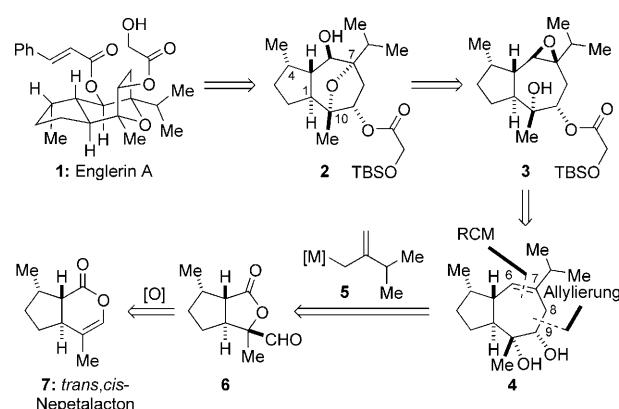


Totalsynthese und absolute Konfiguration des Guaian-Sesquiterpens Englerin A^{**}

Matthieu Willot, Lea Radtke, Daniel Könnig, Roland Fröhlich, Viktoria H. Gessner,
Carsten Strohmann und Mathias Christmann*

Das Pflanzenreich ist eine wertvolle Quelle neuer bioaktiver Moleküle.^[1] Bei einem Screening im NCI 60-Cell-Panel fiel ein Extrakt aus *Phyllanthus engleri* der Gattung Euphorbiaceae (Wolfsmilchgewächse) durch eine ungewöhnlich hohe Selektivität und Aktivität für Nierenkrebszellen auf. Beutler et al. gelang es, die aktive Komponente durch einen fraktionierenden Bioassay zu isolieren und ihre Struktur exklusive der absoluten Konfiguration aufzuklären.^[2] Das Guaian-Sesquiterpen Englerin A (**1**) inhibiert hochselektiv das Wachstum von Nierenkrebszelllinien mit GI₅₀-Werten (GI₅₀: growth inhibition 50%) von 1–87 nm (Schema 1). Diese vielversprechende biologische Aktivität in Verbindung mit der interessanten Struktur veranlasste uns, eine Syntheseroute zu Englerin A zu entwickeln, um den Strukturraum jenseits einfacher Naturstoffderivate zu untersuchen.^[3] Retrosynthetisch vereinfachten wir Englerin A durch Abspaltung des Zimtsäureesters zunächst zum geschützten Glycolsäureester **2**, der seinerseits – vermutlich biomimetisch – durch transannulare Epoxidöffnung aus **3** erhalten werden kann. Das Epoxid **3** ist durch eine Sequenz aus selektiver Acylierung und Oxidation aus dem Alken **4** zugänglich. An dieser Stelle war es angezeigt, über ein geeignetes Startmaterial nachzudenken. Nach unserer Auffassung ist die Minimierung von C-C-Bindungsbrüchen durch die Identifizierung möglichst großer, leicht zugänglicher Fragmente^[4] des Zielmoleküls das wichtigste Kriterium in der Syntheseplanung.^[5] Durch Computer-gestützte Struktursuche lassen sich rasch Moleküle finden, die mit Teilen des Kohlenstoffgerüsts der Zielstruktur überlappen, sich jedoch im Unsatztigungsgrad



Schema 1. Retrosynthese von Englerin A (**1**). RCM = Ringschlussmetathese. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

oder der Oxidationsstufe unterscheiden. Insbesondere durch die Weiterentwicklung selektiver oxidativer Funktionalisierungen^[6,7] gewinnen Terpene aus Pflanzenölen^[8] als nachwachsende Synthesebausteine zunehmend an Bedeutung.

Als Startmaterial für unsere Synthese wählten wir das Monoterpen *trans,cis*-Nepetalacton^[9,10] (**7**), da dieses nicht nur das korrekt konfigurierte trisubstituierte Cyclopantan mitbringt, sondern auch für eine oxidative Umlagerung zum Aldehyd **6** prädisponiert ist. Folglich wurden C6-C7 und C8-C9 in **4** als strategische Bindungen identifiziert, die durch eine Addition der Allylmetall-Verbindung **5** an den Aldehyd **6** und eine anschließende Ringschlussmetathese geknüpft werden sollten.^[11]

Je nach Katzenminzart (*Nepeta cataria*) liegt der aktive Inhaltsstoff Nepetalacton in unterschiedlichen Diastereomererverhältnissen vor, die alle in Reinform erhalten werden können.^[12] Die Oxidation von *trans,cis*-Nepetalacton (**7**) mit *m*CPBA liefert das Diastereomer **8b** mit der unerwünschten Konfiguration an C10 als Hauptprodukt (d.r. 7:1). Allerdings konnte durch Epoxidierung von *cis,trans*-Nepetalacton (**9**)^[13] die gewünschten Konfiguration an C10 für das Diastereomer **10a** installiert werden (d.r. 1.5:1; Schema 2).^[14] Trotz der Notwendigkeit einer späteren Epimerisierung an C5 wählten wir dieses Material für den weiteren Verlauf der Synthese.

Durch Umsetzen mit NaOMe lagert sich das Epoxylacton **10a** unter Ringkontraktion rasch zum Formyllacton **11** um (Schema 3). Die eingangs geplante Ringverengung des Epoxylactons **8a** zum Aldehyd **6** war wegen der hohen Spannungsenergie des *trans*-Bicyclo[3.3.0]octan-Gerüsts^[15] nicht möglich. Aus demselben Grund gelingt auch keine Epimerisierung aus der bicyclischen *cis*-Konfiguration heraus. Unter sauren Bedingungen wird das Epoxid **10a** von Methanol

[*] Dr. M. Willot, Dipl.-Chem. L. Radtke, Dipl.-Chem. D. Könnig,

Prof. Dr. M. Christmann

Lehrbereich Organische Chemie, TU Dortmund

Otto-Hahn-Straße 6, 44227 Dortmund (Deutschland)

Fax: (+49) 231-755-5363

E-Mail: mathias.christmann@tu-dortmund.de

Dr. R. Fröhlich^[+]

Organisch-Chemisches Institut, WWU Münster
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)

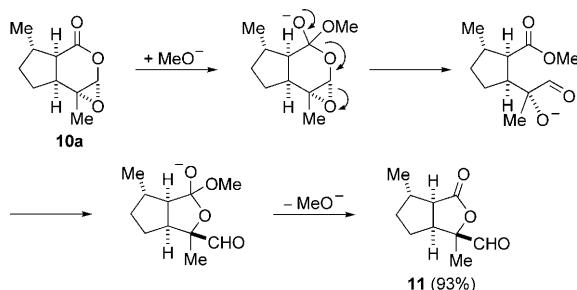
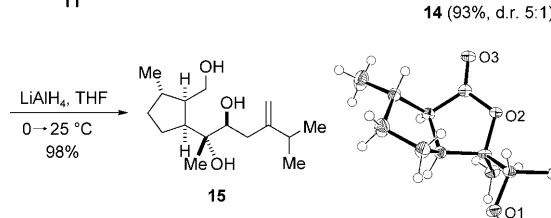
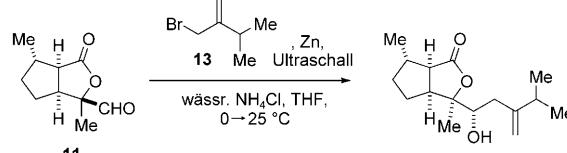
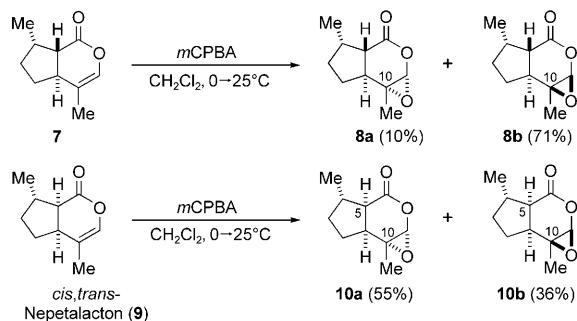
Dr. V. H. Gessner,^[+] Prof. Dr. C. Strohmann^[+]

Lehrbereich Anorganische Chemie,
TU Dortmund (Deutschland)

[+] Röntgenstrukturanalyse

[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Dozentenstipendium (M.C.), dem DAAD für ein Forschungsstipendium (M.W.), Symrise (Holzminden) für eine großzügige Spende Nepetalacton und Dr. Hans-Dieter Arndt für Unterstützung und Diskussion.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200905032> zu finden.

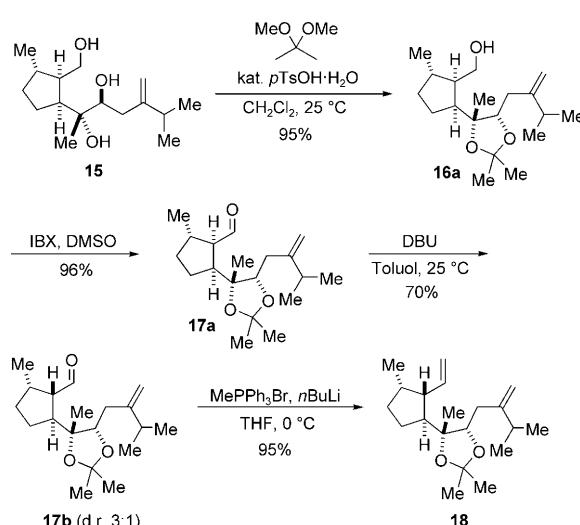


(analog der Danishefsky-Glycosidierung^[16]) unter Inversion der Konfiguration (**10a** → **12**) am anomeren Zentrum geöffnet.^[17]

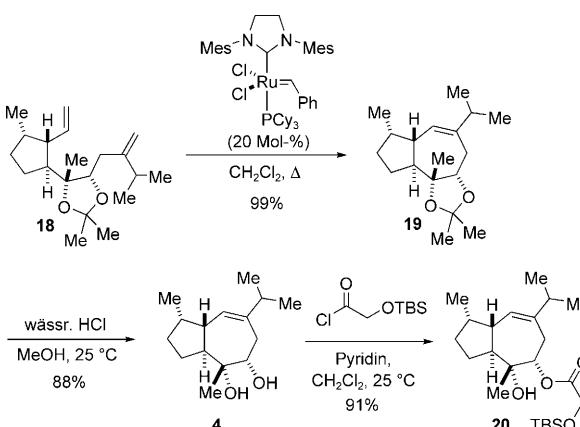
Nachdem das Startmaterial in nur zwei Stufen in den kupplungsfähigen Baustein **11** überführt worden war, sollte der andere Teil des Kohlenstoffgerüsts durch eine Allylierung angeknüpft werden. Das Grignard-Reagens aus dem Allylbromid **13**^[18] ist relativ instabil und neigt zur Homokupplung (Wurtz-Reaktion). Die analoge Barbier-Reaktion^[19] mit dem Aldehyd **11** verläuft dagegen glatt und lieferte den Homoallylalkohol **14** in 93 % Ausbeute (d.r. 5:1). Wir erklären die Diastereoselektivität damit, dass der Aldehyd aus einer Konformation reagiert, in der Dipol-Dipol-Wechselwirkungen minimiert werden. Die relative wie auch die absolute Konfiguration von **14** wurden durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt (Schema 4). Die Reduktion^[20] mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte das Triol **15**.

Der Acetalisierung der vicinalen Hydroxygruppen (**15** → **16a**) folgte eine IBX-Oxidation der primären Hydroxygruppe zum Aldehyd **17a** (Schema 5). Anders als im Fall der bicyclischen Form war nun eine Epimerisierung an C5 mit DBU möglich, was das *trans*-Diastereomer **17b** in 70 % Ausbeute im Verhältnis 3:1 lieferte. **17b** wurde mit einer Wittig-Reaktion in das Dien **18** überführt.

18 konnte unter den Bedingungen der Olefinmetathese^[21] (Schema 6) mit dem Grubbs-II-Katalysator^[22] (20 Mol-%) in quantitativer Ausbeute in das gewünschte Guian-Gerüst **19** mit der formal *E*-konfigurierten trisubstituierten Doppelbindung überführt werden.^[23] Nach der säurekatalysierten Umacetalisierung des Acetonids (**19** → **4**) mit Methanol wurde



Schema 5. Epimerisierung an C5. *p*TsOH = *p*-Toluolsulfonsäure, IBX = 2-Iodoxybenzoësäure, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

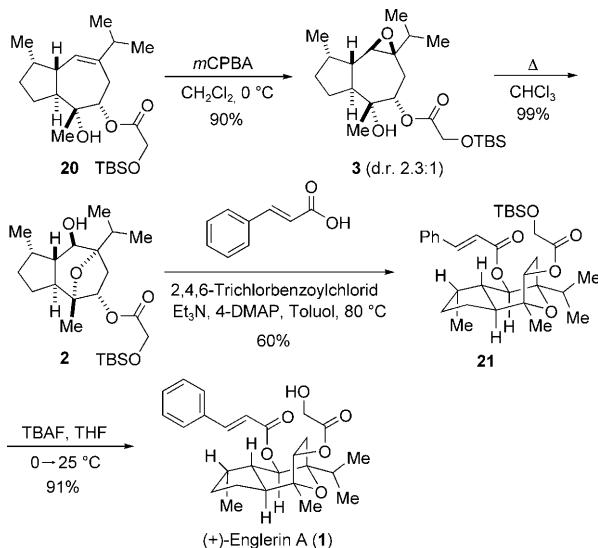


Schema 6. Ringschlussmetathese und Bildung des Glycolsäureesters **20**. Mes = Mesityl, Cy = Cyclohexyl.

die sekundäre Hydroxygruppe mit (*tert*-Butyldimethylsilyloxy)acetylchlorid^[24] acyliert.

Die anschließende Epoxidierung mit *m*CPBA lieferte das gewünschte Epoxid **3** mit einer moderaten Selektivität von

2.3.1: Wir beobachteten, dass sich eine NMR-Probe von **3** in CDCl_3 langsam durch eine transannulare Epoxidöffnung^[25] zu **2** umsetzt. Durch Erhitzen ließ sich dieser Vorgang beschleunigen, was zur quantitativen Umsetzung führte. Der sekundäre Alkohol **2** wurde mithilfe der Yamaguchi-Methode^[26] in den Zimtsäureester **21** überführt. Die abschließende Abspaltung der TBS-Gruppe mit TBAF lieferte Englerin A (**1**) in 91 % Ausbeute (Schema 7). Die spektroskopischen



Schema 7. Transannulare Epoxidöffnung und Abschluss der Synthese. 4-DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid.

Daten ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, UV) unserer synthetischen Probe stimmen mit den Literaturdaten^[2a] überein. Durch den Vergleich des Drehwerts unserer synthetischen Probe $[\alpha]_D^{20} = +51$ ($c = 0.58$, MeOH) mit dem Drehwert des Naturstoffs $[\alpha]_D^{20} = -63$ ($c = 0.13$, MeOH}) lässt sich damit nun auch die bisher unbekannte Konfiguration von (–)-Englerin A bestimmen.

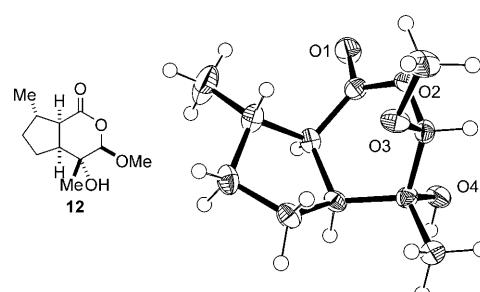
Wir haben die erste Totalsynthese von (+)-Englerin A abgeschlossen und dessen absolute Konfiguration bestimmt. Die Schlüsselschritte unserer Synthese sind eine Epoxylacton-Umlagerung, eine diastereoselektive Barbier-Reaktion und eine Ringschlussmetathese. Die Leichtigkeit der transannularen Epoxidöffnung stützt unsere Vermutung, dass es sich bei diesem Schritt um einen biomimetischen Prozess handelt. Die Synthese von (–)-Englerin A und die biologische Evaluation beider Enantiomere werden Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

Eingegangen am 8. September 2009
Online veröffentlicht am 30. Oktober 2009

Stichwörter: Naturstoffe · Terpene · Totalsynthesen · Tumorthерапeutика · Umlagerungen

[1] G. M. Cragg, P. G. Grothaus, D. J. Newman, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3012–3043.

- [2] a) R. Ratnayake, D. Covell, T. T. Ransom, K. R. Gustafson, J. A. Beutler, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 57–60; b) J. A. Beutler, R. Ratnayake, D. Covell, T. R. Johnson, WO 2009/088854, **2009**.
- [3] R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329–8351.
- [4] Siehe z.B.: C. F. Bender, F. K. Yoshimoto, C. L. Paradise, J. K. De Brabander, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11350–11352.
- [5] R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4293–4305.
- [6] Kurzübersicht: M. Christmann, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2780–2783; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2740–2742.
- [7] Ausgewählte Beispiele: a) M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2007**, *318*, 783–787; b) K. Chen, P. S. Baran, *Nature* **2009**, *459*, 824–828; c) S. Kasuya, S. Kamijo, M. Inoue, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3630–3632; d) N. D. Litvinas, B. H. Brodsky, J. Du Bois, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4583–4586; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4513–4516.
- [8] Verwendung von (R)-Crypton aus Eukalyptusöl: J. Becker, K. Bergander, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1678–1681; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1654–1657.
- [9] Nepetalacton kann durch Destillation des kommerziell erhältlichen Öls der Katzenminze (ca. 0.45 US\$/g) erhalten werden. Vorschrift zur Trennung der Nepetalactone **7** und **9**: K. R. Chauhan, A. Zhang, US 7,375,239, **2008**.
- [10] Nepetalactone führen bei Katzen zu rauschhaften Zuständen und sexueller Erregung: a) R. B. Bates, C. W. Sigel, *Experientia* **1963**, *19*, 564–565; b) K. Sakurai, K. Ikeda, K. Mori, *Agric. Biol. Chem.* **1988**, *52*, 2369–2371.
- [11] Elegante Anwendung einer Kombination aus Allylierung/RCM in einer Sesquiterpen-Synthese: a) M. S. Dowling, C. D. Vanderschueren, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15090–15091. Eine Goldkatalysierte Synthese des Guaien-Ringsystems: b) E. Jiménez-Núñez, K. Molawi, A. E. Echavarren, *Chem. Commun.* **2009**, DOI: 10.1039/B920119J.
- [12] I. Liblikas, E. M. Santangelo, J. Sandell, P. Baeckström, M. Svensson, U. Jacobsson, C. R. Unelius, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 886–890.
- [13] Diese Verbindung wurde in diastereomerreiner Form von Symrise bezogen. Der gemessene Drehwert für **9** $[\alpha]_D^{20} = +19.9$ ($c = 1.71$, Et_2O) stimmte gut mit einem von Mori et al. für synthetisches Nepetalacton bestimmten Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +20.6$ ($c = 0.24$, Et_2O) überein (Lit. [10b]).
- [14] CCDC 749796 (**8a**), 749797 (**8b**), 749798 (**10b**), 750007 (**12**) und 749799 und 750121 (**14**) enthalten 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. Details zu den Röntgenstrukturanalysen finden sich in den Hintergrundinformationen.
- [15] H. L. Gordon, S. Freeman, T. Hudlicky, *Synlett* **2005**, 2911–2914.
- [16] S. J. Danishefsky, M. T. Bilodeau, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1482–1522; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1380–1419.
- [17] Produkt der säurekatalysierten Epoxidöffnung mit Methanol:



- [18] a) D. H. R. Barton, T. Shioiri, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 1968–1974.
- [19] a) B. M. Trost, J. R. Corte, M. S. Gudiksen, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3945–3947; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3662–3664; b) C. Pétrier, J. Einhorn, J. L. Luche, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1449–1452.
- [20] J. Mulzer, B. List, J. W. Bats, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5512–5518.
- [21] a) A. Gradillas, J. Pérez-Castells, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6232–6247; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086–6101; b) C. Hamel, E. V. Prusov, J. Gertsch, W. B. Schweizer, K.-H. Altmann, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 10235–10239; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10081–10085.
- [22] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–957.
- [23] M. E. Krafft, E.-H. Song, R. J. Davoile, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6359–6362.
- [24] M. Leemhuis, J. H. van Steenis, M. J. van Uxem, C. F. van Nostrum, W. E. Hennink, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3344–3349.
- [25] M. Yoshikawa, Y. Fukuda, S. Hatakeyama, N. Tanaka, H. Matsuda, J. Yamahara, N. Murakami, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1194–1196.
- [26] a) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993; b) T. Nagamitsu, D. Takano, T. Fukuda, K. Otoguro, I. Kuwajima, Y. Harigaya, S. Omura, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1865–1867.