

# 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.<sup>[1]</sup> Im Jahr 2003 isolierte die Gruppe um Rodriguez<sup>[2]</sup> ein hochoxidiertes Furanobutenolidocembran namens Providencin (**1**) aus der karibischen Seefeder *Pseudopterogorgia kallos* (Bielschowsky, 1918). Die Biosynthese von **1** ist unbekannt, obwohl Bipinnatin J als plausibler Vorläufer postuliert wurde.<sup>[1]</sup> 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  $\Delta$ -7,8-*trans*-Epoxid im Makrolidring.<sup>[3]</sup> Die Kristallstruktur<sup>[2]</sup> 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  $\Delta$ -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 Syntheseziel.<sup>[4,5]</sup> So hat kürzlich ein Aufsatz von White und Jana über bedeutende Fortschritte berichtet, dabei jedoch die Probleme beim Ringschluss des hochgespannten Makrocyclus aufgezeigt.<sup>[6]</sup>

Hinsichtlich der Biosynthese der Verbindung aus Bipinnatin J schlagen wir abweichend von bisherigen Annahmen<sup>[1,4c]</sup> 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 unmittelbarem Vorläufer von **1** führen.

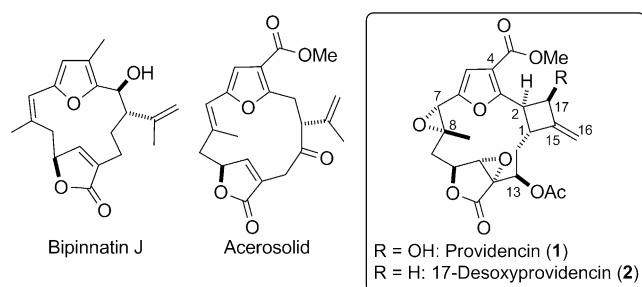


Abbildung 1. 17-Desoxyprovidencin, Providencin und zwei verwandte Furanocembranoide.

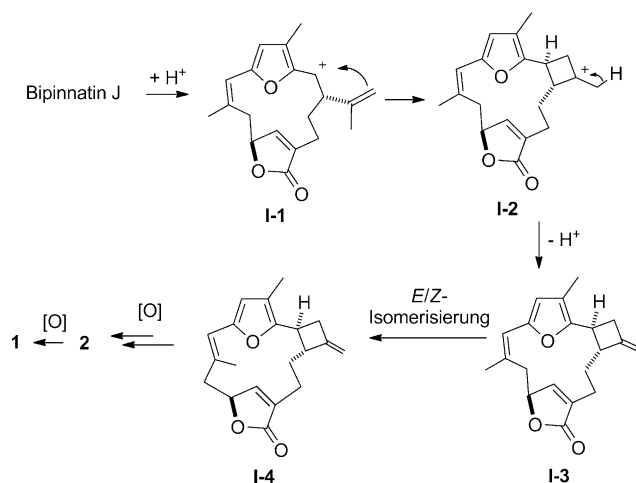


Abbildung 2. Hypothese zur Biosynthese von **1**.

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 Cyclobutaneeinheit zugänglich sein sollte. Zwischenverbindung **3** sollte aus der Aldolverknüpfung<sup>[7]</sup> der Hauptfragmente **4** und **5** und Ringschlussmetathese (RCM)<sup>[8]</sup> entstehen. Die Olefineometrie war dabei von untergeordneter Bedeutung, da wir hofften, Z/E-Doppelbindungsumwandlungen durch Standardmethoden herbeiführen zu können.

[\*] Dr. N. Toelle,<sup>[4]</sup> Dr. H. Weinstabl,<sup>[4]</sup> 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 Felsing für Anfertigung und Interpretation von NMR-Spektren sowie Vladimir Arion und Alexander Roller für die Kristallstrukturanalyse von **27 a**.

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

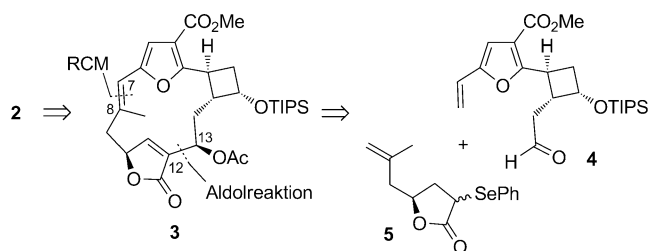
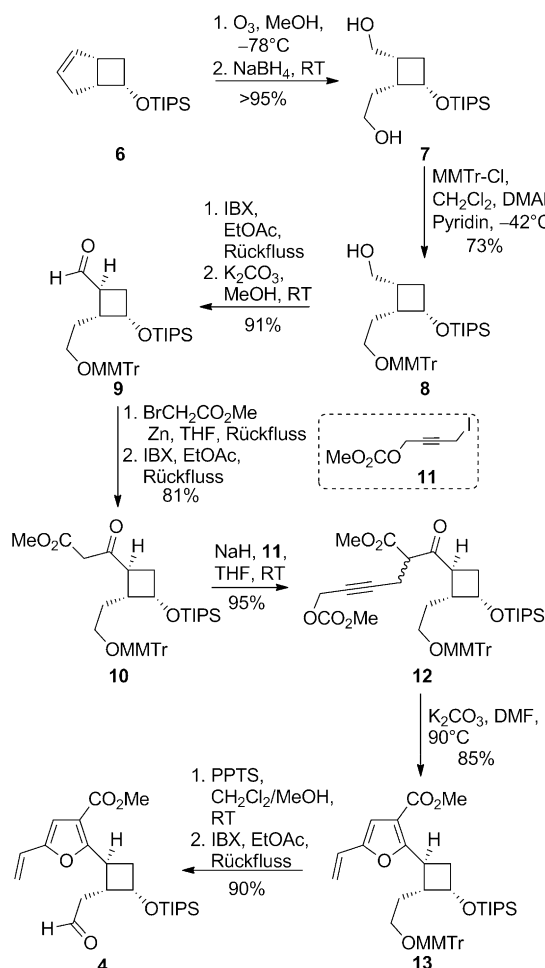


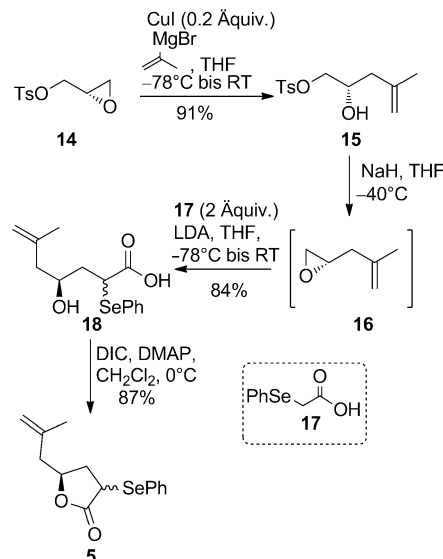
Abbildung 3. Retrosynthetische Analyse von 2.

Die Herstellung von 4 begann mit dem bekannten optisch aktiven Olefin 6,<sup>[5]</sup> das durch Ozonolyse/Reduktion in das Diol 7 umgewandelt wurde (Schema 1). Die Differenzierung der beiden primären OH-Gruppen erfolgte durch selektive Monotritylierung 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.<sup>[9]</sup> Detritylierung und Oxidation des resultierenden Alkohols mit IBX ergab den Aldehyd 4.



Schema 1. Darstellung von Fragment 4. MMTrCl = Tris(4-methoxyphenyl)methylchlorid, IBX = 2-Iodoxybenzoesäure, 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 Phenylselenenyllessigsäure (17) lieferte die Secosäure 18, die unter Steglich-Bedingungen zu 5 cyclisiert wurde (Schema 2).<sup>[10]</sup>

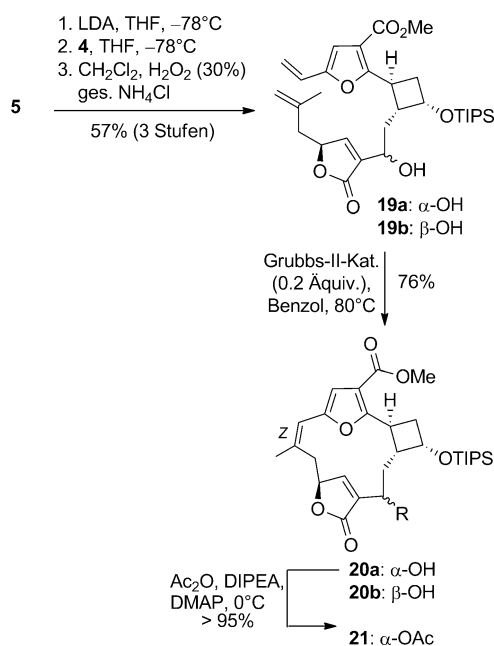


Schema 2. Darstellung von Baustein 5. LDA = Lithiumdiisopropylamid, DIC = Diisopropylcarbodiimid, DMAP = 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin.

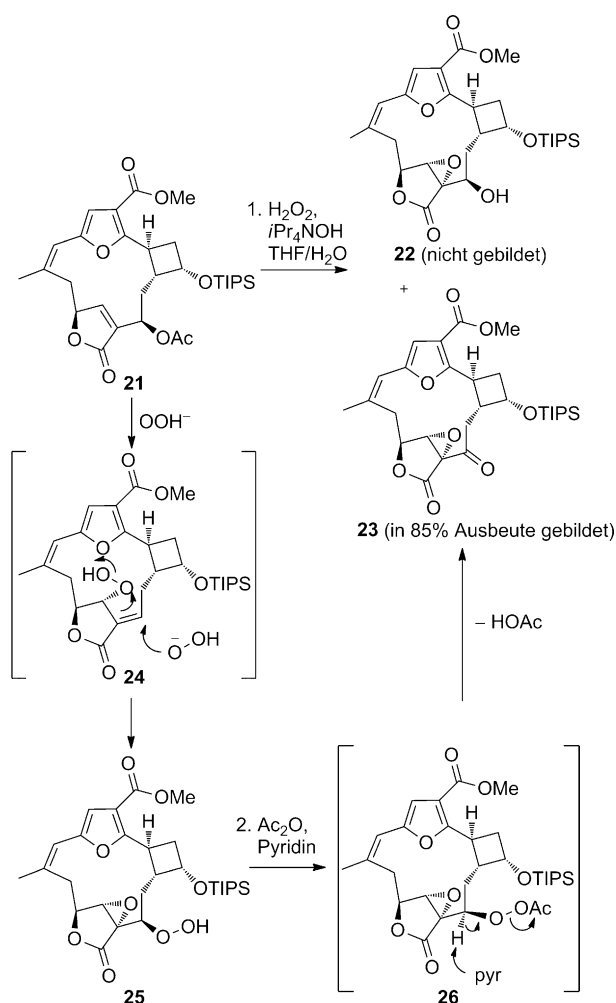
Deprotonierung von 5 mit LDA und Addition von Aldehyd 4 lieferten das Aldoladdukt als Mischung von vier Diastereomeren. Oxidative Eliminierung von Selenid ergab ein Gemisch der epimeren Alkohole 19a/b. In der Praxis wurde dieses Gemisch in größeren Ansätzen der RCM<sup>[8]</sup> zugeführt, aus der die *Z*-Olefine 20a/b als leicht trennbares 1.5:1-Diastereomergemisch 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<sup>[11]</sup> 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.<sup>[5a]</sup>

Aus diesem Grund wandten wir uns der Bildung des  $\Delta$ -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 <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>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 Hydroperoxidanions ergab das Epoxyhydroperoxid 25, aus dem mit Acetanhydrid das Acetat 26 hervorging. Basen-induzierte Eliminierung von Essigsäure lieferte schließlich Keton 23.

Wurde hingegen das Acetat 21 den von Node et al.<sup>[12]</sup> beschriebenen Bedingungen unterworfen, entstand diaste-



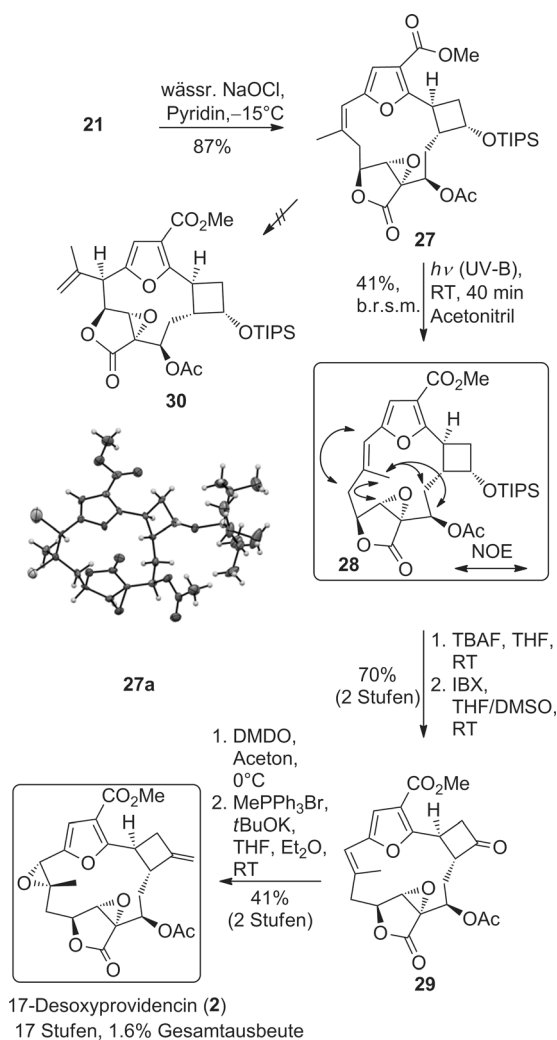
**Schema 3.** Herstellung von Makrocyclus **21**. Grubbs-II-Kat. = 1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden)dichloro(phenylmethyl-phenyl)(tricyclohexylphosphan)ruthenium, DIPEA = Diisopropylethylamin.



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

reomerenreines Epoxyacetat **27** (Schema 5), das über die Kristallstrukturanalyse des 7,8-Dichlorids **27a**<sup>[13a,b]</sup> charakterisiert wurde. Bestrahlung von **27** mit UV-B-Licht resultierte in der erhofften *Z/E*-Isomerisierung<sup>[14]</sup> 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  $^1\text{H}$ -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  $75^{\circ}\text{C}$  führte zu hinreichend scharfen Signalen, sodass nun NOE-Messungen möglich wurden, welche die *E*-Konfiguration des Olefins bestätigten.<sup>[13a]</sup> Interessanterweise wurde keine photoinduzierte 1,3-sigmatrope Ringverengung (Rodriguez-Pattenden-Umlagerung)<sup>[15]</sup> zum Pseudopteran **30** beobachtet.



**Schema 5.** Bildung von Epoxid **27**, photoinduzierte *Z/E*-Isomerisierung und weitere Umwandlung zum 17-Desoxyprovidencin (**2**). TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, 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  $\Delta$ -7,8-Olefins mit DMDO.<sup>[16]</sup> Wittig-Methylenierung der C16-Carbonylgruppe lieferte schließlich 17-Desoxyprovidencin (**2**). Eine NOE-Analyse bestätigte die korrekte Konfiguration am  $\Delta$ -7,8-Epoxid,<sup>[13a]</sup> 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 Biosynthesevorschlages sind nun noch verschiedene Allyloxidationen<sup>[17]</sup> an C17 unter Einschluss von enzymatischen Hydroxylierungen<sup>[18]</sup> vonnöten.

## 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<sup>-1</sup>) gelöst und in Pyrexgefäße ( $d = 1$  cm) abgefüllt. Die Lösung wurde weiter entgast, mit Septum und Parafilm verschlossen und mit UV-B-Licht  $2 \times 40$  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. <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, [D<sub>8</sub>]Toluol, 348.1 K):  $\delta = 6.42$  (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) ( $m/z$ ): [ $M$ ]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>O<sub>8</sub>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. Gradillas, 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](http://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. Scheutzw, *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.