

Die bidirektionale Totalsynthese von Sampsonion P und Hyperibon I**

Katharina Lindermayr und Bernd Plietker*

Polyzyklische polyprenyierte Acylphloroglucinole (PPAPs) sind eine Naturstoffklasse, die sich von Acylphloroglucinol ableitet und derzeit mehr als 120 Mitglieder umfasst.^[1–4] Ein gemeinsames Kennzeichen aller dieser Naturstoffe ist das hoch substituierte [3.3.1]Bicyclonatrion-Grundgerüst, das nur drei Wasserstoffatome enthält. Dieser Mangel an Wasserstoffatomen verursacht Probleme bei der Strukturaufklärung und der Zuordnung der absoluten und relativen Konfiguration an C7. Bei der Biosynthese liefert eine durch Prenyltransferase initiierte kationische Cyclisierung von Acylphloroglucinol (I) eine Mischung aus bis zu vier PPAPs (II–V, Abbildung 1).^[4–6]

Während in Typ-A-PPAPs das Brückenkopf-Kohlenstoffatom C5 an eine Acylgruppe gebunden ist, tragen die Typ-B-PPAPs diese Acylgruppe an C3. Abhängig vom Ver-

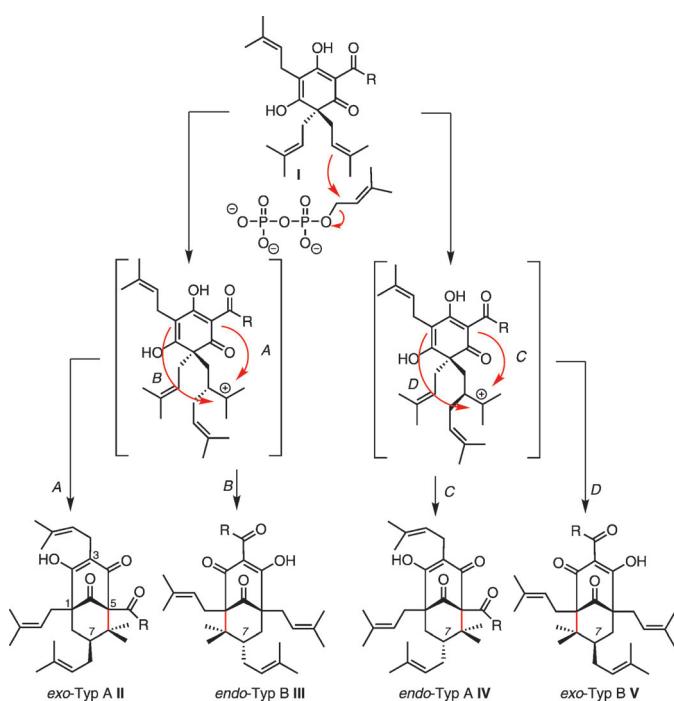


Abbildung 1. Polyvergenter Biosyntheseweg zu exo- und endo-Typ-PPAPs.

lauf der Prenylase-katalysierten Cyclisierung werden Paare aus *trans*(oder *endo*)-Typ-B- (**III**) und *cis*(oder *exo*)-Typ-A-PPAPs (**II**) bzw. *exo*-Typ-B- (**V**) und *endo*-Typ-A-PPAPs (**IV**) gebildet. In der Konsequenz werden in natürlichen Quellen häufig Mischungen aller vier Isomere gefunden. Die Differenzierung zwischen Typ-A- und Typ-B-PPAPs mittels spektroskopischer Methoden ist unproblematisch. Dagegen ist die Zuordnung der *endo*- und *exo*-Konfigurationen eine besondere Herausforderung, da das PPAP-Grundgerüst nur drei Wasserstoffatome enthält und NOE-Experimente daher keine eindeutigen Aussagen zulassen.^[7,8] In solchen Fällen hilft die Totalsynthese.^[9]

Die zwei Tetrahydrofuran-anellierten Typ-B-PPAPs Sampsonion P (**1**) und Hyperibon I (**2**) sind repräsentative Beispiele für die Fallstricke bei der Aufklärung der PPAP-Strukturen. Sampsonion P wurde 2007 aus *Hypericum sampsonii*, einer Untergattung der Familie der Hypericaceae, isoliert.^[10] Hyperibon I wurde 2002 zusammen mit acht anderen PPAPs aus *Hypericum scabrum* gewonnen.^[11] Die beiden Isomere sollten sich nicht nur in der Position des Tetrahydrofuranrings im bicyclischen Grundgerüst, sondern auch in der C7-Konfiguration unterscheiden (Abbildung 2). Während für Sampsonion P (**1**) eine *endo*-Konfiguration vorgeschlagen wurde, nahm man für das regioisomere Hyperibon I eine *exo*-Konfiguration (**2a**) an. Die letztgenannte stereochemische Zuordnung beruhte im Wesentlichen auf dem Vergleich mit ähnlichen Verbindungen und auf 1D-NMR-Spektroskopie.

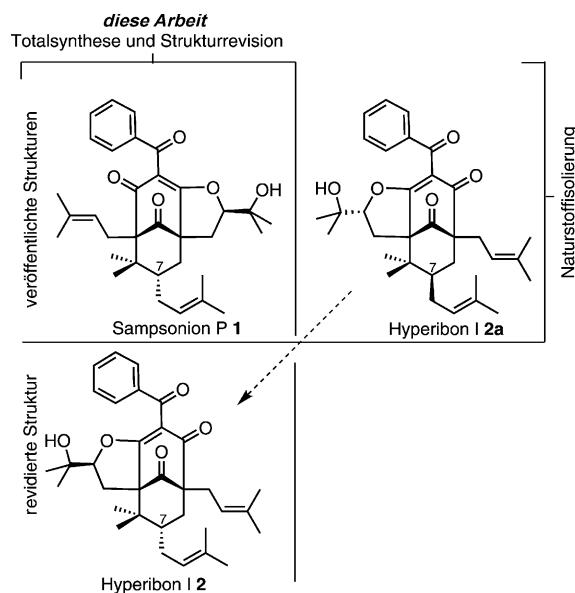


Abbildung 2. Molekülstrukturen von Sampsonion P (**1**) und Hyperibon I (**2a, 2**); Bestätigung und Revision.

[*] Dipl.-Chem. K. Lindermayr, Prof. Dr. B. Plietker
Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart
Pfaffenwaldring 55, 70569 Stuttgart (Deutschland)
E-Mail: bernd.plietker@oc.uni-stuttgart.de

[**] Wir danken der Landesgraduiertenstiftung Baden-Württemberg für ein Promotionsstipendium für K.L.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201306256> zu finden.

Grossman und Ciochina argumentierten 2006 basierend auf charakteristischen NMR-Verschiebungen, dass Hyperibon I wohl eher ein *endo*-Typ-B-PPAP (**2**) sei.^[4] Durch sorgfältigen Vergleich der NMR-Daten bekannter PPAP-Strukturen fanden sie heraus, dass bei einer *exo*-Konfiguration die NMR-Signale der beiden H₆-Atome um 0.3–1.2 ppm gegeneinander verschoben sind und das C₇-NMR-Signal bei 41–44 ppm zu finden ist. Demgegenüber unterscheiden sich die H₆-Signale bei einer *endo*-Konfiguration nur minimal (0.0–0.2 ppm), und das C₇-Signal findet sich im Bereich von 45–49 ppm.

2011 hatten wir eine kurze Totalsynthese von *endo*-Typ-B-PPAPs beschrieben.^[12] Dabei ermöglichte die strikte Trennung der gerüstaufbauenden und gerüstdiversifizierenden Schritte die gezielte Variation des Substitutionsmusters ohne Änderung des Gesamtsynthesekonzepts. Aufbauend auf diesen Arbeiten und den unterschiedlichen stereochemischen Zuordnungen der C₇-Konfigurationen in Hyperibon I betrachteten wir die erfolgreiche Totalsynthese als einzigen Weg, die genaue Struktur dieses Naturstoffs zu bestimmen. Im Folgenden berichten wir über eine kurze, divergente neun- oder zehnstufige Totalsynthese von Sampsonion P bzw. Hyperibon I. Die NMR-Spektren beider PPAPs stimmen nahezu perfekt mit den Datensätzen der Naturstoffe überein und belegen somit Grossmans Hypothese, dass Hyperibon I ein *endo*-Typ-B-PPAP ist (Abbildung 2).

Angesichts der Strukturunterschiede zwischen Sampsonion P und Hyperibon I nahmen wir an, dass die schnellere elektrophile Oxidation einer elektronenreichen Prenylgruppe gegenüber einer weniger elektronenreichen Allylgruppe ein geeigneter Regioselektivitätsschalter zum gezielten Aufbau des Tetrahydrofuranrings auf einer späten Stufe der Naturstoffsynthese sein könnte (Abbildung 3).^[13] Um diese Strategie zu verifizieren, war es notwendig, gezielt auf unter-

schiedlichen Stufen der Totalsynthese Allyl- und Prenylseitenketten regio- und stereoselektiv einzuführen.

Ausgehend von Acetylaceton (**6**) wurde (α -Allylvinyl)methylketon (**7**) in einer Zweistufen-Eintopfreaktion aus Allylierung und deacylierender Aldolkondensation^[14] in guter Gesamtausbeute hergestellt (Schema 1). Die anschließende Tandemreaktion aus Michael-Addition und Dieckmann-Kondensation unter Verwendung von Acetondicarbonsäuredimethylester und einer regioselektiven 1,2-Addition^[15] lieferte das Cyclohexenon **9** in sehr guter Gesamtausbeute. Diese Verbindung repräsentiert den Divergenzpunkt der hier vorgestellten bidirekionalen Synthese.

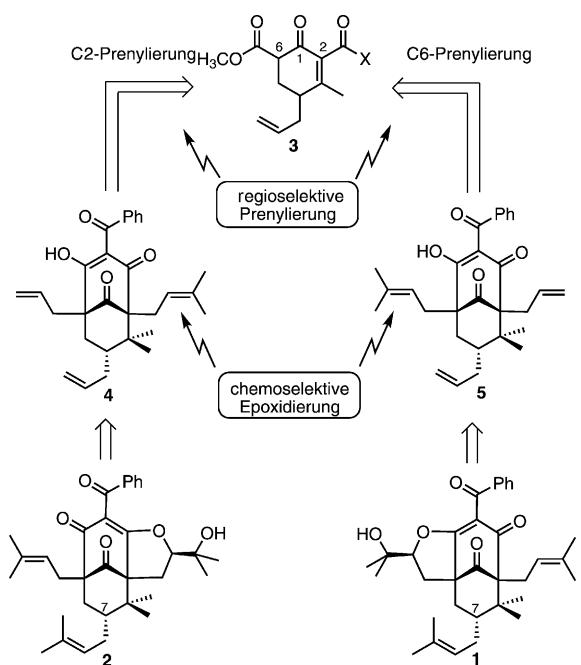
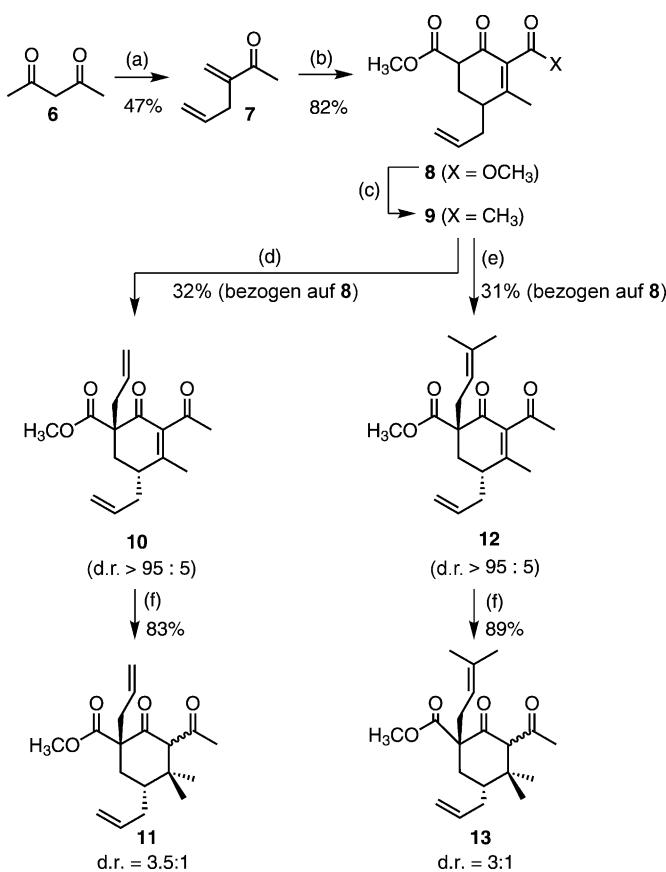


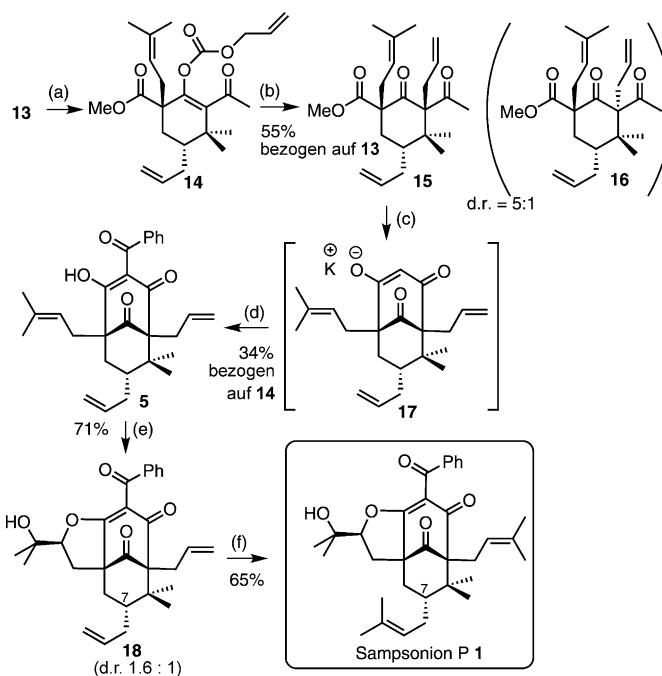
Abbildung 3. Retrosynthese.

Schema 1. Bidirektionale Totalsynthese von Sampsonion P und Hyperibon I: Synthese der Cyclohexanone **11** und **13**; Reagenzien und Bedingungen: (a) NaH, Allylbromid, Ethanol, 0°C–RT, 15 h, danach K₂CO₃, CH₂O_(aq), RT, 15 h; (b) MeMgCl, Acetondicarbonsäuredimethylester, Methanol, 0–60°C, 18 h; (c) NaH, MeLi, THF, 0°C; 5 h; (d) NaH, Prenylbromid (für **13**) oder (e) Allylbromid (für **11**), THF, 0°C–RT, 15 h; (f) LiCl, CuI, MeMgBr, Me₃SiCl, THF, -78°C, 4 h.

Durch Allylierung von **9** mit Prenylbromid unter basischen Bedingungen war das korrespondierende Cyclohexenon **12** in exzellenter Diastereoselektivität als *trans*-bisallyliertes Diastereomer zugänglich. Erfreulicherweise ließ sich der für die Synthese von Hyperibon I relevante sterisch weniger anspruchsvolle Allylsubstituent mit ähnlicher Diastereoselektivität und Ausbeute einführen (Bildung von **10**). Die 1,4-Addition von MeCu^[16] an **10** und **12** generierte die *gem*-

Dimethylgruppen, die in zahlreichen PPAPs vorhanden sind (Schema 1).

Mit diesen Schlüsselverbindungen in Händen versuchten wir als Nächstes die Totalsynthese von Sampsonion P (Schema 2). Dabei erwies sich die Einführung der noch feh-

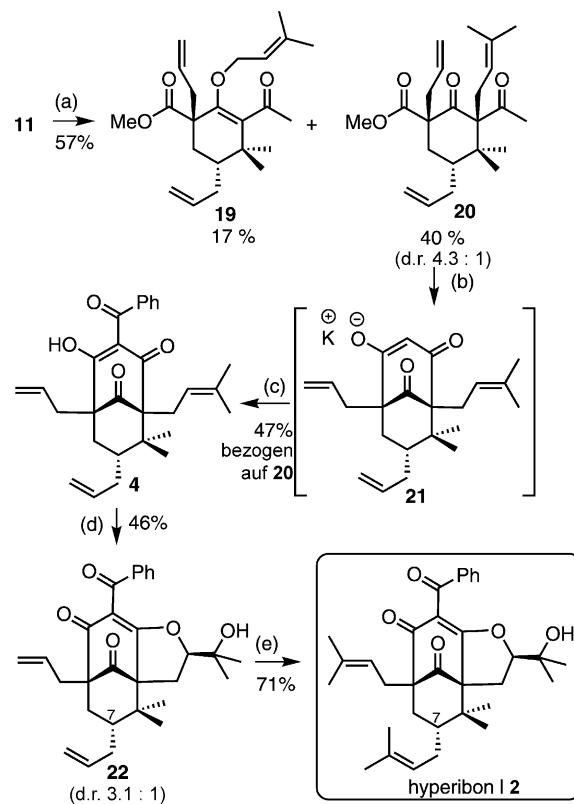


Schema 2. Totalsynthese von Sampsonion P; Reagentien und Bedingungen: (a) NaH, Chlorameisensäureallylester, DMF, 0°C-RT, 3 h, danach (b) $[Pd_2dba]_3$, $p\text{-Tol}_3P$, Toluol, 60°C, 16 h; (c) $KOtBu$, THF, danach (d) $PhC(=O)CN$, THF, 0°C-RT, 48 h; (e) $mCPBA$, CH_2Cl_2 , 0°C, 30 min; (f) Grubbs-II (0.15 Äquiv.), 2-Methyl-2-butene, CH_2Cl_2 , 40°C, 20 h. $mCPBA$: meta-Chlorperbenzoësäure.

lenden Allylseitenkette als unerwartet schwierig. Eine direkte Allylierung unter Verwendung von Allylbromid in Gegenwart unterschiedlicher Basen führte zur bevorzugten Bildung des unerwünschten Allylvinylders. Die metallkatalysierte intermolekulare Tsuji-Trost-Allylierung lieferte Mischungen aus einem Diastereomerengemisch des C-Allylierungsprodukts **15** und dem Allylvinylders. Mit einer Pd-katalysierten decarboxylierenden Tsuji-Trost-Allylierung des aus **13** zugänglichen Alloc-Vinylders **14** gelang der selektive Aufbau des gewünschten *cis*-Produkts **15** mit guter Diastereoselektivität (5:1).^[17-19] Durch Zugabe von $KOtBu$ zu **15** in THF bei 0°C wurde das Enolat **17** generiert, das nach Zugabe von Benzoylcyanid in guter Ausbeute in das C-benzoylierte [3.3.1]Bicyclononatrion **5** überführt wurde. **5** reagierte mit $mCPBA$ bei 0°C innerhalb einer Stunde erfreulicherweise via chemoselektiver Epoxidierung der Prenylgruppe und anschließender Epoxidöffnung unter Tetrahydrofuranringbildung zur gewünschten Naturstoffvorstufe **18**.^[13] Unter diesen Bedingungen trat keine Oxidation der Allylseitenketten auf. Der Tricyclus **18** wurde in guter Ausbeute, aber mit niedriger Diastereoselektivität erhalten. Die Isomerenmischung wurde direkt einer Kreuzmetathese^[20] mit 2-Methyl-2-butene in Gegenwart des Grubbs-II-Katalysators unterworfen und lieferte

das Produkt **1** in guter Ausbeute (Schema 2). Auf dieser Stufe konnten die Diastereomeren Produkte unproblematisch mittels konventioneller Säulenchromatographie getrennt werden. Sampsonion P (**1**) wurde zweifelsfrei durch direkten Vergleich der von uns erhaltenen mit den veröffentlichten NMR-Daten identifiziert und die korrekte Struktur bewiesen.^[10,21]

Im Anschluss wurde die Totalsynthese von Hyperibon I (**2**) angegangen (Schema 3). Auch hier erwies sich die Einführung einer Prenylgruppe als schwierig. Wie bereits in der Totalsynthese von Oblongifolin A^[12] gezeigt, war die Fe-katalysierte allylische Substitution der einzige Weg, präparativ sinnvolle Mengen des gewünschten Produkts **20** zu erhalten. Allerdings wurde das gewünschte *cis*-Isomer in moderatem Diastereomerenverhältnis (4:3:1) gebildet und **18** als Nebenprodukt erhalten.^[22]



Schema 3. Totalsynthese von Hyperibon I; Reagentien und Bedingungen: (a) $KOCMe_2Et$, 1,3-Dimesitylimidazolin-2-ylidenhexafluorophosphat (0.2 Äquiv.), $Bu_4N[Fe(CO)_3(NO)]$ (0.2 Äquiv.), Methyl(2-methyl-3-butene-2-yl)carbonat, THF/MTBE, RT – 80°C, 20 h; (b) $KOtBu$; dann (c) $PhC(=O)CN$, THF, 0°C-RT, 48 h; (d) $mCPBA$, CH_2Cl_2 , 0°C, 2 h; (e) Grubbs-II (0.15 Äquiv.), 2-Methyl-2-butene, CH_2Cl_2 , 40°C, 20 h. MTBE: *tert*-Butylmethylether.

Die basenvermittelte intramolekulare Claisen-Cyclisierung zu **21** und das Abfangen des Enolats mit Benzoylcyanid führten in guter Gesamtausbeute zum Bicyclus **4**. Erfreulicherweise erwies sich die $mCPBA$ -vermittelte Epoxidierung mit anschließender Ringöffnung und Cyclisierung zum korrespondierenden Tetrahydrofuranerivat **22** als ähnlich belastbar wie in der Sampsonion-P-Synthese. Nach Kreuzme-

tathese mit 2-Methyl-2-but en wurde dann ausschließlich das Produkt **2** in guter Gesamtausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 3:1:1 erhalten. Hyperibon I wurde zweifelsfrei durch den direkten Vergleich der NMR-Daten des Naturstoffs mit den hier erhaltenen identifiziert.^[21]

Obwohl die *endo*-Konfiguration der PPAPs, die auf diesem Weg hergestellt werden, bereits in unserer vorherigen Studie^[12] nachgewiesen wurde, führten wir eingehende NMR-Untersuchungen durch, um die Relativkonfigurationen von **1** und **2** zu bestätigen (Abbildung 4). Dabei zeigte sich, dass

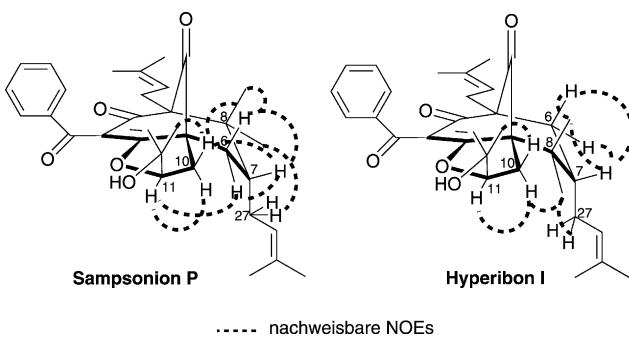


Abbildung 4. Charakteristische NOEs in Sampsonion P und Hyperibon I (aufgenommen in $[D_6]$ Benzol).

nur mit $[D_6]$ Benzol als Lösungsmittel eine saubere Aufspaltung der relevanten Signale an C6 (**2**) und C7 (**1**) erreichbar war. Für den C7-Substituenten in **2** wurde, basierend auf spektroskopischen Messungen sowohl in Lösung als auch im Festkörper am verwandten Hyperibon L,^[12] eine pseudo-axiale Konformation im Cyclohexanongrundgerüst angenommen. Bei **2** wurden ein starker NOE zwischen $H_{(\text{aq.},\text{C}7)}$ und $H_{(\text{ax.},\text{C}6)}$ sowie ein schwächerer NOE zu $H_{(\text{aq.},\text{C}6)}$ beobachtet. Darüber hinaus waren starke NOEs zwischen $H_{(\text{ax.},\text{C}6)}/H_{(\text{aq.},\text{C}7)}$ und $\text{CH}_{3(\text{aq.},\text{C}8)}$ nachweisbar. $\text{CH}_{3(\text{aq.},\text{C}8)}$ zeigte einen deutlichen NOE zu $H_{(\text{aq.},\text{C}10)}$, $H_{(\text{aq.},\text{C}11)}$ und $H_{(\text{C}27)}$. Basierend auf diesen Daten und unseren Vorarbeiten schlagen wir daher die in Abbildung 4 gezeigte revidierte Struktur von Hyperibon I (**2**) als *endo*-Typ-B-PPAP vor.

Hier haben wir die erste Totalsynthese von Sampsonion P und Hyperibon I in zehn bzw. neun Stufen ausgehend von Acetylacetin vorgestellt. Die strikte Trennung gerüstaufbauender und gerüstdiversifizierender Reaktionen ermöglichte die selektive Einführung einer Prenylgruppe an zwei unterschiedlichen Positionen im Grundgerüst. Dank der unterschiedlichen Geschwindigkeiten der Epoxidierung einer Prenyl- und einer Allylseitenkette konnte das Tetrahydrofuranmotiv auf einer späten Stufe der Synthese selektiv gebildet werden. Mit einer abschließenden Kreuzmetathese wurden die verbleibenden Prenylsubstituenten erzeugt. Der Schlüsselschritt ist bei beiden Synthesen die Einführung des

letzten Allyl- oder Prenylsubstituenten, und zwar mittels decarboxylierender Tusji-Trost- oder Fe-katalysierter Allylierung. Sowohl durch die Totalsynthese als auch durch eingehende spektroskopische Untersuchungen konnten wir die Struktur von Sampsonion P und die kürzlich vorgeschlagene revidierte Struktur von Hyperibon I belegen.

Eingegangen am 18. Juli 2013
Online veröffentlicht am 20. September 2013

Stichwörter: Allylierungen · Homogene Katalyse · Naturstoffe · PPAPs · Totalsynthesen

- [1] J.-A. Richard, R. H. Pouwer, D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4612–4638; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4536–4561.
- [2] N. S. Simpkins, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1042–1051.
- [3] J. T. Njardarson, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7631–7666.
- [4] R. Ciocchina, R. B. Grossman, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3963–3986.
- [5] P. Adam, D. Arigoni, A. Bacher, W. Eisenreich, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4786–4793.
- [6] O. Cuesta-Rubio, H. Velez-Castro, B. A. Frontana-Uribe, J. Cardenas, *Phytochemistry* **2001**, *57*, 279–283.
- [7] O. Cuesta-Rubio, A. Padron, H. V. Castro, C. Pizza, L. Rastrelli, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 973–975.
- [8] R. B. Grossman, H. Jacobs, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5165–5169.
- [9] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1036–1069; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012–1044.
- [10] Z. Y. Xiao, Q. Mu, W. K. P. Shiu, Y. H. Zeng, S. Gibbons, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1779–1782.
- [11] M. Matsuhisa, Y. Shikishima, Y. Takaishi, G. Honda, M. Ito, Y. Takeda, H. Shibata, T. Higuti, O. K. Kodzhimatov, O. Ashurmetov, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 290–294.
- [12] N. Biber, K. Möws, B. Plietker, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 938.
- [13] N. M. Ahmad, V. Rodeschini, N. S. Simpkins, S. E. Ward, A. J. Blake, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4803–4815.
- [14] T. Ben Ayed, H. Amri, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 3813–3819.
- [15] S. N. Huckin, L. Weiler, *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 1379–1380.
- [16] M. Amat, N. Llor, B. Checa, E. Molins, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 178–189.
- [17] J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1793–1796.
- [18] B. M. Trost, J. Xu, T. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18343–18357.
- [19] B. M. Trost, J. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2846–2847.
- [20] D. R. Siegel, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1048–1049.
- [21] Ein Vergleich der NMR-Daten des isolierten Naturstoffs mit denen des hier beschriebenen Produkts findet sich in den Hintergrundinformationen.
- [22] a) B. Plietker, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1497–1501; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1469–1473; b) B. Plietker, A. Dieskau, K. Möws, A. Jatsch, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 204–207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 198–201; c) M. Holzwarth, A. Dieskau, M. Tabassam, B. Plietker, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7387–7391; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7251–7255.