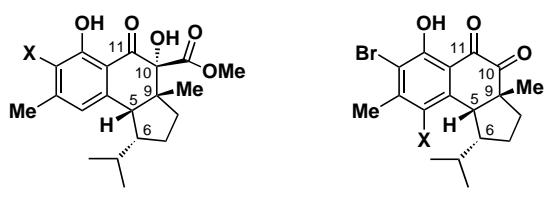


**Totalsynthese der Hamigerane – Teil 1:
Entwicklung einer Synthesemethode für den
Aufbau benzanellierter polycyclischer Systeme
durch intramolekulares Abfangen von
photochemisch erzeugten Hydroxy-*o*-
chinodimethanen und Synthese von
Schlüsselintermediaten****

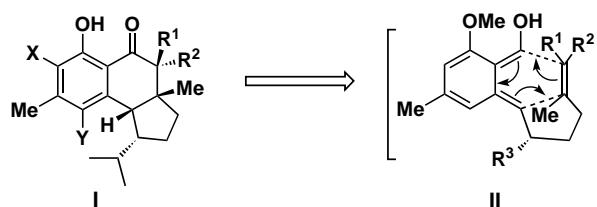
K. C. Nicolaou,* David Gray und Jinsung Tae

Vor kurzem wurde über die Strukturen einer Reihe von Verbindungen berichtet,^[1] die aus dem Schwamm *Hamigera tarangaensis* BERGQUIST & FROMONT (Familie Anchinoidae, syn. Phorbasidae) isoliert wurden, der bei den Hen and Chicken Islands vor der Küste von Neuseeland vorkommt. Diese Naturstoffe werden Hamigerane genannt (z. B. **1–4**) und enthalten ein einzigartiges Kohlenstoffgerüst, in dem ein substituierter aromatischer Kern mit einem bicyclischen [4.3.0]-System verbunden ist, das drei oder vier Stereo-



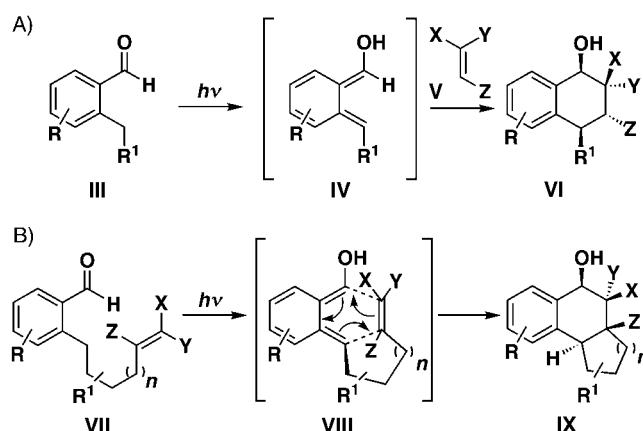
zentren sowie einen Isopropyl-Substituenten aufweist. Die biologischen Eigenschaften dieser Verbindungen reichen von mäßiger Cytotoxizität (z. B. 4-Bromhamigeran B **4**) gegenüber P-388-Leukämiezellen bis hin zu starker antiviraler Aktivität (Hamigeran B **3**) gegen Herpes- und Polioviren.

Trotz ihrer vergleichsweise geringen Größe stellen die Hamigerane eine Herausforderung dar und bieten eine Gelegenheit für die Entwicklung neuer Synthesemethoden sowie für chemisch-biologische Studien. Bei der Planung möglicher Synthesewege zu diesen Verbindungen fassten wir eine Strategie ins Auge, bei der eine Hydroxy-*o*-chinodimethan-Spezies **II**, die photochemisch aus einem substituierten Benzaldehyd erzeugt wird, intramolekular unter Bildung des tricyclischen Gerüsts **I** abgefangen wird (Schema 1). Bis auf



Schema 1. Geplante Hydroxy-*o*-chinodimethan-Route zu den Hamigeranen.

wenige beachtenswerte Ausnahmen^[2, 3] gibt es nur vereinzelte Beispiele für die mögliche Anwendung dieser Reaktion in der Totalsynthese,^[4] obwohl Yang et al.^[5] bereits vor 40 Jahren Arbeiten zur photochemischen Enolisierung von Benzophenon beschrieben. Die wenigen Berichte über diese Reaktion befassen sich typischerweise mit mechanistischen Studien und sehr einfachen Substraten und/oder recht speziellen Bedingungen.^[6] Um eine rationale und allgemeine Methode zur Synthese benzanellierter Systeme, wie sie in den Hamigeranen vorliegen, zu entwickeln, führten wir eine systematische Untersuchung dieses Prozesses durch. In dieser und der folgenden Zuschrift^[7] beschreiben wir die Ergebnisse dieser Arbeiten (Schema 2) sowie die Anwendung auf die Totalsynthese der Hamigerane **1–4** und deren Analoga.



Schema 2. Allgemeine Strategie zur Synthese benzanellierter Systeme ausgehend von substituierten Benzaldehyden über photochemische Erzeugung und Abfangen von Hydroxy-*o*-chinodimethanen. A) Intermolekulare Variante. B) Intramolekulare Variante.

Da das Ziel darin bestand, die entwickelte Methode allgemein auf den Aufbau komplexer Moleküle anzuwenden, bezogen wir eine breite Palette unterschiedlich funktionalisierter Substrate in unsere Untersuchungen zur geplanten, auf der Photoenolisierung beruhenden Reaktion ein (Schema 2). Dabei stellten wir fest, dass eine große Anzahl an Dienophilen, einschließlich Vinylketonen,^[8] Acrylsäureestern,^[9] Acrylnitrilen und Acroleinen,^[4b] mit dem elektronenreichen Benzaldehydderivat **7** reagiert (Tabelle 1, Nr. 4–8) und zu einer Reihe von benzanellierten Systemen in generell guten Ausbeuten führt. Eine erste Untersuchung der allgemeinen Anwendbarkeit der intermolekularen Diels-Alder-Reaktion der photochemisch erzeugten Hydroxy-*o*-chinodimethane

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, D. Gray, Dr. J. Tae

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)
E-mail: kcn@scripps.edu

[**] Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt durch die National Institutes of Health (USA) und The Skaggs Institute for Chemical Biology sowie durch die Firmen Abbott, Amgen, ArrayBiopharma, Boehringer-Ingelheim, Glaxo, Hoffmann-La Roche, DuPont, Merck, Pfizer und Schering Plough.

Tabelle 1. Synthese benzanellierter Systeme über intermolekulares Abfangen von Hydroxy-*o*-chinodimethanen (siehe Schema 1 A).^[a]

Nr.	Aldehyd	Dienophil	Produkt	t [h]	Ausb. [%]
1	5	6	9	12	55
2	6	6	10	8	72
3	6	7	11	8	71
4	7	8	12	2	83
5	7	6	13	4	82
6	7	9	14	2	89
7	7	10	15	2	75
8	7	11	16	4	84
9	8	6	17	2	88

[a] Der *O*-Alkylbenzaldehyd (1 mmol) und das Olefin (5–20 Äquiv.) wurden in einem Pyrexkolben in entgastem Toluol (0.025 M) gelöst und bei Raumtemperatur mit einer 450-W-Hanovia-Lampe (Entfernung 10 cm) bestrahlt. Die Produkte wurden als trennbare Isomerengemische in den folgenden Verhältnissen erhalten (geordnet nach Tabelleneinträgen): 1. ca. 4:1, 2. ca. 4:1, 3. ca. 8:1, 4. ca. 3:1, 5. ca. 8:4:1, 6. ca. 6:1, 7. ca. 7:1, 8. ca. 9:3:1, 9. ca. 6:1. Das gezeigte Produkt ist das Hauptisomer (die Konfiguration wurde durch NMR-Spektroskopie bestimmt).

(siehe Schema 2 A) verlief recht viel versprechend, bis auf die inakzeptable Tatsache, dass einige der eingesetzten Dienophile zu photochemisch induzierter Polymerisation neigten. Bei der Optimierung der Reaktionsbedingungen fanden wir, dass diese Umsetzungen bei Einsatz des polymerisierbaren Dienophils im Überschuss, Reaktion in verdünnter Toluollösung und Verwendung gewöhnlicher Pyrexgefäß (statt Quarzglas) recht effizient und praktikabel durchgeführt werden konnten (siehe Tabelle 1).

Ging man von der Stammverbindung 2-Methylbenzaldehyd 5 (Tabelle 1, Nr. 1) zu höher substituierten Substraten über,

konnte man eine deutliche Steigerung der Effizienz der Reaktion beobachten (Nr. 2–9). Interessanterweise stellten sich nicht nur die elektronenreichereren Benzaldehyde (Nr. 2–8) als exzellente Substrate in diesen Reaktionen heraus, sondern auch der kommerziell erhältliche 3-Fluor-2-methylbenzaldehyd 8, der unter den photolytischen Bedingungen mit Methylvinylketon in hoher Ausbeute zum entsprechenden bicyclischen Fluorid 17 reagierte (Nr. 9).

Eine beträchtliche Erweiterung dieser Methode wäre angesichts der vielen möglichen Anwendungen die intramolekulare Variante. Hierzu wurde ein schneller Zugang zu einer Reihe *ortho*-alkylsubstituierter Benzaldehyde entwickelt, wobei die Substrate 18–24 erhalten wurden (Tabelle 2).

Tabelle 2. Synthese benzanellierter Tricyclen über intramolekulares Abfangen von Hydroxy-*o*-chinodimethanen (siehe Schema 1 B).^[a]

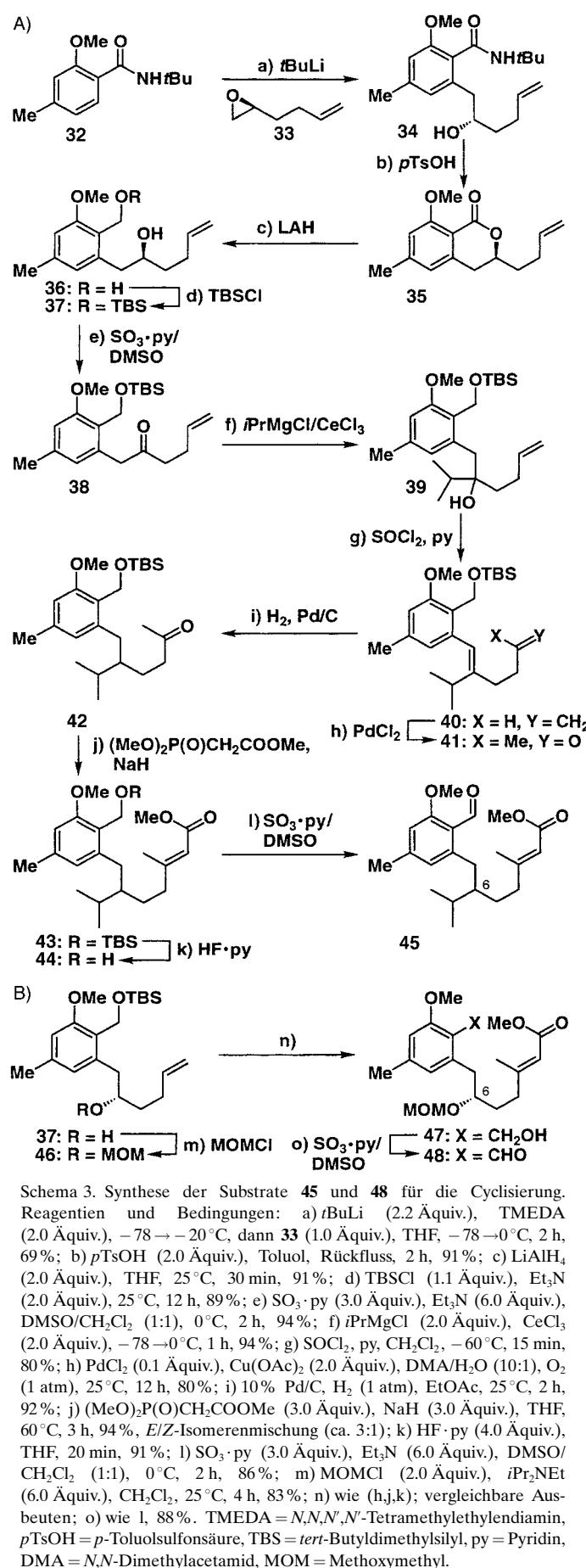
Nr.	Aldehyd	Produkt	t [min]	Ausb. [%]
1	18	25	45	95
2	19	26	90	83
3	20	27	45	95
4	21	28	20	90
5	22	29	20	90 ^[b]
6	23	30	20	88 ^[c]
7	24	31	60	75

[a] Die *O*-Alkylbenzaldehyde (0.5–1 mmol) wurden in entgastem Toluol oder Benzol (0.02 M) in einem Pyrexkolben gelöst und bei Raumtemperatur mit einer 450-W-Hanovia-Lampe (Entfernung 5 cm) bestrahlt. Die Produkte wurden als trennbare Isomerengemische erhalten, entsprechend den *E*:*Z*-Verhältnissen der eingesetzten Olefine. Die aufgeführten Edukte und Produkte sind die Hauptisomere (die Konfiguration wurde durch NMR-Spektroskopie bestimmt). [b] Eingesetztes Olefin: *E*:*Z* > 20:1; Produkt: C10-Epimere > 20:1. [c] Eingesetztes Olefin: *Z*:*E* > 20:1; Produkt: C10-Epimere ca. 3:1.

Bestrahlte man diese Aldehyde mit ultraviolettem Licht (450-W-Hanovia-Lampe, Pyrexfilter) bei Raumtemperatur, trat in allen Fällen eine bemerkenswert schnelle, stereoselektive und in hoher Ausbeute verlaufende Ringschlussreaktion ein, die die Tricyclen **25–31** lieferte. Diese Beispiele zeigen, dass sowohl bicyclische [4.4.0]- (Nr. 1–3) als auch [4.3.0]-Systeme (Nr. 4–7) an den aromatischen Kern anelliert werden können und dass die neu erzeugte Anellierung im Cyclisierungsprodukt *trans*-Konfiguration aufweist. Ferner sind die drei benachbarten Substituenten an C9, C10 und C11 (OH, elektronenziehende Gruppe und H oder Me) stets *syn*-ständig bei Verwendung di- oder trisubstituierter *E*-Olefine (Tabelle 2, Nr. 1–5). Erwähnenswert ist auch, dass durch diesen Prozess quartäre Zentren aufgebaut werden können (Nr. 3, 5–7), in einem Fall sogar zwei benachbarte quartäre Zentren (Nr. 7). Überdies verdeutlichen die Zeilen 5 und 6 von Tabelle 2 einige interessante stereochemische Aspekte dieses Prozesses: Setzte man das *E*-Olefin **22** in dieser Reaktion ein, wurde das Produkt mit *all-syn*-Konfiguration an C9, C10 und C11 (**29**, Tabelle 2; spektroskopische Daten siehe Tabelle 3) als Hauptprodukt erhalten sowie das Isomer **30**, in dem die Estergruppe *anti* zu den beiden benachbarten Substituenten steht (Verhältnis >20:1). Eine *endo*-Wechselwirkung zwischen Dienophil und Hydroxy-*o*-chinodimethan erklärt den beobachteten stereochemischen Verlauf. Überraschend war jedoch, dass mit dem reinen *Z*-Olefin **23** eine ca. 1:3-Mischung der gleichen Produkte entstand, wobei nun das Isomer **30** überwog. Zur Erklärung dieser Beobachtung muss eine *exo*-Annäherung des Dienophils (Bildung des Hauptproduktes **30** aus **23**) sowie eine *Z/E*-Isomerisierung unter den photochemischen Bedingungen (Bildung des *all-syn*-Isomers **29**) angenommen werden. Molekülmodellstudien bestätigen die hochgespannte Natur sowohl einer *exo*-Wechselwirkung im Falle des *E*-Isomers **22** als auch einer *endo*-Wechselwirkung im Falle des *Z*-Isomers **23**, sodass eine *syn*-Verknüpfung von C5 und C9, die entsprechende Übergangszustände erfordern würde, nicht realisiert wird.

Nachdem wir diese Reaktion zu einem zuverlässigen und effizienten Syntheseprozess ausgearbeitet und seine Anwendungsbreite und Allgemeingültigkeit aufgezeigt hatten, wandten wir uns dem zweiten Abschnitt des Projekts zu, der zum Ziel hatte, die intramolekulare Version der entwickelten Methode auf die Totalsynthese der Hamigerane anzuwenden. Hierzu wurden zwei Vorstufen für die Cyclisierung entworfen, wobei in der einen die Isopropylgruppe an der C6-Position der Zielstruktur bereits vor dem Ringschluss angebracht war (**45**, Schema 3A) und in der anderen diese Position durch eine geschützte Sauerstofffunktionalität besetzt war (**48**, Schema 3B). Die letztere funktionelle Gruppe wurde so gewählt, dass die Isopropylgruppe nach der Cyclisierung eingeführt und die gewünschte Epimerisierung an C5 erleichtert werden konnte (in Anbetracht der Ergebnisse der Modellstudien, nach denen die C5-C9-Verknüpfung in der verkehrten Konfiguration hervorgebracht würde).

Die Synthese der beiden Substrate ist in Schema 3 zusammengefasst. Dabei führte die Umsetzung des Benzamids **32** mit zwei Äquivalenten *t*BuLi in Gegenwart von TMEDA zum tiefrot gefärbten Dianion, das unter Öffnung des terminalen Epoxids **33** den sekundären Alkohol **34** in 69% Ausbeute



ergab (Schema 2 A).^[10] Für das Isopropylsubstrat wurde das kommerziell verfügbare racemische Epoxid (\pm)-**33** eingesetzt, während für das an C6 geschützte Alkoholsubstrat (Schema 2B) das enantiomerenangereicherte (>99% ee) Epoxid (*S*)-**33** eingesetzt wurde, das durch hydrolytische kinetische Racematspaltung nach Jacobsen mit dem (*S,S*)-Cobalt-Katalysator erhalten wurde.^[11] Der säureinduzierte (*p*TsOH) intramolekulare Angriff des so erzeugten Alkohols auf die Amidgruppe von **34** führte zum δ -Lacton **35** in 91% Ausbeute.^[10] **35** wurde danach mit LiAlH₄ reduziert, das dabei erhaltene Diol wurde selektiv monosilyliert (TBSCl/Et₃N, 89% Ausbeute), und der sekundäre Alkohol wurde zum Keton **38** oxidiert (SO₃·py/DMSO, 94% Ausbeute). Bei der Reaktion des Ketons **38** mit *i*PrMgCl war der Zusatz von CeCl₃ zum Grignard-Reagens erforderlich, um die weniger basische Cerspezies zu erzeugen, die glatt mit dem Substrat in 94% Ausbeute zum tertiären Alkohol **39** reagierte. Die Eliminierung der tertiären Hydroxygruppe in **39** konnte durch Reaktion mit SOCl₂/py bei -60°C regioselektiv so durchgeführt werden, dass das Olefin **40** entstand, das unter Wacker-Oxidationsbedingungen (PdCl₂, Cu(OAc)₂, H₂O, O₂) zum erwarteten Methylketon **41** als Hauptprodukt umgesetzt wurde (80% Ausbeute). Die Hydrierung (Pd/C, 92% Ausbeute) der verbleibenden C-C-Doppelbindung führte zu **42**. Die Reaktion dieses Ketons mit (MeO)₂P(O)CH₂COOMe/NaH lieferte den α,β -ungesättigten *E*-Ester **43** als Hauptprodukt und sein *Z*-Isomer (Verhältnis ca. 3:1) in 94% Gesamtausbeute. Anschließend wurde die Silylschutzgruppe von **43** unter sorgfältig kontrollierten Bedingungen (HF·py, THF, 25°C, 20 min) abgespalten und der entsprechende Benzylalkohol **44** erhalten (91% Ausbeute). Dessen Oxidation zum gewünschten Aldehydsubstrat **45** verlief glatt durch Umsetzung mit SO₃·py/DMSO (86% Ausbeute).

Die enantioselektive Synthese des zweiten benötigten Aldehyds, **48** (Schema 2B), ging vom (*S*)-Epoxid **33** aus und verlief über den Hydroxysilylether **37** (wie oben beschrieben erhalten, Schema 2A). **37** wurde als MOM-Ether geschützt (MOMCl/*i*Pr₂NEt, 83% Ausbeute) und derselben Reaktions-

Tabelle 3. Ausgewählte analytische und spektroskopische Daten der Verbindungen **29** und **47**.

29: farbloser Feststoff; R_f = 0.3 (Kieselgel, Hexan/EtOAc, 1:1); IR (Film): $\bar{\nu}_{\text{max}}$ = 3386, 2935, 1715, 1453, 1174, 1034 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ = 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22–7.12 (m, 3H), 4.98 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.18–4.08 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 2.94 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.29 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.86 (dd, J = 11.6, 8.1 Hz, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.58–1.45 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.55 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ = 173.2, 139.0, 137.3, 127.3, 127.3, 126.4, 124.3, 67.9, 67.2, 60.6, 56.5, 52.0, 44.8, 39.8, 38.0, 21.1, 16.2, 14.2; HR-MS (MALDI): ber. für C₁₈H₂₄O₄ [M+Na⁺]: 327.1567, gef.: 327.1562

47: farbloser Feststoff; R_f = 0.5 (Kieselgel, Hexan/EtOAc 1:1); $[\alpha]_D^{25}$ = +5.27 (c = 0.168, CHCl₃); IR (Film): $\bar{\nu}_{\text{max}}$ = 3465, 2944, 1716, 1646, 1610, 1581, 1456, 1221, 1149, 1097, 1034 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.62 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.51 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.94 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.74 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 167.1, 159.7, 158.0, 138.6, 138.4, 125.3, 123.3, 115.3, 109.7, 95.5, 78.1, 55.9, 55.5, 55.4, 50.8, 39.7, 36.4, 32.3, 29.0, 21.5; HR-MS (MALDI): ber. für C₂₀H₃₀O₆ [M+Na⁺]: 389.1934, gef.: 389.1936

folge unterzogen wie bei der Herstellung der racemischen Verbindung **45**, wobei, in ähnlichen Ausbeuten, der Benzylalkohol **47** (spektroskopische Daten siehe Tabelle 3) erhalten wurde, der mit SO₃·py/DMSO zum gewünschten enantiomerenangereicherten Intermediat **48** oxidiert wurde.

Wir haben hiermit einen hocheffizienten und direkten Zugang zu benzanellierten Systemen entwickelt, bei dem aromatische Aldehyde als Edukte und Licht als Reagens eingesetzt wurden und eine Kaskadenreaktionssequenz durchlaufen wurde, bei der die durch Photoenolisierung erhaltenen reaktiven Hydroxy-*o*-chinodimethan-Spezies nachfolgend durch Dienophile in entweder inter- oder intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen abgefangen wurden. Diese Methode hat beträchtliches Potential beim Aufbau komplexer Moleküle, wie die Kompatibilität mit einer Reihe verschiedener funktioneller Gruppen sowie die Anwendung auf die Totalsynthese der Hamigerane (siehe nachfolgende Zuschrift^[7]) verdeutlichen.

Eingegangen am 7. Juni 2001 [Z17243]

- [1] K. D. Wellington, R. C. Cambie, P. S. Rutledge, P. R. Bergquist, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 79–85.
- [2] a) G. Quinkert, H. Stark, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 651–669; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 637–655; b) G. A. Kraus, Y. Wu, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2922–2925. Bei diesen Beispielen wurden jedoch Ketonsubstrate als Vorstufen der Hydroxy-*o*-chinodimethane eingesetzt.
- [3] a) K. Hashimoto, M. Horikawa, H. Shirahama, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7047–7050; b) W. Oppolzer, K. Keller, *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 712–714; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 728–730; c) G. A. Kraus, L. Chen, *Synth. Commun.* **1993**, *14*, 2041–2049.
- [4] a) K. C. Nicolaou, D. Gray, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 783–785; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 761–763; b) G. A. Kraus, G. Zhao, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2770–2773.
- [5] N. C. Yang, C. Rivas, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2213.
- [6] a) P. G. Sammes, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 405–422, zit. Lit.; b) J. L. Charlton, M. M. Alauddin, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2873–2889, zit. Lit.; c) A. C. Weedon in *The Chemistry of Enols* (Hrsg.: Z. Rappoport), Wiley, New York, **1990**, S. 615–621, zit. Lit.; d) F. Nerdel, W. Brodowski, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 1398–1406; e) M. Pfau, S. Combrisson, J. E. Rowe, N. D. Heindel, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3459–3468; f) R. Haag, J. Wirz, P. J. Wagner, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2595–2607; g) T. J. Connolly, T. Durst, *Tetrahedron* **1997**, *47*, 15969–15982.
- [7] K. C. Nicolaou, D. Gray, J. Tae, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3791–3795; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3679–3683, nachfolgende Zuschrift.
- [8] G. Kanai, N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1993**, 845–848.
- [9] a) J. L. Charlton, G. Plourde, K. Koh, A. S. Secco, *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 574–579.
- [10] M. Watanabe, M. Sahara, S. Furukawa, R. Billedeau, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1647–1650.
- [11] I. O'Neil, E. Cleator, J. M. Southern, N. Hone, D. J. Tapolczay, *Synlett* **2000**, 695–697.