

Synthese von Makroheterocyclen durch intramolekulare oxidative Kupplung von furanoiden β -Ketoestern**

K. C. Nicolaou,* Christopher R. H. Hale, Christian Ebner, Christian Nilewski,
Christopher F. Ahles und Derek Rhoades

Furanocembranoide sind eine faszinierende Klasse von marinen Diterpenen, die durch ein C₁₄-Cembrangerüst mit eingebautem Furan gekennzeichnet sind.^[1] Von diesen Strukturen leiten sich Sekundärmetabolite ab, die durch Biooxidation des Furanrests zu komplexeren Furanocembranoiden entstehen. Diese gehen häufig transannulare Transformationen ein, unter anderem Kohlenstoff-Kohlenstoff- und/oder Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindungsknüpfungen.^[1] Bielschowskysin (**1**),^[2] Verrillin (**2**)^[3] und Plumarellid (**3**)^[4] sind drei Vertreter solcher Moleküle (Abbildung 1a). Ihr biologischer Ursprung kann, wie in Abbildung 1a gezeigt, auf die *exo*-Enolether/Cyclohalbacetal-Vorläufer **4**, **5** und **6** zurückgeführt werden. Methoden zur Herstellung dieser Vorläufer sind deshalb von größter Wichtigkeit, nicht nur für die Untersuchung dieser biosynthetischen Hypothese, sondern auch für die Entwicklung von Synthesestrategien für diese Naturstoffe. Neben den zytotoxischen Eigenschaften und der Wirkung gegen Malaria,^[1a] die viele Furanocembranoide aufweisen, können diese makrocyclischen *exo*-Enolether/Cyclohalbacetal-Strukturen von besonderem Interesse für die Bio- und die Medizinalchemie sein, da sie eine neue molekulare Vielfalt mit weitgehend unerforschten biologischen Eigenschaften repräsentieren.

Als Teil eines Forschungsprogramms zur Synthese komplexer Furanocembranoide berichteten wir^[5] kürzlich von der Synthese eines Bielschowskysin-Modellsystems, die sich durch eine intermolekulare oxidative Kupplungsreaktion^[6,7] zwischen einem Furan und einem β -Ketoester zum Aufbau der *exo*-Enolether/Cycloacetal-Funktionalität auszeichnet.^[8] Hier beschreiben wir die intramolekulare Variante dieser Reaktion, die fein abgestimmt werden kann, um entweder

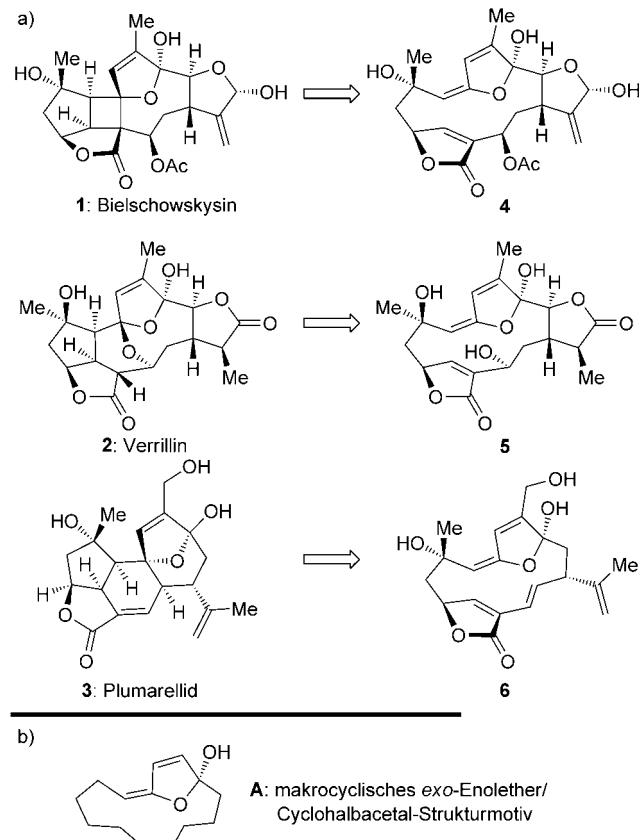


Abbildung 1. a) Von *exo*-Enolether/Cycloacetal-Strukturen abgeleitete Furanocembranoide (**1**, **2** und **3**) und ihre hypothetischen Biosynthesevorläufer (**4**, **5** und **6**). b) *exo*-Enolether/Cyclohalbacetal-Strukturmotiv (**A**).

monomere oder dimere makrocyclische Systeme herzustellen. Ein herausragendes Merkmal dieser neuen Makrocyclisierung ist die Toleranz gegenüber verschiedenen funktionalen Gruppen und Strukturmotiven, einschließlich bestimmter Stickstoff- und Sauerstoffheterocyclen.

Schema 1 fasst eine mechanistische Erklärung^[5a,7] für den Ringschluss von Furanyl- β -ketoestern (**I**) zum gewünschten makrocyclischen *exo*-Enolether/Cycloacetal (**VIII**) in Gegenwart von Cerammoniumnitrat (CAN) als Oxidationsmittel und Methanol als Nukleophil über die postulierten Intermediate **II**–**VII** zusammen.

Tabelle 1 zeigt unsere Untersuchungen zur Optimierung der Reaktionsbedingungen, um ausgehend von β -Ketoester **7** das gewünschte makrocyclische *exo*-Enolether/Cycloacetal **8** zu erhalten. Bemerkenswerterweise führten die anfänglich untersuchten Bedingungen, nämlich die Zugabe eines leicht-

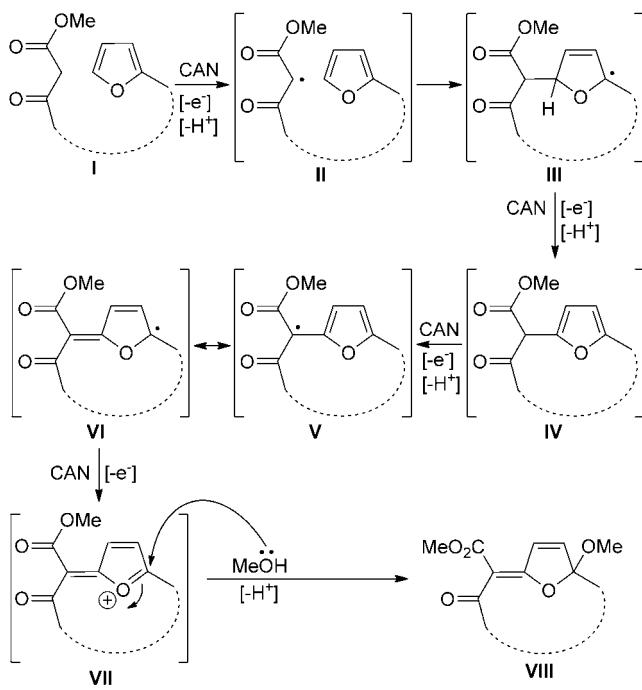
[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, C. R. H. Hale, C. Ebner, Dr. C. Nilewski, C. F. Ahles, D. Rhoades

Department of Chemistry and The Skaggs Institute for Chemical Biology, The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)

und
Department of Chemistry and Biochemistry, University of California, San Diego, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)
E-Mail: kcn@scripps.edu

[**] Diese Arbeit wurde durch die National Institutes of Health (grant AI05475-10) und das Skaggs Institute of Research finanziell unterstützt. C.R.H.H. dankt für ein NSF Graduate Research Fellowship, C.E. für ein Otto Bayer-Stipendium der Bayer Science & Education Foundation und C.N. für ein Feodor Lynen-Forschungsstipendium der Alexander von Humboldt-Stiftung. Wir danken Dr. R. K. Chadha für die Kristallstrukturanalyse.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201201538> zu finden.



Schema 1. Mechanistische Erklärung für die oxidative Makrocyclisierung von Furanyl-β-ketoester I zum Makrocyclus VIII.

Tabelle 1: Optimierungsstudien.^[a]

| Nr. | Oxidationsmittel | Konz. | Temperatur | Zeit | Ausbeute [%] |
|------------------|---|---------|------------|--------|-----------------------|
| 1 | Ce(NO ₃) ₆ (NH ₄) ₂ | 0.05 M | 0°C | 15 min | 45 (9) ^[b] |
| 2 | Ce(NO ₃) ₆ (NH ₄) ₂ | 0.05 M | -78-0°C | 60 min | 42 (9) ^[b] |
| 3 | Ce(SO ₄) ₂ ·8H ₂ O | 0.05 M | 0°C | 30 min | 11 (9) ^[b] |
| 4 | Ce(NH ₄) ₄ (SO ₄) ₄ | 0.05 M | 0°C | 15 min | 12 (9) ^[b] |
| 5 ^[d] | Ce(NO ₃) ₆ (NH ₄) ₂ | 0.001 M | 0°C | 60 min | 25 (8) ^[c] |
| 6 ^[e] | Ce(NO ₃) ₆ (NH ₄) ₂ | 0.025 M | 0°C | 90 min | 55 (8) ^[c] |
| 7 | Ce(OTf) ₄ | 0.05 M | 0-25 °C | 18 h | n.d. ^[f] |
| 8 | Mn(OAc) ₃ | 0.05 M | 0-60°C | 48 h | n.d. ^[f] |
| 9 | Mn(OAc) ₃ /Cu(OTf) ₂ | 0.05 M | 0-60°C | 18 h | n.d. ^[f] |
| 10 | (Cp ₂ Fe)PF ₆ | 0.05 M | 0-25 °C | 18 h | n.d. ^[f] |
| 11 | Co(OAc) ₂ | 0.05 M | 0-60°C | 18 h | n.r. ^[g] |

[a] Reaktionen wurden auf ca. 50 mg Maßstab durchgeführt. [b] Ausbeute bezieht sich auf spektroskopisch reine 1:1-Diastereomergemische. [c] Ausbeute bezieht sich auf spektroskopisch und chromatographisch homogene Materialien. [d] Substrat in Methanol (0.01 M) wurde zu einer Lösung aus CAN in Methanol (0.001 M) gegeben. [e] Substrat in Methanol (0.05 M) wurde mit einer Spritzenpumpe über 1.5 h zu einer Lösung des Oxidationsmittels bei 0°C gegeben. [f] Nicht durch Dünnschichtchromatographie oder ¹H-NMR-Analyse detektiert. [g] Keine Reaktion beobachtet.

ten Überschusses des Oxidationsmittels (CAN) zu einer Lösung von Substrat **7** bei 0°C in Methanol, ausschließlich zur Isolierung des 22-gliedrigen Dimers **9** in 45 % Ausbeute (d.r. ≈ 1:1). Wenn die Reaktion jedoch unter hoher Verdünnung (0.001 M, Eintrag 5) durchgeführt wurde, konnte das gewünschte Monomer **8** in 25 % Ausbeute und als einziges Diastereoisomer isoliert werden. Aufgrund unserer Beobachtung, dass diese Radikalreaktionen äußerst hohe Reaktionsgeschwindigkeiten aufweisen, vermuteten wir, dass die langsame Zugabe des Substrats zu einer methanolischen Lösung von CAN und die damit verbundene noch höhere Verdünnung die Ausbeute steigern könnte. Daher wurde eine Spritzenpumpe verwendet, um Substrat **7** zu einer Lösung von CAN in Methanol zu geben. Tatsächlich konnte unter solch hohen Verdünnungen (0.05 M methanolische Lösung von **7** wurde bei 0°C über 90 min zu einer 0.23 M methanolischen CAN-Lösung gegeben) das cyclische Produkt **8** in 55 % Ausbeute erhalten werden (Eintrag 6). Andere kommerziell erhältliche Cer(IV)-Komplexe sowie diverse bekannte Ein-Elektronen-Oxidationsmittel konnten die Effizienz von CAN nicht übertreffen (Einträge 3, 4, 7-11). Hierbei ist erwähnenswert, dass Mangan(III)-^[9] Eisen(III)-^[10] und Cobalt(II)-Komplexe^[11] weder zur Bildung von monomeren, noch zu dimeren Makrocyclen führten.

Um die allgemeine Anwendbarkeit und die Substratbreite dieser Makrocyclisierungsreaktion zu erforschen, wurde eine Reihe von Substraten synthetisiert und diese den optimierten Monomerbedingungen und später auch den Dimerbedingungen ausgesetzt. Tabelle 2 fasst die Ergebnisse dieser Ex-

Tabelle 2: Synthese monomerer exo-Enolether/Cycloacetale.^[a]

| Nr. | Substrat | Produkt | Ausbeute [%] ^[b] |
|-----|-----------|-----------|-----------------------------|
| 1 | 10 | 21 | 0 |
| 2 | 11 | 22 | 21 |
| 3 | 7 | 8 | 55 |
| 4 | 12 | 23 | 57 |
| 5 | 13 | 24 | 53 |
| 6 | 14 | 25 | 71 |

Tabelle 2: (Fortsetzung)

| Nr. | Substrat | Produkt | Ausbeute [%] ^[b] |
|-------------------|----------|---------|-----------------------------|
| 7 | 15 | 26 | 76 |
| 8 ^[c] | 16 | 27 | 40 |
| 9 | 17 | 28 | 11 |
| 10 | 18 | 29 | 75 |
| 11 | 19 | 30 | 71 |
| 12 ^[d] | 20 | 31 | 72 ^[e] |

[a] Die Reaktionen wurden wie folgt auf ca. 50 mg Maßstab durchgeführt: Eine methanolische Lösung des Substrats (0.05 M) wurde bei 0 °C mit einer Spritzenpumpe über ca. 1.5 h zu einer methanolischen Lösung aus CAN (4.5 equiv, 0.23 M) gegeben. [b] Ausbeuten beziehen sich auf spektroskopisch und chromatographisch homogene Materialien, soweit nicht anders beschrieben. [c] Substrat wurde als Lösung in Methanol:CH₂Cl₂ 5:3 (zu Löslichkeitszwecken) zugegeben. [d] Reaktion wurde auf 35 mg Maßstab durchgeführt. [e] Ausbeute bezieht sich auf ein spektroskopisch reines 3:2 Diastereomerengemisch.

perimente zusammen, die zu neuartigen makrocyclischen Systemen mit einem *exo*-Enolether/Cycloacetal-Motiv führten. Nicht sonderlich überraschend war das Misslingen der Cyclisierung von Substrat **10** unter den hochverdünnnten Bedingungen zum entsprechenden 9-gliedrigen Monomer, was zweifelsfrei auf die starke Ringspannung und transannulare Wechselwirkungen zurückzuführen ist. Andere mittelgroße Ringe (10- bis 13-gliedrige), die für ihren schwierigen Aufbau bekannt sind, konnten gebildet werden, jedoch in niedrigen bis respektablen Ausbeuten (siehe **8, 22–24**, Einträge 2–5). Glücklicherweise konnten von Produkt **8** zur Kristallstrukturanalyse geeignete Kristalle [Schmp. = 93–95 °C (CHCl₃), siehe ORTEP, Abbildung 2] erhalten werden, sodass die Konnektivität sowie die *E*-Enolether-Konfiguration bestätigt

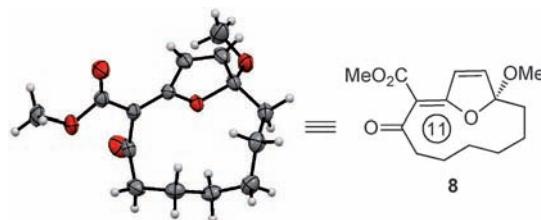
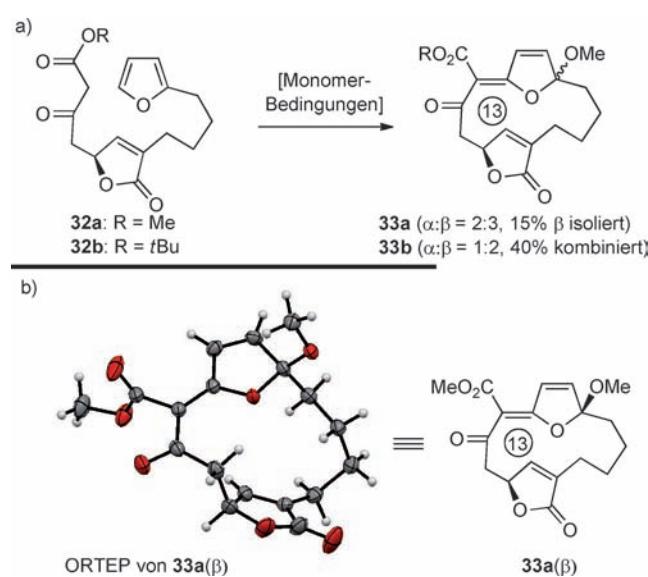


Abbildung 2. ORTEP-Darstellung des *exo*-Enolethers **8**. Thermische Ellipsoide bei 30% Wahrscheinlichkeit.

werden konnten.^[12] Größere Ringe (z. B. 14- und 15-gliedrige) konnten wie erwartet in höheren Ausbeuten erhalten werden (Produkt **25** und **26**, 71% bzw. 76%, Einträge 6 und 7). Das Einführen einer acetylenischen Bindung in die aliphatische Kette des Vorläufers des 13-gliedrigen Rings **28** (11%, Eintrag 9) wirkte sich negativ auf die Ausbeute aus (vgl. **24**, 53% Ausbeute), höchstwahrscheinlich aufgrund der erhöhten Ringspannung und/oder der Oxidation der Methylengruppe zwischen dem Furan und der Acetyleneinheit. Die Acetylenfunktionalität hatte jedoch keinen signifikanten Effekt auf die Cyclisierung zum 15-gliedrigen Makrocyclus **29**, der in 75% Ausbeute (Eintrag 10) erhalten werden konnte (vgl. gesättigtes Analog **26**: 76% Ausbeute). Ebenso hatte eine *cis*-Doppelbindung kaum einen Einfluss auf den Ringschluss (71% für **30**, gegenüber 76% für **26**, Eintrag 7). Wie die Bildung des Acetoxy-Makrocyclus **31** belegt, wird eine zusätzliche Oxygenierung ebenfalls toleriert (72%, Eintrag 12).^[13]

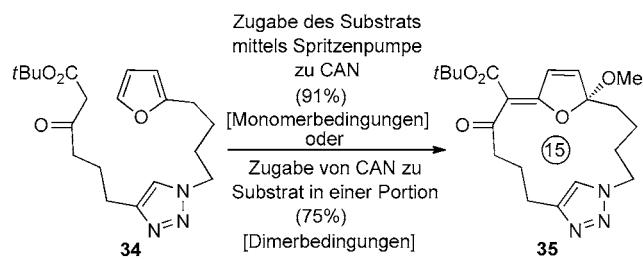
Ermutigt von diesen Ergebnissen untersuchten wir, ob Heterocyclen in unseren Substraten mit den Reaktionsbedingungen verträglich sind. Schema 2 zeigt die Resultate der Makrocyclisierung von Substraten mit einem Butenolid-Fragment [**32a** (R = Me), **32b** (R = *t*Bu)]. Wir nahmen an, dass der zusätzliche Ring im Kohlenstoffgerüst den Ringschluss im Vergleich zu den gesättigten Gegenstücken er-



Schema 2. a) Makrocyclische *exo*-Enolether/Cycloacetal-Bildung der Butenolid-β-ketoester **32a** und **32b**. b) ORTEP-Darstellung von **33a(β)**. Thermische Ellipsoide bei 30% Wahrscheinlichkeit.

schweren würde. Erfreulicherweise fanden wir, dass der Ringschluss von **32a** stattfand und Produkt **33a** als ungefähres 2:3-Gemisch der α - und β -Methoxyisomere hervorbrachte. Das β -Isomer konnte in 15% Ausbeute isoliert und aus Chloroform kristallisiert werden (Schmp. = 188–190 °C, siehe ORTEP, Schema 2b).^[12] Die Kristallstruktur erlaubte die Zuordnung der relativen Konfiguration, wie in **33a**(β) dargestellt.^[14] Ein Austausch der Esterfunktionalität von Methyl zu *tert*-Butyl steigerte die Gesamtausbeute auf 40% (**33b**, ca. 1:2-Gemisch α : β , chromatographisch getrennt, Schema 2a).

Schema 3 zeigt die Ergebnisse des Ringschlusses des Triazolsubstrats **34** sowohl unter hoher als auch unter geringer Verdünnung. Hohe Verdünnung (Zugabe des Substrats zu



Schema 3. Monomerbildung des Triazols **34** unter Monomer- und Dimerbedingungen.

CAN mittels Spritzenpumpe) führte zu dem erwarteten 15-gliedrigen makrocyclischen System **35** in einer eindrucksvollen Ausbeute von 91%. Noch erstaunlicher ist die ausschließliche Bildung des monomeren Produkts **35** in 75% Ausbeute bei höherer Konzentration (Dimerbedingungen). Offenbar führt der Rigidifizierungseffekt zu einem raschen und ausschließlichen Ringschluss zum 15-gliedrigen Makrocyclus **35** und übertrifft somit die Neigung zur intermolekularen Kupplung. Produkt **35** kristallisierte aus einer $\text{Et}_2\text{O}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Mischung (10:1, Schmp. = 142–144 °C) und wurde einer Kristallstrukturanalyse unterzogen (siehe ORTEP, Hintergrundinformationen), die sowohl die Konnektivität und die Enolether-Konfiguration als auch das Vorliegen des Triazolrings bestätigte.^[12]

Nachdem wir die Tendenz dieser Reaktion, unter bestimmten Bedingungen (vgl. **7**–**9**, Tabelle 1, Eintrag 1) dimere Makrocyclen zu bilden, erkannt hatten, beschlossen wir, die allgemeine Anwendbarkeit des Dimerisierungsprozesses zu untersuchen. Wie in Tabelle 3 gezeigt, reagierten Substrate **7** und **10**–**16** mit CAN zu den dimeren Makrocyclen **9** und **36**–**42** (Ringgrößen 18-, 20-, 22-, 24-, 26-, 28-, 30- und 40-gliedrig) mit Ausbeuten im Bereich 23–45%. Die Produkte **9** und **36**–**42** wurden als ungefähr 1:1-Mischung aus Diastereoisomeren erhalten.^[13] Das 26-gliedrige makrocyclische Dimer **39** kristallisierte aus Chloroform (Schmp. = 130–132 °C). Eine Kristallstrukturanalyse (siehe ORTEP, Abbildung 3) zeigte die *anti*-Anordnung sowie die *E*-Konfiguration der beiden olefinischen Enolether-Bindungen.^[12]

Zusammenfassend wurde eine neue Cyclisierungsmethode entwickelt, die ausgehend von einfachen furanoiden β -Ketoestern die rasche Synthese von monomeren und dimeren Makrocyclen mit *exo*-Enolether/Cycloacetal-Motiv ermög-

Tabelle 3: Synthese dimerer *exo*-Enolether/Cycloacetale.^[a]

| Nr. | Substrat | Produkt | Ausbeute [%] ^[b] |
|------------------|-----------|-----------|-----------------------------|
| 1 | 10 | 36 | 31 |
| 2 | 11 | 37 | 45 |
| 3 | 7 | 9 | 45 |
| 4 | 12 | 38 | 37 |
| 5 | 13 | 39 | 42 |
| 6 | 14 | 40 | 25 |
| 7 ^[c] | 15 | 41 | 26 |
| 8 ^[d] | 16 | 42 | 23 |

[a] Reaktionen wurden auf 50 mg Maßstab wie folgt durchgeführt: CAN (4.5 Äquiv.) wurde bei 0 °C zu einer methanolischen Lösung des Substrates (0.05 M) in einer Portion gegeben. [b] Ausbeuten beziehen sich auf spektroskopisch reine 1:1 Diastereomerengemische. [c] Reaktion wurde auf 100-mg-Maßstab durchgeführt. [d] Substrat wurde in Methanol: CH_2Cl_2 (5:2) zu Löslichkeitszwecken gelöst.

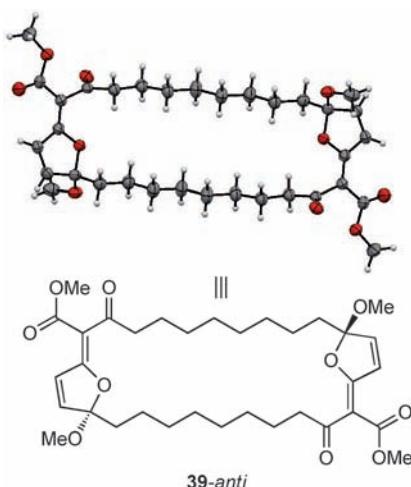


Abbildung 3. ORTEP-Darstellung des Dimers **39-anti**. Thermische Ellipsoide bei 30% Wahrscheinlichkeit.

licht. Die auf diese Weise erhaltenen Produkte schließen Heterocyclen ein, welche nicht nur für die Erforschung von biosynthetischen Hypothesen und Strategien zur Totalsynthese von Naturstoffen der Cembranoidfamilie relevant sind, sondern auch für die biochemische und medizinische Forschung.

Eingegangen am 24. Februar 2012
Online veröffentlicht am 5. April 2012

Stichwörter: Ceriumammoniumnitrat · Furanocembranoide · Makrocyclisierungen · Radikalreaktionen · Synthesemethoden

- [1] a) P. A. Roethle, D. Trauner, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 298–317;
b) Y. Li, G. Pattenden, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1269–1310.
[2] J. Marrero, A. D. Rodríguez, P. Baran, R. G. Raptis, J. Sánchez, E. Ortega-Barria, T. L. Capson, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1661–1664.
[3] A. D. Rodríguez, Y.-P. Shi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5839–5842.
[4] V. A. Stonik, I. I. Kapustina, A. I. Kalinovsky, P. S. Dmitrenok, B. B. Grevnev, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 315–317.

- [5] a) K. C. Nicolaou, V. A. Adsool, C. R. H. Hale, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5255–5258; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5149–5152. Studien zur Synthese von Bielschowskysin: b) B. Doroh, G. A. Sulikowski, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 903–906; c) R. Miao, S. G. Gramani, M. J. Lear, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1731–1733.
[6] Kürzlich erschienener Übersichtsartikel über CAN in der organischen Synthese: V. Nair, A. Deepthi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1862–1891.
[7] a) L. M. Weinstock, E. Corley, N. L. Abramson, A. O. King, S. Karady, *Heterocycles* **1988**, *27*, 2627–2633; b) J.-M. Simone, F. Loiseau, D. Carcache, P. Bobal, J. Jeanneret-Gris, R. Neier, *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 131–139; für verwandte Studien, siehe: c) M. Jessig, P. S. Baran, *Heterocycles* **2011**, *82*, 1739–1745; d) P. S. Baran, N. P. Ambhaikar, C. A. Guerrero, D. B. Hafenstein, D. W. Lin, J. M. Richter, *ARKIVOC* **2006**, 310–325 (Übersichtsartikel).
[8] a) Y. Li, G. Pattenden, J. Rogers, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1280–1283; b) Y. Li, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2088–2092.
[9] B. B. Snider, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339–363.
[10] a) U. Jahn, P. Hartmann, I. Dix, P. G. Jones, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3333–3355; b) U. Jahn, P. Hartmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2277–2282.
[11] a) J. Iqbal, T. K. P. Kumar, S. Manogaran, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4071–4702; b) P. Tarakeshwar, J. Iqbal, S. Manogaran, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 297–304; c) J. Iqbal, B. Bhatia, N. K. Nayyar, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6457–6468; Übersichtsartikel: d) J. Iqbal, B. Bhatia, N. K. Nayyar, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 519–564.
[12] CCDC 865550 (8), 867307 (33a(β)), 865549 (35) und 865551 (39) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
[13] Die Konfiguration des Enolethers der Produkte in Tabelle 2 wurde vorläufig anhand ihrer ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren (vgl. chemische Verschiebungen der Furanoid-Protonen und Kohlenstoffe) bestimmt. Diese Daten waren konsistent mit denen für Produkt **8**, dessen Enolether-Konfiguration zweifellos mittels Kristallstrukturanalyse zugeordnet wurde (siehe Abbildung 2). Analoge Beobachtungen und Zuordnungen wurden für die dimeren Produkte in Tabelle 3 gemacht (siehe auch Abbildung 3).
[14] Erwähnenswert ist, dass Bestrahlung von **33a(β)** mit UV-Licht zu einer Äquilibrierung zwischen den beiden Olefinisomeren des Enolethers führt (ca. 1:1, chromatographisch getrennt).