

Reaktion stellen den bislang besten Zugang zur *cis*-3,3-Dimethyl-2,4-disubstituierten Methylcyclohexyleinheit **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

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

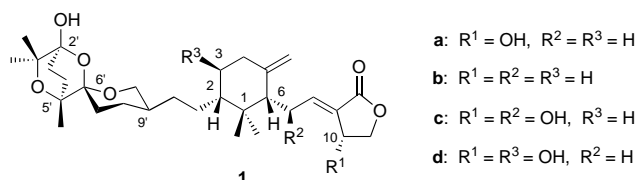
- [1] H. Miyake, H. Ito, T. Yoshida, *Can. J. Chem.* **1997**, 75, 734; H. Ito, Y. Miyake, T. Yoshida, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 1260; F.-J. Marner, W. Krick, B. Gellrich, L. Jaenicke, W. Winter, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2531; W. Krick, F.-J. Marner, L. Jaenicke, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 318.
- [2] O. B. Weeks, A. R. Montes, A. G. Andrewes, *J. Bacteriol.* **1980**, 141, 1272; S. Hertzberg, S. Liaaen-Larsen, *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. Chapuis, 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. Rise, *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. Weissfloh, 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. Tacao, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6189.
- [14] H. Hopf, I. Böhm, 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. Chung, *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



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]

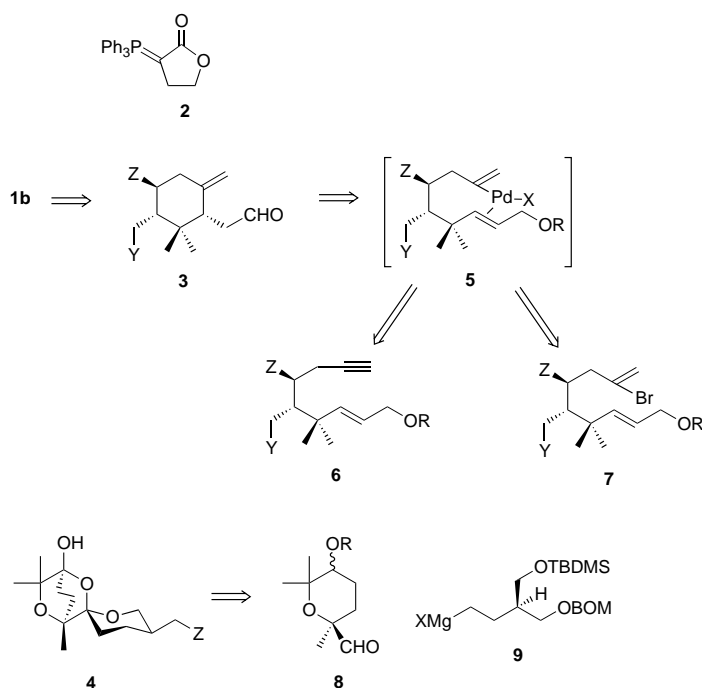
Schema 1 zeigt die Retrosynthese über die Untereinheiten **2–4**. Die zentrale Struktureinheit **3** stellt eine große Heraus-

[*] 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.



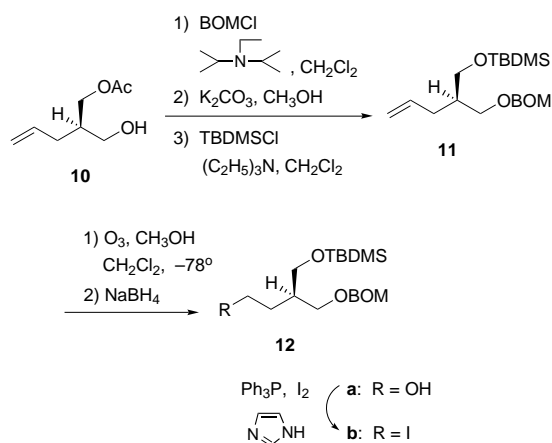
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



Schema 1. Retrosynthese von **1b**. TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl; BOM = Benzyloxymethyl.

forderung dar, da die *cis*-Beziehung von C2 und C6 thermodynamisch weniger stabil als die *trans*-Konfiguration ist. Der schwierige Zugang zu dieser Einheit ist der Grund dafür, daß bisher nur die Synthese des 2-*epi*-Isomers veröffentlicht wurde.^[4] In der voranstehenden Arbeit wird die Synthese dieser zentralen Struktureinheit vorgestellt.^[13] Hier beschreiben wir die Synthese der Spiroketaleinheit und die vollständige asymmetrische Synthese von (+)-Saponaceolid B aus den drei Einheiten **2–4**.

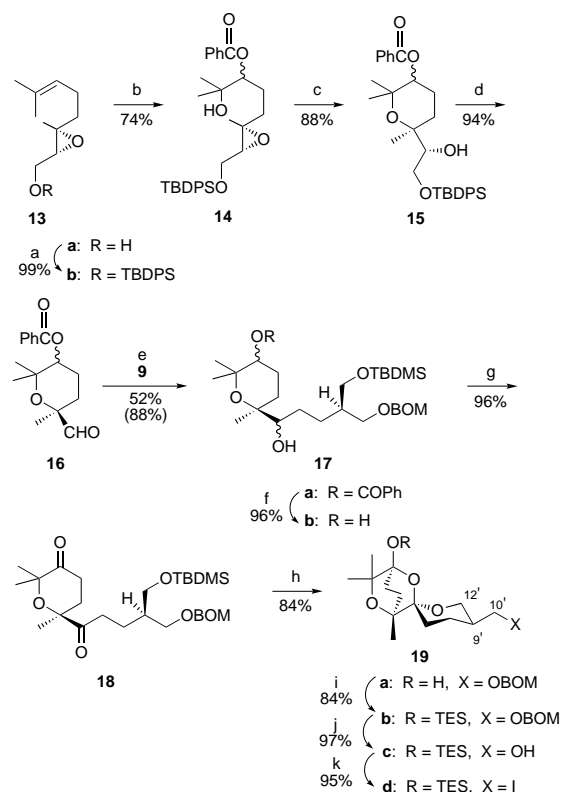
In Schema 2 und 3 ist die Synthese der Spiroketaleinheit gezeigt, ausgehend von dem bekannten (*R*)-Acetat **10**^[5] und dem ebenfalls bekannten Geraniolepoxyd **13a**.^[6] Das Iodid **12b**, eine Vorstufe des Grignard-Reagens **9**, ist effizient aus dem Acetat **10** zugänglich (Schema 2). Für die spätere Überführung in die Grignard-Verbindung werden zunächst geeignete Schutzgruppen eingeführt (\rightarrow **11**; 91 % Gesamtausbeute). Eine oxidative Spaltung mit Ozon und anschließende



Schema 2. Synthese der Grignard-Reagens-Vorstufe **12b**.

Aufarbeitung mit Borhydrid führt zu **12a** (83 % Ausbeute); die anschließende Umsetzung zum Iodid **12b** (98 % Ausbeute) schließt die Synthese der Grignard-Reagens-Vorstufe ab. Die Herstellung des Grignard-Reagens erfolgt durch Lithium-Iod-Austausch (2 Äquiv. *tert*-C₄H₉Li) und anschließende Umsetzung mit Magnesiumbromid.

Der Aldehyd **16**, der aus **14** über **15** nach einer Vorschrift von Vidari et al.^[3a] und anschließende oxidative Spaltung zugänglich ist, erwies sich als das beste Intermediat für die Herstellung des Kohlenstoffgerüsts der Spiroketaleinheit (Schema 3). Das Lithiumderivat von **12b** wurde zwar auch an **16** addiert, doch bessere Ausbeuten an **17a** wurden mit dem Organomagnesiumderivat erhalten. Hydrolyse zum Diol **17b** und anschließende doppelte Oxidation mit Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP)^[7] lieferte das Diketon **18**. Die

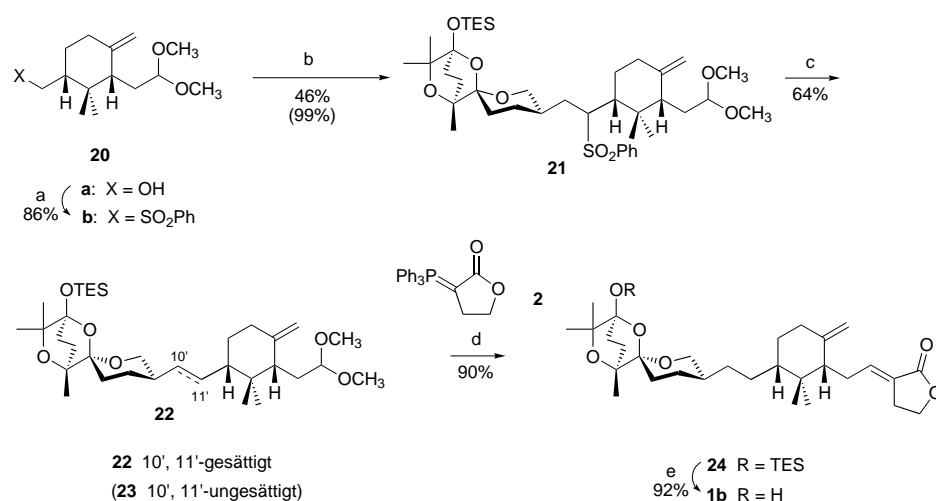


Schema 3. a) TBDPSCI, CH₂Cl₂, (C₂H₅)₃N, $-20^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$; b) 5 Mol-% OsO₄, NMO, C₂H₅N, *tert*-C₄H₉OH, THF, RT; dann PhCO₂H, DCC, DMAP, CH₂Cl₂, RT; c) CSA, CH₂Cl₂, $-15^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$; d) TBAF, THF, RT, dann NaIO₄, THF, H₂O, 0°C ; e) Et₂O, -78°C ; f) K₂CO₃, CH₃OH, RT; g) TPAP, NMO, MS 4 Å, CH₂Cl₂, RT; h) 1N aq. HCl, THF, RT; i) TESOSO₂F₃, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0°C ; j) H₂, 10 % Pd/C, C₂H₅OAc; k) Ph₃P, I₂, Imidazol, Et₂O, CH₃CN, 0°C . NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, CSA = Camphersulfonsäure, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TES = Triethylsilyl. Ausbeuten in Klammern beziehen sich auf zurückgewonnenes Edukt.

acyclische Konstitution des Diketons **18** führt zu einer Anordnung, in der die Alkoxymethylgruppe eine äquatoriale Position einnimmt. Diese Annahme wird durch die Kopplungskonstanten des Protons an C9' und der beiden Protonen an C12' (Saponaceolid-Numerierung) bestätigt, die mit einer axial-axialen ($J=11$ Hz) und einer äquatorial-axialen ($J=5.0$ Hz) Kopplung in Einklang sind. Ausgehend von

19a kann über drei Stufen das Iodid **19d** erhalten werden, eines der Kupplungsfragmente für das letzte Synthesestadium.

Für die Kupplung von **3** und **4** wurde eine Alkylierung eines sulfonstabilisierten Anions gewählt. Das Sulfon **20b** wurde ausgehend vom entsprechenden Alkohol **20a** in 86 % Ausbeute über eine Sulfid-Substitution und anschließende Oxidation^[8] hergestellt (Schema 4). Die Alkylierung des Sulfons **20b** mit dem Iodid **19d** verlief nahezu quantitativ bei 50 % Umsatz.



Schema 4. a) (C₄H₉)₃P, PhSSPh, PhH, RT; dann TPAP, NMO, MS 4 Å, CH₃CN, 0 °C; b) n-C₄H₉Li, THF, HMPA, **19d**, -55 → -30 °C; c) 5proz. Na(Hg), NaH₂PO₄, CH₃OH, -15 °C; d) CF₃CO₂H, THF, H₂O, RT, dann **23**, CH₂Cl₂, RT; e) TBAF, HOAc, THF, RT. HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ausbeuten in Klammern beziehen sich auf zurückgewonnenes Edukt.

Eine reduktive Desulfonierung von **21** mit Natriumamalgam^[9] lieferte neben dem gewünschten Produkt **22** überraschenderweise auch etwas Eliminierungsprodukt **23**. Daß die Entstehung von **23** auf eine basenkatalysierte Eliminierung zurückzuführen ist, konnte ausgeschlossen werden, da das Ergebnis weder von der Pufferkonzentration noch vom Wechsel des Reduktionsmittels zu Samariumdiiodid^[10, 11] beeinflusst wird. Die Synthese konnte in nur wenigen Schritten abgeschlossen werden (Schema 4). Nach Spaltung des Acetals in **22** erfolgte eine Olefinierung mit dem stabilisierten Wittig-Reagens **2**,^[12] dabei resultierte eine 13:1-Mischung der (*E*)- und (*Z*)-Alkene. Die chemische Verschiebung des dabei eingeführten olefinischen Protons des Hauptisomers liegt bei tieferem Feld ($\delta = 6.70$) als die des Nebenisomers ($\delta = 6.19$), was die Zuordnung des Hauptisomers als das (*E*)-konfigurierte Alken erlaubt. Anschließend Desilylierung liefert synthetisches Saponaceolid B **1b** ($[\alpha]_D^{25} +14.4$; $c = 1.54$ in CH₂Cl₂), dessen spektroskopische Daten gut mit denen des Naturstoffs übereinstimmen.^[1] Der Erfolg dieser Synthese beruht auf dem sehr effizienten Zugang zu einer stereodefinierten Cyclohexyleinheit, die über Pd-katalysierte Cycloisomerisierung von Eninen oder über eine Heck-Reaktion hergestellt werden kann.^[13] Diese konvergente Strategie erlaubt die Synthese von weiteren Mitgliedern der Saponaceolid-Familie sowie deren Analoga. Sie eröffnet zudem den

Zugang zu weiteren Naturstoffen, die als Strukturelement die Cyclohexyleinheit **3** enthalten.

Eingegangen am 23. Juni 1999 [Z 13612]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3664–3666

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen • Naturstoffe • Spiroverbindungen • Totalsynthesen • Wittig-Reaktionen

- [1] M. De Bernardi, L. Garlaschelli, G. Gatti, G. Vidari, P. Vita Finzi, *Tetrahedron* **1988**, 44, 235; M. De Bernardi, L. Garlaschelli, L. Toma, G. Vidari, P. Vita Finzi, *Tetrahedron* **1991**, 47, 7109; C. Geraci, M. Piattelli, C. Tringali, *Magn. Reson. Chem.* **1991**, 29, 603; Z. Pang, K. Berquist, O. Sterner, *Acta Chem. Scand.* **1994**, 48, 453.
- [2] G. Vidari, G. Lanfranchi, P. Sartori, S. Serra, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2977.
- [3] a) G. Vidari, M. Franzini, L. Garlaschelli, A. Maronati, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2685; b) R. A. De-Haan, M. J. Heeg, K. F. Albizzati, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 291.
- [4] G. Vidari, G. Lanfranchi, N. Pazzi, S. Serra, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3063; G. Vidari, N. Pazzi, G. Lanfranchi, S. Serra, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3067. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Synthese von 2-*epi*-Saponaceolid B war unsere Synthese bereits abgeschlossen.
- [5] K. Tsuji, Y. Terao, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6189; K. Mori, N. Chiba, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 957; Y.-F. Wang, C. J. Shi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4999.
- [6] Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5765.
- [7] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639.
- [8] K. R. Guertin, A. S. Kende, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5369.
- [9] B. M. Trost, H. C. Arndt, P. E. Strege, T. R. Verhoeven, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3477.
- [10] H. Kunzer, M. Stahnke, G. Sauer, R. Wiechert, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1949.
- [11] Eine mögliche Erklärung für die Entstehung des Alkens liegt in einer Wasserstoffabstraktion über einen sechsgliedrigen Übergangszustand unter Beteiligung des Phenylsulfonylradikals, die mit der homolytischen Spaltung der C-S-Bindung konkurriert.
- [12] S. Flisar, R. F. Hudson, G. Salvadori, *Helv. Chim. Acta* **1963**, 46, 1580; T. R. Hoye, A. J. Caruso, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1198.
- [13] B. M. Trost, J. R. Corte, M. S. Gudiksen, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3945–3947; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3662–3664 (voranstehende Zuschrift).