

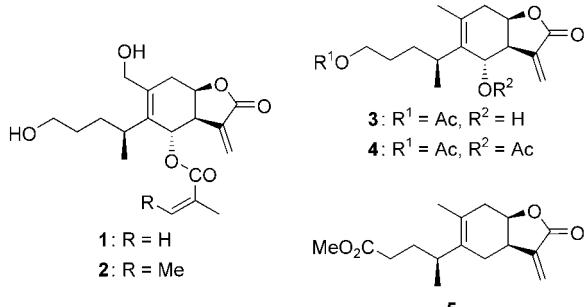
## Sesquiterpenlactone

## Enantioselektive Totalsynthese der hoch oxygenierten 1,10-seco-Eudesmanolide Eriolanin und Eriolangin\*\*

Jörn Merten, Roland Fröhlich und Peter Metz\*

Professor Johann Mulzer zum 60. Geburtstag gewidmet

Die aus der Pflanze *Eriophyllum lanatum* isolierten, hoch oxygenierten 1,10-seco-Eudesmanolide Eriolanin (**1**) und Eriolangin (**2**) inhibieren das Wachstum der humanen KB-Tumorzelllinie in vitro und weisen zudem signifikante anti-leukämische Aktivität in vivo bei Mäusen auf (Schema 1).<sup>[1]</sup>

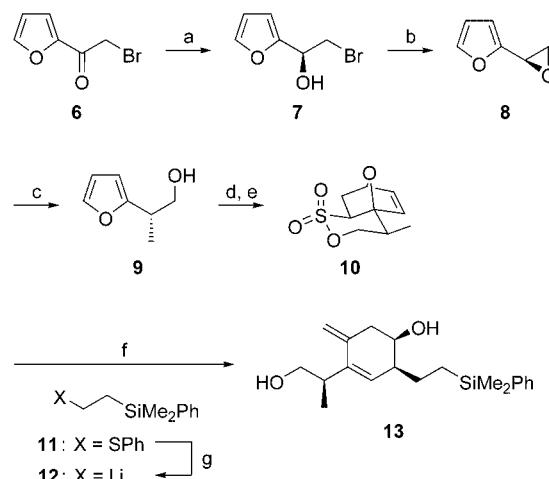


Schema 1. Einige 1,10-seco-Eudesmanolide.

Zwar wurden mehrere Synthesen von racemischem **1**<sup>[2,3]</sup> und eine von racemischem **2** beschrieben,<sup>[2]</sup> doch war die absolute Konfiguration dieser Sesquiterpenlactone bis zu unseren Arbeiten unbekannt. Hier berichten wir über eine effiziente enantioselektive Sulton-Route<sup>[4]</sup> zu **1** und **2**, die auch einen präparativen Zugang zu den weniger hoch oxygenierten, cytotoxischen Britannilactonderivaten **3** und **4** eröffnet.<sup>[5-7]</sup> Als zentrale Zwischenstufe kam das  $\delta$ -Sulton **10** (Schema 2) zum Einsatz, das in racemischer Form bereits eine kurze und hoch diastereoselektive Synthese des 1,10-seco-Eudesmanolids Ivangulin (**5**) ermöglichte.<sup>[8]</sup>

Der als Edukt für das enantiomerenreine Sulton **10** benötigte Alkohol **9**<sup>[9]</sup> war mittels katalytischer enantioselektiver Transferhydrierung<sup>[10]</sup> von 2-2-Brom-1-(2-furyl)ethanon (**6**)<sup>[11]</sup> zu **7** ( $> 98.5\% ee$  nach Kapillar-GC), milder Basenbe-

handlung ( $\rightarrow$  **8**) und anschließender Epoxid-Ringöffnung mit vollständiger Regioselektivität und kompletter Inversion der Konfiguration<sup>[12]</sup> im Multigramm-Maßstab zugänglich (Schema 2). Durch Behandlung von **9** mit  $\beta$ -Chlorethansul-



Schema 2. Sulton-Route zum 1,3-Dien **13**. a) 0.2 Mol-% [ $Cp^*RhCl((R,R)-tsdpen)$ ],  $HCO_2H$ ,  $Et_3N$ ,  $0^\circ C$ ; b)  $K_2CO_3$ , MeCN, RT; c)  $MeCu(CN)Li$ ,  $Et_2O$ ,  $-78^\circ C \rightarrow RT$ , 50% über 3 Stufen; d)  $\beta$ -Chlor-ethansulfonsäurechlorid,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ , RT; e) kat. BHT,  $EtOAc$ ,  $120^\circ C$ , Mikrowelle, 81% über 2 Stufen; f) 1.  $MeLi$ ,  $THF$ ,  $-78^\circ C$ , 2. **12**,  $-78^\circ C \rightarrow -20^\circ C$ , 3.  $ICH_2MgCl$ ,  $THF$ ,  $-78^\circ C \rightarrow RT$ , 61%; g) LiDBB,  $THF$ ,  $-78^\circ C$ . BHT = 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol.  $Cp^*$  = Pentamethylcyclopentadienyl, LiDBB = Lithium-4,4'-di-*tert*-butylbiphenyl, tsdpen = *N*-(4-Toluo-olsulfonyl)-1,2-diphenylethylendiamin.

fonsäurechlorid<sup>[13]</sup> und Triethylamin wurde in einem Domino-Verfahren aus Eliminierung, Veresterung und intramolekularer Diels-Alder-Reaktion ein Gemisch aus **10** und einem weiteren *exo*-Sultonisomer gebildet, aus dem nach thermischer Aquilibrierung reines **10** in ausgezeichneter Ausbeute isoliert werden konnte.<sup>[8]</sup> Die Überführung von **10** in das Methylencyclohexen **13** gelang mittels einer sequenziellen Transformation aus Eliminierung, alkoxydirigierter 1,6-Addition des Lithiosilans **12**<sup>[14,15]</sup> und Desulfurierung unter Methylenierung im Eintopfverfahren.<sup>[16]</sup> In einem Schritt wurden so die Präfunktionen für ein  $\gamma$ -Lacton enthüllt, mit dem 1,3-Dien eine Aktivierung für eine 1,4-Dioxygenierung geschaffen und der primäre Alkohol für eine Seitenkettenverlängerung freigelegt.

Zur Seitenkettenverlängerung wurde das Diol **13** zunächst zweifach silyliert und anschließend die primäre Hydroxygruppe selektiv entschützt (Schema 3). Nach Umwandlung<sup>[17]</sup> des resultierenden Alkohols **15** zum Iodid **16** wurde durch Alkylierung mit Malonsäuredimethylester in Gegenwart des Proazaphosphatrans **17**<sup>[18,19]</sup> sowie Demethoxycarbonylierung<sup>[8,20]</sup> von **18** die benötigte C<sub>2</sub>-Einheit angeheftet. Entscheidend für eine effiziente Generierung des Endiol-Fragments der Zielverbindungen war letztlich eine intramolekulare Reaktionsführung. Die nach Verseifung von **19** erhaltene Carbonsäure **20** wurde im Eintopfverfahren zunächst mit Bis(*sym*-collidin)iod(I)-hexafluorophosphat<sup>[21]</sup> und dann mit Silberacetat in Dimethylformamid<sup>[22]</sup> umgesetzt, wobei das Formyloxy- $\epsilon$ -lacton **21**<sup>[23]</sup> als Hauptprodukt isoliert

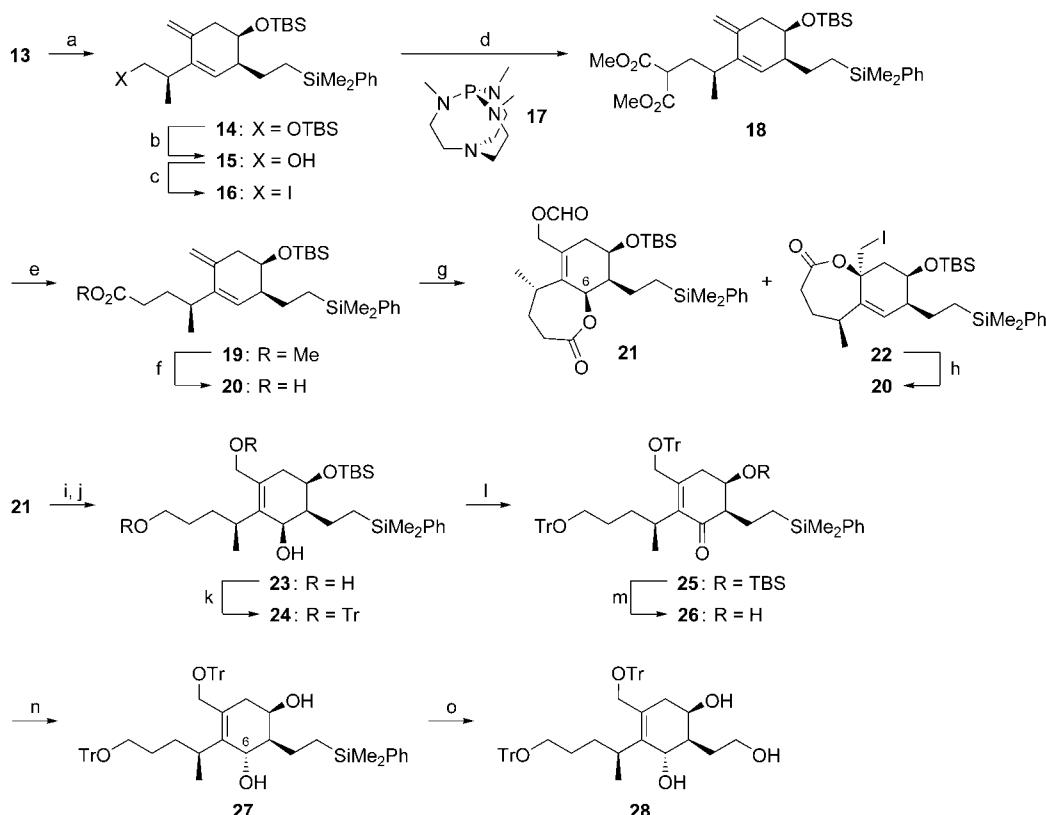
[\*] Dipl.-Chem. J. Merten, Prof. Dr. P. Metz

Institut für Organische Chemie  
Technische Universität Dresden  
Bergstraße 66, 01069 Dresden (Deutschland)  
Fax: (+49) 351-4633-3162  
E-mail: peter.metz@chemie.tu-dresden.de

Dr. R. Fröhlich<sup>[+]</sup>  
Organisch-Chemisches Institut  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster

[+] Kristallstrukturanalyse

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.



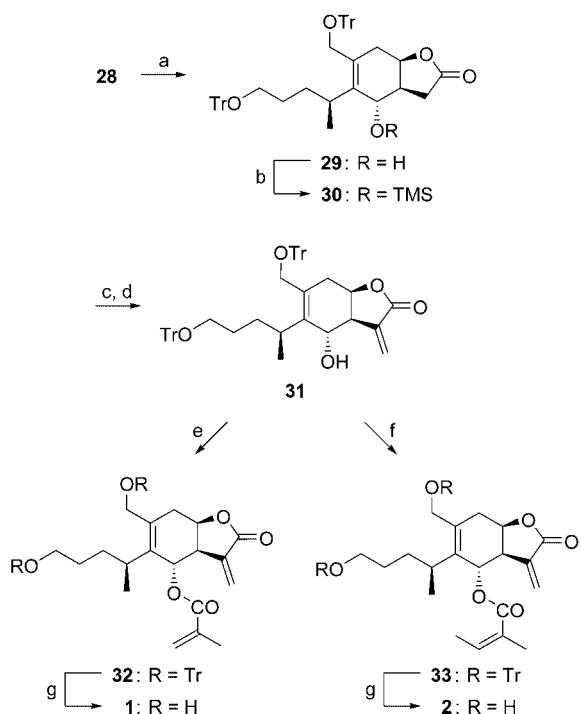
**Schema 3.** Synthese des vollständig oxygenierten Grundgerüsts **28**. a) TBSCl, Imidazol, DMAP, DMF, RT, 99%; b) TBAF, THF, 0°C, 81% **15** + 17% **13**; c)  $I_2$ ,  $Ph_3P$ , Imidazol, THF, MeCN, -20°C → RT, 84%; d) **17**, Malonsäuredimethylester, MeCN, RT, 91%; e)  $PhSH$ ,  $K_2CO_3$ , DMF, 90%, 89%; f) KOH, MeOH,  $H_2O$ , Rückfluss, 100%; g) 1.  $I_2$ ,  $Ph_3P$ , Imidazol, THF, MeCN, -20°C → RT, 86%; 2.  $AgOAc$ , DMF,  $PhMe$ , 0°C, 67% **21** + 15% **22**; h) Zinkstaub, HOAc,  $H_2O$ , THF, 0°C → RT, 86%; i)  $LiAlH_4$ ,  $Et_2O$ , 0°C; j)  $LiBH_4$ ,  $Et_2O$ , -10°C, 91% über 2 Stufen; k)  $TrCl$ , DMAP, Pyridin,  $CH_2Cl_2$ , RT, 91%; l) Dess-Martin-Periodinan, Pyridin,  $CH_2Cl_2$ , RT, 99%; m) TBAF, HOAc, THF, RT, 96%; n) Red-Al,  $CH_2Cl_2$ , PhMe, -20°C → RT, 90%; o) 1. TBAF, MS 4 Å, THF, Rückfluss, 2. KF,  $H_2O_2$ ,  $NaHCO_3$ , THF, MeOH, Rückfluss, 99%. col = *sym*-Collidin, DMAP = 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin, MS = Molekularsieb, Red-Al = Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Tr = Triphenylmethyl.

wurde. Würde man anstelle der Formylierung eine Reduktion<sup>[24,25]</sup> des intermediären Allyliodids durchführen, so sollte dies einen raschen Zugang zu den Britannilactonen **3** und **4** erlauben. Das neben **21** in geringen Mengen anfallende Iodlacton **22** kann durch reduktive Eliminierung<sup>[26]</sup> wieder in **20** überführt werden.

Die im Zuge der Iodlactonisierung/Allylformiatbildung von **20** vollständig stereoselektiv generierte, aber unerwünschte Konfiguration an C6 (Eudesman-Nummerierung) in **21** wurde mittels einer Oxidations/Reduktions-Sequenz korrigiert.<sup>[27]</sup> Die Reduktion des Diesters **21** mit Lithiumaluminiumhydrid zum Hydroxylactol<sup>[28]</sup> und weitere Reduktion mit Lithiumborhydrid führten zum Triol **23**. Eine chemoselektive Tritylierung der beiden primären Hydroxygruppen (→**24**), Dess-Martin-Oxidation<sup>[29]</sup> (→**25**) und schonende Desilylierung<sup>[30]</sup> lieferten das  $\beta$ -Hydroxyketon **26**. Dessen hydroxydirigierte<sup>[31]</sup> Reduktion mit dem Natriumaluminiumdihydrid Red-Al ergab den gewünschten 6 $\alpha$ -Allylalkohol **27** mit exzellenter Diastereoselektivität.<sup>[32]</sup> Nach Tamao-Fleming-Oxidation<sup>[33,34]</sup> stand schließlich mit dem Triol **28** das komplett oxygenierte Grundgerüst der Zielmoleküle mit korrekter Konfiguration an allen stereogenen Zentren zur Verfügung.

Das Finale der Synthese wurde mit einer chemoselektiven Oxidation<sup>[35]</sup> des Triols **28** zum Hydroxy- $\gamma$ -lacton **29** eingeleitet (Schema 4). Nach Schutz des sekundären Alkohols gelang eine einstufige  $\alpha$ -Methylenierung des Lactons **30** mit Natriumhydrid und Paraformaldehyd,<sup>[36]</sup> und nach Desilylierung wurde das Lacton **31** in guter Gesamtausbeute isoliert. Sowohl die Herstellung<sup>[2]</sup> des Methacrylsäureesters **32** als auch die Detritylierung zu **1** verliefen problemlos und ergaben (–)-Eriolanin, das sich durch Vergleich der optischen Drehwerte<sup>[37]</sup> als identisch mit dem Naturstoff herausstellte. Somit klärt unsere Synthese von **1** auch die bislang unbekannte absolute Konfiguration dieses Sesquiterpenlactons, da die absolute Konfiguration von **9** zweifelsfrei ermittelt wurde.<sup>[9]</sup> Zudem lieferte eine Kristallstrukturanalyse unseres Syntheseprodukts **1** mittels anomaler Röntgenbeugung einen weiteren, unabhängigen Beweis der Absolutkonfiguration.<sup>[38]</sup> Durch Nutzung einer modifizierten Yamaguchi-Veresterung<sup>[39]</sup> konnte **31** auch ohne *Z/E*-Isomerisierung glatt in den Angelikasäureester **33** überführt werden. Die Deblockierung zu **2** ergab (–)-Eriolangin, das sich ebenfalls durch Vergleich der Drehwerte als identisch mit dem Naturstoff erwies.<sup>[40]</sup>

Dank der verwendeten Sultonstrategie benötigt unsere enantioselektive Route zu den 1,10-seco-Eudesmanoliden **1**



**Schema 4.** Finale Stufen der Synthese von (-)-Eriolanin (**1**) und (-)-Eriolangin (**2**). a) BAIB, kat. TEMPO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 75%; b) TMSCl, Imidazol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 96%; c) NaH, Paraformaldehyd, THF, 100°C (im verschlossenen Röhrchen); d) TBAF, THF, 0°C, 61% über 2 Stufen; e) Methacrylsäureanhydrid,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP, THF, 0°C → RT, 85%; f) 1. Angelikasäure, 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid,  $\text{Et}_3\text{N}$ , PhMe, RT, 2, 31, 100°C, 60%; g) kat. *p*-TsOH, MeOH, RT, 97% **1** aus **32**, 85% **2** aus **33**. BAIB = Bisacetoxyiodbenzol, TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (freies Radikal), TMS = Trimethylsilyl, *p*-TsOH = *p*-Toluolsulfon-säure.

und **2** allein 26 Stufen ausgehend von 2-Brom-1-(2-furyl)ethanon (**6**). Durchschnittsausbeuten von 87% für **1** und 86% für **2** unterstreichen die Leistungsfähigkeit des beschriebenen Wegs. Die hier mögliche selektive Manipulation der diversen Hydroxygruppen am 1,10-seco-Eudesmanolid-Grundgerüst bietet zudem große Flexibilität hinsichtlich der Herstellung synthetischer Analoga. Eine Synthese der Britannilactonide **3** und **4** ist in Vorbereitung.

Eingegangen am 11. Juni 2004

**Stichwörter:** Dominoreaktionen · Naturstoffe · Schwefelheterocyclen · Terpenoide · Totalsynthesen

- [1] S. M. Kupchan, R. L. Baxter, C.-K. Chiang, C. J. Gilmore, R. F. Bryan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 842–843.
- [2] P. A. Grieco, T. Oguri, S. Gilman, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5886–5891.
- [3] a) M. R. Roberts, R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 724–725; b) T. Wakamatsu, N. Miyachi, F. Ozaki, M. Shibusaki, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3829–3832.
- [4] Übersicht zur Chemie von Sultonen: P. Metz, *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 1–10.
- [5] Isolierung: a) B.-N. Zhou, N.-S. Bai, L.-Z. Ling, G. A. Cordell, *Phytochemistry* **1993**, *34*, 249–252; b) F. Jeske, S. Huneck, J. Jakupovic, *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1647–1649.

- [6] Die Verbindungen **3** und **4** bewirken eine Phosphorylierung des Anti-Apoptose-Proteins Bcl-2 und lösen Apoptose in verschiedenen Krebszelllinien aus; für **4** wurde eine Zellzyklus-Arretierung in der G2/M-Phase sowie eine Polymerisation von Mikrotubuli nachgewiesen: C.-T. Ho, M. Rafi, R. S. Dipaola, G. Ghai, R. T. Rosen, N. Bai, US 6,627,623 B2, **2003**.
- [7] Zu der in Schema 1 angegebenen relativen Konfiguration von **3** und **4** siehe Lit. [5b] sowie die abgebildeten Strukturen von **3** im Kristall in: a) A.-R. Han, W. Mar, E.-K. Seo, *Nat. Prod. Sci.* **2003**, *9*, 28–30; b) S. Liu, H. Liu, W. Yan, L. Zhang, N. Bai, C.-T. Ho, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1101–1104.
- [8] P. Metz, J. Stölting, M. Läge, B. Krebs, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2275–2276; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2195–2197.
- [9] A. Bierstedt, J. Stölting, R. Fröhlich, P. Metz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3399–3407.
- [10] T. Hamada, T. Torii, K. Izawa, R. Noyori, T. Ikariya, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4373–4376.
- [11] J. Dubac, A. Gaset, M. Maraval, *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 11–16.
- [12] Diese ungewöhnliche Regioselektivität der Epoxidringöffnung wurde bereits für racemisches **8** beschrieben: B. Alcaide, P. Areces, E. Borredon, C. Biurrun, J. P. Castells, J. Plumet, *Heterocycles* **1990**, *31*, 1997–2002. Wir fanden, dass der stereochemische Verlauf stark von der Natur des Methylnucleophils abhängt. Auch mit Methylmagnesiumbromid wird bevorzugt das Regiosom **9** gebildet, aber die Reaktion verläuft unter weitgehender Racemisierung.
- [13] A. A. Goldberg, *J. Chem. Soc.* **1945**, 464–467.
- [14] Der Thioether **11** wurde durch radikalische Addition von PhSH an  $\text{Me}_2\text{PhSiCH}=\text{CH}_2$  bei 100°C hergestellt (87%); siehe auch: C.-N. Hsiao, H. Shechter, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1963–1966.
- [15] T. Cohen, M. Bhupathy, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 152–161.
- [16] B. Plietker, D. Seng, R. Fröhlich, P. Metz, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3669–3676.
- [17] P. J. Garegg, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 978–980.
- [18] Übersicht: J. G. Verkade, P. B. Kisanga, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7819–7858.
- [19] S. Arumugam, D. McLeod, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3677–3679.
- [20] E. Keinan, D. Eren, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3165–3169.
- [21] B. Simonot, G. Rousseau, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5912–5919.
- [22] A. G. Martinez, A. C. Villalobos, M. O. Ruiz, *Synthesis* **1988**, 58–60.
- [23] Offenbar wird das intermediäre Allylcarbeniumion durch das Solvens DMF als Nucleophil abgefangen, wobei ein Immoniumion entsteht, das im Zuge der wässrigen Aufarbeitung in das Formiat überführt wird.
- [24] F. Homsi, G. Rousseau, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5255–5258.
- [25] W. P. Neumann, *Synthesis* **1987**, 665–683.
- [26] B. Deguin, J.-C. Florent, C. Monneret, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 405–411.
- [27] Versuche zur Mitsunobu-Inversion an C6 mit **24** waren nicht erfolgreich.
- [28] Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur zur vollständigen Reduktion bewirkte eine Desilylierung der sekundären Hydroxygruppe.
- [29] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287.
- [30] a) J. S. Debenham, R. Rodebaugh, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4591–4600; b) D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, R. T. Beresis, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4721–4736.
- [31] A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307–1370.
- [32] Neben **27** wurden 6% des C6-epimeren Alkohols isoliert.
- [33] Übersicht: I. Fleming, *Chemtracts: Org. Chem.* **1996**, *9*, 1–64.

- [34] a) H.-J. Knölker, G. Wanzl, *Synlett* **1995**, 378–382; b) Der Zusatz von 4-Å-Molekularsieb im ersten Teilschritt bewirkte eine signifikante Ausbeutesteigerung.
- [35] T. M. Hansen, G. J. Florence, P. Lugo-Mas, J. Chen, J. N. Abrams, C. J. Forsyth, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 57–59.
- [36] B. Noya, M. D. Paredes, L. Ozores, R. Alonso, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5960–5968.
- [37] Synthetisches **1**:  $[\alpha]_D^{25} = -88.6$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); natürliches **1**:<sup>[1]</sup>  $[\alpha]_D^{25} = -93$  ( $\text{CHCl}_3$ ).
- [38] Kristallgröße  $0.25 \times 0.20 \times 0.20 \text{ mm}^3$ , orthorhombisch, Raumgruppe  $P2_12_12_1$  (Nr. 19),  $a = 8.251(1)$ ,  $b = 10.895(1)$ ,  $c = 20.845(2)$  Å,  $V = 1873.9(3)$  Å $^3$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.242 \text{ g cm}^{-3}$ ,  $\text{Cu}_{\text{K}\alpha}$ -Strahlung,  $\lambda = 1.54178$  Å,  $\omega/2\theta$ -Scans,  $T = 233$  K, 4186 Reflexe gemessen, 3823 unabhängige ( $R_{\text{int.}} = 0.031$ ), davon 3369 beobachtete Reflexe [ $I \geq 2\sigma(I)$ ],  $\mu = 7.58 \text{ cm}^{-1}$ , empirische Absorptionskorrektur ( $0.833 \leq T \leq 0.863$ ),  $Z = 4$ , 230 verfeinerte Parameter, Wasserstoffatome berechnet und als reitende Atome verfeinert,  $R = 0.041$ ,  $wR^2 = 0.106$ , max./min. Restelektronendichte 0.15/–0.20 e Å $^{-3}$ , Flack-Parameter 0.04(19). Verwendete Programme EXPRESS, MOLEN, SHELXS-97, SHELXL-97, SCHAKAL. CCDC 239240 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über [www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html](http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html) erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk)).
- [39] B. Hartmann, A. M. Kanazawa, J. P. Deprés, A. E. Greene, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5077–5080.
- [40] Synthetisches **2**:  $[\alpha]_D^{25} = -87.5$  ( $c = 1.05$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); natürliches **2**:<sup>[1]</sup>  $[\alpha]_D^{25} = -91$  ( $\text{CHCl}_3$ ).