

Lichtinduzierte Totalsynthese von 17-Desoxyprovidencin**

Nina Toelle, Harald Weinstabl, Tanja Gaich und Johann Mulzer*

Abstract: Eine asymmetrische Synthese des Diterpenoids 17-Desoxyprovidencin wird beschrieben. Schlüsselschritte sind eine Aldoladdition, eine basenkatalysierte Furancyclisierung nach Wipf, eine Z-selektive Ringschlussmetathese zum Makrocyclus, eine photochemische E/Z-Isomerisierung zum hochgespannten, konformativ eingeschränkten Ringsystem, sowie die stereoselektive Bildung zweier Epoxide am Ring.

Die Stoffklasse der Furanocembranoide bietet ein reichhaltiges Spektrum von strukturell und biologisch interessanten Naturstoffen.^[1] Im Jahr 2003 isolierte die Gruppe um Rodriguez^[2] ein hochoxidiertes Furanobutenolidocembran namens Providencin (**1**) aus der karibischen Seefeder *Pseudopterogorgia callos* (Bielschowsky, 1918). Die Biosynthese von **1** ist unbekannt, obwohl Bipinnatin J als plausibler Vorläufer postuliert wurde.^[1] Hinsichtlich der biologischen Eigenschaften zeigt **1** moderate Aktivität gegenüber menschlichem Brustkrebs, sowie menschlichen Lungen- und Brustkrebszelllinien. Die relative Konfiguration wurde durch Kristallstrukturanalyse gesichert, wohingegen die absolute Konfiguration unbekannt ist (Abbildung 1). Im Vergleich zu anderen Mitgliedern der Furanocembranoid-Familie verfügt

1 über zwei ungewöhnliche Strukturmerkmale: eine Cyclobutanoleinheit sowie ein Δ -7,8-trans-Epoxid im Makrolidring.^[3] Die Kristallstruktur^[2] von **1** zeigt eine senkrechte Anordnung von Butenolid und Furan zum Makrolidring, dessen hohe Spannung es verbietet, ein Dreiding-Modell ohne Bindungsbruch zu bauen. Offensichtlich geht die Ringspannung auf die trans-Anordnung des Δ -7,8-Epoxids und den starren 144° -Winkel zwischen den Seitenketten an C7 und C2 des Furanrings zurück.

Die ungewöhnliche komplexe Molekülarchitektur macht **1** zum attraktiven, doch bislang unerreichten Synthesenzieiel.^[4,5] So hat kürzlich ein Aufsatz von White und Jana über bedeutende Fortschritte berichtet, dabei jedoch die Probleme beim Ringschluss des hochgespannten Makrocyclus aufgezeigt.^[6]

Hinsichtlich der Biosynthese der Verbindung aus Bipinnatin J schlagen wir abweichend von bisherigen Annahmen^[1,4c] vor, dass der Cyclobutanring über eine kationische Cyclisierung von **I-1** zu **I-2** und **I-3** aufgebaut wird (Abbildung 2). E/Z-Isomerisierung zu **I-4**, wie durch die Bildung von Acerosolid nahegelegt (Abbildung 1), und weitere Oxidationen könnten zum 17-Desoxy-Derivat **2** als unmittelbarer Vorläufer von **1** führen.

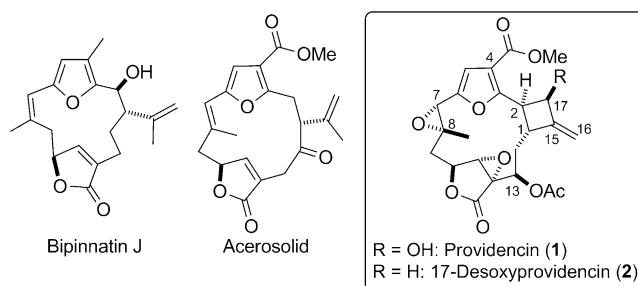


Abbildung 1. 17-Desoxyprovidencin, Providencin und zwei verwandte Furanocembranoide.

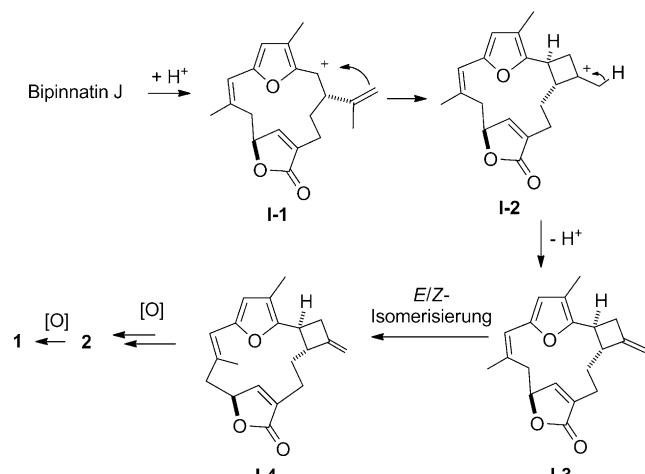


Abbildung 2. Hypothese zur Biosynthese von **1**.

Wir beschreiben hier eine Synthese von **2**. Unser Retrosyntheseplan (Abbildung 3) stützt sich auf das Vorläufermolekül **3**, das aus **2** durch formale Entfernung der Epoxide und nachfolgende Modifizierung der Cyclobutaneinheit zugänglich sein sollte. Zwischenverbindung **3** sollte aus der Aldolverknüpfung^[7] der Hauptfragmente **4** und **5** und Ringschlussmetathese (RCM)^[8] entstehen. Die Olefinegeometrie war dabei von untergeordneter Bedeutung, da wir hofften, Z/E-Doppelbindungsumwandlungen durch Standardmethoden herbeiführen zu können.

[*] Dr. N. Toelle,^[+] Dr. H. Weinstabl,^[+] Prof. Dr. J. Mulzer
Universität Wien, Institut für Organische Chemie
Währinger Straße 38, 1090 Wien (Österreich)

Dr. T. Gaich
Leibniz-Universität Hannover, Institut für Organische Chemie
Schneiderberg 1B, 30167 Hannover (Deutschland)

[+] Diese Autoren besitzen gleichen Anteil an dieser Arbeit.

[**] N.T. dankt dem österreichischen FWF (Fonds zur Förderung der Wissenschaften) für ein Lise-Meitner-Stipendium (M1322). Zudem danken wir Hanspeter Kaehlig, Lothar Brecker und Susanne Fellsinger für Anfertigung und Interpretation von NMR-Spektren sowie Vladimir Arion und Alexander Roller für die Kristallstrukturanalyse von **27a**.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201400617> zu finden.

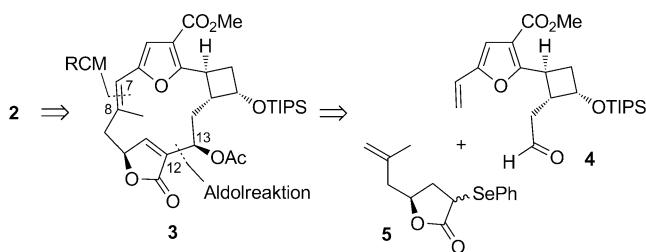
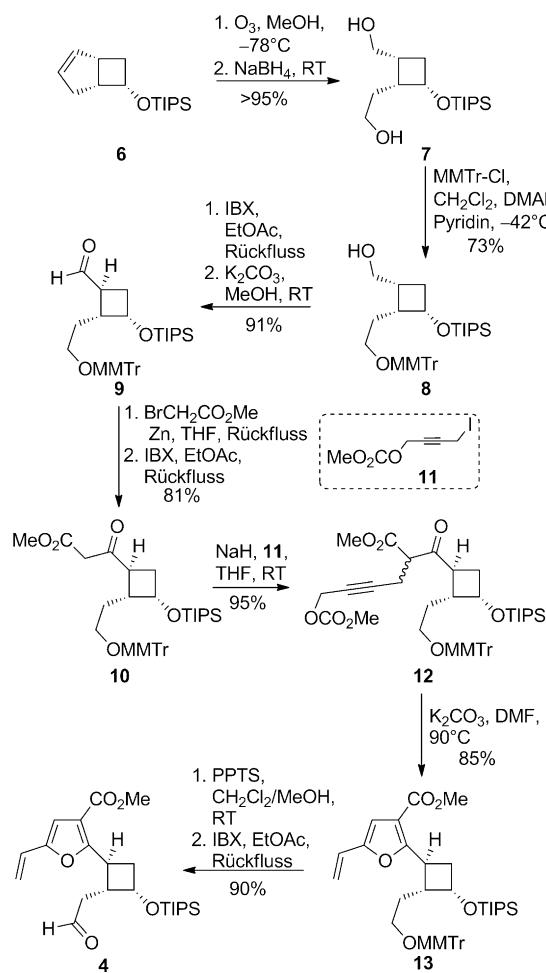


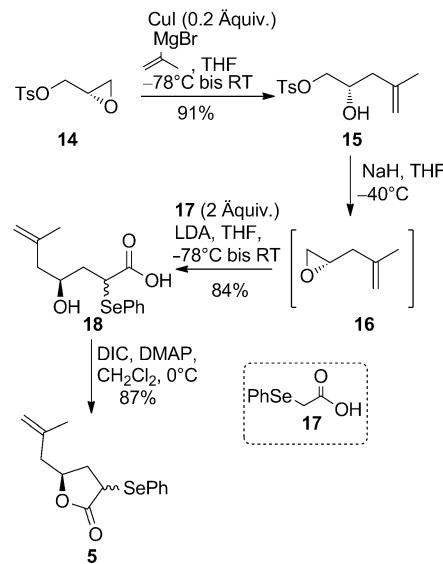
Abbildung 3. Retrosynthetische Analyse von 2.

Die Herstellung von **4** begann mit dem bekannten optisch aktiven Olefin **6**,^[5] das durch Ozonolyse/Reduktion in das Diol **7** umgewandelt wurde (Schema 1). Die Differenzierung der beiden primären OH-Gruppen erfolgte durch selektive Monotriptylierung der weniger gehinderten Position zum Intermediat **8**. Oxidation führte zum entsprechenden Aldehyd, der basenkatalysiert in situ zum *trans*-Diastereomer **9** isomerisierte. Eine Reformatsky-Reaktion mit Bromacetat mit nachfolgender Oxidation lieferte den Ketoester **10** in ausgezeichneter Gesamtausbeute. Alkylierung von **10** mit dem Propargyliodid **11** führte zu **12**, das unter Basenkatalyse zum Vinylfuran **13** cyclisierte.^[9] Detriptylierung und Oxidation des resultierenden Alkohols mit IBX ergab den Aldehyd **4**.



Schema 1. Darstellung von Fragment 4. MMTrCl = Tris(4-methoxyphenyl)methylchlorid, IBX = 2-Iodoxybenzoësäure, TIPS = Triisopropylsilyl, PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat.

Zur Herstellung von Selenolacton **5** wurde zuerst durch Cuprataddition an (*R*)-Glycidyltosylat (**14**) der Alkohol **15** gewonnen und dieser anschließend unter Retention der Konfiguration ins Epoxid **16** umgewandelt. In-situ-Reaktion von **16** mit dem Dianion der Phenylselenylessigsäure (**17**) lieferte die Secosäure **18**, die unter Steglich-Bedingungen zu **5** cyclisierte (Schema 2).^[10]

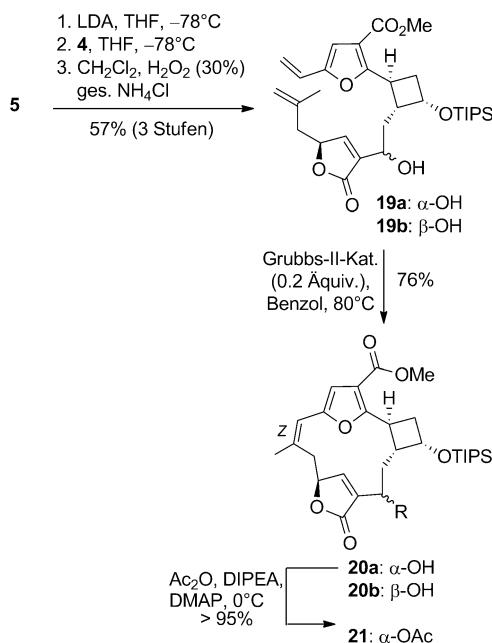


Schema 2. Darstellung von Baustein 5. LDA = Lithiumdiisopropylamid, DIC = Diisopropylcarbodiimid, DMAP = 4-N,N-Dimethylaminopyridin.

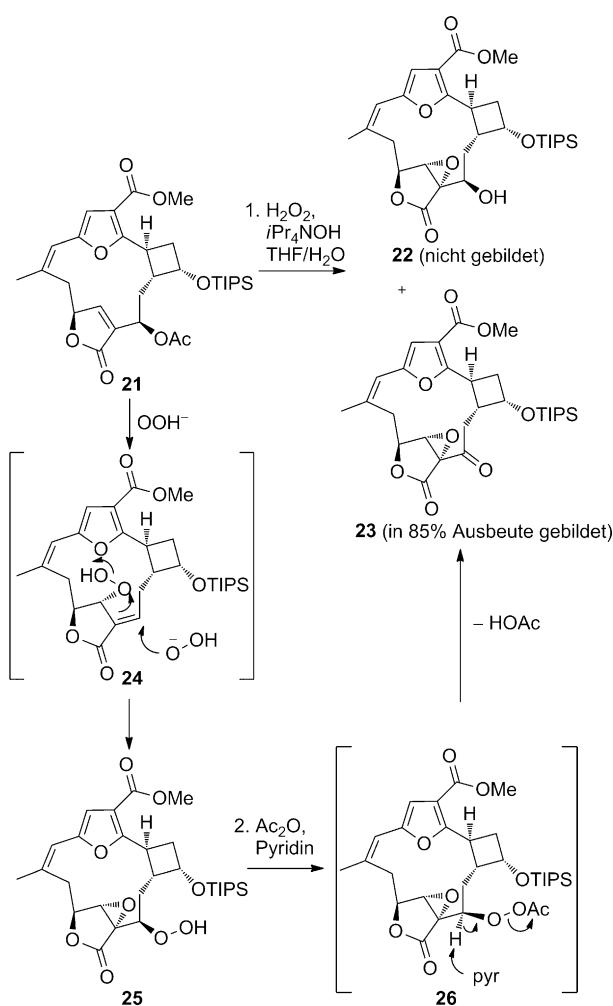
Deprotonierung von **5** mit LDA und Addition von Aldehyd **4** lieferten das Aldoladdukt als Mischung von vier Diastereomeren. Oxidative Eliminierung von Selenid ergab ein Gemisch der epimeren Alkohole **19a/b**. In der Praxis wurde dieses Gemisch in größeren Ansätzen der RCM^[8] zugeführt, aus der die *Z*-Olefine **20a/b** als leicht trennbares 1.5:1-Diastereomerengemisch hervorgingen. Acetylierung von **20a** mit Acetanhydrid lieferte **21** (Schema 3). Alternativ wurden die Alkohole **19a** und **19b** getrennt und **19a** in **20a** umgewandelt, während man von **19b** über Mitsunobu-Inversion^[11] und nachfolgende RCM direkt zu **21** gelangte. Alle Versuche, die *Z*-Olefine **20a/b** oder das Acetat **21** in die entsprechenden *E*-Isomeren umzuwandeln, schlugen fehl.^[5a]

Aus diesem Grund wandten wir uns der Bildung des Δ -11,12-Epoxids zu. Umsetzung von **20a** mit Wasserstoffperoxid unter basischen Bedingungen ergab ein diastereomerenreines Produkt, das wir für den Epoxyalkohol **22** hielten (Schema 4). Die Reaktion mit Acetanhydrid jedoch lieferte nicht das erwartete Epoxyacetat, sondern Keton **23**, das eindeutig anhand der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren identifiziert wurde. Vermutlich hatte sich das Hydroperoxid-Anion unter 1,4-Addition an **21** angelagert und unter Eliminierung von Acetat das Olefin **24** gebildet. Ein zweiter 1,4-Angriff des Hydroperoxidionen ergab das Epoxyhydroperoxid **25**, aus dem mit Acetanhydrid das Acetat **26** hervorging. Baseninduzierte Eliminierung von Essigsäure lieferte schließlich Keton **23**.

Wurde hingegen das Acetat **21** den von Node et al.^[12] beschriebenen Bedingungen unterworfen, entstand diaste-



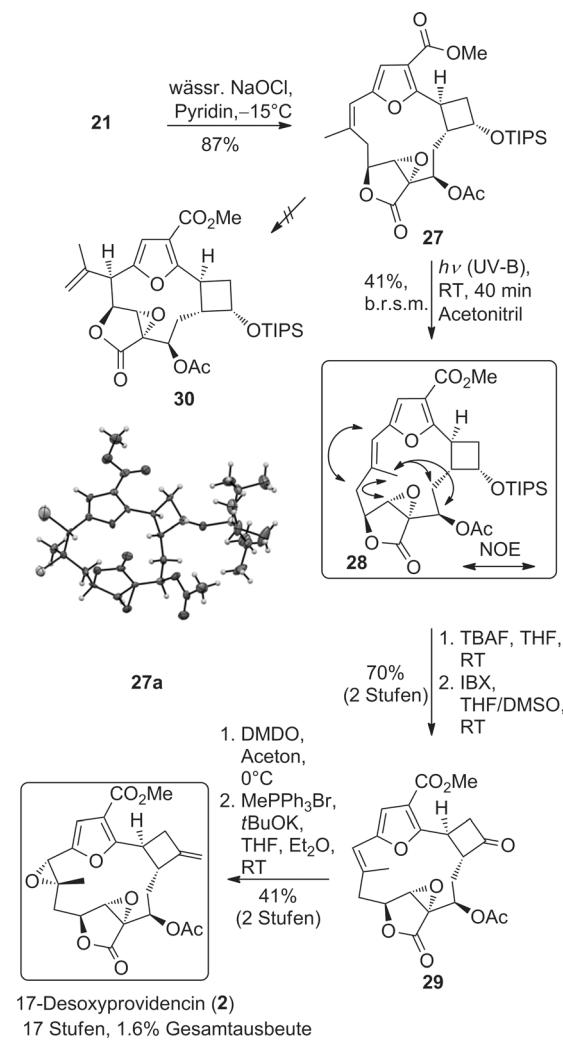
Schema 3. Herstellung von Makrocyclus **21**. Grubbs-II-Kat. = 1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidenedichloro(phenylmethylene)(tricyclohexylphosphan)ruthenium, DIPEA = Diisopropylethylamin.



Schema 4. Unerwartete Bildung von Keton **23**.

reomerenreines Epoxyacetat **27** (Schema 5), das über die Kristallstrukturanalyse des 7,8-Dichlorids **27a**^[13a,b] charakterisiert wurde. Bestrahlung von **27** mit UV-B-Licht resultierte in der erhofften *Z/E*-Isomerisierung^[14] zu Olefin **28**. Dabei war die Verwendung von Pyrexglas entscheidend, da dieses für UV-Strahlung mit Wellenlängen unter 300 nm undurchlässig ist. Das Absorptionsmaximum von **27** liegt bei 306 nm, während **28** unter 300 nm absorbiert und damit nicht weiteren Photoreaktionen unterworfen ist. Mit Quarzglas erhielten wir nicht identifizierbare Produktgemische.

Die ¹H-NMR-Spektren von **27** und **28** unterscheiden sich charakteristisch. Die typische Linienverbreiterung im Spektrum von **28** deutete auf das Vorliegen von Atropisomeren bei Raumtemperatur hin. Aufheizen auf 75°C führte zu hinreichend scharfen Signalen, sodass nun NOE-Messungen möglich wurden, welche die *E*-Konfiguration des Olefins bestätigten.^[13a] Interessanterweise wurde keine photoinduzierte 1,3-sigmatrope Ringverengung (Rodriguez-Pattenden-Umlagerung)^[15] zum Pseudopteran **30** beobachtet.



Schema 5. Bildung von Epoxid **27**, photoinduzierte *Z/E*-Isomerisierung und weitere Umwandlung zum 17-Desoxyprovidencin (**2**). TBAF = Trabutylammoniumfluorid, DMDO = Dimethyldioxiran; b.r.s.m. = auf nichtumgesetztes Startmaterial bezogen.

Zur weiteren Umwandlung von **28** in **2** musste die Schrittfolge genau austariert werden (Schema 5). So wurde durch Entschützung und Oxidation zuerst das 16-Keton **29** gewonnen. Auf dieser Stufe gelang die stereoselektive Epoxidierung des Δ -7,8-Olefins mit DMDO.^[16] Wittig-Methylenierung der C16-Carbonylgruppe lieferte schließlich 17-Desoxyprovidencin (**2**). Eine NOE-Analyse bestätigte die korrekte Konfiguration am Δ -7,8-Epoxid,^[13a] woraus hervorgeht, dass trotz (oder wegen) der eingeschränkten konformativen Beweglichkeit des Makrocyclus der Angriff des DMDO an der gewünschten „Außenfassade“ des Olefins stattgefunden hat.

Mit der geschilderten Sequenz stellen wir eine Synthese von 17-Desoxyprovidencin (**2**) vor, die entlang der längsten linearen Sequenz in 17 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 1.6% verläuft. Die Schlüsselschritte sind eine Aldoladdition mit oxidativer Seleneliminierung, eine *Z*-selektive RCM-Makrocyclisierung, eine photoinduzierte *Z/E*-Isomerisierung zu einem hochgespannten und konformativ eingeschränkten Ringsystem, und eine stereoselektive Epoxidierung des *E*-Olefins. Zur Validierung unseres Biosynthesevorschlags sind nun noch verschiedene Allyloxidationen^[17] an C17 unter Einschluss von enzymatischen Hydroxylierungen^[18] vorgesehen.

Experimentelles

Synthese des *E*-Pentacyclus **28**: Der *Z*-Makrocyclus **27** (233 mg, 396 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in wasserfreiem entgastem Acetonitril (75 mL, 190 mL mmol⁻¹) gelöst und in Pyrexgefäß (d = 1 cm) abgefüllt. Die Lösung wurde weiter entgast, mit Septum und Parafilm verschlossen und mit UV-B-Licht 2 × 40 min ohne weiteres Erhitzen bestrahlt (DC-Kontrolle, Kühlung). Nach der zweiten Bestrahlung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Hexane/Ethylacetat 5:1 bis 3:1). Man erhielt 31% des *E*-Makrocyclus **28** neben 34% Startmaterial. R_f (Hexane/Ethylacetat 3:1, CAM): **27**: 0.38 Lilafärbung 256 nm, Flecken. **28**: 0.26 Extinct. 256 nm, Flecken. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, [D8]Toluol, 348.1 K): δ = 6.42 (d, J = 1.3 Hz, 1 H); 5.84 (s, 1 H); 5.41 (d, J = 10.3 Hz, 1 H); 4.40 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 1 H); 4.06 (dd, J = 4.0, 2.5 Hz, 1 H); 3.88 (q, J = 9.2 Hz, 1 H); 3.52 (m, 2 H); 3.49 (s, 3 H); 2.99 (m, 1 H); 2.48 (dd, J = 12.3, 8.6 Hz, 1 H); 2.28 (dd, J = 13.9, 3.9 Hz, 1 H); 2.16 (m, 3 H); 1.73 (s, 3 H); 1.60 (s, 3 H); 1.08 ppm (m, 21 H). HRMS (ESI) (m/z): [M]⁺ berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{O}_8\text{Si}$: 588.2755; gefunden: 588.2748.

Eingegangen am 20. Januar 2014
Online veröffentlicht am 6. März 2014

Stichwörter: Furanocembranoide · Makrocyclen · Metathesen · Photoisomerisierungen · Totalsynthesen

- [1] a) P. A. Roethle, D. Trauner, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 298–317; b) Y. Li, G. Pattenden, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1269–1310.
- [2] J. Marrero, A. D. Rodriguez, P. Baran, R. G. Raptis, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2551–2554. 1.07 kg getrocknetes Tiermaterial ergaben 20 mg **1** (0.012% Trockengewicht).
- [3] Ein entsprechendes *E*-Olefin-Motiv findet sich auch in Acerosolid: L. A. Paquette, P. C. Astles, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 165–169.

- [4] a) S. J. Stevens, A. Berube, J. L. Wood, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6479–6481; b) J. D. White, S. Jana, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1433–1436; c) C. D. Bray, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3937–3939.
- [5] a) T. Gaich, H. Weinstabl, J. Mulzer, *Synlett* **2009**, 1357–1366; b) T. Gaich, V. Arion, J. Mulzer, *Heterocycles* **2007**, *74*, 855–862; c) E. Schweizer, T. Gaich, L. Brecker, J. Mulzer, *Synthesis* **2007**, 3807–3814.
- [6] J. D. White, S. Jana, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 700–710.
- [7] M. Cases, F. G.-L. de Turiso, G. Pattenden, *Synlett* **2001**, 1869–1873.
- [8] Vgl. T. J. Donohoe, A. Ironmonger, N. M. Kershaw, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7424–7426; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7314–7316. Einige RCM-Übersichten: a) H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1981–1984; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1833–1836; b) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450; c) S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, *371*–388; d) A. Fürstner, *Angew. Chem. 2000*, *112*, 3140–3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012–3043; e) C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2145–2147; f) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–29; g) T. Gaich, J. Mulzer, *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1473–1494; h) V. Böhrsch, S. Blechert, *Chem. Unserer Zeit* **2005**, *39*, 379–380; i) W. H. C. Martin, S. Blechert, *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1521–1540; j) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564–4601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527; k) A. Gradias, J. Perez-Castells, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6232–6247; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086–6101; l) A. Szadkowska, K. Grela, *Curr. Top. Org. Chem.* **2008**, *12*, 1631–1647; m) J. Cossy, S. Arseniyadis, C. Meyer, R. H. Grubbs, *Metathesis in Natural Product Synthesis: Strategies, Substrates and Catalysts*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**; n) M. Yu, C. Wang, A. F. Kyle, P. Jakubec, D. J. Dixon, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nature* **2011**, *479*, 88–93.
- [9] P. Wipf, L. T. Rahman, S. R. Rector, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7132–7133.
- [10] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556–557; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522–524.
- [11] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1–28.
- [12] K. Nishide, A. Aramata, T. Kamanaka, T. Inoue, M. Node, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8337–8346.
- [13] a) Details siehe die Hintergrundinformationen. b) CCDC-981166 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [14] a) T. Arai, K. Tokumaru, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 23–39; b) Y. Inoue, T. Mori, *Synthetic Organic Photochemistry*, CRC, Boca Raton, **2004**, S. 417; c) K. Maeda, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6770–6771; d) A. B. Smith III, E. F. Mesaros, E. A. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5292–5299; e) E. Vedejs, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 822–825; f) T. Bach, J. P. Hehn, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1032–1077; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1000–1045.
- [15] a) A. D. Rodríguez, J.-G. Shi, S. D. Huang, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4425–4432; b) Z. Yang, Y. Li, G. Pattenden, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6546–6549; c) H. Weinstabl, T. Gaich, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2834–2937.
- [16] a) W. Adam, Y. Y. Chan, D. Cremer, J. Gauss, D. J. Scheutzow, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2800–2803; b) R. W. Murray, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1187–1201; c) H. Mikula, D. Svatunek, D. Lumpi, F. Glöcklhofer, C. Hametner, J. Fröhlich, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 313–316.
- [17] A. Nakamura, M. Nakada, *Synthesis* **2013**, *45*, 1421–1451.
- [18] J. C. Lewis, P. S. Coelho, F. H. Arnold, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2003–2021.