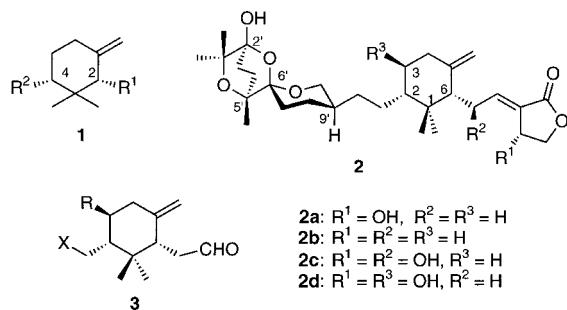


Untersuchungen zur Totalsynthese der Saponaceolide: Synthese von *cis*-2,4-disubstituierten 3,3-Dimethylmethylen-cyclohexanen**

Barry M. Trost,* James R. Corte und Mark S. Gudiksen

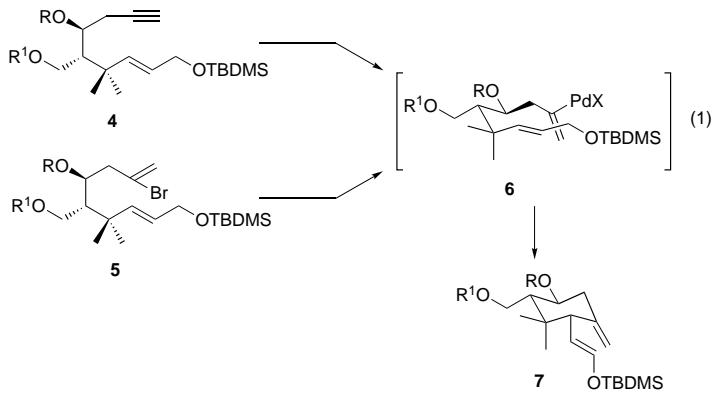
Viele Naturstoffe enthalten einen substituierten Cyclohexanring wie die Substruktur **1**. Ein Beispiel sind die Cyclo-iridale, die für ihren Wohlgeruch bekannt sind, sich aber auch durch biologische Wirkungen wie Fischtoxizität auszeichnen.^[1] Auch Carotinoide wie Sarcinaxanthin enthalten diese Struktureinheit.^[2] Die hohe Cytotoxizität der Saponaceolide A–D (**2a–d**) gegenüber einer Vielzahl von Tumoren



lenkte unser Interesse auf das Grundgerüst dieser Naturstoffklasse.^[3, 4] Während die Substruktur **1** in Naturstoffen allgemein nicht nur *cis*-, sondern auch *trans*-2,4-substituiert auftreten kann, liegt in den oben genannten Verbindungen ausschließlich *cis*-Substitution vor. Der Zugang zum *cis*-Isomer wurde bislang dadurch beeinträchtigt, daß es das thermodynamisch weniger stabile Isomer ist.^[5] Die kürzlich veröffentlichte Synthese von 2-*epi*-Saponaceolid B stellt dieses Problem deutlich heraus^[6] und regte uns dazu an, über unsere Untersuchungen zur Synthese dieser Untereinheit im Rahmen der Totalsynthese der Saponaceolide zu berichten.

Bei der Synthese der Saponaceolide diente das Cyclohexanxansystem **3** als Zielstruktur. Traditionelle Strategien zur Synthese von Verbindungen mit **1** als Substruktur, bei denen die relative Konfiguration durch basenkatalysierte Epimerisierungen eingestellt wird, führten ausnahmslos zum *trans*-Isomer.^[5] Unser Interesse an Pd-katalysierten Cycloisomeri-

sierungen von Eninen^[7, 8] führte zu einer alternativen Strategie zur Synthese von Methylencyclohexanen und warf die Frage nach der geometrischen Spannung im Verlaufe einer intramolekularen Carbometallierung auf. Molecular-modeling-Studien ergaben, daß die Carbometallierung über das Konformer **6** um 2.8 kcal mol⁻¹ [Gl. (1)] günstiger ist als die Reaktion zum *trans*-Produkt (TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl). Dieses Intermediat ist über eine Cycloisomerisierung des Enins **4** oder eine Heck-Reaktion des Vinylbromids **5** zugänglich.



In Schema 1 sind die Synthesen der Cycloisierungsvorstufen **4** (d.h. **12**) und **5** (d.h. **13**) in racemischer Form gezeigt (**13** wurde auch in enantiomerenangereicherter Form hergestellt). Die regioselektive Einführung der Malonateinheit durch eine allylische Alkylierung mit dem Acetat **8** nutzt die Neigung des Molybdänkatalysators, den nucleophilen Angriff zum höher substituierten Ende der Allylspezies zu lenken, und führte zur ausschließlichen Bildung von **9**.^[9]

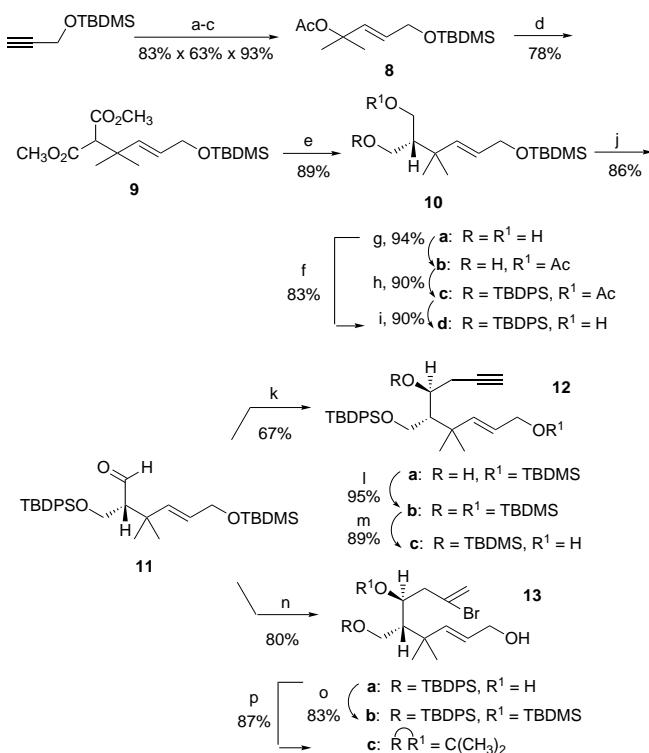
Der racemische Silylether **10d** ist nach der Methode von McDougal et al. direkt aus dem Diol **10a** zugänglich.^[10] Das enantiomerenangereicherte Monoacetat **10b** kann durch eine enzymatische Umesterung mit der Lipase aus *Pseudomonas fluorescens* (PFL)^[11] mit 86 % ee und 45 % Ausbeute erhalten werden (91 % bezogen auf zurückgewonnenes Edukt). Lipase aus *Pseudomonas cepacia* (PCL)^[12] lieferte einen etwas niedrigeren ee-Wert (81 % ee), aber einen deutlich höheren Umsatz (68 % Ausbeute, 94 % bezogen auf zurückgewonnenes Edukt). Die absolute Konfiguration wurde durch die bekannte stereochemische Präferenz der verwendeten Enzyme bestimmt und durch eine chemische Korrelation mit einer bekannten Verbindung verifiziert.^[13] Interessanterweise verliefen die Additionen an den Aldehyd **11** mit vollständiger Diastereoselektivität. Die Addition von Allenylmagnesiumbromid^[14] lieferte **12**, und die Reaktion mit Zinn und 2,3-Dibrompropen^[15] unter Barbier-Bedingungen führte zu **13**. Die relative Konfiguration wurde in beiden Fällen durch Überführung des 1,3-Diols in ein cyclisches Acetonid aufgeklärt (**13c** im zweiten Fall), wobei die *trans*-Anordnung der beiden Methinprotonen NMR-spektroskopisch bestätigt werden konnte ($J = 9.2$ Hz für **13c**). Die Konfiguration steht im Einklang mit dem bevorzugten Angriff gemäß dem Felkin-Anh-Modell.^[16]

Frühere Arbeiten ließen vermuten, daß die Cycloisomerisierung von Substraten wie **12** eher 1,3- als 1,4-Diene liefern sollte.^[7, 17] Die Pd-katalysierte Cycloisomerisierung von **12b**

[*] Prof. B. M. Trost, Dr. J. R. Corte, M. S. Gudiksen
 Department of Chemistry, Stanford University
 Stanford, CA 94305-5080 (USA)
 Fax: (+1) 650-725-0002
 E-mail: bmstrost@leland.stanford.edu

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (NSF) und den National Institutes of Health (General Medical Sciences Institute) gefördert. J.R.C. wurde von der NSF und durch ein Veatch-Stipendium unterstützt. Die Einkristall-Röntgenstrukturanalyse wurde von Dr. Athar Masood in der Kristalllographieabteilung der Stanford University durchgeführt. Für die Aufnahme der Massenspektren danken wir der Mass Spectrometry Facility der University of California, San Francisco, die von der NIH Division of Research Resources unterstützt wird. Wir danken Prof. Dr. G. Vidari für die Spektren des Naturstoffs.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

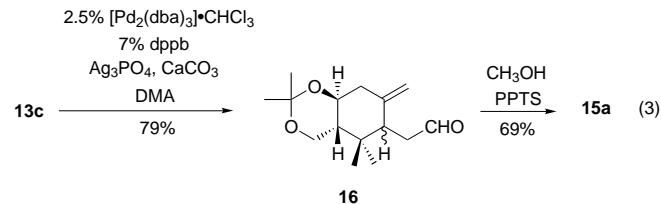


Schema 1. a) $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$, THF, -78°C , dann CH_3COCH_3 ; b) Red-Al, Et_2O , 0°C ; c) Ac_2O , 5% DMAP, $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$, RT; d) $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$, BSA, 5% $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$, PhCH_3 , Rückfluß; e) LiAlH_4 , THF, 0°C ; f) NaH , THF, 55°C , dann TBDPSCl , RT; g) PCL (Amano), $\text{CH}_2=\text{CHOAc}$, THF, RT; h) TBDPSCl , Imidazol, DMF, 0°C ; i) $\text{Ba}(\text{OH})_2$, CH_3OH , RT; j) 5% TPAP, NMO, MS 3 Å, CH_2Cl_2 , 0°C ; k) $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CHMgBr}$, Et_2O , -78°C ; l) $\text{TBDMSO}_2\text{CF}_3$, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 0°C ; m) $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, PPTS, 50°C ; n) $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Br})\text{CH}_2\text{Br}$, Sn, HBr, Et_2O , H_2O , RT; o) wie bei (l), dann $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, PPTS, 55°C ; p) TBAF, THF, RT, dann CH_3COCH_3 , Ionenaustauscher Amberlyst 15-H⁺, RT. DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, BSA = *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, TPAP = Tetrapropylammoniumperruthenat, NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

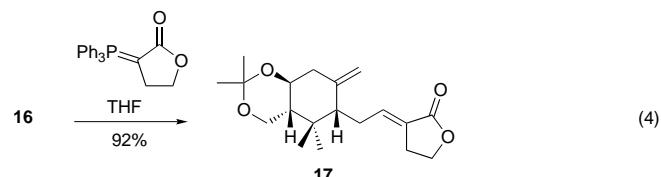
führte hingegen ausschließlich zum 1,4-Dien, einem Silylenoether, dessen Spaltung den Aldehyd **14** ergab [Gl. (2); dba = Dibenzylidenaceton]. Alternativ kann der Aldehyd **14** direkt durch Cycloisomerisierung von **12c** als einziges Produkt erhalten werden. In beiden Fällen wurde das Produkt als 2:1-Mischung zweier Isomere isoliert, wobei das Hauptisomer die gewünschte *cis*-Konfiguration aufwies (siehe unten).

Um die beiden Prozesse zu vergleichen, wurden die Heck-Reaktionen der Vinylbromide **13b** und **13c** untersucht. Die

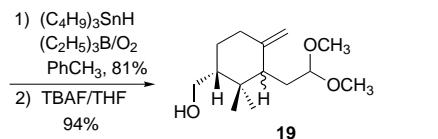
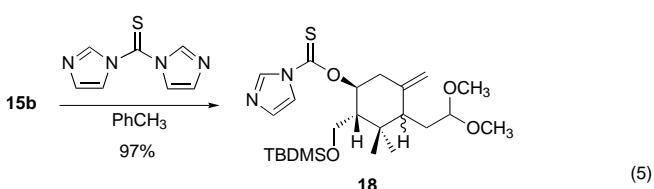
Cyclisierung von **13b** zu **14** verlief in guter Ausbeute, lieferte aber mit 1:1 ein schlechteres Verhältnis der beiden Diastereomere von **14** [Gl. (2)].^[18] Das starrere Acetonid **13c** hingegen führte zum Cyclisierungsprodukt **16** mit einem *cis-trans*-Verhältnis von 2.4:1. Bemühungen, dieses Verhältnis noch zu verbessern, schlugen fehl. Die höchste Ausbeute (53%) des *cis*-Isomers konnte unter den in Gleichung (3) gezeigten Bedingungen^[19] erhalten werden (*cis:trans* = 2:1; dppb = 1,4-Bis(diphenylphosphanyl)butan, DMA = *N,N*-Dimethylacetamid). Durch Methanolysen wurde **16** zu **15a** umgesetzt.



Zur Bestimmung der relativen Konfiguration wurde der Aldehyd **16** in **17** überführt [Gl. (4)]. **17** entspricht dem

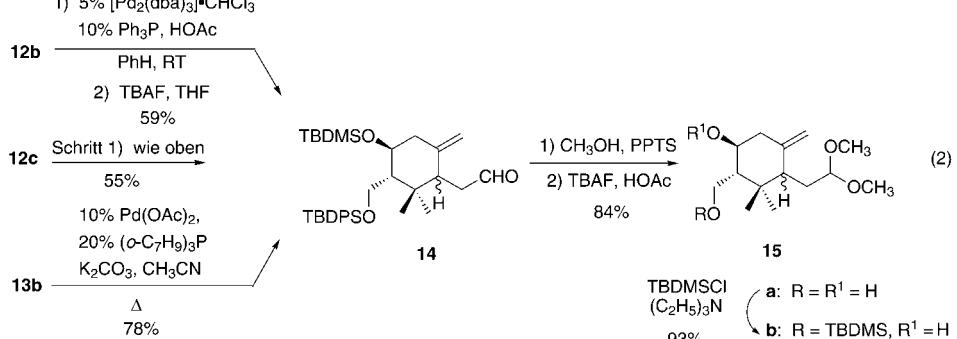


„rechten“ Teil von Desoxysaponaceolid D. Eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bestätigte die dargestellte Konfiguration. Das Diol **15a** kann als universelles Intermediat für die Synthese der Saponaceolide dienen. Während für die Synthese von Saponaceolid D beide Hydroxygruppen in **15a** verbleiben, macht die Synthese der Saponaceolide A – C die Entfernung der freien Hydroxygruppe im Monosilylether **15b** erforderlich. Zu diesem Zweck wendeten wir uns der Chemie freier Radikale zu [Gl. (5)]. Dazu wurde **15b** zunächst in das



Thionocarbamat **18** überführt und dann zum Saponaceolid-Intermediat **19** umgesetzt.^[20] Die Isolierung des *cis*-Isomers kann auf der Stufe des Diols **15a**, des Monosilylethers **15b** oder des Monoalkohols **19** erfolgen, wobei die Trennung auf der Stufe von **19** am praktikabelsten ist.

Die beschriebene Pd-katalysierte Cycloisomerisierung und die Heck-



Reaktion stellen den bislang besten Zugang zur *cis*-3,3-Dimethyl-2,4-disubstituierten Methylencyclohexyleinheit **1** dar, die in vielen Naturstoffen vorkommt. Die Besonderheit dieser Struktureinheit wird darüber hinaus durch die unterschiedliche Regioselektivität der Cycloisomerisierung wie auch der Heck-Reaktion veranschaulicht, bei denen ein 1,4-Dien statt eines 1,3-Diens erhalten wird. Dieser Zugang zur Cyclohexyl-Struktureinheit stellt eine allgemein anwendbare Strategie zur Synthese aller bislang bekannten Saponaceolide dar und konnte bei der erfolgreichen Synthese von Saponaceolid B genutzt werden.^[21]

eingegangen am 23. Juni 1999 [Z13611]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3662–3664

Stichwörter: C-C-Kupplungen • Cyclohexane • Cycloisomerisierungen • Enine • Naturstoffe

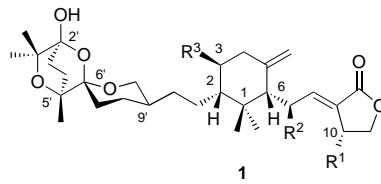
- [1] H. Miyake, H. Ito, T. Yoshida, *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 734; H. Ito, Y. Miyake, T. Yoshida, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1260; F.-J. Marner, W. Krick, B. Gellrich, L. Jaenicke, W. Winter, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2531; W. Krick, F.-J. Marner, L. Jaenicke, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 318.
- [2] O. B. Weeks, A. R. Montes, A. G. Andrewes, *J. Bacteriol.* **1980**, *141*, 1272; S. Hertzberg, S. Liaaen-Lensen, *Acta Chem. Scand.* **1977**, *31*, 215.
- [3] Z. Pang, K. E. Berquist, O. Sterner, *Acta Chem. Scand.* **1994**, *48*, 453; C. Geraci, M. Piattelli, C. Tringali, *Magn. Reson. Chem.* **1991**, *29*, 603; M. De Bernardi, L. Garlaschelli, L. Toma, G. Vidari, P. Vita Finzi, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7109; M. De Bernardi, L. Garlaschelli, G. Gatti, G. Vidari, P. Vita Finzi, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 235.
- [4] G. Vidari, G. Lanfranchi, P. Sartori, S. Serra, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2977.
- [5] M. Lanz, B. Bartels, H. Pfander, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 804; H. Monti, G. Audran, J.-P. Monti, G. Leandri, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6021; C. Chapius, R. Brauchli, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2070; J. P. Ferezou, M. Julia, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 475; C. Nussbaumer, G. Frater, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 619; F. Leyendecker, M. T. Comte, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 85; T. Kawanobe, M. Iwamoto, K. Kozami, M. Matsui, *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 791; T. Kitahara, K. Tanida, K. Mori, *Agric. Biol. Chem.* **1983**, *47*, 581.
- [6] G. Vidari, N. Pazzi, G. Lanfranchi, S. Serra, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3067.
- [7] M. J. Krische, B. M. Trost, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3693; B. M. Trost, Y. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6625; B. M. Trost, D. L. Romero, F. Riss, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4268; B. M. Trost, G. J. Tanoury, M. Lautens, C. Chan, D. T. MacPherson, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4255.
- [8] Übersicht: B. M. Trost, M. J. Krische, *Synlett* **1998**, 1.
- [9] B. M. Trost, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1469; B. M. Trost, M. Lautens, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4817.
- [10] P. G. McDougal, J. G. Rico, Y.-I. Oh, B. D. Condon, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388.
- [11] Y. Terao, M. Akamatsu, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 823. Ebenfalls bekannt als Lipase PS oder Lipase P, von Amano als identisch zu PPS eingestuft, siehe: R. J. Kazlauskas, A. N. E. Weissflock, A. T. Rappaport, L. A. Cuccia, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656.
- [12] Übersichten: *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis* (Hrsg.: K. Drauz, H. Waldmann), VCH, New York, **1995**; T. Itoh, Y. Takagi, H. Tsukube, *J. Mol. Catal. B* **1997**, *3*, 261.
- [13] Das Monoacetat **10b** wurde in (*R*)-2,2-Dimethyl-3-hydroxymethyl- γ -butyrolacton überführt, das auch aus der bekannten Verbindung (*R*)-2-Acetoxyethyl-4-penten-1-ol synthetisiert wurde, siehe: K. Tsuji, Y. Teca, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6189.
- [14] H. Hopf, I. Bohm, J. Kleinschroth, *Org. Synth.* **1981**, *60*, 41.
- [15] T. Mandai, J. Nokami, T. Yano, Y. Yoshinaga, J. Otera, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 172.
- [16] O. Arjona, R. Perez-Ossorio, A. Perez-Rubalcaba, M. L. Quiroga, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1981**, 597.

- [17] B. M. Trost, P. A. Hipskind, J. Y. L. Chung, C. Chan, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1559; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1502; B. M. Trost, J. Y. L. Cung, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4586.
- [18] Reaktionsbedingungen analog zu: R. Grigg, P. Stevenson, T. Worakun, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1073.
- [19] Der Wirkung der Silbersalze auf die Regioselektivität der β -Hydrideliminierung ist in unserem Fall entgegengesetzt zu dem üblicherweise beobachteten Effekt: T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1133.
- [20] Siehe: D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1574; K. Pankiewicz, A. Matsuda, K. A. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 485.
- [21] B. M. Trost, J. R. Corte, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3947–3949; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3664–3666 (nachfolgende Zuschrift).

Totalsynthese von (+)-Saponaceolid B**

Barry M. Trost* und James R. Corte

Die Saponaceolide A–D (**1a–d**), von Vidari und Mitarbeitern in dem in Norditalien vorkommenden Pilz *Tricholoma saponaceum* entdeckt,^[1] weisen Antitumoraktivität gegen 60 humane Krebszelllinien auf.^[2] Sie enthalten mehrere



- a:** R¹ = OH, R² = R³ = H
b: R¹ = R² = R³ = H
c: R¹ = R² = OH, R³ = H
d: R¹ = R³ = OH, R² = H

besondere Strukturelemente, z.B. ein einzigartiges tricyclisches Trioxaspiroketal und einen *cis*-2,6-disubstituierten 1-Methylen-3,3-dimethylcyclohexanring. Eine Reihe von Strategien zielte auf die Synthese von Teilsegmenten dieser Verbindungen ab;^[2, 3] erst kürzlich wurde eine Synthese von 2-*epi*-Saponaceolid B vorgestellt.^[4] Die problematische Konfigurationskontrolle im Ring kam dabei deutlich zum Vorschein. Wir beschreiben hier die Totalsynthese von (+)-Saponaceolid B **1b**, das eine deutliche Aktivität gegen vier humane Krebszelllinien aufweist – Leukämie K-562, nicht-kleine Lungenzellen NCI-H23, Melanom LOX-IMVI und SK-MEL-5.^[2]

Schema 1 zeigt die Retrosynthese über die Untereinheiten **2–4**. Die zentrale Struktureinheit **3** stellt eine große Heraus-

[*] Prof. B. M. Trost, Dr. J. R. Corte
 Department of Chemistry, Stanford University
 Stanford, CA 94305-5080 (USA)
 Fax: (+1)650-725-0002
 E-mail: bmtrost@leland.stanford.edu

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (General Medical Sciences Institute) gefördert. J.R.C. wurde von der National Science Foundation und durch ein Veatch-Stipendium unterstützt. Für die Aufnahme der Massenspektren danken wir der Mass Spectrometry Facility der University of California, San Francisco, die von der NIH Division of Research Resources unterstützt wird. Prof. Dr. G. Vidari danken wir für die Spektren des Naturstoffs.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.