

Totalsynthese von (+)-Lactiflorin durch intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition**

Ping Lu und Thorsten Bach*

Bis zum heutigen Tage besteht eine der vornehmsten Aufgaben der Naturstoffsynthese darin, den endgültigen Beweis für einen Strukturvorschlag zu erbringen. Trotz erheblicher Fortschritte bei den analytischen Techniken treten immer wieder Fälle auf, in denen die Synthese der ursprünglich angenommenen Struktur eines Naturstoffs zu deren Revision führt.^[1,2] In diesem Zusammenhang faszinierte uns (+)-Lactiflorin, ein Naturstoff, der zuerst aus der Wurzel von *Paeonia lactiflora* Pall. isoliert wurde^[3] und der später auch in der verwandten Spezies *Paeonia anomala* var. *intermedia* (C. A. Mey.) O. & B. Fedtsch. nachgewiesen wurde.^[4] Insgesamt wurden bislang drei Strukturen **1–3** für (+)-Lactiflorin vorgeschlagen.^[3–5] Die Nummerierung der Verbindungen **2** und **3** in Abbildung 1 wurde aus den Originalpublikationen übernommen. Bislang existiert noch keine Totalsynthese von (+)-Lactiflorin.

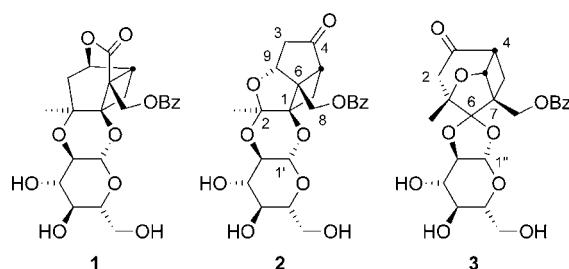


Abbildung 1. Literaturbekannte Strukturvorstellungen **1–3** für (+)-Lactiflorin.

Obwohl die Tatsache, dass (+)-Lactiflorin in geringen Ausbeuten zu Paeoniflorin (**4**)^[6,7] umgesetzt werden kann und dass eine biogenetische Vorstufe existiert, die durch Struktur **5** (Abbildung 2) beschrieben werden kann, die Struktur **2** zur wahrscheinlichsten Struktur für (+)-Lactiflorin macht, war es wünschenswert, diese Annahme synthetisch zu untermauern. Wir haben deshalb eine Totalsynthese von **2** begonnen, in der eine [2+2]-Photocycloaddition^[8] als einer der Schlüsselschritte vorgesehen war.^[9,10] Hier berichten wir nun über die

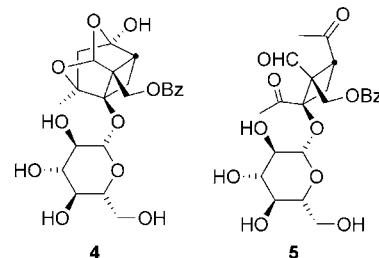
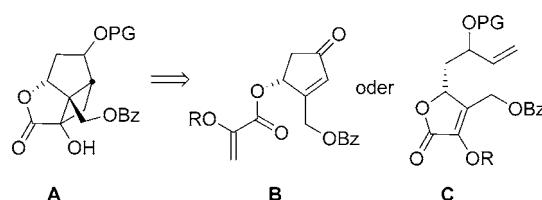


Abbildung 2. Strukturen von (-)-Paeoniflorin (**4**) und eines mutmaßlichen Intermediats **5** in der Synthese von **2** und **4**.

Ergebnisse unserer Untersuchungen, die in der Totalsynthese von (+)-Lactiflorin und dem ausstehenden Strukturbeweis mündeten.

Eine retrosynthetische Zerlegung an der glykosidischen Bindung führt zu einer Untereinheit von **2**, die sich von D-Glucose ableitet, und zu einem tricyclischen Aglykon mit der Struktur **A** (Schema 1), das durch eine intramolekulare



Schema 1. Mögliche Synthesewege für den tertiären Alkohol **A** über eine intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition der Vorstufen **B** oder **C**.

[2+2]-Photocycloaddition gebildet werden könnte.^[8] Denkbare Vorstufen wären das β,γ -substituierte Cyclopentenon **B** oder das α,β,γ -trisubstituierte, α,β -ungesättigte Lacton **C**. Vorarbeiten mit Modellsystemen offenbarten, dass eine intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition der Substrate **B** nicht durchführbar war. Bei Verwendung der leicht zugänglichen, von Brenztraubensäure abgeleiteten Silylenolether ($R = \text{Trimethylsilyl}$), die sich bereits als brauchbare Alken-Substrate für die intermolekulare [2+2]-Photocycloaddition erwiesen haben,^[11] konnte in verschiedensten Lösungsmitteln durch Bestrahlung bei $\lambda = 300 \text{ nm}$ oder $\lambda = 350 \text{ nm}$ keines der gewünschten Produkte detektiert werden.

Mit Modellsystemen vom Typ des Lactons **C** hingegen zeigten anfängliche Untersuchungen mehr Erfolg. In diesem Fall konnten saubere Photocycloadditionsprodukte gewonnen werden, wobei die Konstitution („straight“ oder „crossed“) abhängig von der relativen Konfiguration der geschützten sekundären Alkohole war (PG = Schutzgruppe).

[*] Dr. P. Lu, Prof. Dr. T. Bach

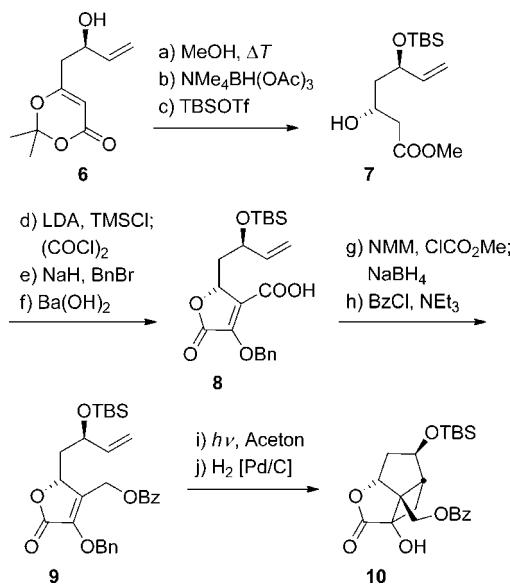
Lehrstuhl für Organische Chemie I
Technische Universität München
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)
E-Mail: thorsten.bach@ch.tum.de
Homepage: http://www.oc1.ch.tum.de/home_en/

[**] P.L. dankt sich für die Unterstützung durch die Alexander von Humboldt-Stiftung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201106889> zu finden.

Da der entsprechende Alkohol letztlich zum Keton (C4 in Struktur **2**) oxidiert werden muss, kann das stereogene Zentrum, das zum stereogenen Zentrum des Lactons in einer 1,3-Diol-Beziehung steht, frei gewählt werden. In ersten Studien lieferte die *anti*-1,3-Diol-Konfiguration^[12] die besten Ergebnisse bei der intramolekularen [2+2]-Photocycloaddition.

Das Ausgangsmaterial für die Synthese einer passenden Vorstufe für die [2+2]-Photocycloaddition war enantiomerenreines (2'R)-2,2-Dimethyl-6-(2'-hydroxybut-3'-enyl)-1,3-dioxin-4-on (**6**)^[13] (Schema 2). Erhitzen von Dioxinon **6** und



Schema 2. Synthese des Aglykons **10**; genaue Bedingungen und Ausbeuten: a) Methanol (2.8 Äquiv.), Toluol, Rückfluss, 3 h, 78%; b) $\text{NMe}_4\text{BH}(\text{OAc})_3$ (5 Äquiv.), $\text{CH}_3\text{CN}/\text{HOAc}$, -35°C , 44 h, 88%; c) TBSOTf (1.05 Äquiv.), 2,6-Lutidin (3 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -78°C , 4 h, 90%; d) LDA (2.2 Äquiv.), TMSCl (2.5 Äquiv.), THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 19 h, dann $(\text{COCl})_2$ (1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 21 h, 61%; e) NaH (2 Äquiv.), BnBr (2 Äquiv.), DMF, RT, 21 h, 67%; f) $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (5 Äquiv.), $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, 60 h, 71%; g) NMM (1 Äquiv.), ClCO_2Me (1 Äquiv.), THF, -10°C , 0.5 h; dann NaBH_4 (3 Äquiv.), MeOH , 0°C, 0.5 h, 63%; h) BzCl (1.5 Äquiv.), DMAP (0.2 Äquiv.), NEt_3 (2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C → RT, 1 h, 91%; i) $h\nu$ ($\lambda = 300\text{ nm}$), $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Aceton}$, RT, 2 h; j) H_2 , Pd/C (0.5 Äquiv.), EtOH , RT, 16 h, 53% über 2 Stufen. $\text{Bn} = \text{Benzyl}$, $\text{Bz} = \text{Benzoyl}$, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, NMM = N-Methylmorpholin, TBSOTf = *tert*-Butyldimethylsilyltrifluoromethansulfonat.

Methanol in Toluol, *anti*-Reduktion^[14] des resultierenden β -Ketoesters und selektive TBS-Schützung^[15] des 1,3-Diols führten zum β -Hydroxyester **7**. Der anschließende Ringschluss eines in situ aus **7** hergestellten 1,3-Bis(silyloxy)alk-1-enes mit Oxalylchlorid^[16] ermöglichte die Bildung des Butenolid-Chromophors. Nachfolgende O-Benzylierung und selektive Verseifung lieferten die Verbindung **8**. Über eine zweistufige Reduktion der Carbonsäure^[17] sowie eine Benzoylschützung des resultierenden primären Alkohols konnte das Substrat **9** für die [2+2]-Photocycloaddition gebildet werden.

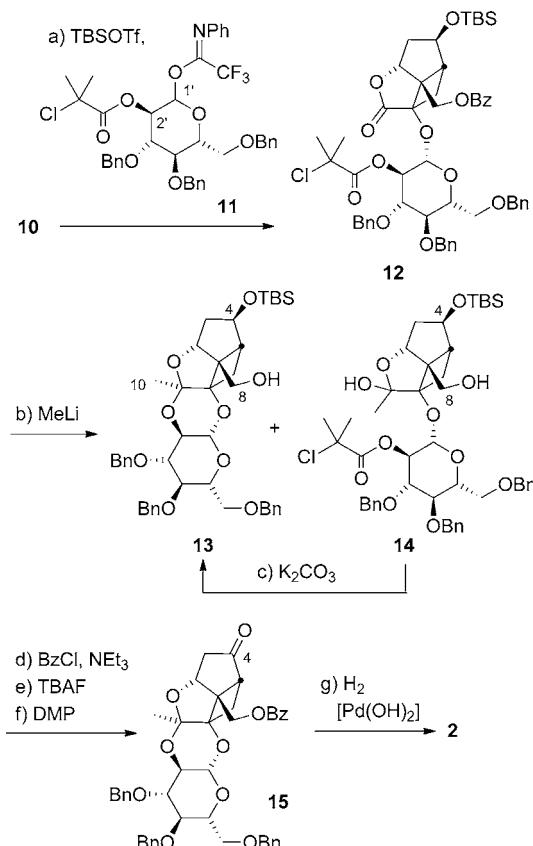
Die Bestrahlung von **9** bei einer Wellenlänge von $\lambda = 300\text{ nm}$ lieferte die Produkte der intramolekularen Photocy-

cloaddition mit gleichbleibender Regioselektivität (*straight/crossed* $\cong 75:25$)^[18] unabhängig von unterschiedlichen Reaktionsbedingungen (z.B. Variation des Lösungsmittels, der Glasfilter oder der Reaktionszeit). Die Reaktion zeigte bei der Verwendung von Aceton ($E_T = 332\text{ kJ mol}^{-1}$)^[19] als Sensibilisator und Cosolvens (Duran-Filter) einen vollständigen Umsatz nach zwei Stunden. Da die Regioisomere nicht getrennt werden konnten, wurde die Hydrogenolyse der intermediären Benzylether mit dem Gemisch der Regioisomeren durchgeführt. Eine säulenchromatographische Auftrennung lieferte das Aglykon **10** als einziges Diastereomer in einer Ausbeute von 53% über zwei Stufen (ausgehend von **9**). Die Relativkonfiguration von **10** wurde durch umfassende zweidimensionale NMR-Experimente bestätigt.

Es stellte sich heraus, dass der Glucosylakzeptor **10** unter basischen Bedingungen instabil war. Deswegen waren die Ansätze für die Glucosylierung auf Reaktionen begrenzt, bei denen die glykosidische Verknüpfung unter neutralen oder sauren Bedingungen gebildet wird. Hierbei wurden verschiedene Abgangsgruppen (an C1') und Nachbargruppen (an C2')^[20] am von D-Glucose abgeleiteten,^[21] tribenzylierten Glucosyldonor getestet. Die bislang besten Ergebnisse konnten mit dem Glucosyldonor **11**, der N-Phenyltrifluoracetimidat (PTFAI)^[22] als Abgangsgruppe an C1' und eine 2-Chlor-2-methylpropanoyl-Gruppe^[23] als Schutzgruppe für den Alkohol an C2' trägt, erhalten werden (Schema 3). Die Tatsache, dass der Glucosylakzeptor einen tertiären Alkohol darstellt, erschwert die Bildung der glykosidischen Bindung und könnte die Ursache für die geringe Diastereoselektivität sein.^[24] Trotz des erwarteten Nachbargruppeneffekts durch die 2-Chlor-2-methylpropanoyl-Gruppe konnte das gewünschte β -Glykosid **12** nur in einer Ausbeute von 26% isoliert werden, wobei das leicht abtrennbare α -Anomer als zweites Produkt anfiel (44% Ausbeute).

Die fehlende Methylgruppe wurde durch Methyladdition an das Glykosid **12** eingeführt, wobei sich – unter einer Reihe von Bedingungen – keine Selektivität für einen Angriff an der Lactoneinheit erzielen ließ. Folglich wurde ein Überschuss an Methylolithium verwendet, und es bildete sich intermedial ein Keton, das anschließend unter sauren Bedingungen zum Ketal **13** cyclisiert wurde. In einigen Fällen wurde bei der Methylierung der an C2' geschützte Alkohol **14** als Nebenprodukt erhalten. Dessen Trennung vom Keton war allerdings leicht durchführbar, und nach Entschützung konnte diese Verbindung quantitativ in das besagte Ketal umgewandelt werden. Wie erwartet nahm die primäre Hydroxygruppe (an C8) aufgrund der geometrischen Einschränkungen durch den starren Cyclobutanring nicht an der Ketalsbildung teil. Benzoylschützung des primären Alkohols **13**, Spaltung des TBS-Ethers und Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan (DMF) lieferten problemlos das dreifach benzylisierte Intermediat **15**. Durch globale Entschützung der Benzylgruppen mit dem Pearlman-Katalysator konnte **2** erhalten werden, dessen ^{13}C -NMR-Spektrum eine perfekte Übereinstimmung mit dem literaturbekannten Spektrum^[4] (siehe die Hintergrundinformationen) zeigte. Die spezifische Rotation stimmte ebenfalls mit dem literaturbekannten Wert überein.

Im Gegenzug tauchten aber einige Unklarheiten auf, die die von Iskander et al. angegebenen ^1H -NMR-Daten beträ-



Schema 3. Abschluss der Synthese von (+)-Lactiflorin (**2**); genaue Bedingungen und Ausbeuten: a) **11** (3 Äquiv.), TBSOTf (0.4 Äquiv.), 4 Å MS, Hexan/CH₂Cl₂, 0°C, 12 h, 26% für **12**, und 44% für das α -Anomer; b) MeLi (13 Äquiv.), THF, -78°C, 5 h; dann PPTS, CH₂Cl₂, RT, 3 h, 70%; c) K₂CO₃ (3 Äquiv.), MeOH/THF, dann PPTS, CH₂Cl₂, RT, 3 h, quant.; d) NEt₃ (5 Äquiv.), DMAP (1 Äquiv.), BzCl (5 Äquiv.), CH₂Cl₂, 18 h, 88%; e) TBAF (3.4 Äquiv.), THF, RT, 2 h; f) DMP (3 Äquiv.), NaHCO₃ (8 Äquiv.), CH₂Cl₂, RT, 4 h, 81% über 2 Stufen; g) Pd(OH)₂/C, H₂, EtOH, RT, 4 h, 99%. TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid, DMP = Dess-Martin-Periodinan, PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat.

fen.^[4] Der signifikanteste Unterschied zeigte sich in dem bei 300 MHz gemessenen Spektrum für ein Dublett von Triplets bei δ = 2.79 ppm mit Kopplungskonstanten von J = 13.2, 4.5, 4.5 Hz (zugeordnet zu H4 in Struktur **3**) und für ein Dublett bei δ = 2.80 ppm mit J = 18.0 Hz (zugeordnet zu H2 β). Unsere Daten bei 500 MHz legten für diese Signalgruppe zwei Doublets von Doublets mit J = 17.5, 4.6 Hz bei δ = 2.80 ppm und J = 13.0 Hz, 4.9 Hz bei δ = 2.81 ppm nahe. Eine Klärung dieser Diskrepanz erwarteten wir von Lactiflorin-triacetat (**16**, Abbildung 3), dessen Synthese leicht durch die Behandlung des Triols **2** mit Essigsäureanhydrid in Pyridin durchgeführt werden konnte (59% Ausbeute).

Sowohl die ¹³C-NMR-Daten (in CDCl₃) als auch den ¹H-NMR-Daten (in CDCl₃ und C₆D₆) dieser Verbindung stimmten mit den literaturbekannten Werten überein.^[4,5] Des weiteren offenbarten die ¹H-NMR-Daten den Grund für die falsche Zuordnung der Struktur **3** für Lactiflorin. Wie bereits erwähnt, hatten Iskander et al. den Protonen an C2 ihrer vermuteten Struktur **3** nur zwei Doublets zugeordnet: „These

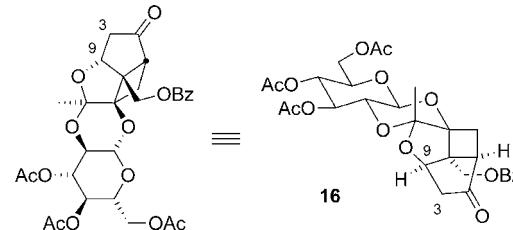


Abbildung 3. Struktur von Lactiflorin-triacetat (**16**), das durch Behandlung von **2** mit Ac₂O in Pyridin erhalten wurde.

protons did not show further coupling and were presumed to be connected to two quaternary carbons“.^[4] Diese Interpretation stellte sich als falsch heraus, da eines der beiden Protonen (an C3 in Strukturen **2** und **16**) eine weitere Kopplung, nämlich eine vicinale Kopplung (J = 4.6 Hz) zum Proton an C9, zeigt. Die andere vorgeschlagene Struktur **1** von Lactiflorin wurde bereits aufgrund einer falschen Interpretation des Ketoncarbonylsignals vorher korrigiert.^[5]

Zusammenfassend gelang, ausgehend von dem bekannten Dioxinon **6**, die erste Totalsynthese von (+)-Lactiflorin (**2**) in 16 Stufen (0.7% Gesamtausbeute). Die Synthese beweist unzweifelhaft eine der zuvor vorgeschlagenen Strukturen (Struktur **2**, Abbildung 1) dieses Naturstoffs. Weitere Studien bezüglich einer potenziellen gemeinsamen Synthesevorstufe für Lactiflorin und Paeoniflorin sind gegenwärtig im Gang.

Eingegangen am 28. September 2011,
veränderte Fassung am 24. Oktober 2011
Online veröffentlicht am 21. Dezember 2011

Stichwörter: Cycloadditionen · Glykosylierungen · Photochemie · Strukturaufklärung · Totalsynthesen

- [1] Übersicht: K. C. Nicolaou, S. A. Synder, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1036–1069; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012–1044.
- [2] Ausgewählte aktuelle Beispiele: a) A. Larivée, J. B. Unger, M. Thomas, C. Wirtz, C. Dubost, S. Handa, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 318–323; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 304–309; b) W. Jeong, M. J. Kim, H. Kim, S. Kim, D. Ki, K. J. Shin, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 764–768; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 752–756; c) C. S. Schindler, L. Bertschi, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9415–9418; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9229–9232; d) K. C. Nicolaou, A. Ortiz, H. Zhang, P. Dagneau, A. Lanver, M. P. Jennings, S. Arseniyadis, R. Faraoni, D. E. Lizos, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7138–7152; e) K. C. Nicolaou, A. Ortiz, H. Zhang, G. Guella, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7153–7176; f) M. T. Crimmins, M. C. Mans, A. D. Rodríguez, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5028–5031; g) D. Lefranc, M. A. Ciufolini, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4262–4265; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4198–4201.
- [3] H. Y. Lang, S. Z. Li, X. T. Liang, *Acta Pharm. Sin.* **1983**, *18*, 551–552.
- [4] J. Yu, J. A. Elix, M. N. Iskander, *Phytochemistry* **1990**, *29*, 3859–3863.
- [5] H. Y. Lang, S. Z. Li, H. B. Wang, D. Q. Yu, X. T. Liang, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3123–3128.
- [6] Isolierung: a) S. Shibata, N. Aimi, M. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 1991–1995; b) N. Aimi, M. Inaba, M. Watanabe, S. Shibata, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 1825–1838.

- [7] Bisherige Synthesen: a) E. J. Corey, Y.-J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8871–8872; b) S. Hatakeyama, M. Kawamura, S. Takano, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4081–4082.
- [8] Übersichtsartikel: a) J. P. Hehn, C. Müller, T. Bach in *Handbook of Synthetic Photochemistry* (Hrsg.: A. Albini, M. Fagnoni), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 171–215; b) J. P. Pete in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2. Aufl. (Hrsg.: W. Horspool, F. Lenci), CRC, Boca Raton, FL, **2004**, S. 71/1–71/14; c) T. Bach, *Synthesis* **1998**, 683–703; d) J.-P. Pete, *Adv. Photochem.* **1996**, *21*, 135–216; e) M. T. Crimmins, T. L. Reinhold, *Org. React.* **1993**, *44*, 297–588.
- [9] Photochemische Schlüsselschritte in Naturstoffsynthesen: a) J. Iriondo-Alberdi, M. F. Greaney, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4801–4815; b) N. Hoffmann, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052–1103; c) T. Bach, J. P. Hehn, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1032–1077; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1000–1045.
- [10] Frühere Studien zum tricyclischen Kern von **3**: T. Bach, M. Kemmler, E. Herdtweck, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1994–1997.
- [11] a) P. Selig, T. Bach, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5160–5162; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5082–5084; b) P. Selig, T. Bach, *Synthesis* **2008**, 2177–2182; c) P. Selig, E. Herdtweck, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3509–3525.
- [12] Detaillierte Angaben finden sich im Teil B der Hintergrundinformationen.
- [13] a) R. A. Singer, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12360–12361; b) S-Enantiomer: S. Anné, W. Yong, M. Vandewalle, *Synlett* **1999**, 1435–1437.
- [14] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560–3578.
- [15] Verwandtes Beispiel: U. Jahn, E. Dinca, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 58–62.
- [16] R. Dede, L. Michaelis, P. Langer, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8129–8131.
- [17] G. Kokotos, *Synthesis* **1990**, 299–301.
- [18] Aktuelle Studie zur Regioselektivität von ähnlichen intramolekularen [2+2]-Photocycloadditionen von Tetroxinen: R. Weixler, J. P. Hehn, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5924–5935.
- [19] S. L. Murov, I. Carmichael, G. L. Hug, *Handbook of Photochemistry*, 2. Aufl., Marcel Dekker, New York, **1993**.
- [20] Weitere Details bezüglich der Glucosylierung finden sich im Teil C der Hintergrundinformationen.
- [21] Synthese des Vorläufers des Glucosyldonor: A. M. Szpilman, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1305–1307.
- [22] a) B. Yu, H. Tao, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2405–2407; b) B. Yu, H. Tao, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9099–9102; c) aktueller Übersichtsartikel über PTFAI-basierte Glycosyldonoren: B. Yu, J. Sun, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4668–4679.
- [23] A. M. Szpilman, J. M. Manthorpe, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4411–4414; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4339–4342.
- [24] Ähnliche Fälle, in denen eine α -Glycosylierung eine bedeutende Nebenreaktion bei sterisch anspruchsvollen Alkoholen war: a) M. N. Spijker, C. A. A. van Boeckel, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 179–182; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 180–183; b) Y. Zeng, J. Ning, F. Kong, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3729–3733; c) Y. Zeng, J. Ning, F. Kong, *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 307–311; A. Fekete, K. Gyergyó, K. E. Köver, I. Bajza, A. Lipták, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1312–1321.