

Elisabethin A: ein marines Diterpenoid, dessen Totalsynthese noch aussteht**

Giuseppe Zanoni* und Maurizio Franzini

Stichwörter:

Biomimetische Synthesen · Diels-Alder-Reaktionen · Sekundärmetabolite · Terpenoide · Totalsynthesen

Gorgonienkorallen sind reich an bioaktiven Sekundärmetaboliten wie Aceogeninen, Sesquiterpenoiden, Diterpenoiden, Prostanoiden und Steroiden und erhalten daher beträchtliche Aufmerksamkeit. Besonders die westindische Peitschenkoralle *Pseudopterogorgia elisabethae*, die man in tiefem Gewässer in der Nähe der kolumbianischen Insel San Andres findet, hat sich als Goldgrube für Diterpenoide mit ungewöhnlichen Kohlenstoffgerüsten herausgestellt. Elisabethane fallen unter diesen Diterpenoiden wegen ihrer interessanten entzündungshemmenden, antibakteriellen, analgetischen und cytotoxischen Eigenschaften auf. Die komplizierte Struktur von Elisabethin A (**1**), einem repräsentativen Mitglied dieser Familie, dessen

biologische Eigenschaften bis jetzt noch nicht vollständig untersucht sind,^[1] stellt Synthesechemiker vor eine schwierige Aufgabe. Seine Struktur wurde durch umfassende spektroskopische Untersuchungen und Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt, die aber die Bestimmung der absoluten Konfiguration dieses Naturstoffs nicht ermöglichten.^[1] Das tricyclische *cis,trans*-verknüpfte 5,6,6-Ringsystem von Elisabethin A enthält eine zweifach substituierte Endion-Gruppierung und sechs benachbarte stereogene Zentren, von denen eines, im Verbindungspunkt der drei Ringe gelegen, quartär ist. Bis heute gibt es zwei Forschungsgruppen (Mulzer et al.^[2] und Rawal et al.^[3]), die sich der Totalsynthese dieses ungewöhnlichen Moleküls gewidmet haben. Der Einfachheit halber nehmen wir vorläufig an, dass die absolute Konfiguration des von Mulzer et al. synthetisierten Endprodukts der des Naturstoffs entspricht.

Nach der Methode von Mulzer et al. werden zwei stereogene Zentren konvergent durch die Kondensation zweier chiraler Einheiten aufgebaut (Schema 1). Die erste dieser Einheiten, das Iodid **2**, wurde in fünf Stufen in einer Gesamtausbeute von 55 % aus dem bekannten Aldehyd **3** hergestellt,^[4] der selbst wiederum aus dem Methylester der (*S*)-(+)-3-Hydroxy-2-methylpropiionsäure erhalten worden war, einer teuren Verbindung, die nicht aus dem natürlichen chiralen Pool stammt.^[5]

Das Dienylsystem im Iodid **2** wurde durch eine klassische Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion etabliert, an die sich eine salzfreie Wittig-Olefinierung anschloss. Das aromatische Intermediat **4** wurde dann mithilfe einer komplizierten diastereoselektiven Alky-

lierung des Imids **5** (die zweite der oben erwähnten chiralen Einheiten) mit dem Iodid **2** aufgebaut, an die sich eine einfach auszuführende, vierstufige Reaktionsfolge anschloss. Das Imid **5** wurde in elf Stufen ausgehend von dem käuflichen Aldehyd **6** synthetisiert; die letzte Stufe ist dabei eine modifizierte Evans-Kondensation eines Oxazolidinons mit dem gemischten Pivaloylanhydrid **7**. Das Produkt der nachfolgenden Alkylierung mit doppelter Stereodifferenzierung wurde mit einem zufriedenstellenden Diastereomerieverhältnis von 93:7 und in 69 % Ausbeute nach Recyclierung der Ausgangsverbindung erhalten.

Die anderen vier benachbarten stereogenen Zentren im Naturstoff wurden mithilfe einer einzigartigen Diels-Alder-Reaktion am chinoïden System **8** eingeführt. Nach Entfernung der Silylther-Schutzgruppen in **4** lieferte eine Oxidation mit wässrigem Eisen(III)-chlorid zunächst die Chinon-Zwischenstufe **8**. Diese wurde zwar nicht isoliert, jedoch durch Dünnschichtchromatographie (DC) und NMR-Spektroskopie nachgewiesen. Die sich anschließende intramolekulare Diels-Alder-Reaktion (IMDA) zum gewünschten Cycloaddukt wurde mittels DC verfolgt.

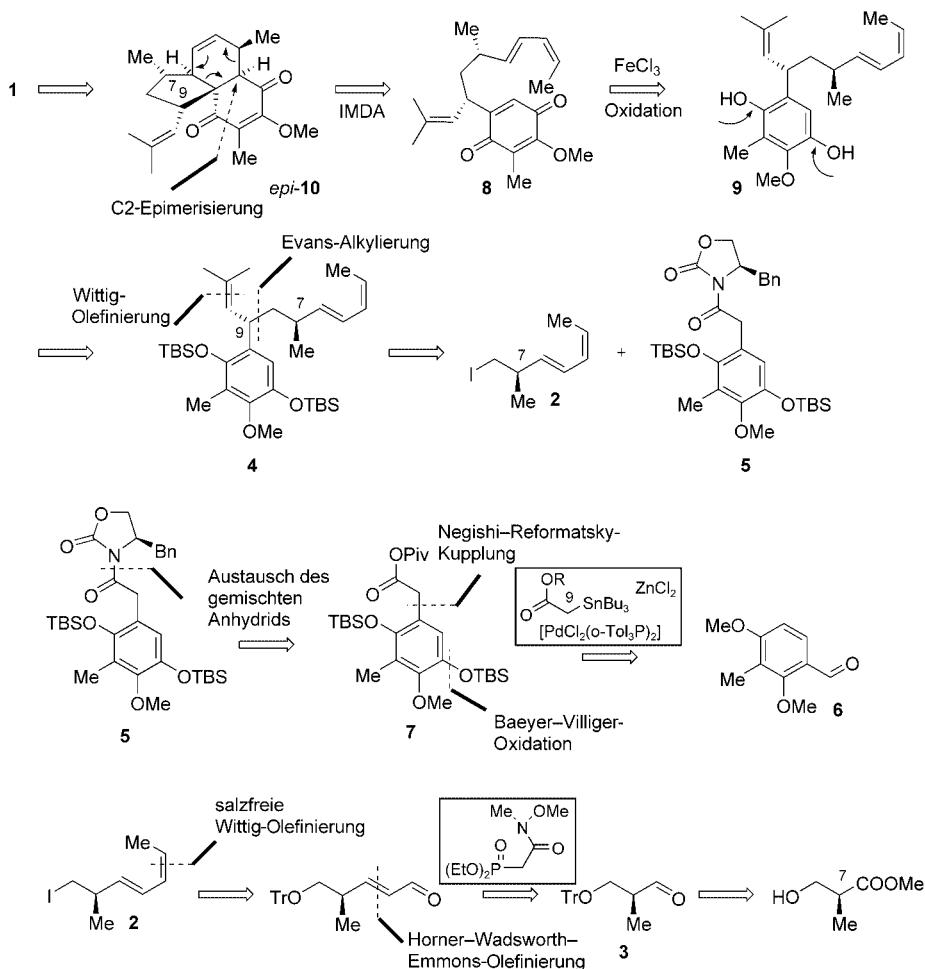
Die Kommentare der Autoren zur IMDA-Reaktion müssen gesondert erwähnt werden. Beispiele für eine Beteiligung acyclischer terminaler Z-Diene in IMDA-Reaktionen kommen zwar selten vor, doch einige sind bekannt.^[6] Wegen der Vorliebe terminaler Z-Diene, bevorzugt im Sinne einer thermisch induzierten 1,5-H-Verschiebung^[7] und/oder einer thermischen Z → E-Isomerisierung^[8,6a] zu reagieren, hat man bisher ihre Verwendung bei Totalsynthesen



[*] Dr. G. Zanoni
Dipartimento di Chimica Organica
Università di Pavia
Viale Taramelli, 10, 27100 Pavia (Italien)
Fax: (+39) 0382-507-323
E-mail: gzanoni@unipv.it

M. Franzini
Department of Chemistry
Stanford University
Stanford, CA 94305-5080 (USA)

[**] Wir danken Prof. Giovanni Vidari, Prof. Pierluigi Caramella und Prof. Remo Gandolfi für hilfreiche Diskussionen.



Schema 1. Die Methode von Mulzer et al. zur Synthese von Elisabethin A. Bn = Benzyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Piv = Pivaloyl, Tr = Trityl.

vermieden. Es gibt deutlich mehr Berichte über fehlgeschlagene Versuche von IMDA-Reaktionen mit *E,Z*- und *Z,Z*-Dienen als über erfolgreiche.^[8a,9]

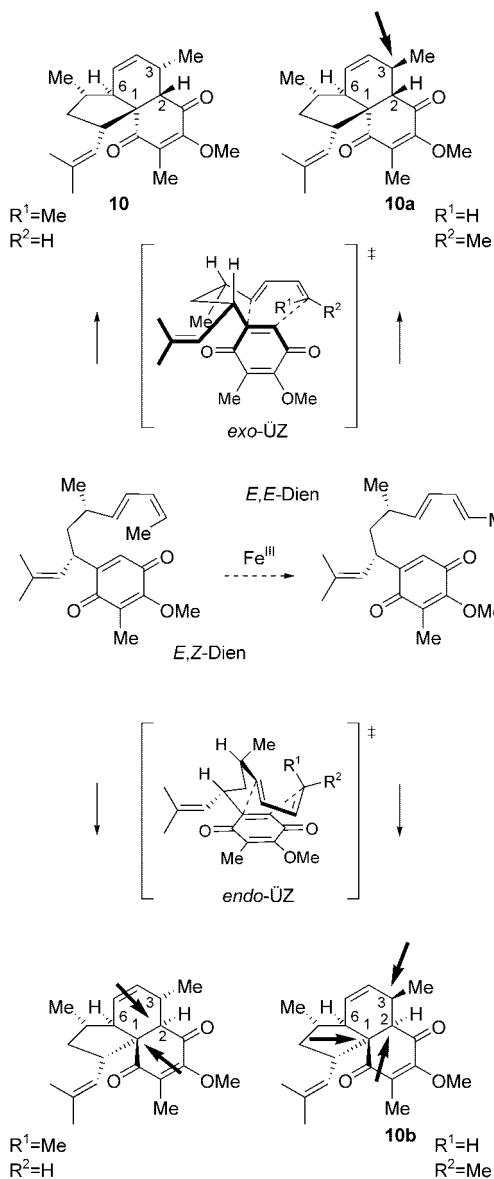
Zudem wirkt das im zehnfachen Überschuss als Oxidationsmittel für das Hydrochinon **9** verwendete Eisenchlorid möglicherweise als Lewis-Säure, die die nachfolgende IMDA-Reaktion durch Polarisierung der Carbonyl- π -Bindungen in der Chinonzwischenstufe katalysiert.^[10] Außerdem würde die hohe, substratabhängige Diastereoselektivität (durch HPLC-Messungen wurden weniger als 3% eines epimeren Nebenprodukts nachgewiesen) die Notwendigkeit einer Diels-Alderase in einem hypothetischen Biosyntheseweg für Elisabethin A ausschließen.^[11] Diese beiden Punkte führen zu einigen Vorbehalten in Bezug auf den „so gut wie biomimetischen“ Modus dieser IMDA-Reaktion, von dem die Autoren wegen der sehr milden Reaktionsbedingungen

sprechen (wässriges Medium, Raumtemperatur).

Der strittige Punkt dieser Synthese ist jedoch der Strukturvorschlag für das Cycloadditionsprodukt (und folglich für den entsprechenden Übergangszustand). Eine IMDA-Reaktion kann zwar prinzipiell über einen *exo*- oder einen *endo*-Übergangszustand (ÜZ) führen, man weiß aber vom *endo*-ÜZ, dass er bei einer Lewis-Säurekatalyse, niedrigen Reaktionstemperaturen und in Gegenwart einer elektronenziehenden Gruppe in direkter Nähe zum Dienophil im Allgemeinen stark bevorzugt ist.^[12,6b] Im vorliegenden Fall liegen nicht nur diese Bedingungen vor, vielmehr würde auch die Minimierung der Allylspannung zwischen der Isopropenylgruppe an C9 (Nummerierung in Elisabethin A) und einer der Chinon-Carbonylgruppen zur Bevorzugung einer *endo*-Annäherung führen. In letzter Zeit erschienene Arbeiten über die IMDA-

Reaktion maskierter, *in situ* erzeugter *p*-Benzochinone zeigen in der Tat, dass *endo*-Übergangszustände in hohem Maße überwiegen, und zwar nahezu unabhängig vom Substitutionsmuster der Dienyleinheit.^[13]

Nachdem den Autoren klar geworden war, dass der zunächst vorgeschlagene *endo*-ÜZ zu einem Produkt führen würde, das nicht mit **10** übereinstimmt, schlugen sie in einer Korrektur einen *exo*-ÜZ ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, Schema 2) vor, um der relativen und absoluten Stereochemie von **10** Rechnung zu tragen.^[14] Leider deutet bereits ein flüchtiger Blick auf entsprechende Molekülmodelle darauf hin, dass die erforderliche Überlappung und Ausrichtung der HOMO/LUMO-Orbitale des *E,Z*-Diens und des chinoiden Dienophils als Folge starker sterischer Spannung nicht ausreichend ist. Allerdings könnte in Gegenwart eines Überschusses an FeCl_3 eine *Z/E*-Isomerisierung des ter-



Schema 2. Mögliche stereoisomere Produkte der IMDA-Cyclisierung.

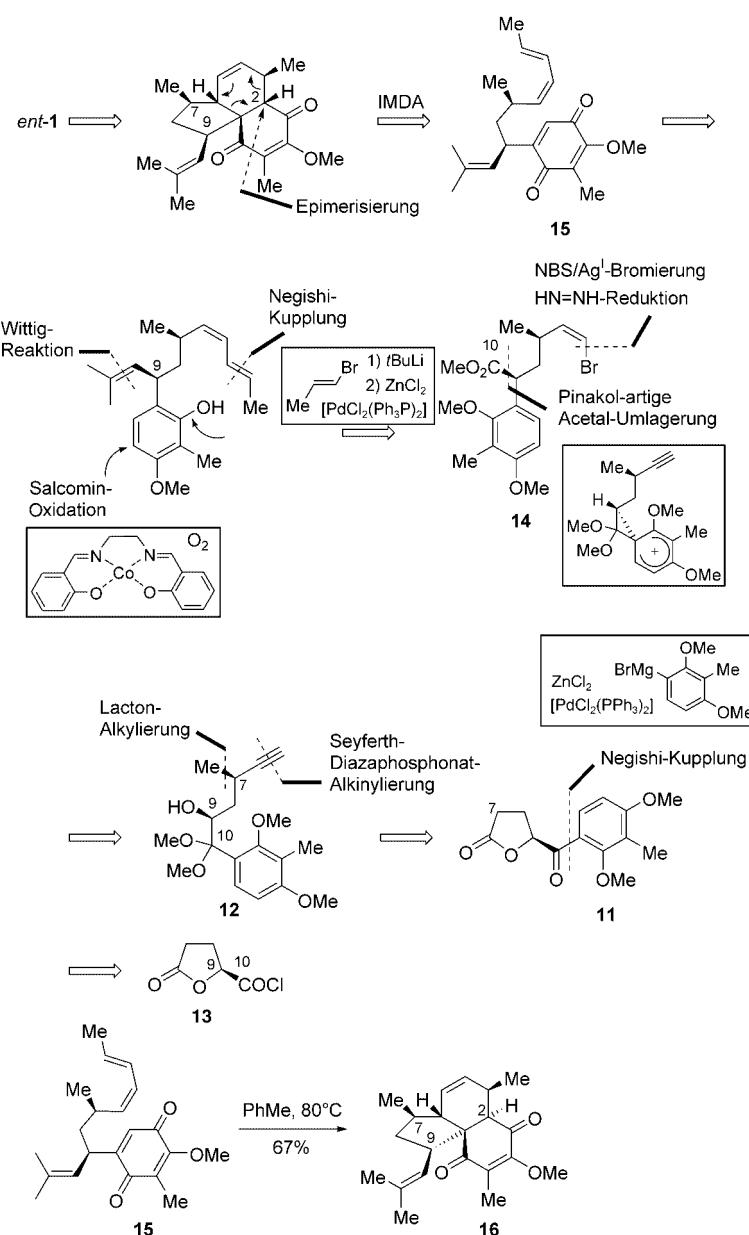
minalen Olefins stattfinden – Lewis-säurevermittelte Olefin-Isomerisierungen sind in der Literatur gut dokumentiert.^[15,12a] Falls eine solche Isomerisierung mit einer *exo*-IMDA-Reaktion ($R^1=\text{H}$, $R^2=\text{Me}$) kombiniert wäre, würde sich eindeutig das C3-Epimer **10a** bilden (Schema 2). In einem dritten, plausibleren Szenario würde eine *Z/E*-Isomerisierung in Kombination mit einem *endo*-ÜZ ($R^1=\text{H}$, $R^2=\text{Me}$) zu **10b** mit bezüglich **10** entgegengesetzter Konfiguration der drei benachbarten Zentren C1, C2 und C3 führen (Schema 2).

Trotz umfangreicher Untersuchungen mit NOESY-Experimenten kann

die korrekte Struktur der Zwischenstufe **10**, die in 16 linearen Schritten mit einer bemerkenswerten Gesamtausbeute von 25% hergestellt wurde, in diesem Stadium nicht bestätigt werden. Ein Vergleich der ^{13}C -NMR-Daten von natürlichem Elisabethin A^[1] mit denen des Endprodukts der Synthese, das man aus **10** durch Hydrierung der endocyclischen C4-C5-Alkengruppierung, baseninduzierter Epimerisierung und Demethylierung in mäßiger Gesamtausbeute erhält, zeigt mehrere signifikante Abweichungen der chemischen Verschiebungen (bis zu 0.5 ppm). Darüber hin-

aus sind die beiden ^1H -NMR-Spektren nicht vollständig deckungsgleich. Im Licht der Unstimmigkeiten beim Vergleich mit der Arbeit von Rawal et al., die im Folgenden diskutiert wird, kann die Übereinstimmung von natürlichem Elisabethin A mit der von Mulzer et al. synthetisierten Verbindung **1** hier schwerlich bestätigt werden.

Rawal et al. wählten für ihren Versuch der enantioselektiven Totalsynthese von Elisabethin A als chirale Ausgangsverbindung *L*-Pyroglutaminsäure aus dem natürlichen chiralen Pool (Schema 3). Die Generierung der ande-

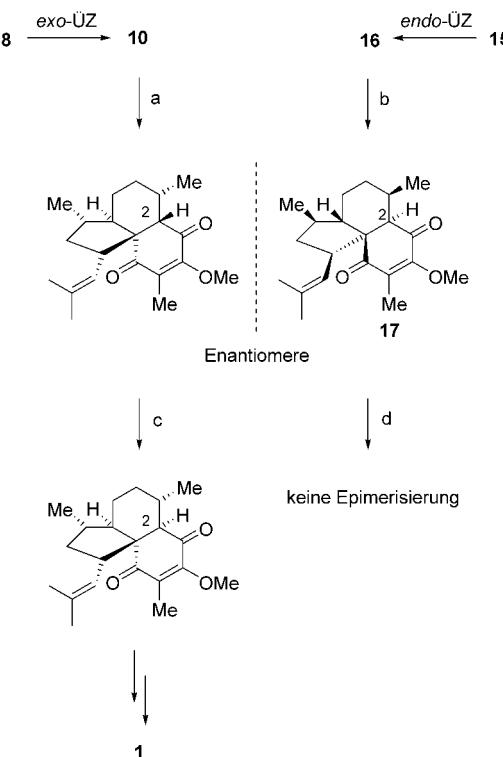


Schema 3. Die Methode von Rawal et al. zur Synthese von Elisabethin A. NBS = *N*-Bromsuccinimid.

ren stereogenen Zentren beruht auf einer Folge interner asymmetrischer Induktionen und einem hoch stereoselektiven Chiralitätstransfer mit einem relativ hohen Grad an Atomökonomie. Das stereogene Zentrum C7 wurde durch Methylierung des Enolatanions von **11** mit einem zufriedenstellenden Diastereomerieverhältnis von 8:1 eingebaut, das schließlich zum Alkin **12** umgesetzt wurde. Die Konfiguration an C9 wurde in einem ersten Schritt durch eine Negishi-Kupplung des Säurechlorids **13** festgelegt, woran sich später eine intelligente, zu wenig genutzte Pinakol-artige Umlagerung unter Bildung des Methylesters **14** als Zwischenstufe anschloss. Der Nachbargruppeneffekt des elektronenreichen Arens diktiert bei der Wanderung die am Ende beobachtete Retention der Konfiguration an C9. An dieses ist im Produkt **14** eine Methoxycarbonylgruppe gebunden, die als Vorstufe für die Isopropenyl-Einheit im Naturstoff fungiert. Die Z-Bromvinylgruppe in **14** ließ sich auf einfache Weise aus dem vom Alkohol **12** stammenden terminalen Alkin erhalten.

Nach dem Einbau der *Z,E*-Dienyl-Gruppierung mithilfe einer Negishi-Kupplung des *Z*-Bromalkens **14** mit (*E*)-1-Brompropen setzten auch Rawal et al. auf die hohe Stereospezifität einer IMDA-Reaktion zur Festlegung der Konfiguration der restlichen vier stereogenen Zentren. Die Chinon-Gruppierung in **15**, das Substrat für die IMDA-Addition, bildete sich mit mäßiger Ausbeute bei einer durch Salcomin katalysierten, O₂-induzierten Oxidation. Bei der IMDA-Reaktion führt der *endo*-ÜZ, der die 1,3-Allylspannung zwischen der Methylgruppe an C7 und dem Propenylsubstituenten an der *cis*-Doppelbindung vermeidet, zu **16** als einzigm Stereoisomer; dessen Kohlenstoffgerüst unterscheidet sich nur an C2 von dem in *ent*-Elisabethin (*ent*-**1**). Leider konnte die Synthese von *ent*-Elisabethin nicht abgeschlossen werden: Nach der selektiven Hydrierung von **16** mithilfe des Wilkinson-Katalysators unter Bildung

der tricyclischen Zwischenstufe **17** (erhalten nach 16 linearen Stufen in einer Gesamtausbeute von 1.7%; Schema 4) stellte sich heraus, dass die Epimerisie-



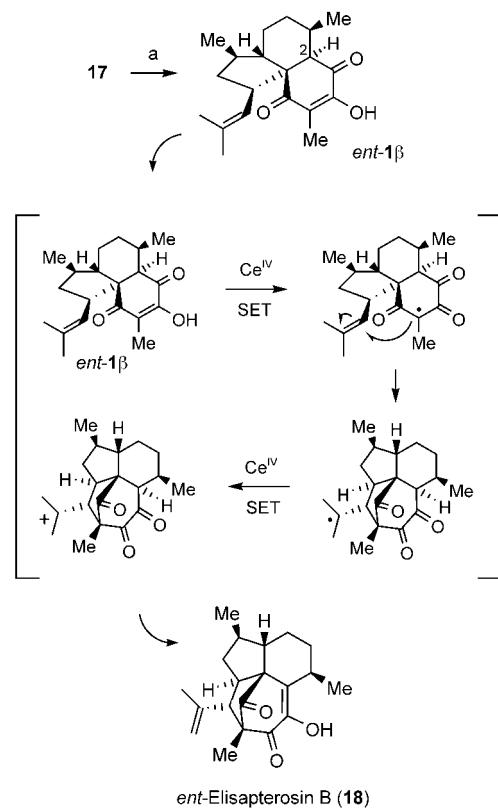
Schema 4. a) Pd/C, H₂, EtOAc, Raumtemperatur, 1 h; b) Wilkinson-Katalysator [RhCl(Ph₃P)₃], H₂; c) NaOH, MeOH/H₂O, 80°C, 5 h; d) NaOEt, EtOH, Rückfluss.

rung des C2-Zentrums unter einer Reihe von experimentellen Bedingungen nicht möglich war. Dreiding-Modelle weisen darauf hin, dass die C2-H-Bindung wegen des starren polycyclischen Gerüsts nahezu coplanar zur benachbarten Carbonylgruppe fixiert und damit für die Deprotonierung stereoelektronisch falsch ausgerichtet ist.

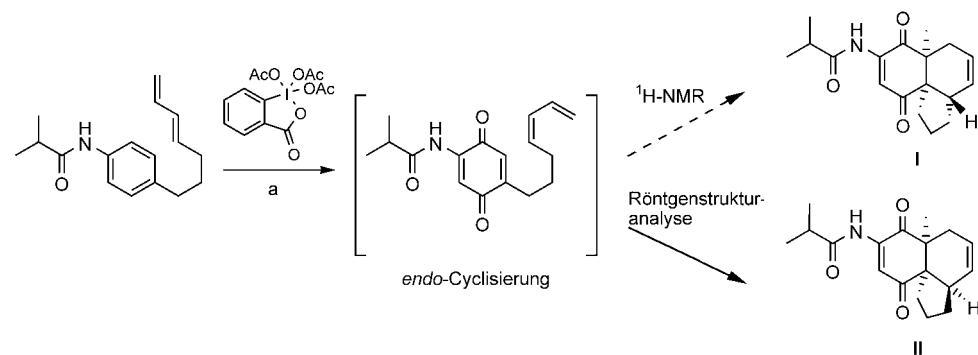
Am vermeintlichen Enantiomer von **17**, das von Mulzer et al. durch Hydrierung von **10** hergestellt wurde, gelang jedoch die Epimerisierung unter wässrigen basischen Bedingungen (Schema 4). Diese Diskrepanz zwischen den beiden angeblichen Enantiomeren kann man, wie bereits angedeutet, der Ungenauigkeit bei der stereochemischen Zuordnung von **10** zuschreiben. Die Struktur von **16** wurde zusätzlich durch NOE-Messungen^[3] und chemische Korrelation nach Derivatisierung zum *ent*-Elisapterosin B bestätigt,^[16] einem weiteren natürlichen Diterpen aus der gleichen

Familie, das kürzlich von Kim und Rychnovsky synthetisiert wurde.^[17] Die Umwandlung von *ent*- β -Elisabethin (*ent*-**1β**), das sich durch Demethylierung von **17** bildet, in das *ent*-Elisapterosin **18** wurde durch einen hypothetischen biomimetischen Reaktionsweg inspiriert: An eine Ce^{IV}-vermittelte oxidative Cyclisierung schloss sich eine baseninduzierte Tautomerisierung der entstehenden Diketon-Gruppierung an. Die erste Reaktionsstufe verläuft hierbei wahrscheinlich über eine oxidative Einelektronenübertragung (SET) von *ent*-**1β**, was die C-C-Bindungsbildung auslöst (Schema 5).^[18] Eine weitere Oxidation mit Ce^{IV} würde das tertiäre Carbokation liefern, das Rawal et al. als Zwischenstufe in ihrer Synthese vorschlugen. Stereoelektronische Einschränkungen würden die Deprotonierung einer der Methylgruppen begünstigen und damit zu dem niedriger substituierten Alken führen.

Es wäre verfrüht zu behaupten, dass eine vollständige Synthese von Elisabethin A gelungen ist. Nur die Röntgenstrukturanalyse einer der entscheiden-



Schema 5. a) 1. LiI, 2,6-Lutidin, 80°C, 99%; 2. CAN, MeCN, 0°C, dann Pyridin, Et₃N, 50°C, 84%. CAN = (NH₄)₂Ce(NO₃)₆.



Schema 6. a) Dess-Martin-Periodinan (4.0 Äquiv.), H_2O (2.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 25 °C, 25%.

den Zwischenstufen im von Mulzer et al. beschrittenen Syntheseweg und der Einsatz der nicht natürlichen D-Pyroglutaminsäure als chiraler Ausgangsverbindung bei der Methode von Rawal et al. werden jeglichen verbleibenden Zweifel an der Struktur des synthetischen Elisabethins A und an der absoluten Konfiguration des Naturstoffs zerstreuen.

Man kennt in der Literatur tatsächlich Fälle falscher Zuordnung der Konfiguration von IMDA-Produkten.^[19] So wiesen beispielsweise Nicolaou et al. in einer Zuschrift zur Synthese des Kohlenstoffkerngerüsts von Elisabethin A über eine IMDA-Reaktion mit einem *o*-Imidochinon^[20] ursprünglich dieser Einheit die in Schema 6 gezeigte Konfiguration **I** zu; doch nach einer kristallographischen Untersuchung korrigierten sie ein Jahr später in einer ausführlichen Publikation diese Zuordnung und wiesen dieser Verbindung die Konfiguration **II** zu.^[13a]

Es sind also noch weitere Untersuchungen erforderlich, ehe man Elisabethin A in die Reihe der Naturstoffe aufnehmen kann, deren Synthese vollständig gelungen ist.

Online veröffentlicht am 3. September 2004

- [1] A. D. Rodríguez, E. González, S. D. Huang, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7083–7091.
- [2] T. J. Heckrodt, J. Mulzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4680–4681.
- [3] N. Waizumi, A. R. Stankovic, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13022–13023.
- [4] J. Mulzer, S. Dupré, J. Buschmann, P. Luger, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1538–1541; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1452–1454.
- [5] Bei Fluka erhältlich, Art. 55412.
- [6] a) J. Matikainen, S. Kaltia, M. Hamalainen, T. Hase, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4531–4538; b) S. Wattanasin, F. G. Kathawala, R. K. Boeckman, Jr., *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3810–3815; c) R. K. Boeckman, Jr., T. R. Alessi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3216–3217; d) J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem. 1980*, *92*, 773–801; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 779–807.
- [7] Ein gut untersuchtes Beispiel findet sich bei: W. Oppolzer, C. Fehr, J. Warneke, *Helv. Chimica Acta* **1977**, *60*, 48–58.
- [8] a) T. A. Dineen, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4725–4728, zit. Lit.; b) W. R. Roush, R. J. Sciotti, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7411–7419.
- [9] Ein illustratives Beispiel: K. Fischer, S. Hüning, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 2590–2608.
- [10] D. B. Gorman, I. A. Tomlinson, *Chem. Commun.* **1998**, 25–27.
- [11] M. E. Layton, C. A. Morales, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 773–775.
- [12] a) N. A. Yakelis, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 957–960; b) D. Craig, *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 187–238.
- [13] a) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, K. Sugita, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2221–2232; b) Y.-F. Tsai, R. K. Peddinti, C.-C. Liao, *Chem. Commun.* **2000**, 475–476.
- [14] T. J. Heckrodt, J. Mulzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9538.
- [15] W.-Q. Yang, L.-Y. Zhang, S.-Z. Chen, L. Huang, *Chin. Chem. Lett.* **1997**, *8*, 203–204.
- [16] A. D. Rodríguez, C. Ramírez, I. I. Rodríguez, C. L. Barnes, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1390–1398.
- [17] A. I. Kim, S. D. Rychnovsky, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1305–1308; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1267–1270.
- [18] a) V. Nair, L. Balagopal, R. Rajan, J. Mathew, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 21–30; b) T. Linker, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 159–167.
- [19] G. Butora, A. G. Gum, T. Hudlicky, K. A. Abboud, *Synthesis* **1998**, 275–278.
- [20] K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, K. Sugita, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2203–2207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2145–2149.