

Enantioselektive Totalsynthese von Argabin**

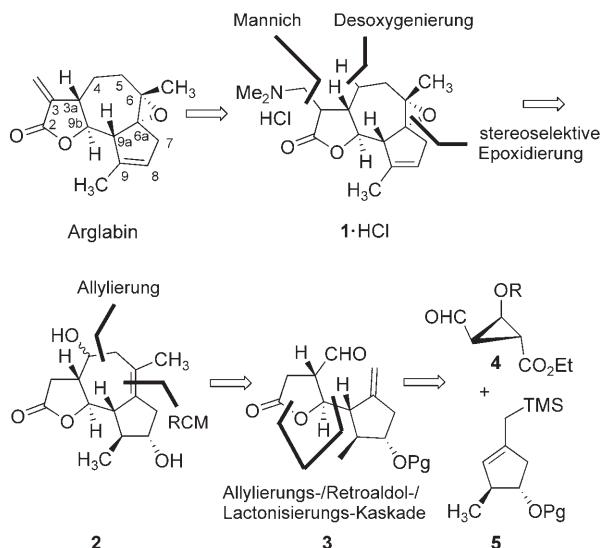
Srinivas Kalidindi, Won Boo Jeong, Andreas Schall, Rakeshwar Bandichhor, Bernd Nosse und Oliver Reiser*

Professor Lutz-F. Tietze zum 65. Geburtstag gewidmet

Ein herausragender Vertreter der weit verbreiteten Familie der Guianolide ist Argabin.^[1] Dieser Naturstoff inhibiert das Enzym Farnesyl-Transferase und verhindert somit die Aktivierung des RAS-Protooncogens, einen Prozess, von dem man annimmt, dass er eine ausschlaggebende Rolle bei 20–30 % aller menschlichen Tumoren spielt. Eine vielversprechende Antitumoraktivität und Cytotoxizität von Argabin gegen verschiedene Tumorzelllinien (menschliche Tumorzelllinien: $IC_{50} = 0.9\text{--}5.0 \mu\text{g mL}^{-1}$) konnte ebenfalls gezeigt werden.^[2] Argabin wird aus *Artemisia glabella* isoliert und anschließend zur besseren Bioverfügbarkeit in das Hydrochlorid des Dimethylaminoaddukts **1** überführt. **1**·HCl wurde bereits erfolgreich in Kasachstan zur Behandlung von Brust-, Darm-, Eierstock- und Lungenkrebs eingesetzt.^[3,4]

Das Grundgerüst des Argabins besteht aus einem Cycloheptanring mit fünf aufeinander folgenden Stereozentren, an den zwei fünfgliedrige Ringe *trans*-ständig angegliedert sind. Die daraus resultierende Ringspannung kann durch Ringöffnung des γ -Butyrolactons an C-2 abgebaut werden. Deshalb neigt Argabin auch dazu, Nucleophile bevorzugt an dieser Stelle zu addieren, was für die biologische Aktivität eine wichtige Rolle spielt.^[2,5]

Die geplante Epoxidierung von **2** in der gezeigten retrosynthetischen Analyse (Schema 1) sollte ohne weitere dirigierende Faktoren bevorzugt von der Oberseite des Tricyclus erfolgen, was zu einer weniger gespannten, aber ungewollten *cis*-Verknüpfung im Guaiansystem führen würde. Deshalb sollte eine Hydroxygruppe an C-8 eingeführt werden, die ein entsprechendes Epoxidierungsreagens auf die gewünschte Unterseite dirigieren und anschließend die Einführung der Doppelbindung zwischen C-8 und C-9 mithilfe einer Eliminierung ermöglichen sollte.



Schema 1. Retrosynthetische Analyse von Argabin. Pg = Schutzgruppe, TMS = Trimethylsilyl.

2 sollte ausgehend von **3** durch Allylierung und anschließende Ringschlussmetathese (RCM) zugänglich sein; letztere erfordert einen siebengliedrigen Ringschluss und Bildung einer tetrasubstituierten Doppelbindung. Mithilfe einer von uns entwickelten Strategie zur enantioselektiven Synthese von *trans*-4,5-disubstituierten γ -Butyrolactonen^[6,7] sollte die Allylierung von Cyclopropancarbaldehyd **4** durch das chirale Allylsilan **5** somit zum ersten wichtigen Zwischenprodukt **3** führen.

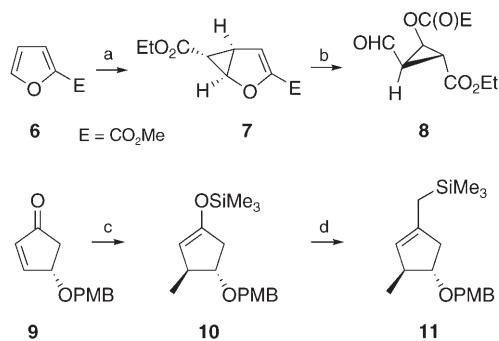
Cyclopropancarbaldehyd **8** konnte diastereo- und enantiomerenrein im 50-g-Maßstab in zwei Schritten aus Furan-2-methylester (**6**) hergestellt werden (Schema 2) – auf analoge Weise wie bereits für dessen Enantiomer beschrieben wurde.^[8] Das Allylsilan **11** wurde ausgehend von enantiomerenreinem **9**^[10] durch *trans*-selektive Methylcuprat-Addition und anschließende Ni^{II} -katalysierte Kreuzkupplung^[11] mit Trimethylsilylmethylenmagnesiumchlorid erhalten.

Die durch Trifluorboretherat vermittelte Bildung von **12** erfolgte mit exzellenter doppelter Stereokontrolle, wobei sich das Allylsilan **11** von der entgegengesetzten Seite seines Methylsubstituenten der Carbonylgruppe in **8** in Übereinstimmung mit dem Felkin-Anh-Modell^[12] nähert (Schema 3). Anschließend wurde **12** ohne Aufreinigung direkt mit Base behandelt, was zur Verseifung des labilen Oxalsäureesters führte. Die daraus resultierende Donor-Akzeptor-Substitution des Cyclopropan **13**^[13] führt zur Ringöffnung, gefolgt von einer Lactonisierung, die **15** als einziges Stereoisomer lieferte.

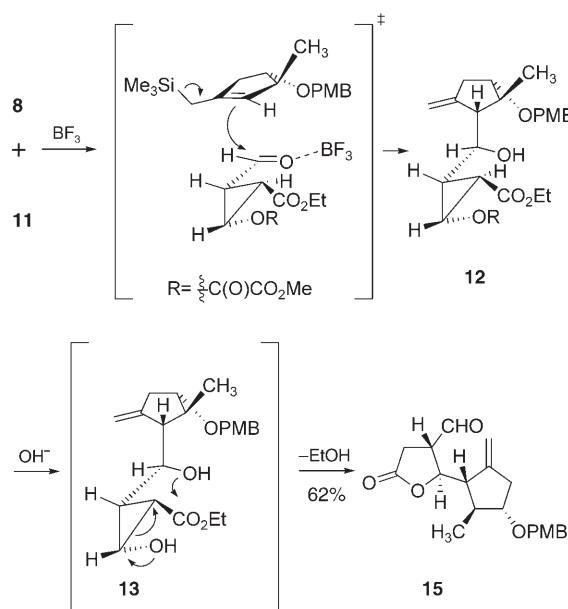
[*] M. Sc. S. Kalidindi, Dr. W. B. Jeong, Dipl.-Chem. A. Schall, Dr. R. Bandichhor, Dr. B. Nosse, Prof. Dr. O. Reiser
Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg
Universitätsstraße 31, 93053 Regensburg (Deutschland)
Fax: (+49) 941-943-4121
E-Mail: oliver.reiser@chemie.uni-regensburg.de
Homepage:
<http://www.oc.chemie.uni-regensburg.de/reiser/index.html>

[**] Diese Arbeit wurde vom DAAD (Stipendium für S.K. und R.B.), der Studienstiftung des Deutschen Volkes (Stipendium für B.N.) und dem Fonds der Chemischen Industrie (Stipendium für A.S. und Sachbeihilfe) unterstützt. Wir danken Dr. M. Zabel, Regensburg, für die Röntgenstrukturanalysen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

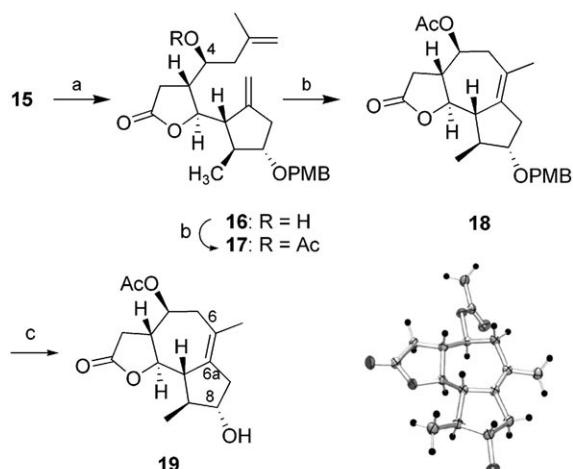


Schema 2. a) 1. Ethyldiazoacetat (2.67 Äquiv.), Cu(OTf)₂ (0.66 Mol-%), (R,R)-iPr-box^[8] (0.84 Mol-%), PhNNHN₂ (0.70 Mol-%), CH₂Cl₂, 85–90% ee; 2. Kristallisation (Pentan), >99% ee, 38%. b) 1. O₃, CH₂Cl₂, –78 °C; 2. Dimethylsulfid, 94%. c) CH₃MgCl, TMSCl, CuI, LiCl, THF, –78 °C, 4 h, 90%. d) TMSCH₂MgCl, [Ni(acac)₂], Et₂O, Rückfluss, 16 h, 72%. PMB = *p*-Methoxybenzyl.



Schema 3. Stereoselektive Allylierungs-/Retroaldol-/Lactonisierungs-Kaskade zum Aufbau der fünfgliedrigen Ringe des Arglabins: **8** (1.0 Äquiv.), **11** (1.04 Äquiv.), BF₃-OEt₂, –78 °C, 4 h; Ba(OH)₂·8 H₂O, 0 °C, 2 h.

Eine zweite Sakurai-Allylierung an **15** mit 2-Methylallylsilan ergab **16** in einem 4:1-Verhältnis an C-4-Epimeren (Schema 4). Letzteres ist prinzipiell ohne weitere Bedeutung, da für die Synthese der Zielverbindung die neu gebildete Hydroxygruppe im weiteren Verlauf der Synthese wieder entfernt werden muss. Acetylierung von **16** setzt den Ausgangspunkt für die folgende Ringschlussmetathese. Diese erwies sich aufgrund der mittleren Ringgröße und der tetrasubstituierten Doppelbindung als schwierig und benötigt mit der Kombination von Grubbs-Katalysator der 2. Generation (G-II) und dem Hindurchleiten von Inertgas bei einer Reaktionstemperatur von 95 °C recht drastische Reaktionsbedingungen. Auf diesem Weg wurden die gewünschte Verbin-



Schema 4. Aufbau des Guaianolid-Gerüsts: a) 1. 2-Methylallylsilan, BF₃-OEt₂, –78 °C, 16 h, 70% (4:1-Epimerenmischung an C-4); 2. Ac₂O, Et₃N, DMAP, RT, 24 h, 85% (4:1-Epimerenmischung an C-4). b) 1. G-II (3×5 Mol-%), Toluol, Durchleiten von Argon, 95 °C, 6 h; 2. chromatographische Trennung der C-4-Epimere: **18** (70%), *epi*-**18** (16%). c) DDQ, CH₂Cl₂, 4 h, RT, 90%. DMAP = Dimethylaminopyridin, DDQ = Dichloridcyanbenzochinon.

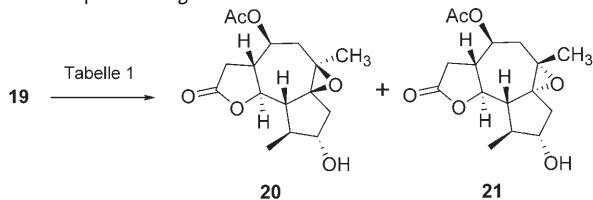
dung **18** und ihr C-4-Epimer *epi*-**18** in 86% Gesamtausbeute erhalten, wenn auch 15 Mol-% Katalysator G-II aufgeteilt in drei Portionen von je 5 Mol-% verwendet werden mussten, um vollständigen Umsatz des Startmaterials zu erreichen. Um die stereoselektive Epoxidierung an C6/C6a zu entwickeln, stellte es sich als vorteilhaft heraus, nur mit dem Hauptdiastereomer **18** weiterzuarbeiten, welches durch chromatographische Abtrennung von *epi*-**18** erhalten wurde. Entfernung der PMB-Schutzgruppe durch DDQ führte anschließend zu **19** in 90% Ausbeute (Schema 4).

Die Kristallstruktur von **19**^[14] (Schema 4) zeigt auf, dass beide Seiten des siebengliedrigen Rings für die nachfolgend geplante Epoxidierung gleichwertig zugänglich sind. Im Besonderen wurde klar, dass die nach oben, aber pseudoäquatorial gerichteten Acetoxy-Gruppe an C-4 nur wenig Abschirmung für den gewünschten Angriff von der α -Seite (= von unten) bieten würde. Des Weiteren befindet sich die Hydroxygruppe an C-8, die, wie für allylische und homoallylische Alkohole bekannt,^[15] als dirigierender Substituent agieren sollte, unvorteilhaft zur anzugreifenden Doppelbindung in pseudoäquatorialer Position. Eine Epoxidierung von der β -Seite (= von oben) führt außerdem zu einer stabileren *cis*-Anellierung des Guaian-Systems.

Tatsächlich verlief die undirigierte Epoxidierung von **19** mit Dimethyldioxiran mit einem Vorzug von 7:1 (Tabelle 1, Eintrag 1) von der ungewünschten β -Seite zu **20**, was obige Erwartung bestätigte. Enttäuschenderweise ergab auch *m*-CPBA, für das eine dirigierende Wirkung durch freie Hydroxygruppen bekannt ist, ebenfalls das durch eine *cis*-Verknüpfung der Ringsysteme bevorzugte β -Epoxid in einem Verhältnis von 3:1 (Tabelle 1, Eintrag 4).^[16]

Davon ausgehend, dass ein entsprechendes Bromoniumion ebenfalls zunächst auf der β -Seite gebildet würde, versuchten wir, die Epoxidierung durch anfängliche Brom-

Tabelle 1: Epoxidierung von **19**.



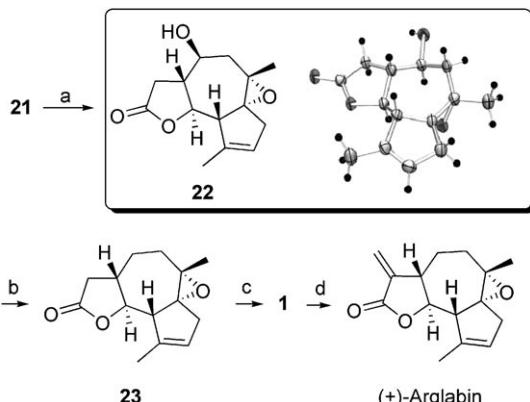
Nr.	Methode	Bedingungen	20/21 ^[a]	Ausb. [%] ^[b]
1	Dimethyl-dioxiran	KHSO ₅ , Aceton, DCM/H ₂ O, Puffer pH 7.2, [18]Krone-6, 0°C, 6 h	88:12	65
2	Halohydrin	NaBrO ₃ /NaHSO ₃ (1:2), CH ₃ CN/H ₂ O (1:2), 48 h, RT	>99:1	80
3	Halohydrin	NBS, THF/H ₂ O (2:1), 15 h, RT	>99:1	72
4	Persäure	<i>m</i> -CPBA, DCM, -10°C → RT, 6 h	75:25	85
5	Vanadium	[V(O)(acac) ₂] (2 Mol-%), TBHP, DCM, 0°C → RT, 16 h	10:90	78 ^[c]

[a] Bestimmt durch ¹H-NMR und GC. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt als Mischung von Diastereomeren. [c] Ausbeute an isoliertem reinem **21**.

hydrin-Bildung zu erreichen. Anschließender Rückseitenangriff von Wasser und Eliminierung von HBr sollte zum gewünschten α -Epoxid führen. In der Tat führte diese Strategie direkt zur Epoxidbildung in hoher Ausbeute ohne isolierbare Zwischenstufen. Es wurde nur ein Diastereomer erhalten, unglücklicherweise wiederum das ungewünschte β -Epoxid (Tabelle 1, Einträge 2 und 3). Schließlich führte die Anwendung von katalytischen Mengen an [V(O)(acac)₂] und *tert*-Butylhydroperoxid als stöchiometrisches Oxidationsmittel^[17] mit einer Selektivität von 9:1 zum gewünschten α -Epoxid **21** (Tabelle 1, Eintrag 5), wodurch sich die außergewöhnlich starke Affinität für eine Koordination des Vanadiums an Hydroxgruppen vor der Epoxidierung zeigte. Nach chromatographischer Trennung vom β -Epoxid konnte **21** in 78% Ausbeute erhalten werden.

Reaktion von **21** mit Trifluorsulfonsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin und anschließende Verseifung der Acetylgruppe ergab **22** als einziges Regiosomerkomplex, dessen Struktur durch Röntgenstrukturanalyse^[14] bestätigt werden konnte (Schema 5). Die Desoxygenierung an C-4 zu **23** konnte durch das Barton-McCombie-Protokoll^[18] erreicht werden. Alkylierung durch Eschenmoser-Salz^[19] führte direkt zu **1**, das durch Quaternisierung mit Methyljodid und anschließende Eliminierung von Triethylamin in Arglabin umgewandelt wurde, das in sämtlichen spektroskopischen Daten und in seinem optischen Drehwert identisch zu einer authentischen Probe des Naturstoffs war.^[20]

Zusammenfassend haben wir die erste enantioselektive Synthese des Guaianolids Arglabin und seines Dimethylamino-Addukts **1**, das sich in Form des Hydrochlorids zurzeit in klinischer Evaluierung gegen verschiedene Krebsarten befindet, entwickelt. Schlüsselschritte zum Aufbau des Guaianolid-Gerüsts sind eine Kupfer(I)-katalysierte asymmetrische Cyclopropanierung, eine stereoselektive Sakurai-Allylierung gefolgt von einer Retroaldol-/Lactonisierungs-Kaskade und eine zweite Sakurai-Allylierung mit anschlie-



Schema 5. a) 1. Tf₂O, Pyridin, CH₂Cl₂, -10°C bis RT, 18 h, 62%; 2. K₂CO₃, MeOH, 0°C bis RT, 4 h, 70%. b) 1. 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 4 h, 80%; 2. Bu₃SnH, AIBN, Toluol, 90°C, 5 h, 77%. c) 1. LHMDS, THF, -78°C; 2. Eschenmoser-Salz, THF, -78°C bis RT, 4 h, 75%; d) MeI, MeOH, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 80%.

ßender Ringschlussmetathese. Diese Strategie sollte den weiteren Zugang zu verwandten tricyclischen Naturstoffen der 5,7,5-Guaianolide ermöglichen, was im Moment in unserer Arbeitsgruppe untersucht wird.

Eingegangen am 11. April 2007
Online veröffentlicht am 16. Juli 2007

Stichwörter: Arglabin · Asymmetrische Synthese · Farnesyl-Transferase · Naturstoffe · Totalsynthese

- [1] S. M. Adekenov, M. N. Mukhametshyanov, A. N. Kupriyanov, *Khim. Prir. Soedin.* **1982**, 565.
- [2] T. E. Shaikenov, S. Adekenov, R. M. Williams, N. Prashad, F. Baker, T. L. Madden, R. Newman, *Oncol. Rep.* **2001**, 8, 173.
- [3] T. E. Shaikenov, S. Adekenov, *Arglabin. Its Structure, Properties and Usage*, Poutsmouth, Virginia, 1997.
- [4] N. S. Zhangabylov, L. Y. Dederer, L. B. Gorbacheva, S. V. Vasil'eva, A. S. Terekhov, S. M. Adekenov, *Pharm. Chem. J.* **2004**, 38, 651.
- [5] A. Z. Abil'daeva, R. N. Pak, A. T. Kulyasov, S. M. Adekenov, *Eksp. Klin. Farmakol.* **2004**, 67, 37.
- [6] R. B. Chhor, B. Nosse, S. Soergel, C. Böhm, M. Seitz, O. Reiser, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 260.
- [7] B. Nosse, R. B. Chhor, W. B. Jeong, C. Boehm, O. Reiser, *Org. Lett.* **2003**, 5, 941.
- [8] (+)-(R,R)-Bis(4-isopropyloxazolin)[(4R,4R')-2,2'-(2,2'-propanediyl)bis(4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol)]: D. A. Evans, K. A. Woerpel, B. Nosse, A. Schall, Y. Shinde, E. Jezek, M. M. Haque, R. B. Chhor, O. Reiser, P. Wipf, N. Jayasuriya, *Org. Synth.* **2006**, 83, 97.
- [9] E. Jezek, A. Schall, P. Kreitmeier, O. Reiser, *Synlett* **2005**, 915.
- [10] Hergestellt in Analogie zum beschriebenen *O*-Benzyl-Derivat: T. T. Curran, D. A. Hay, C. P. Koegel, J. C. Evans, *Tetrahedron* **1997**, 53, 1983.
- [11] T. Hayashi, T. Fujiwa, Y. Okamoto, Y. Katsuro, M. Kumada, *Synthesis* **1981**, 1001.
- [12] A. Mengel, O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1191.
- [13] H. U. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1151.
- [14] CCDC 648651 (**19**) und CCDC 648653 (**22**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC) erhältlich.

- graphic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich; siehe auch Hintergrundinformationen.
- [15] A. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.
- [16] Ähnliche Ergebnisse wurden berichtet: M. Ando, A. Akahane, K. Takase, *Chem. Lett.* **1978**, 727.
- [17] K. Daniels, D. J. Eickhoff, E. D. Mihelich, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7690.
- [18] S. W. McCombie in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 8 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 811.
- [19] E. F. Kleinman in *Encyclopedia of Organic Reagents* (Hrsg.: L. Paquette), Wiley, New York, **2004**.
- [20] Wir danken Dr. K.-D. Göhler, CAC Chemnitz GmbH, für eine Probe von Argabin, isoliert aus seiner natürlichen Quelle.