

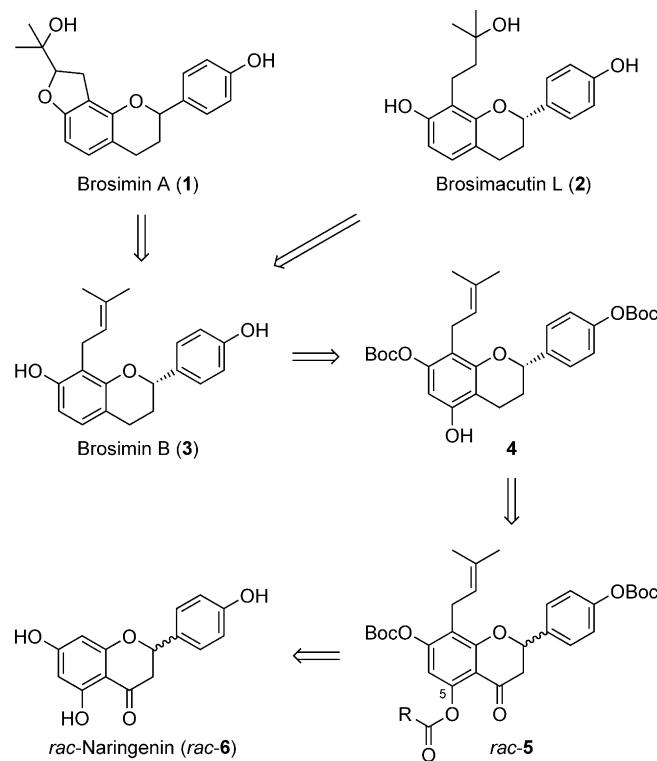
Nutzung eines *o*-Chinonmethids in der asymmetrischen Transferhydrierung: enantioselektive Synthese von Brosimin A, Brosimin B und Brosimacutin L

Anton Keßberg und Peter Metz*

Abstract: Erstmals wird eine kurze und hoch enantioselektive Synthese der Flavonoide Brosimin A, Brosimin B und Brosimacutin L beschrieben. Schlüsseltransformation ist eine einstufige Umsetzung eines Flavanons zu einem Flavan durch eine Kaskade aus asymmetrischer Transferhydrierung und Desoxygenierung.

Brosimum acutifolium ist ein in Brasilien heimischer Baum der Gattung *Moraceae*. Der Stammrindenextrakt dieser Pflanze wird in der Volksmedizin aufgrund von entzündungshemmenden und antirheumatischen Eigenschaften geschätzt.^[1] Neuere Untersuchungen des Rohextrakts der gemahlenen Rinde zeigten vielversprechende antibakterielle Eigenschaften gegen multiresistente und auch ATCC-Stämme von *Staphylococcus aureus*.^[2] Intensive Studien zur Identifizierung der bioaktiven Verbindungen führten zur Isolierung einer Vielzahl von Flavanen wie Brosimin A (1),^[3,4] Brosimacutin L (2)^[4] und Brosimin B (3).^[3,5] Brosimin B (3) wurde außerdem kürzlich aus den Blättern von *Morus yunnanensis*^[6a] und aus Maulbeerblättern^[6b] isoliert. Bemerkenswerterweise weist das Flavan 2 eine signifikante cytotoxische Aktivität gegen Vincristin-resistente P388-Krebszellen auf.^[4] Während die absolute Konfiguration des Flavans 2 auf der Basis von CD-Messungen als (*S*) zugeordnet wurde, wird die des Flavans 3 als (*S*) angenommen, aber ist bislang unbekannt, und weder die relative noch die absolute Konfiguration von 1 wurden bisher bestimmt. Hier berichten wir die erste enantioselektive Synthese der Flavane^[7] 1–3 unter Verwendung eines neuen Dominoprozesses aus asymmetrischer Transferhydrierung (ATH) und Desoxygenierung eines racemischen Flavanons mit kinetischer Racematspaltung als Schlüsseltransformation.

Wie in Schema 1 skizziert, könnte Brosimin A (1) durch eine katalysatorkontrollierte Shi-Epoxidierung^[8] und anschließende 5-*exo-tet*-Cyclisierung aus Brosimin B (3) abgeleitet werden. Brosimacutin L (2) wird durch eine regioselektive cobaltkatalysierte Hydratisierung nach Mukaiyama^[9] ebenfalls auf 3 zurückgeführt. Das Flavan 3 sollte durch reduktive Entfernung des phenolischen Hydroxysubstituenten^[10] und Spaltung der Carbonatgruppen aus Verbindung 4

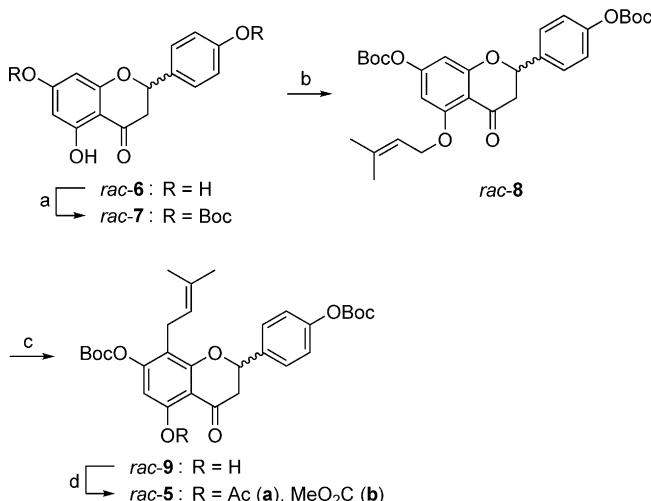


Schema 1. Retrosynthese von Brosimin A (1), Brosimacutin L (2) und Brosimin B (3) hin zu racemischem Naringenin (rac-6).

erhalten werden. Wir dachten, dass das enantiomerenreine Phenol 4 mittels der kürzlich veröffentlichten rhodiumkatalysierten ATH von Flavanonen^[11] mit einem von Noyori^[12] entwickelten Katalysator direkt aus einem racemischen Flavanon **rac-5** mit geeignetem 5-*O*-Acylsubstituenten zugänglich sein könnte. Ähnliche Desoxygenierungen von Ketonen ohne Enantioselektivität sind für die Reaktion von 5-*O*-Acetyl-^[13] oder 5-*O*-Methoxycarbonylflavanonen^[14] mit Triumborhydrid gut bekannt.^[15] In Analogie zu der früher berichteten Synthese von 8-Prenylflavanonen^[16] wäre eine Reihe von Ketonen **rac-5** ausgehend von racemischem Naringenin (**rac-6**) einfach zugänglich.

Die Herstellung der ATH-Substrate **rac-5a,b** aus kommerziell erhältlichem **rac-6** ist in Schema 2 abgebildet. Nach chemoselektiver Umwandlung von **rac-6** zum di-*O*-Boc-Derivat **rac-7** wurde der Prenylether **rac-8** unter Mitsunobu-Bedingungen^[17] in exzellenter Ausbeute synthetisiert. Anschließend ergab eine Eu-katalysierte sigmatrope Umlagerung unter Mikrowellenbeschleunigung das 8-Prenylflavanon

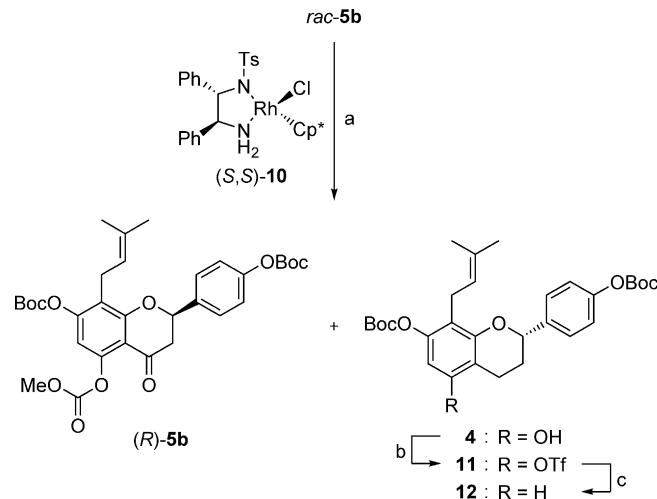
[*] M. Sc. A. Keßberg, Prof. Dr. P. Metz
Fachrichtung Chemie und Lebensmittelchemie
Organische Chemie I, Technische Universität Dresden
Bergstraße 66, 01069 Dresden (Deutschland)
E-Mail: peter.metz@chemie.tu-dresden.de
Homepage: <http://www.chm.tu-dresden.de/oc1/>
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201507269> zu finden.



Schema 2. Herstellung der Flavanone **rac-5** aus Naringenin (**rac-6**). a) Boc₂O, 10 Mol-% DMAP, Et₃N, THF, RT, 1 h, 94%; b) Ph₃P, DIAD, 3-Methyl-2-but-en-1-ol, THF, RT, 14 h, 95%; c) 10 Mol-% Eu(fod)₃, CHCl₃, 110°C, 5 min, Mikrowelle, 70%; d) für **rac-5a**: Ac₂O, Et₃N, THF, 46°C, 20 h, 80%, für **rac-5b**: ClCO₂Me, Et₃N, THF, RT, 1 h, 89%. Boc=tert-Butoxycarbonyl, DMAP=4-(Dimethylamino)pyridin, DIAD=Azodicarbonylsäurediisopropylester, fod=6,6,7,7,8,8,8-Heptafluor-2,2-dimethyl-3,5-octandionat.

rac-9 in nur 5 min. Schließlich führte die Umsetzung von **rac-9** mit Essigsäureanhydrid oder Chlorameisensäuremethylester zu den gewünschten 5-O-Acylderivaten **rac-5a** bzw. **rac-5b**.

Das Screening der entscheidenden ATH der Flavanone **rac-5** mit kinetischer Racematspaltung wurde unter Verwendung des Katalysators (*S,S*)-**10**^[12] und einer Mischung aus Ameisensäure und Triethylamin in Essigsäureethylester bei Raumtemperatur vorgenommen. Neben den Substraten **rac-5a,b** testeten wir auch das entsprechende racemische tri-*O*-Boc-Derivat von 8-Prenylnaringenin^[18] sowie **rac-5,7,4'-O,O,O-Triacetyl-8-prenylnaringenin**. Letztere Substanz wurde bereits in einer analogen ATH-Reaktion mit dem Katalysator (*R,R*)-**10** eingesetzt, bei der kein benzyllischer Alkohol als Reduktionsprodukt isoliert werden konnte.^[11] Aus diesem Satz von Substraten erwies sich das Methylcarbonat **rac-5b** als optimal und führte zur effizientesten Flavansynthese (Schema 3). Während sich die Trennung des Flavanons (*R*)-**5b** und des gewünschten Flavans **4** als schwierig erwies, konnten die entsprechenden Ausbeuten leicht durch ¹H-NMR-Integration des Produktgemisches bestimmt werden. Eine anschließende Behandlung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid ermöglichte die saubere Trennung des resultierenden Triflates **11** von (*R*)-**5b**. Die Analyse mittels chiraler HPLC zeigte einen exzellenten Enantiomerenüberschuss von 99% sowohl für das Flavanon (*R*)-**5b** als auch für das Flavan **11**. Eine palladiumkatalysierte Desoxygenierung^[10] von **11** an C-5 lieferte dann das Flavan **12** in nahezu quantitativer Ausbeute. Um die absolute Konfiguration der mittels ATH erhaltenen Verbindungen **4** und **5b** experimentell zu verifizieren, haben wir die entsprechenden (*R*)-Enantiomere aus (*R*)-8-Prenylnaringenin, dessen absolute Konfiguration gut bekannt ist, synthetisiert.^[11] Ein Vergleich der spezifischen Drehwerte bestätigte die angenommene (*R*)-Konfiguration von **5b** und somit die (*S*)-Konfiguration von **4**.^[18]



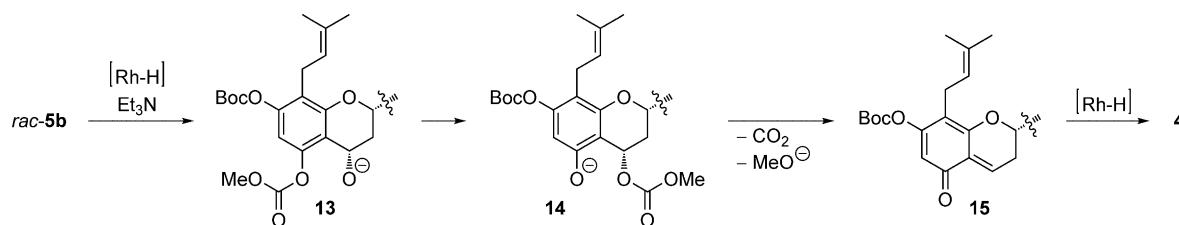
Schema 3. ATH von **rac-5b** und anschließende Umsetzung zum Flavan **12**. a) 1 Mol-% (*S,S*)-**10**, Et₃N, HCO₂H, EtOAc, RT, 15 min, 44% (*R*)-**5b**, 42% **4**; b) Tf₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, -40°C, 40 min, 91% **11** (99% ee), 100% (*R*)-**5b** (99% ee); c) Pd(OAc)₂, dppf, HCO₂H, DMF, 2 h, 60°C, 98%. Ts=p-Toluoxyfonyl, Cp* = 1,2,3,4,5-Pentamethylcyclopentadienyl, Tf=Trifluormethansulfonyl, dppf=1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocen.

mene (*R*)-Konfiguration von **5b** und somit die (*S*)-Konfiguration von **4**.^[18]

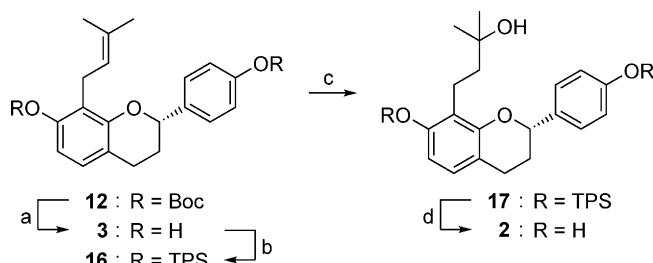
Es wird angenommen, dass ein *o*-Chinonmethid^[19] das entscheidende Intermediat der oben gezeigten ATH darstellt. In Analogie zur mechanistischen Rationalisierung der Desoxygenierung von 5-O-acylsubstituierten Flavanonen^[13,14] und ähnlichen Substraten^[15] mit Natriumborhydrid ist in Schema 4 ein plausibler Weg vom Flavanon **rac-5b** zum Flavan **4** illustriert. Zunächst wird das Keton hoch enantioselektiv in das benzyllische Alkoxid **13** überführt. Eine anschließende Wanderung der Methoxycarbonylgruppe zum Phenoxid **14** wird gefolgt von einer Eliminierung unter Bildung des reaktiven *o*-Chinonmethids **15**, das letztlich eine konjugierte Reduktion zum Flavan **4** erfährt.

Mit dem so verfügbaren Flavan **12** kann Brosimin B (**3**) durch simple Spaltung der Carbonatgruppen synthetisiert werden (Schema 5). Während eine saubere Entfernung der Boc-Einheiten mit Trifluoressigsäure fehlschlug, lieferte Lithiumaluminiumhydrid den Naturstoff **3** in guter Ausbeute und nahezu enantiomerenreiner Form. Ausgehend von Brosimin B (**3**) wurde Brosimacutin L (**2**) in drei Schritten synthetisiert. Die Bildung des Silylethers **16** und eine anschließende regioselektive Hydratisierung unter Mukaiyama-Bedingungen^[9] stellten den tertiären Alkohol **17** bereit. Im Verlauf der letzteren Reaktion sank der Enantiomerenüberschuss geringfügig auf 98%. Schließlich lieferte eine Spaltung des Silylethers Brosimacutin L (**2**). Die spezifischen Drehwerte^[20] der Syntheseprodukte **3** und **2** bestätigten die aufgrund von CD-Messungen für **2** zugeordnete und für **3** angenommene (*S*)-Konfiguration.^[3-6]

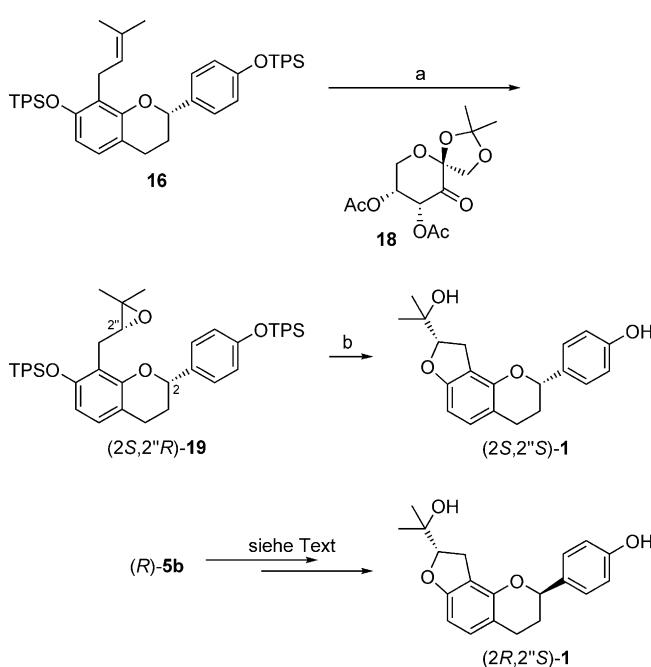
Wir nutzten dann eine asymmetrische Epoxidierung nach Shi gefolgt von einer 5-*exo-tet*-Cyclisierung, um das Flavan **1** herzustellen (Schema 6). In Übereinstimmung mit den berichteten Epoxidierungen verschiedener prenylierter Arene



Schema 4. Möglicher Mechanismus für die Desoxygenierung des Flavanons **5b**.



Schema 5. Synthese von Brosimin B (3) und Brosimacutin L (2).
a) LiAlH_4 , THF, 60°C , 50 min, 90% (99% ee); b) TPSCl , Imidazol, DMF, RT, 24 h, 96%; c) 20 Mol-% $\text{Co}(\text{acac})_2$, PhSiH_3 , O_2 , THF, RT, 24 h, 56% (98% ee); d) TBAF , THF, 0°C , 10 min, 75% (98% ee).
TPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, acac = Acetylacetonat, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.



Schema 6. Synthese der Stereoisomere (2S,2'R)-19 und (2S,2'S)-1 von Brosimin A. a) 60 Mol-% **18**, Bu_4NHSO_4 , DMM, MeCN, Phosphatpuffer pH 6, K_2CO_3 , Oxon, 0°C bis RT, 11 h, 66%; b) TBAF , THF, 0°C bis RT, 30 min, 99% (d.r. = 94:6; > 99% ee). DMM = Dimethoxymethan.

mit einer *o*-Siloxyfunktion^[21] erwies sich Shis Diester **18** gegenüber dem konventionellen Shi-Acetonidkatalysator hinsichtlich des Diastereomerieverhältnisses als überlegen, und das Stereoisomer (2S,2'R)-**19** wurde neben nur geringen Mengen des C-2''-Epimers erhalten. Für ähnliche prenylsub-

stituierte Substrate wurde eine Annäherung des aus **18** gebildeten Dioxirans von der *Re*-Seite aufgezeigt.^[21a-c] Eine Behandlung des Epoxids (2S,2'R)-**19** mit Tetrabutylammoniumfluorid^[21] ergab schließlich (2S,2'S)-**1** mit nahezu quantitativer Ausbeute und guter Diastereomerenreinheit (d.r. = 94:6). Leider war eine Trennung der beiden Epimere mittels Säulenchromatographie weder für das Epoxid **19**, noch für das Flavan **1** möglich. Zudem sind die NMR-Spektren von (2S,2'S)-**1** und dessen C-2''-Epimer sehr ähnlich. Daher erbrachte ein Vergleich mit den publizierten Daten des Naturstoffs **1** keine stichhaltigen Informationen über dessen relative Konfiguration.

Mit dem Ziel, die relative und absolute Konfiguration des Naturstoffs **1** zu bestimmen, synthetisierten wir ebenfalls das Stereoisomer (2R,2'S)-**1**. Beginnend mit einer Natriumborhydrid-Reduktion von (*R*)-**5b** zum Flavan *ent*-**4** folgten wir der für (2S,2'S)-**1** etablierten Reaktionssequenz wiederum unter Verwendung des Shi-Katalysators **18**. Zudem stellten wir die Spiegelbildisomere (2R,2'R)-**1** und (2S,2'R)-**1** unter Nutzung des Shi-Katalysators *ent*-**18** her.^[18] Für alle vier Stereoisomere von **1** wurde die optische Rotation gemessen. Da das Diastereomerieverhältnis und der Enantiomerenüberschuss dieser Verbindungen aus der chiralen HPLC-Analyse bekannt waren, konnte die spezifische Rotation der reinen Isomere aus den erhaltenen Daten berechnet werden. Ein Vergleich dieser Werte mit der spezifischen Rotation des Naturstoffs zeigt, dass Brosimin A (**1**) eine (2S,2'R)-Konfiguration besitzt.^[22] Diese Zuordnung steht im Einklang mit dem Fakt, dass alle drei Flavane **1**–**3** aus *Brosimum acutifolium* isoliert wurden. Daher leitet sich Brosimin A (**1**) bio-synthetisch vermutlich von Brosimin B (**3**) ab und besitzt eine (2S)-Konfiguration.

Zusammenfassend gelang uns die erste enantioselektive Synthese der drei Flavane **1**, **2** und **3** ausgehend vom kommerziell erhältlichen racemischen Naringenin (*rac*-**6**). Im Zentrum unserer Strategie steht eine ATH/Desoxygenierungs-Kaskade, die eine einstufige Umwandlung von Flavanonen zu Flavanen mit hoher Enantioselektivität ermöglicht. Auf diese Weise wurden Brosimin B (**3**) und Brosimacutin L (**2**) mit 99% ee bzw. 98% ee in einer kurzen und effizienten Reaktionssequenz erhalten, und ihre absolute Konfiguration wurde eindeutig festgelegt. Gleichermaßen wurden alle vier Stereoisomere von Brosimin A (**1**) mit > 99% ee rasch synthetisiert, und unsere Ergebnisse belegen, dass das Stereoisomer (2S,2'R)-**1** dem Naturstoff entspricht.

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse · Dominoreaktionen · Flavonoide · Kinetische Racematspaltung · Naturstoffe

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1160–1163
Angew. Chem. **2016**, *128*, 1173–1176

- [1] E. Elisabetsky, Z. C. Castilhos, *Int. J. Crude Drug. Res.* **1990**, *28*, 309–320.
- [2] A. F. Correia, J. F. O. Segovia, M. C. A. Gonçalves, V. L. de Oliveira, D. Silveira, J. C. T. Carvalho, L. I. B. Kanzaki, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2008**, *12*, 369–380.
- [3] S. L. Torres, M. S. P. Arruda, A. C. Arruda, A. H. Müller, S. C. Silva, *Phytochemistry* **2000**, *53*, 1047–1050.
- [4] J. Takashima, K. Komiyama, H. Ishiyama, J. Kobayashi, A. Ohsaki, *Planta Med.* **2005**, *71*, 654–658.
- [5] a) A. F. Teixeira, A. F. de Carvalho Alcântara, D. Piló-Veloso, *Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38*, 301–304; b) A. F. de Carvalho Alcântara, A. F. Teixeira, I. F. da Silva, W. B. de Almeida, D. Piló-Veloso, *Quim. Nova* **2004**, *27*, 371–377.
- [6] a) X. Hu, J.-W. Wu, M. Wang, M.-H. Yu, Q.-S. Zhao, H.-Y. Wang, A.-J. Hou, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 82–87; b) Y. Yang, X. Yang, B. Xu, G. Zeng, J. Tan, X. He, C. Hu, Y. Zhou, *Fitoterapia* **2014**, *98*, 222–227.
- [7] Übersicht: O. Mazimba, N. Keroletswe, *IRJPAC* **2015**, *8*, 112–146.
- [8] O. A. Wong, Y. Shi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3958–3987.
- [9] S. Isayama, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1989**, 1071–1074.
- [10] T. A. Engler, K. O. Lynch, Jr., J. P. Reddy, G. S. Gregory, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1229–1232.
- [11] a) M.-K. Lemke, P. Schwab, P. Fischer, S. Tischer, M. Witt, L. Noehringer, V. Rogachev, A. Jäger, O. Kataeva, R. Fröhlich, P. Metz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11651–11655; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11865–11869; b) P. Metz, P. Schwab, P. Fischer, M.-K. Lemke, S. Tischer, DE 11 2007 001 531 B4, **2012**.
- [12] K. Murata, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2186–2187.
- [13] a) J. J. Shie, C.-A. Chen, C.-C. Lin, A. F. Ku, T.-J. R. Cheng, J.-M. Fang, C.-H. Wong, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4451–4462; b) K. Oyama, T. Kondo, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5240–5246; c) J. G. Sweeny, G. A. Iacobucci, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2927–2932.
- [14] D. Mitchell, C. Doecke, L. A. Hay, T. M. Koenig, D. D. Wirth, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5335–5338.
- [15] Siehe auch: a) B. J. McLoughlin, *J. Chem. Soc. D* **1969**, 540–541; b) K. H. Bell, *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 601–605; c) M. A. Stealey, R. L. Shone, M. Miyano, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1869–1876; d) R. W. Van De Water, D. J. Magdziak, J. N. Chau, T. R. R. Pettus, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6502–6503.
- [16] S. Gester, P. Metz, O. Zierau, G. Vollmer, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1015–1018.
- [17] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1–28.
- [18] Siehe die Hintergrundinformationen für Details hierzu.
- [19] W.-J. Bai, J. G. David, Z.-G. Feng, M. G. Weaver, K.-L. Wu, T. R. R. Pettus, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3655–3664.
- [20] Synthetisches **3**: $[\alpha]_D^{25} = -63.4$ ($c = 0.51$ in CHCl_3) und $[\alpha]_D^{25} = -78.3$ ($c = 0.59$ in MeOH); natürliches **3**: $[\alpha]_D^{25} = -4.88$ ($c = 0.5$ in CHCl_3),^[3] $[\alpha]_D^{25} = -30.90$ ($c = 0.608$ in CHCl_3) und $[\alpha]_D^{25} = -37.32$ ($c = 0.608$ in MeOH);^[5a] synthetisches **2**: $[\alpha]_D^{25} = -52.4$ ($c = 0.35$ in MeOH); natürliches **2**:^[5a] $[\alpha]_D^{22} = -25.3$ ($c = 0.47$ in MeOH).
- [21] a) K. M. Aumann, N. L. Hungerford, M. J. Coster, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6988–6990; b) H. Jiang, T. Sugiyama, A. Hamajima, Y. Hamada, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 155–162; c) H. Jiang, Y. Hamada, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4173–4176; d) J. Magolan, M. J. Coster, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5083–5086.
- [22] Synthetisches (2S,2'S)-**1**: berechnet $[\alpha]_D^{25} = +5.6$ ($c = 0.75$ in CHCl_3) aus der (2'S)-Serie von **1** und berechnet $[\alpha]_D^{25} = +4.3$ ($c = 0.54$ in CHCl_3) aus der (2''R)-Serie von **1**; synthetisches (2R,2'S)-**1**: berechnet $[\alpha]_D^{25} = +83.9$ ($c = 0.56$ in CHCl_3) aus der (2''S)-Serie von **1** und berechnet $[\alpha]_D^{25} = +88.4$ ($c = 0.45$ in CHCl_3) aus der (2''R)-Serie von **1**; natürliches **1**:^[3] $[\alpha]_D^{25} = -7.06$ ($c = 0.35$ in CHCl_3).

Eingegangen am 4. August 2015,
veränderte Fassung am 28. Oktober 2015
Online veröffentlicht am 7. Dezember 2015