

Totalsynthese und Strukturrevision der Piperarborenine: Photochemie trifft auf C-H-Aktivierung**

Frédéric Frébault und Nuno Maulide*

C-H-Aktivierung · Cyclobutane · Photochemie ·
Piperarborenine · Totalsynthese

Die Piperarborenine, die aus der Sprossachse des strauchförmigen Pfeffergewächses *Piper arborescens* isoliert werden,^[1] gehören zur Klasse der quasi-dimeren Monoterpenalkaloide, die sich durch einen vierfach substituierten Cyclobutanring auszeichnen. Eine strukturell komplexere, nahe mit den Piperarboreninen verwandte Naturstoffklasse sind die Incarvillateine,^[2] in deren Strukturen das Dihydropyridon durch ein komplexes bicyclisches Piperidin mit fünf aufeinanderfolgenden Stereozentren ersetzt ist (Abbildung 1). Interessanterweise legen Untersuchungen der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen an **3** und Derivaten hiervon nahe, dass dem Cyclobutylmotiv eine entscheidende Rolle bei der Ausprägung von biologischer Aktivität zukommt.^[3]

2004 beschrieben Kibayashi et al. die erste enantioselektive Totalsynthese von (–)-Incarvillatein (**3**).^[4] Einige Jahre

später berichteten Bergman und Ellman^[5] sowie Jia und Mitarbeiter^[6] unabhängig voneinander Totalsynthesen, die einen ähnlichen Ansatz zum Aufbau des Cyclobutangerüsts nutzten. Im Mittelpunkt des präparativen Interesses stand bei diesen unterschiedlichen Strategien der Aufbau des bicyclischen Alkaloidteils, während sich der Aufbau des Cyclobutanringes auf Kibayashis elegante topochemische [2+2]-Photodimerisierung des Ferulasäurederivats **4** stützte (Schema 1).^[4] Entscheidend für den Erfolg dieser Strategie war die Erkenntnis, dass subtile Strukturveränderungen, selbst an weit vom Reaktionszentrum entfernten Positionen wie den Substituenten am Sauerstoff der Arylgruppe von **4** (vgl. Tosylsubstituent), einen drastischen Einfluss auf die Kristallpackung und somit den Verlauf der Photodimerisierung haben können.^[4]

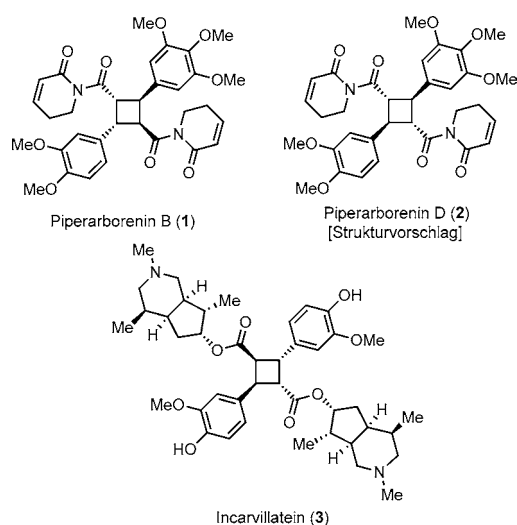
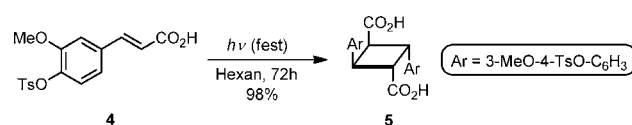


Abbildung 1. Strukturen der Piperarborenine und von Incarvillatein.



Schema 1. Kibayashis topochemische [2+2]-Photodimerisierung des Ferulasäurederivats **4**.^[4]

Während dieser Ansatz der topochemischen [2+2]-Photodimerisierung eine sehr leistungsfähige Methode für die Synthese von symmetrischen Cyclobutanen wie Incarvillatein (**3**) ist, ergeben sich mehrere Komplikationen, wenn zwei unterschiedliche Olefine zusammengebracht werden, darunter Homodimerisierung, unterschiedliche Orientierungen (Kopf-Kopf- versus Kopf-Schwanz-Verknüpfung) und Doppelbindungsisomerisierung.^[7] Nicht-symmetrische Zielverbindungen, wie die Piperarborenine, stellen daher eine signifikante Hürde für diese Strategie dar. Trotz beachtenswerter Fortschritte in den Bereichen Kristall-Engineering und Festphasenphotochemie, die elegante Routen in Richtung stereodefinitiver Cyclobutane aufzeigten,^[8] sind Photoheterodimerisierungen von Alkenen immer noch eine Seltenheit.^[9]

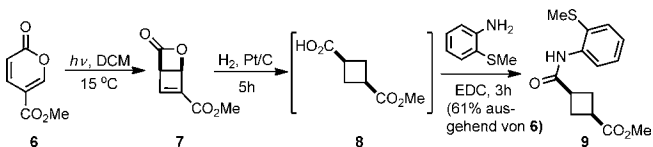
Kürzlich berichteten Baran et al. über eine Strategie basierend auf einer innovativen metallkatalysierten C(sp³)-H-Funktionalisierung von Cyclobutanen, die diese Limitierungen umgeht und unsymmetrische Cyclobutan-Naturstoffe zugänglich macht.^[10] Aufbauend auf einer Arbeit von Daugulis und Mitarbeitern zur Kreuzkupplung von C(sp³)-H-

[*] Dr. F. Frébault, Dr. N. Maulide
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
E-Mail: maulide@mpi-muelheim.mpg.de
Homepage: <http://www.kofo.mpg.de/maulide>

[**] Wir danken der Max-Planck-Gesellschaft und dem Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, dem Europäischen Forschungsrat (278872) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MA-4861/3-1) für die großzügige Unterstützung.

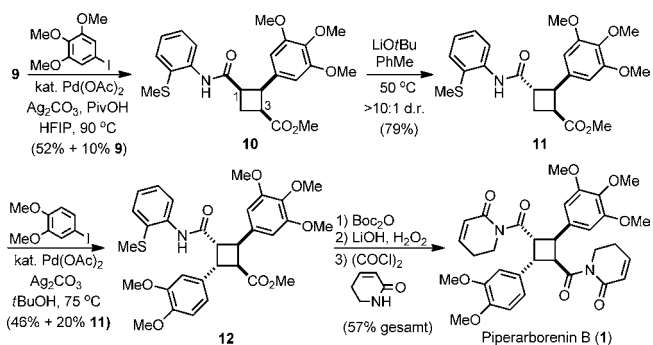
Bindungen mit Aryliodiden^[11] synthetisierten Baran und Gutekunst Piperarborenine über zwei aufeinanderfolgende, neuartige Cyclobutan-C-H-Arylierungen, die durch ein vorinstalliertes Carboxylderivat dirigiert wurden.

Der Syntheseweg zum Dicarboxylcyclobutan **8** nutzte das kommerziell erhältliche Methylcumalat **6** und benötigte nur zwei Schritte, um das gewünschte Intermediat als reines Diastereomer zu erhalten (Schema 2). Diese schnell durchführbare Eintopfsequenz umfasst eine photochemische 4π-



Schema 2. Synthese des Cyclobutanvorläufers **9** für C-H-Aktivierungen. DCM = Dichlormethan, EDC = 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid.

Elektrocyclisierung von **6** zum bicyclischen Lacton **7**,^[12] gefolgt von zwei aufeinanderfolgenden Reduktionen durch Hydrogenolyse. Die anschließende Einführung der dirigierenden Gruppe 2-Aminothioanisol bereitete den Weg für C-H-Aktivierungen des Cyclobutans **9**. Diese dirigierende Gruppe ist ähnlich effizient wie das am meisten verwendete 8-Aminochinolin, ist aber leichter zu hydrolysieren.^[11b] Nach einer umfangreichen Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde 3,4,5-Trimethoxyiodbenzol in Gegenwart einer katalytischen Menge Palladium(II)-acetat mit einer C-H-Bindung des Amids **9** gekuppelt und so in mäßiger Ausbeute das trisubstituierte Cyclobutan **10** erhalten (Schema 3). Diese beeindruckende Umwandlung zeichnet sich durch eine aus dem stereodirigierenden Effekt des aromatischen Amids resultierende all-*syn*-Selektivität sowie fast vollständiges Ausbleiben von Überarylierung aus.

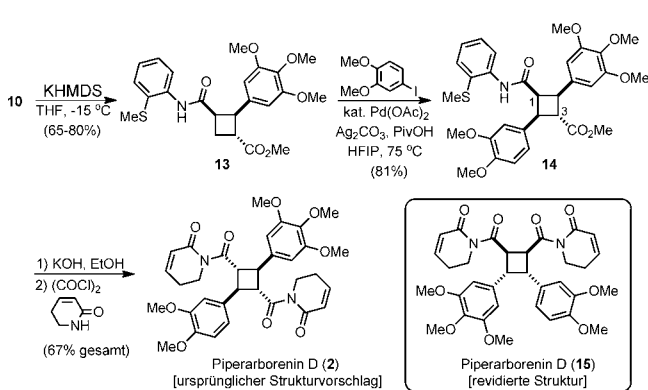


Schema 3. Totalsynthese von Piperarborenin B (**1**). Boc = *tert*-Butyloxy-carbonyl.

Die Zugabe von Hexafluorisopropylalkohol (HFIP) und Pivalinsäure (PivOH) stellte sich als essenziell für den Verlauf der Reaktion heraus.^[13] Die selektive Epimerisierung von **10** am C-1 unter Verwendung von LiOtBu in Toluol ergab vornehmlich das gewünschte Cyclobutan **11**, das unter vergleichbaren Bedingungen wie zuvor mit 3,4-Dimethoxyiodbenzol weiter aryliert wurde (interessanterweise wirkten sich HFIP und PivOH auf diese C-H-Arylierung nicht mehr vor-

teilhaft aus). Die Totalsynthese von Piperarborenin B (**1**) wurde durch drei weitere Schritte vervollständigt, darunter die simultane Hydrolyse von Amid und Ester,^[14] gefolgt von der Umsetzung der resultierenden Disäure zum Diimid.

Die analoge Route in Richtung Piperarborenin D (**2**) begann mit der selektiven Epimerisierung von C-3 des gemeinsamen Intermediats **10** unter Verwendung von KHMDS als Base (Schema 4). Die bemerkenswerte Selektivität diverser Basen zur Epimerisierung verschiedener saurer Ste-



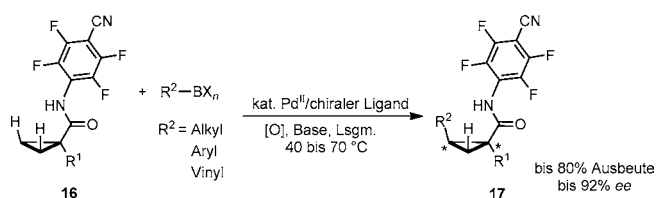
Schema 4. Totalsynthese und Strukturrevision von Piperarborenin D (**15**). KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid.

reozentren geht vermutlich auf die Fähigkeit (oder Unfähigkeit) der jeweiligen Base zurück, Amid-N-gebundene Anionen zu bilden. Das resultierende diastereomerenreine Cyclobutan **13** wurde einer zweiten C-H-Arylierung mit 3,4-Dimethoxyiodbenzol unterzogen, wobei HFIP und PivOH sich wieder als entscheidende Zusatzstoffe herausstellten. Behandeln von **14** mit KOH in siedendem EtOH führte zu vollständiger Epimerisierung am C-1 sowie zur vollständigen Hydrolyse zur Dicarbonsäure, die dann durch Kupplung mit Dihydropyridon zur ursprünglich vorgeschlagenen Struktur von Piperarborenin D (**2**) umgesetzt wurde.

Unstimmigkeiten zwischen den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren des synthetischen Piperarborenin D (**2**) und Literaturdaten^[1a] ermöglichten es den Autoren, eine revidierte, unsymmetrische Kopf-Kopf-verknüpfte Dimerstruktur für diesen Naturstoff vorzuschlagen (**15**). Dieser neue Strukturvorschlag konnte durch chemische Synthese bestätigt werden, die durch intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition eines gemischten Zimtsäureanhydrids erreicht wurde. Die spektroskopischen Daten des Cyclobutans **15** stimmen völlig mit den für den Naturstoff publizierten überein.

Der erste ausschlaggebende Schritt in Barans Totalsynthese der Piperarborenine ist der sehr zügige Zugang zum 1,3-Dicarboxylcyclobutan **8**, der die Leistungsfähigkeit der Pyron-Photochemie bei der atomökonomischen Synthese stereodefinitiver viergliedriger Ringe illustriert. Die innovative Verwendung sequenzieller, vorprogrammierter Cyclobutan-C-H-Aktivierungen stellt den Kernpunkt dieser Synthesestrategie dar. Mehrere Aspekte dieser C-H-Funktionalisierungen bedürfen der besonderen Erwähnung. Erstens: die Fähigkeit der dirigierenden Gruppe (zusammen mit Additiven), während der ersten Arylierung ausschließlich eine

Methylengruppe zu aktivieren, sowie die Präferenz der C-H-Insertion in eine Methylengruppe gegenüber der tertiären benzyliischen C-H-Bindung während der zweiten Arylierung. Zweitens: die besonders hohe Ausbeute in der Kupplung zu **14** (im Vergleich zu den analogen Herstellungen von **10** und **12**), die vermutlich eine Konsequenz aus stereoelektronisch ungünstigen Effekten der β -ausgerichteten C-3-Estergruppe ist. Drittens: die präparative Nützlichkeit dieser C-H-Arylierungen, die, auch wenn die Ausbeuten moderat sind (ca. 50 % in zwei Fällen), absolut betrachtet einen spektakulären Zuwachs an Komplexität in Richtung der Naturstoffe bewerkstelligen. Dieser letzte Punkt beschreibt wohl am besten die Verheißungen und Herausforderungen der C-H-Funktionalisierungsmethoden, die eindeutig reif für Anwendungen in der Synthese sind, aber dennoch Raum für weitere Entwicklungen und Entdeckungen lassen. Zusammen mit einem weiteren kürzlichen Bericht von Yu et al. legt die Studie von Baran und Mitarbeitern nahe, dass die Verwendung starrer, cyclischer Template in Form von Cyclopropan- (Schema 5) oder Cyclobutanringen zur Verstärkung selektiver C-H-Manipulationen eine Strategie mit beachtlichem Synthesepotenzial ist.



Schema 5. Yus C-H-Aktivierung von Cyclopropanen.^[15]

Diese bemerkenswerte Strategie, über sequenzielle C-(sp³)-H-Arylierungen Cyclobutan-Naturstoffe herzustellen, ebnet den Weg für weitere Untersuchungen und eröffnet die spannende Möglichkeit der modularen Herstellung diverser Analoga für biologische Tests.

Eingegangen am 6. Dezember 2011

Online veröffentlicht am 13. Februar 2012

- [1] a) F.-P. Lee, Y.-C. Chen, J.-J. Chen, I.-L. Tsai, I.-S. Chen, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 463–468; b) I.-L. Tsai, F.-P. Lee, C.-C. Wu, C.-Y. Duh, T. Ishikawa, J.-J. Chen, Y.-C. Chen, H. Seki, I.-S. Chen, *Planta Med.* **2005**, *71*, 535–542.
- [2] Y.-M. Chi, W.-M. Yan, J.-S. Li, *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2376–2378.
- [3] M. Nakamura, Y.-M. Chi, W.-M. Yan, A. Yonezawa, Y. Nakasugi, T. Yoshizawa, F. Hashimoto, J. Kinjo, T. Nohara, S. Sakurada, *Planta Med.* **2001**, *67*, 114–117.
- [4] M. Ichikawa, M. Takahashi, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16553–16558.
- [5] A. S. Tsai, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6316–6317.
- [6] F. Zhang, Y. Jia, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6840–6843.
- [7] a) F. D. Lewis, S. L. Quillen, P. D. Hale, J. D. Oxman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1261–1267; b) R. B. Filho, M. P. De Souza, M. E. O. Mattos, *Phytochemistry* **1981**, *20*, 345–346.
- [8] a) M. D. Cohen, G. M. J. Schmidt, *J. Chem. Soc.* **1964**, 2000–2013; b) V. Ramamurthy, K. Venkatesan, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 433–481; c) A. Natarajan, V. Ramamurthy, *The Chemistry of Cyclobutanes*, Vol. 1 (Hrsg.: Z. Rappoport, J. F. Liberman), Wiley, Chichester, **2005**, S. 807–872.
- [9] Ein kürzliches Beispiel: J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14604–14605.
- [10] W. R. Gutekunst, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19076–19079.
- [11] a) V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154–13155; b) D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3965–3972.
- [12] a) H. Javaheripour, D. C. Neckers, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1844–1850. Kürzliche Anwendungen von 4π -Elektrocyclisierungen von Pyronen: b) F. Frébault, M. Luparia, M. T. Oliveira, R. Goddard, N. Maulide, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5807–5811; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5672–5676.
- [13] a) M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496–16497; b) M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14570–14571.
- [14] D. A. Evans, P. H. Carter, C. J. Dinsmore, J. C. Barrow, J. L. Catz, D. W. Kung, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4335–4538.
- [15] M. Wasa, K. M. Engle, D. W. Lin, E. J. Yoo, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19598–19601.