

Cycloadditionen in der Totalsynthese von Sporolid B

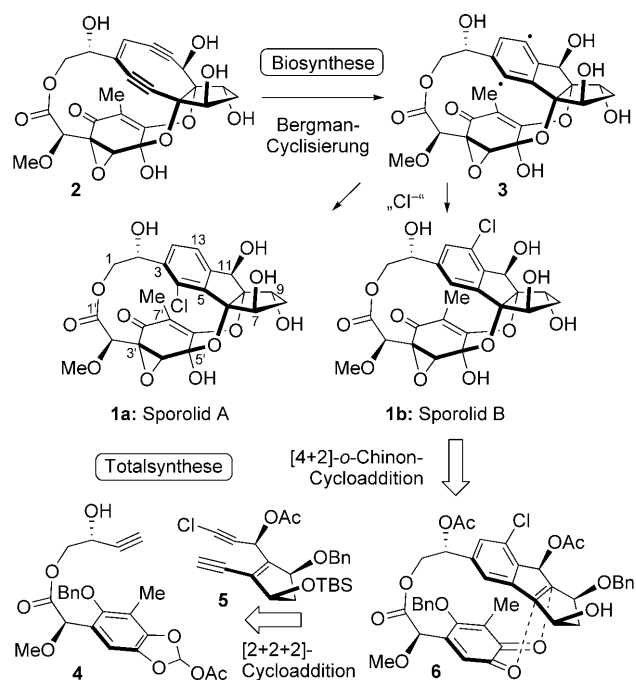
Pengfei Li und Dirk Menche*

Biomimetische Synthesen · Cycloadditionen ·
Naturstoffe · Selektivität · Totalsynthesen

Cycloadditionen gehören zu den leistungsfähigsten Transformationen der modernen organischen Chemie.^[1] Die Bedeutung dieser Prozesse beruht auf dem schnellen Zugang zu komplexen Strukturen, da sie die Bildung von Ringsystemen durch Addition einer ungesättigten Einheit an eine weitere ermöglichen. Ausgehend von relativ einfachen Untereinheiten gelingt dabei die Bildung mehrerer neuer Bindungen in einer einzigen Stufe in hoch atomeffizienter Weise. Infolgedessen sind Anwendungen bei der Synthese von komplexen Naturstoffen sehr attraktiv. Oftmals stellen diese Reaktionen jedoch gewaltige Herausforderungen dar, da Chemo-, Regio- und Stereoselektivität effizient gesteuert werden müssen, um gezielt ein bestimmtes Produkt unter vielen möglichen Isomeren zu erhalten. Dies erfordert die Verfügbarkeit robuster Protokolle und Katalysatoren sowie anspruchsvolle strategische Planungen. Während Diels-Alder-Cycloadditionen konjugierter Diene mit Alkenen häufig in Naturstoffsynthesen angewendet werden,^[2] sind andere Cyclisierungen zum Aufbau komplexer Zielmoleküle viel weniger gebräuchlich. Im März 2009 berichtete die Gruppe von Nicolaou über die Totalsynthese von Sporolid B (**1b**),^[3] einem komplexen polycyclischen Macrolid, die sich durch zwei gewagte Cyclisierungsreaktionen auszeichnet: eine intermolekulare [2+2+2]-Cycloaddition und eine intramolekulare [4+2]-Cyclisierung eines olefinischen *ortho*-Chinons.

Marine Actinomyceten (*Salinispora tropica*) sind die natürliche Quelle der Sporolide A und B (**1a** und **1b**, Schema 1).^[4] Die Molekülstruktur dieser chlorierten Polyketide, die durch die Arbeitsgruppe von Fenical aufgeklärt wurde, ist charakterisiert durch sieben Ringe, zehn stereogene Zentren und ein sehr hohes Maß an Oxygenierung (22 von 24 Kohlenstoffatomen sind entweder oxygeniert oder sp²-hybridisiert). Ihre Biosynthese^[5] umfasst eine durch Polyketid-Synthase vermittelte Endiin-Cyclisierung eines Fünfrings (**2**) mit anschließendem Abfangen des *para*-Benzol-Diradikals **3** durch Chlorid.^[6]

Interessanterweise beruht die retrosynthetische Analyse bei Nicolaous Totalsynthese von Sporolid B (Schema 1) jedoch nicht auf einer solchen Bergman-Cyclisierung. Sie verwendet statt dessen zwei erstaunliche alternative Cycloaddi-



Schema 1. Cycloadditionen in der Biosynthese und der Totalsynthese der Sporolide.

tionen. Um die ungewöhnliche, hochfunktionalisierte Benzodioxan-Untereinheit aufzubauen, ist eine [4+2]-Cycloaddition zwischen einem dreifach substituierten *ortho*-Chinon und einem vierfach substituierten Olefin (Inden-Alken) vielleicht der topologisch am besten nachvollziehbare und direkteste Zugang. Diese Synthesestrategie stellt aber auch eine Herausforderung dar, da es nur sehr wenige Studien zu derartigen [4+2]-Cycloadditionen von *ortho*-Chinonen mit Heterodienen gibt^[7] und insbesondere hinsichtlich derartiger komplexer Substrate und der erforderlichen Stereoselektivität keine existieren. Obwohl offensichtlich gewagt, ist es eine Möglichkeit zur Entwicklung neuer Synthesestrategien, wie die Autoren betonen.^[8] Um die benötigte Effizienz dieser Cycloaddition bezüglich Ausbeute und Stereoselektivität zu gewährleisten, wurden das *ortho*-Chinon-Heterodien und das Inden-Dienophil in ein im Wesentlichen bereits wie die Naturstoffe funktionalisiertes Molekül eingebettet. In diesem Sinne könnte die Strategie als biomimetisch betrachtet werden.^[5a,b,6] Eine frühere Studie zu diesem Ansatz mit einem vereinfachten Modells substrat hatte zu vielversprechenden Ergebnissen geführt.^[8] Somit dient eine neuartige intramo-

[*] P. Li, Prof. Dr. D. Menche
Institut für Organische Chemie
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
Fax: (+49) 6221-54-4205
E-Mail: dirk.menche@oci.uni-heidelberg.de

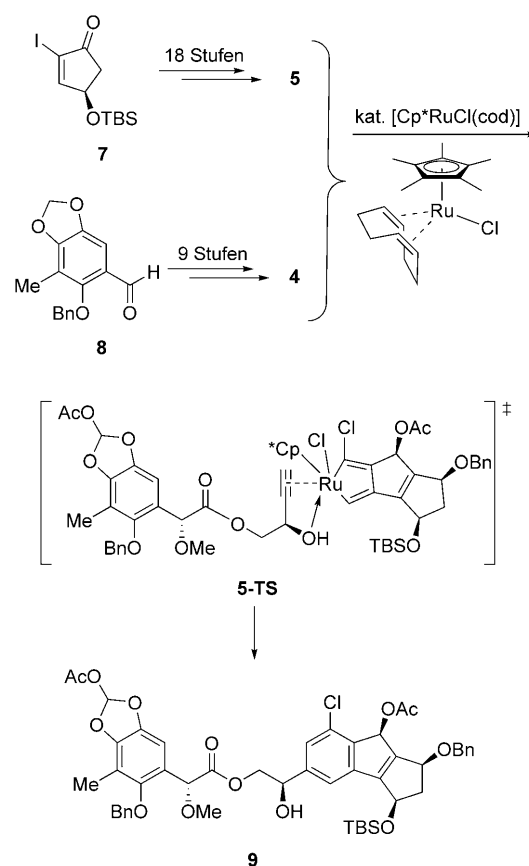
lekulare [4+2]-Cycloaddition eines *ortho*-Chinons (**6**) als schneller Zugang zu der einzigartigen, komplexen Benzodioxanstruktur und darüber hinaus auch als ein neuer Typ einer Makrocyclisierung.^[2]

Der zweite Schlüsselschritt der Retrosynthese beruhte auf einem sich kürzlich entwickelnden Reaktionstyp, der [2+2+2]-Cycloaddition von Alkinen, zum raschen Aufbau von hochsubstituierten Benzolderivaten.^[9] Dieser inhärent atomökonomische und konvergente Cyclotrimerisierungsansatz hat bemerkenswerte Vorteile gegenüber den üblichen Strategien zum Aufbau substituierter Arene. In einer aktuellen Übersicht^[9k] wurden neue Entwicklungen dieser Reaktion diskutiert und insbesondere hinsichtlich ihrer Chemo- und Regioselektivität verglichen, worauf Chemiker bei der Syntheseplanung besondere Aufmerksamkeit legen. Als Strategie, um das Selektivitätsproblem zu überwinden, ist ein teilweise intramolekularer Ansatz (Diin-Monoalkin-Kuppung) erfolgreich entwickelt worden: Zwei der drei Alkinfunktionen sind verbrückt, um auf diese Weise die selektive Bildung des intermediären Metallacyclus zu begünstigen und den richtigen geometrischen Ablauf zu gewährleisten. Diese übergangsmetallkatalysierte [2+2+2]-Cycloaddition ist sehr effektiv, wenn sich die elektronischen und/oder sterischen Eigenschaften der beiden Substituenten am dritten Alkin signifikant unterscheiden und wenn die Brücke ein Teil des Zielmoleküls ist. Der gewählte retrosynthetische Plan könnte deshalb so aufgefasst werden, dass er das Potential dieses sich entwickelnden Reaktionstyps in vollem Umfang nutzt.

Die Diin- und Monoalkin-Bausteine (**5** bzw. **4**) für die [2+2+2]-Cycloaddition gemäß der obigen retrosynthetischen Analyse wurden aus dem bekannten Iodcyclopentenon **7** und dem substituierten Benzaldehyd **8** durch konventionelle Methoden in 18 bzw. 9 Stufen hergestellt (Schema 2).

Die entscheidende [2+2+2]-Cycloaddition erwies sich dann als hocheffizient. Mit 7 Mol-% [Cp**Ru*Cl(cod)] als Katalysator^[10] entstand das gewünschte Cycloadditionsprodukt innerhalb von 30 Minuten in 87 % Ausbeute als einziges Regioisomer (Schema 2). Die Autoren bezeichnen dies als erfolgreiche Integration einer anspruchsvollen Struktur mit chemischem Design. Im Detail erwies sich das ungewöhnliche Alkynylchlorid **5** als ideales Ausgangsmaterial für den chlorierten Arenring in der Struktur des Naturstoffs Sporolid B. Obwohl schwer zu erraten, erwarteten die Autoren eine gute Regioselektivität aufgrund einer sterischen Präferenz durch die Größe des Chloratoms zusammen mit einem möglicherweise noch wichtigeren Faktor – einer selten beobachteten^[11] regioselektiven Cycloaddition, die durch eine benachbarte Hydroxygruppe gelenkt wird (**5-TS**). Hier waren sowohl der Chlorsubstituent als auch die Hydroxyfunktion im Zielmolekül erwünscht. Somit war diese [Cp**Ru*Cl(cod)]-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition überzeugend auf die Naturstoffstruktur abgestimmt und bildete die Grundlage für die exzellenten Reaktionsergebnisse.

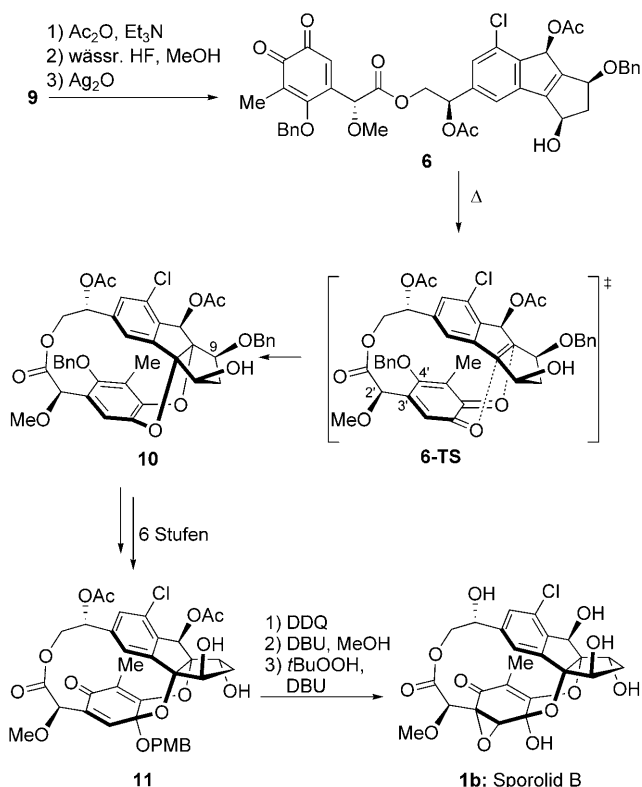
Das [2+2+2]-Cycloadditionsprodukt wurde durch sequenzielle Acetatbildung, Entschützung und Chinonbildung in das *ortho*-Chinon-Substrat für die [4+2]-Cycloaddition überführt (Schema 3). Um die vorgesehene intramolekulare Diels-Alder-Makrocyclisierung mit dem *ortho*-Chinon als Heterodien zu realisieren, wurde eine 7.8 mM Lösung des



Schema 2. Die entscheidende [2+2+2]-Cycloaddition.

Substrats in Toluol einfach 1.5 h auf 110 °C erhitzt. Nach Blitzchromatographie wurde das erwartete Cycloadditionsprodukt in 21 % Ausbeute isoliert (40 % bezogen auf zurückgewonnenes Ausgangsmaterial). Das Resultat war weniger befriedigend als bei der früheren Modellstudie,^[8] aber immer noch beachtlich, wenn man die Substratkomplexität bedenkt. Die bemerkenswerte Diastereoselektivität (Seiten-selektivität des *ortho*-Chinons relativ zum Inden-Dienophil) kann durch die sterische Ausrichtung der Substituenten erklärt werden: In **6-TS** deuten alle Substituenten an den beiden fünfgliedrigen Ringen nach oben und blockieren so die Oberseite.

Beachtenswerterweise wählte die Nicolaou-Gruppe für ihre Synthesestrategie das nichtnatürliche C9-Epimer, möglicherweise um die Seitenselektivität in dieser Schlüsselcyclisierung zu erhöhen. Schwerer zu erklären ist hingegen die Seitenselektivität bezüglich des *ortho*-Chinons, das theoretisch um die C2'-C3'-Bindung rotieren und eine vergleichsweise günstigere Konformation für die gewünschte [4+2]-Cycloaddition einnehmen könnte. Auf Basis früherer Modellrechnungen^[8] könnte eine ungünstige 1,3-Benzylspannung zwischen der 4'-OBn- und der 2'-OMe-Gruppe in dem Übergangszustand auf dem Weg zu dem anderen möglichen Regioisomer beteiligt sein. Die erfolgreiche Cycloaddition enthielt das komplette Sporolid-Ringgerüst. Anschließend führten weitere Transformationen, die eine oxidative Desaromatisierung, Inversion des Stereozentrums an C9, regio-



Scheme 3. Die [4+2]-*ortho*-Chinon-Cycloaddition und der Abschluss der Synthese.

und diastereoselektive Epoxidierung sowie Umformungen funktioneller Gruppen umfassten, ereignislos zu Sporidol B.

Zusammenfassend bahnte eine Sequenz von zwei beeindruckenden Cycloadditionen den Weg zur ersten Totalsynthese von Sporidol B durch die Nicolaou-Gruppe. Erstens fügte eine regioselektive [2+2+2]-Cycloaddition von zwei aufwendigen Substraten den halogenierten Ring zusammen. Zweitens schloss eine [4+2]-*ortho*-Chinon-Cyclisierung stereoselektiv den dioxanhaltigen Makrocyclus. Beide Reaktionen demonstrieren eindeutig die Leistungsfähigkeit derartiger Cycloadditionen in der Synthese komplexer Naturstoffe. Es wird erwartet, dass weitere Anwendungen verfolgt werden.

Eingegangen am 8. April 2009

Online veröffentlicht am 9. Juni 2009

- [1] Spezialausgabe über Cycloadditionen: *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2253–2539.
- [2] Aktuelle Beispiele von Makrocyclisierungen durch übliche [4+2]-Cycloadditionen: a) C. W. Zapf, B. A. Harrison, C. Drah, E. J. Sorensen, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 6691–6695; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6533–6537; b) M. E. Layton, C. A. Morales, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 773–775; c) P. S. Baran, N. Z. Burns, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3908–3909; d) J. W. Johannes, S. Wenglowsky, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3997–4000; e) E. J. Corey, S. A. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 740–742; f) N. Rahn, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 607–609; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 597–599.
- [3] K. C. Nicolaou, Y. Tang, J. Wang, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 3501–3505; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3449–3553.
- [4] G. O. Buchanan, P. G. Williams, R. H. Feling, C. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2731–2734.
- [5] a) W. Fenical, P. R. Jensen, *Nat. Chem. Biol.* **2006**, 2, 666–673; b) D. W. Udway, L. Zeigler, R. N. Asolkar, V. Singan, A. Lapidus, W. Fenical, P. R. Jensen, B. S. Moore, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, 104, 10376–10381; c) R. P. McGlinchey, M. Nett, B. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2406–2407.
- [6] C. L. Perrin, B. L. Rodgers, J. M. O'Connor, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4795–4799.
- [7] V. Nair, S. Kumar, *Synlett* **1996**, 1143–1147.
- [8] K. C. Nicolaou, J. Wang, Y. Tang, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 1454–1457; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1432–1435.
- [9] Übersichten zur Synthese substituierter Arene durch [2+2+2]-Cycloadditionen: a) S. Saito, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2901–2916; b) J. A. Varela, C. Sa, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3787–3802; c) G. D. Henry, *Tetrahedron* **2004**, 60, 6043–6061; d) Y. Yamamoto, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 503–509; e) S. Kotha, E. Brahmachary, K. Lahiri, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4741–4761; f) P. R. Chopade, J. Louie, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2307–2327; g) K. Tanaka, *Synlett* **2007**, 1977–1993; h) B. Heller, M. Hapke, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1085–1094; i) N. Agenet, O. Busine, F. Slowinski, V. Gandon, C. Aubert, M. Malacria, *Org. React.* **2007**, 68, 1–302; j) T. Shibata, K. Tsuchikama, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1317–1323; k) B. R. Galan, T. Rovis, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 2870–2874; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2830–2834.
- [10] a) Y. Yamamoto, R. Ogawa, K. Itoh, *Chem. Commun.* **2000**, 549–550; b) Y. Yamamoto, T. Arakawa, R. Ogawa, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12143–12160.
- [11] a) F. E. McDonald, H. Y. H. Zhu, C. R. Holmquist, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6605–6606; b) B. Witulski, T. Stengel, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2521–2524; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2426–2430; c) B. Witulski, T. Stengel, J. M. Fernández-Hernández, *Chem. Commun.* **2000**, 1965–1966.