

–0.829 e Å⁻³. Datensammlung für **5**: Kristallgröße 0.76 × 0.58 × 0.42 mm, monoklin, Raumgruppe *P*₂₁/*c*, *a* = 9.1647(1), *b* = 22.9299(6), *c* = 9.3960(2) Å, β = 111.067(1)°, *V* = 1842.55(7) Å³, *Z* = 4, ρ_{ber.} = 1.076 × 10³ kg m⁻³, μ = 0.183 mm⁻¹, *F*(000) = 648, 3.6° ≤ 2θ ≤ 50.0°, –10 ≤ *h* ≤ 7, –27 ≤ *k* ≤ 26, –11 ≤ *l* ≤ 11, 11 114 gesammelte Daten, 3206 unabhängige Daten (*R*_{int} = 0.1493), 1833 Daten mit *I* > 2σ(*I*), 187 verfeinerte Parameter, GOF(*F*²) = 1.045, endgültige *R*-Werte (*R*₁ = Σ||*F*_o| – |*F*_c||/Σ|*F*_o|, *wR*₂ = [Σ*w*(*F*_o² – *F*_c²)²/Σ*w*(*F*_o²)²]^{1/2}): *R*₁ = 0.0903, *wR*₂ = 0.2057; max./min. Restelektronendichte 0.519/–0.445 e Å⁻³. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturdaten) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-158204 (**4**) und -158205 (**5**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

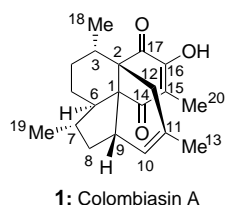
- [8] G. M. Sheldrick, Empirical Absorption Correction Program, Universität Göttingen, **1996**.
 [9] G. M. Sheldrick, Program for Crystal Structure Solution, Universität Göttingen, **1990**.
 [10] G. M. Sheldrick, Program for Crystal Structure Refinement, Universität Göttingen, **1997**.
 [11] A. L. Spek, PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, University of Utrecht, **2000**.
 [12] a) E. H. Licht, H. G. Alt, W. Milius, S. Abu-Orabi, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 560, 69–75; b) H. G. Alt, C. E. Denner, U. Thewalt, M. D. Rausch, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 356, C83–C85.
 [13] J. Müller, C. Hirsch, K. Qiao, K. Ha, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1996**, 622, 1441–1448.

Totalsynthese von Colombiasin A**

K. C. Nicolaou,* Georgios Vassilikogiannakis, Wolfgang Mägerlein und Remo Kranich

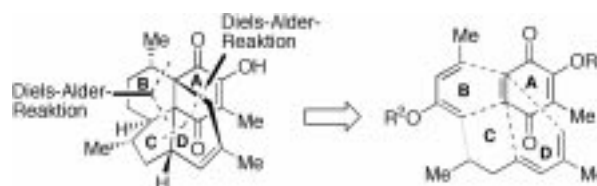
Das strukturell neuartige Diterpen Colombiasin A **1** wurde kürzlich aus einem biologisch aktiven Extrakt (antibiotische

Wirkung gegen *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv) der Gorgonen-Octokoralle (*Pseudopterogorgia elisabethae*) isoliert, die vor der Küste der Insel San Andres (Kolumbien) vorkommt.^[1] Die Struktur zeichnet sich durch ein tetracyclisches Kohlenstoffgerüst mit vier Methylgrup-



pen, zwei Carbonylgruppen, zwei Doppelbindungen und einer Hydroxygruppe aus. Ferner enthält diese beispiellose Molekülstruktur sechs stereogene Zentren, darunter zwei benachbarte quartäre Kohlenstoffatome. Trotz der eleganten spektroskopischen Untersuchungen, die zur Aufklärung der Struktur des Colombian-Gerüsts geführt haben, ist die absolute Konfiguration von Colombiasin A **1** immer noch unbekannt. Verstärkt werden die Diskussionen über diesen Naturstoff durch den Vorschlag, dass Elisabethin A (das ebenfalls in *Pseudopterogorgia elisabethae* gefunden wurde^[2]) die biogenetische Vorstufe von **1** darstellt.^[1] Hier stellen wir die Totalsynthese von Colombiasin A **1** nach einer Strategie vor, bei der auch das C7-Epimer sowie mehrere andere Analoga erhalten wurden.

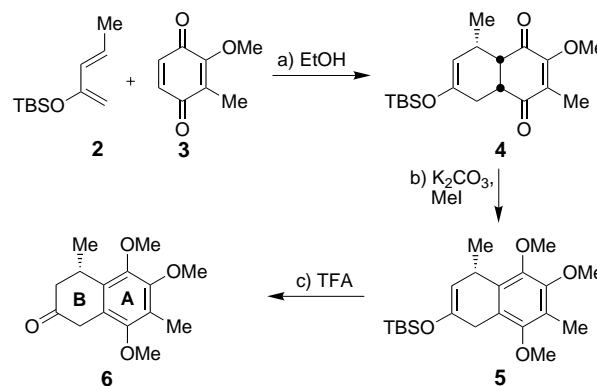
Eine kurze Retrosynthese von Colombiasin A **1** ist in Schema 1 dargestellt. Die Analyse der Zielstruktur legte das Chinon **A** als Grundbaustein nahe. Durch zwei Diels-Alder-Reaktionen, zunächst mit dem Dien **B** (intermolekular),



Schema 1. Retrosynthese von Colombiasin A **1**.

danach mit dem Dien **D** (intramolekular), war der vollständige Aufbau des Molekülgerüsts zu erwarten. Gemäß diesem Plan wäre bei der Synthese zwischen den beiden Cycloadditionen sowohl eine Verknüpfung der Molekülteile **B** und **D** als auch eine Reoxidation des A-Ringes zu einer neuen Chinoneinheit nach der Anknüpfung des B-Ringes erforderlich. Um die Anbindung des Segments **D** an das Segment **B** (Bindung C6–C7) zu vereinfachen, wurde vorübergehend eine funktionelle Gruppe (R²O) im Dien **B** eingebaut, wie in Schema 1 dargestellt. Wie unten beschrieben, waren bei der Ausführung dieser Strategie zwei Ansätze nötig, um zu **1** zu gelangen.

Die Herstellung des ersten Schlüsselintermediats, des Ketons **6**, begann mit der ersten der geplanten Diels-Alder-Reaktionen und ist in Schema 2 zusammengefasst. Dabei



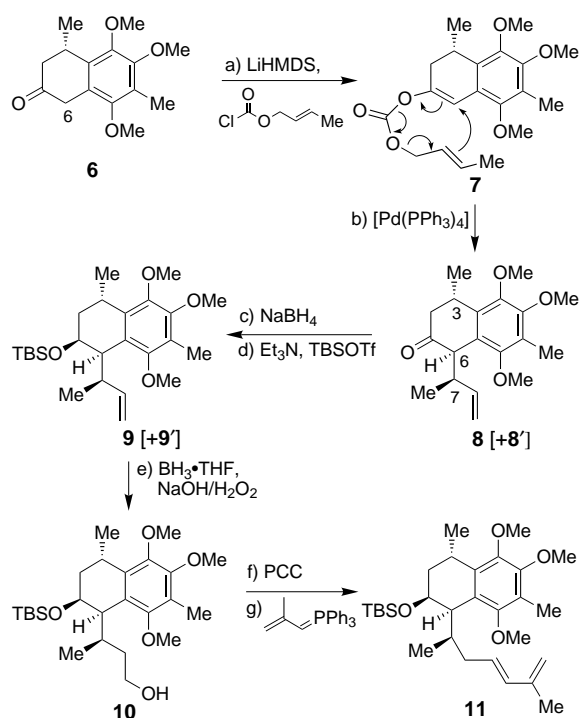
Schema 2. Aufbau des AB-Ringsystems **6**. a) EtOH, 25°C, 2 h, 83%; b) K₂CO₃ (5.0 Äquiv.), MeI (20 Äquiv.), Aceton, Rückfluss, 48 h, 83%; c) 2-proz. TFA in CH₂Cl₂, 25°C, 2 h, 91%. TFA = Trifluoressigsäure, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. G. Vassilikogiannakis, Dr. W. Mägerlein, Dr. R. Kranich
 Department of Chemistry and The Skaggs Institute for Chemical Biology
 The Scripps Research Institute
 10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
 Fax: (+1) 858-784-2469
 E-mail: kcn@scripps.edu
 und
 Department of Chemistry and Biochemistry
 University of California, San Diego
 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt durch die National Institutes of Health (USA) und das Skaggs Institute for Chemical Biology sowie Postdoktorandenstipendien der Bayer AG (für R.K. und W.M.) und großzügige Chemikalienspenden von Abbott, Amgen, ArrayBiopharma, Boehringer-Ingelheim, Glaxo, Hoffmann-La Roche, DuPont, Merck, Novartis, Pfizer und Schering Plough.

lieferte die Reaktion des Diens **2** mit dem Chinon **3**^[3] (erhalten durch *ortho*-Methylierung von 1,2,4-Trimethoxybenzol^[4] und nachfolgende oxidative Demethylierung^[5] mit AgO/HNO₃) in Ethanol bei Raumtemperatur das gewünschte *endo*-Cycloaddukt **4** als einziges Produkt in 83 % Ausbeute. Diese recht labile Verbindung wurde dann in Gegenwart eines Überschusses an K₂CO₃ und MeI in ihr aromatisches Derivat **5** überführt (83 % Ausbeute); anschließend wurde die TBS-Gruppe mit TFA entfernt, wobei man das gewünschte Keton **6** in 91 % Ausbeute erhielt.

Nach der Herstellung des bicyclischen AB-Systems **6** bestand die nächste Aufgabe in der Einführung der erforderlichen Seitenkette an C6 für die zweite geplante Cycloaddition. Nachdem dieses Ziel durch direkte Alkylierung nicht erreicht werden konnte, konzentrierten wir uns auf eine Reaktion, die einer sigmatropen Umlagerung äquivalent ist (siehe **7**, Schema 3), um so möglicherweise die erforderliche C-C-Bindung knüpfen zu können. Fraglich bei diesem Vorhaben war jedoch die relative Konfiguration der drei Stereozentren im erwarteten Produkt, obgleich die gewünschte Anordnung aufgrund von Molekülmodell-Betrachtungen begünstigt erschien. Schließlich wurde eine Palladium(0)-induzierte, intramolekulare Allylierung^[6] angewandt, um zum Ziel zu gelangen. Durch regioselektive Bildung des Enolats (LiHMDS) aus **6** und anschließendes Umsetzen mit Chlor-



Schema 3. Aufbau der Vorstufe **11** für die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion. a) LiHMDS (1.2 Äquiv.), THF, –78 °C, 1 h; dann Chlorameisensäurecrotylester (1.4 Äquiv.), 25 °C, 30 min, 94 %; b) [Pd(PPh₃)₄] (0.04 Äquiv.), THF, 25 °C, 15 min, 58 % (sowie 24 % des isomeren *E*-8,9-disubstituierten Olefins **8'**); c) NaBH₄ (3.0 Äquiv.), MeOH, 25 °C, 30 min, 96 %; d) Et₃N (2.0 Äquiv.), TBSOTf (1.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, –78 °C, 1 h, 95 %; e) BH₃·THF (3 Äquiv.), THF, 25 °C, 2 h; dann 3 M NaOH und 30-proz. H₂O₂, 25 °C, 1 h, 82 %; f) PCC (1.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, 25 °C, 1.5 h, 91 %; g) 2-Methyl-2-propenyltriphenylphosphoniumbromid (1.5 Äquiv.), *n*BuLi (1.5 Äquiv.), THF, 0 → 25 °C, 1 h; dann Aldehyd, 70 °C, 8 h, 70 % (sowie 23 % *Z*-Isomer). LiHMDS = Lithiumbis(trimethylsilyl)amid, Tf = Trifluormethansulfonyl, PCC = Pyridiniumchlorochromat.

ameisensäurecrotylester^[7] wurde das Carbonat **7** (siehe Tabelle 1) in 94 % Ausbeute erhalten. Beim Behandeln dieser Verbindung mit einer katalytischen Menge an [Pd(PPh₃)₄] in THF bei Raumtemperatur gelangte man zum terminalen Olefin **8** als Hauptprodukt (58 % Ausbeute) sowie dem isomeren *E*-8,9-disubstituierten Olefin (**8'**, 24 %, nicht gezeit).

Tabelle 1. Ausgewählte analytische und spektroskopische Daten der Verbindungen **7**, **16**, **18**, **23** und **24**.^[a]

7: viskoses, farbloses Öl; *R*_f = 0.51 (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1:3); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 2937, 1756, 1457, 1406, 1231, 1078, 966 cm^{–1}; ¹H-NMR: δ = 6.50 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 2.88 (ddd, *J* = 16.9, 7.3, 2.9 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.76 (dd, *J* = 6.6, 0.7 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C-NMR: δ = 152.9, 150.9, 150.8, 148.4, 146.2, 132.8, 130.1, 124.2, 123.3, 120.9, 108.1, 69.0, 61.3, 60.7, 60.0, 32.7, 27.6, 20.6, 17.8, 9.1; HR-MS: ber. für C₂₀H₂₆O₆Na [*M*+Na⁺]: 385.1621, gef.: 385.1612

16: viskoses, farbloses Öl; *R*_f = 0.47 (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1:6); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 2929, 1673, 1625, 1448, 1290, 1142, 1114 cm^{–1}; ¹H-NMR: δ = 5.66 (br.s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.15 (br.m, 1H), 2.37 (br.d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.99 (br.d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 1.90–2.00 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.55 (br.s, 3H), 1.35–1.47 (m, 2H), 1.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.28 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C-NMR: δ = 202.1, 198.7, 156.2, 129.7, 129.2, 125.2, 66.8, 59.7, 51.7, 43.8, 36.7, 36.6, 34.2, 34.1, 33.3, 30.7, 24.3, 22.8, 17.3, 15.7, 9.9; HR-MS: ber. für C₂₁H₂₈O₃ [*M*+H⁺]: 329.2111, gef.: 329.2103

18: viskoses, farbloses Öl; *R*_f = 0.50 (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1:2); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 2935, 1723, 1461, 1404, 1253, 1105, 1071, 1009, 880, 837, 777 cm^{–1}; ¹H-NMR: δ = 9.50 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (br.dd, *J* = 6.2, 3.3 Hz, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.60 (dd, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (s, 6H); ¹³C-NMR: δ = 204.7, 152.2, 150.5, 147.2, 133.6, 125.2, 123.5, 67.6, 60.4, 60.3, 59.9, 47.9, 42.1, 35.5, 29.1, 25.9, 23.4, 18.2, 13.6, 9.5, –4.5, –4.8; HR-MS: ber. für C₂₄H₄₀O₅SiNa [*M*+Na⁺]: 459.2537, gef.: 459.2554

23: viskoses, farbloses Öl; *R*_f = 0.60 (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1:1); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 3488, 2930, 1672, 1628, 1446, 1294, 1115 cm^{–1}; ¹H-NMR: δ = 5.67 (br.s, 1H), 3.98 (br.m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.10 (br.m, 1H), 2.38 (br.d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.95 (br.d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 1.93 (dd, *J* = 5.5, 2.6 Hz, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.74–1.83 (m, 2H), 1.65 (br.s, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.55 (br.s, 3H), 1.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C-NMR: δ = 202.3, 198.5, 155.7, 131.5, 129.4, 124.9, 67.2, 63.7, 59.7, 52.7, 51.4, 41.3, 38.2, 37.0, 34.7, 33.4, 28.7, 22.7, 22.4, 17.7, 10.3; HR-MS: ber. für C₂₁H₂₈O₄ [*M*+H⁺]: 345.2060, gef.: 345.2058

24: viskoses, farbloses Öl; *R*_f = 0.47 (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1:6); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 2925, 1675, 1629, 1453, 1268, 1139, 1108 cm^{–1}; ¹H-NMR: δ = 5.66 (br.s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.01 (br.m, 1H), 2.41 (br.d, *J* = 19.0 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.91 (br.d, *J* = 19.0 Hz, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.78–1.89 (m, 5H), 1.57 (br.s, 3H), 1.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.29–1.36 (m, 3H), 0.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C-NMR: δ = 203.1, 198.7, 155.1, 131.5, 129.5, 123.5, 63.5, 59.8, 51.6, 48.3, 39.6, 39.0, 36.6, 34.1, 33.6, 31.9, 31.1, 22.8, 22.2, 17.8, 10.4; HR-MS: ber. für C₂₁H₂₈O₃ [*M*+H⁺]: 329.2111, gef.: 329.2105

[a] ¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; ¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃. HR-MS-Methode: matrixunterstützte Laser-Desorption/Ionisation.

Obwohl beide Regioisomere (**8** und **8'**) als einzelne Diastereomere gebildet wurden, war eine Zuordnung der relativen Konfiguration auf dieser Stufe schwierig. Die Synthese wurde an dieser Stelle jedoch fortgesetzt, in der Hoffnung, eine vollständige Strukturaufklärung nach konformativer Fixierung des Molekülgerüsts durch die beabsichtigte zweite Cycloaddition zu erreichen. Zu diesem Zweck wurde das nicht zu trennende Gemisch aus **8** und **8'**

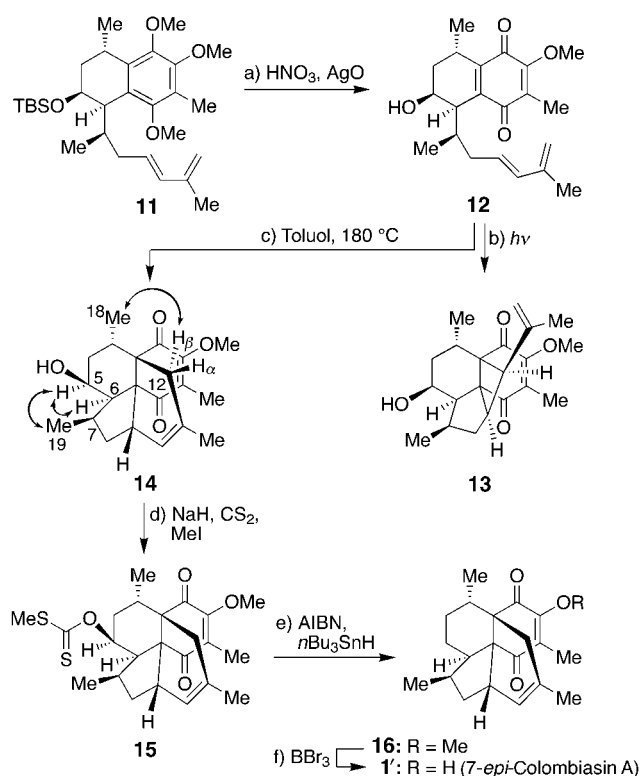
stereoselektiv mit NaBH_4 reduziert und die erhaltenen β -Alkohole als TBS-Derivate (**9** und **9'**) geschützt. Dieses Gemisch wurde anschließend hydroboriert und oxidiert, wobei ein Gemisch zweier Hydroxyverbindungen erhalten wurde, aus dem der reine primäre Alkohol **10** durch Flashchromatographie abgetrennt werden konnte. Das Dien **11** wurde schließlich durch PCC-Oxidation von **10** und Wittig-Reaktion des so erhaltenen Aldehyds mit dem Ylid hergestellt, das aus 2-Methyl-2-propenyltriphenylphosphoniumbromid mit $n\text{BuLi}$ erhalten wurde. Das Dien **11** entstand als Hauptprodukt, neben geringeren Mengen des *Z*-Stereoisomers (*E*:*Z* ca. 3:1, 93 % Gesamtausbeute). Wie sich herausstellte, blieb diese geringe Stereoselektion bei dieser Reaktion ohne Konsequenz, da beide geometrischen Isomere (das *Z*-Isomer wurde unter den Reaktionsbedingungen in das *E*-Isomer umgewandelt) zu demselben [4+2]-Cycloaddukt führten (siehe unten).

Mit der Synthese des Diens **11** war nun der Weg für die Freisetzung der Chinoneinheit geebnet, um den Aufbau des fehlenden Teils des Molekülgerüsts anzugehen. Wie in Schema 4 gezeigt, entstand aus **11** beim Behandeln mit AgO/HNO_3 in Dioxan^[5] bei Raumtemperatur das Chinon **12** in nur 27 % Ausbeute, während der Rest des Ausgangsmaterials in unzählige, nicht identifizierte Nebenprodukte überführt wurde. Trotz der geringen Ausbeute bei diesem Schritt entschlossen wir uns, in der Synthese weiter vorzuge-

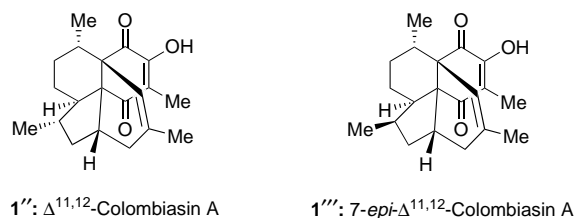
hen, in der Hoffnung, dann zumindest die noch offenen stereochemischen Aspekte unserer Intermediate klären zu können. Interessanterweise führte unser erster Ansatz, die intramolekulare Cycloaddition in **12** thermisch zu induzieren (Toluol, 120 °C, Druckrohr, gewöhnliches Raumlicht), ausschließlich zur Bildung des [2+2]-Cycloaddukts **13** in 80 % Ausbeute. Beim Versuch zur Bestätigung des vermuteten photochemisch induzierten [2+2]-Cycloadditionsprozesses bestrahlten wir **12** in Benzol bei Raumtemperatur gezielt mit sichtbarem Licht und beobachteten in der Tat seine rasche (15 min) und saubere Umsetzung zu **13** (91 % Ausbeute). Erfreulicherweise wurde beim Erhitzen von **12** in Toluol bei 180 °C (Druckrohr) im Dunkeln das gewünschte [4+2]-Cycloaddukt **14** in 89 % Ausbeute erhalten (*endo:exo* ca. 9:1).

Durch die Analyse der NMR-Spektren des Hauptisomers (*endo*) **14** und den Vergleich mit denen von **1**^[1] ließen sich die stereochemischen Beziehungen aufklären. Besonders aussagekräftig für die gezeigte C7-*epi*-Konfiguration in **14** waren die beobachteten NOEs für Me18/H12 β , H5/H6 und H5/Me19 (siehe Pfeile in Struktur **14**, Schema 4). Nach dem Aufbau des komplexen Intermediats **14** entschieden wir uns trotz der inkorrekten Konfiguration an C7, die verbleibende kurze Sequenz zum 7-*epi*-Colombiasin A **1'** zu vervollständigen. Zum einen beabsichtigten wir damit, den Grundstein für die spätere Umsetzung des korrekten Intermediats zu legen, und zum anderen sollte **1'** für eine biologische Evaluierung zur Verfügung gestellt werden.

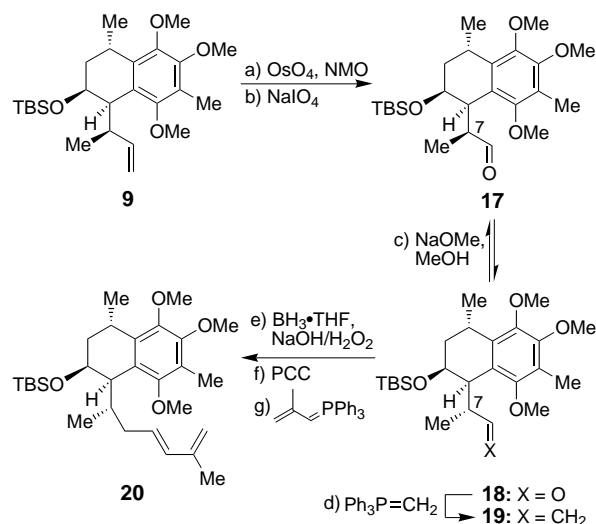
Die beiden verbleibenden Schritte zu **1'** bestanden in der Desoxygenierung an C5 und der Entschützung der Hydroxygruppe an C16. Ersteres wurde durch Umsetzung von **14** zum Xanthogenat **15**^[8] (NaH , CS_2 , MeI, 85 % Ausbeute) und nachfolgende Behandlung mit $n\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{AIBN}$ ^[9] (Toluol, 110 °C, 88 % Ausbeute) bewerkstelligt, während das zweite Ziel durch Demethylierung der resultierenden Verbindung **16** (siehe Tabelle 1) mit BBr_3 (CH_2Cl_2 , -78 °C, 40 % Ausbeute) erreicht wurde. Ein zweites Produkt (20 % Ausbeute) der letzteren Reaktion wurde als Isomer von **1'**, in dem die Doppelbindung von der C10-C11- zur benachbarten C11-C12-Position verschoben war, identifiziert (Verbindung **1'''**). Die chromatographischen und spektroskopischen Daten sowohl für **1'** als auch für **1'''** waren im Einklang mit ihren zugeordneten Strukturen, unterschieden sich jedoch von denen von Colombiasin A **1**.



Schema 4. Oxidation des aromatischen Diens **11** und Synthese von 7-*epi*-Colombiasin A **1'**. a) Dioxan/6M HNO_3 (10:1), 25 °C, 2 h; dann AgO (5.0 Äquiv.), 25 °C, 1 h, 27%; b) sichtbares Licht, Benzol, 25 °C, 15 min, 91%; c) Toluol (Druckrohr), Lichtausschluss, 180 °C, 5 h, 89%; d) NaH (5.0 Äquiv.), $\text{THF}/\text{CS}_2/\text{MeI}$ (4:1:1), 50 °C, 5 h, 85%; e) AIBN (kat.), $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ (5.0 Äquiv.), Toluol, sorgfältige Desoxygenierung, 110 °C, 30 min, 88%; f) BBr_3 , (10 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -78 °C, 20 min, 40% (sowie 20% **1'''**). ACBN = Azobisisobutyronitril.



Um zum ursprünglichen Ziel, der Synthese von Colombiasin A **1**, zu gelangen, wandten wir uns erneut dem terminalen Olefin **9** zu, dessen Stereozentrum an C7 nun vor der weiteren Umsetzung invertiert werden musste (siehe Schema 5). Dies wurde durch die Epimerisierung des entsprechenden Aldehyds **17** (erhalten durch oxidative Spaltung)^[10] zum erwünschten C7-Epimer **18** (NaOMe/MeOH , **17**:**18** ca. 2:1, chromato-

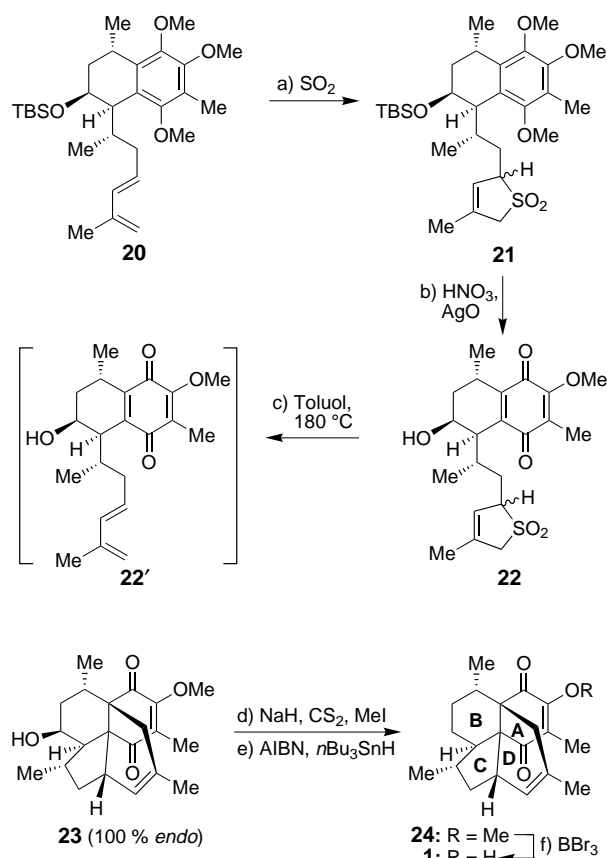


Schema 5. Epimerisierung an C7 und Synthese des aromatischen Diens **20**. a) OsO₄ (0.05 Äquiv.), NMO (2.0 Äquiv.), Aceton/H₂O (10:1), 25 °C, 5 h, 89%; b) NaIO₄ auf Kieselgel, CH₂Cl₂, 25 °C, 30 min, 82%; c) NaOMe (4 Äquiv.), MeOH/THF (2:1), 25 °C, 12 h, 30% **18** und 67% **17**; d) Methyltriphenylphosphoniumbromid (1.5 Äquiv.), KOtBu (1.4 Äquiv.), THF, 25 °C, 1 h; dann **18**, 25 °C, 30 min, 97%; e) BH₃·THF (3 Äquiv.), THF, 25 °C, 1 h; dann 3 M NaOH und 30-proz. H₂O₂, 25 °C, 1 h, 87%; f) PCC (1.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, 25 °C, 1 h; 95%; g) 2-Methyl-2-propenyltriphenylphosphoniumbromid (1.5 Äquiv.), *n*BuLi (1.5 Äquiv.), THF, 0 → 25 °C, 1 h; dann Aldehyd, 70 °C, 8 h, 70% (sowie 19% *Z*-Isomer). NMO = 4-Methylmorpholin-*N*-oxid.

graphische Trennung und Recycling, 97% Gesamtausbeute für jeden Zyklus, siehe Tabelle 1) und Reolefinierung der letzteren Verbindung (Ph₃P=CH₂, 97%) erreicht. Das so erhaltene terminale Olefin **19** wurde danach durch die dreistufige Reaktionsfolge, die zuvor für die C7-Epimeren-Reihe entwickelt worden war, in das gewünschte Diensystem **20** überführt (Schema 5).

Die Oxidation der aromatischen Einheit des Diens **20** stellte sich als noch größere Herausforderung als die seines Epimers **11** dar und führte unter den gleichen Bedingungen (AgO/HNO₃) nur zu Spuren des gewünschten Chinons.^[5] Die Vermutung, dass das Diensystem die Oxidation des aromatischen Kerns beeinträchtigt, veranlasste uns, es mit einem Äquivalent SO₂ als cyclisches Sulfon zu maskieren (Schema 6).^[11] Dabei ergab die Reaktion von **20** in flüssigem SO₂ im Druckrohr bei Raumtemperatur das Sulfon **21** in 97% Ausbeute (ca. 1.2:1-Mischung der Diastereomere). Erfreulicherweise verlief die AgO/HNO₃-Oxidation dieses Sulfons reibungslos und lieferte das gelbe Chinon **22** in 85% Ausbeute. Anschließendes Erhitzen einer Toluollösung von **22** auf 180 °C (im Dunkeln, Druckrohr) führte zu einem einzigen (*endo*)-Cycloaddukt **23** (siehe Tabelle 1) in 89% Ausbeute, offensichtlich durch eine Sequenz aus einer cheletropen SO₂-Abspaltung und einer [4+2]-Cycloaddition, vermutlich über das kurzlebige Dien-Chinon-Intermediat **22'** (Schema 6).

Erwähnenswerte Aspekte dieser Kaskadenreaktion sind nicht nur die hohe Ausbeute der Arenoxidation zum entsprechenden Chinon (**21** → **22**), sondern auch die stereoselektive Bildung (ein einziges Isomer) des Molekülgerüsts von Colombiasin A (**22** → **23**). Schließlich wurde das C5-Sauerstoffatom durch das zuvor angewandte Verfahren der Xan-



Schema 6. Abschluss der Synthese von Colombiasin A **1**. a) SO₂, Druckrohr, 25 °C, 30 min, 97%; b) Dioxan/6 M HNO₃ (10:1), 25 °C, 2 h; dann AgO (6.0 Äquiv.), 25 °C, 1 h, 85%; c) Toluol (Druckrohr), 180 °C, 20 min, 89%; d) NaH (5.0 Äquiv.), THF/CS₂/MeI (4:1:1), 50 °C, 3 h, 91%; e) AIBN (kat.), *n*Bu₃SnH (5.0 Äquiv.), Toluol, sorgfältige Desoxygenierung, 110 °C, 30 min, 88%; f) BBr₃ (10 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78 °C, 30 min, 30% (sowie 20% **1'**).

thogenat-Bildung mit anschließender reduktiver Spaltung der C-O-Bindung entfernt, und man gelangte zum *O*-Methylcolombiasin **24** (siehe Tabelle 1), aus dem Colombiasin A **1** durch Umsetzung mit BBr₃ (30%) erhalten wurde, wie oben für 7-*epi*-Colombiasin A **1'** beschrieben. Im abschließenden Entschüttungsschritt wurde wiederum gleichzeitig das Δ^{11,12}-Isomer von Colombiasin A gebildet (**1'**, 20%). Es stellte sich heraus, dass synthetisches **1** gemäß den üblichen Kriterien (DC, IR, ¹H- und ¹³C-NMR, MS) identisch mit einer authentischen Probe^[12] war, abgesehen von der Tatsache, dass es keine optische Rotation zeigte, da es in racemischer Form synthetisiert wurde.

Um mit der Klärung der absoluten Konfiguration und der asymmetrischen Synthese von Colombiasin A **1** zu beginnen, wurde die erste Diels-Alder-Reaktion (**2** + **3** → **4**, Schema 2) in Gegenwart eines chiralen Katalysators ([(*S*)-BINOL-TiCl₂],^[13] Toluol, -60 → -10 °C) durchgeführt. Das so erhaltene Produkt **4** wurde dann gemäß Schema 2 weiter zum Keton **6** umgesetzt. Die HPLC-Analyse letzterer Verbindung (*t*_{Ret} = 6.1 und 6.7 min für die beiden Enantiomere, 0 → 50% *i*PrOH in Hexan über 35 min, 1.5 mL min⁻¹, chirale Säule CHIRALCEL, OD-H) ergab einen Enantiomerenüberschuss von 94% ([α]_D²³ = -140°, *c* = 9.5 mg mL⁻¹, CHCl₃). Ange-

sichts dieser ermutigenden asymmetrischen Induktion (mit dem enantiomeren Katalysator lässt sich in analoger Weise das zu **6** enantiomere Keton herstellen) steht der asymmetrischen Synthese von Colombiasin A **1** und der Aufklärung seiner absoluten Konfiguration nichts mehr im Weg.^[14] Ferner ist zu erwarten, dass mit der hier beschriebenen Chemie biologisch-chemische Untersuchungen dieser neuen Verbindungsklasse erleichtert werden.

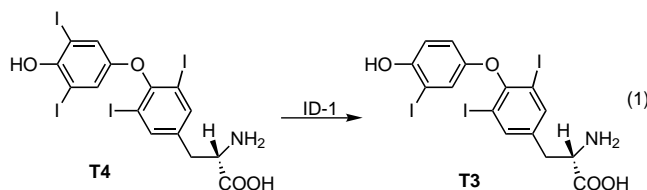
Eingegangen am 9. April 2001 [Z16923]

- [1] A. D. Rodríguez, C. Ramírez, *Org. Lett.* **2000**, 2, 507–510.
 [2] A. D. Rodríguez, E. González, S. D. Huang, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7083–7091.
 [3] a) R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4223–4251; b) S. M. Bloom, *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 278–280.
 [4] M. C. Carreño, J. L. García Ruano, M. A. Toledo, A. Urbano, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 913–921.
 [5] a) J. L. Luly, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2745–2752; b) C. D. Snyder, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 227–231.
 [6] a) J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1793–1796; b) J. Tsuji, Y. Ohashi, I. Minami, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2397–2398; c) L. A. Paquette, F. Gallou, Z. Zhao, D. G. Young, J. Liu, J. Yang, D. Friedrich, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9610–9620.
 [7] M. L. Falck-Pedersen, T. Benneche, K. Undheim, *Acta Chem. Scand.* **1993**, 47, 63–67.
 [8] J. D. Roberts, S. W. Sauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3925–3929.
 [9] a) D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1574–1585; b) D. H. R. Barton, D. Crich, A. Lobberding, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1986**, 42, 2329–2338; c) für eine Übersicht siehe: D. Crich, L. Quintero, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1413–1432.
 [10] Y.-L. Zhong, T. K. M. Shing, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2622–2624.
 [11] S. Yamada, T. Suzuki, H. Takayama, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3483–3488.
 [12] Wir danken Professor A. D. Rodríguez von der Universität von Puerto Rico für eine authentische Probe und für Spektren von Colombiasin A **1**.
 [13] a) K. Mikami, M. Terada, Y. Motoyama, T. Nakai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 643–646; b) K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2812–2820; c) J. D. White, Y. Choi, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2373–2376.
 [14] Auf der Grundlage der Chiralität des für die asymmetrische Induktion bei **4** verwendeten Katalysators^[13] und der optischen Rotation ($[\alpha]_D^{25} = -61^\circ$, $c = 1 \text{ mg mL}^{-1}$, CHCl_3) des aus diesem Intermediat erhaltenen Colombiasin A **1** haben wir die absolute Konfiguration von **1** wie gezeigt zugeordnet. Untersuchungen zur Bestätigung dieser Zuordnung werden zurzeit durchgeführt.

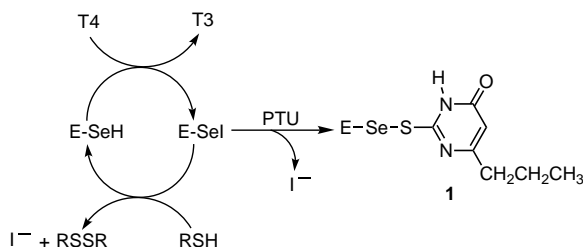
Reaktionen von Organoselenenylididen mit Thiouracil-Thyreostatika: eine enzyminimetische Modelluntersuchung an Iodthyronin-Deiodinase-Inhibitoren**

Wolf-Walther du Mont,* Govindasamy Muges, Cathleen Wismach und Peter G. Jones

Die Typ-I-Iodthyronin-Deiodinase (ID-1), ein Enzym, das Selenocystein im aktiven Zentrum enthält, ist hauptsächlich verantwortlich für die Monodeiodierung des Prohormons Thyroxin **T4** zum biologisch aktiven Schilddrüsenhormon 3,5,3'-Triiodthyronin **T3** [Gl. (1)].^[1] ID-1 ist ein integrales



Membranprotein, das überwiegend in Leber, Niere und Schilddrüse auftritt. Die durch ID-1 katalysierte 5'-Deiodierung ist eine Pingpong-Bisubstrat-Reaktion, in der die Selenolgruppe des Enzyms (E-SeH) zunächst mit Thyroxin **T4** unter Freisetzung des deiodierten Iodthyronins **T3** intermediär ein Enzym-Selenenylid (E-SeI) bildet, das dann offenbar mit einem bislang noch nicht identifizierten cytoplasmatischen Thiol-Cofaktor (möglicherweise Glutathion, GSH) reagiert, wobei Iodid freigesetzt und die Selenolgruppe im aktiven Zentrum regeneriert wird (Schema 1).^[2]



Schema 1. Vorgeschlagener Mechanismus der Deiodierung von Thyroxin **T4** durch ID-1 und der Inhibition von ID-1 durch PTU.

Es wurde vorgeschlagen, dass das von Thioharnstoff abgeleitete Thyreostatikum 6-*n*-Propyl-2-thiouracil (PTU) das Enzym dadurch blockiert, dass es mit dem intermediären Selenenylid ein stabiles Selenenylsulfid bildet.^[2] Das Selenenylsulfid **1** wird als Sackgasse („dead-end product“)

[*] Prof. Dr. W.-W. du Mont, Dr. G. Muges, Dipl.-Chem. C. Wismach, Prof. Dr. P. G. Jones
 Institut für Anorganische und Analytische Chemie
 Technische Universität Braunschweig
 Postfach 3329, 38023 Braunschweig (Deutschland)
 Fax: (+49) 531-391-5387
 E-mail: w.du-mont@tu-bs.de

[**] Diese Arbeit wurde durch ein Forschungsstipendium der Alexander-von-Humboldt-Stiftung an G.M. gefördert.