

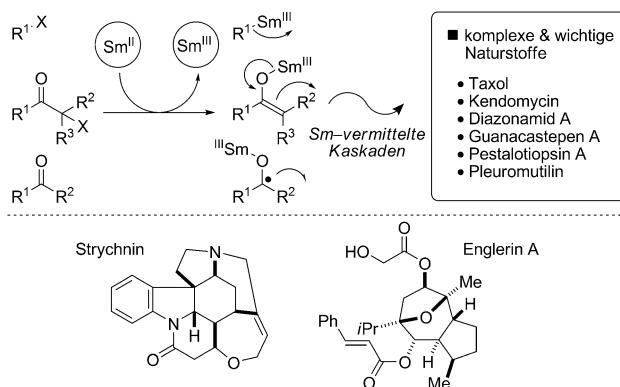
Kurze Synthesen von Strychnin und Englerin A durch Samariumiodid-vermittelte reduktive Cyclisierungen**

Michał Szostak und David J. Procter*

Professor Henri Kagan gewidmet

Englerin A · Naturstoffe · Samariumiodid · Strychnin · Totalsynthesen

Seit seiner Einführung durch Kagan im Jahr 1977^[1] ist Samariumdiiodid (SmI_2) zu einem der wichtigsten Reduktionsmittel in der organischen Synthese aufgestiegen.^[2] Ein faszinierender Aspekt von SmI_2 ist die Fähigkeit, Reaktionsketten auszulösen, die oft strukturell und stereochemisch hoch kontrolliert verlaufen (Schema 1), und folglich wurde in

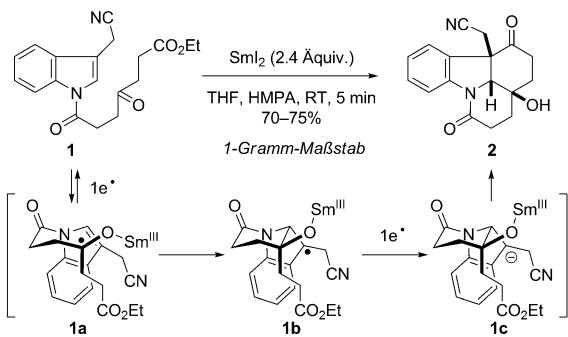


Schema 1. SmI_2 in der Synthese: die Zielverbindungen Strychnin und Englerin A.

zahlreichen Totalsynthese-Studien, die unter anderem „molekulare Schwergewichte“ wie Taxol, Diazonamid A, Kendomycin und Guanacastepen A zum Ziel hatten,^[3,4] auf SmI_2 zurückgegriffen. In allen Fällen konnten durch den Einsatz von SmI_2 strategisch wichtige Bindungen geknüpft werden, was den schnellen Aufbau der anspruchsvollen Molekülgerüste ermöglichte. Jüngste Synthesen von Strychnin^[5] und Englerin A^[6] unter Anwendung SmI_2 -vermittelter Cyclisierungen unterstreichen die Bedeutung dieses Reagenz für die Totalsynthese wichtiger Zielverbindungen mit komplizierten Strukturen.

Das berühmt-berüchtigte *Strychnos*-Alkaloid Strychnin zählt sicher zu den bekanntesten Molekülen schlechthin. Seit

Woodwards erfolgreicher Synthese im Jahr 1954^[7] gilt Strychnin als ein Prüfstein für neu entwickelte Synthesestrategien.^[8] Reissigs Strychnin-Synthese^[5] nutzt eine durch SmI_2 ausgelöste Reaktionskaskade, um zwei Ringe und drei Stereozentren einzuführen und eine einfache und leicht zugängliche Vorstufe in ein hochkomplexes Molekül umzuwandeln – eine eindrucksvolle Demonstration der Leistungsfähigkeit von SmI_2 . Nach der Acylierung von käuflichem Indolylacetonitril zu dem Indolderivat **1** führt dabei die Behandlung mit SmI_2 gänzlich diastereoselektiv zu der hoch funktionalisierten tetracyclischen Strychnin-Vorstufe **2** (Schema 2).



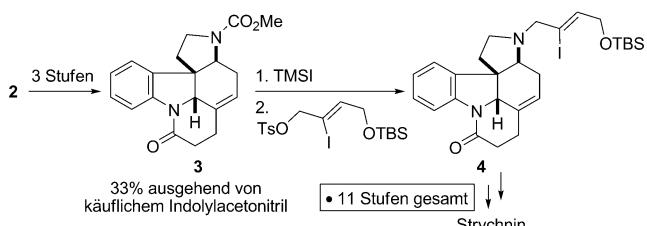
Schema 2. Die SmI_2 -vermittelte Reaktionskaskade in der Strychnin-Synthese von Reissig. HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Dieser Schlüsselschritt – die bemerkenswerte praktische Umsetzung eines in Reissigs Gruppe entwickelten Verfahrens^[9] – beginnt mit der bekannten Reduktion der Ketogruppe zum Ketylradikal (Schema 2). Bei der Cyclisierung von dessen Samariumkomplex **1a** zu **2** wird ein Übergangszustand durchlaufen, in dem das sperrige Samariumalkoxid-Fragment eine äquatoriale Position einnimmt. Durch einen zweiten Elektronentransfer entsteht eine nichtstabilisierte Organosamarium(III)-Spezies, die von der Esterfunktion abgefangen wird. Dieser hoch effiziente Prozess konnte glatt im Gramm-Maßstab ausgeführt und auf die Synthese komplexer tetracyclischer Analoga übertragen werden. Nachdem das Strychnin-Grundgerüst aufgebaut war, konnte nach Reduktion der Nitrilfunktion der Pyrrolidinring erhalten werden. Eine Eliminierung an der tertiären Alkoholgruppe und

[*] Dr. M. Szostak, Prof. D. J. Procter
School of Chemistry, University of Manchester
Oxford Road, Manchester M13 9PL (Großbritannien)
Fax: (+44) 161-275-4939
E-Mail: david.j.procter@manchester.ac.uk
Homepage: <http://people.man.ac.uk/~mbdssdp2/>

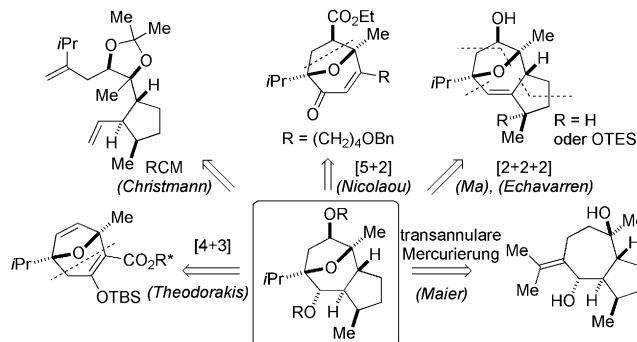
[**] Wir danken der EPSRC für Unterstützung.

anschließende N-Allylierung führten dann direkt zu dem Pentacyclus **4**, der zuerst von Rawal im Jahr 1994 beschrieben worden war (Schema 3). Diese elegante Synthese des *Strychnos*-Alkaloids, die lediglich 11 Stufen umfasst, wird ermöglicht durch kontrollierte C-C-Verknüpfungen in einem SmI_2 -vermittelten Prozess.^[10]



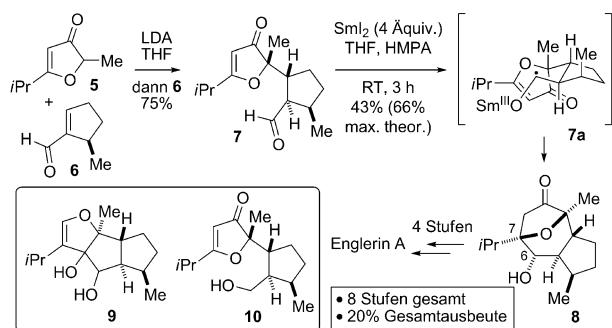
Schema 3. Abschließende Schritte der Strychnin-Synthese von Reissig. TMS = Trimethylsilyl; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Während Strychnin seit 200 Jahren bekannt und ein klassisches Syntheseziel ist, wurde das Guaian-Sesquiterpen Englerin A mit einem hoch funktionalisierten oxatricyclischen 5-6-5-Gerüst erst im Jahr 2009 isoliert.^[11] Englerin A verfügt über eine Reihe biologischer Aktivitäten, unter anderem hemmt es selektiv das Wachstum von Nierenkrebs-Zelllinien (mit der 10-fachen Wirkung von Taxol). Daher überrascht es kaum, dass in der kurzen Zeit seit der Isolierung über nicht weniger als sechs innovative Total- und Formalsynthesen sowie eine Reihe weiterer Ansätze berichtet wurde (Schema 4).^[12]



Schema 4. Späte Intermediate und Schlüsselschritte in Englerin-A-Synthesen. RCM = Ringschlussmetathese; TES = Triethylsilyl.

Die eindrucksvolle Synthese von Englerin A durch Chain und Mitarbeiter^[6] über eine erfindungsreiche Reaktionssequenz wird gekrönt von einer SmI_2 -vermittelten Cyclisierung, die das tricyclische Grundgerüst aufbaut und fünf Stereozentren einführt (Schema 5). Ihre enantioselektive Totalsynthese führt in nur 8 Stufen mit 20% Gesamtausbeute zu Englerin A. Dieses Verfahren ebnet den Weg für die Herstellung diverser Analoga als Affinitätssonden, um die biologische Zielstruktur von Englerin A zu identifizieren, und für die Synthese auch anderer jüngst (oder noch nicht) entdeckter Guaian-Sesquiterpene. In Chains Synthese wird das



Schema 5. Die SmI_2 -vermittelte Cyclisierung in der Englerin-A-Synthese von Chain. LDA = Lithiumdiisopropylamid.

Englerin-Grundgerüst durch einen einfachen zweistufigen Prozess erhalten. Die Michael-Reaktion zwischen **5** und **6** erzeugt, gesteuert durch ein einziges stereochemisches Element im Elektrophil **6**, drei neue Stereozentren. Dabei wird das gewünschte Diasteromer gegenüber allen sieben anderen möglichen zusammen im Verhältnis 2:1 erhalten. Die Umsetzung des Addukts **7** mit SmI_2 führt daraufhin glatt zu dem Ketoalkohol **8** (Schema 5). Weil das dicht funktionalisierte Gerüst von Englerin A hierdurch mit korrekten Oxidationsstufen und der richtigen Konfiguration am hydroxysubstituierten C6 aufgebaut wurde, konnte Chains Gruppe anschließende Modifizierungsschritte minimieren, die für frühere Englerin-A-Synthesen typisch waren. Diese reduktive Cyclisierung gelang ausschließlich mit SmI_2 ; andere Einelektronenreduktionsmittel führten ebenso wenig zum Erfolg wie Versuche, C6 und C7 über eine Stetter-Reaktion zu verknüpfen.

Vermutlich folgt die Cyclisierung eher dem etablierten Mechanismus („Carbonylgruppe zuerst“) über den sechsgliedrigen cyclischen Übergangszustand **7a** (Schema 5) als dem alternativen Reaktionsweg („Alken zuerst“).^[2] α,β -Unsättigte Alkene mit Heteroatomsubstituenten in β -Stellung werden selten in SmI_2 -vermittelten reduktiven Kupplungen eingesetzt,^[2] doch derartige reduktive Cyclisierungen haben einiges an Potenzial für den Aufbau auch anderer Naturstoffstrukturen mit Sauerstoffbrücken.

Interessanterweise nutzten sowohl Reissig als auch Chain ausgewählte Cosolventien und Additive, um die Reaktivität von SmI_2 abzustimmen.^[13] Chains Gruppe stellte fest, dass der Zusatz von LiCl (zur Bildung von SmCl_2 , das stärker reduzierend wirkt als SmI_2 : $E^\circ[\text{SmI}_2^+/\text{SmI}_2] = -1.33 \text{ V}$ und $E^\circ[\text{SmCl}_2^+/\text{SmCl}_2] = -2.11 \text{ V}$ gegen Ag/AgNO_3 in THF) eine reduktive Pinakol-Kupplung zu dem Tricyclus **9** nach sich zieht, wohingegen protische Additive die Protonierung des intermediären Ketylradikals und die Bildung des Alkohols **10** begünstigen (Schema 5). HMPA, ein üblicher Lösungsmittelzusatz für SmI_2 -vermittelte Umsetzungen, der die Reduktionswirkung steigert ($E^\circ[\text{SmI}_2(\text{HMPA})_n^+/\text{SmI}_2(\text{HMPA})_n] = -2.05 \text{ V}$ gegen Ag/AgNO_3 in THF), brachte schließlich in beiden Cyclisierungen den Erfolg.

Kürzlich konnten wichtige Einblicke in die Bedeutung von Ligandeneffekten für den Mechanismus SmI_2 -vermittelten Reaktionen erhalten werden.^[14] Aktivierende Additive, die das karzinogene HMPA ersetzen können, sind aber noch nicht gefunden worden. Ferner könnten chirale Additive ge-

nutzt werden, um asymmetrische Cyclisierungen zu vermiteln. Schlussendlich wurden auch schon Systeme beschrieben, die katalytisch in Bezug auf SmI_2 sind, entsprechende allgemeine Verfahren fehlen aber noch.^[2]

Die Arbeiten der Gruppen um Reissig und Chain liefern neue Beispiele für die Anwendung von SmI_2 in der Synthese zweier sehr verschiedener Naturstoffe: des Indolalkaloids Strychnin und des oxygenierten Terpens Englerin A. Die Suche nach effizienten Wegen zu immer komplizierteren biologisch aktiven Strukturen wird sicher weitere spektakuläre Anwendungen von Kagans Reagens hervorbringen.

Eingegangen am 6. Mai 2011

Online veröffentlicht am 20. Juli 2011

- [1] a) J. L. Namy, P. Girard, H. B. Kagan, *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 5; b) P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693.
- [2] D. J. Procter, R. A. Flowers II, T. Skrydstrup, *Organic Synthesis using Samarium Diiodide: A Practical Guide*, RSC Publishing, Cambridge, **2009**.
- [3] Übersichten: a) D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371; b) K. C. Nicolaou, S. P. Ellery, J. S. Chen, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7276; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7140.
- [4] Jüngere Beispiele: a) Diazonamid A: K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, N. Giuseppone, X. Huang, M. Bella, M. V. Reddy, P. B. Rao, A. E. Koumbis, P. Giannakakou, A. O'Brate, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10174; b) Guanacastepen A: W. D. Shipe, E. J. Sorenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7025; c) Kandomycin: J. T. Lowe, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3813; d) Pestalotiopsine: T. M. Baker, D. J. Edmonds, D. Hamilton, C. J. O'Brien, D. J. Procter, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5713; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5631; e) Cortistatin A: R. A. Shenvi, C. A. Guerrero, J. Shi, C. C. Li, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7241; f) Pleuromutilin: M. D. Helm, M. D. Silva, D. Sucunza, T. J. K. Findley, D. J. Procter, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9479; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9315.
- [5] C. Beemelmanns, H. U. Reissig, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8195; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8021.
- [6] Z. Li, M. Nakashige, W. J. Chain, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6553.
- [7] R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749.
- [8] Übersichten: a) J. Bonjoch, D. Solé, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3455; b) M. Mori, *Heterocycles* **2010**, *81*, 259.
- [9] a) M. Berndt, S. Gross, A. Hölemann, H. U. Reissig, *Synlett* **2004**, 422; b) C. Beemelmanns, H. U. Reissig, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2199.
- [10] Eine aktuelle Strychnin-Synthese: D. B. C. Martin, C. D. Vanderwal, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 649.
- [11] R. Ratnayake, D. Covell, T. T. Ransom, K. R. Gustafson, J. A. Beutler, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 57.
- [12] a) M. Willot, L. Radtke, D. König, R. Fröhlich, V. H. Gessner, C. Strohmann, M. Christmann, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9269; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9105; b) K. Molawi, N. Delpont, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3595; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3517; c) Q. Zhou, X. Chen, D. Ma, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3591; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3513; d) K. C. Nicolaou, Q. Kang, S. Y. Ng, D. Y. K. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3517; e) J. Xu, E. J. E. Caro-Diaz, E. A. Theodorakis, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3708; f) D. B. Ushakov, V. Navickas, M. Ströbele, C. Maichle-Mössmer, F. Sasse, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2090; g) L. Radtke, M. Willot, H. Sun, S. Ziegler, S. Sauerland, C. Strohmann, R. Fröhlich, P. Habenberger, H. Waldmann, M. Christmann, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4084; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3998.
- [13] A. Dahlén, G. Hilmersson, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3393.
- [14] Ausgewählte mechanistische Studien: a) R. A. Flowers II, *Synlett* **2008**, 1427; b) D. V. Sadasivam, P. K. S. Antharjanam, E. Prasad, R. A. Flowers II, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7228; c) K. A. Choquette, D. V. Sadasivam, R. A. Flowers II, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17396; d) J. A. Teprovich, Jr., M. N. Balili, T. Pintauer, R. A. Flowers II, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8308; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8160; e) D. V. Sadasivam, J. A. Teprovich, Jr., D. J. Procter, R. A. Flowers II, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4140; f) A. Dahlén, G. Hilmersson, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5565; g) A. Dahlén, G. Hilmersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8340; h) L. A. Duffy, H. Matsubara, D. J. Procter, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1136; i) D. Parmar, L. A. Duffy, D. V. Sadasivam, H. Matsubara, P. A. Bradley, R. A. Flowers II, D. J. Procter, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15467.