

Cripowellin A (1)

Cripowellin B (2)

kopfatome ist ein trisubstituiertes Amid-Stickstoffatom und daher kein Stereozentrum.

Neben dieser ungewöhnlichen Struktur aus 5-, 6-, 7-, 9- und 10-Ringen zeichnen sich beide Alkaloide durch eine bemerkenswerte biologische Aktivität aus, denn ihre insektizide Wirkung ist in Breite und Stärke vergleichbar mit der natürlicher Pyrethroide. Interessanterweise scheint hauptsächlich das Aglycon für die Bioaktivität verantwortlich zu sein, denn dieses alleine weist schon die gleiche Aktivität auf wie die beiden Glykoside.^[2] Über den Wirkmechanismus ist bis heute jedoch praktisch nichts bekannt.^[4] Zur Aufklärung des genauen Mechanismus und zur Ermittlung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen wird die Synthese von Stereoisomeren und Derivaten der Cripowelline nötig sein.

Die einzigartigen Strukturen dieser Moleküle und ihre hohe Bioaktivität veranlassten die Bayer AG dazu, beide Cripowelline und einige Derivate patentrechtlich zu schützen.^[2] Ihre Sonderstellung wurde auch von der Fachwelt im Rahmen der Irseer Naturstofftage 1997 anerkannt: Cripowellin A (1) wurde zum zweitinteressantesten neuen Naturstoff gewählt.^[5] Trotz alledem existiert bis heute kein Syntheseweg für die Cripowelline, ihr Aglycon oder auch nur für eines ihrer Stereoisomere. Ein solcher Zugang erscheint schon insofern wünschenswert, als die aus natürlichen Quellen isolierbaren Mengen sehr gering sind.^[3]

Wir berichten nun über die erste asymmetrische Synthese des Grundgerüsts der Cripowelline A und B in Form des 1-*epi*-Aglycons **15**. Begonnen wurde die bemerkenswert kurze Synthese mit der asymmetrischen Dihydroxylierung^[6] des benzoylierten Allylalkohols **3**,^[7,8] die das Diol **4** in 72 % Ausbeute lieferte (Schema 1); diese Ausbeute ist in Anbetracht des Regioselektivitätsproblems sehr gut. Die asymmetrische Induktion war bei dieser Reaktion praktisch vollständig (*ee* ≥ 98%).^[9] Die anschließende Einführung der Acetonid-Schutzgruppe für das Diol **4** und die Verseifung der Esterfunktion zum primären Alkohol **5** verliefen in fast quantitativer Ausbeute. Der Alkohol wurde in zwei Stufen zur entsprechenden Säure **6** oxidiert, und diese wurde dann mit dem Amin **10**, erhalten durch reduktive Aminierung von Brompiperonal (**9**) mit 3-Buten-1-amin, zum Amid **7** gekupelt.

Unserem Syntheseplan folgend, sollte sich nun eine Ringschlussmetathese (RCM)^[10] dieses Amids zum Azacycliconen-Lactam-Derivat **8** anschließen. Die Struktur der RCM-Vorstufe **7** war dabei besonders im Hinblick auf das „Problem mittlerer Ringgrößen“ entworfen worden: Sie musste so beschaffen sein, dass sie in einer für die Metathese

Naturstoffsynthese

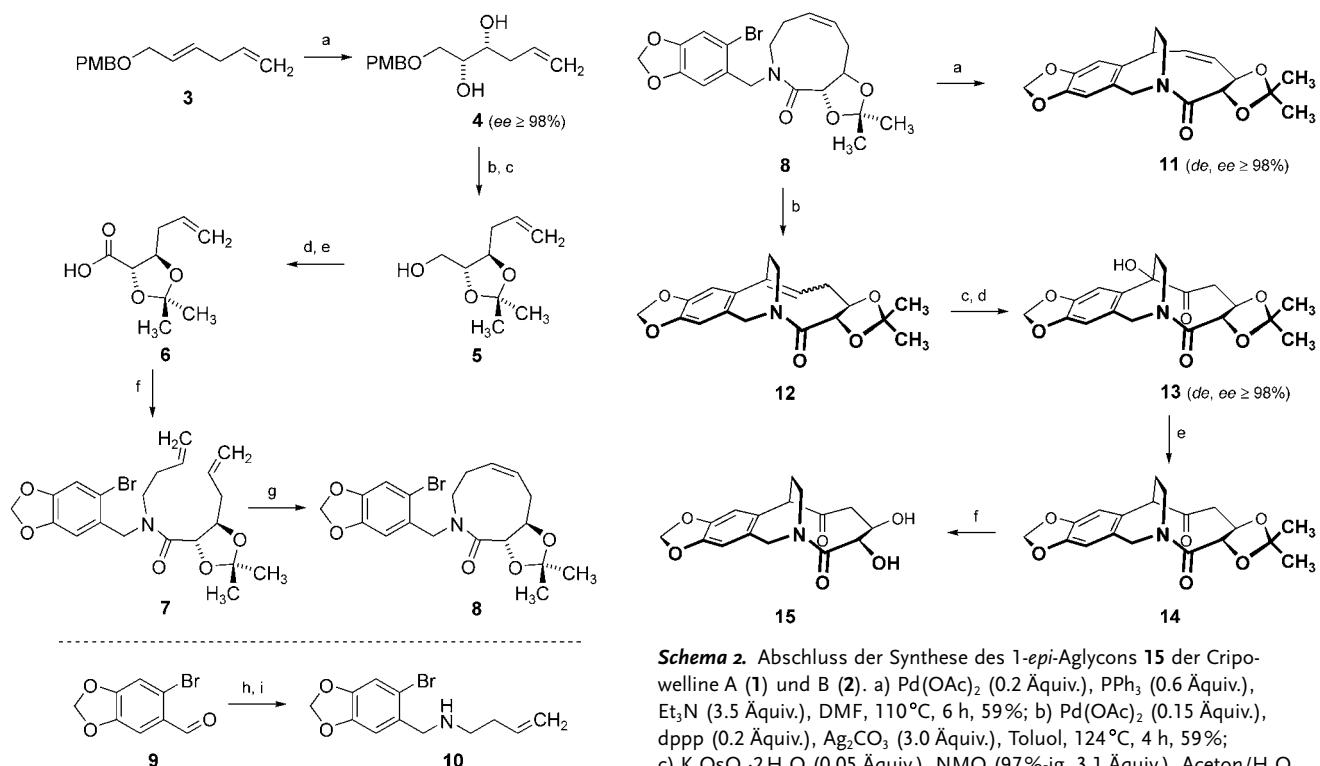
Asymmetrische Synthese des Grundgerüsts der Cripowelline A und B – das 1-*epi*-Aglycon**

Dieter Enders,* Achim Lenzen und Gerhard Raabe

Mitarbeiter der Bayer AG berichteten 1997 über zwei neue *Amaryllidaceae*-Alkaloide,^[1] Cripowellin A (**1**) und B (**2**), die sie aus Zwiebeln und Wurzeln von *Crinum powelli*, einer in Europa sehr beliebten Zierpflanze, isoliert hatten.^[2,3] Beide Verbindungen unterscheiden sich nur hinsichtlich des glykosidischen Restes, wobei die angegebene Absolutkonfiguration auf der Annahme beruht, dass beide von der β -D-Glucose abgeleitet sind. Das ihnen gemeinsame Aglycon enthält einen [5.3.2]-bicyclischen Kern, eine für *Amaryllidaceae*-Alkaloide vollkommen neuartige Struktur. Eines der beiden Brücken-

[*] Prof. Dr. D. Enders, Dipl.-Chem. A. Lenzen, Prof. Dr. G. Raabe
Institut für Organische Chemie
RWTH Aachen
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)
Fax: (+49) 241-809-2127
E-mail: enders@rwth-aachen.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 380) und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken Prof. Rosenkranz, Prof. Stetter, Dr. Lieb und Mitarbeitern der Bayer AG für wertvolle Diskussionen zu Beginn dieses Projektes.



Schema 1. Synthese des 9-Ring-Lactam-Intermediats **8**. a) AD-Mix β , $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (0.006 Äquiv.), $MeSO_2NH_2$ (1.0 Äquiv.), $tBuOH/H_2O$ (1:1), 0°C, 2.25 h, 72%; b) 2,2-DMP, PTSA (0.05 Äquiv.), 25°C, 1 h; c) K_2CO_3 (1.5 Äquiv.), MeOH, 25°C, 2 h, 97% (zwei Stufen); d) CO_2Cl_2 (1.1 Äquiv.), DMSO (2.3 Äquiv.), Et_3N (5.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -78→25°C; e) $NaClO_2$ (80%-ig, 2.5 Äquiv.), $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ (2.0 Äquiv.), 2-Methyl-2-buten (18 Äquiv.), Aceton/H₂O (1:1), 0→25°C, 0.5 h; f) FEP (1.2 Äquiv.), Amin **10** (1.1 Äquiv.), $EtiPr_2N$ (3.2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0→25°C, 12 h, 66% (drei Stufen); g) Grubbs-Katalysator der 2. Generation (0.1 Äquiv., portionsweise Zugabe), CH_2Cl_2 , Rückfluss, 2.5 h; dann DMSO (5.0 Äquiv.), 25°C, 12 h, 77%; h) 3-Buten-1-amin (1.2 Äquiv.), MS 4 Å, CH_2Cl_2 , 25°C, 12 h; i) $NaBH_4$ (1.0 Äquiv.), MeOH, 25°C, 2 h, 94% (zwei Stufen). 2,2-DMP=2,2-Dimethoxypropan; DMSO=Dimethylsulfoxid; FEP=2-Fluor-1-ethylpyridinium-tetrafluoroborat; MS=Molekularsieb; PMB=p-Methoxybenzoyl; PTSA=p-Toluolsulfinsäure.

günstigen Art und Weise konformativ eingeschränkt war. Sowohl der Dioxolan-Ring^[11] als auch das tertiäre Amid^[12] sollten dabei nach unseren Überlegungen die Bildung des 9-Ringes synergistisch begünstigen.^[13] Die erfolgreiche RCM bestätigte diese Annahme: Mit dem Grubbs-Katalysator der zweiten Generation wurde **8** durch Reaktion in hoher Verdünnung (1 mM) in einer sehr guten Ausbeute von 77% erhalten.

Der Aufbau des [5.3.2]-Bicyclus sollte anschließend durch eine Heck-Kupplung^[14] des Piperonylrestes an die Doppelbindung abgeschlossen werden. Nachdem wir uns intensiv mit dieser Reaktion beschäftigt hatten, fanden wir heraus, dass es möglich war, selektiv zwei verschiedene Heck-Produkte, **11** und **12**, zu erhalten (Schema 2). Unter neutralen Reaktionsbedingungen wurde ausschließlich das Produkt **11** mit einer zweifach substituierten und Z-konfigurierten Doppelbindung gebildet. Kationische Reaktionsbedingungen führten hingegen selektiv zum dreifach substituierten Olefin **12**.^[15] Die

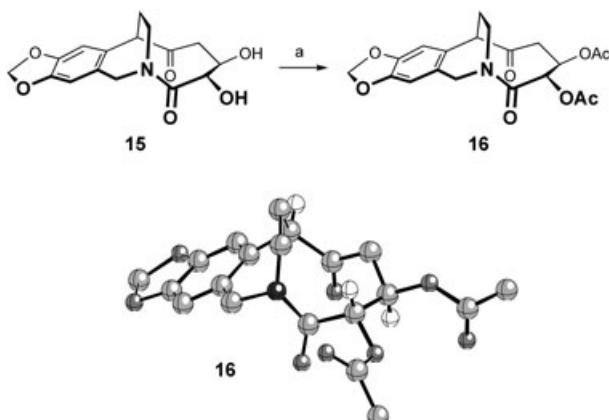
Schema 2. Abschluss der Synthese des 1-*epi*-Aglycons **15** der Cripowelline A (**1**) und B (**2**). a) $Pd(OAc)_2$ (0.2 Äquiv.), PPh_3 (0.6 Äquiv.), Et_3N (3.5 Äquiv.), DMF, 110°C, 6 h, 59%; b) $Pd(OAc)_2$ (0.15 Äquiv.), dppp (0.2 Äquiv.), Ag_2CO_3 (3.0 Äquiv.), Toluol, 124°C, 4 h, 59%; c) $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (0.05 Äquiv.), NMO (97%-ig, 3.1 Äquiv.), Aceton/H₂O (10:7), 25°C, 3 h; dann Na_2SO_3 (2.3 Äquiv.); d) CO_2Cl_2 (2.5 Äquiv.), DMSO (5.3 Äquiv.), Et_3N (10.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -78→25°C, 55% (zwei Stufen); e) Sml_2 (Überschuss, ca. 7.2 Äquiv.), $tBuOH$ (3.0 Äquiv.), THF, 25°C, 12 h, 99%; f) Dowex-50, H₂O, 25°C, 4.25 h, 56%. Ac=Acetyl; DMF=Dimethylformamid; dppp=1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan; NMO=N-Methylmorpholin-N-oxid; THF=Tetrahydrofuran.

Bildung dieses Anti-Bredt-Alkens ist insofern bemerkenswert, als die zusätzliche Ringspannung im Bicyclus nicht durch einen Energiegewinn, als Folge einer Konjugation der Doppelbindung mit dem aromatischen System, kompensiert werden kann (beide stehen fast orthogonal zueinander). Die Doppelbindung des Anti-Bredt-Alkens ist, erkennbar an dem sich mit zunehmender Reaktionszeit ändernden *E/Z*-Verhältnis, unter den Reaktionsbedingungen nicht konfigurationsstabil.^[16] Zu unserer Überraschung verliefen die Heck-Reaktionen in Bezug auf die Lage der Ethylen-Brücke jeweils vollkommen diastereoselektiv, denn in beiden Fällen konnten nur die abgebildeten Verbindungen **11** bzw. **12** isoliert werden, in denen sich diese Brücke jeweils im oberen Halbraum befindet.^[17] Unseres Wissens ist dies das erste erfolgreiche Beispiel einer, noch dazu vollständig diastereoselektiven, intramolekularen Heck-Kupplung an ein hoch funktionalisiertes (Aza-)Cyclononen-Derivat.^[18]

Der weitere Verlauf unserer Untersuchungen zeigte, dass das Olefin **11** nur äußerst schwer zu funktionalisieren war. Wir entschlossen uns daher, mit der *E/Z*-Mischung der Olefine **12** fortzufahren, was uns ohnehin sinnvoller erschien, weil eine Unterscheidung der beiden olefinischen C-Atome (eines einfach, das andere doppelt substituiert) leichter sein sollte als die Unterscheidung der beiden einfach substituierten olefinischen C-Atome in **11**. Zunächst wurden beide Olefine **12** in einer zweistufigen Sequenz aus Dihydroxylie-

lung und Swern-Oxidation in das α -Hydroxyketon **13** überführt, das anschließend mit SmI_2 in Gegenwart von $t\text{BuOH}$ glatt zu **14** desoxygeniert wurde.^[19] Die sehr hohe Ausbeute bei dieser Reaktion (99%) ist beachtlich, sind doch α -Hydroxyketone normalerweise schlechte Substrate für Defunktionalisierungen mit SmI_2 .^[20] Ebenfalls erwähnenswert ist die Stabilität der Acetonid-geschützten 1,2-Diol-Einheit. Bei Carbonsäureestern erfolgt hier in der Regel eine reduktive Spaltung der α -C-O-Bindung.^[21] Nach Entfernen der Acetonid-Schutzgruppe in Gegenwart von Dowex-50 wurde schließlich das 1-*epi*-Aglycon **15** der Cripowelline A (**1**) und B (**2**) erhalten.

Uns interessierte nun die räumliche Struktur dieser Verbindung – gerade im Hinblick auf die bekannte Struktur von Cripowellin-A-Diacetat und die biologische Aktivität der Cripowelline.^[2,3] Auf der Suche nach für Kristallstrukturuntersuchungen geeigneten Derivaten des 1-*epi*-Aglycons **15** hatten wir schließlich mit dem Diacetat **16** Erfolg (Schema 3).^[22] Ein Vergleich seiner Molekülstruktur im Kris-



Schema 3. Synthese des 1-*epi*-Aglycon-Diacetats **16** und seine Molekülstruktur im Kristall. a) $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0.3 Äquiv.), $\text{Ac}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1), 25 °C, 2 h, 65%. Tf = Trifluormethansulfonat.^[22]

tall mit der von Cripowellin-A-Diacetat zeigt die gleiche räumliche Anordnung der Keton- und der Lactam-Carbonylgruppe: Beide sind in *syn*-Stellung zueinander und befinden sich in sehr geringem Abstand voneinander. Diese Unterstruktur hatten Bayer-Forscher nach ausgiebigen Untersuchungen zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen als den wahrscheinlichen Pharmakophor ausgemacht.^[4] Eine biologische Aktivität des 1-*epi*-Aglycons **15** ist somit ebenfalls naheliegend, muss jedoch erst noch nachgewiesen werden.

Der hier vorgestellte Ansatz stellt den ersten Zugang zum [5.3.2]-bicyclischen Grundgerüst der Cripowelline A (**1**) und B (**2**) dar. Als Schlüsselschritte kamen dabei eine hoch enantioselektive Sharpless-Dihydroxylierung, eine mit Bedacht entworfene Ringschlussmetathese und eine hoch diastereoselektive intramolekulare Heck-Reaktion zum Einsatz. Die Synthese des 1-*epi*-Aglycons **15** ist, gemessen an seiner komplexen Struktur, sehr kurz (13 Stufen in der längsten linearen Sequenz, 15 Stufen insgesamt; 5.6% Gesamtausbeute) und verläuft zudem praktisch vollständig diastereo- und enantioselektiv (*de*, *ee* ≥ 98%). Im Kristall zeigt das 1-*epi*-

Aglycon-Diacetat **16** die gleiche räumliche Anordnung von Keton- und Lactam-Carbonylgruppe wie die Cripowelline. Man darf daher gespannt sein, ob die 1-*epi*-Derivate die gleiche Bioaktivität aufweisen wie die Cripowelline und ihr Aglycon. Zumaldest dürfte die 1-*epi*-Serie zur Aufklärung des bisher noch unbekannten Wirkmechanismus beitragen.^[23]

Eingegangen am 15. Februar 2005
Online veröffentlicht am 13. Mai 2005

Stichwörter: Alkaloide · Asymmetrische Synthesen · Heck-Reaktionen · Insektizide · Ringschlussmetathesen

- [1] Repräsentative Übersichten zu *Amaryllidaceae*-Alkaloiden:
a) O. Hoshino in *The Alkaloids*, Vol. 51 (Hrsg.: G. A. Cordell), Academic Press, New York, **1998**, S. 324–424; b) S. F. Martin in *The Alkaloids*, Vol. 30 (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, New York, **1987**, S. 251–376; c) C. Fuganti in *The Alkaloids*, Vol. 15 (Hrsg.: R. H. F. Manske), Academic Press, London, **1975**, S. 83–164.
- [2] M. Gehling, A. Göhrt, D. Gondol, J. Lenz, O. Lockhoff, H.-F. Moeschler, R. Velten, D. Wendisch, W. Andersch, C. Erdelen, A. Harder, N. Mencke, A. Turberg, U. Wachendorff-Neumann (Bayer AG), DE 196 10 279A1, **1997** [*Chem. Abstr.* **1997**, 127, 278406].
- [3] R. Velten, C. Erdelen, M. Gehling, A. Göhrt, D. Gondol, J. Lenz, O. Lockhoff, U. Wachendorff, D. Wendisch, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1737–1740.
- [4] Mitarbeiter der Bayer AG haben festgestellt, dass es sich bei den Cripowellinen A und B weder um Acetylcholinesterase-Hemmer noch um PP1-Inhibitoren handelt (persönliche Mitteilung).
- [5] T. Lindel, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1997**, 45, 775–779.
- [6] Übersicht: H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483–2547.
- [7] Hergestellt durch Umsetzung von *p*-Methoxybenzoësäurechlorid mit dem entsprechenden literaturbekannten Alkohol (87% Ausbeute): J. A. Rao, M. P. Cava, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2751–2753.
- [8] Allylalkohole liefern bei der asymmetrischen Dihydroxylierung meist nur schlechte Enantioselektivitäten – ganz im Gegensatz zu den entsprechenden *p*-Methoxybenzoësäureestern: E. J. Corey, A. Guzman-Perez, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10805–10816.
- [9] Der Enantiomerenüberschuss wurde durch analytische HPLC an einer chiralen stationären Phase bestimmt. Das dafür benötigte Enantiomer *ent*-**4** wurde analog durch Umsetzung von **3** mit AD-Mix α erhalten.
- [10] Repräsentative Übersichten zur RCM: a) A. Deiters, S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2199–2238; b) R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4740–4782; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4592–4633; c) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3140–3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012–3043; d) M. E. Maier, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2153–2157; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2073–2077; e) S. Blechert, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1393–1399; f) A. Fürstner, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, 1, 37–72; g) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413–4450; h) M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2124–2145; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2036–2055; i) H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1981–1984; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1833–1836; j) F.-X. Felpin, J. Lebreton, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693–3712.
- [11] Zum metathetischen Aufbau von 9-Ringen mit ähnlichen konformationseinschränkenden Merkmalen wie dem Dioxolan-

- Ring; a) P. W. R. Harris, M. A. Brimble, P. D. Gluckman, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1847–1850; b) J. S. Clark, F. Marlin, B. Nay, C. Wilson, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 89–92; c) K. P. Kaliappan, N. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 379–381; d) M. Hirama, T. Oishi, H. Uehara, M. Inoue, M. Maruyama, H. Oguri, M. Satake, *Science* **2001**, *294*, 1904–1907; e) J. S. Clark, O. Hamelin, *Angew. Chem. 2000*, *112*, 380–382; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 372–374; f) S. J. Bamford, K. Goubitz, H. L. van Lingen, T. Luker, H. Schenk, H. Hiemstra, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 345–351; g) T. Oishi, Y. Nagumo, M. Hirama, *Chem. Commun.* **1998**, 1041–1042; h) M. Delgado, J. D. Martín, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6299–6300.
- [12] Zur Verwendung sekundärer und tertiärer Amide: a) A. J. Brouwer, R. M. J. Liskamp, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3662–3668; b) L. Banfi, A. Basso, G. Guanti, R. Riva, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7655–7658.
- [13] Ringschlussmetathesen zum Aufbau von 9-Ringen ohne Konformationseinschränkungen sind selten und fast ausschließlich auf solche neungliedrigen cyclischen Ether beschränkt, bei denen sich der *gauche*-Effekt ausnutzen lässt: a) M. T. Crimmins, M. T. Powell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7592–7595; b) M. T. Crimmins, K. A. Emmitt, A. L. Choy, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1817–1834; c) Y. Baba, G. Saha, S. Nakao, C. Iwata, T. Tanaka, T. Ibuka, H. Ohishi, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 81–88; d) M. T. Crimmins, A. L. Choy, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7548–7549.
- [14] Repräsentative Übersichten zur Heck-Reaktion: a) S. Bräse, A. de Meijere in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 217–315; b) J. T. Link, L. E. Overman in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 231–269; c) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945–2963; d) J. T. Link in *Organic Reactions*, Vol. 60 (Hrsg.: L. E. Overman), Wiley, New York, **2002**, S. 157–534; e) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473–2506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379–2411.
- [15] Neben **12** wurde bei der Heck-Reaktion unter kationischen Bedingungen ein geringer Anteil an **11** isoliert (laut Gaschromatographie betrug das Verhältnis **12/11** im Rohprodukt 8.2:1), das aufgrund seiner deutlich höheren Polarität leicht durch Säulenchromatographie an Kieselgel abgetrennt werden konnte.
- [16] Nach 4 h (vollständiger Umsatz): *E/Z* = 1:1.7; nach 24 h: *E/Z* = 1:1 (bestimmt mit Gaschromatographie).
- [17] Die relativen Konfigurationen wurden durch NOE-Messungen aufgeklärt.
- [18] Zum Aufbau bicyclischer Systeme durch eine RCM-Heck-Sequenz: a) M. Lautens, V. Zunic, *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 399–407; b) R. Grigg, M. York, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7255–7258; c) R. Grigg, V. Sridharan, M. York, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4139–4142.
- [19] J. D. White, T. C. Somers, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9912–9920.
- [20] G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1135–1138.
- [21] G. A. Molander in *Organic Reactions*, Vol. 46 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1994**, S. 211–367.
- [22] CCDC-263133 (**16**) enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [23] Über unsere alternativen Syntheseversuche zu den Cripowellinen werden wir separat im Detail berichten: K. Catlin, RWTH Aachen, unveröffentlichte Ergebnisse; C. Janeck, Dissertation, RWTH Aachen, **2000**; M. Backes, Dissertation, RWTH Aachen, **2004**.