

- [7] B. M. Trost, M. A. Ceschi, B. König, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1562–1564; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1486–1489.
- [8] D. A. Evans, D. L. Rieger, T. K. Jones, S. W. Kaldor, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6260–6268.
- [9] Bei nichtaktivierten Substraten wie **9** versagen die Auxiliare von Evans et al. Das Camphersultam-Auxiliar (W. Oppolzer, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969–2004) lieferte das gewünschte Alkylierungsprodukt in nur 39 % Ausbeute, außerdem bereitete die Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe Schwierigkeiten.
- [10] A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496–6511, zit. Lit.
- [11] Wichtige Literatur zu chiralen Borenolaten: a) P. V. Ramachandran, W. Xu, H. C. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4911–4914; b) I. Paterson, K. R. Gibson, R. M. Oballa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8584–8588.
- [12] a) C. Gennari, C. T. Hewkin, F. Molinari, A. Bernardi, A. Comotti, J. M. Goodman, I. Paterson, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5173–5177; b) C. Gennari, D. Moresca, S. Vieth, A. Vulpetti, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1717–1719; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1618–1621; c) A. González, J. Aiguadé, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8949–8952.
- [13] Die absoluten Konfigurationen von **12** und seinem Epimer wurden durch  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie bestimmt (W. R. Roush, T. D. Bannister, M. D. Wendt, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8387–8390) und durch Vergleichen der  $\Delta\delta(\text{H})$ -Werte der Diastereomeren Mosher-Ester aus (*R*)- und (*S*)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluormethyl)phenylacetylchlorid bestätigt (I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092–4096).
- [14] Wichtige Literatur zur Herstellung von Thiopyridylestern: a) T. Mukaiyama, R. Matsueda, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1901–1904; b) E. J. Corey, D. A. Clark, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2875–2878.
- [15] Zur Reduktion von Aziden mit Zinn(II)-thiolat-Komplexen: a) M. Bartra, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5941–5944; b) M. Bartra, P. Romea, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 587–594.
- [16] a) D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1574–1585; b) H. Ishiwata, H. Sone, H. Kigoshi, K. Yamada, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12853–12882.

## Enantioselektive Totalsynthese von Avarol und Avaron\*\*

Taotao Ling, Alan X. Xiang und  
Emmanuel A. Theodorakis\*

*Sir Derek H. R. Barton gewidmet*

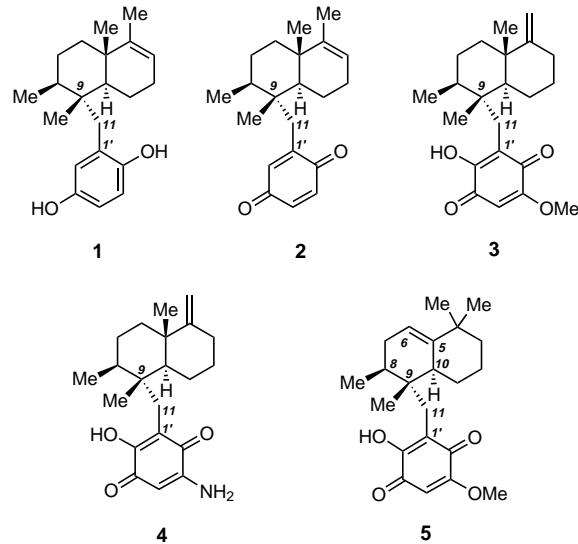
Chinone und Hydrochinone sind charakteristische Bestandteile einer Vielzahl von Naturstoffen,<sup>[1]</sup> so auch einer

[\*] Prof. Dr. E. A. Theodorakis, T. Ling, A. X. Xiang  
Department of Chemistry and Biochemistry  
University of California, San Diego  
9500 Gilman Drive #0358, La Jolla, CA 92093–0358 (USA)  
Fax: (+1) 858-822-0386  
E-mail: etheodor@ucsd.edu

[\*\*] Im Gedenken an Professor Sir Derek H. R. Barton in Dank und Anerkennung. Dem Cancer Research Coordinating Committee, der American Cancer Society (RPG CDD-9922901), der NSF (Shared Instrumentation Grant CHE-9709183) sowie der Hellman Foundation (Faculty Research Fellowship für E.A.T.) danken wir besonders für die finanzielle Unterstützung. Weiterhin danken wir Professor D. John Faulkner (Scripps Institute of Oceanography) für natürliche Proben von Avarol und Avaron und für kritische Beiträge.

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

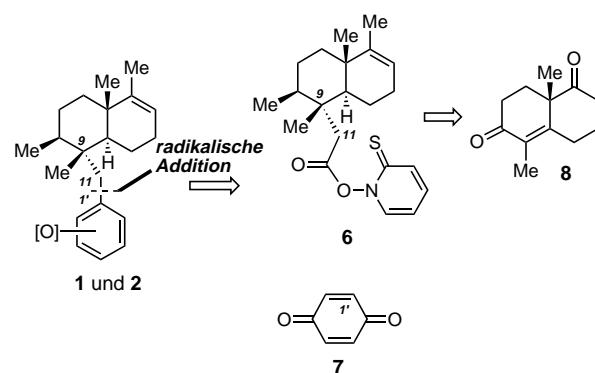
Familie mariner Metaboliten, zu denen Avarol **1**,<sup>[2]</sup> Avaron **2**,<sup>[2]</sup> Ilimachinon **3**,<sup>[3]</sup> Smenospongin **4**<sup>[4]</sup> und Mamanuthachinon **5**<sup>[5]</sup> gehören. Unter den interessanten und vielfältigen biologischen Eigenschaften, die alle Mitglieder dieser Familie aufweisen, sind besonders die antimitotische, antileukämische und antivirale Wirkung hervorzuheben, die für **1** und **2** nachgewiesen wurden.<sup>[6]</sup> Obwohl die chemischen Ursachen



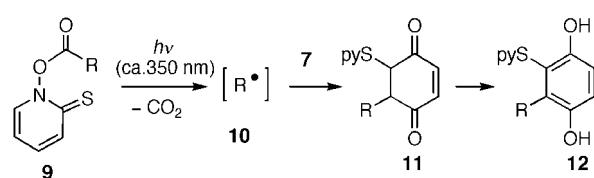
für diese biologischen Eigenschaften noch nicht geklärt sind, kann man annehmen, daß die Redoxeigenschaften des in **1** und **2** vorhandenen Hydrochinon-Chinon-Systems die beobachteten biologischen Aktivitäten bewirken.<sup>[7]</sup>

Die Kombination aus attraktiver Struktur und biologischer Aktivität, die diese Naturstofffamilie auszeichnet, hat die Entwicklung von verschiedenen Synthesestrategien für einige ihrer Mitglieder vorangetrieben.<sup>[8, 9]</sup> Allen bisher veröffentlichten Synthesestrategien ist gemeinsam, daß durch Knüpfung der C9-C11-Bindung das komplette Gerüst des Naturproduktes in einem sehr frühen Stadium aufgebaut wird. Im allgemeinen erfolgt diese Verknüpfung durch die Reaktion des C9-Enolats (gebildet durch In-situ-Reduktion des Enons **8**, siehe Schema 1) mit einem geeignet substituierten Benzylbromid.<sup>[10]</sup> Dieses Vorgehen ermöglicht zwar die Synthese der einzelnen Naturstoffe, hat aber den Nachteil, daß die Entfernung der Schutzgruppen des maskierten Chinons gegen Ende der Synthese nur in schlechten Ausbeuten durchgeführt werden kann.

Vor diesem Hintergrund versuchten wir eine Methode zu entwickeln, bei der das komplexe Gerüst durch Bildung der C11-C1-Bindung aufgebaut wird (Schema 1). Sollte die Methode erfolgreich sein, ließe sich auf diesem Wege leicht eine Reihe von Verbindungen herstellen, die sich von **1** und **2** lediglich in der Struktur der Chinoneinheit unterscheiden. Anhand solcher Verbindungen könnte man dann mehr über die Bedeutung der Redoxchemie dieser Stoffgruppe während biologischer Vorgänge herausfinden. Außerdem würde diese Strategie die mit geringen Ausbeuten verbundene Entfernung der Schutzgruppen umgehen. Zu diesem Zweck schien der Weg über eine radikalische Decarboxylierung und Chinonaddition nach Barton am vielversprechendsten (Schema 2).<sup>[11]</sup>



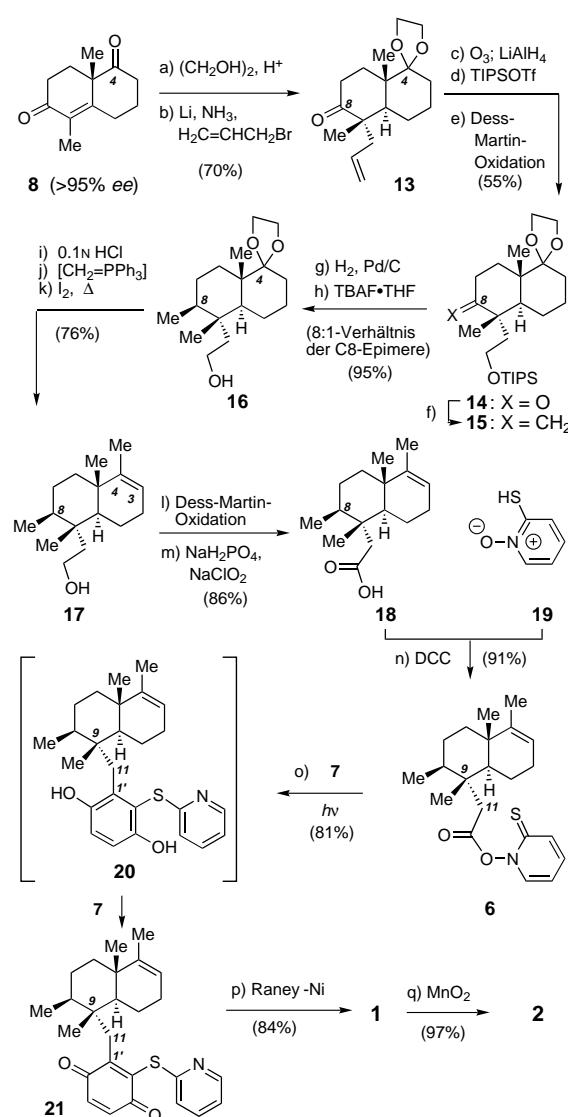
Schema 1. Strategie für die Synthese von Avarol **1** und Avaron **2**.



Schema 2. Verwendung der radikalischen Decarboxylierung und Chinonaddition nach Barton bei der Synthese von **12**. py = 2-Pyridyl.

Diese Reaktion besteht aus der photochemischen Aktivierung eines Thiohydroxooesters **9** und Auffangen des in situ generierten und am Kohlenstoffatom lokalisierten Radikals **10** mit einem Chinonradikophil (z.B. Benzochinon **7**).<sup>[12]</sup> Entsprechend einem Radikalkettenmechanismus sollte diese Addition zunächst das 1,2-substituierte Chinon **11** liefern, das schnell zum Hydrochinon **12** tautomerisieren könnte. Die weitere Manipulation von **12** würde zu Avarol **1** und Avaron **2** führen. Die Ausführung dieser Strategie ist in Schema 3 gezeigt.<sup>[13]</sup>

Unsere Synthese ging von dem optisch reinen Enon **8** aus, das durch eine L-Phenylalanin-vermittelte enantioselektive Robinson-Anellierung gut zugänglich ist (60–65 % Ausbeute, > 95 % ee).<sup>[14]</sup> Danach wurde durch selektives Schützen der C4-Ketogruppe und reduktive Alkylierung mit Allylbromid das Keton **13** in einer Gesamtausbeute von 70 % erhalten. Die Umwandlung von **13** in den Silylether **14** wurde durch Ozonolyse, Reduktion und Silylierung des erhaltenen Alkohols in einer Gesamtausbeute von 64 % erreicht. Die C8-Ketogruppe, die unter diesen Bedingungen ebenfalls reduziert wurde, wurde anschließend durch Behandlung mit dem Dess-Martin-Reagens (87 % Ausbeute) wiederhergestellt. Durch eine Wittig-Olefinition an C8 und eine Pd-katalysierte Hydrierung der exocyclischen Methylengruppe wurde der Aufbau des Stereozentrums C8 erreicht. Auf diese Weise wurde am C8-Kohlenstoffatom die Methylgruppe in einer Ausbeute von 85 % eingeführt. Es entstand eine nicht auftrennbare Mischung von Stereoisomeren (8:1 zugunsten des gewünschten  $\beta$ -Epimers). Die Stereoisomere ließen sich nach einer Fluor-induzierten Abspaltung der TIPS-Gruppe leicht trennen, und der Alkohol **16** wurde in einer Gesamtausbeute von 75 % ausgehend von **14** erhalten. Nach säurekatalysiertem Entschützen des Ketals an C4 von **16** lieferte eine zweite Wittig-Methylenierung ein Alken mit exocyclischer C-C-Doppelbindung, das mit Iod zum Alken **17** mit endocyclischer



Schema 3. Synthese von Avarol **1** und Avaron **2**. a)  $(\text{CH}_2\text{OH})_2$  (1.0 Äquiv.), TsOH (0.1 Äquiv.),  $80^\circ\text{C}$ , Benzol, 12 h, 90%; b) Li (5.0 Äquiv.),  $\text{NH}_3$ ,  $-80 \rightarrow -30^\circ\text{C}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  (1.0 Äquiv.),  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$  (5.0 Äquiv.),  $-80 \rightarrow -30^\circ\text{C}$ , 5 h, 78%; c)  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , dann  $\text{LiAlH}_4$  (3.0 Äquiv.),  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 1 h, 65%; d) TIPSOTf (1.0 Äquiv.), 2,6-Lutidin (1.3 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-80^\circ\text{C}$ , 0.5 h, 98%; e) Dess-Martin-Periodinan (1.6 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1 h,  $25^\circ\text{C}$ , 87%; f)  $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$  (3.0 Äquiv.), NaHMDS (2.5 Äquiv.), THF,  $65^\circ\text{C}$ , 10 h, 89%; g)  $\text{Pd/C}$  (10%, 0.1 Massenäquiv.),  $\text{H}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 12 h, 95%; h) TBAF·THF (1N, 1.3 Äquiv.), THF,  $25^\circ\text{C}$ , 0.5 h, 100%; i) 0.1N HCl, THF, 3 h,  $25^\circ\text{C}$ , 93%; j)  $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$  (3.0 Äquiv.), NaHMDS (2.5 Äquiv.), THF,  $65^\circ\text{C}$ , 10 h, 92%; k)  $\text{I}_2$  (0.01 Äquiv.), Xylool,  $150^\circ\text{C}$ , 12 h, 89%; l) Dess-Martin-Periodinan (1.2 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1 h,  $25^\circ\text{C}$ , 96%; m)  $\text{NaClO}_2$  (2.0 Äquiv.),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (2.0 Äquiv.),  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$  (2.0 Äquiv.),  $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$  (2:1),  $25^\circ\text{C}$ , 1 h, 90%; n) **19** (1.0 Äquiv.), **18** (1.0 Äquiv.), DCC (1.0 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 12 h,  $25^\circ\text{C}$ , Lichtausschluß, 91%; o) **7** (3.0 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $h\nu$  (300 W), 2 h,  $0^\circ\text{C}$ , 81%; p) Raney-Nickel (Überschuß),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $45^\circ\text{C}$ , 10 min, 84%; q)  $\text{MnO}_2$  (5.0 Äquiv.),  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 0.5 h, 97%. DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, HMDS = Hexamethyldisilylamid, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TIPSOTf = Triisopropylsilyltrifluormethansulfonat, TsOH = *p*-Toluolsulfonsäure.

C3-C4-Doppelbindung isomerisiert wurde (76 % Ausbeute über drei Stufen).

Damit war alles vorbereitet, um den aromatischen Rest am Avarolgerüst einzuführen. Dies wurde durch eine Zweistufen-

Oxidation des primären Alkohols **17** mit dem Dess-Martin-Reagens und Natriumchlorit zur Carbonsäure **18** erreicht (86% Gesamtausbeute). Die DCC-induzierte Veresterung von **18** mit kommerziell erhältlichem 2-Sulfanylpyridin-N-oxid **19** lieferte den photolabilen Ester **6** (91% Ausbeute).<sup>[12]</sup> Die lichtinduzierte Decarboxylierung (350 nm) von **6** in Gegenwart von Benzochinon **7** (3.0 Äquiv.) führte zum substituierten Chinon **21** in einer Ausbeute von 81%. Mechanistisch plausibel wird die Bildung von **21**, wenn man die intermediäre Generierung des Hydrochinonaddukts **20** annimmt, das dann in situ durch überschüssiges **7** weiteroxidiert wird.<sup>[12, 15, 16]</sup> Eine weitere bemerkenswerte Eigenschaft dieser radikalischen Addition ist ihre Effektivität, zumal wenn man die vermutete große sterische Hinderung am neopentylischen Kohlenstoff-lokalierten Radikal C11 berücksichtigt.

Für die Umwandlung von **21** zu **1** war eine Methode zur reduktiven Desulfurierung notwendig. Es zeigte sich, daß die kurze Behandlung von **20** mit Raney-Nickel das synthetische Avarol **1** in guter Ausbeute lieferte. Avaron **2** wurde aus **1** in 97% Ausbeute durch heterogene Oxidation mit MnO<sub>2</sub> hergestellt.

Wir haben somit ausgehend von dem gut zugänglichen Enon **8** vom Wieland-Miescher-Typ eine enantioselektive Synthese entwickelt, die in 16 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 12% zu den Verbindungen Avarol **1** und Avaron **2** führt.<sup>[17]</sup> Für unsere Strategie war entscheidend, daß sich durch die Verwendung der von Barton entwickelten radikalischen Decarboxylierungs- und Chinonadditionsreaktion die Chinoneinheit während der letzten Syntheseschritte einfügen läßt. Diese Vorgehensweise wurde von uns erstmals in der Naturstoffsynthese eingesetzt und hat dabei ihren Wert und ihre Vielseitigkeit unter Beweis stellen können. Weiterhin wird durch die von uns angewandte Synthesestrategie der Weg für die Herstellung von künstlichen Derivaten von **1** und/oder **2** geebnet, die dann zur Klärung biologisch relevanter Fragestellungen verwendet werden könnten.

Eingegangen am 29. April 1999 [Z13347]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3089–3091

**Stichwörter:** Chinone · Naturstoffe · Radikalreaktionen · Synthesemethoden · Totalsynthesen

- [1] Neuere Übersichten: a) *The Chemistry of the Quinonoid Compounds, Vol. 1, 2* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport), Wiley, New York, **1988**; b) *Naturally Occuring Quinones IV: Recent Advances* (Hrsg.: R. H. Thomson), 4. Aufl., Blackie Academic & Professional, London, **1997**.
- [2] a) L. Minale, R. Riccio, G. Soda, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3401–3404; b) R. Puliti, S. De Rosa, C. A. Mattia, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1994**, *50*, 830–833.
- [3] a) R. T. Lubrano, T. R. Erdman, J. J. Vollmer, P. J. Scheuer, J. Finer, J. C. Clardy, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 609–612; b) R. J. Capon, J. K. MacLeod, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5059–5060.
- [4] M. L. Kondracki, M. Guyot, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1995–2004.
- [5] J. C. Swersey, L. R. Barrows, C. M. Ireland, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6687–6690.
- [6] a) W. E. G. Müller, D. Sladic, R. K. Zahn, K. H. Bässler, N. Dogovic, H. Gerner, M. J. Gasic, H. C. Schröder, *Cancer Res.* **1987**, *47*, 6565–6571; b) M. L. Ferrandiz, M. J. Sanz, G. Bustos, M. Paya, M. J. Alcaraz, S. de Rosa, *Eur. J. Pharmacol.* **1994**, *253*, 75–82; c) S. Loya, A. Hizi, *FEBS Lett.* **1990**, *269*, 131–134; d) H. C. Schröder, M. E. Begin, R. Klocking, E. Matthes, A. S. Sarma, M. Gasic, W. E. G. Müller, *Virus Res.* **1991**, *21*, 213–223.
- [7] M. A. Belisario, M. Maturo, R. Pecce, S. de Rosa, G. R. D. Villani, *Toxicology*, **1992**, *72*, 221–233.
- [8] Drei Synthesen von **1** und **2** wurden bisher beschrieben: a) A. S. Sarma, P. Chattopadhyay, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1727–1731; b) E. P. Locke, S. M. Hecht, *Chem. Commun.* **1996**, 2717–2718; c) J. An, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8775–8779.
- [9] Für die Synthese von **3** siehe: a) S. D. Bruner, H. S. Radeke, J. A. Tallarico, M. L. Snapper, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1114–1115; b) H. S. Radeke, C. A. Digits, S. D. Bruner, M. L. Snapper, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2823–2831; c) S. Poigny, M. Guyot, M. Samadi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5890–5894.
- [10] Eine nennenswerte Ausnahme von dieser Strategie ist der für die Synthese von **5** verwendete *exo*-Diels-Alder-Ansatz: T. Yoon, S. J. Danishefsky, S. de Gala, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 923–925; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 853–855.
- [11] Ausgewählte Übersichtsartikel: a) D. Crich, *Aldrichimica Acta* **1987**, *20*, 35–49; b) D. Crich, L. Quintero, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1413–1432; c) D. H. R. Barton, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2529–2544.
- [12] a) D. H. R. Barton, D. Bridon, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5307–5314; b) D. H. R. Barton, W. Sas, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3419–3430.
- [13] Die Ergebnisse der spektroskopischen und analytischen Untersuchungen aller neuen Verbindungen waren zufriedenstellend (siehe Hintergrundinformationen). Ausbeuten beziehen sich auf spektroskopisch und chromatographisch einheitliche Verbindungen.
- [14] H. Hagiwara, H. Uda, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2308–2311.
- [15] Alkylsubstituierte Chinone haben niedrigere Oxidationspotentiale als unsubstituierte. Für Details siehe Lit. [1a].
- [16] Verbindung **20** wurde auf unabhängigem Wege hergestellt durch Reduktion von **21** mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> und wurde durch Behandlung mit Benzochinon **7** quantitativ zu **21** zurückoxidiert.
- [17] Eine vor kurzem beschriebene Anwendung von **8** in der Naturstoffsynthese: A. X. Xiang, D. A. Watson, T. Ling, E. A. Theodorakis, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6774–6775.