

Die Totalsynthese von *Isodon*-Diterpenen

Kiel E. Lazarski, Benjamin J. Moritz und Regan J. Thomson*

Isodon-Diterpene · Maoecrystal V · Naturstoffe ·

Totalsynthese

Familien strukturell verwandter Verbindungen sind oft interessante Synthesenziele für organische Chemiker, die mit der Entwicklung neuer Methoden und Strategien für die Naturstoffsynthese befasst sind. Diese Synthesearbeiten richten sich zwar normalerweise auf spezifische Verbindungen, führen aber oft auch zu verallgemeinerbaren Konzepten. Historisch gut untersuchte Naturstoffklassen wie die Prostanoidine, Indolalkaloide und Makrolidantibiotika bieten ausreichenden Beleg für den bleibenden Wert dieser kollektiven Aktivitäten. In diesem Kurzaufsatz berichten wir über polycyclische Diterpene, die aus Pflanzen der Gattung *Isodon* isoliert wurden, sowie über neuere Methoden und Strategien für ihre Totalsynthese.

1. Einleitung

Pflanzen der Gattung *Isodon* (früher als *Rabdosia* bezeichnet) haben sich als ergiebige Quelle für Terpennaturstoffe erwiesen, die für die Diversität und Komplexität ihrer chemischen Strukturen wie auch für ihre umfangreiche biologische Aktivität bekannt sind.^[1] Die medizinischen Eigenschaften der *Isodon*-Familie (und damit auch ihrer Terpeninhaltsstoffe) werden seit Jahrhunderten geschätzt. Die Kräuter sind Bestandteil der traditionellen chinesischen Volksmedizin zur Behandlung eines breiten Spektrums von Krankheiten, darunter Entzündungen, Malaria, und bakterielle Infektionen von Lunge oder Darm. Das chinesische Wort *enmei-so*, mit dem einige der Arten bezeichnet werden, bedeutet so viel wie „Gras, welches das Leben verlängert“.^[1]

Die Untersuchung der chemischen Inhaltsstoffe der *Isodon*-Familie begann 1964 mit der Isolierung von Enmein (**1**) durch Iitaka und Mitsutaka (Abbildung 1).^[2] Die Verbindung wurde aus *I. japonica* isoliert, das zu den als *enmei-so* bekannten Arten gehört, und ihre Struktur durch Röntgenkristallographie bestimmt. Isotopenmarkierungsversuche ließen erkennen, dass die Biosynthese von Enmein (**1**) aus *ent*-Kauren (**5**) erfolgt.^[3] Später wurde eine bemerkenswert vielfältige Reihe polycyclischer Naturstoffe aus verschiedenen Arten der Gattung *Isodon* isoliert. Ein Großteil dieser Entdeckungen ist Sun und seiner Arbeitsgruppe am Kunming Institute of Botany zu verdanken, die 2006 in einer umfas-

senden Übersicht über die Isolierung und die Strukturen der *Isodon*-Diterpene berichteten.^[4] Abbildung 1 zeigt eine Auswahl typischer Strukturen.

Verglichen mit Enmein (**1**) ist Longikaurin E (**2**)^[5] mit der Struktur von *ent*-Kauren (**5**) biosynthetisch enger verwandt, da die C6-C7-Bindung in **2** erhalten ist. Dagegen ist Sculponeatin N (**3**)^[6] wegen des C6-C7-Bindungsbruchs entfernt verwandt. Fragmentierungen oder Umlagerungen sind bei diesen Diterpenen sehr häufig und führen zu zahlreichen weiteren Strukturen, die vom biogenetischen Prototyp (d.h. **5**) noch weiter entfernt sind. So entsteht durch Kontraktion des A-Rings das ungewöhnliche Cyclopropan-anellierte Derivat Neolaxiflorin A (**4**),^[7] und die Spaltung der zentralen C8-C9-Bindung liefert Rabdohakusin (**6**),^[8] das einen zehngliedrigen

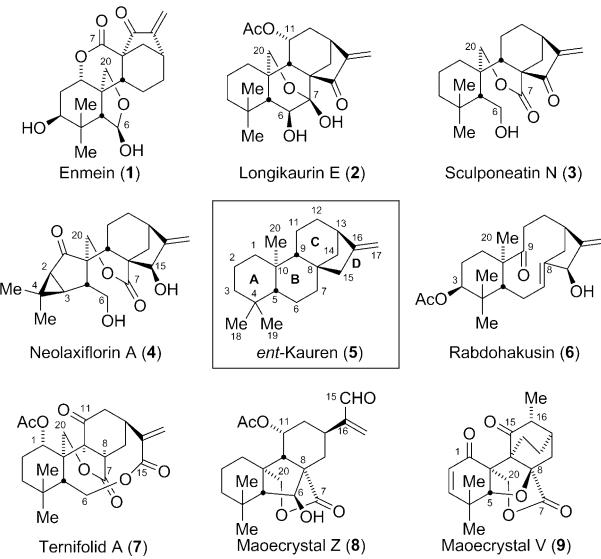


Abbildung 1. Ausgewählte *Isodon*-Diterpene und ihre biogene Vorstufe.

[*] Dr. K. E. Lazarski, Dr. B. J. Moritz, Prof. R. J. Thomson
Department of Chemistry, Northwestern University
2145 Sheridan Drive, Evanston, Illinois 60657 (USA)
E-Mail: r-thomson@northwestern.edu

Ring besitzt. Die Spaltung der C8-C15-Bindung führt zu Verbindungen wie Ternifolid A (**7**)^[9] und Maoecrystal Z (**8**),^[10] die beide zusätzliche Ringe aufweisen, die durch Lactonisierung bzw. Aldolareaktion gebildet werden. Diese Naturstoffe weichen zwar signifikant vom Kohlenstoffgerüst der Stammverbindung *ent*-Kauren (**5**) ab, doch in Bezug auf den vermuteten Ablauf der Biosynthese ist die Struktur von Maoecrystal V (**9**)^[11] vielleicht am wenigsten mit **5** verwandt. Das Bicyclo[3.2.1]octangerüst von **5** hat sich zu einem Bicyclo[2.2.2]octangerüst umgelagert, C6 wurde vollständig entfernt, und zwischen C5 und C8 ist ein stark gespannter Etherring entstanden. Das Vorhandensein der vicinalen quartären Chiralitätszentren in **9** sorgt für eine Maß an Komplexität, das bei den anderen Verbindungen dieser Familie so nicht vorkommt.

Die strukturelle Vielfalt der *Isodon*-Diterpene in Verbindung mit ihrer wirksamen und oft hoch selektiven zytotoxischen Aktivität veranlasste eine Reihe von Arbeitsgruppen zu Syntheseforschungsprogrammen mit dem Ziel, die Chemie dieser Verbindungen zu untersuchen. In diesem Kurzaufsatz gehen wir nur auf diejenigen Arbeiten detailliert ein, die seit 2010 zur erfolgreichen Totalsynthese eines *Isodon*-Diterpens geführt haben. Der an weiteren Arbeiten im Zusammenhang mit der Synthese von *Isodon*-Diterpenen interessierte Leser sei auf die zugehörige Literatur verwiesen.^[12]

2. Totalsynthesen

In den folgenden Abschnitten werden die Synthesezüge mehrerer Arbeitsgruppen, die intensiv an der Totalsynthese eines oder mehrerer Diterpene aus der *Isodon*-Familie gearbeitet haben, im einzelnen vorgestellt. Viele der neueren Aktivitäten auf diesem Gebiet wurden durch den Bericht von Sun et al. über Maoecrystal V (**9**) initiiert,^[11] dessen Struktur das Interesse vieler Synthesechemiker geweckt hat.^[13] Bevor wir auf diese neueren Arbeiten eingehen, geben wir einen kurzen Überblick über die Synthesearbeiten, die vor 2010 beschrieben wurden.

2.1. Totalsynthesen vor 2010

2.1.1. Enmein (1974)

1974 berichteten Fujita und seine Arbeitsgruppe an der Kyoto University über die erste Synthese eines *Isodon*-Diterpens, in der sie Enmein (**1**) in 44 Stufen aus dem Phenanthrenderivat **10** herstellten (Schema 1).^[14] Ihr Synthesezugang war entscheidend von ihrer vorherigen Forschung zur Biosynthese von Enmein inspiriert und beruhte weitgehend auf der Verwendung des fortgeschrittenen Kaurenderivats **11**, das durch Abbau von natürlichem Enmein zugänglich war. Racemisches **11** konnte in 19 Stufen aus **10** hergestellt werden, die optisch reine Verbindung wurde hingegen durch den genannten Abbau erhalten. Mit dieser Abbauverbindung wurde die Synthese über das Dien **12** beendet, sodass diese als enantioselektive „Staffel-Synthese“ betrachtet werden kann.



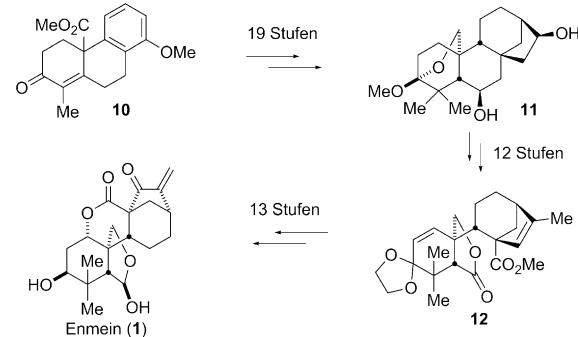
Dr. Kiel E. Lazarski erhielt 2006 seinen B.S. in Biochemie von der Benedictine University in Lisle, Illinois. 2012 promovierte er in Chemie an der Northwestern University unter der Anleitung von Prof. Regan J. Thomson mit einer Arbeit über Untersuchungen zur Synthese von Maoecrystal V. Derzeit ist er NIH-Postdoktorand bei Prof. John A. Porco an der Boston University.



Dr. Benjamin J. Moritz wurde in Meeker, Colorado, geboren. Er erhielt 2000 seinen B.S. von der Boise State University unter der Anleitung von Prof. Clifford LeMaster. 2013 promovierte er an der Northwestern University in Chemie bei Prof. Regan J. Thomson über die Totalsynthese des *Isodon*-Diterpens Sculponeatin N. Er ist derzeit als Forschungssacharbeiter bei Lasergen Inc. in Houston, Texas, tätig.



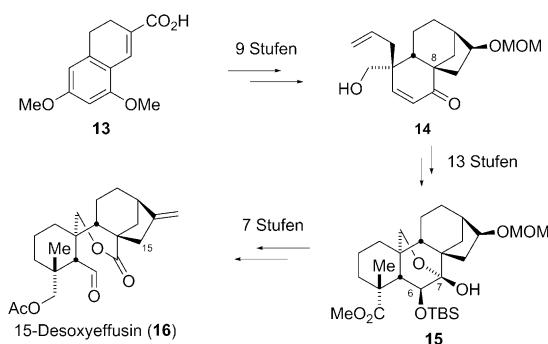
Prof. Regan J. Thomson wurde in Balclutha, Neuseeland, geboren. Er promovierte 2003 an der Research School of Chemistry an der Australian National University bei Prof. Lewis N. Mander. Nach einem Postdoktorat bei Prof. David A. Evans an der Harvard University begann er 2006 seine unabhängige Laufbahn an der Northwestern University, wo er zurzeit Associate Professor ist.



Schema 1. Synthese von Enmein (**1**) durch Fujita et al.

2.1.2. 15-Desoxyeffusin (1986)

1986 beschrieben Mander et al. von der Australian National University die De-novo-Synthese des *Isodon*-Diterpenderivats 15-Desoxyeffusin (**16**) in 29 Stufen aus der Dihydronaphthoësäure **13** (Schema 2).^[15] Ihr Aufbau des carbocyclischen Grundgerüsts basierte weitgehend auf früheren Arbeiten der Gruppe, die einige Jahre zuvor zur erfolgreichen Synthese von Gibberellin-Naturstoffen geführt hatten.^[16] So

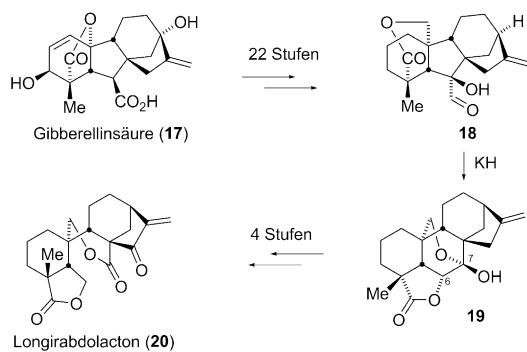


Schema 2. Synthese von 15-Desoxyeffusin (**16**) durch Mander et al.

wurde das wichtige Bicyclo[3.2.1]octansystem von **14** durch Diazoketon-basierte elektrophile Alkylierung des Arylrings in **13** aufgebaut, und der A-Ring des Halbacetals **15** entstand durch intramolekulare Michael-Addition und nachfolgende Enolatalkylierung. Die oxidative Spaltung der C6-C7-Bindung in **15** lieferte schließlich die gewünschte Verbindung 15-Desoxyeffusin (**16**).

2.1.3. Longirabdolacton (2003)

Mander und seine Arbeitsgruppe haben erhebliche Anstrengungen unternommen, Gibberellinsäure (**17**) und ähnliche weit verbreitete Gibberelline in seltene hochwertige Gibberellinderivate zu überführen.^[17] Diese Kenntnisse nutzten Mander und Adamson 2003 zur Entwicklung eines interessanten Synthesezugangs zu Longirabdolacton (**20**) aus **17** in 27 Stufen (Schema 3).^[18] Der aus **17** in 22 Stufen zu-



Schema 3. Synthese von Longirabdolacton (**20**) durch Mander und Adamson.

gängliche Aldehyd **18** war die Vorstufe für eine anionische Acyloin-Ringerweiterung zum Lacton **19**. Diese Umwandlung des Gibberellangerüsts in das Kaurengerüst ist besonders interessant, da es sich um die formale Umkehrung des Reaktionswegs handelt, der an der Biosynthese von Gibberellin beteiligt ist. Die oxidative Spaltung der C6-C7-Bindung in **19** ähnelt der Biosynthese von Longirabdolacton (**20**) und liefert nach vier weiteren Schritten den Naturstoff.

2.2. Maoecrystal V

Maoecrystal V (**9**) wurde erstmals von Sun et al. Mitte der 1990er Jahre isoliert. Die Struktur der Verbindung wurde erst zehn Jahre später veröffentlicht, als es gelang, einen für die Röntgenstrukturanalyse geeigneten Kristall zu züchten und so die beispiellose Struktur zu verifizieren, auf die NMR- und MS-Spektren schließen ließen.^[11] Maoecrystal V hat eine unter den isolierten Terpenen einzigartige Struktur (Abbildung 2). In biologischen Assays wurde **9** gegen fünf ver-

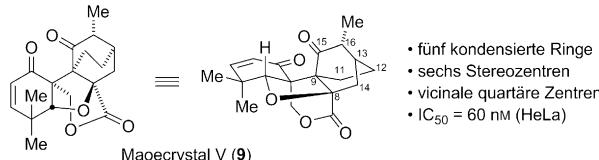
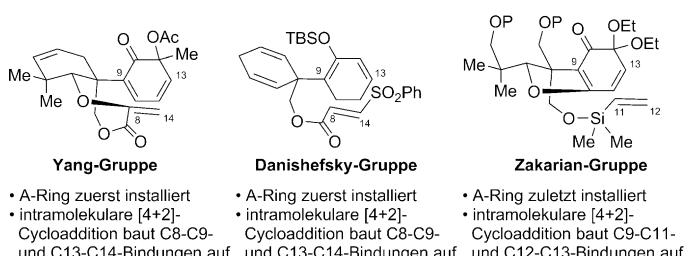


Abbildung 2. Darstellungen von Maoecrystal V (**9**).

schiedene Tumorzelllinien getestet: K562, A549, BGC-823, CNE und HeLa. Maoecrystal V zeigte hohe Wirksamkeit gegen HeLa-Zellen und war inaktiv gegenüber den anderen Zelllinien. Diese eindrucksvolle Selektivität verleiht Maoecrystal V ein einzigartiges Wirkungsprofil, das auf einen neuen Mechanismus der Zellaktivität hinweisen könnte. Trotz dieser bemerkenswerten biologischen Wirkung war es vor allem die faszinierende Struktur von Maoecrystal V, die das größte Interesse in der Wissenschaft auf sich zog. Das Grundgerüst enthält fünf miteinander verflochtene carbocyclische Ringe und sechs Chiralitätszentren, wovon zwei vicinale quartäre Zentren sind. Wegen dieser Mischung aus stereochemischer Komplexität und anspruchsvoller Topologie nutzten Chemiker Maoecrystal V als Testverbindung für neue chemische Methoden und Synthesestrategien.

Bisher wurden drei Totalsynthesen von Maoecrystal V (**9**)^[19–21] und eine Reihe von Modelluntersuchungen veröffentlicht.^[12,13] Jede der drei bisher bekannten Totalsynthesen nutzte zur Bildung des gedrängten Bicyclo[2.2.2]octansystems intramolekulare Diels-Alder(IMDA)-Reaktionen (Abbildung 3). Die beiden Arbeitsgruppen von Yang und Danishefsky nutzten als Ausgangsverbindung ein A-Ringsynthon und bauten das Grundgerüst von Maoecrystal V über eine intramolekulare Cycloaddition auf, die die Bindungen C8-C9 und C13-C14 knüpfte. In der von Zakarian et al. beschriebenen Synthese entstand dagegen der A-Ring zuletzt, und es



- A-Ring zuerst installiert
• intramolekulare [4+2]-Cycloaddition baut C8-C9- und C13-C14-Bindungen auf
- A-Ring zuerst installiert
• intramolekulare [4+2]-Cycloaddition baut C8-C9- und C13-C14-Bindungen auf
- A-Ring zuletzt installiert
• intramolekulare [4+2]-Cycloaddition baut C9-C11- und C12-C13-Bindungen auf

Abbildung 3. Zwischenverbindungen der Synthese von Maoecrystal V (**9**).

wurde eine andere intramolekulare Cycloaddition verwendet, bei der die Bindungen C9-C11 und C12-C13 gebildet wurden. In den folgenden Abschnitten sind die erfolgreichen Totalsynthesen durch diese Arbeitsgruppen in chronologischer Reihenfolge zusammengefasst, wobei Ähnlichkeiten ebenso wie wichtige Unterschiede in der Synthesestrategie herausgestellt werden.

2.2.1. Synthese durch die Arbeitsgruppe von Yang (2010)

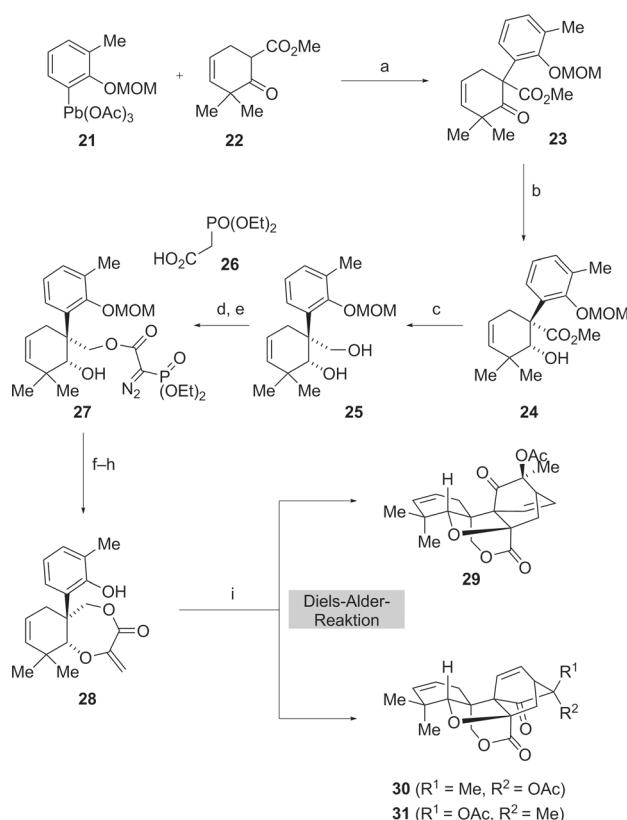
Im November 2010 berichteten Yang et al. von der Peking University über die erste Totalsynthese von Maoecrystal V (**9**).^[19] Ihre Methode war der Höhepunkt einer zuvor veröffentlichten Modellstudie, in der gezeigt wurde, dass die Kernstruktur von Maoecrystal V durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zugänglich ist, bei der gleichzeitig die Tetrahydrofuran-, Lacton- und Bicyclo[2.2.2]octanringe aufgebaut werden.^[12a]

Die Ergebnisse ihrer Synthesearbeiten, die das gewünschte Diels-Alder-Addukt lieferten, sind in Schema 4 genauer dargestellt. Zunächst wurde das Arylplumban **21** mit dem β -Ketoester **22** (der in drei Stufen aus 2,2-Dimethylcyclohexa-1,3-dion zugänglich ist)^[22] zu dem bicyclischen

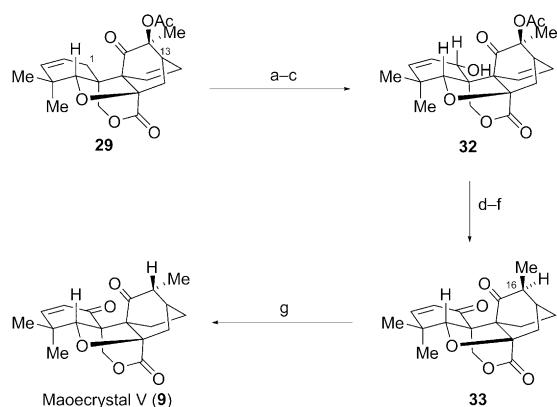
Ringsystem **23** verknüpft. Erste Versuche, das Keton und den Methylester gleichzeitig zu reduzieren, ergaben die nicht erwünschte relative Konfiguration zwischen dem sekundären Alkohol und dem Arylring. Daher wurde eine zweistufige Methode entwickelt und zunächst das Keton mit $(Bu_4N)BH_4$ diastereoselektiv zu dem sekundären Alkohol **24** als einzigem Produkt reduziert. Die Autoren vermuten als Ursache für diese Selektivität einen dirigierenden Effekt durch anziehende Kation- π -Wechselwirkungen zwischen dem Ammoniumsalz und dem elektronenreichen aromatischen Ring. Die Reduktion des Methylesters mit Lithiumaluminiumhydrid führte danach zum Diol **25**. Der primäre Alkohol in **25** wurde anschließend chemoselektiv mit 2-(Diethoxyphosphoryl)essigsäure (**26**) verknüpft, und die nachfolgende Umsetzung mit Tosylazid lieferte das α -Diazophosphonat **27** in guter Gesamtausbeute. Erhitzen des Diazoesters **27** in Toluol unter Rückfluss in Gegenwart von dimerem Rhodiumacetat initiierte eine Insertion in die O-H-Bindung. Diese interessante Bindungsknüpfung lieferte auf geschickte Art und Weise ein Horner-Wadsworth-Emmons-Reagens zur Einführung des Dienophils, das für die geplante intramolekulare Diels-Alder-Reaktion erforderlich war.

Nach der Methenylierung mit Formaldehyd wurde die MOM-geschützte Phenolgruppe mit Säure freigesetzt und so die Vorstufe **28** für die oxidative Desaromatisierung erhalten. Die von Yang et al. in Modellstudien untersuchte Wessely-Oxidation ($Pb(OAc)_4$, AcOH, 0 °C) des Phenols **28** ergab ein Gemisch aus oxidativ desaromatisierten Produkten, das nach der Aufnahme in Toluol unter Rückfluss erhitzt wurde, wobei die gewünschte Cycloaddition erfolgte. Diese ergab drei Produkte: das gewünschte Diels-Alder-Addukt **29** (36 %) sowie die beiden Diastereomere **30** (28 %) und **31** (12 %), die durch Cycloadditionen mit falscher facialer Selektivität entstanden. Auch wenn die chemische Ausbeute des gewünschten Produkts und die Diastereoselektivität der Reaktion recht moderat sind, ist die erzielte strukturelle Komplexität beeindruckend. Ausgehend von **22** wurde das komplette Gerüst von Maoecrystal V in neun Stufen mit einer innovativen und effizienten Synthesestrategie aufgebaut.

Die Endphase der Synthese durch Yang et al. ist in Schema 5 skizziert. Die Umsetzung des Diels-Alder-Addukts **29** mit NBS und Benzoylperoxid ermöglichte die regio- und chemoselektive allylische Bromierung an C1. Durch Dehalogenierung mit Tributylzinn entstand ein Kohlenstoff-zentriertes Radikal, das mit TEMPO abgefangen wurde. Die zinkvermittelte Reduktion der Sauerstoff-Stickstoff-Bindung verlief problemlos zu dem freien Alkohol **32** und beendet die dreistufige formale allylische Hydroxylierung von **29** mit 57 % Gesamtausbeute. Die anschließende Reduktion der Acetoxygruppe mit SmI_2 lief zwar effizient ab, aber die Protonierung des zunächst gebildeten Samariumenolats führte zur falschen Konfiguration des Methylsubstituenten. Die Hydrierung des nun freien Alkens und die nachfolgende Oxidation mit DMP lieferten *epi*-Maoecrystal V (**33**) in guter Ausbeute. Erhitzen von **33** in Toluol unter Rückfluss in Gegenwart einer Base ermöglichte die Äquilibrierung der labilen C16-Position und lieferte Maoecrystal V (**9**) in 48 % Ausbeute zusammen mit der zurückgewonnenen Ausgangsverbindung (45 %). Auf diese Weise wurde Maoecrystal V (**9**)



Schema 4. Reaktionsbedingungen: a) Pyridin, 60 °C, 88%; b) $(Bu_4N)BH_4$, 40 °C, 65% (89% brsm); c) LiAlH₄, 88%; d) EDCl, **26**; e) TsN₃, DBU, 66% über zwei Stufen aus **25**; f) $[Rh_2(OAc)_4]$, 60%; g) tBuOK, CH₂O, 95%; h) TFA, 90%; i) $Pb(OAc)_4$, AcOH, 0 °C; danach Toluol, 145 °C, 36% (**29**), 28% (**30**), 12% (**31**). brsm = basierend auf zurückgewonnener Ausgangsverbindung; EDCl = 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid; DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; TFA = Trifluoressigsäure.



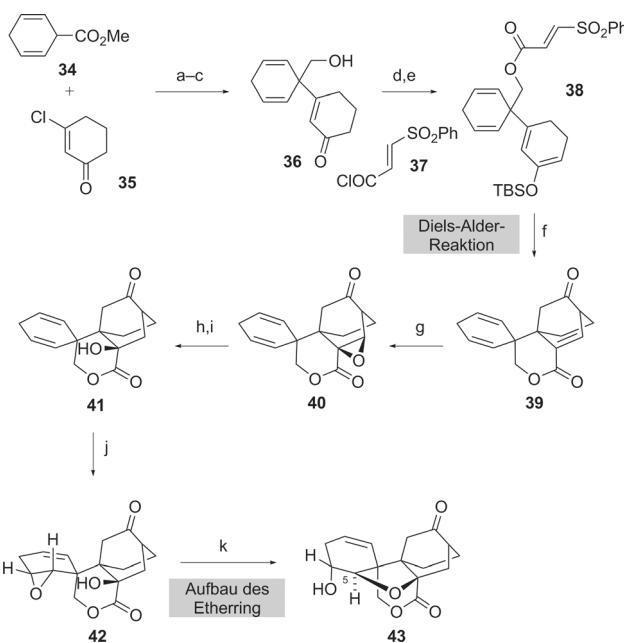
Schema 5. Reaktionsbedingungen: a) NBS, $(\text{PhCO}_2)_2$, 90%; b) Bu_3SnH , TEMPO, 75%; c) Zn, AcOH, THF/ H_2O , 70°C, 85%; d) SmI_2 , THF/MeOH, RT, 88%; e) Lindlar-Katalysator, RT, 92%; f) DMP, RT, 88%; g) DBU, 100°C, 48% (90% brsm). NBS = N-Bromsuccinimid; TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy; DMP = Dess-Martin-Periodinan; DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

aus **22** über eine 16-stufige Reaktionssequenz synthetisiert. Schlüsselreaktionen der Synthese sind eine interessante O-H-Insertion und eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zur Einführung des Dienophils, eine oxidative Desaromatisierung unter Bildung des Diens sowie eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion, die das Grundgerüst von Maoecrystal V effizient aufbaut.

2.2.2. Synthese durch die Arbeitsgruppe von Danishefsky (2012)

2012 beschrieben Danishefsky und Peng von der Columbia University und dem Sloan-Kettering Institute for Cancer Research die zweite Totalsynthese^[20] von Maoecrystal V, für die sie Informationen aus vorherigen Untersuchungen nutzten.^[12c,i] Ihre erfolgreiche Synthese (Schema 6) begann mit der Verknüpfung des Esters **34** mit 3-Chlorcyclohexenon (**35**), der die Anpassung der Oxidationszustände unter Bildung des Alkohols **36** folgte. Durch Acylierung des primären Alkohols in **36** mit dem Vinylsulfon **37** und anschließende Bildung eines Enolsilans wurde **38** erhalten, das die Grundlage für die wichtige intramolekulare Diels-Alder-Reaktion ist. So induzierte einstündiges Erhitzen von **38** in Toluol bei 166°C die glatte Cycloaddition zu einer Zwischenstufe, deren Umsetzung mit TBAF die Ketogruppe freisetzte und gleichzeitig das Phenylsulfon über einen E1_{CB}-Mechanismus eliminierte, sodass das Cycloaddukt **39** in 62% Ausbeute erhalten wurde. Auch wenn diese Diels-Alder-Reaktion ähnlich ist wie die von Yang et al. verwendete, gibt es einen signifikanten Unterschied: Danishefsky und Peng nutzten auf beeindruckende Weise die Symmetrie zur Vermeidung der stereochemischen Probleme, denen Yang et al. gegenüberstanden (siehe Schema 4), und stellten auf diese Weise sicher, dass das Cycloaddukt **39** als einziges Produkt der Reaktion entsteht.

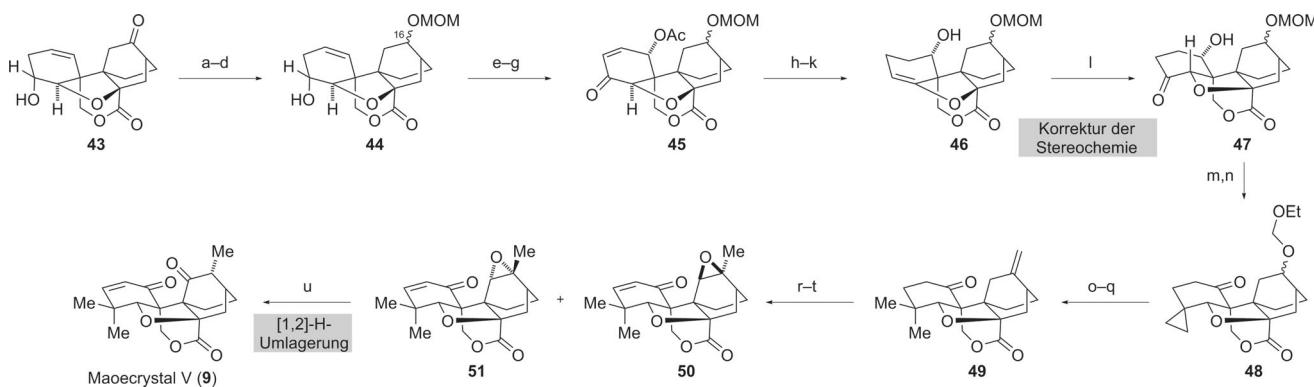
Nachdem das Kohlenstoffgrundgerüst von Maoecrystal V (**9**) aus dem Ester **34** in nur sechs Stufen auf kontrollierte Weise zugänglich war, bestand die nächste Aufgabe in der Einführung des gespannten Tetrahydrofuranrings. Dabei



Schema 6. Reaktionsbedingungen: a) LDA, -78°C, 40%; b) DIBAL-H, -78°C; c) MnO_2 , 68% über zwei Stufen; d) Pyridin, **37**, 0°C, 86%; e) TBSOTf , NEt_3 , -78°C, 91%; f) Toluol, geschlossenes Röhrchen, 166°C, 1 h; danach TBAF, THF, 62%; g) H_2O_2 , NaOH, MeOH, 0°C, 95%; h) MgI_2 , CH_2Cl_2 , 45°C; i) Bu_3SnH , AIBN, Toluol, Rückfluss, 50% über zwei Stufen; j) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , 72%; k) *p*-TsOH· H_2O , 90%. LDA = Lithiumdiisopropylamid; DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid; TBSOTf = *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat; TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid; AIBN = Azobis(isobutyronitril); *m*-CPBA = *meta*-Chlorperbenzoësäure.

planten die Autoren eine Vorgehensweise „von West nach Ost“, die zunächst die α -Hydroxylierung des Lactons verlangte. Erste Versuche zur Hydroxylierung von **39** über eine Reaktionskaskade aus konjugierter Reduktion und Enolat-oxidation ergaben ein 1.5:1-Gemisch der Diastereomere, in dem das gewünschte Produkt (d.h. **41**) leicht überwog. Eine selektivere Oxidation gelang durch nucleophile Epoxidierung des ungesättigten Lactons zum Epoxid **40** mit d.r. > 20:1. Die Autoren vermuteten, dass das bicyclische Keton räumlich weniger anspruchsvoll ist als ein sp^3 -hybridisiertes Kohlenstoffatom, sodass die nucleophile Annäherung von der β -Seite des Alkens her günstiger ist. Die reduktive Öffnung des Epoxids in **40** erfolgte in zwei Stufen über ein intermediäres Iodhydrin und lieferte den Alkohol **41** als einziges Stereoisomer. Versuche, die Cyclohexeneinheit zu aktivieren und so den cyclischen Ether direkt aus **41** aufzubauen, verliefen ohne Erfolg. Stattdessen führte eine durch die α -Hydroxygruppe in **41** gelenkte Alken-selective Epoxidierung zum Epoxid **42**, dessen säurekatalysierte Veretherung das Dihydrofuran **43** in 90% Ausbeute lieferte. Diese Umwandlung verlief zwar sehr effizient, ergab aber das nicht gewünschte C5-Diastereomer; dies erschwerte die Endphase der Synthese und erforderte eine Änderung in mehreren Schritten (Schema 7).

Im weiteren Syntheseverlauf führten die Acylierung des Alkohols **43** und die nachfolgende Reduktion des Ketons mit NaBH_4 zu einem 1:1-Gemisch der C16-Alkohole (Schema 7). Allerdings war das Diastereomerengemisch ohne Belang,



Schema 7. Reaktionsbedingungen: a) Ac_2O , Pyridin, CH_2Cl_2 ; b) NaBH_4 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$, d.r. = 1:1, 85 % über zwei Stufen; c) MOMCl , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$; d) K_2CO_3 , MeOH , 90 % über zwei Stufen; e) $m\text{-CPBA}$, RT, 95 %; f) DMP , NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C, 85 %; g) Ac_2O , Pyridin, CH_2Cl_2 , 90 %; h) PhSH , Et_3N ; danach NaBH_4 , $\text{EtOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 78 %; i) Raney-Ni; j) MsCl , DMAP, 65 % über zwei Stufen; k) K_2CO_3 , MeOH , RT, 95 %; l) DMDO; danach $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, 82 %; m) Lombardo-Reagens, CH_2Cl_2 , RT, 85 %; n) CH_2Cl_2 , Zn/Ag , Et_2O , 36 °C, 88 %; o) PCC , CH_2Cl_2 , RT, 76 %; p) H_2 , PtO_2 , ACOH , 40 %; q) Lombardo-Reagens, CH_2Cl_2 , 0 °C, 80 %; r) $p\text{-TosOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, Benzol, 76 °C, 85 %. s) LDA , TMSCl , THF , -78 °C, 90 %; danach $\text{Pd}(\text{TFA})_2$, CH_3CN , 80 %; t) TFDO , CH_2Cl_2 , -78 °C-0 °C, 90 %, d.r. = 1:1; u) $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , RT, 85 %. MOMCl = Chlormethylmethylether; $m\text{-CPBA}$ = meta-Chlorperbenzoësäure; DMP = Dess-Martin-Periodinan; DMAP = 4-Dimethylaminopyridin; DMDO = Dimethyldioxiran; PCC = Pyridiniumchlorochromat; LDA = Lithiumdiisopropylamid; TMSCl = Chlortrimethylsilan; TFDO = Methyl(trifluoromethyl)dioxiran; Lombardo-Reagens = $\text{Zn}/\text{CH}_2\text{Br}_2/\text{TiCl}_4$.

weil das Chiralitätszentrum an C16 später in der Synthese aufgehoben wird. Schützen der epimeren Alkohole als MOM-Ether und Hydrolyse des Acetats lieferte **44**, das in drei Stufen in das γ -Acetoxyenon **45** überführt wurde. Nach der stereoselektiven Epoxidierung der Doppelbindung in **44** ergaben die Dess-Martin-Oxidation des sekundären Alkohols und die anschließende Reinigung an Kieselgel ein γ -Hydroxyenon, das leicht zum Acetat **45** umgesetzt wurde. Durch eine konjugierte Addition mit Thiophenol, nachfolgende Reduktion des Ketons mit Natriumborhydrid und Desulfurierung wurde das Enon in **45** zum sekundären Alkohol reduziert. Nach Dehydratisierung der Hydroxygruppe an C4 wurde die Acetatgruppe unter Bildung des wichtigen Enolthers **46** abgespalten, an dem nun die stereochemische Rekonfiguration der C5-Position erfolgte. In Einklang mit ihren vorherigen Untersuchungen gelang es, durch sequenzielle Umsetzung des cyclischen Enolethers **46** mit DMDO und $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ eine suprafaciale Hydridwanderung des intermedialen Epoxids zu vermitteln und das Chiralitätszentrum C5 in **47** korrekt einzuführen.

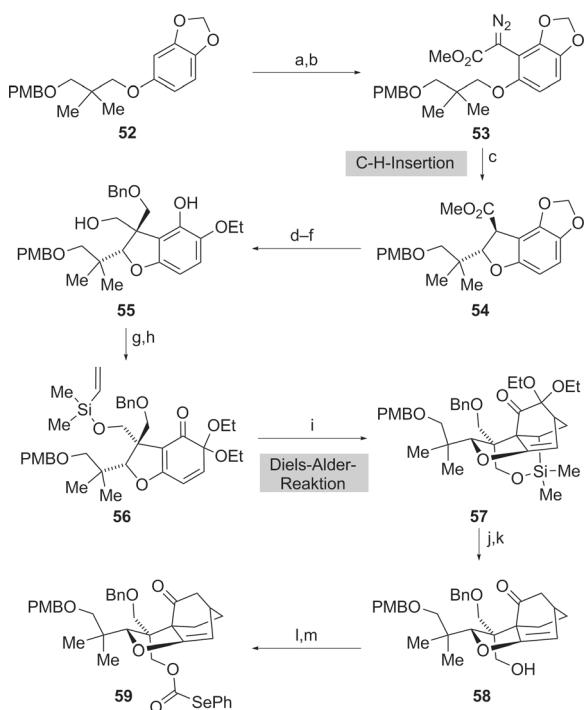
Nachdem der Tetrahydrofuranring richtig aufgebaut war, erforderte die Bildung des γ -Dimethylenons weitere Reaktionen der funktionellen Gruppen. Dabei wurde das Keton **47** in zwei Stufen durch eine Lombardo-Olefinition und eine nachfolgende Simmons-Smith-Cyclopropanierung in das Cyclopropan **48** überführt. Interessanterweise fand während der Cyclopropanierung eine Methyleninsertion in den MOM-Ether zum Methoxyethylether statt. Diese Homologation des Alkoxyethers war ohne Belang, da der MOE-Ether bei der Umsetzung der Zwischenverbindung mit PCC entfernt und die epimeren Alkohole dann oxidiert wurden. Anschließend wurden durch reduktive Spaltung des Cyclopropanrings die geminalen Dimethylgruppen gebildet. Das Diketon wurde wieder unter Lombardo-Bedingungen umgesetzt, wobei die Olefinierung regioselektiv am C16-Keton erfolgte und das exocyclische Alken **49** lieferte. Durch säurevermittelte Isomerisierung der *exo*-Methylengruppe entstand ein trisubsti-

tuiertes Alken, das die Methylgruppe des Naturstoffs aufwies. Das verbliebene Keton wurde danach in einer Saegusa-Oxidation umgesetzt. Die Epoxidierung des trisubstituierten Alkens mit TFDO ergab ein trennbares Gemisch der diastereomeren Epoxide **50** und **51**. Die abschließende Umsetzung des Epoxids **51** mit $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ergab Maoecrystal V (**9**) als einziges Isomer. Entscheidend für den Erfolg dieser Synthese waren eine intramolekulare Diels-Alder-Cycloaddition zum Aufbau des Kohlenstoffgerüsts und die Lewis-Säure-vermittelte Epoxidisomerisierung einer sehr weit entwickelten Zwischenverbindung, die das schwierige Etherchiralitätszentrum rekonfiguriert.

2.2.3. Synthese durch die Arbeitsgruppe von Zakarian (2013)

Im September 2013 berichteten Zakarian et al. von der University of California in Santa Barbara über den Abschluss ihrer Arbeiten zur Synthese von Maoecrystal V (**9**),^[21] die auf ihren zuvor beschriebenen Untersuchungen aufbaute.^[12h] Zu den Schlüsselreaktionen ihrer Methode gehörten eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion und eine Acylradikal-Cyclisierungssequenz, die das Bicyclo[2.2.2]octansystem und das zentrale Lacton auf effiziente Weise zugänglich machen. Im Unterschied zu den von Yang und Danishefsky beschriebenen Diels-Alder-Reaktionen, bei denen die C8-C9- und C13-C14-Bindungen geknüpft werden, entstehen bei der von Zakarian durchgeführten Methode die C9-C11- und C12-C13-Bindungen durch Cycloaddition eines angehängte Ethylenäquivalents.

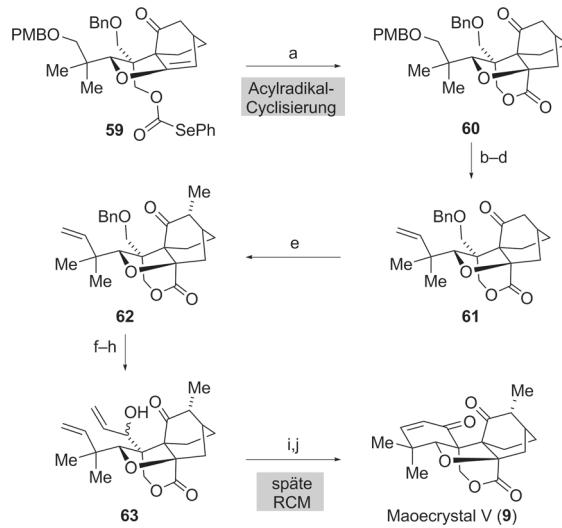
Die Synthese durch Zakarian et al. ging von dem Ether **52** aus, der nach Umsetzung zu dem Diazoester **53** und durch eine rhodiumkatalysierte C-H-Insertion in das Dihydrobenzofuran **54** überführt wurde (Schema 8). Die Einrichtung des ersten quartären Zentrums erfolgte durch zinkvermittelte Alkylierung und verlief mit d.r. = 9:1. Durch Reduktion des Esters, an die sich eine interessante regioselektive nucleophile Öffnung des Acetals anschloss, wurde das Phenol **55** in



Schema 8. Reaktionsbedingungen: a) $n\text{BuLi}$, THF; ZnCl_2 , $\text{CICOOCO}_2\text{Me}$, 47% (96% brsm); b) TsHNHNH_2 , PhH; DBU, CH_2Cl_2 , 82%; c) 1 Mol-% $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$, CH_2Cl_2 , 74%, d.r. = 10:1; d) LDA, THF; Et_2Zn , BnOCH_2Cl , 76%, d.r. = 9:1; e) LiAlH_4 , THF, 88%; f) CH_3MgBr , PhH, 80°C, 95%; g) $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$, EtOH; h) $\text{CH}_2=\text{CHSi}(\text{Me})_2\text{Cl}$, 85% über zwei Stufen; i) Toluol, 110°C, 95%; j) SmI_2 , MeOH-THF, 90%; k) TBAF, DMPU, 0°C, 50%; l) Im_2CO , THF; m) Ph_2Se_2 , NaBH_4 , 68% über zwei Stufen. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; LDA = Lithiumdiisopropylamid; TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid; DMPU = *N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-propylenharnstoff.

guter Ausbeute erhalten. Danach wurde die wichtige Vorstufe **56** für die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion durch PIFA-vermittelte Oxidation des Phenols und anschließende Silylierung des primären Alkohols in **55** hergestellt. Erhitzen des Ketalchinons **56** in Toluol unter Rückfluss führte zu glatter Induktion der gewünschten Cycloaddition und lieferte den polycyclischen Silacyclus **57** als einziges Stereoisomer in 95% Ausbeute. Anschließend wurde das Diethylacetal mit Samariumdiiodid reduziert und die Siliciumgruppe durch TBAF-induzierte Protodesilylierung abgespalten. Nach Einführung der vicinalen quartären Zentren mit ausgezeichneter Selektivität und der raschen Bildung des Bicyclo[2.2.2]octansystems wurde der Alkohol **58** als Vorbereitung für die geplante radikalische Lactonisierung in das Selenocarbonat **59** überführt.

Erste Versuche, den gewünschten Ringschluss durch Umsetzung des Selenocarbonats **59** mit AIBN und Tri-*n*-butylzinnhydrid zu induzieren, schlugen fehl. Man hatte gehofft, durch diese Bedingungen eine 6-*exo*-trig-Cyclisierung auszulösen und so den zentralen Lactonring zu schließen (Schema 9). Leider wurde das gewünschte Produkt (d.h. **60**) unter diesen Bedingungen unabhängig vom Radikalstarter nicht gebildet. Stattdessen reagierte das Selenocarbonat **59** entweder unter Desoxygenierung und Bildung der zugehörigen Methylgruppe oder unter Deselenierung zum entsprechenden



Schema 9. Reaktionsbedingungen: a) $(\text{TMS})_3\text{SiH}$, AIBN, PhH, 80°C, 55%; b) DDQ, wässr. CH_2Cl_2 ; c) DMP, CH_2Cl_2 ; d) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, 68% über drei Stufen; e) $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$, MeI , THF, -40°C, 90%, d.r. = 7:1; f) DDQ, wässr. CH_2Cl_2 ; g) DMP, CH_2Cl_2 ; h) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$, CeCl_3 , THF, 71% über drei Stufen; i) 20 Mol-% Hoveyda-Grubbs-II, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 80°C; j) DMP, CH_2Cl_2 , 86% über zwei Stufen. AIBN = Azobis(isobutyronitril); DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon; DMP = Dess-Martin-Periodinan.

den Formiat. Die Autoren nahmen an, dass das Acylradikal zu rasch mit dem Wasserstoffatomdonor ($n\text{Bu}_3\text{SnH}$) reagierte, sodass die gewünschte Cyclisierung verhindert wurde. Sie kamen zu dem Schluss, dass ein weniger reaktiver Wasserstoffatomdonor diesen Reaktionsweg soweit verlangsamen könnte, dass eine Cyclisierung zum Produkt stattfinden kann. Zakarian et al. untersuchten daher Tris(trimethylsilyl)silan ((TMS)₃SiH) als Donor, weil seine Bindungsdissoziationsenergie erheblich höher ist als die von Tributylzinnhydrid (79 kcal mol⁻¹ für (TMS)₃SiH vs. 74 kcal mol⁻¹ für $n\text{Bu}_3\text{SnH}$).^[23] Versuche ergaben die Richtigkeit ihrer Schlussfolgerung, und das Lacton **60** wurde auf diese Weise aus dem Selenocarbonat **59** mit 55% Ausbeute synthetisiert.

Durch Reaktionen funktioneller Gruppen des Lactons **60** wurde der PMB-Ether in das terminale Alken in **61** überführt. Das Keton **61** war für die Autoren das optimale Substrat zur stereokontrollierten Methylierung des Bicyclooctanons, und so gelang die Einführung der benötigten Methylgruppe mit d.r. = 7:1 und 90% Ausbeute. Danach ermöglichte die Schutzgruppenabspaltung und Oxidation des primären Alkohols in **62** die Addition eines Vinyl-Grignard-Reagens, womit die Voraussetzung für die Einführung des letzten Rings durch Ringschlussmetathese geschaffen war. Demzufolge lieferte die Umsetzung von **63** mit dem Hoveyda-Grubbs-Katalysator der zweiten Generation ein Gemisch diastereomerer Cyclohexenole, deren Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan mit hoher Ausbeute zu dem Naturstoff **9** führte. Die Synthese von Maoecrystal V durch Zakarian et al. ist bemerkenswert, weil sie nicht unmittelbar ersichtliche Bindungsbrüche nutzt und alle entscheidenden Bindungsbildungen mit hoher Stereokontrolle verlaufen.

2.3. Maoecrystal Z

Aus *Isodon eriocalyx* haben Sun et al. Maoecrystal Z (**8**) isoliert, 2006 dessen Struktur beschrieben und nachgewiesen, dass es in mikromolaren Konzentrationen zytotoxisch gegen Brustkrebszellen wirkt (Abbildung 4).^[10]

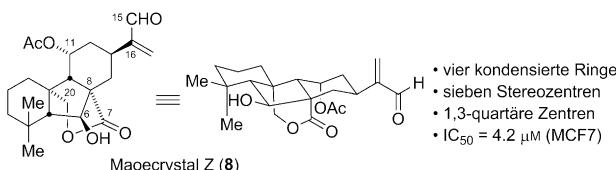
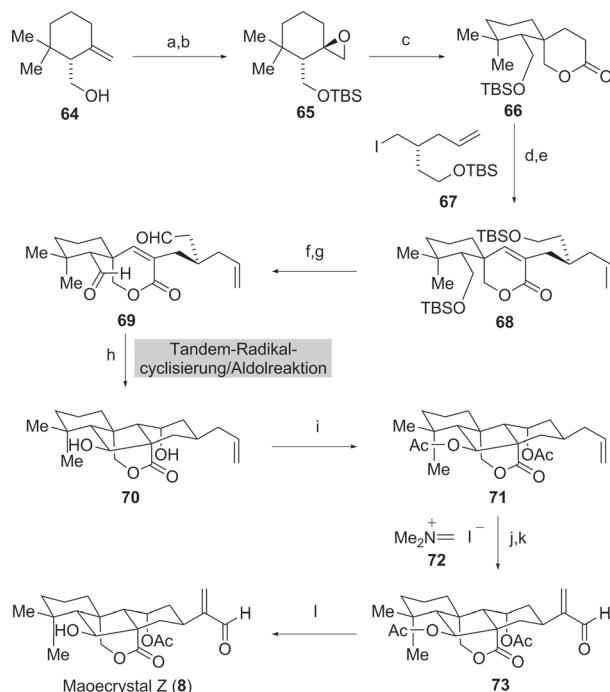


Abbildung 4. Darstellungen von Maoecrystal Z (8).

Ähnlich wie Maoecrystal V (**9**) ist auch Maoecrystal Z (**8**) ein einzigartiges Mitglied der *Isodon*-Terpenfamilie. Es besitzt zwar auch das verbreitete spirocyclische Lacton und die getrennte C6-C7-Bindung, aber in **8** erfolgte eine C8-C15-Fragmentierung der biogenetischen Vorstufe Kauren und die Bildung einer neuen C8-C6-Bindung durch eine intramolekulare Aldolreaktion.

Reisman et al. vom California Institute of Technology beschrieben 2011 die erste und bis heute einzige Totalsynthese von Maoecrystal Z (**8**) über einen kurzen Syntheseweg mit einer Reihe innovativer Umwandlungen (Schema 10).^[24] Ihre vom biosynthetischen Aufbau des zentralen Cyclopentanols inspirierte Synthesestrategie knüpft die C6-C8-Bindung in einem späten Synthesestadium durch eine Aldolreaktion. Diese Synthese ist zudem die bisher einzige bekannte enantioselektive Totalsynthese eines *Isodon*-Terpenes. Sie geht von dem optisch aktiven (–)-γ-Cyclogeraniol (**64**) aus, das aus kommerziell erhältlichen Vorstufen in fünf Stufen, darunter eine Racematspaltung, leicht zugänglich ist.^[25] Durch Schützen des Alkohols mit TBSCl und anschließende Epoxidierung mit *m*-CPBA wurde ein 3:1-Diastereomerengemisch des Epoxids **65** erhalten. Erste Versuche, dieses Epoxid mit Methylacrylat nach der von RajanBabu und Nugent beschriebenen Methode reduktiv zu verknüpfen,^[26] lieferten zwar tatsächlich das Spirolacton **66**, allerdings in niedriger Ausbeute (28%). Diese führte zur Verwendung eines anderen Acrylatderivats, und schließlich wurde mit 2,2,2-Trifluorethylacrylat das gewünschte Spirolacton **66** als einziges Diastereomer in 74% Ausbeute erhalten.

Diese stereokonvergente Kupplungsreaktion geht von einem 3:1-Gemisch des Epoxids aus und liefert das wichtige quartäre Zentrum C10 als einziges Isomer mit hoher Ausbeute. Danach wurde durch Alkylierung von **66** mit dem enantiomerenreinen Iodid **67** und anschließende Einführung der Doppelbindung über das Selenid das Lacton **68** erhalten. Die Spaltung der beiden TBS-Ether und eine doppelte Oxidation ergaben den Dialdehyd **69** als Ausgangspunkt für eine bemerkenswerte Umwandlung. Durch Umsetzung von **69** mit SmI_2 in Gegenwart von Lithiumbromid und *tert*-Butanol wurde eine Reaktionskaskade induziert, bei der höchstwahrscheinlich zunächst der Aldehyd an C11 zum Ketylradikal reduziert wird, aus dem dann über eine sequentielle

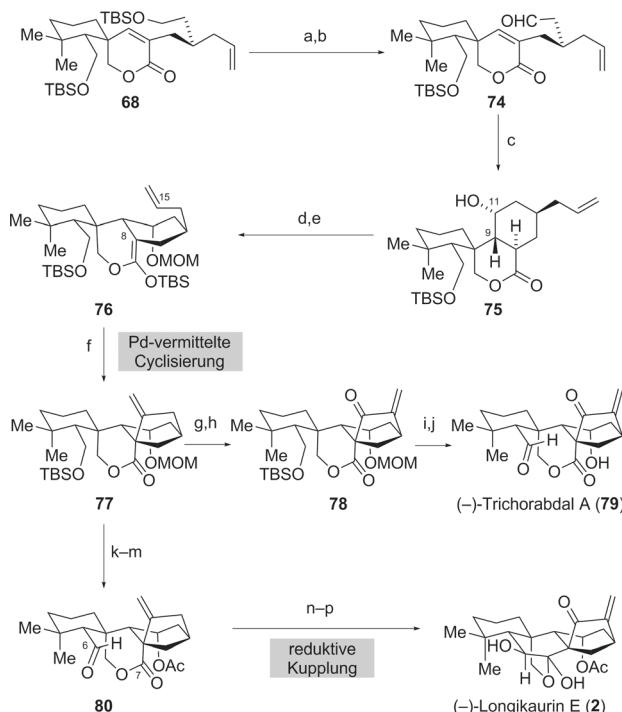


(*-*)- γ -Cyclogeraniol (**64**) hergestellt wird, und zeichnet sich durch eine hoch effiziente und erfinderische reduktive Kaskadenredaktion aus.

2.4. Trichorabdal A und Longikaurin E

Auf der Grundlage ihrer erfolgreichen Synthese von Maoecrystal Z (Schema 10) beschrieben Reisman et al. danach die enantioselektive Synthese^[24b,27] der beiden Verbindungen Trichorabdal A (**79**)^[28] und Longikaurin E (**2**).^[5] Entscheidend hierfür war die Erkenntnis, dass das Lacton **68**, eine wichtige Zwischenverbindung in ihrer Totalsynthese von **8**, auch als gemeinsame Vorstufe für **79** und für **2** dienen könnte (Schema 11).

Nach der selektiven Spaltung des weniger gehinderten der beiden primären TBS-Ether in **68** konnte durch Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan der Aldehyd **74** erhalten werden. Dessen Umsetzung unter den zuvor für die reduktive Cyclisierung während der Synthese von Maoecrystal Z (**8**) entwickelten Bedingungen führte zur Bildung der C9-C11-Bindung



Schema 11. Reaktionsbedingungen: a) *n*Bu₄NHSO₄, *p*-TsOH, MeOH, 0°C; b) DMP, 77% über zwei Stufen; c) Sml₂, LiBr, tBuOH, -78°C, 57%; d) MOMCl, *n*BuNI, DIPEA, 45 °C; e) KHMDS, TBSCl, DMPU, -78 °C, 77% über zwei Stufen; f) Pd(OAc)₂ (1.0 Äquiv.), AcOH (0.5 Äquiv.), DMSO, Luft, 45 °C, 56%; g) O₃, -94 °C; danach PPh₃; h) Me₂NCH₂NMe₂, Ac₂O, 95 °C, 57% über zwei Stufen; i) 6.0 M aq. HCl, Dioxan, 45 °C; j) TEMPO, PhI(OAc)₂, 73% über zwei Stufen; k) 6.0 M aq. HCl, Dioxan, 45 °C; l) TEMPO, PhI(OAc)₂; m) Ac₂O, DMAP, 52% über drei Stufen; n) Sml₂, 23 °C; o) O₃, -94 °C; danach PPh₃; p) Me₂NCH₂NMe₂, Ac₂O, 95 °C, 24% über drei Stufen. DMP = Dess-Martin-Periodinan; MOMCl = Chlormethylmethylether; DIPEA = *N,N*-Diisopropylethylamin; KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid; DMPU = *N,N'*-Dimethylpropylharnstoff; TEMPO = (2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl; DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

und der C11-Hydroxygruppe. Versuche, das während dieser Cyclisierung gebildete Enolat abzufangen und so den Aufbau des Bicyclo[3.2.1]octangerüsts einzuleiten, hatten keinen Erfolg. Auch die versuchte Bis(silylierung) von Lacton und Hydroxygruppe schlug fehl, sodass das C11-Carbinol zunächst als MOM-Ether geschützt werden musste. Danach konnte das Silylketenacetal **76** glatt in 77% Ausbeute aus **75** erhalten werden.

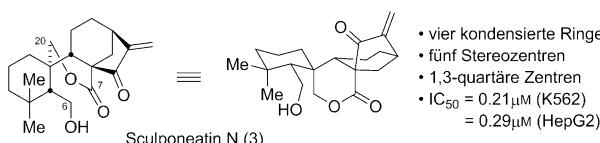
An dieser Stelle hatten Reisman et al. die Möglichkeit zu untersuchen, ob die wichtige C8-C15-Bindung durch eine palladiumvermittelte oxidative Cyclisierung geknüpft werden kann. Nach umfangreicher Untersuchung der Reaktionsbedingungen gelang es, das exocyclische Alken **77** mit 56% Ausbeute durch Umsetzung von **76** mit der stöchiometrischen Menge Palladium(II)-acetat in Gegenwart von 0.5 Äquivalenten Essigsäure herzustellen. Diese Reaktion ist den Autoren zufolge die erste Verwendung eines Silylketenacetals als Substrat für eine solche palladiumvermittelte oxidative Cyclisierung.

Die fortgeschrittene Zwischenverbindung **77** stellt einen Divergenzpunkt im Syntheseplan dar. Auf der einen Seite wurde zunächst durch oxidative Spaltung des exocyclischen Alkens in **77** und nachfolgende Methylenierung an C16 das Enon **78** mit 57% Ausbeute erhalten. Nach saurer Spaltung der MOM- und TBS-Ether führte die selektive Oxidation an C6 mit PhI(OAc)₂ und TEMPO zu Trichorabdal A (**79**). Andererseits lieferten Reaktionen der Hydroxygruppen vor der Spaltung des Alkens in **77** das Acetat **80** in guter Ausbeute. Nun erfolgte ein recht ungewöhnlicher reduktiver Ringschluss mit SmI₂, der die Bindung zwischen C6 und C7 knüpfte und schließlich die Synthese von Longikaurin E (**2**) ermöglichte. Im Wesentlichen ist die reduktive Bildung der C6-C7-Bindung in **2** aus einer *sec*o-6,7-Vorstufe (d. h. **80**) die Umkehrung des biogenetischen Vorgangs, der zu allen *sec*o-6,7-*Isodon*-Terpenen führt.

In ihren Synthesen von Trichorabdal A (**79**) und Longikaurin E (**2**) nutzte die Reisman-Arbeitsgruppe ihre weit entwickelte Zwischenverbindung **68** als Zugang zu weiteren Naturstoffen und beweist damit eindrucksvoll die allgemeine Anwendbarkeit ihres Gesamtkonzepts. Die Bedingungen, die für eine neue palladiumvermittelte oxidative Alkencyclisierung von Silylketenacetalen entwickelt wurden, finden wahrscheinlich weitere Anwendungen bei künftigen komplexen Totalsynthesen.

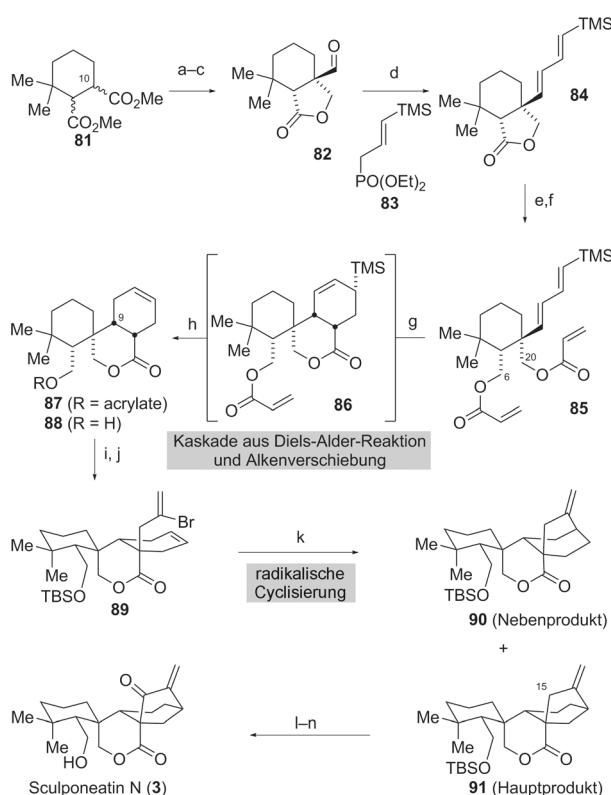
2.5. Sculponeatin N

Das aus den oberirdischen Pflanzenteilen der chinesischen mehrjährigen Staude *Isodon sculponeatus* von Sun et al. 2010 isolierte Sculponeatin N (**3**) wirkt mit IC₅₀-Werten von 0.21 bzw. 0.29 μ M zytotoxisch gegen die menschlichen Tumorzelllinien K562 und HepG2 (Abbildung 5).^[6] Die NMR-spektroskopisch bestimmte Struktur von **3** enthält ein kompaktes tetracyclisches Gerüst mit einem Spirolacton und einem Bicyclo[3.2.1]octansystem. Ohne Oxidationen in den Ringen A und C ist Sculponeatin N (**3**) vielleicht das am wenigsten oxidierte *Isodon*-Diterpen.

**Abbildung 5.** Darstellungen von Sculponeatin N (3).**2.5.1. Synthese durch die Arbeitsgruppe von Zhai (2014)**

Zhai et al. von der Lanzhou University berichteten Anfang 2014 (online veröffentlicht Ende 2013) über die erste Totalsynthese von Sculponeatin N (3).^[29] Der entscheidende Schritt ihrer Methode war die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion eines Silyl-substituierten Dien, die den C-Ring bildete und die Basis für eine radikalische Cyclisierung zum Bicyclo[3.2.1]octan-Grundgerüst darstellte.

Die Synthese durch Zhai et al. begann mit dem Diester **81** (Schema 12), der aus *trans*-Dimethylsuccinat in vier Stufen nach einer bekannten Methode leicht herzustellen ist.^[30]



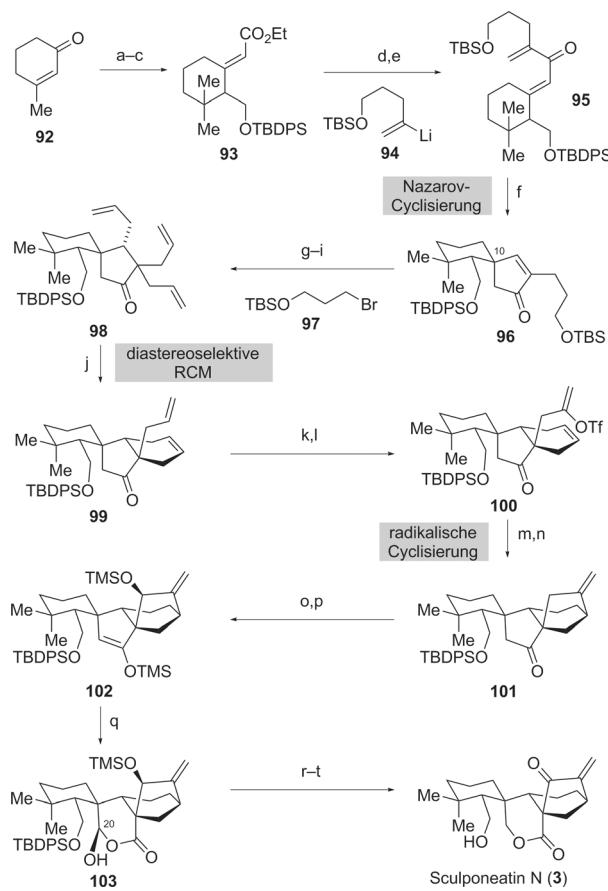
Durch Aldolreaktion mit Paraformaldehyd an C10 entstand eins der beiden quartären Chiralitätszentren, die die Synthese verlangte (72% Ausbeute). Die anschließende Reduktion und Lactonisierung des weniger gehinderten Esters führten nach Oxidation zu dem Aldehyd **82**. Danach lieferte eine Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinition mit dem bekannten Phosphat **83** das Dien **84**, dessen Reduktion mit $LiAlH_4$ und nachfolgende Diacylierung zu der Diels-Alder-Vorstufe **85** führte. Das Dien **85** wurde durch zweitägiges Erhitzen in Toluol bei $190^\circ C$ im geschlossenen Röhrchen mit 80% Ausbeute in ein Produktgemisch der Stereoisomere im Verhältnis 60:9:9:2 überführt. Die Analyse des Gemisches ergab das *endo*-Produkt **86** als Hauptbestandteil, wie durch NMR-Spektroskopie und Kristallstrukturanalyse bestätigt wurde. Die Umsetzung von **86** und seinen Isomeren mit wasserfreiem $TsOH$ lieferte das Alken **87** als einziges Isomer. Die säurevermittelte Protodesilylierung war der Beweis für eine Epimerisierung der C8-Epimere und lieferte das gewünschte *cis*-anellierte Ringsystem. Auf der Basis dieser Ergebnisse versuchte die Arbeitsgruppe, die Umsetzung von **85** über eine IMDA/Protodesilylierung/Methanolys-Eintopfsequenz durchzuführen, wodurch die tricyclische Zwischenverbindung **88** mit 80% Gesamtausbeute aufgebaut werden konnte. Bei dieser eindrucksvollen Reaktionssequenz wurde das Chiralitätszentrum C9 gebildet, und die geschickte Nutzung der Alkentransposition schuf die Grundlage für die entscheidende radikalische Cyclisierung, die als Nächstes untersucht wurde.

Nach Schützen der freien Hydroxygruppe in **88** führte eine stereoselektive Enolatalkylierung mit guter Ausbeute zu dem Vinylbromid **89**. Die Bildung der gewünschten Vinylradikalspezies gelang durch Verwendung von Triethylboran und Hexamethyldisilazan. Unter diesen Bedingungen wurde das gewünschte Bicyclo[3.2.1]octan **91** in 68% Ausbeute zusammen mit dem unerwünschten Bicyclo[2.2.2]octanisomeren **90** (27% Ausbeute) erhalten. Den Abschluss der Synthese bildeten die allylische Hydroxylierung an C15, gefolgt von der Oxidation zum Keton und der Abspaltung der TBS-Schutzgruppe, die Sculponeatin N (3) mit 80% Ausbeute über drei Stufen lieferten. Die von Zhai et al. beschriebene Synthese ist besonders bemerkenswert wegen ihres konvergenten Aufbaus und der geschickten Nutzung einer Alkentransposition als Voraussetzung für eine radikalische Cyclisierung, wodurch das gewünschte Grundgerüst von Sculponeatin N in nur wenigen Schritten zugänglich ist.

2.5.2. Synthese durch die Arbeitsgruppe von Thomson (2014)

Anfang 2014 berichtete unsere Arbeitsgruppe an der Northwestern University über die Totalsynthese^[31] von Sculponeatin N (3) mit einer Strategie, die auf unseren früheren Arbeiten im Zusammenhang mit Maoecrystal V (9) beruhte.^[12f,k] Von Bedeutung für unser Konzept war die Verwendung eines spirocyclischen Cyclopentanons als maskiertes Äquivalent des zentralen Lactons in **3**, das die Bildung des quartären Zentrums C10 durch eine Nazarov-Cyclisierung ermöglichte (Schema 13).

Zunächst synthetisierten wir aus 3-Methylcyclohexenon (**92**) in fünf Stufen das Dienon **95** als Vorstufe für die geplante



Schema 13. Reaktionsbedingungen: a) MeMgBr , CuI (5 Mol-%), LiCl (10 Mol-%); danach CH_2O , 88%; b) TBDPSCl , Im , 98%; c) $\text{TMSCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, LDA , 57% (87% brsm); d) $\text{Me}(\text{OMe})\text{NH}\cdot\text{HCl}$, $i\text{PrMgCl}$, 85%; e) 94, 95%; f) 1. AlCl_3 ; 2. TBSCl , Im , 80%; g) 97, $t\text{BuLi}$, (2-Thiophen) $\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}$, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, 78%; h) 1. 10% HF , Acetonitril; 2. Grieco-Reagens, Bu_3P ; danach H_2O_2 , 71%; i) 1. TMSOTf , NEt_3 ; 2. MeLi , Allyliodid, 57%; j) Grubbs-II (5 Mol-%), 91%; k) PdCl_2 (25 mol%), CuCl , O_2 ; l) KHMDS, Comins-Reagens, 48% über zwei Stufen; m) TBAF , THF, RT; n) Bu_3SnH , AIBN, Toluol, Rückfluss; Kieselgel, 77%; o) SeO_2 , $t\text{BuOOH}$; p) TMSOTf , NEt_3 ; q) O_3 , Py, Methanol, Chloroform, 49% über drei Stufen; r) LiBH_4 , 50°C, 47%; s) TBAF , 38%; t) MnO_2 , 95%. LDA = Lithiumdiisopropylamid; Py = Pyridin; HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriamid; TMSOTf = Trimethylsilyl-triflat; TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid; TBDS = *tert*-Butyldiphenylsilyl; Im = Imidazol; TMS = Trimethylsilyl; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl; KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid; Grieco-Reagens = 1-Nitro-2-selenocyanatobenzol; Comins-Reagens = *N*-(5-Chlor-2-pyridyl)-bis(trifluormethansulfonimid).

Nazarov-Spirocyclisierung. Die Umsetzung von 95 mit AlCl_3 führte glatt zur Bildung des gewünschten Kohlenstoffgerüsts, war aber leider begleitet von einer Abspaltung der TBS-Gruppe in unterschiedlichem Ausmaß. Durch Resilylierung des Gemisches konnte jedoch das Cyclopentenon 96 als einziges Stereoisomer mit 80% Ausbeute aus 95 erhalten werden. Unser ursprünglicher Syntheseplan erforderte eine Diels-Alder-Reaktion von 96 mit Butadien, aber diese Umwandlung war unter einer Reihe von Bedingungen, darunter hohem Druck, nicht durchführbar. Da diese Methode fehlgeschlagen war, wurde ein anderer Zugang gewählt, der zwar mehrere Stufen umfasst, aber die Möglichkeit einer diaste-

reoselektiven Ringschlussmetathese eröffnet. Hierzu wurde die Trisallylverbindung 98 aus dem Cyclopentenon 96 in wenigen einfachen Schritten hergestellt. Wir gingen davon aus, dass eine Ringschlussmetathese von 98 selektiv zum gewünschten *cis*-Hydrindan (d. h. 99) führen würde, da das zugehörige *trans*-Hydrindanisomeren (nicht gezeigt) stärker gespannt ist. Wie sich herausstellte, lieferte die Umsetzung von 98 mit 5 Mol-% Grubbs-II-Katalysator das gewünschte Produkt 99 als einziges Stereoisomer in 91 % Ausbeute.

Die selektive Wacker-Oxidation des verbliebenen terminalen Alkens führte glatt zum entsprechenden Methylketon, aus dem anschließend das Vinyl triflat 100 erhalten wurde, das durch reduktive Heck-Cyclisierung in das Bicyclo[3.2.1]octan 101 überführt werden sollte. Die Untersuchung von Reaktionsbedingungen für diese geplante reduktive Heck-Cyclisierung hatte nur eingeschränkten Erfolg. In einigen Fällen wurden zwar nützliche Verhältnisse von gewünschtem Produkt zu normalem Heck-Produkt erhalten, allerdings trat auch ein signifikanter Zerfall des Vinyltriflates zu dem entsprechenden terminalen Alkin auf. Schließlich wurde dieser Eliminierungsweg optimiert und ermöglichte so eine reduktive radikalische Cyclisierung des Alkins zu der gewünschten polycyclischen Verbindung 101, die in 77 % Ausbeute aus dem Triflat 100 erhalten wurde. Anders als Zhai et al. konnten wir keine Bildung des unerwünschten Bicyclo[2.2.2]octanisomers nachweisen.

An dieser Stelle wollten wir das gewünschte Lacton durch oxidative Fragmentierung des zentralen Cyclopentanonrings freisetzen. Dies gelang allerdings nicht mit direkten Methoden, und ein Weg über das zugehörige α -Hydroxyketon verlief unter nicht kontrollierbarer Ketolisomerisierung. Wir waren zunächst skeptisch in Bezug auf die Möglichkeit, das Cyclopentanon durch Ozonolyse eines Enolderivats zu spalten, weil wir eine konkurrierende Ozonolyse der *exo*-Methylengruppe befürchteten. Um die Reaktivität dieses exocyclischen Alkens abzuschwächen, führten wir zunächst eine allylische Oxidation von 101 mit SeO_2 zu einem Allylalkohol durch, der dann mit einem Überschuss TMSOTf glatt zu dem Enolsilan 102 umgesetzt wurde. Durch anschließende Ozonolyse konnte das Lactol 103 mit guter Ausbeute über drei Stufen aus 101 isoliert werden. Die Reduktion des relativ reaktionsträgen Acetals an C20 zum Lacton erfolgte mit LiBH_4 bei 50°C. Mit der nachfolgenden Abspaltung der beiden Silylschutzgruppen und der Oxidation des Allylalkohols war die Synthese von Sculponeatin N (3) beendet.

3. Schlussbemerkungen und Ausblick

Auch wenn alle drei bisher beschriebenen Synthesen von Maoecrystal V (9) intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen nutzen, sind die Vielfalt an Umwandlungen und die unterschiedlichen Konzepte an wichtigen Verbindungspunkten ein Beleg für die kreativen Möglichkeiten in der Naturstoffsynthese. Jede dieser Synthesen verlangte die Entwicklung kreativer Ideen, um die Schwierigkeiten zu überwinden, die mit komplexen Struktur des ineinander verflochtenen und sterisch anspruchsvollen Ringsystems von Maoecrystal V verbunden sind. Auf ähnliche Weise brachte das vereinheit-

lichte Konzept, mit dem die Reisman-Arbeitsgruppe Maoecrystal Z (**8**), Trichorabdal A (**79**) und Longikaurin E (**2**) aus einer gemeinsamen Zwischenverbindung zugänglich machte, die Entwicklung mehrerer neuer Umwandlungen mit sich. Ein Vergleich der Synthesen von Sculponeatin N (**3**) durch Zhai et al. und durch uns zeigt Ähnlichkeiten beim Aufbau des Bicyclo[3.2.1]octangerüsts, aber auch wichtige Unterschiede im Syntheseplan bei den Methoden, mit denen die Vorstufen der radikalischen Cyclisierung hergestellt wurden.

Künftige Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet werden zweifellos neue und effiziente Zugänge zu den hier beschriebenen Naturstoffen hervorbringen, sollten sich aber auch auf die Synthese der in jüngster Zeit isolierten und höchst ungewöhnlichen Verbindungen dieser Familie, beispielsweise Neolaxiflorin A (**4**) und Ternifolid A (**7**), richten. Wir hoffen, dass diese Synthesearbeiten unser Wissen in Bezug auf die Planung und Durchführung von Synthesen vertiefen und schließlich zu einem besseren Verständnis der biologischen Wirkung und des medizinischen Potenzials dieser Verbindungen führen.

Wir danken der American Cancer Society für einen Illinois Division Research Scholar Award (RSG-12-253-01-CDD) an R.J.T. und eine institutionelle Förderung (ACS-IRG 93-037-15) des Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center an der Northwestern University.

Eingegangen am 19. April 2014

Online veröffentlicht am 27. August 2014

Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] a) *Flora Reipublicae Popularis Sinicae Tomus*, Science Press, Beijing, **1977**, S. 428; b) *Flora Yunnanica Tomus*, Science Press, Beijing, **1977**, S. 758; c) *The Pharmacopoeia of People's Republic of China*, People's Health, Beijing, **1977**, S. 186; d) E. Fujita, M. Node, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Bd. 46 (Hrsg.: W. Herz, H. Grisebach, G. W. Kirby, C. Tamm), Springer, Wien, **1984**, S. 77–157; e) Y. Takeda, H. Otsuka, *Stud. Nat. Prod. Chem.* **1995**, *15*, 111.
- [2] Y. Itaka, M. Natsume, *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 1257–1261.
- [3] a) E. Fujita, T. Fujita, K. Fuji, N. Ito, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 3423–3441; b) T. Fujita, S. Takao, E. Fujita, *Chem. Commun.* **1973**, 434–435.
- [4] H.-D. Sun, S.-X. Huang, Q.-B. Han, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 673–698.
- [5] T. Fujita, Y. Takeda, T. Shingu, *Heterocycles* **1981**, *16*, 227.
- [6] X. Li, J.-X. Pu, Z.-Y. Weng, Y. Zhao, W.-L. Xiao, H.-D. Sun, *Chem. Biodiversity* **2010**, *7*, 2888–2896.
- [7] W.-G. Wang, X. Du, X.-N. Li, H.-Y. Wu, X. Liu, S.-Z. Shang, R. Zhan, C.-Q. Liang, L.-M. Kong, Y. Li, J.-X. Pu, H.-D. Sun, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 302–305.
- [8] I. Kubo, T. Matsumoto, Y. Asaka, T. Kubota, H. Naoki, P. Fludzinski, A. S. Kende, *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 1613–1616.
- [9] J. Zou, X. Du, G. Pang, Y.-M. Shi, W.-G. Wang, R. Zhan, L.-M. Kong, X.-N. Li, Y. Li, J.-X. Pu, H.-D. Sun, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3210–3213.
- [10] Q.-B. Han, S. Cheung, J. Tai, C.-F. Qiao, J.-Z. Song, T.-F. Tso, H.-D. Sun, H.-X. Xu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4727–4730.

- [11] S.-H. Li, J. Wang, X.-M. Niu, Y.-H. Shen, H.-J. Zhang, H.-D. Sun, M.-L. Li, Q.-E. Tian, Y. Lu, P. Cao, Q.-T. Zheng, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4327–4330.
- [12] Neuere Beiträge zur Untersuchung von Isodon-Diterpenen: a) J. Gong, G. Lin, C.-C. Li, Z. Yang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4770–4773; b) P. J. Krawczuk, N. Schoene, P. S. Baran, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4774–4776; c) F. Peng, M. Yu, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6586–6587; d) K. C. Nicolaou, L. Dong, L. Deng, A. C. Talbot, D. Y. K. Chen, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 70–72; e) V. Singh, P. Bhalerao, S. M. Mobin, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3337–3339; f) K. E. Lazarski, D. X. Hu, C. L. Stern, R. J. Thomson, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3010–3013; g) I. Baitinger, P. Mayer, D. Trauner, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5656–5659; h) Z. Gu, A. Zakarian, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1080–1082; i) F. Peng, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2104–2106; j) L. Dong, L. Deng, Y. H. Lim, G. Y. C. Leung, D. Y. K. Chen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5778–5781; k) K. E. Lazarski, B. Akpinar, R. J. Thomson, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 635–637; l) P. Carberry, D. R. Viernes, L. B. Choi, M. W. Fegley, J. D. Chisholm, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1734–1737.
- [13] Neuere Übersicht zu Synthesearbeiten bezüglich Maoecrystal V: T. K. Behera, S. N. Islam, V. Singh, *J. Chem. Sci.* **2013**, *125*, 1301–1314.
- [14] a) E. Fujita, M. Shibuya, S. Nakamura, Y. Okada, T. Fujita, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1974**, 165–177; b) M. Shibuya, E. Fujita, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1974**, 178–180.
- [15] a) M. J. Kenny, L. N. Mander, S. P. Sethi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3923–3926; b) M. J. Kenny, L. N. Mander, S. P. Sethi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3927–3937.
- [16] L. Lombardo, L. N. Mander, J. V. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6626.
- [17] a) L. N. Mander, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 573–612; b) L. N. Mander, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 49–69.
- [18] G. Adamson, L. N. Mander, *Aust. J. Chem.* **2003**, *56*, 805–809.
- [19] J. Gong, G. Lin, W. Sun, C.-C. Li, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16745–16746.
- [20] F. Peng, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18860–18867.
- [21] P. Lu, Z. Gu, A. Zakarian, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14552–14555.
- [22] A. Krief, G. Lorvelec, S. Jeanmart, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3871.
- [23] a) T. J. Burkay, M. Majewski, D. Griller, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2218–2219; b) J. M. Kanabus-Kaminska, J. A. Hawari, D. Griller, C. Chatgilialoglu, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5267–5268.
- [24] a) J. Y. Cha, J. T. S. Yeoman, S. E. Reisman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14964–14967; b) J. T. S. Yeoman, J. Y. Cha, V. W. Mak, S. E. Reisman, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4070–4088.
- [25] H. Tanimoto, T. Oritani, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3527–3536.
- [26] T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986–997.
- [27] J. T. S. Yeoman, V. W. Mak, S. E. Reisman, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11764–11767.
- [28] M. Node, M. Sai, K. Fuji, E. Fujita, T. Shingu, W. H. Watson, D. Grossie, *Chem. Lett.* **1982**, 2023–2026.
- [29] Z. Pan, C. Zheng, H. Wang, Y. Chen, Y. Li, B. Cheng, H. Zhai, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 216–219.
- [30] a) F. Kienzle, I. Mergelsberg, J. Stadlwieser, W. Arnold, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1133–1139; b) R. L. Snowden, S. M. Linde, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1587–1597.
- [31] B. J. Moritz, D. J. Mack, L. Tong, R. J. Thomson, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3032–3035; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2988–2991.