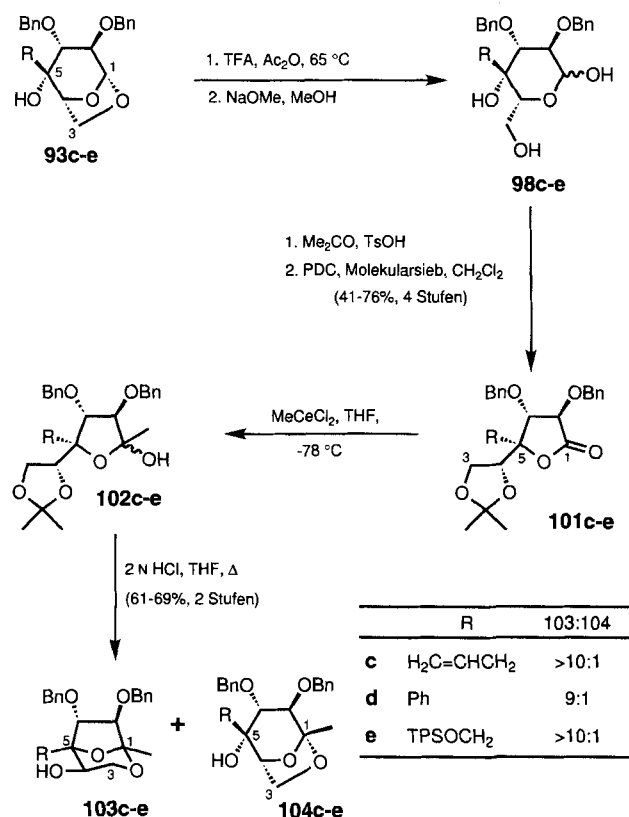


Schema 17. Umlagerung C5-substituierter Anhydrofuranosen (nach Heathcock et al.). Links: Weg A; rechts: Weg B.

nahme, daß der Startschritt zur säurekatalysierten Umlagerung die Öffnung des Acetals zum Aldehyd **96** ist, der dann über einen der gezeigten Reaktionswege in das jeweilige Produkt übergeht. Während Reaktionsweg A, also der Angriff der C5-Hydroxygruppe, das Fünfring-Lactol **97** liefert, führt Reaktionsweg B zum sechsgliedrigen Lactol **98**. Beide Verbindungen können unter Eliminierung von Wasser Oxonium-Ionen, **99**

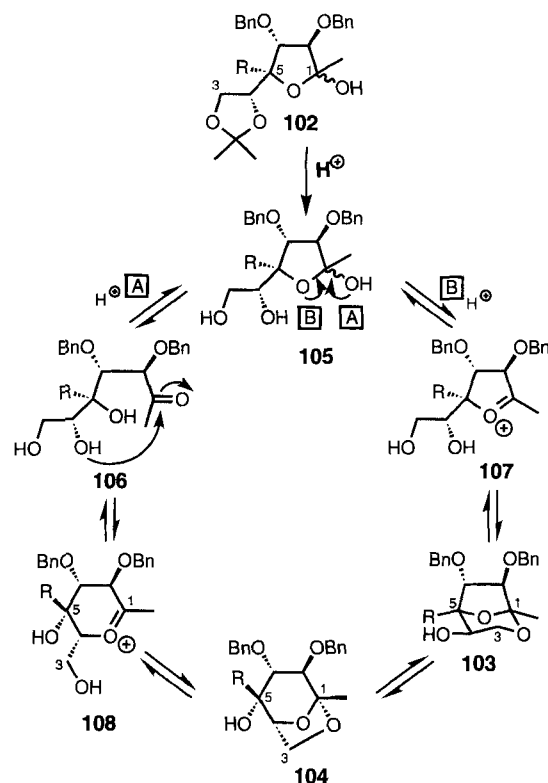
bzw. **100**, bilden. Da jedoch elektronenziehende Gruppen an C5 das fünfgliedrige cyclische Onium-Ion **99** relativ zu **100** destabilisieren sollten, würde in diesem Fall die Reaktion bevorzugt über Weg B verlaufen. Da zudem der Ringschluß der Oxonium-Ionen unter den gegebenen Reaktionsbedingungen irreversibel ist, kann sich das kinetisch kontrollierte Produkt nicht umlagern, um das Produktgemisch des thermodynamischen Gleichgewichts zu erreichen.

Da die Saragossasäuren an C1 Seitenketten tragen, wurde der Einfluß eines C1-Substituenten auf die säurekatalysierte Cyclisierung ebenfalls untersucht (Schema 18). Die dazu notwendige



Schema 18. Funktionalisierung der C1-Position (Heathcock et al.). PDC = Pyridiniumdichromat.

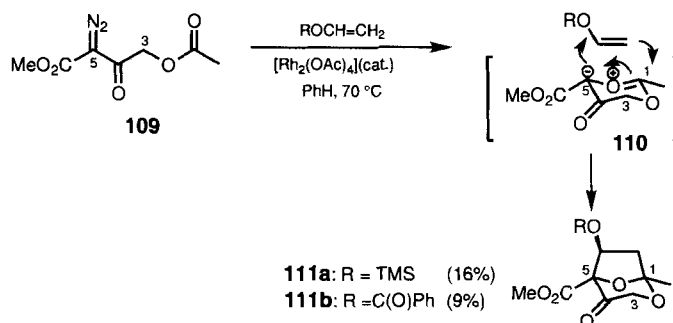
Funktionalisierung von **93c-e** an C1 konnte sehr effizient erreicht werden. Zunächst wurden die Sechsringlactole **98c-e** synthetisiert, aus denen man durch Ringöffnung zum entsprechenden fünfgliedrigen Lactol, C3/C4-Acetonidbildung und Oxidation die Lactone **101c-e** gewinnen konnte. Addition des von Methylmagnesiumbromid abgeleiteten Organocer-Reagens lieferte die Lactole **102c-e** in guten Ausbeuten. Klassische Grignard-Reagentien führten dagegen zu einer Eliminierung der C6-Benzylgruppe. Durch Umlagerung der Lactole bildeten sich dann die beiden [3.2.1]Ringsysteme **103c-e** (Furanose) und **104c-e** (Pyranose). Nunmehr war das Verhältnis der beiden Isomere zueinander nicht mehr so stark vom Substituenten R abhängig und lag stets auf der Seite der gewünschten Furanose. Auch hier belegten Kontrollexperimente eine kinetische Steuerung. Allerdings führten längere Reaktionszeiten zu einem Anstieg des Pyranose-Anteils bis zum Erreichen eines Gleichgewichtszustands, der von der Art des Substituenten R abhängt. Eine Erklärung dieser Befunde ist in Schema 19 wiedergegeben.



Schema 19. Umlagerung der Lactole **105** (Heathcock et al.).

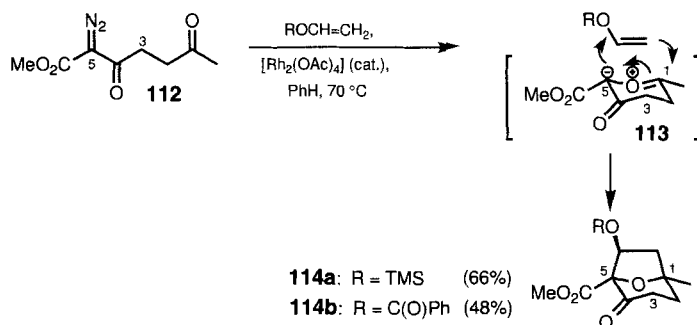
Hydrolyse der Acetonide setzt die Triole **105** frei, die entweder über die Ketone **106** zu den Oxonium-Ionen **108** (Reaktionsweg A) oder aber direkt zu den Oxonium-Ionen **107** (Reaktionsweg B) weiterreagieren. Da die Ionen **107** rascher zu **103** weiterreagieren, als die Ketone **106** zu **108** cyclisieren können, wird die Furanoseform kinetisch begünstigt. Wegen der C1-Substituenten sind die Oxonium-Ionen **107** und **108** deutlich stabilere Zwischenstufen, deren Ringschlußreaktion nicht mehr irreversibel ist. Daher können die beiden Endprodukte über **106** zu einem Gleichgewicht äquilibrieren, das offenbar von der Größe des Substituenten R abhängt. Heathcock et al. haben diesen Ansatz kürzlich bei einer Synthese der Saragossasäure A verfolgt, die jedoch noch nicht im Detail publiziert worden ist<sup>[74]</sup>.

Unter den Synthesen von Modellen für das Saragossasäure-Gerüst ist die von Koyama et al. bei Merck entwickelte die innovativste (Schema 20)<sup>[75]</sup>. Während alle übrigen Ansätze zur Synthese von Saragossasäuren den Bicyclus durch Ketalisierung erzeugen, wird hier die von Padwa<sup>[76]</sup> entwickelte Cyclisierungs-



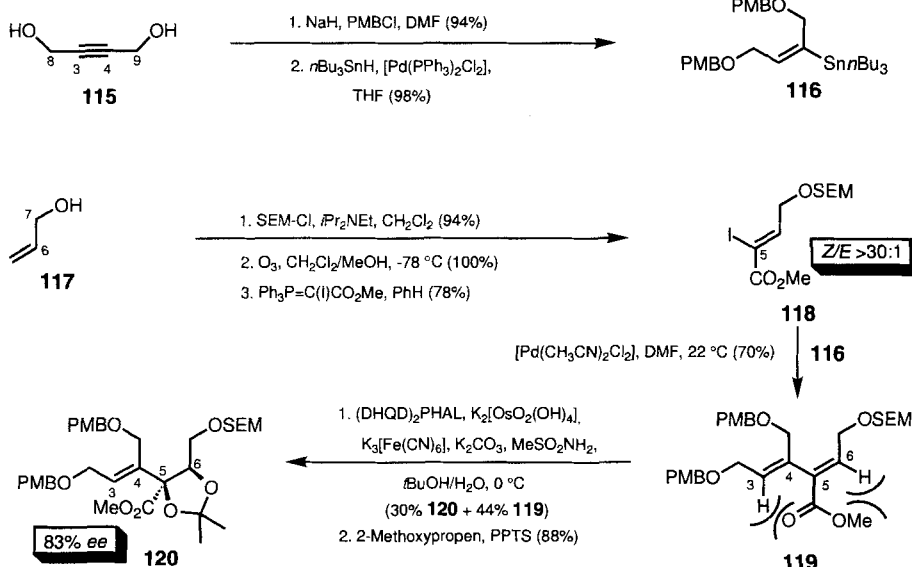
Schema 20. Zugang zu den Saragossasäuren über eine Tandemreaktion aus Cyclisierung und Cycloaddition (Koyama et al.).

Cycloadditions-Tandemreaktion zum Aufbau des Gerüsts aus zwei acyclischen Vorläufern in einer Stufe genutzt. Eine durch Dirhodiumtetraacetat ausgelöste Zersetzung des Diazoketons **109** führte über Carben-Insertion in die C=O-Bindung des Esters vermutlich zum Carbonyl-Ylid **110**, das in einer 1,3-Dipolaren Cycloaddition an einen Enoether zu einem Bicyclus **111** weiterreagiert hat. Allerdings waren die Ausbeuten eher unbefriedigend, und die Reaktion lieferte naturgemäß racemisches Material. Es ist bemerkenswert, daß die Überführung des Ketons **112** in die carbocyclischen Analoga **114** des Saragossasäure-Gerüsts in deutlich höheren Ausbeuten gelingt (Schema 21).



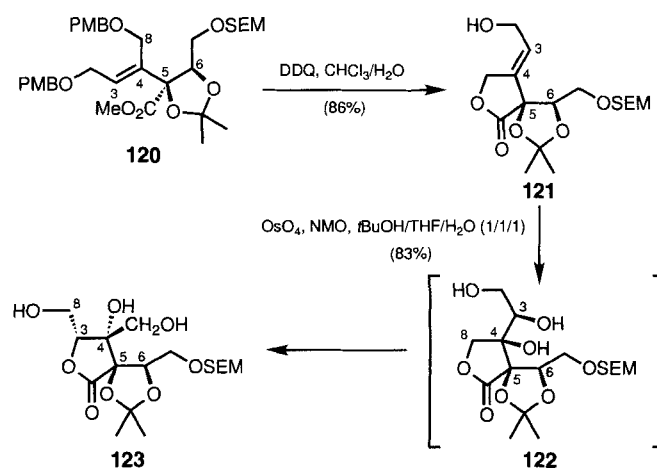
Schema 21. Synthese carbocyclischer Saragossasäure-Analoga (Koyama et al.).

Die in unserer Gruppe durchgeführte Synthese ist eine der beiden, die sich der asymmetrischen Katalyse zum Aufbau einer nichtracemischen Modellverbindung des Saragossasäure-Gerüsts bedienen (Schemata 22–28)<sup>[77, 78]</sup>. Aus den problemlos zugänglichen Ausgangsverbindungen 1,4-Butindiol **115** (einer Zwischenstufe in der industriellen THF-Herstellung) und Allylalkohol **117** wurden das Vinylstannan **116** bzw. das Vinylidiod **118** synthetisiert (Schema 22). Da die beiden Substituenten des Alkins **115** identisch sind, spielt die Regioselektivität der *cis*-Hydrostannylierung keine Rolle. Die Konfiguration der Doppelbindung des Vinylidiods wurde in der Wittig-Reaktion festgelegt, die **118** mit einer (*Z*)/(*E*)-Selektivität von >30/1 lieferte.



Schema 22. Beginn unserer Synthese des Modellsystems **130 a**. PPTS = Pyridin/*para*-Toluolsulfonsäure.

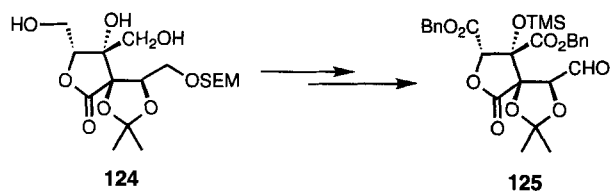
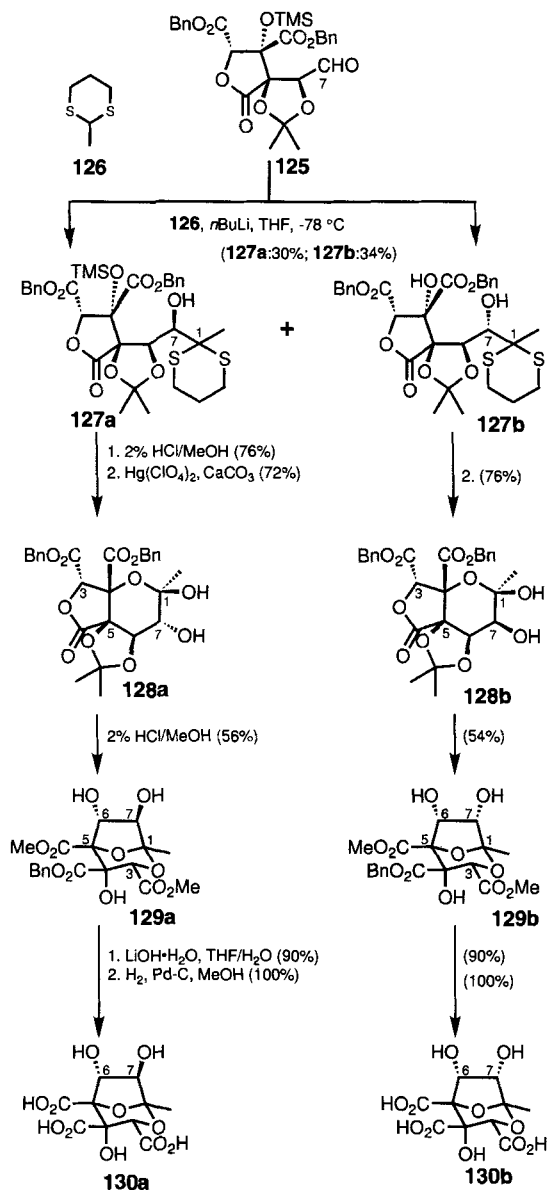
Durch eine Stille-Kupplung<sup>[79]</sup> wurde dann aus **116** und **118** das Dien **119** isomerenrein erhalten, wobei die bei einigen Stille-Kupplungen zu Problemen führende Präisomerisierung nicht auftrat. Die Steuerung der Doppelbondskonfigurationen war an dieser Stelle von entscheidender Bedeutung, denn vier der sechs Stereozentren des Gerüsts resultieren letztendlich aus Dihydroxylierungen von Doppelbindungen. Die erste der beiden Dihydroxylierungen wurde unter Sharpless-Bedingungen durchgeführt<sup>[65]</sup> und lieferte das Regioisomer **120** mit etwa 83 % *ee*; allerdings lag die Ausbeute nur bei 30 %. Entscheidend für den Erfolg dieser Reaktion war die Größe der Schutzgruppen an C7, C8 und C9. Die überraschende Regioselektivität wurde auf einen subtilen Ausgleich sterischer und elektronischer Einflüsse zurückgeführt<sup>[78]</sup>. Nach dem Abspalten der PMB-Schutzgruppen von **120** wurde erneut dihydroxyliert, wobei sich durch spontane Translactonisierung diastereomerenreines Triol **123** in 83 % Ausbeute bildete (**121** → **123**, Schema 23). Durch



Schema 23. Synthese des Modellsystems **130 a**: zweite Dihydroxylierung. **123** wird als einziges Diastereomer erhalten.

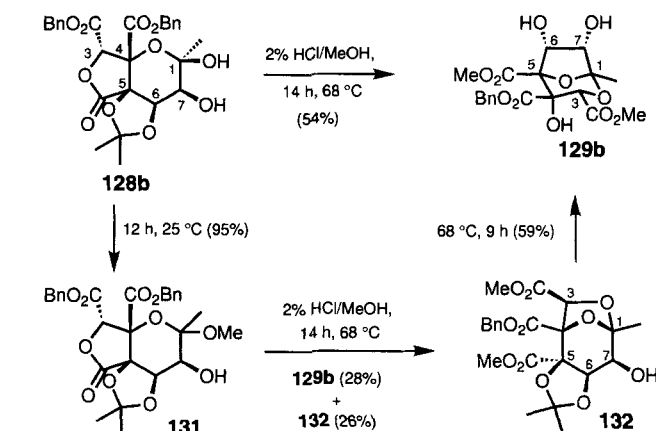
eine mehrstufige Folge von Oxidationen und Umwandlungen funktioneller Gruppen gelang es dann, die Oxidationsstufen an C7, C8 und C9 auf die richtige Höhe anzuheben (**124** → **125**, Schema 24).

Als Modell der C1-Alkylseitenkette wurde das Anion von 2-Methyl-1,3-dithian **126** an den Aldehyd **125** addiert (Schema 25). Leider erhielt man die C7-Epimere **127** zu gleichen Teilen. Nach Isomerentrennung wurde **127a** desilyliert, bevor die Dithianeinheit durch Behandeln mit Quecksilberperchlorat in 72 % Ausbeute entfernt wurde. Im Tricyclus **128a** haben alle Kohlenstoffatome die richtige Oxidationsstufe, so daß durch säurekatalysiertes Entfernen der drei cyclisch vorliegenden Schutzgruppen und nachfolgende Ketalisierung das gewünschte [3.2.1]-Gerüst **129a** zugänglich sein sollte. Tatsächlich ergab Kochen von **128a** am Rückfluß (2proz. HCl in MeOH)

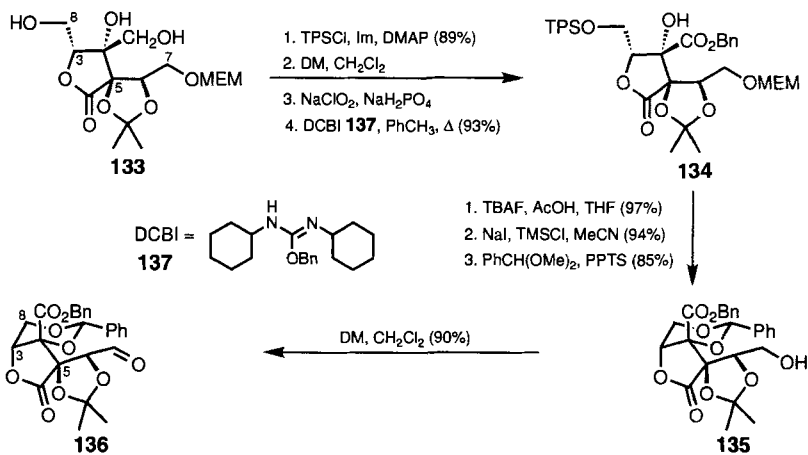
Schema 24. Synthese des Modellsystems **130a**: Oxidation von **124** ( $\cong$  **123**) zu **125**.Schema 25. Abschluß der Synthese des Modellsystems **130a**.

der diskutierten Untersuchungen von Heathcock<sup>[73–74]</sup> und der Berechnungen von Evans<sup>[90]</sup> (siehe unten) bemerkenswert.

Im Verlauf der Reaktion konnten zwei Nebenprodukte, das Methylglycosid **131** und das alternative [3.2.1]-System **132**, isoliert werden, die beide in **129b** überführt werden konnten (Schema 26). Danach ist zumindest im vorliegenden System das erwünschte Produkt offenbar auch das thermodynamisch stabilere.

Schema 26. Umlagerung des Anhydropyrans **132**.

Um die mangelnde Selektivität der Dithianaddition an **125** zu überwinden, haben wir den Aldehyd **125** durch **136** ersetzt<sup>[78]</sup>. Das **123** analoge, nur an der C7-Hydroxyfunktion auf andere Weise geschützte Intermediat **133** (Schema 27) ergab nach selek-

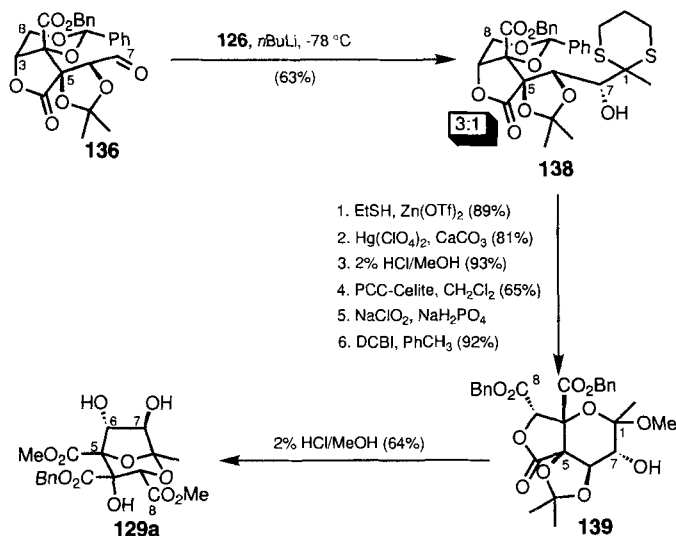
Schema 27. Synthese von **136** als Alternative zu **125**. MEM = 2-Methoxyethoxymethyl.

**129a** in 56% Ausbeute. Die Carboxygruppen an C3 und C5 unterscheiden sich als Methylester-Gruppen vorteilhaft vom C4-Benzylester. Hydrolyse der beiden Methylester mit Lithiumhydroxid lieferte die korrespondierende Disäure, die durch Hydrogenolyse quantitativ in die Trisäure **130a** überführt wurde. Das C7-Epimer **130b** konnte durch die gleiche Reaktionssequenz aus dem bei der Dithianaddition anfallenden Diastereomer **127b** erhalten werden. Die hohen Ausbeuten der Umlagerung von **128a** und **128b** sind insbesondere in Anbetracht

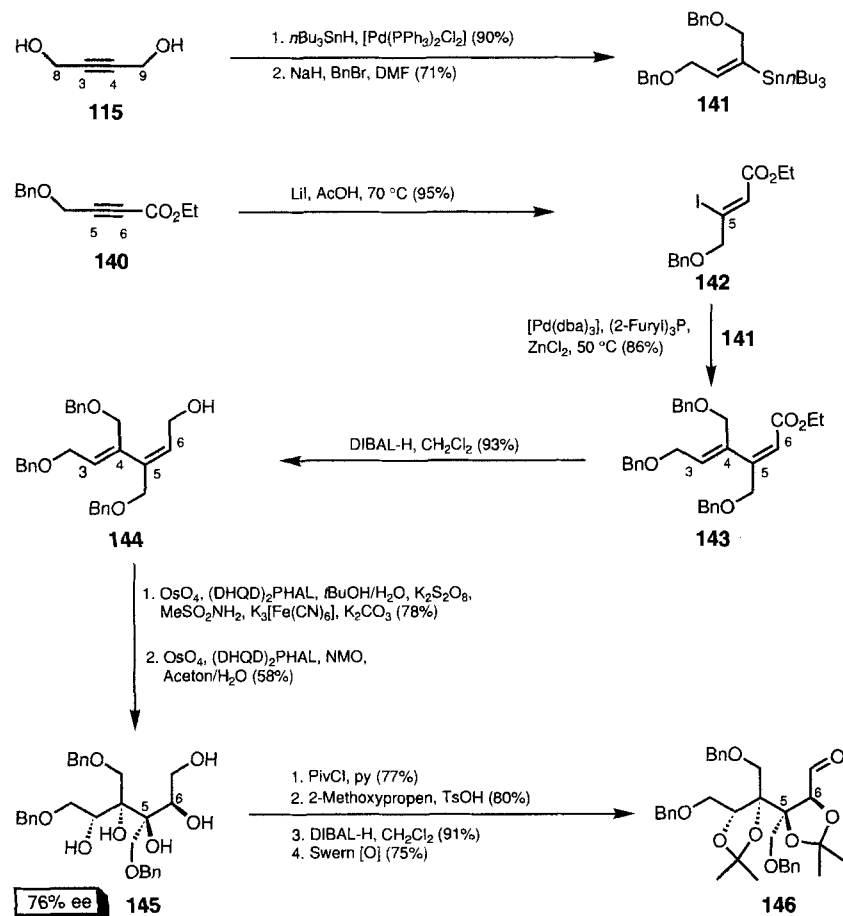
tiver Silylierung, Oxidation und Veresterung mit DCBI **137** den Ester **134**. Reagentien wie DCBI oder dessen Analogon DITBI **176** haben bei der Derivatisierung von Saragossasäuren breite Anwendung gefunden<sup>[80]</sup>. Anschließend wurde die C8-Hydroxygruppe desilyliert und die 2-Methoxyethoxymethylgruppe mit NaI/TMSCl abgespalten, was in ausgezeichneter Ausbeute das entsprechende Triol lieferte, das durch Umsetzung mit Benzaldehyddimethylacetal das Benzylidenacetal **135** ergab. Oxidation führte dann zum Aldehyd **136**. An diesen ließ sich dasselbe



Nucleophil, 2-Methyl-1,3-dithian **126**, mit besserer Stereoselektivität zum Dithian **138** als Hauptprodukt addieren (Schema 28, Diastereomenverhältnis 3:1). Eine Sequenz von Standardreaktionen führte zum Methylglycosid **139**, das unter den Umlagerungsbedingungen den bereits früher erhaltenen Triester **129a** in 64% Ausbeute ergab. Wie noch gezeigt wird, sind einige



Schema 28. Abschlußsequenz unserer Alternativsynthese von **129a**. PCC = Pyridiniumchlorochromat.



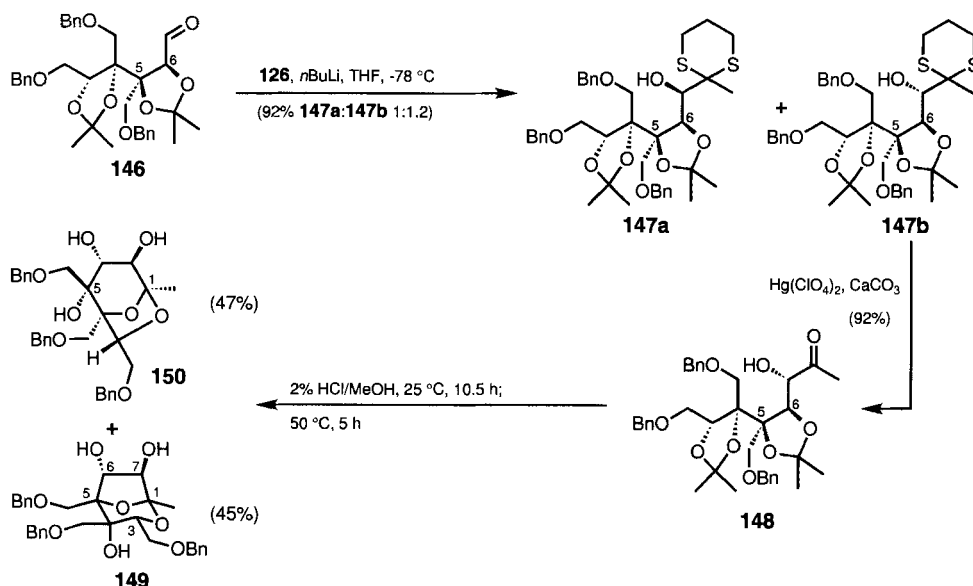
Schema 29. Synthese des Modellsystems **149** durch Armstrong et al. (Teil 1).

dieser Befunde später in die erste Synthese der Saragossasäure A eingeflossen<sup>[78, 81]</sup>.

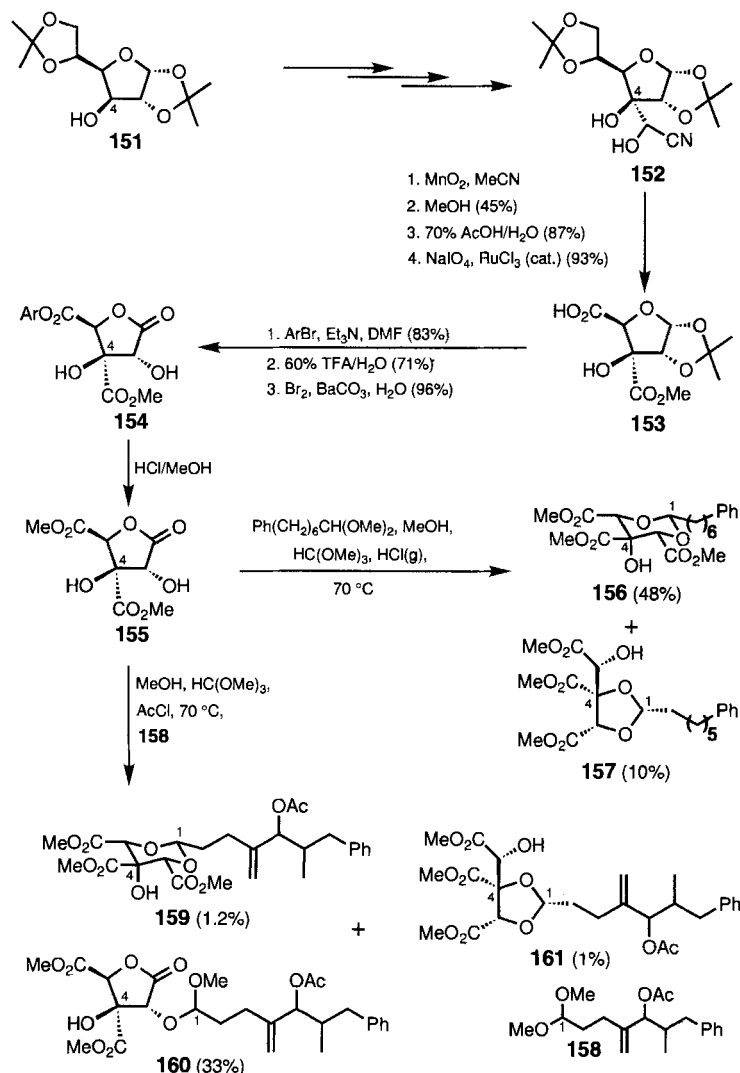
Über eine sehr ähnliche Strategie haben kürzlich Armstrong und Barsanti berichtet (Schemata 29, 30)<sup>[82]</sup>, die dasselbe Konzept bei Substraten niedrigerer Oxidationsstufe angewendet haben. Auch hier wurden Stille-Kupplung und Dithian-Aldehyd-Verknüpfung zum Knüpfen derselben C-C-Bindungen genutzt, und eine sequentielle Dihydroxylierung eines Diens diente dazu, die vier benachbarten hydroxylierten Stereozentren C3 bis C6 zu erzeugen. Wie Schema 29 zeigt, lieferte die Addition von Lithiumiodid an das Alkin **140** das Vinylid **142** in 95% Ausbeute. Das Vinylstannan **141** wurde durch *cis*-Hydrostannylierung von 1,4-Butindiol **115** und nachfolgende zweifache Benzylierung gewonnen. Die Verknüpfung von Vinylid und Vinylstannan zum Dien **143** erfolgte durch Stille-Kupplung in 86% Ausbeute, wobei eine ungewöhnliche Mischung von Reagentien eingesetzt wurde. Zinkchlorid diente dabei zur Beschleunigung der Transmetallierung der Vinylstannan-Einheit. Reduktion der Esterfunktion mit DIBAL-H ergab den Allylalkohol **144**. Dieser wurde dann leicht verändert nach Sharpless<sup>[65]</sup> mit Kaliumperoxodisulfat als weiterem stöchiometrischem Re-Oxidationsmittel dihydroxyliert, wodurch eine Mischung regioisomerer Triole erhalten wurde. Erneute Dihydroxylierung, diesmal mit dem auf NMO basierenden Reagensgemisch, führte zum Pentaol **145**, das als 9:1-Diastereomerenmischung mit 76% *ee* isoliert wurde (45% Gesamtausbeute ausgehend von **144**). Zwar können die Dihydroxylierungen auch in einem Schritt durchgeführt werden, indem man die NMO-Variante der asymmetrischen Dihydroxylierung zuerst einsetzt, doch führt dies bei einer Ausbeute von 74% zu einem verringerten *ee*-Wert des Pentaols **145** (24% *ee*). Schützen der primären Hydroxygruppe in **145** als Pivalylester, Bildung des Bis(acetonids) und Entschützen der Hydroxygruppe sowie nachfolgende Swern-Oxidation<sup>[83]</sup> ergaben dann den Aldehyd **146**.

Die Addition des Aldehyds **146** an 2-Lithio-2-methyl-1,3-dithian verlief, ähnlich wie bei unserer Synthese, nahezu ohne Stereoselektion (Schema 30). Das erwünschte Isomer **147b** wurde abgetrennt und die Dithianeinheit mit Quecksilberperchlorat in 92% Ausbeute entfernt. Behandeln des erhaltenen Ketons **148** mit 2proz. HCl in Methanol zunächst bei Raumtemperatur und anschließend bei 50 °C lieferte in nahezu äquimolaren Mengen den Bicyclus **149** und die isomere Anhydropyranose **150** in einer Gesamtausbeute von 92%. Die nicht erwünschte Pyranose ist anscheinend das thermodynamisch stabilere Isomer. Es ist offensichtlich, daß für eine Totalsynthese lediglich die entsprechenden Seitenketten eingeführt und die Benzyloxymethylgruppen zu Carbonsäuren oxidiert werden müssen.

Die letzte im Rahmen dieser Übersicht vorgestellte Modellstudie ist die von Shaw



Schema 30. Synthese des Modellsystems **149** durch Armstrong et al. (Teil 2).



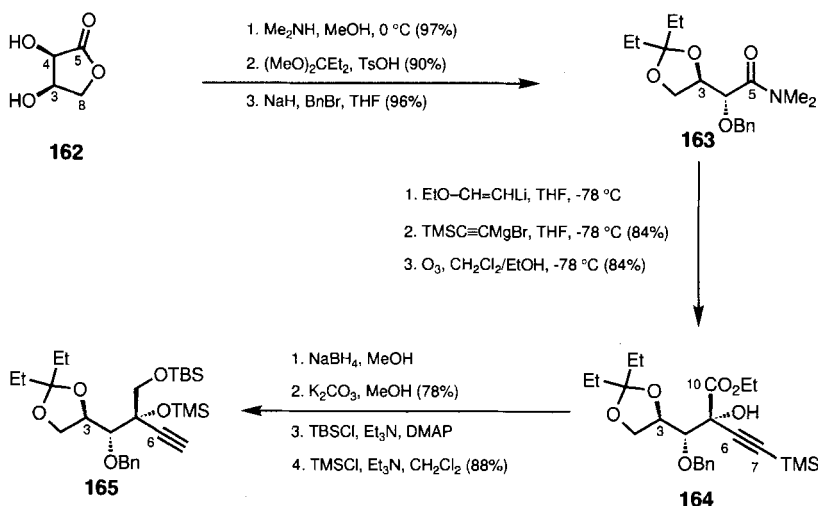
Schema 31. Synthese eines monocyclischen Analogons der Saragossasäuren (Glaxo). Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>.

et al. bei Glaxo (Schema 31)<sup>[84]</sup>. Sie gehört nur unter Vorbehalt hierher, denn sie hebt nicht auf die Synthese des bicyclischen Gerüsts, sondern auf die Herstellung eines monocyclischen Analogons für biologische Tests ab. Da die Arbeit aber auch einige mit der Synthese des Naturstoffs verbundene Aspekte und Probleme aufgreift, sei sie der Vollständigkeit halber besprochen. Das Bis(acetonid) der D-Glucose, **151**, wurde in drei Stufen ins Cyanhydrin **152** überführt. Oxidation der Cyanhydrineinheit, Bildung des Methylesters, Hydrolyse des Seitenketten-Acetonids und abschließende Oxidation der primären Hydroxygruppen ergaben die Säure **153** in einer guten Gesamtausbeute. Durch Standardreaktionen wurde dann das Lacton **154** gewonnen. Die Methanolyse des *para*-Nitrobenzylesters lieferte den Dimethylester **155**. Dessen Behandlung mit Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH(OMe)<sub>2</sub>, einem Modell der Seitenkette, unter sauren, dehydratisierenden Bedingungen gab das 1,3-Dioxan **156** in 48 % Ausbeute. Daneben wurde eine kleine Menge des 1,3-Dioxolans **157** isoliert. Mit einem Äquivalent der Saragossasäure-A-Seitenkette, **158** (racemisches Diastereomergemisch), waren die Ergebnisse allerdings deutlich schlechter. So wurde nicht nur eine Isomerisierung des Allylacetats beobachtet, sondern das erwünschte Produkt **159** konnte auch nur in sehr kleinen Ausbeuten isoliert werden.

### 3.2. Totalsynthesen der Saragossasäuren A und C

Über die Synthese von Saragossasäure C wurde erstmals Ende 1994 von Carreira und Du Bois berichtet (Schemata 32–39)<sup>[85, 86]</sup>. Von den drei veröffentlichten Synthesen natürlich vorkommender Saragossasäuren gelingt bei der von Carreira der rascheste Zugang zum zentralen Bicyclus. D-Erythro- $\gamma$ -lacton

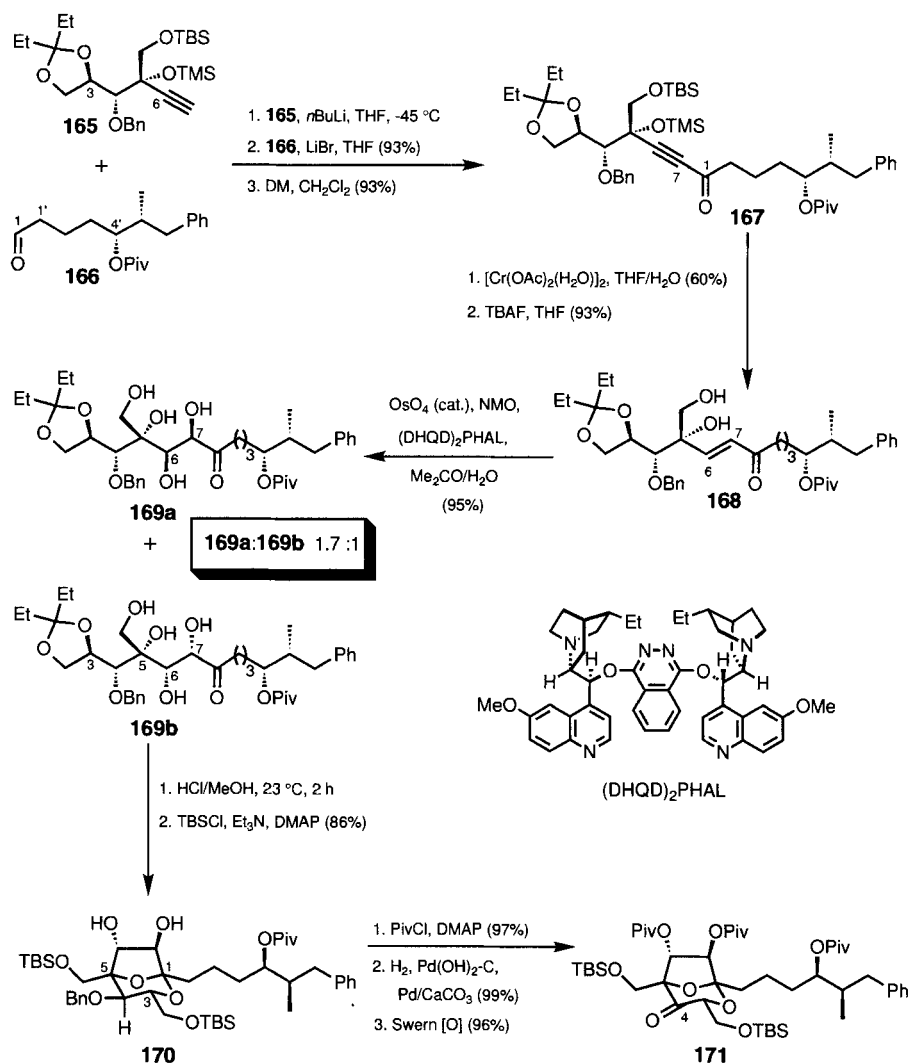
**162**, das zwar teuer ist, aber problemlos in drei Stufen aus Ascorbinsäure gewonnen werden kann, wird durch drei Standardtransformationen in das Amid **163** überführt (Schema 32).



Schema 32. Beginn der Carreira-Route zu Saragossasäure C.

Zum Aufbau des C5-Stereozentrums mußten zwei C-C-Bindungen geknüpft werden, was in einer ausgesprochen glatt verlaufenden Eintopfreaktion gelang: Die stufenweise Addition jeweils eines Äquivalents Ethoxyvinyllithium und der aus Trimethylsilylacetylen erhaltenen Grignard-Verbindung gab einen Vinyl-ether, dessen Ozonolyse in ausgezeichneter Gesamtausbeute zum Ester **164** führte. Die Diastereoselektivität von  $>20/1$  wurde mit einem Magnesium-Chelat aus der intermediär gebildeten Ketogruppe und der benachbarten Benzylether-Einheit erklärt. Nach Reduktion des Ethylesters, Entschützen des Alkins und Einführen von TBS- und TMS-Schutzgruppen an der C10- bzw. C5-Hydroxygruppe wurde dann die Zwischenstufe **165** isoliert. Anders als bei den Synthesen von Evans und uns wurde die C1-Alkylseitenkette bei der Carreira-Route bereits in einem frühen Stadium eingeführt. Durch Addition des Anions von **165** an den Aldehyd **166** in Gegenwart von LiBr wurde die C1-C7-Bindung in 93% Ausbeute geknüpft (Schema 33). Die Reduktion des Alkins zum erforderlichen *trans*-Alken erwies sich als problematisch, doch wurde schließlich mit einer neu entwickelten Reagenzkombination das

desilylierte Diol **168** in guter Ausbeute zugänglich. Auch der Aufbau der Stereozentren C6 und C7 durch Dihydroxylierung war mit unerwarteten Problemen behaftet. Während unter den üblichen Bedingungen einer katalytischen Dihydroxylierung die Bildung des nicht erwünschten Diastereomers **169b** begünstigt war, fand unter den Standardbedingungen der asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung überhaupt keine Umsetzung statt. Erst mit einer leicht veränderten Reagenzkombination (NMO anstelle von  $K_2CO_3$ / $K_3[Fe(CN)_6]$  als stöchiometrisches Oxidationsmittel) wurde das erwünschte Diastereomer **169a** in leichtem Überschuß (1.7/1) gebildet<sup>[65]</sup>. Es ist bemerkenswert, daß dieses Verhältnis unabhängig vom pseudoenantiomeren Liganden in der Reagenzkombination war. Eine ähnliche Beobachtung wurde kürzlich auch von Smith et al.<sup>[87]</sup> gemacht. Die Mischung der Dihydroxylierungsprodukte **169a, b** wurde bei Raumtemperatur mit HCl in Methanol behandelt, was zu einem effi-



Schema 33. Bildung des bicyclischen Mittelteils (Carreira et al.).

zienten Aufbau des bicyclischen Gerüsts führte. Schützen der beiden primären Hydroxygruppen als TBS-Ether ergab **170**, das chromatographisch vom unerwünschten C7-Epimer abgetrennt wurde. Somit verblieben in der Synthese noch folgende Aufgaben zu lösen: a) Einführen von Funktionalität an C4, b) Oxidationen und c) Differenzierung der Hydroxygruppen an C6 und C7. Um der ersten Anforderung nachzukommen, wurden die Hydroxygruppen an C6 und C7 als Pivalylester geschützt, die Benzylether-Einheit entfernt und der resultierende Alkohol unter Swern-Bedingungen zum C4-Keton **171** oxidiert.

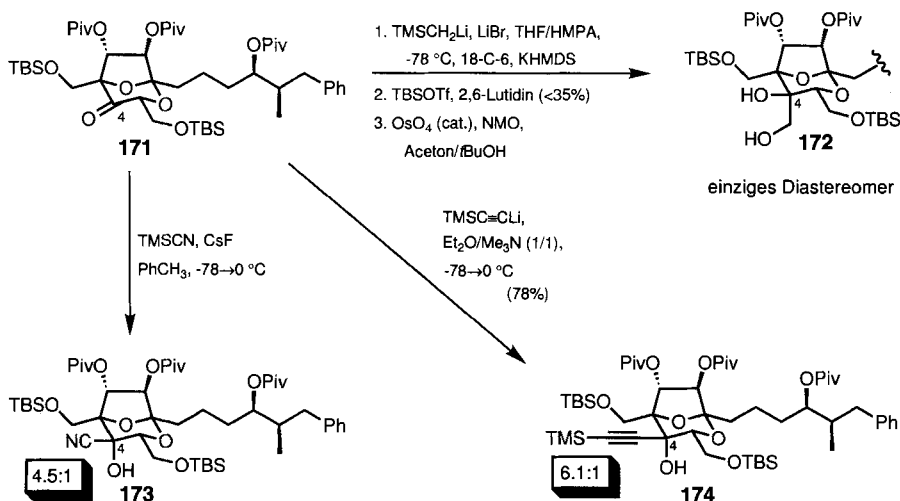
Zur Einführung des C9-Kohlenstoffatoms wurden drei Ansätze versucht (Schema 34). Letztendlich lieferte die Addition von  $\text{TMSC}\equiv\text{CLi}$  unter sehr sorgfältig optimierten Bedingungen das im Hinblick auf Ausbeute und Selektivität beste Ergebnis

( $\rightarrow$ **174**)<sup>[88]</sup>. Die beiden anderen Varianten erwiesen sich als weniger erfolgreich (**171**  $\rightarrow$  **172** und **171**  $\rightarrow$  **173**).

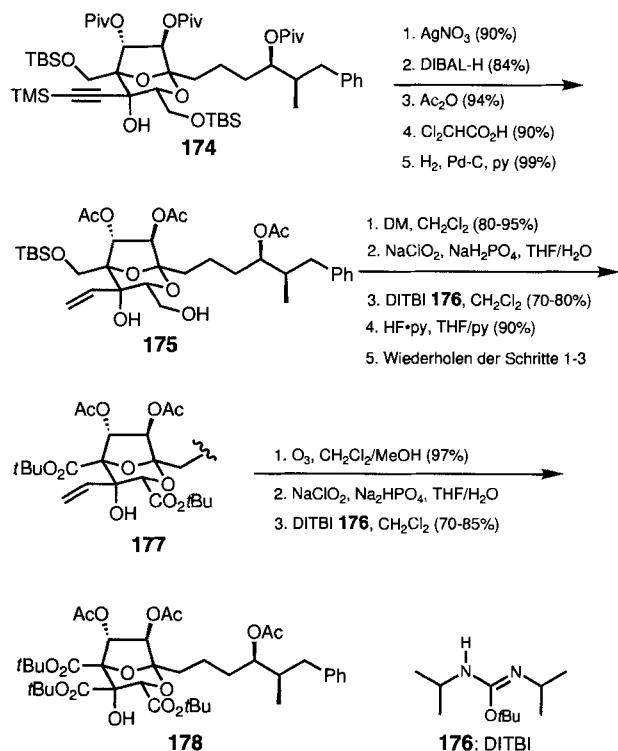
Wie bei unserer Synthese machten auch hier die Oxidationen zunächst einen großen Teil der Transformationen aus (Schema 35). Entschützen des Alkins **174**, Entfernen der Pivalylester-Einheiten und Ersatz durch Acetylgruppen, selektive Hydrolyse des TBS-Ethers an C8 und partielle Reduktion führten zum Alkohol **175**. Oxidation, Veresterung und ein sorgsam gepuffertes Entschützen der C10-Hydroxygruppe (andernfalls wanderte die C6-Acetylgruppe) sowie eine dreistufige Oxidations-Veresterungs-Sequenz an dieser Hydroxygruppe lieferte den Diester **177**. Nach Ozonolyse der Doppelbindung in **177** wurde der korrespondierende Aldehyd isoliert und in den Triester **178** umgewandelt.

Glücklicherweise konnte diese umständliche Reaktionsfolge durch eine elegantere und deutlich effizientere Sequenz ersetzt werden, in der alle Oxidationen nahezu zeitgleich durchgeführt werden (Schema 36)<sup>[89]</sup>. Der Dialdehyd **180** wurde aus dem Triacetat **179** durch Hydrolyse beider TBS-Ether und Oxidation mit dem Dess-Martin-Reagents<sup>[89]</sup> gewonnen. Ozonolyse gab dann den Trialdehyd (!), der mit  $\text{NaClO}_2$  weiter oxidiert und in der üblichen Art zu **181** dreifach verestert wurde. Schließlich wurden die Hydroxygruppen an C6 und C7 durch eine bemerkenswert selektive Entschützung in Freiheit gesetzt ( $\rightarrow$ **182**). Zunächst schlossen Carreira und Du Bois ihre Synthese von Saragossasäure **C** **184** durch Veresterung von **182** mit dem Säurechlorid der C6-Acylseitenkette,

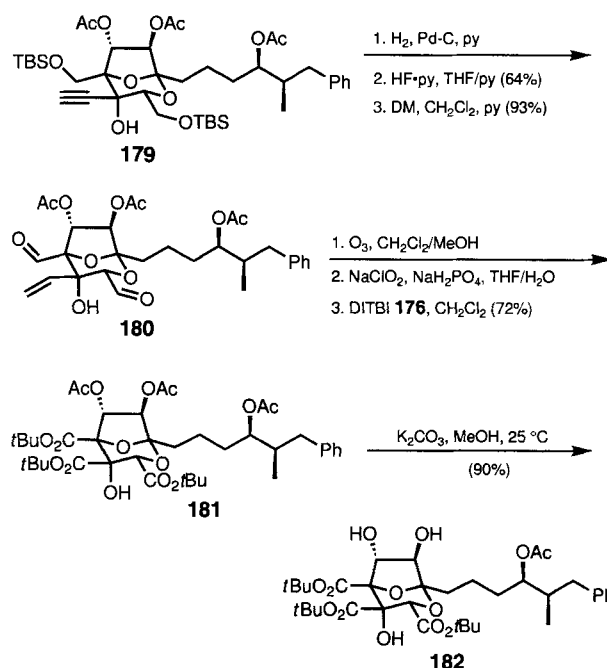
**183**, Trennung der C6/C7-Regioisomere und Entschützen der drei *tert*-Butylester ab (Schema 37)<sup>[85]</sup>. Allerdings deuteten



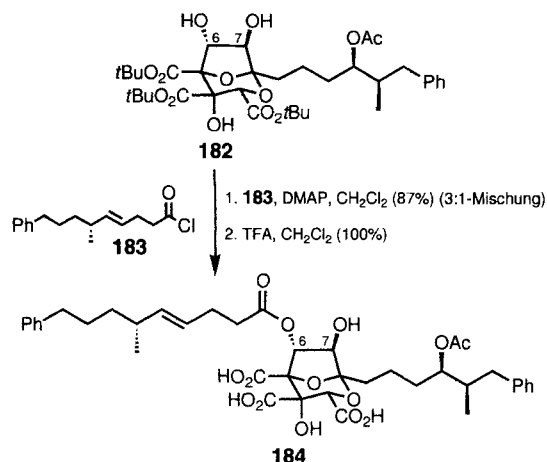
Schema 34. Einführung von Funktionalität an C4 (Carreira et al.). KHMDS = Kaliumbis(trimethylsilyl)amid, 18-C-6 = [18]Krone-6.



Schema 35. Stufenweise Oxidation der Hydroxygruppen von **174** (Carreira et al.).

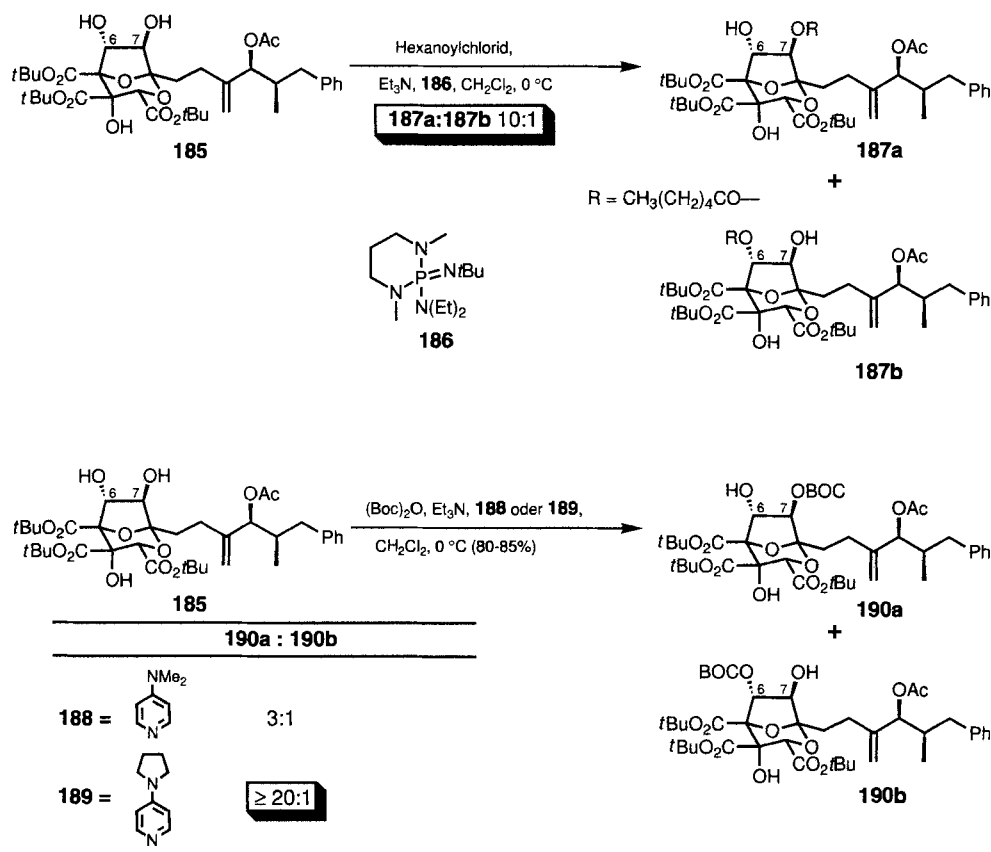


Schema 36. Simultane Oxidationen unter Bildung der Saragossasäure-C-Tricarboxy-einheit **181** (= **178**) (Carreira et al.).



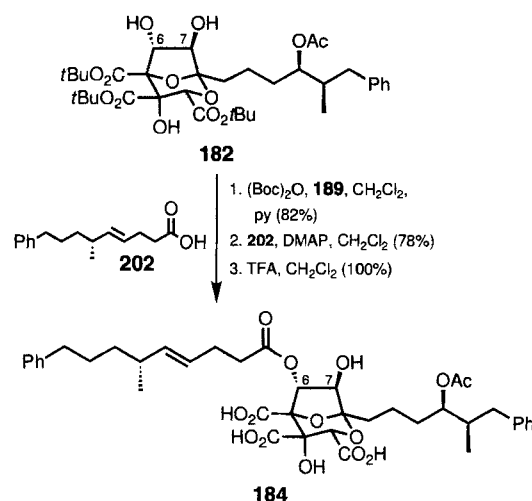
Schema 37. Abschluß der Synthese von Saragossasäure C **184** (Carreira et al.).

Modellstudien zu Saragossasäure A an, daß sich ein wesentlich befriedigender Abschluß der Synthese finden lassen sollte: Wie in Schema 38 gezeigt<sup>[86]</sup>, lieferte die Acylierung von **185** mit Hexanoylchlorid in Gegenwart der exotischen Phosphorbase **186** eine Mischung der Regioisomere **187a** und **187b** im Verhältnis 10/1. Eine weitere Steigerung gelang durch den Einsatz von (Boc)<sub>2</sub>O als Acyllieferant und von 4-(1-Pyrrolidinyl)pyridin **189** als katalytisch wirkende Base, wobei ein Verhältnis von **190a** zu **190b** > 20/1 resultierte. Es ist bemerkenswert, daß dieses Verhältnis beim Ersatz von **189** durch 4-Dimethylaminopyridin **188** auf 3/1 abfiel.



Schema 38. Selektive Acylierung der C6- und C7-Hydroxygruppen von **185** (Carreira et al.). Boc = Benzyloxycarbonyl.

Mit diesem Verfahren zur Differenzierung zwischen den Hydroxygruppen an C6 und C7 in der Hand war es problemlos möglich, die C6-Acylseitenkette über **202** einzuführen und die drei *tert*-Butyl- gleichzeitig mit der Boc-Gruppe zu Saragossasäure C **184** zu verseifen (Schema 39).

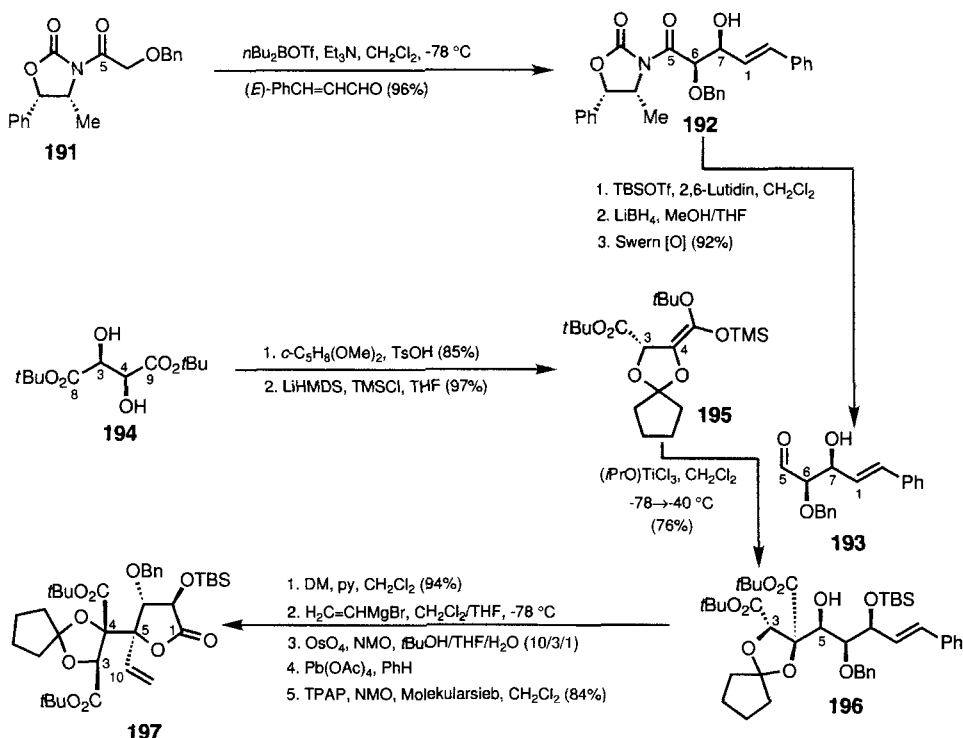


Schema 39. Selektives Einführen der C6-Acylgruppe (Carreira et al.).

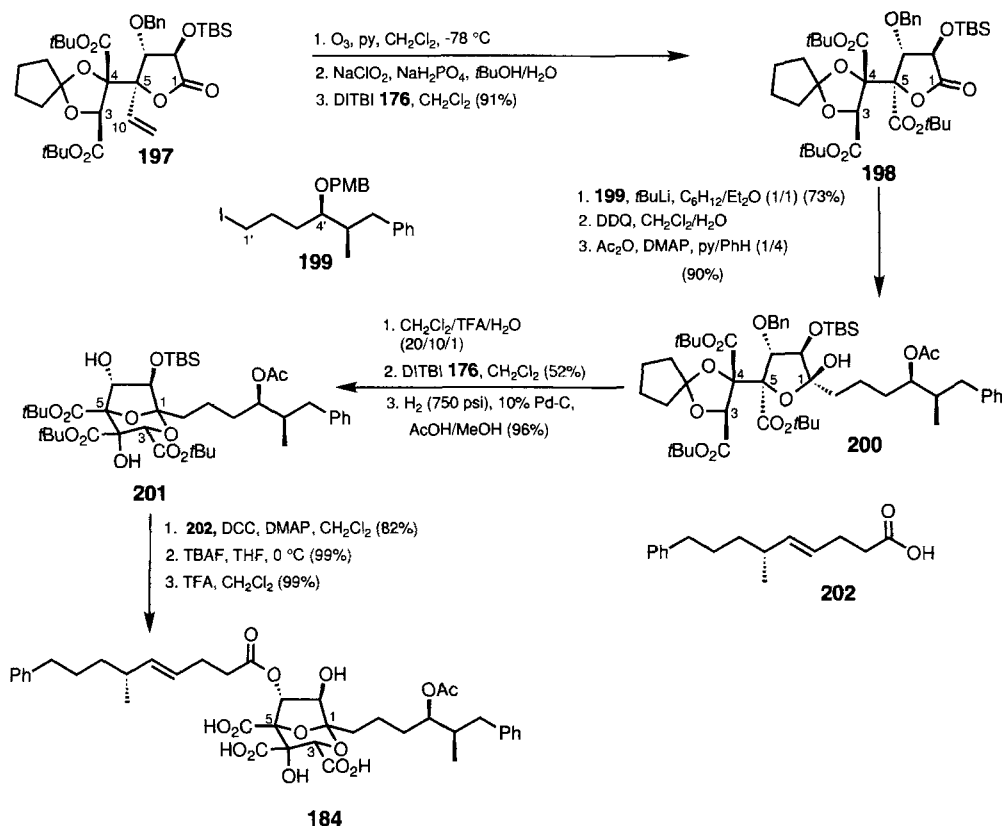
Der Evans-Synthese der Saragossasäure C gebührt wegen ihrer Effizienz und der vollständigen Kontrolle aller neu aufgebauten Chiralitätszentren besondere Beachtung (Schemata 40, 41)<sup>[90]</sup>. Zwei der Schlüsselschritte zur C-C-Verknüpfung zeigen zufälligerweise Parallelen zu den von anderen Gruppen genutzten Reaktionen: Die Addition der C1-Alkylseitenkette (**198** + **199** → **200**) ähnelt dem Vorgehen von Rizzacasa und Heathcock, und der Einsatz eines Weinsäurefragments als C3, C4-Baustein ist dem von Aggarwal beschriebenen Ansatz ähnlich.

Das *N*-Acyloxazolidinon **191** wurde in einer „Standard“-Evans-Aldolreaktion<sup>[91]</sup> mit Zimtaldehyd zum diastereomerenreinen *syn*-Aldoladdukt **192** umgesetzt, das mit Standardreaktionen in den Aldehyd **193** überführt wurde (Schema 40). Der Di-*tert*-butylester der (+)-Weinsäure, **194**, wurde als Cyclopentylidenacetal geschützt. Diese Schutzgruppe ist labiler als die üblichere Acetonidgruppe und bedingt vermutlich die später möglichen milden Umlagerungsbedingungen (**200** → **201**, Schema 41). Die durch (iPrO)TiCl<sub>3</sub> vermittelte Mukai-





Schema 40. Beginn der Evans-Synthese von Saragossasäure C **184**. LiHMDS = Lithiumbis(trimethylsilyl)amid.



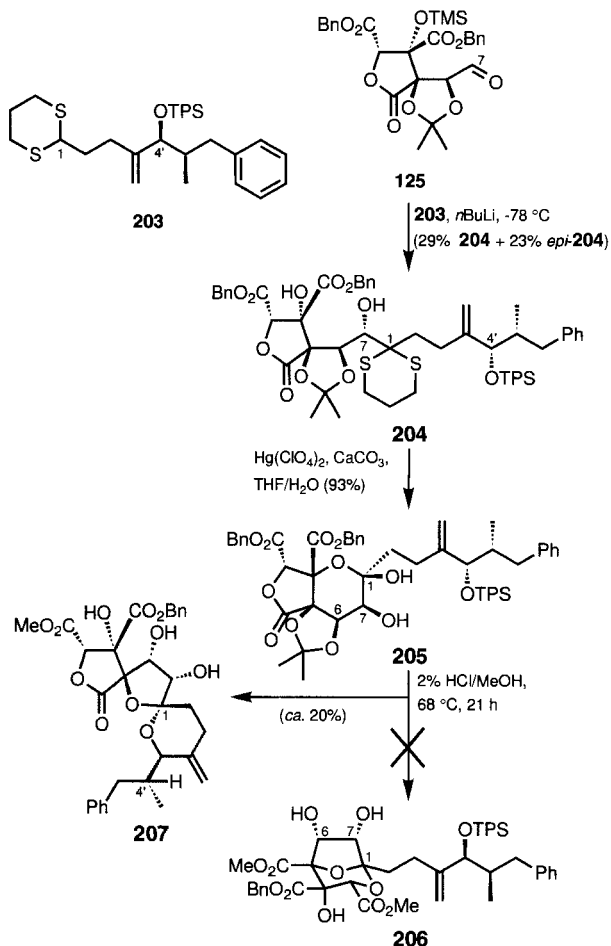
Schema 41. Abschluß der Evans-Synthese von Saragossasäure C **184**. DCC = *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid.

yama-Aldoladdition des Silylketenacetals **195** an den Aldehyd **193** gab **196** in diastereomerenreiner Form. Durch Oxidation mit dem Dess-Martin-Periodinan und anschließende Addition von Vinylmagnesiumbromid wurde das Stereozentrum C5 er-

Die Reaktion zwischen dem Aldehyd **125** und dem Lithiumderivat des Dithians **203** lieferte wiederum ein Gemisch der C7-Epimere (Verhältnis etwa 1/1, Schema 42). Das Entfernen der Dithiangruppe aus dem unerwünschten Isomer **204** führte zum

zeugt (Selektivität  $>10/1$ ) und das C10-Kohlenstoffatom eingeführt. Die Diastereoselektivität war stark von der Zusammensetzung des verwendeten Lösungsmittel abhängig. Selektives Spalten der disubstituierten Doppelbindung lieferte ein Lactol, das mit Tetra-*n*-propylammoniumperruthenat (TPAP) zum Lacton **197** oxidiert wurde. **197** konnte dann durch Standardreaktionen in den Di-*tert*-butylester **198** umgewandelt werden (Schema 41). Es sollte angemerkt werden, daß **198** in funktioneller Hinsicht unserem Aldehyd **125** entspricht. Durch Addition des Lithiumderivats von **199** an das Lacton **198** wurde die Seitenkette eingeführt. Der Ersatz der PMB- durch eine Acetylgruppe lieferte die Zwischenstufe **200**. Diese ließ sich bei Raumtemperatur in ein bicyclisches Ketal umlagern, das nach erneuter Bildung einiger der *tert*-Butylester und Hydrogenolyse des C6-Benzylethers als Alkohol **201** isoliert wurde. Bei der Ketalisierung in geringem Umfang aufgetretene Desilylierung wurde durch erneute Silylierung korrigiert. Die abschließenden drei Stufen verliefen alle erwartungsgemäß: Einführung der C6-Acylseitenkette (über **202**), Entschützen der C7-Hydroxygruppe und Verseifen der drei *tert*-Butylester ergaben die Saragossasäure **C 184** in einer Gesamtausbeute von 80%. Die in einem späten Stadium vorgenommene Anknüpfung der beiden Seitenketten verleiht dieser Route eine hohe Konvergenz, wodurch auch der Weg zur problemlosen Synthese von Saragossasäure **A 1** geebnet wurde.<sup>[92]</sup>

Die Synthese von Saragossasäure A durch uns (Schemata 42–44)<sup>[81, 93]</sup> lehnte sich eng an die beschriebenen Modellstudien (Schemata 22–28) an.

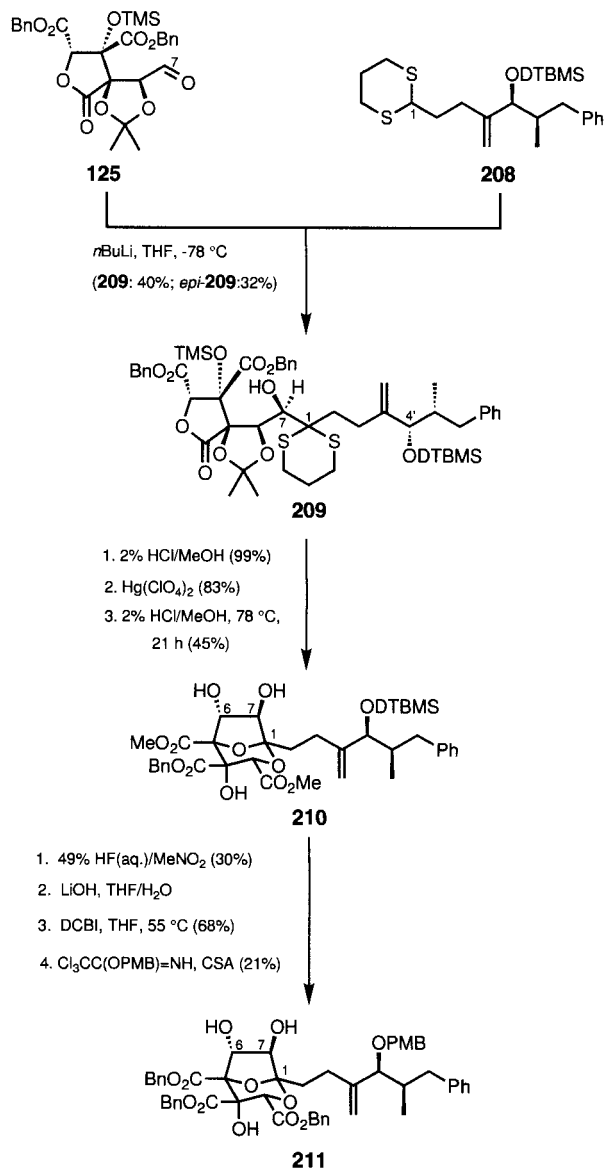


Schema 42. Versuchte Synthese der Zwischenstufe **206**.

Lactol **205**. Bei dessen angestrebter Überführung in das Intermediat **206** wurde jedoch die TPS-Schutzgruppe an C4' abgespalten und das Spiroketal **207** erhalten<sup>[78]</sup>, das interessanterweise nicht weiter in den Bicyclus **206** umgewandelt werden konnte.

Daraufhin wurde die säurestabilere Di-*tert*-butylmethylsilyl-Schutzgruppe an der C4'-Hydroxygruppe eingesetzt (**125** + **208** → **209**, Schema 43). Diesmal überstand die Schutzgruppe die säurekatalysierte Umlagerung, und der Bicyclus **210** wurde in 40% Ausbeute isoliert. Entfernen der DTBMS-Schutzgruppe, Umwandlung der beiden Methylester-Gruppen in Benzylester und selektives Schützen der allylischen Hydroxyfunktion als PMB-Ester lieferte das Triol **211**, das bereits als Zwischenstufe aus früheren Abbaustudien an dem Naturstoff bekannt war. Der Wechsel von Methyl- zu Benzylestern war nötig, um einer gleichzeitigen Hydrolyse der C6-Acylseitenkette am Ende der Synthese vorzubeugen.

Verbindung **211** wurde durch die in Schema 44 wiedergegebene Sequenz in Saragossasäure **1** überführt<sup>[93]</sup>. Die Einführung der Acylseitenkette (mit **214**) an C6 verlief nur mit mäßiger Selektivität zugunsten von Verbindung **213** (Verhältnis 3/2). Das unerwünschte Regioisomer konnte durch Chromatographie abgetrennt, hydrolysiert und wieder eingesetzt werden. Die Hydroxygruppe an C7 wurde zunächst als Triethylsilylether geschützt (**215**), bevor Entschützen und Acetylierung an C4' (**216**) sowie nachfolgende Desilylierung den Tribenzylester **212** in ei-

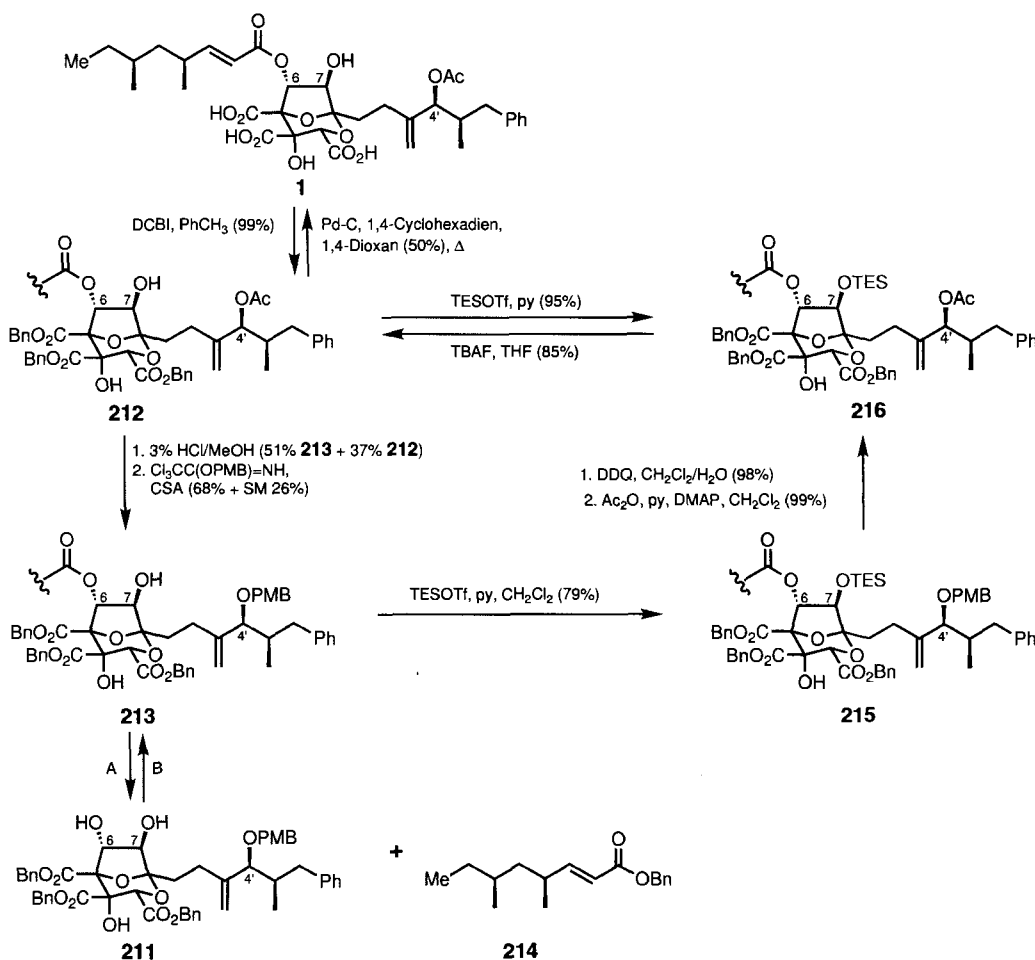


Schema 43. Unsere Synthese des Intermediats **211**.

ner Gesamtausbeute von 77% lieferte. Die drei Benzylgruppen wurden durch Transfer-Hydrogenolyse unter Bildung von Saragossasäure **1** abgespalten, wobei weder die exocyclische Doppelbindung noch der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester angegriffen wurden. Darüber hinaus kann **211** auch durch Abbau des Naturstoffs über folgende Route erhalten werden (Schema 44): a) Veresterung mit *O*-Benzyl-*N,N'*-dicyclohexylisoharnstoff zum Tribenzylester **212**, b) selektive Hydrolyse des C4'-Acetats unter Merck-Bedingungen, c) selektives Schützen der Hydroxygruppe an C4' mit PMB-Trichloracetimidat und d) Hydrolyse der Seitenkette (unter Wiederherstellung einiger Benzylgruppen) zu Verbindung **211**.

### 3.3. Synthese der C1-Alkylseitenketten der Saragossasäuren A und C

Die vergleichsweise einfachen Acyl- und Alkylseitenketten an C6 bzw. C1 haben weniger Aufmerksamkeit auf sich gezogen als das bicyclische Mittelteil. Dennoch benötigt man für Totalsyn-

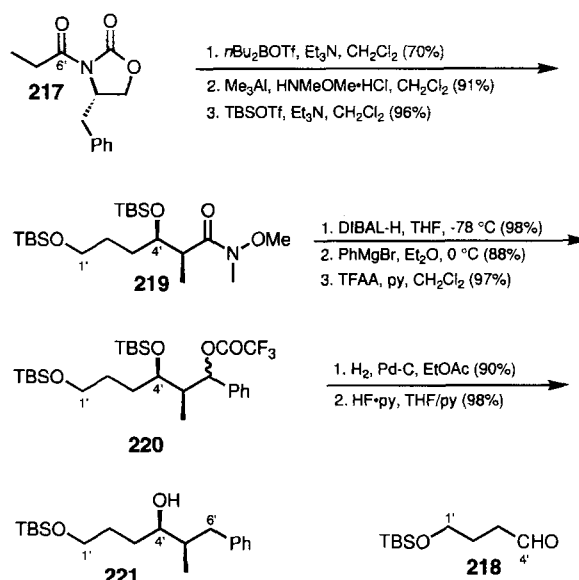


Schema 44. Abschluß unserer Synthese von Saragossasäure A. A: LiOH, THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (2/1/1), CBI, Toluol; 42% **211**, 62% **214**. B: LiOH, THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (2/1/1), **214**, EDC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 28% **213**, 19% C7-Acylverbindung, 20% **211**.

thesen dieser Naturstoffe oder für die Synthese von Analoga einen effizienten Zugang zu diesen beiden Teilstücken. Ein gemeinsames Charakteristikum vieler Synthesen dieser Seitenketten in enantiomerenreiner Form ist die Verwendung des Evans-Oxazolidinons als chirales Auxiliär. Dagegen wurde nur zweimal eine asymmetrische Katalyse angewendet. Es sei darauf hingewiesen, daß die exakte Zusammensetzung des Fragments der C1-Alkylseitenkette stark variiert, denn je nach Synthesestrategie ist das C1-Atom Teil der Seitenkette oder des bicyclischen Mittelteils. Daneben erfordern die einzelnen Konzepte unterschiedliche Oxidationszustände der terminalen C1- bzw. C1'-Position.

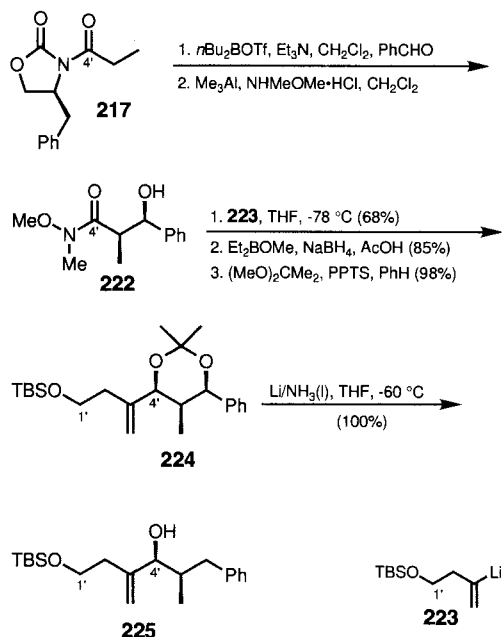
Die Synthese der C1-Alkylseitenkette von Saragossasäure C bei Merck ist in Schema 45 zusammengefaßt<sup>[94]</sup>. Das Amid **219** wurde durch Evans-Aldolreaktion zwischen dem *N*-Propionyl-oxazolidinon **217** und der Verbindung **218**, anschließendes Abspalten des Auxiliars nach der Weinreb-Methode<sup>[95]</sup> und Schützen der gebildeten Hydroxygruppe erhalten. Das Amid wurde durch Reduktion, Addition von Phenylmagnesiumbromid und Behandeln des erhaltenen Alkohols mit Trifluoressigsäureanhydrid zum Trifluoracetat **220** umgesetzt. Durch hydrogenolytisches Entfernen des benzylichen Sauerstoffs substituents und selektives Entschützen mit HF in Pyridin wurde der primäre Alkohol **221** gebildet.

Die Synthese der C1-Alkylseitenkette von Saragossasäure A ist in Schema 46 wiedergegeben. Das bekannte, aus **217** erhalte-



Schema 45. Synthese der C1-Alkylseitenkette von Saragossasäure C (Merck).

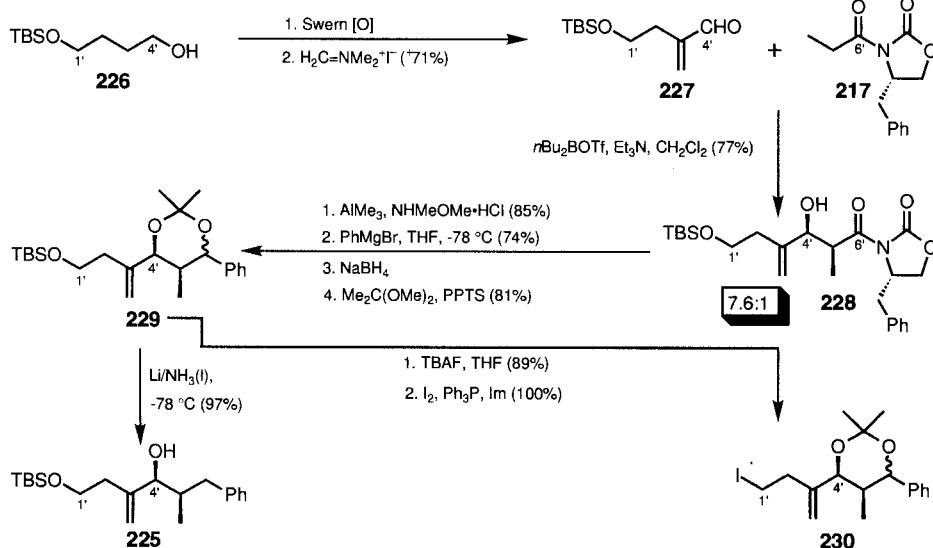
ne Weinreb-Amid **222** wurde an die Vinyllithiumverbindung **223** addiert und durch anschließende *syn*-selektive Reduktion des β-Hydroxyketons sowie Schützen des 1,3-Diols in das Acetonid **224** überführt. Die benzyliche Hydroxyfunktion wurde effi-



Schema 46. Synthese der C1-Alkylseitenkette von Saragossasäure A (Merck).

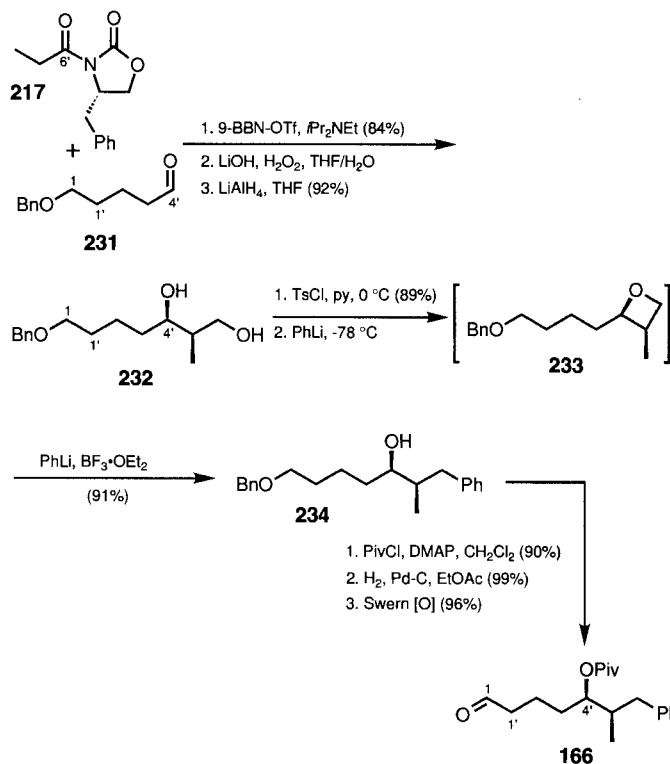
zient durch Behandeln mit Li/NH<sub>3</sub> entfernt, wobei sich das teilgeschützte C1',C4'-Diol **225** bildete.

Derselbe Baustein wurde unabhängig davon in ähnlicher Weise von Rizzacasa et al. hergestellt (Schema 47)<sup>[96]</sup>: Der Alkohol **226** wurde oxidiert und der erhaltene Aldehyd mit Eschenmosers Salz,  $\text{H}_2\text{C}=\text{NMe}_2^+\text{I}^-$ , zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd **227** umgesetzt. Dieser wurde in einer Evans-Aldolreaktion mit dem C5',C6'-Fragment **217** zum *syn*-Aldoladdukt **228** gekuppelt (Diastereomerenverhältnis 7.6/1). Merkwürdigerweise hatte die Merck-Gruppe zuvor berichtet, daß sie diese Route zur Alkylseitenkette von Saragossasäure A nicht erschließen konnte<sup>[95]</sup>. Vier Standardreaktionen führten zum Acetonid **229**, das entweder zum gewünschten Iodid-Baustein **230** der C1-Alkylseitenkette umgesetzt werden konnte oder aber durch Reduktion mit  $\text{Li}/\text{NH}_3$  den Allylalkohol **225** lieferte.



Schema 47. Synthese der C1-Alkylseitenkette von Saragossasäure C (Rizzacasa et al.).

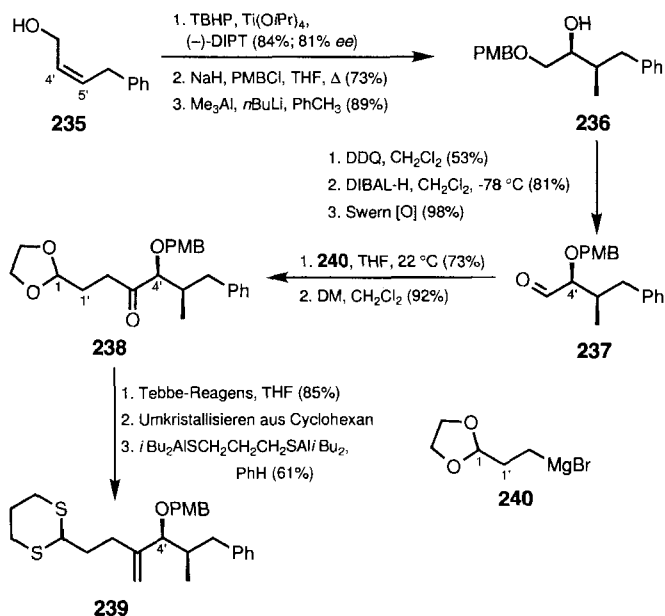
Bei der Carreira-Synthese der C1-Alkylseitenkette von Saragossasäure **C** wurde zum Aufbau des Diols **232** ebenfalls eine Evans-Aldolreaktion genutzt (Schema 48)<sup>[86]</sup>. Zum Einführen der Phenylgruppe wurde die primäre Hydroxygruppe selektiv



Schema 48. Carreira-Route zur C1-Alkylseitenkette von Saragossasäure C.  
9-BBN = 9-Borabicyclononyl.

tosyliert, was nach Behandeln mit Phenyllithium zum Oxetan-Intermediat **233** führte. Durch Zugabe eines weiteren Äquivalents Phenyllithium in Gegenwart von  $\text{BF}_3$ -Ether wurde das Oxetan an C6' unter Bildung der Verbindung **234** geöffnet, die nach Standardverfahren in den Aldehyd **166** umgewandelt wurde.

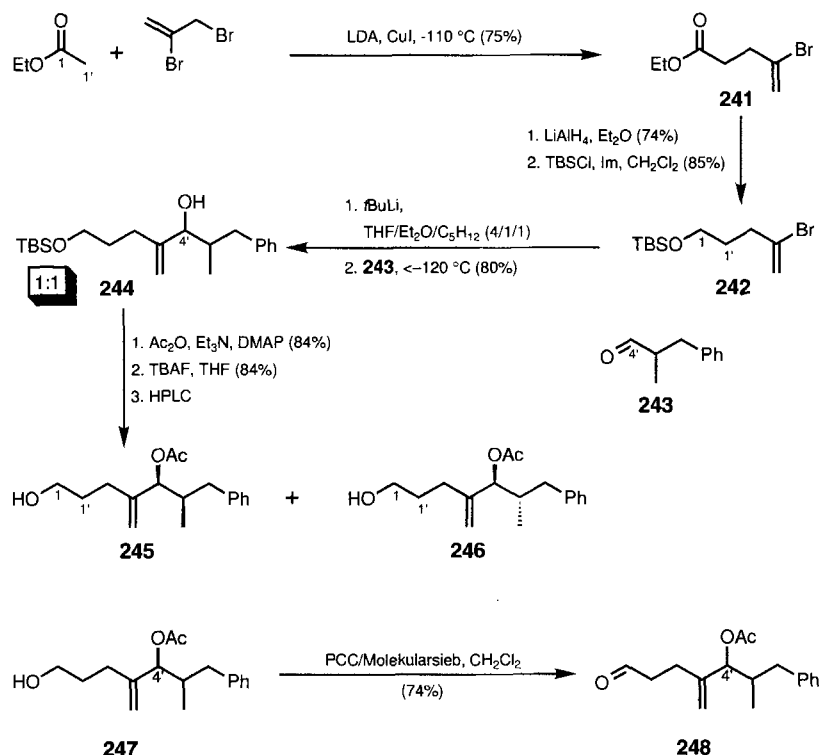
Unsere Synthese der Alkylseitenkette von Saragossasäure A begann beim Allylalkohol **235** (Schema 49)<sup>[97]</sup>. Die asymmetrische Sharpless-Epoxidierung lieferte das entsprechende Epoxid (81 % *ee*, 84 % Ausbeute), das als PMB-Ether geschützt und mit Trimethylaluminium vollkommen regioselektiv an C5' zum Alkohol **236** geöffnet wurde. Die Verschiebung der PMB-Schutzgruppe zur sekundären Hydroxygruppe wurde über eine wasserfreie Oxidation zum PMB-Acetal und dessen reduktive Spaltung mit DIBAL-H erreicht. Swern-Oxidation gab dann den Aldehyd **237**, der durch Homologisierung mit dem Grignard-Reagens **240** und Oxidation zum Keton **238**



Schema 49. Unsere Synthese der C1-Alkylseitenkette von Saragossasäure A.

umgesetzt wurde. Drei Standardmethoden, darunter ein Umkristallisieren zur Verbesserung des *ee*-Werts, führten schließlich zum Dithian **239**.

Der kürzeste Zugang zur Alkylseitenkette von Saragossasäure A stammt von Shaw et al. bei Glaxo (Schema 50)<sup>[84]</sup>. Das Vinylbromid **241** wurde durch Alkylierung von Ethylacetat mit 2,3-Dibrompropen erhalten. Reduktion des Esters und Silylierung des erhaltenen Alkohols ergab **242**. Halogen-Metall-Austausch bei  $-120\text{ °C}$  und Addition des racemischen Aldehyds

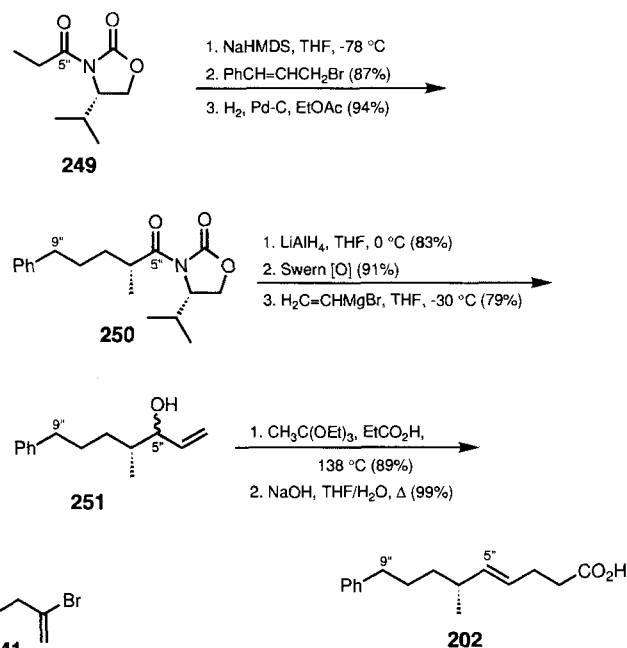


Schema 50. Synthese der C1-Alkylseitenkette von Saragossasäure A (Glaxo). LDA = Lithiumdiisopropylamid.

**243** führten zu racemischem **244** (Diastereomerenverhältnis 1/1). Durch Acetylieren und Desilylieren wurden die primären Alkohole **245** und **246** gebildet, die sich durch präparative HPLC an einer Cyclodextrinsäule trennen ließen. Oxidation der ursprünglichen Mischung (**245** + **246**  $\rightleftharpoons$  **247**) gab den Aldehyd **248**, der in die Synthese monocyclischer Analoga von Saragossasäure A Eingang fand.

### 3.4. Synthese der C6-Acylseitenketten der Saragossasäuren A und C

Beide Synthesen der Acylseitenkette von Saragossasäure C weisen eine Johnson-Claisen-Orthoesterumlagerung<sup>[99]</sup> als

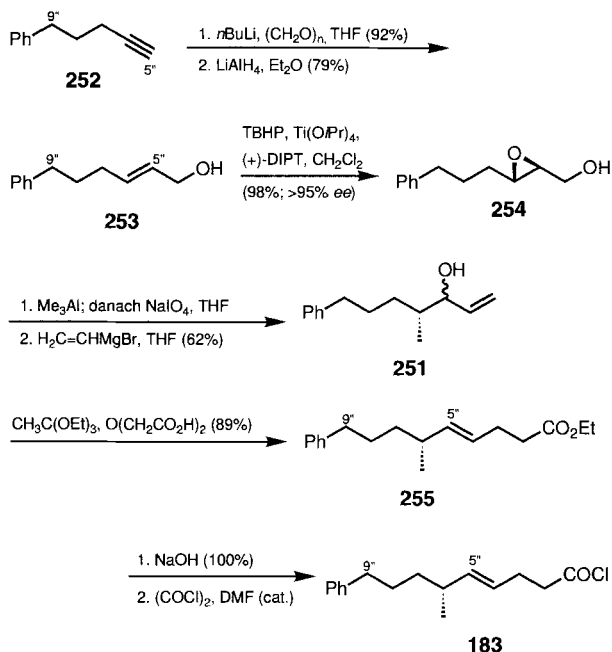


Schema 51. Synthese der C6-Acylseitenkette von Saragossasäure C (Merck).

Schlüsselschritt auf<sup>[86, 98]</sup>. Diese Reaktion hat ihre Stärke beim Aufbau von Stereozentren, die einer *trans*-Doppelbindung benachbart und von der späteren Anknüpfungsstelle entfernt sind. Die Synthese der Acylseitenkette von Saragossasäure C durch Merck (Schema 51)<sup>[98]</sup> lieferte den ersten Beweis für die absolute Konfiguration dieser Säure. Die Verbindung **250** wurde durch Alkylierung von **249** mit 3-Brom-1-phenylpropen und anschließende Hydrierung gewonnen. Dreimaliges Umwandeln funktioneller Gruppen nach Standardmethoden lieferte den Allylalkohol **251** als Diastereomerenmischung. Erhitzen von **251** und Triethylorthoacetat in Gegenwart katalytischer Mengen Säure bewirkte dann eine sigmatrope [3,3]-Umlagerung, wodurch, nach Verseifen, die Säure **202** erhalten wurde.

Die in Schema 52 skizzierte Synthese von Carreira et al. führt über eine andere Sequenz zum selben Allylalkohol **251**<sup>[86]</sup>. Ausgehend von

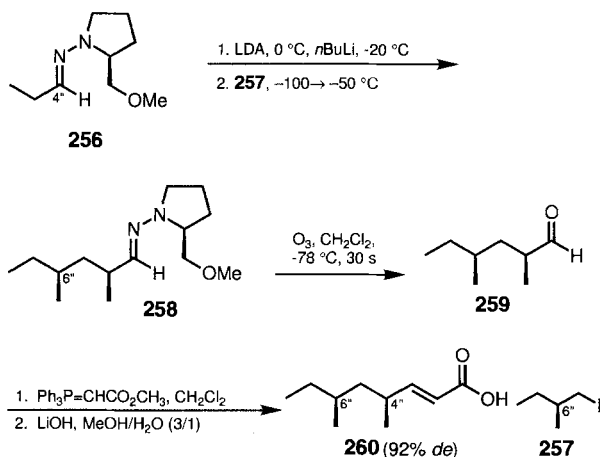




Schema 52. Synthese der C6-Acylseitenkette von Saragossasäure C (Carreira et al.).

5-Phenylpentin **252** wurde durch Alkylierung mit Formaldehyd und Reduktion des erhaltenen Propargylalkohols der Allylalkohol **253** aufgebaut. Asymmetrische Sharpless-Epoxidierung gab dann das Oxiran **254** in 98% Ausbeute (>95% *ee*). Durch regioselektive Ringöffnung an C6'' und Spalten des erhaltenen Diols wurde der entsprechende Aldehyd gewonnen, der dann mit Vinylmagnesiumbromid zum Allylalkohol **251** umgesetzt wurde. Aus diesem wurde schließlich das Säurechlorid **183** hergestellt.

Die einzige Synthese der Acylseitenkette von Saragossasäure A stammt von uns (Schema 53)<sup>[93]</sup>. Durch die gute Verfügbarkeit von Saragossasäure A war es leicht möglich, die Seitenkette durch Abbau des Naturstoffs bereitzustellen. Die Synthese ist allerdings bemerkenswert kurz und kann problemlos in großem Maßstab durchgeführt werden: Das aus Propionaldehyd enantiomerenrein gewonnene Hydrazon **256** wurde mit dem käuflichen, enantiomerenreinen Iodid **257** zu **258** umgesetzt

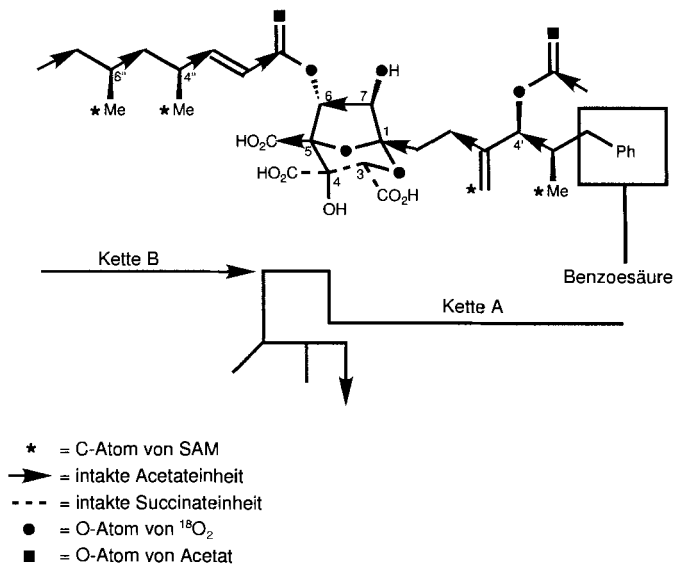


Schema 53. Unsere Synthese der C6-Acylseitenkette von Saragossasäure A.

(92% *de*). Dieses wurde zum Aldehyd **259** ozonolysiert, der in einer Wittig-Olefinierung homologisiert und dann zur Säure **260** hydrolysiert wurde (27% Ausbeute über alle Stufen).

### 3.5. Die Biosynthese der Saragossasäuren

Unabhängig voneinander haben die Firmen Merck und Glaxo den biosynthetischen Ursprung von Saragossasäure A aufgeklärt<sup>[101, 102]</sup>. Aus den Ergebnissen der Fütterung mit isotonenmarkierten Substraten konnten folgende Schlüsse zur Biosynthese von Saragossasäure A gezogen werden (Schema 54):



Schema 54. Biosynthese von Saragossasäure A **1**. SAM = S-Adenosylmethionin.

1. Saragossasäure A wird aus zwei Polyketidketten biosynthetisiert, die den zentralen Bicyclus und die C1-Alkylseitenkette (A) bzw. die C6-Acylseitenkette (B) enthalten.
2. Die Biosynthese der A-Kette beginnt mit einem aromatischen Ring, der über Benzoesäure aus Phenylalanin gebildet wird. Daran werden fünf intakte Acetateinheiten in der üblichen Art angehängt. Die vier noch fehlenden Atome (C3, C4, C8 und C9) werden als intakte Succinateinheit eingebaut. Allerdings konnte nicht ausgeschlossen werden, daß alle drei Carboxygruppen aus einer intakten Citrateinheit stammen.
3. Die C4'-Acetylgruppe stammt von einer Acetateinheit.
4. Die C5'-Methyl- und die C3'-Methylengruppe der Alkylseitenkette stammen aus S-Adenosylmethionin.
5. Die B-Kette wird durch sukzessive Verknüpfung von vier Acetateinheiten aufgebaut. Die Methylsubstituenten an C4'' und C6'' stammen aus S-Adenosylmethionin.
6. Beide an C1 sowie die an C6, C7 und C4' gebundenen Sauerstoffatome stammen aus atmosphärischem Sauerstoff.
7. Die Carbonyl-Sauerstoffatome der C4'- und der C6-Acylgruppe stammen aus Acetateinheiten.

Die Aufklärung der biosynthetischen Herkunft der Saragossäuren ist nicht nur von akademischem Interesse, sondern auch für die Konzeption von Fütterungsexperimenten zur biosynthetischen Gewinnung von Analoga notwendig.<sup>[103–106]</sup>

Mehrere Neben-Sekundärmetabolite, die vermutlich Vorstufen der A-Kette sind, konnten kürzlich aus der Fermentationsbrühe von ATCC 20986 isoliert werden<sup>[107]</sup>.

#### 4. Medizinische Chemie (Struktur-Wirkungs- Beziehungen)

Informationen zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen sind in großem Umfang durch das Testen von Analoga des Naturstoffs, die durch biosynthetisches Füttern, Biotransformation oder Totalsynthese erhalten wurden, zusammengetragen worden. Die medizinische Chemie<sup>[108–126]</sup> ist Thema einer hervorragenden und umfangreichen Übersicht von Procopiou und Watson<sup>[41]</sup>, so daß hier lediglich die Hauptaspekte skizziert werden sollen. Abbildung 2 zeigt die Struktur von Saragossasäure A mit Anmerkungen zur Bedeutung einzelner Fragmente in einem Assay mit mikrosomaler Ratten-Squalen-Synthase. Es sollte betont werden, daß etliche Veränderungen sich gegenseitig beeinflussen: Beispielsweise wirkt sich die Art der C6-Acylseitenkette auf die Wirkung vieler Veränderungen an anderen Stellen des Moleküls aus. Dies könnte darauf beruhen, daß Saragossasäure A sowohl als PSPP- als auch als FPP-Mimeticum binden kann (vgl. Abschnitt 2.3).

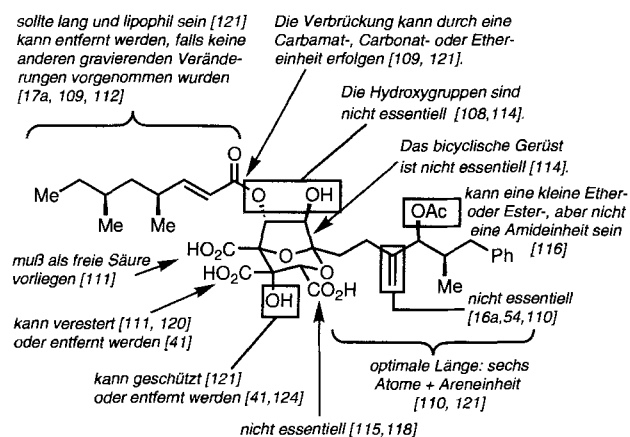
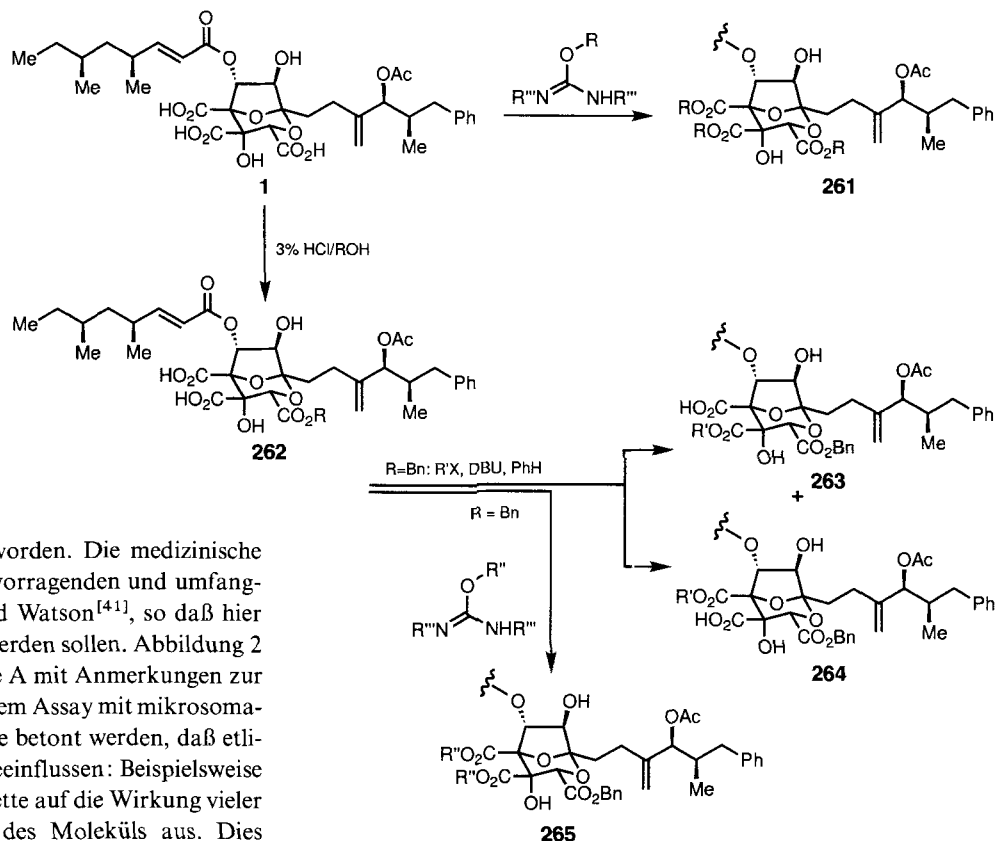


Abb. 2. Wichtige Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Saragossasäure A mit Angabe der jeweiligen Literaturstellen.

#### 4.1. Wichtige Abwandlungen der Saragossasäure A

Um aus dem Naturstoff effizient Analoga herstellen zu können, mußten Methoden zur selektiven Derivatisierung entwickelt werden, die einerseits ein unterschiedliches Schützen der drei Carboxygruppen und andererseits eine selektive Transformation der C4'- und der C6-Acylgruppe gestatten.

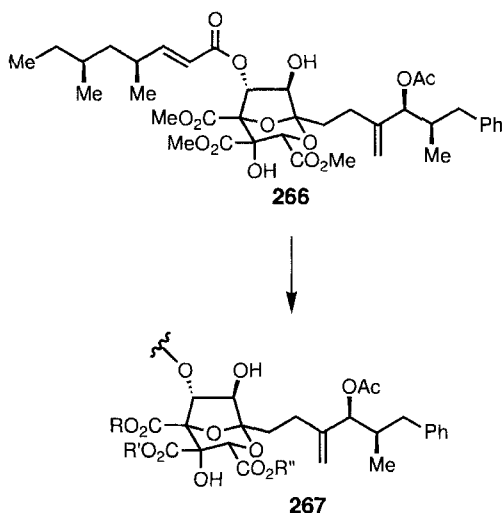
Alle drei Carboxygruppen von Saragossasäure A **1** können mit einer Vielzahl von Isoharnstoffen (z.B. **1** → **261**, Schema 55)<sup>[23, 120]</sup> oder mit *N,N'*-Dimethylformamid-di-*tert*-butyl-



Schema 55. Selektive Derivatisierung der Carboxygruppen von Saragossasäure A (Merck). DBU = 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en. R = R' = Bn, Me, Me<sub>3</sub>SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, Me<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; R'' = *t*Bu, Me.

acetal<sup>[108]</sup> verestert werden. Die ursprünglich von Mathias<sup>[80]</sup> entwickelte Isoharnstoffmethode ist ausgesprochen mild und insbesondere für *tert*-Butylester geeignet und wurde bei allen Totalsynthesen von Saragossasäuren eingesetzt. Die Carboxygruppe an C3 kann unter Fischer-Bedingungen selektiv verestert werden, wobei mehrere Alkohole eingesetzt wurden (**1** → **262**, Schema 55)<sup>[111, 120]</sup>. Der Ester **262**, R = Bn, kann dann mit mäßiger Selektivität erneut monoverestert werden, wobei sich eine Mischung der C5-Monosäuren **263** und der C4-Monosäuren **264** bildet. Eine gleichzeitige Veresterung der Carboxygruppen an C3 und C4 von **262** zu **265** gelingt mit dem Isoharnstoffverfahren<sup>[120]</sup>. Die Benzylester- können durch Transfer-Hydrierung und die *tert*-Butylester-Gruppen durch Behandeln mit TFA gespalten werden<sup>[120]</sup>. Somit sind durch geschickte Wahl der Schutzgruppen alle denkbaren Kombinationen von Ester- und Säureeinheiten zugänglich. Darüber hinaus kann der Trimethylester **266** durch Behandeln mit LiI/Colloidin selektiv an der C5-Carboxygruppe und mit einem Äquivalent NaOH auch selektiv an C3 verseift werden (Schema 56)<sup>[111]</sup>.

Die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte C6-Acylseitenkette kann entweder durch Behandeln mit Hydroxylamin<sup>[108, 119]</sup> oder durch Reaktion mit einer 0.2proz. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung in Methanol<sup>[23]</sup> selektiv entfernt werden (**268** → **269** bzw. **266** → **271**, Schema 57). Das letztgenannte Reagens verursacht eine Umesterung an der C3-Carboxygruppe und dürfte daher lediglich bei *tert*-Butyl- und Methylestern brauchbar sein. Ein Abspalten der Acetylgruppe an C4' wurde mit EtMgCl/CeCl<sub>3</sub><sup>[119]</sup> oder 3proz. HCl in Methanol<sup>[23]</sup> erreicht (**268** → **270** bzw. **266** → **272**, Schema 57).



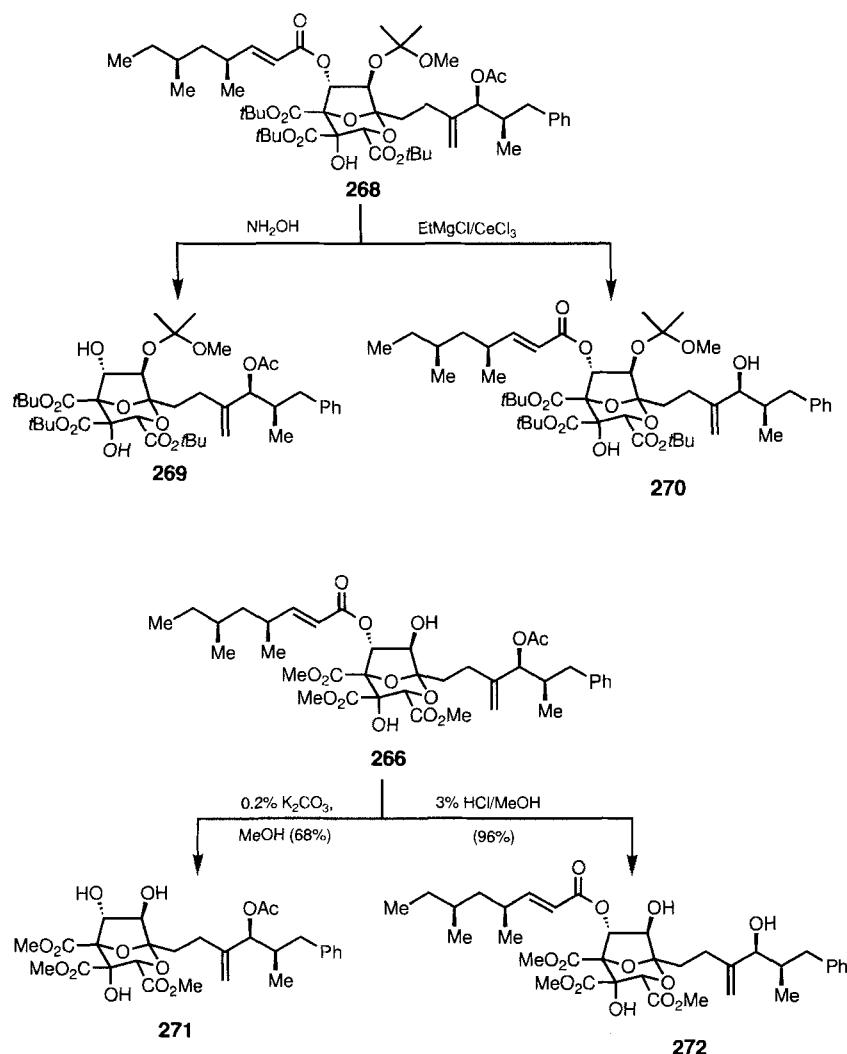
Schema 56. Selektive Derivatisierung der Carboxygruppen von Saragossasäure A (Glaxo). Reaktionsbedingungen für  $R = H$ ,  $R' = R'' = Me$ : LiI/Collidin; für  $R = R' = Me$ ,  $R'' = H$ : NaOH.

## 4.2. Öffnung des bicyclischen Gerüsts der Saragossasäure A

Um die Bedeutung des bicyclischen Mittelteils für die biologische Aktivität bewerten zu können, aber auch aus wissenschaftlicher Neugierde, sind bei Merck und Glaxo Reaktionen zur Spaltung des bicyclischen Ketals untersucht worden. Es ist bemerkenswert, daß Molekülmechanikrechnungen und Experimente von Evans et al.<sup>[190]</sup> und anderen darauf hindeuten, daß die Zentraleinheit zwar unter ihren Bildungsbedingungen kinetisch ausgesprochen inert, thermodynamisch aber weniger stabil als alternative Strukturen ist. Die Schemata 58–60 fassen einige der Transformationen zusammen, die nach dem Öffnen des bicyclischen Gerüsts möglich sind<sup>[108, 113, 127, 128]</sup>; sie stellen zugleich einen herausfordernden Aufgabenblock für jede Grundvorlesung in Organischer Chemie dar.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Unter den Hunderten jährlich isolierter Naturstoffe gibt es nur sehr wenige, von denen eine große Faszination ausgeht. Sie strahlt immer dann aus, wenn ein Naturstoff eine Funktionalität oder ein Arrangement von Funktionalitäten aufweist, das man gemeinhin nicht mit der Naturstoffchemie verbindet. Beispiele aus der jüngsten Vergangenheit sind die Brevetoxine<sup>[129]</sup>, die Endiine<sup>[130]</sup> und die Manzamine<sup>[131]</sup>. Solche Verbindungen ziehen uns noch stärker in ihren Bann, wenn sie zugleich eine profunde biologische Aktivität zeigen. Die Saragossasäuren erfüllen mit ihrem unerreicht hochoxygenierten Gerüst und einer Squalen-Synthase-Inhibierung in Picomol-Konzentrationen sowohl die Bedingung einer interessanten Molekülstruktur als auch die biologischer Aktivität. Daher überrascht es nicht, daß innerhalb von nur drei Jahren in etwa 100 Publikationen<sup>[132]</sup> Chemie, Biologie und pharmazeutisches Potential dieser neuartigen Naturstoffklasse zu einem beachtlichen Grad ausgelotet worden sind. Das nächste Abenteuer in der Naturstoffchemie wird nicht lange auf sich warten lassen.

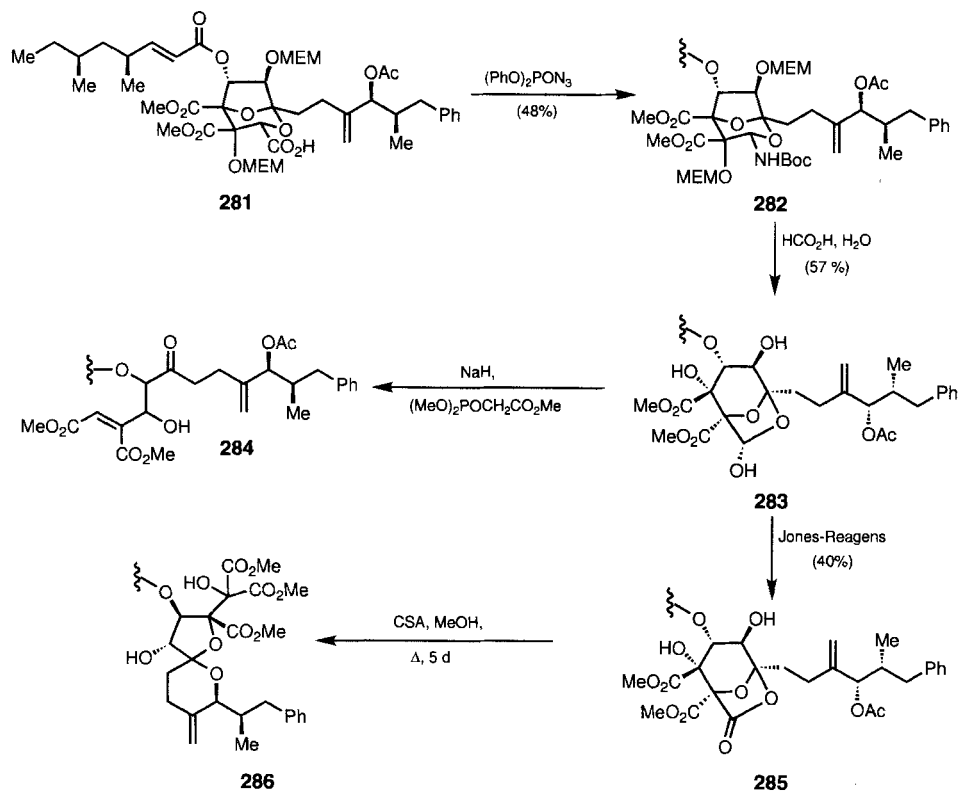


Schema 57. Selektives Entfernen der C4'-Acetyl- und der C6-Acylgruppe von Saragossasäure A.

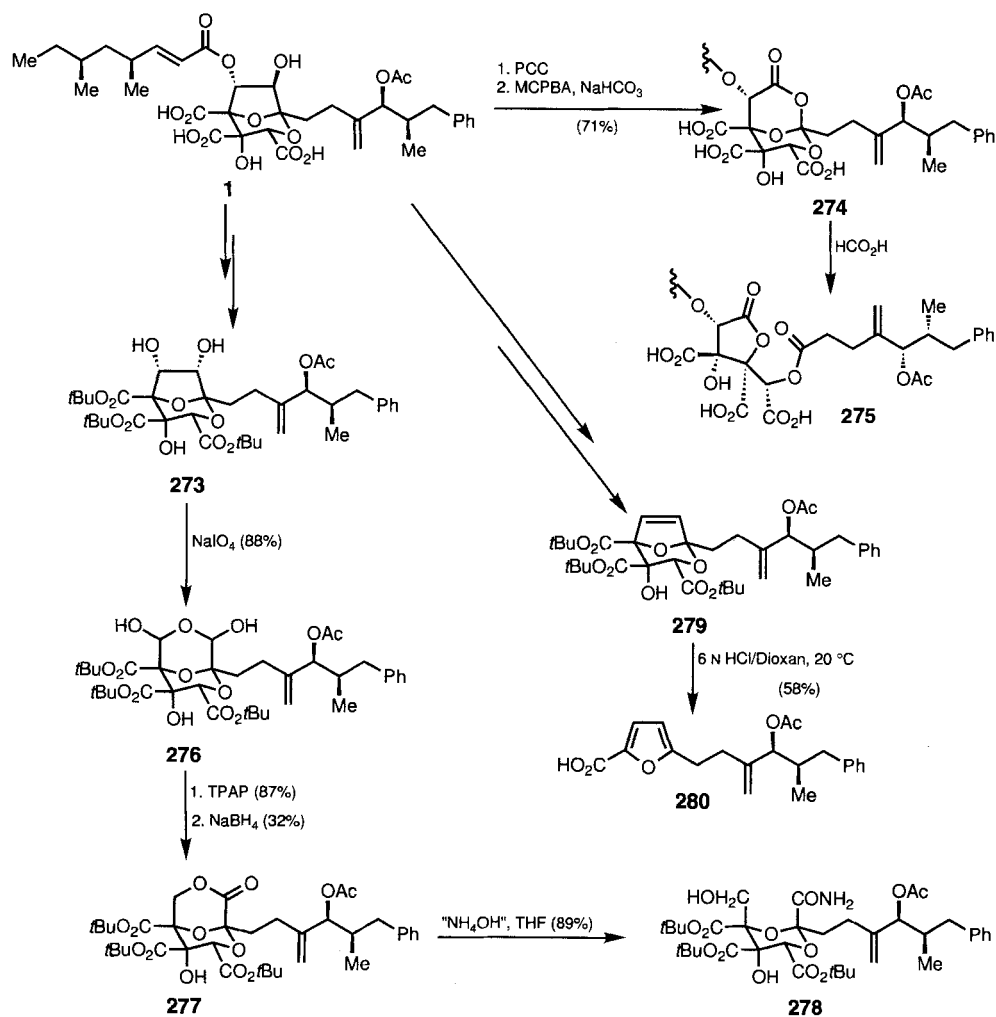
## Anhang

Im folgenden sind einige häufiger verwendete Abkürzungen erklärt.

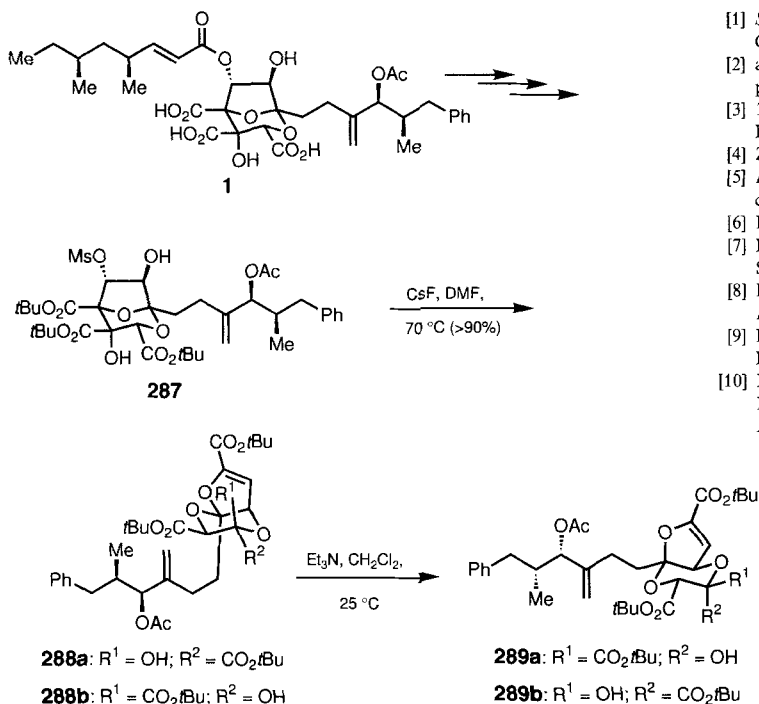
Bz	Benzoyl
CSA	10-Camphersulfonsäure
dba	<i>trans,trans</i> -Dibenzylidenacetone
DCBI	<i>O</i> -Benzyl- <i>N,N'</i> -dicyclohexylisoharnstoff
DET	Diethyltartrat
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DIPT	Diisopropyltartrat
DITBI	<i>O</i> - <i>tert</i> -Butyl- <i>N,N'</i> -diisopropylisoharnstoff



Schema 58. Drei Möglichkeiten zur Spaltung des bicyclischen Gerüsts (Glaxo).



Schema 59. Weitere Möglichkeiten zum Abbau der zentralen Einheit (Glaxo).  
PCC = Pyridiniumchlorochromat;  
MCPBA = meta-Chlorperbenzoesäure.



Schema 60. Abbau der zentralen Einheit (Merck).

DM	Dess-Martin-Periodinan
DTBMS	Di- <i>tert</i> -butylmethylsilyl
EDC(I)	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriämid
NaHMDS	Natriumbis(trimethylsilyl)amid
NMO	4-Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
Piv	Pivaloyl
PMB	4-Methoxybenzyl
py	Pyridin
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBS	<i>tert</i> -Butylmethylsilyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonat
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumperruthenat
TPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl

Wir möchten an dieser Stelle unseren Mitarbeitern bzw. Kollegen S. La Greca, J. E. Leresche, Z. Yang und E. W. Yue für anregende Diskussionen danken. Dr. Alan Armstrong (Bristol, Großbritannien) sowie Dr. Panayiotis Procopiou und Dr. Nigel Watson (Glaxo, Großbritannien) gilt unser Dank für die Überlassung von Manuskripten ihrer Arbeiten. Dr. Thomas Stark und Dr. Stefan Brön danken wir für Korrekturlesen des Manuskripts, John Trujillo vom Scripps Research Institute für die Anfertigung der Farbbilder. Für finanzielle Unterstützung dieser Arbeiten gilt unser Dank den National Institutes of Health, den Firmen Merck, Sharp & Dohme, Schering Plough, Pfizer, Hoffmann LaRoche, Glaxo und Rhône-Polulenc Rorer sowie der ALSAM-Stiftung.

Eingegangen am 18. August 1995 [A 133]

Übersetzt von Dr. Marcus Hübel, Ludwigshafen am Rhein

- [1] *Statistical Abstract of the United States: 1994*, 114. Aufl., US Bureau of the Census, Washington, DC, 1994, Tabellen 125, 130.
- [2] a) *Heart Disease* (Hrsg.: E. Braunwald), 4. Aufl., W. B. Saunders, Philadelphia, PA, 1992; b) J. A. Farmer, A. M. Gotto in Lit. [2a], Kap. 37.
- [3] *Taber's Cyclopedic Medical Dictionary*, 17. Aufl., F. A. Davis, Philadelphia, PA, 1994.
- [4] Zur Pathogenese von Arteriosklerose siehe R. Ross in Lit. [2a], Kap. 36.
- [5] *Encyclopedia of Medicine* (Hrsg.: C. B. Clayman), American Medical Association, Random House, NY, 1989.
- [6] Lipid Research Clinics Program, *J. Am. Med. Assoc.* **1984**, 251, 351, 365.
- [7] P. H. Jones, J. Patsch, A. M. Gotto in *Hurst's The Heart* (Hrsg.: R. C. Schlant, R. W. Alexander), 8. Aufl., McGraw-Hill, New York, 1994.
- [8] M. S. Brown, J. L. Goldstein, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 579; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 583.
- [9] I. M. Arias, J. L. Boyer, *The Liver: Biology and Pathobiology*, 3. Aufl., Raven Press, New York, 1994.
- [10] Report of the National Cholesterol Education Program and Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: *Arch. Intern. Med.* **1988**, 148, 36.
- [11] A. L. Forbes in *Modern Nutrition in Health and Disease* (Hrsg.: M. E. Shils, J. A. Olson, M. Shike), 8. Aufl., Lea and Febiger, Philadelphia, PA, 1994.
- [12] Food Consumption Patterns - U. S. Diet. Proceedings of the Conference on the Decline in CHD Mortality (L. Page, R. M. Marston, *NIH Publ.* **1979**, 79-1610).
- [13] *ASJ* **1994**, 1356-4.4, Tabelle 4.1.
- [14] I. Abe, J. C. Tomesch, S. Wattanasin, G. D. Prestwich, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, 11, 279.
- [15] AHFS Drug Information **1995**, Kap. 24:06.
- [16] 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) O. D. Hensens, C. Dufresne, J. M. Liesch, D. L. Zink, R. A. Reamer, F. VanMiddlesworth, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 399.
- [17] a) M. J. 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; b) P. J. Sidebottom, R. M. Highcock, S. J. Lane, P. A. Procopiou, N. S. Watson, *ibid.* **1992**, 45, 648.
- [18] K. Hasumi, K. Tachikawa, K. Sakai, S. Murakawa, N. Yoshikawa, S. Kumazawa, A. Endo, *J. Antibiot.* **1993**, 46, 689.
- [19] W. M. Blows, G. Foster, S. J. Lane, D. Noble, J. E. Piercey, P. J. Sidebottom, G. Webb, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 740.
- [20] G. F. Bills, F. Pelaez, J. D. Polishook, M. T. Diez-Matas, G. H. Harris, W. H. Clapp, C. Dufresne, K. M. Byrne, M. Nallin-Omstead, R. G. Jenkins, M. Mojena, L. Huang, J. D. Bergstrom, *Mycol. Res.* **1994**, 98, 733.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] K. E. Wilson, R. M. Burk, T. Biftu, R. G. Ball, K. Hoogsteen, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7151.
- [24] H. Itazaki, K. Nagashima, Y. Kawamura, K. Matsumoto, H. Nakai, Y. Terui, *J. Antibiot.* **1992**, 45, 38.
- [25] N. Sakabe, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 965.
- [26] a) M. Murata, M. Sano, T. Iwashita, H. Naoki, T. Yasumoto, *Agric. Biol. Chem.* **1986**, 50, 2693; b) T. Yasumoto, M. Murata, Y. Oshima, M. Sano, G. K. Matsumoto, J. Clardy, *Tetrahedron* **1985**, 41, 1019.
- [27] J. Beauhaire, P.-H. Ducrot, C. Malosse, D. Rochat, I. O. Ndiege, D. O. Otieno, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1043.
- [28] Für ein neues Beispiel siehe: J. K. Crandall, E. Rambo, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1489.
- [29] L. Stryer, *Biochemistry*, W. H. Freeman, New York, **1995**, S. 685ff.; *Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1991**, S. 580 ff.; D. Voet, J. G. Voet, *Biochemie*, VCH, Weinheim, **1992**, S. 647ff.
- [30] Übersicht: J. Grünler, J. Ericsson, G. Dallner, *Biochim. Biophys. Acta* **1994**, 1212, 259.
- [31] M. D. Greenspan, H. G. Bull, J. B. Yudkovitz, D. P. Hanf, A. W. Alberts, *Biochem. J.* **1993**, 289, 889.
- [32] S. Dhe-Paganon, J. Magrath, R. H. Abeles, *Biochemistry* **1994**, 33, 13355.
- [33] T. Kimura, Y. Takase, K. Hayashi, H. Tanaka, I. Ohtsuka, S. Takao, M. Kogushi, T. Yamada, T. Fujimori, I. Saitou, K. Akasaka, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1630.

- [34] J. R. Faust, M. S. Brown, J. L. Goldstein, *J. Biol. Chem.* **1980**, 255, 6546.
- [35] a) R. A. Wills, K. Folkers, J. L. Tucker, C.-Q. Ye, L.-J. Xia, H. Tamagawa, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, 87, 8928; b) K. Folkers, P. Langsjoen, R. A. Wills, P. Richardson, L.-J. Xia, C.-Q. Ye, H. Tamagawa, *ibid.* **1990**, 87, 8931.
- [36] H. Techelbrahan, J. Olsson, E. Swiezewska, G. Dallner, *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 23081.
- [37] Übersicht: A. Endo, K. Hasumi, *Nat. Prod. Rep.* **1993**, 10, 541.
- [38] *Diagnostics Business Matters Incorporating Pharmaceutical Company News*, October **1993**.
- [39] *Wall Street Journal*, 16. Juni 1994, S. B7.
- [40] G. Thomas, R. Paglia, *XI Int. Symp. Drugs Affecting Lipid Metabolism*, **1992**, Abstracts S. 69.
- [41] P. A. Procopiou, N. S. Watson, *Prog. Med. Chem.* **1996**, 331–378.
- [42] 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.
- [43] D. Crook, K. H. Weisgraber, S. C. Ball, Jr., R. W. Mahley, *Arteriosclerosis* **1990**, 10, 625.
- [44] G. H. Harris, E. T. Turner Jones, M. S. Meinz, M. Nallin-Omstead, G. L. Helms, G. F. Bills, D. Zink, K. E. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5235.
- [45] S. Stinson, *Chem. Eng. News* **1995**, 73 (21), S. 29.
- [46] a) I. Abe, J. C. Tomesch, S. Wattanasin, G. D. Prestwich, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, 11, 279; b) S. A. Biller, M. J. Sofia, J. W. Abt, B. DeLange, J. K. Dickson, Jr., C. Forster, E. M. Gordon, T. Harrity, D. R. Magnin, J. Marretta, L. C. Rich, C. P. Ciosek, Jr., *ACS Symp. Ser.* **1992**, 497, 65.
- [47] V. Manne, C. S. Ricca, J. G. Brown, A. V. Tuomari, N. Yan, D. Patel, R. Schmidt, M. J. Lynch, C. P. Ciosek, Jr., J. M. Carboni, S. Robinson, E. M. Gordon, M. Barbacid, B. R. Seizinger, S. A. Biller, *Drug Dev. Res.* **1995**, 34, 121.
- [48] Für eine Einführung siehe F. Tamanoi, *Trends Biol. Sci.* **1993**, 18, 349.
- [49] J. B. Gibbs, *Cell* **1991**, 65, 1.
- [50] J. B. Gibbs, D. L. Pompliano, S. D. Mosser, E. Rands, R. B. Lingham, S. B. Singh, E. M. Scolnick, N. E. Kohl, A. Oliff, *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 7617.
- [51] G. Kuswik-Rabiega, H. C. Rilling, *J. Biol. Chem.* **1987**, 262, 1505.
- [52] K. A. Mookhtiar, S. S. Kalinowski, D. Zhang, C. D. Poulter, *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 11201.
- [53] D.-L. Zhang, C. D. Poulter, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1641.
- [54] P. A. Procopiou, E. J. Bailey, M. J. Bamford, A. P. Craven, B. W. Dymock, J. G. Houston, J. L. Hutson, B. E. Kirk, A. D. McCarthy, M. Sareen, J. J. Scicinski, P. J. Sharratt, M. A. Snowden, N. S. Watson, R. J. Williams, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3274.
- [55] a) S. Lindsey, H. J. Harwood, Jr., *FASEB J.* **1994**, 8, A1285; b) *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 9083.
- [56] A. Fersht, *Enzyme Structure and Mechanism*, 2. Aufl., W. H. Freeman, New York, **1985**.
- [57] Y. Tsujita, M. Kuroda, Y. Shimada, K. Tanzawa, M. Arai, I. Kaneko, M. Tanaka, H. Masuda, C. Tarumi, Y. Watanabe, S. Fujii, *Biochim. Biophys. Acta* **1986**, 877, 50.
- [58] a) Lit. [16]; b) P. Bangalore, F. Vilsaint, R. K. Keller, *FASEB J.* **1995**, 9, A1310; c) V. S. Bansal, S. Vaidya, M. Kurtz, R. Bostedor, J. Karkas, J. D. Bergstrom, *ibid.* **1995**, 9, A1317.
- [59] a) Lit. [16]; b) M. M. Kurtz, V. S. Bansal, R. G. Bostedor, J. I. Germershausen, J. D. Karkas, S. Vaidya, J. D. Bergstrom, *FASEB J.* **1995**, 9, A1317.
- [60] R. G. Bostedor, J. D. Karkas, J. I. Germershausen, M. M. Kurtz, B. H. Arison, V. S. Bansal, S. Vaidya, J. D. Bergstrom, *FASEB J.* **1995**, 9, A1317.
- [61] J. D. Bergstrom, M. M. Kurtz, R. G. Bostedor, J. Karkas, V. S. Bansal, S. Vaidya, G. R. Lankas, C. J. Coiffe, *FASEB J.* **1995**, 9, A1317.
- [62] a) L. M. McVinish, M. A. Rizzacasa, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 923; b) R. W. Gable, L. M. McVinish, M. A. Rizzacasa, *Aust. J. Chem.* **1994**, 47, 1537.
- [63] R. E. Ireland, R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5897.
- [64] a) 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; b) H. Abdel-Rahman, J. P. Adams, A. L. Boyes, M. J. Kelly, D. J. Mansfield, P. A. Procopiou, S. M. Roberts, D. H. Slee, P. J. Sidebottom, V. K. 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. Slee, N. S. Watson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1259.
- [65] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.
- [66] V. K. Aggarwal, M. F. Wang, A. Zaparucha, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 87.
- [67] D. Seebach, J. D. Aebi, M. Gandercoquoz, R. Naef, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1194.
- [68] M. K. Gurjar, S. K. Das, U. K. Saha, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2241.
- [69] M. K. Gurjar, S. K. Das, K. S. Sadalapure, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1933.
- [70] M. K. Gurjar, S. K. Das, A. C. Kunwar, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1937.
- [71] G. A. Kraus, J. Maeda, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2.
- [72] M. Ohshima, M. Murakami, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1985**, 1871.
- [73] S. Caron, A. I. McDonald, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2780.
- [74] a) S. Caron, C. H. Heathcock, *208th Natl. Meet. Am. Chem. Soc.* **1994**, ORGN 299; b) D. Stoermer, C. H. Heathcock, *ibid.* **1994**, ORGN 300; c) C. H. Heathcock, S. Caron, D. Stoermer, *209th Natl. Meet. Am. Chem. Soc.* **1995**, ORGN 170.
- [75] H. Koyama, R. G. Ball, G. D. Berger, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9185.
- [76] A. Padwa, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 22.
- [77] 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, 2187.
- [78] K. C. Nicolaou, E. W. Yue, S. La Greca, A. Nadin, Z. Yang, J. E. Leresche, T. Tsuru, Y. Naniwa, F. De Riccardis, *Chem. Eur. J.* **1995**, 1, 467.
- [79] J. K. Stille, B. L. Groh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 813.
- [80] Zur Diskussion dieser unberechtigterweise vernachlässigten Veresterungsmethode siehe L. J. Mathias, *Synthesis* **1979**, 11, 561.
- [81] K. C. Nicolaou, A. Nadin, J. E. Leresche, E. W. Yue, S. La Greca, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2312; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2190.
- [82] A. Armstrong, P. A. Barsanti, *Synlett* **1995**, 903.
- [83] A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2480.
- [84] R. E. Shaw, C. Burgess, R. P. C. Cousins, G. M. P. Giblin, D. G. H. Livermore, A. H. Shingler, C. Smith, P. M. Youds, *Biomed. Chem. Lett.* **1994**, 4, 2155.
- [85] E. M. Carreira, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10825.
- [86] E. M. Carreira, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8106.
- [87] M. Iwashima, T. Kinsho, A. B. Smith III, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2199.
- [88] E. M. Carreira, J. Du Bois, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1209.
- [89] a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155; b) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277; c) R. E. Ireland, L. Liu, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2899; d) S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *ibid.* **1994**, 59, 7549.
- [90] D. A. Evans, J. C. Barrow, J. L. Leighton, A. J. Robichaud, M. J. Sefkow, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12111.
- [91] D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3099.
- [92] D. A. Evans, J. C. Barrow, J. L. Leighton, A. J. Robichaud, M. J. Sefkow, *209th Natl. Meet. Am. Chem. Soc.* **1995**, ORGN 049.
- [93] 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, 2184.
- [94] A. J. Robichaud, G. D. Berger, D. A. Evans, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8403.
- [95] D. A. Evans, S. L. Bender, J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2506.
- [96] J. G. Parsons, M. A. Rizzacasa, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8263.
- [97] 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.
- [98] C. Santini, R. G. Ball, G. D. Berger, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2261.
- [99] W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 741.
- [100] a) D. Enders in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic, Orlando, **1984**, S. 275; b) D. Enders, J. Tiebes, N. DeKimpe, M. Keppens, C. Stevens, G. Smaghe, O. Betz, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4881.
- [101] K. M. Byrne, B. H. Arison, M. Nallin-Omstead, L. Kaplan, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1019.
- [102] C. A. Jones, P. J. Sidebottom, R. J. P. Cannell, D. Noble, B. A. M. Rudd, *J. Antibiot.* **1992**, 45, 1492.
- [103] R. J. P. Cannell, M. J. Dawson, R. S. Hale, R. M. Hall, D. Noble, S. Lynn, N. L. Taylor, *J. Antibiot.* **1993**, 46, 1381.
- [104] 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.
- [105] R. F. Middleton, G. Foster, R. J. P. Cannell, P. J. Sidebottom, N. L. Taylor, D. Noble, M. Todd, M. J. Dawson, G. C. Lawrence, *J. Antibiot.* **1995**, 48, 311.
- [106] T. S. Chen, B. Petuch, J. MacConnell, R. White, G. Dezeny, B. Arison, J. D. Bergstrom, L. Colwell, L. Huang, R. L. Monaghan, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 1290.
- [107] G. H. Harris, C. Dufresne, H. Joshua, L. A. Koch, D. L. Zink, P. M. Salmon, K. E. Göklen, M. M. Kurtz, D. J. Rew, J. D. Bergstrom, K. E. Wilson, *Biomed. Chem. Lett.* **1995**, 5, 2403.
- [108] 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.
- [109] 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, *Biomed. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2605.
- [110] P. A. Procopiou, E. J. Bailey, J. L. Hutson, B. E. Kirk, P. J. Sharratt, S. J. Spooner, N. S. Watson, *Biomed. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2527.
- [111] 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, *Biomed. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2541.
- [112] C. Chan, G. G. A. Inglis, P. A. Procopiou, B. C. Ross, A. R. P. Srikantha, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6143.
- [113] D. Andreotti, P. A. Procopiou, N. S. Watson, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1789.

- [114] P. J. Sharratt, J. L. Hutson, G. G. A. Inglis, M. G. Lester, P. A. Procopiou, N. S. Watson, *Biomed. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 661.
- [115] B. Cox, J. L. Hutson, S. E. Keeling, B. E. Kirk, A. R. P. Srikantha, N. S. Watson, *Biomed. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1931.
- [116] M. G. Lester, G. L. Evans, R. A. Henson, P. A. Procopiou, M. Sareen, M. A. Snowden, S. J. Spooner, A. R. P. Srikantha, N. S. Watson, *Biomed. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2683.
- [117] 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, *Biomed. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2029.
- [118] C. H. Kuo, S. P. Plevyak, T. Biftu, W. H. Parsons, G. D. Berger, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6863.
- [119] R. M. Burk, G. D. Berger, R. L. Bugianesi, N. N. Girotra, W. H. Parsons, M. M. Ponpipom, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 975.
- [120] 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.
- [121] M. M. Ponpipom, N. N. Girotra, R. L. Bugianesi, C. D. Roberts, G. D. Berger, R. M. Burk, R. W. Marquis, W. H. Parsons, K. F. Bartizal, J. D. Bergstrom, M. M. Kurtz, D. J. Rew, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4031.
- [122] C. H. Kuo, A. J. Robichaud, D. J. Rew, J. D. Bergstrom, G. D. Berger, *Biomed. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1591.
- [123] R. W. Marquis, S. P. Plevyak, G. D. Berger, W. H. Parsons, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2451.
- [124] L. R. Treiber, B. H. Arison, G. A. Doss, L. Huang, J. G. MacConnell, R. R. Miller, R. A. Stearns, *Experientia* **1995**, *51*, 252.
- [125] Y.-C. P. Chiang, M. M. Kurtz, J. D. Bergstrom, G. D. Berger, *Biomed. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1643.
- [126] M. J. Bamford, C. Chan, A. P. Craven, B. W. Dymock, D. Green, R. A. Henson, B. E. Kirk, M. G. Lester, P. A. Procopiou, M. A. Snowden, S. J. Spooner, A. R. P. Srikantha, N. S. Watson, J. A. Widdowson, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3502.
- [127] P. A. Procopiou, E. J. Bailey, C. Chan, G. G. A. Inglis, M. G. Lester, A. R. P. Srikantha, P. J. Sidebottom, N. S. Watson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1341.
- [128] N. N. Girotra, R. A. Reamer, M. M. Ponpipom, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4293.
- [129] Y.-Y. Lin, M. Risk, S. M. Ray, D. Van Engen, J. Clardy, J. Golik, J. C. James, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6773.
- [130] Übersicht: K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1453; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1387.
- [131] R. Sakai, T. Higa, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6404.
- [132] Nach Einreichung dieses Beitrags erschienen weitere Publikationen über Saragossasäuren/Squalestatine; die uns am wichtigsten erscheinenden sind im folgenden samt Titel aufgeführt: a) „The Squalestatins: Inhibitors of Squalene Synthase. Enzyme Inhibitory Activities and in Vivo Evaluation of C3-Modified Analogs“: P. A. Procopiou, B. Cox, B. E. Kirk, M. G. Lester, A. D. McCarthy, M. Sareen, P. J. Sharratt, M. A. Snowden, S. J. Spooner, N. S. Watson, J. Widdowson, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1413; b) „Inhibitors of Cholesterol Biosynthesis Increase Hepatic Low-Density Lipoprotein Receptor Protein Degradation“: G. C. Ness, Z. Zhao, D. Lopez, *Arch. Biochem. Biophys.* **1996**, *325*, 242; c) „The Squalestatins: Decarboxy and 4-Deoxy Analogs as Potent Squalene Synthase Inhibitors“: C. Chan, D. Andreotti, B. Cox, B. W. Dymock, J. L. Hutson, S. E. Keeling, A. D. McCarthy, P. A. Procopiou, B. C. Ross, M. Sareen, J. J. Scicinski, P. J. Sharratt, M. A. Snowden, N. S. Watson, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 207; d) „An Improved Synthesis of 1,6-anhydro-2,3-di-O-benzyl- $\beta$ -D-xylo-hexopyranos-4-ulose“: S. Caron, A. J. McDonald, C. H. Heathcock, *Carbohydr. Res.* **1996**, *281*, 179; e) „Novel Zaragozic Acids from *Leptodontidium elatius*“: C. Dufresne, E. T. Turner Jones, M. Nallin-Omstead, J. D. Bergstrom, K. E. Wilson, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 52; f) „Characterization of Prenyl Protein Transferase Enzymes in a Human Keratinocyte Cell Line“: E. E. MacNulty, N. S. Ryder, *Biochim. Biophys. Acta* **1996**, *1289*, 41; g) „New Fungal Metabolites as Potential Antihypercholesterolemic and Anticancer Agents“: L. Huang, R. B. Lingham, G. H. Harris, S. B. Singh, C. Dufresne, M. Nallin-Omstead, G. F. Bills, M. Mojena, M. Sanchez, J. D. Karkas, J. Gibbs, W. H. Clapp, M. S. Meinz, J. D. Bergstrom, *Can. J. Bot.* **1995**, *73*, S898–S906; h) „Synthesis and Biological Activity of J-104,118, a Novel, Potent Inhibitor of Squalene Synthase“: Y. Iwasawa, M. Hayashi, T. Nomoto, J. Shibata, M. Mitsuya, K. Hirota, M. Yonemoto, T. Kamei, K. Miura, K. Tomimoto, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1989; i) „Selective Inhibition of Cholesterol Biosynthesis in Brain Cells by Squalestatin I“: D. C. Crick, J. Suders, C. M. Kluthe, D. A. Andres, C. J. Waechter, *J. Neurochem.* **1995**, *65*, 1365; j) „Regulation of Cholesterol 7 $\alpha$ -Hydroxylase Expression by Sterols in Primary Rat Hepatocyte Cultures“: K. C. Doerner, E. C. Gurley, Z. R. Vlahcevic, P. B. Hylemon, *J. Lipid Res.* **1995**, *36*, 1168; k) „Discovery, Biosynthesis, and Mechanism of Action of the Zaragozic Acids: Potent Inhibitors of Squalene Synthase“: J. D. Bergstrom, C. Dufresne, G. F. Bills, M. Nallin-Omstead, K. Byrne, *Annu. Rev. Microbiol.* **1995**, *49*, 607; l) „Effects of Medium Sterilization on the Production of Zaragozic Acids by the Fungus *Leptodontidium elatius*“: N. Connors, R. Prevoznak, T. Brix, A. Seeley, K. Gbewonyo, R. Greasham, P. Salmon, *J. Ind. Microbiol.* **1995**, *15*, 503.