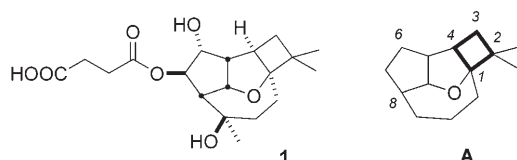


Totalsynthese des tetracyclischen Sesquiterpens (±)-Punctaporonin C**

Martin Fleck und Thorsten Bach*

Professor Manfred T. Reetz zum 65. Geburtstag gewidmet

Punctaporonin C (**1**)^[1] ist ein dem Caryophyllen verwandtes Sesquiterpen, das zusammen mit einer Reihe strukturell ähnlicher Verbindungen, den Punctaporoninen,^[1,2] aus der punktierten Porenscheibe, *Poronia punctata* (Linnaeus: Fries), isoliert wurde. Als komplexester Vertreter dieser Verbindungsklasse weist Punctaporonin C das ungewöhnliche Oxatetracyclo[6.3.2.0^{1,4}.0^{5,13}]tridecan-Skelett **A** auf (Schema 1). Während eine Hypothese für die Biosynthese der



Schema 1. Struktur von Punctaporonin C (**1**) und seines Grundgerüsts **A** unter Hervorhebung des Cyclobutanrings.

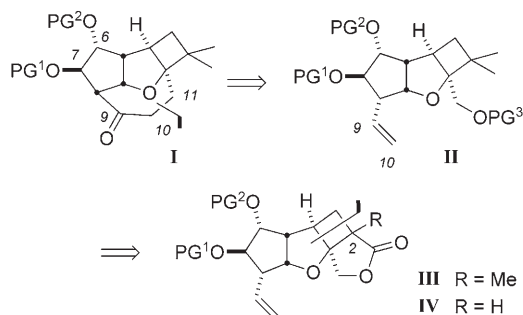
Punctaporonine existiert^[1b] und die bi- und tricyclischen Punctaporonine A, B und D synthetisch hergestellt wurden,^[3] gibt es bislang keinen Zugang zu Punctaporonin C. Ein intrinsisches Problem ist die Verknüpfung des Vierrings an ein hochsubstituiertes Tetrahydrofuran. Dadurch ist eine intermolekulare [2+2]-Photocycloaddition^[4] unter Bildung der Bindungen C1–C2 und C3–C4 ausgeschlossen, weil keiner der möglichen Reaktionspartner einen brauchbaren Chromophor aufweisen kann. Bei verwandten, carbanalogen Gerüsten, z. B. beim Tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]decan-Gerüst des Kelsoens,^[5] gelingt die intermolekulare [2+2]-Photocycloaddition, weil ein Enon als Chromophor dient. Hier berichten wir über die erste Totalsynthese^[6] des racemischen (±)-Punctaporonins C sowie über einen photochemischen Zugang zum Gerüst **A** durch eine selektive intramolekulare [2+2]-Tetronat-Photocycloaddition^[7] und einen nachfolgenden Aldol-Ringschluss.

[*] Dipl.-Chem. M. Fleck, Prof. Dr. T. Bach
Lehrstuhl für Organische Chemie I
Technische Universität München
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)
Fax: (+49) 89-289-13315
E-Mail: thorsten.bach@ch.tum.de

[**] Dieses Projekt wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ba 1372-11) gefördert.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200801534> zu finden.

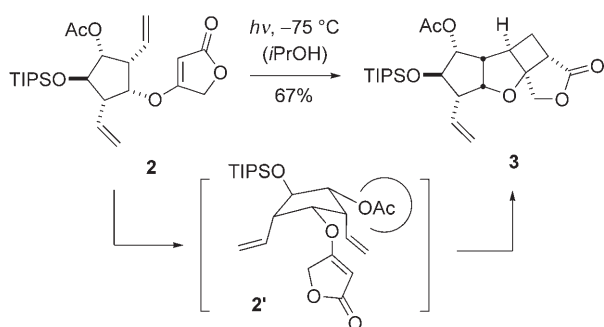
Retrosynthetisch (Schema 2) führten wir Punctaporonin C auf das Keton **I** zurück, in dem zum einen die beiden Hydroxygruppen an C-6 und C-7 orthogonal geschützt sein



Schema 2. Retrosynthetische Zerlegung von Punctaporonin C (**1**).

sollten (PG = Schutzgruppe) und in dem die Carbonylgruppe als Vorstufe für den tertiären Alkohol an C-9 dienen sollte. Der Ringschluss zum ungewöhnlichen, überbrückten Oxepan war durch eine intramolekulare Enolatalkylierung geplant. Auf diese Weise ergab sich die Verbindung **II** als Vorstufe, in der berücksichtigt war, dass die Acetylgruppe (C-9, C-10) durch eine Wacker-Oxidation^[8] aufgebaut werden kann. Das Kohlenstoffgerüst der tricyclischen Verbindung **II** lässt sich auf das Lacton **III** zurückführen, wenn man eine vollständige Reduktion des Carboxy-Kohlenstoffatoms zu einer Methylgruppe ins Kalkül zieht. Die andere Methylgruppe am späteren Kohlenstoffatom C-2 (R = Me) des Punctaporonins C sollte durch eine Alkylierung in das Lacton **IV** (R = H) eingeführt werden.

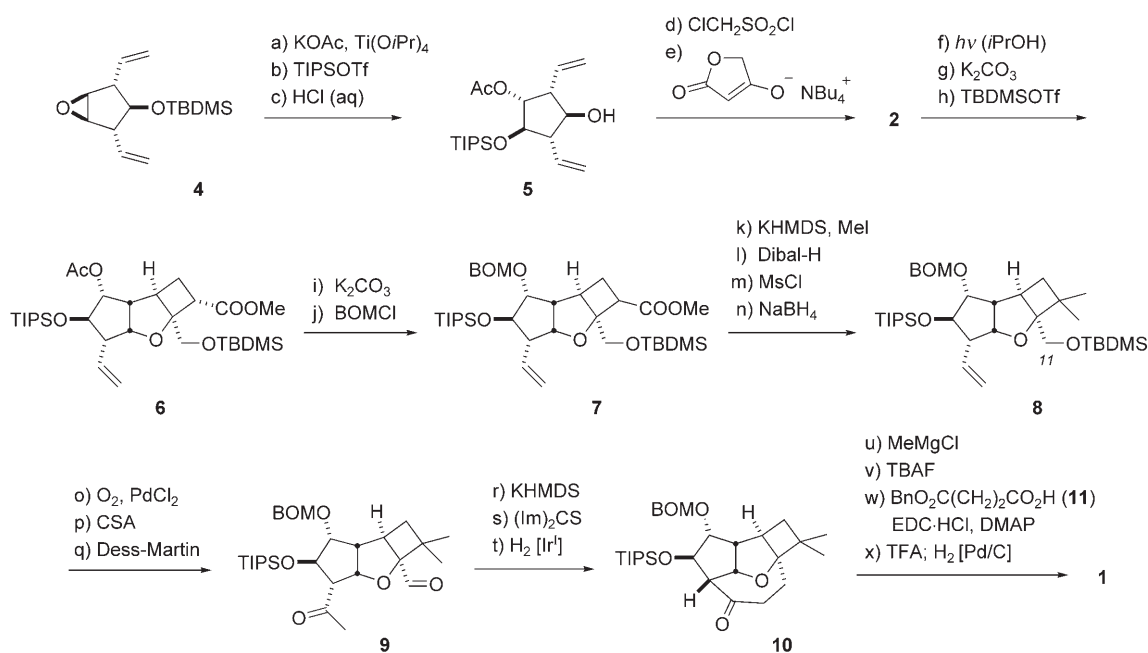
Dem Lacton **IV** sieht man seine mögliche Entstehung durch eine intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition bereits an, wobei die zentrale Frage war, ob und wie man die beiden terminalen Doppelbindungen in einem Vorstufenmolekül unterscheiden kann. Vorläufige Studien zur [2+2]-Photocycloaddition hatten gezeigt, dass in Ether keine Selektivität und in Gegenwart von Cyclodextrinen eine Selektivität beobachtet wird, die stets das falsche Regioisomer begünstigt.^[9] Wir fanden nun aber, dass für 1,3-Divinyl-2-cyclopentyltetronate, die an 4-Position eine polare Gruppe tragen, in protischen Lösungsmitteln eine Präferenz für das erwünschte Regioisomer existiert. So entstand aus dem Substrat **2** mit akzeptabler Selektivität (75:25) das für die weitere Synthese benötigte Produkt **3** (Schema 3). Wir vermuten, dass durch Wasserstoffbrücken zum Lösungsmittel die Acetoxygruppe



Scheme 3. Regio- und stereoselektive [2+2]-Photocycloaddition des Tetronats **2** zu Produkt **3** mit Abbildung der mutmaßlichen Vorzugskonformation **2'**: Bedingungen: $h\nu$ ($\lambda = 254$ nm), $i\text{PrOH}$, -75°C , 1.5 h, $c = 7$ mm.

sterisch anspruchsvoll wird^[10] und eine pseudoäquatoriale Lage in der Briefumschlag-Konformation **2'** einnimmt, sodass die Tetronatgruppe und eine der beiden terminalen Doppelbindungen ideal für eine [2+2]-Photocycloaddition positioniert sind. Die faciale und einfache Diastereoselektivität der Photoreaktion waren perfekt: Es wurde nur ein Diastereomer erhalten.

Ausgangsmaterial für die erfolgreiche Totalsynthese des Punctaporonins C (Schema 4) war das bekannte *meso*-Epoxid **4**^[9] (TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl). Nach Ringöffnung^[11] mit KOAc wurde die freie Hydroxygruppe als Triisopropylsilyl(TIPS)-Ether geschützt. Selektive Spaltung der TBDMS-Gruppe lieferte den Alkohol **5**, der in das bereits abgebildete Tetronat **2** (Schema 3) überführt wurde. Für diesen Schritt erwies sich die Verwendung der Fluchtgruppe Chlormethansulfonat^[12] als entscheidend, um eine hohe Ausbeute (80 %) bei der unter Inversion der Konfiguration verlaufenden Alkylierung zu erzielen. Das Methansulfonat ergab lediglich eine Ausbeute von 30 %, das Trifluormethansulfonat war instabil. Nach der intramolekularen [2+2]-Photocycloaddition wurde zunächst das Lacton unter milden Bedingungen geöffnet und der primäre Alkohol als TBDMS-Ether geschützt. Für die nachfolgend geplanten Alkylierungen war die Acetylgruppe im Produkt **6** als Schutzgruppe ungeeignet und wurde deshalb durch die Benzyloxymethyl-(BOM)-Gruppe ersetzt. Die weiteren Syntheseoperationen spielten sich am Cyclobutanring des Esters **7** ab, wo zunächst die Methylgruppe eingeführt und dann in einer dreistufigen Sequenz die Methoxycarbonylgruppe zu einer Methylgruppe reduziert wurde. Die Wacker-Oxidation^[8] verlief glatt und mit hervorragender Ausbeute (94 %), sodass nach Entschützung



Scheme 4. Totalsynthese von (±)-Punctaporonin C (**1**). Reaktionsbedingungen und Ausbeuten: a) KOAc, $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (50 Mol-%), HOAc, 90°C , 9 h, 76 %; b) TIPSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 0°C , 3 h; c) HCl_{aq} , MeOH, 20°C , 6 h, 91 % für 2 Schritte; d) MeCl , Pyridin, -10°C , 4 h, 95 %; e) $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{O}^-$ -Tetronat, THF, 67°C , 20 h, 80 %; f) $h\nu$, $i\text{PrOH}$, -75°C , 1.5 h, d.r. = 75:25; g) K_2CO_3 (20 Mol-%), MeOH, -20°C , 2 h; h) TBDMSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , -20°C , 3 h, 60 % über 3 Schritte; i) K_2CO_3 , MeOH, 20°C , 3 d, 80 %; j) BOMCl, TBAI, NETiPr_2 , $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 50°C , 36 h, 80 %; k) KHMDS, MeI, THF, $-40^\circ\text{C} \rightarrow -78^\circ\text{C}$, 3 h, d.r. = 80:20, 56 %; l) Dibal-H, THF, -78°C , 4 h, 81 %; m) MsCl, NEt_3 , CH_2Cl_2 , -20°C , 4 h, quant.; n) NaBH_4 , DMPU, 75°C , 24 h, 77 %; o) O_2 , PdCl_2 , CuCl, DMF/ H_2O (10:1), 20°C , 4 d, 94 %; p) CSA (50 Mol-%), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1), 20°C , 24 h, 91 %; q) Dess-Martin, CH_2Cl_2 , 20°C , 1 h, quant.; r) KHMDS, THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow -40^\circ\text{C}$, 30 min, 56 %; s) $(\text{Im})_2\text{CS}$, DMAP, CH_2Cl_2 , $20^\circ\text{C} \rightarrow 40^\circ\text{C}$, 16 h, quant.; t) H_2 , $[\text{Ir}(\text{cod})\text{PCy}_3(\text{py})]\text{PF}_6$ (10 Mol-%), CH_2Cl_2 , 20°C , 2 h, 94 %; u) MeMgCl , Et₂O, 20°C , 16 h, d.r. 87:13, 83 %; v) TBAF, THF, 0°C , 3 h, 89 %; w) $\text{BnO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ (**11**), EDC-HCl, DMAP, CH_2Cl_2 , 20°C , 16 h, 95 %; x) TFA, CH_2Cl_2 , 20°C , 1.5 h; H_2 , Pd/C, MeOH/Ethylacetat (1:1), 20°C , 16 h, 85 % über 2 Schritte. TIPSOTf = Triisopropylsilyltrifluormethansulfonat, TBAI = Tetrabutylammoniumiodid; MeCl = Chlormethansulfonsäurechlorid; TBDMSOTf = *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat; BOMCl = Benzyloxymethylchlorid; KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid; Dibal-H = Diisobutylaluminiumhydrid, MsCl = Methansulfonsäurechlorid; CSA = Camphersulfonsäure; $(\text{Im})_2\text{CS}$ = Thiocarbonyldiimidazol; cod = 1,5-Cyclooctadien; Cy = Cyclohexyl; TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid; EDC-HCl = *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-hydrochlorid; TFA = Trifluoressigsäure.

des primären Alkohols am späteren Kohlenstoffatom C-11 und Etablierung einer entsprechenden Abgangsgruppe (Methansulfonat, Iodid) der Ringschluss zum Oxepan durch eine Enolalkylierung erprobt wurde. Da sich jedoch die Fluchtgruppe anscheinend wegen der benachbarten geminalen Dimethylsubstitution an C-2 nicht geeignet ausrichten kann, um in einer S_N2-Umsetzung zu reagieren, schlugen diese Versuche fehl. Der Ringschluss gelang nach Oxidation^[13] des freien Alkohols zum Aldehyd **9** durch eine Aldoladdition. Nach Eliminierung^[14] und chemoselektiver Hydrierung^[15] der Doppelbindung wurde das gewünschte Keton **10** erhalten. Die Grignard-Addition des sehr leicht herstellbaren MeMgI ergab überraschenderweise bei tiefen Temperaturen (−10 °C) das falsche Diastereomer (Diastereomerenverhältnis d.r. = 34:66) eines pseudoaxialen Angriffs. Erst durch Wechsel des Gegenions und durch Reaktionsführung bei Raumtemperatur wurde der benötigte tertiäre Alkohol (d.r. = 87:13) erhalten. Die drei Schlussschritte waren einfach und lieferten unter Verwendung des Bernsteinsäurehalbesters **11** die Zielverbindung **1**. Einzig die geplante parallele Hydrogenolyse von BOM-Schutzgruppe und Benzylester war nicht erfolgreich. Vielmehr musste die BOM-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen^[16] entfernt werden, bevor abschließend der Benzylester gespalten wurde.

Zusammenfassend gelang ausgehend von Epoxid **4** somit die Synthese von racemischem (±)-Punctaporonin C in 24 Schritten und einer Gesamtausbeute von 2.0%. Der photochemische Schlüsselschritt findet vergleichsweise früh in der Sequenz statt, was einen ausreichenden Materialdurchsatz jedoch nicht behindert. Das synthetische Produkt erwies sich in allen skalaren physikalischen Eigenschaften als identisch zum Naturstoff.^[1,17] Die weitere Prüfung der Substanz auf biologische Aktivität ist ebenso geplant wie die Nutzung des durch die Tetronat-Photocycloaddition aufgebauten Gerüsts in der medizinischen Chemie.^[18]

Eingegangen am 2. April 2008

Online veröffentlicht am 9. Juli 2008

Stichwörter: Naturstoffe · Photochemie · Regioselektivität · Terpenoide · Totalsynthesen

- [1] a) J. R. Anderson, R. L. Edwards, A. A. Freer, R. P. Mabelis, J. P. Poyser, H. Spencer, A. J. S. Whalley, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 917–919; b) J. R. Anderson, R. L. Edwards, J. P. Poyser, A. J. S. Whalley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 823–831.
- [2] a) J. P. Poyser, R. L. Edwards, J. R. Anderson, M. B. Hursthouse, N. P. C. Walker, G. M. Sheldrick, A. J. S. Whalley, *J. Antibiot.* **1986**, 39, 167–169; b) R. L. Edwards, D. J. Maitland, J. P. Poyser, A. J. S. Whalley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1939–1941.
- [3] a) (–)-Punctaporonin A, (+)-Punctaporonin D: T. Sugimura, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3841–3842; T. Sugimura, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3017–3024; b) (±)-Punctaporonin B: A. S. Kende, I. Kaldor, R. Aslanian, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6265–6266.
- [4] Übersichten: a) P. Margaretha in *Molecular and Supramolecular Photochemistry: Synthetic Organic Photochemistry*, Bd. 12 (Hrsg.: A. G. Griesbeck, J. Mattay), Marcel Dekker, New York, **2005**, S. 211–237; b) J.-P. Pete, *Advances in Photochemistry*, Bd. 21 (Hrsg.: D. C. Neckers, D. H. Volman, G. Von Büna), **1996**, S. 135–216; c) J. Mattay, R. Conrads, R. Hoffmann in *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4. Aufl., Vol. E21c, **1995**, S. 3085–3132; d) M. T. Crimmins, *Org. React.* **1993**, 44, 297–588; e) D. I. Schuster, G. Lem, N. A. Kaprinidis, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 3–22.
- [5] a) G. Mehta, K. Srinivas, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4877–4880; b) S. Fietz-Razavian, S. Schulz, I. Dix, P. G. Jones, *Chem. Commun.* **2001**, 2154–2155; c) E. Piers, A. Orellana, *Synthesis* **2001**, 2138–2142; d) Übersicht: B. Basler, S. Brandes, A. Spiegel, T. Bach in *Topics in Current Chemistry: Natural Product Synthesis I*, Vol. 243 (Hrsg.: J. Mulzer), Springer, Heidelberg, **2005**, S. 1–42.
- [6] Übersichten zur Anwendung von Photocycloadditionen in der Naturstoffsynthese: a) J. Iriando-Alberdi, M. F. Greaney, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4801–4815; b) T. Bach, *Synthesis* **1998**, 683–703.
- [7] a) M. Kemmler, T. Bach, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4973–4975; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4824–4826; b) M. Kemmler, E. Herdtweck, T. Bach, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4582–4595.
- [8] a) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, A. Saber, *Angew. Chem.* **1962**, 74, 93–102; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, 1, 80–88; b) D. Kim, J. Lee, J. Chang, S. Kim, *Tetrahedron* **2001**, 57, 1247–1252; c) J. Tsuji, *Synthesis* **1984**, 369–384.
- [9] M. Fleck, C. Yang, T. Wada, Y. Inoue, T. Bach, *Chem. Commun.* **2007**, 822–824.
- [10] Beispiele aus der Photochemie für eine Zunahme des räumlichen Anspruchs polarer Substituenten durch Wasserstoffbrücken: a) U. Lindemann, G. Reck, D. Wulff-Molder, P. Wessig, *Tetrahedron* **1998**, 54, 2529–2544; b) S. M. Ng, S. J. Bader, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7315–7319.
- [11] Versuche, diese Reaktion enantioselektiv zu führen, wurden unternommen. Die besten Ergebnisse mit einem Acetat-Nucleophil in Gegenwart chiraler Co-Salenkomplexe lagen bei 36% Ausbeute und 45% ee: a) E. N. Jacobsen, F. Kakiuchi, R. G. Konler, J. F. Larrow, M. Tokunaga, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 773–776; b) E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 421–431; c) C. Schneider, *Synthesis* **2006**, 3919–3944. Das selektivere Benzoat (bis zu 83% ee) ist nicht mit der anschließenden Photoreaktion kompatibel.
- [12] T. Shimizu, T. Ohzeki, K. Hiramoto, N. Hori, T. Nakata, *Synthesis* **1999**, 1373–1385.
- [13] a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155–4156; b) N. Albæk, M. Petersen, P. Nielsen, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7731–7740.
- [14] M. Miyashita, M. Sasaki, I. Hattori, M. Sakai, K. Tanino, *Science* **2004**, 305, 495–499.
- [15] a) R. H. Crabtree, H. Felkin, G. E. Morris, *J. Organomet. Chem.* **1977**, 141, 05–215; b) D. A. Evans, P. Nagorny, K. J. McRae, D. J. Reynolds, L.-S. Sonntag, F. Vounatsos, R. Xu, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 543–546; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 537–540.
- [16] H. Maeda, G. A. Kraus, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2986–2987.
- [17] Wegen einer anderen Kalibrierung sind die in Lit. [1b] angegebenen ¹³C-NMR-Daten gegenüber den von uns gemessenen Werten, die auf [D₄]-MeOH (δ = 49.1 ppm) kalibriert wurden, durchgehend um 2 ppm hochfeldverschoben. Wir danken Prof. R. L. Edwards und Prof. D. J. Maitland für diesen Hinweis.
- [18] B. Basler, O. Schuster, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9798–9808.