

Totalsynthese von Coralloidolid A, B, C und E**

Thomas J. Kimbrough, Paul A. Roethle, Peter Mayer und Dirk Trauner*

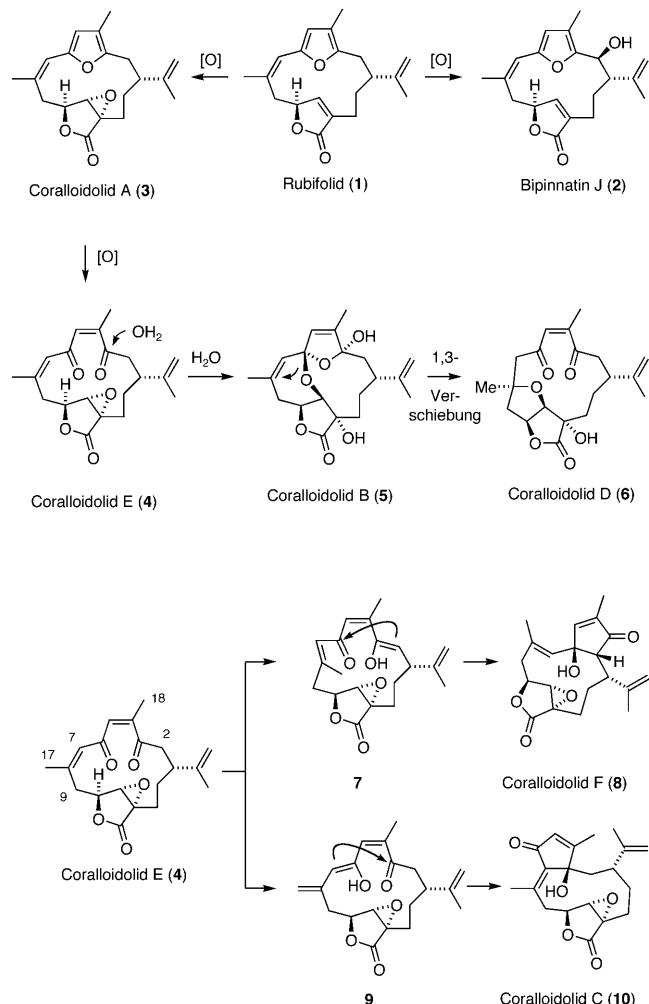
Klaus Römer zum 70. Geburtstag gewidmet

Die Furanocembranoide sind eine stetig wachsende Familie von Naturstoffen, die eindrucksvoll demonstriert, wie komplexe und bioaktive Substanzen in der Natur ausgehend von niedrig oxidierten Vorstufen entstehen.^[1] Die Biosynthese dieser Diterpenoide umfasst die Bildung eines 14-gliedrigen Cembranrings aus Geranylgeranylpyrophosphat, gefolgt von oxidativen Transformationen, im Zuge derer zunächst der Furanring und die Butenolideinheiten aufgebaut werden. Diese Heterocyclen sind häufig an späteren oxidativen Prozessen beteiligt, welche die in struktureller und biologischer Hinsicht außerordentlich vielfältigen Furanocembranoide erzeugen.

Wir^[2] und andere^[3] haben in vorhergehenden Publikationen Rubifolid (**1**) (Schema 1) als mögliche Vorstufe in der Biosynthese von Bipinnatin J (**2**) und einer Vielzahl anderer komplexer Diterpenoide wie Intricaren und Bielschowskysin identifiziert.^[4] Diese biosynthetische Hypothese haben wir nun auf die Coralloidolide erweitert. Diese Familie von Diterpenoiden wurde aus der Weichkoralle *Alcyonium coralloides* von Pietra et al. isoliert.^[5] Während die meisten anderen Vertreter der Furanocembranoid-Familie ihren Ursprung in der Karibik haben, handelt es sich bei diesen Substanzen um die ersten Furanocembranoide aus mediterranen Organismen.

Rubifolid (**1**) wurde in anderen tropischen Korallen wie *Gersemia rubiformis* sowie im Nacktkiemer *Trochusina tetraptera* gefunden, wurde aber nicht aus *A. coralloides* selbst isoliert.^[6] In der Biosynthese führt wahrscheinlich eine Epoxidierung der elektrophilen $\Delta^{11,12}$ -Doppelbindung zu Coralloidolid A (**3**). Die oxidative Spaltung des Furanrings in **3** führt zu Coralloidolid E (**4**), das ein auffallendes 2,5-Dien-1,4-dion-Motiv zeigt (Schema 1).

Diese funktionelle Gruppe eröffnet mehrere alternative Reaktionsmöglichkeiten, durch die andere Mitglieder der Coralloidolid-Familie gebildet werden könnten. Hydratisierung der Diendionfunktion und transannulare Öffnung des Epoxids in **4** würden z. B. zum tetracyclischen Coralloidolid B



Schema 1. Rubifolid und seine möglichen biosynthetischen Beziehungen zu Bipinnatin J und den Coralloidoliden.

(**5**) führen. Es ist gut vorstellbar, dass dieses komplexe Diacetal unter Bildung von Coralloidolid D (**6**) umlagert. Andererseits könnte eine selektive Tautomerisierung und Isomerisierung der $\Delta^{7,8}$ -Doppelbindung in **4** zu dem Diendionol **7** führen, das eine transannulare Aldoladdition zur C6-Carbonylgruppe eingehen könnte, woraus Coralloidolid F (**8**) resultieren würde. Zuletzt würde eine zweite Art der Tautomerisierung und Aldoladdition (über **9**), gefolgt von einer Isomerisierung der Doppelbindung in die thermodynamisch günstigere Position, zu Coralloidolid C (**10**) führen.^[7]

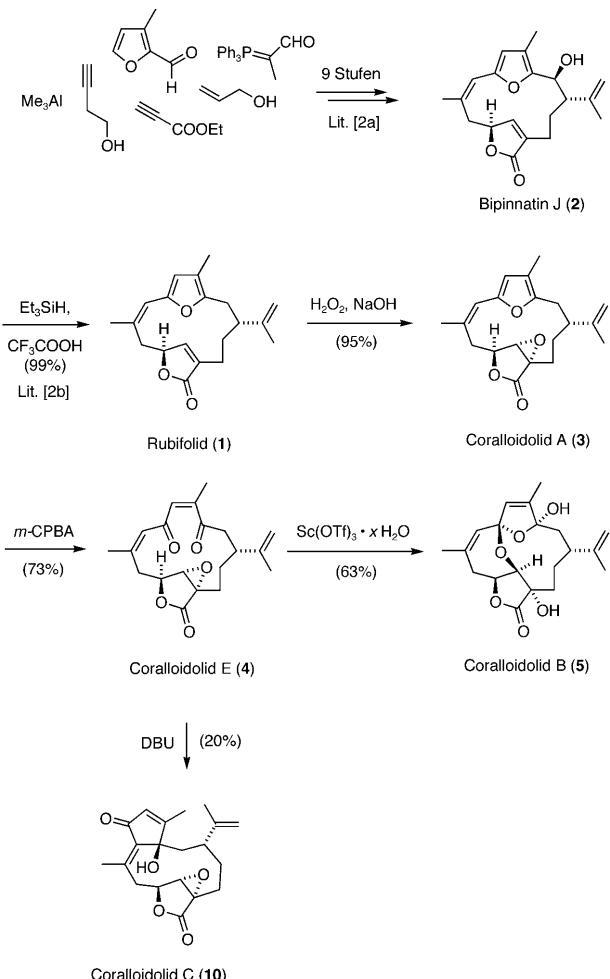
Wir haben kürzlich eine Synthese von racemischem Bipinnatin J (**2**)^[2a] sowie seine nahezu quantitative Transformation zu Rubifolid (**1**) beschrieben (Schema 2).^[2b] Die Ef-

[*] Dr. P. Mayer, Prof. D. Trauner
Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13 (F4.086), 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 892-1807-7972
E-Mail: dirk.trauner@cup.uni-muenchen.de

T. J. Kimbrough, Dr. P. A. Roethle
Department of Chemistry, University of California Berkeley
Berkeley, California 94720 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde durch einen Novartis Young Investigator Award gefördert. Wir danken Dr. Michele D'Ambrosio (Università di Trento) für authentische Proben der Coralloidolide.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200906126> zu finden.



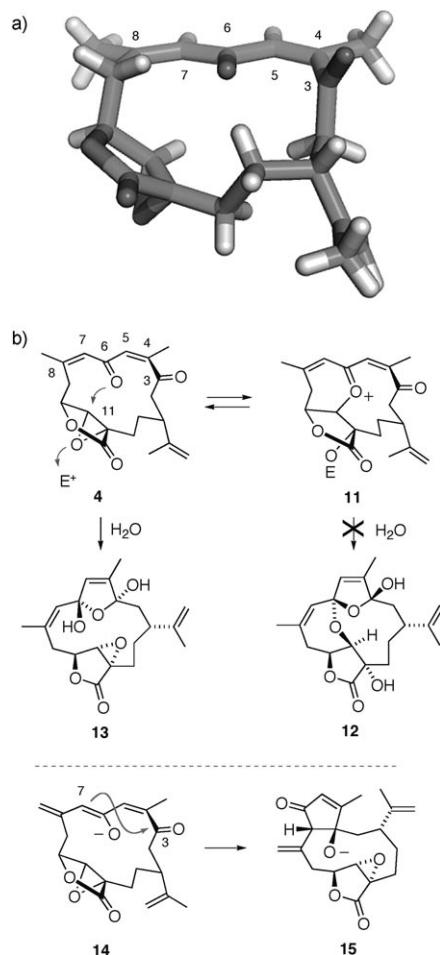
Schema 2. Totalsynthese von Coralloidolid A, B, C und E.

fizienz unserer Synthese versetzt uns in die Lage, die vorgeschlagenen biosynthetischen Beziehungen ausführlich zu prüfen und Bedingungen für die selektive Umwandlung der Coralloidolide ineinander zu testen. Angesichts der Vielzahl von elektrophilen Positionen in 2,5-Dien-1,4-dionen und der Zahl an Enolfomen, die sie bilden können, stellten sich diese Untersuchungen als eine Herausforderung in der chemoselektiven Synthese heraus.

Wir beschreiben jetzt die Totalsynthese der Coralloidolid-A, B, C und E durch selektive Oxidationen und transannulare Cyclisierungen. Unsere Reaktionssequenz beginnt mit einer chemoselektiven nucleophilen Epoxidierung von Rubifolid (**1**), wodurch Coralloidolid A als einziges Diastereomer erhalten wurde (Schema 2). Die oxidative Öffnung des Furanrings in **3** mit *m*-CPBA führte mit ähnlicher Chemoselektivität zu Coralloidolid E (**4**). Diese Schlüsselverbindung wurde nun zahlreichen Reaktionsbedingungen unterworfen, um ihre Umwandlung in andere Mitglieder der Substanzfamilie zu untersuchen. Dabei wurde meist alles Startmaterial verbraucht, und es kam zur Bildung einer großen Zahl von instabilen Produkten. Schließlich fanden wir aber, dass die Behandlung von **4** mit hydratisiertem Scandiumtriflat in Dioxan die Umwandlung in Coralloidolid B (**5**) ermöglicht.^[8] Interessanterweise gelingt diese Reaktion nur in Dioxan als

Lösungsmittel gut; Versuche in Aceton, DMF oder Mischungen aus Wasser und Dioxan ergaben deutlich geringere Ausbeuten.

Eine Kristallstrukturanalyse von **4** gewährte Einblicke in den Mechanismus und die Diastereoselektivität dieser Umwandlung. Wie aus Schema 3a ersichtlich, liegt **4** in einer



Schema 3. Molekülstruktur von **4** im Kristall (a) und Diastereoselektivität der transannularen Cyclisierungen (b).

Konformation vor, in der das C4–C8-Segment der Dien-dionfunktion vollständig planar ist. Die verbleibende C3-Carbonylgruppe befindet sich hierzu in einer beinahe senkrechten Orientierung. (Der Diederwinkel C5-C4-C3-O beträgt -106° .) Zwar wird dadurch das Sauerstoffatom der C6-Carbonylgruppe in direkte Nachbarschaft (innerhalb 3.2 Å) zum elektrophilen C11 des Epoxids gebracht, doch das aus einem direkten nucleophilen Angriff resultierende Oxo-carbeniumion **11** würde nach Hydratisierung ein äußerst gespanntes Isomer **12** ergeben. Daher ist es wahrscheinlicher, dass die transannulare Epoxidöffnung in einem schrittweisen Prozess über das Hydrat **13** abläuft, was auch ursprünglich von Pietra vorgeschlagen wurde.^[5a] Es erscheint plausibel, dass Scandiumtriflat dabei eine doppelte Rolle spielt, indem es sowohl die anfängliche Hydratisierung des Diendions, als auch den nachfolgenden intramolekularen nucleophilen An-

griff auf das resultierende Diol **13** katalysiert, wodurch man Coralloidolid B (**5**) erhält.

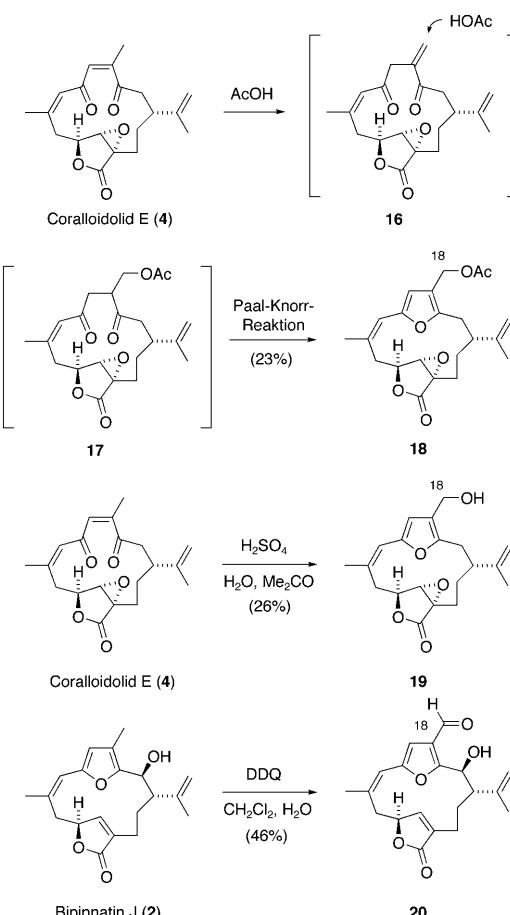
Unsere Bestrebungen, durch transannulare Aldoladditionen Coralloidolid F (**8**) und C (**10**) zu erreichen, waren ebenfalls von großen Schwierigkeiten geprägt. Erst nach beträchtlichem Experimentieren erhielten wir Coralloidolid C (**10**) in mäßiger Ausbeute durch Behandlung von **4** mit einem großen Überschuss an 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Da im Laufe dieser Reaktion per Dünnschichtchromatographie mehrere Zwischenprodukte beobachtet wurden, die am Ende aber alle zu Coralloidolid C (**10**) konvergierten, scheint **10** die thermodynamisch stabilste Struktur der Naturstoffrei zu sein. Die Behandlung mit anderen Basen wie LiHMDS, LDA, einem Überschuss an Triethylamin oder Pyridin ergab keinerlei Aldoladditionsprodukte.

Die Konformation von **4** im Kristall kann wiederum zur Erklärung der Diastereoselektivität der erfolgreichen Cyclisierung herangezogen werden, vorausgesetzt, dass sich die C3-Carbonylgruppe aufgrund von Spannungen im Makrocyclus während der Reaktion nicht umorientieren kann (Schema 3b). Ein intramolekularer Angriff des Enolats **14** erfolgt auf derjenigen Seite der Carbonylgruppe, die dem Makrocyclus zugewandt ist. Dadurch ergibt sich das Zwischenprodukt **15**, dessen Protonierung und Doppelbindungsomerisierung zu Coralloidolid C (**10**) führen.

Weitere Anläufe, **4** durch transannulare Aldoladditionen und Doppelbindungsomerisierungen in **8** oder **10** umzuwandeln, scheiterten zwar, lieferten aber andere interessante Ergebnisse (Schema 4). Beispielsweise führte das Versetzen von **4** mit Essigsäure zu 18-Acetoxykoralloidolid A (**18**) als einzigm identifizierbaren Produkt. Gleichermassen wurde nach Behandeln von **4** mit einer Mischung aus wässriger Schwefelsäure und Aceton allein 18-Hydroxycoralloidolid A (**19**) isoliert. Wahrscheinlich liefern diese Transformationen über das Doppelbindungsomer **16** ab, das eine konjugierte Addition von entweder Acetat (\rightarrow **17**) oder Wasser, gefolgt von einer Paal-Knorr-Furanbildung eingeht. Das *exo*-Methylen-Isomer **16** konnte bereits zuvor beobachtet werden, wenn Coralloidolid E (**4**) in [D₅]Pyridin gelöst wurde, und es scheint unter einer Reihe von sauren und basischen Bedingungen leicht gebildet zu werden.^[5c] Daher kommt **16** wahrscheinlich auch in Organismen vor, und diese Verbindung kann berechtigterweise als Naturstoff angesehen werden. Es ist ebenfalls interessant, ob eine Oxidation der C18-Methylgruppe in Furanocembranoiden über den Mechanismus, der in Schema 4 dargestellt ist ablaufen kann, oder ob dies eine enzymatische Hydroxylierung erfordert. Es sollte jedoch angemerkt werden, dass Hydroxymethylenverbindungen wie **19** selten bei den Furanocembranoiden beobachtet werden.

Die selektive Oxidation der C18-Methylgruppe könnte auch mit anderen chemischen Methoden erreicht werden. Beispielsweise ergab die Behandlung von Bipinnatin J mit einem Überschuss DDQ den Aldehyd **20** in mäßiger Ausbeute. Dies stellt ein weiteres Beispiel einer hochselektiven Oxidation des faszinierenden Furanocembranoid-Gerüsts dar.

Zusammenfassend haben wir über die erste Totalsynthese der Furanocembranoide Coralloidolid A, B, C und E berichtet. Die Coralloidolide B und C wurden in 13 Schritten in



Schema 4. Selektive Funktionalisierungen von **4** an C18.

racemischer Form synthetisiert, ohne dass auf Schutzgruppen zurückgegriffen wurde. Einige hochselektive Transformationen wurden entdeckt, die sich zweifellos bei der Synthese von anderen Mitgliedern der Furanocembranoid-Klasse als nützlich erweisen werden. Unsere Synthesen beleuchten die biogenetischen Beziehungen innerhalb dieser Familie und erweitern die Matrix von chemischen und biosynthetischen Beziehungen zwischen den Furanocembranoiden.

Eingegangen am 30. Oktober 2009
Online veröffentlicht am 9. März 2010

Stichwörter: Biomimetische Synthesen · Chemoselektivität · Furanocembranoide · Lewis-Säuren · Totalsynthesen

[1] a) P. A. Roethle, D. Trauner, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 298; b) C. A. Ospina, A. D. Rodríguez, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3786; c) J. Marrero, J. Benítez, A. D. Rodríguez, H. Zhao, R. G. Raptis, *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 381; d) S. Lin, S. Wang, S. Cheng, C. Duh, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3012.

[2] a) P. A. Roethle, D. Trauner, *Org. Lett.* **2006**, 8, 345; b) P. A. Roethle, P. T. Hernandez, D. Trauner, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5901.

[3] a) Q. Huang, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2006**, 8, 543; b) B. Tang, C. D. Bray, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6401.

- [4] a) J. Marrero, A. D. Rodríguez, C. L. Barnes, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1877; b) J. Marrero, A. D. Rodríguez, P. Baran, R. G. Raptis, J. A. Sánchez, E. Ortega-Barria, T. L. Capson, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1661.
- [5] a) M. D'Ambrosio, D. Fabbri, A. Guerriero, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 63; b) M. D'Ambrosio, A. Guerriero, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 1590; c) M. D'Ambrosio, A. Guerriero, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 804.
- [6] a) D. Williams, R. J. Andersen, G. D. Van Duyne, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 332; b) D. Williams, R. J. Andersen, *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 2244.
- [7] Ein ähnlicher Vorschlag für die Bildung von Coralloidolid C wurde in Lit. [5b] gemacht.
- [8] Eine Übersicht zu Scandiumtriflat-vermittelten Reaktionen: S. Kobayashi, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 15.
-