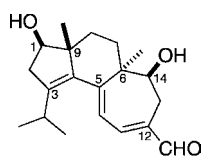


Totalsynthese von Cyrnein A**

Elangovan Elamparuthi, Cindy Fellay, Markus Neuburger und Karl Gademann*

Die Steigerung kognitiver Prozesse und die Verbesserung des Gedächtnisses durch Medikamente oder Naturstoffe wird in unserer leistungsorientierten Gesellschaft vermehrt praktiziert wie auch kontrovers diskutiert;^[1] und es wird daher versucht, neuartige Verbindungen zu finden, welche solche kognitiven Prozesse verstärken.^[2] Dies könnte insbesondere auch für neurodegenerative Krankheiten eine mögliche Therapie darstellen.^[3] Ein Kennzeichen dieser Krankheiten besteht in der neuritischen Atrophie, und Verbindungen, welche das Neuritenwachstum wieder induzieren oder verstärken können, stellen somit interessante Leitstrukturen dar.^[3] Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten zur Synthese und biologischen Evaluierung solcher Verbindungen^[4] wurden wir auf Cyrnein A (**1**) aufmerksam, welches das Neuritenwachstum in Phäochromozytom-Zellen verstärkt.^[5] Zusätzliche Untersuchungen zu diesem Naturstoff ergaben, dass dieser Effekt wohl über einen Rac1-abhängigen Mechanismus verläuft.^[6] Hier berichten wir über die erste Totalsynthese von **1**.

Cyrnein A (**1**)

Cyrnein A (**1**) ist gekennzeichnet durch ein tricyclisches 5-6-7-Ringsystem, das eine Hexatrienal-Einheit enthält. Zusätzlich stellen die beiden angulären Methylgruppen an C6 und C9 mit den quartären stereogenen Zentren, ergänzt durch die beiden weiteren benachbarten Stereozentren, eine Herausforderung dar.

Cyrnein A gehört zu den Cyathan-Diterpenen, für die schon einige erfolgreiche Synthesestrategien publiziert wurden.^[7] Uns erschien eine konvergente Synthesestrategie für die Herstellung von Derivaten von Nutzen, in

welcher der fünf- und der siebengliedrige Ring über eine reduktive Knoevenagel-Kondensation sowie eine Heck-Cyclisierung verknüpft werden sollten. Weitere interessante Schritte sollten eine Ringerweiterung nach Yamamoto und eine Pd-vermittelte reduktive Carbonylierung darstellen.

Die Totalsynthese von Cyrnein A (**1**) begann mit der Herstellung des fünfgliedrigen Fragments **5**, welches die korrekte Funktionalisierung bezüglich stereogener Zentren wie auch Anknüpfungspunkte für die Knoevenagel- und die Heck-Reaktion aufweisen sollte (Schema 1). Daher wurde (–)-Carvon nach einer literaturbekannten Vorschrift^[8] reduziert und die entstandene OH-Funktion durch die TBS-Gruppe geschützt. Die exocyclische Doppelbindung konnte leicht durch PtO₂ mit H₂ reduziert werden, und der geschützte Alkohol **2** wurde in 96 % Ausbeute (über drei Schritte) erhalten. Die Ringverkleinerung zum fünfgliedrigen Substrat gelang durch Ozonolyse^[9] und reduktive Aufarbeitung (Zn in Essigsäure) über **3** mit anschließender Cyclisierung durch Piperidiniumacetat. Reduktion des entstandenen Cyclopentencarboxyaldehyds zum Alkohol mit anschließender Umetherung^[10] ergab den Vinylether **4**. Das quartäre stereogene Zentrum wurde dann durch eine Claisen-Umlagerung^[10] im Bombenrohr bei 175 °C in Toluol zugänglich, und der Aldehyd **5** wurde so in 81 % Ausbeute erhalten. Der Zugang zu diesem Baustein erfolgte in acht Stufen und 55 % berechneter Gesamtausbeute.

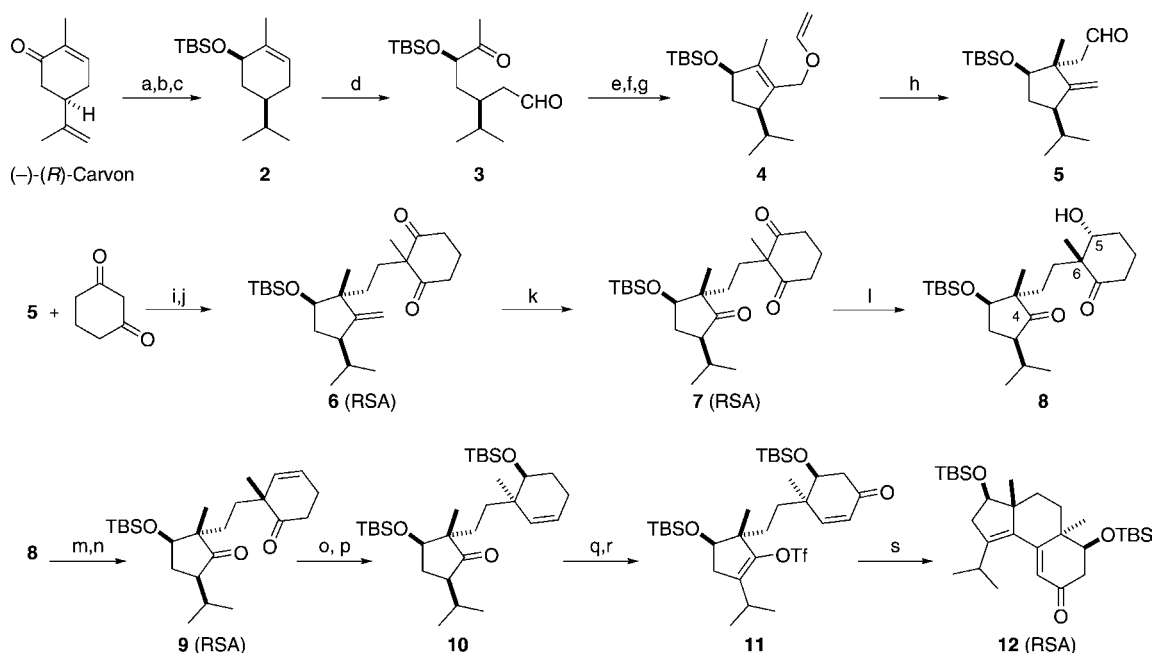
Die Knoevenagel-Kondensation des Aldehyds **5** mit Cyclohexa-1,3-dion konnte leicht in Gegenwart des Katalysators L-Prolin durchgeführt werden. Um eine mehrfache Addition des Nucleophils zu vermeiden, wurde das ungesättigte Intermediat in situ durch den Hantzsch-Ester reduziert.^[11] Das Produkt dieser Reaktionsfolge ist interessanterweise nur beschränkt stabil. Daher wurde direkt die Alkylierung durch Methyljodid und DBU angeschlossen, und das entstandene Diketon **6** wurde durch eine Röntgen-Kristallstrukturanalyse^[12] charakterisiert. Um die Heck-Reaktion vorzubereiten, musste eine Sauerstoff-Funktionalität eingeführt werden, was sich nach einigem Experimentieren auf dieser Stufe als geschickt erwies: Ozonolyse ergab das Triketon **7** (Kristallstruktur).^[12] Nach Versuchen mit verschiedenen Synthesestrategien kamen wir zu dem Schluss, dass das quartäre Zentrum an C6 auf dieser Stufe stereoselektiv installiert werden muss. Die diastereoselektive Reduktion des Triketons **7** unter Luche-Bedingungen^[13] erfolgte hoch regioselektiv, und das (5*R*,6*R*)-Diastereomer **8** wurde als Hauptprodukt im Verhältnis 4.25:1 zum (5*S*,6*S*)-Isomer erhalten, wobei keine *unlike*-Diastereomere isoliert werden konnten (für Details, siehe die Hintergrundinformationen).

Diese Reaktion ist wegen ihrer Selektivität bemerkenswert, da im Triketon **7** eine Carbonylgruppe bevorzugt von einer Seite angegriffen wird. Während die Cyclopentanon-Carbonylgruppe für einen erfolgreichen Angriff wohl sterisch

[*] Dr. E. Elamparuthi, Prof. Dr. K. Gademann
Departement Chemie, Universität Basel
Nationaler Forschungsschwerpunkt „Chemische Biologie“
St. Johannis-Ring 19, 4056 Basel (Schweiz)
E-Mail: karl.gademann@unibas.ch
Homepage: <http://www.chemie.unibas.ch/~gademann>
C. Fellay
Laboratory for Protein Engineering
Eidgenössische Technische Hochschule Lausanne (EPFL)
1015 Lausanne (Schweiz)
Dr. M. Neuburger
Labor für Kristallographie, Universität Basel
Spitalstrasse 51, 4056 Basel (Schweiz)

[**] K.G. ist ein European Young Investigator (EURYI). Wir danken dem SNF für finanzielle Unterstützung (PE002-117136/1) sowie C. Daepfen und C. Hugelshofer für vorzügliche technische Unterstützung. Diese Arbeit wurde durch einen Novartis Early Career Award (an K.G.) unterstützt. Wir danken Prof. Dr. Maria Carla Marcotullio für eine Kopie des NMR-Spektrums von **1**.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201200515> zu finden.



Scheme 1. Reaktionsbedingungen: a) LiAlH_4 , Et_2O , -78°C , 15 min; b) TBSO , Imidazol, CH_2Cl_2 , RT, 1.5 h; c) PtO_2/H_2 , THF, RT, 4 h, 96% (über 3 Stufen); d) O_3 , Zn/AcOH , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (5:1), $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1 h, 89%; e) Piperidin, AcOH , Et_2O , 70°C , 20 h, 92%; f) NaBH_4 , MeOH , 0°C , 15 min, 88%; g) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, Ethylvinylether, 60°C , 24 h, 94%; h) Toluol, 175°C , 16 h, 81%; i) L-Prolin, Hantzsch-Ester, CH_2Cl_2 , 3 h, RT; j) MeI , DBU, LiI , THF, 14 h, 75°C , 73% (über 2 Stufen); k) O_3 , CH_2Cl_2 , $(\text{Me})_2\text{S}$, -78°C , 1 h, 83%; l) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, NaBH_4 , THF/MeOH (1:5), -78°C , 20 min, 68%; m) $(\text{MeSO}_2)_2\text{O}$, Pyridin, DMAP, 5 h, RT, 88%; n) LiBr , Li_2CO_3 , DMF, 140°C , 1 h, 79%; o) NaBH_4 , MeOH , 0°C , 20 min, 86%; p) TBSOTf , 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 2 h, RT, 85%; q) KHMDS , PhNTf_2 , THF, -78°C , 3 h, 83%; r) CrO_3 , DMP, CH_2Cl_2 , 18 h, RT, 71%; s) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, TBABr, PPh_3 , K_2CO_3 , Toluol, 120°C , 1 h, 63%. TBSO = *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, RT = Raumtemperatur, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin, KHMDS = Kaliumhexamethylsilazan, DMP = 3,5-Dimethylpyrazol, TBABr = Tetra-*n*-butylammoniumbromid. RSA = Röntgen-Strukturanalyse.

zu stark abgeschirmt scheint, kann die relative *like*-Konfiguration der neu gebildeten stereogenen Zentren durch Verwendung der Luche-Reagentien erklärt werden.^[14] Die Bevorzugung einer Carbonylgruppe (Regioselektivität) muss durch die vorliegenden stereogenen Zentren im Cyclopentanring bedingt sein und könnte z. B. durch Komplexierung/Cyclisierung über die $\text{C}=\text{O}$ -Gruppe erklärt werden.^[15]

Der Alkohol **8** wurde in sehr guter Ausbeute in das entsprechende Mesylat umgewandelt, und die absolute Konfiguration aller stereogener Zentren wurde durch eine Kristallstrukturanalyse^[12] bestätigt. Eliminierung zum Cyclohexenon **9** und anschließende Reduktion und Schützung ergaben die wichtige Synthesestufe **10**, die somit in 100-mg-Mengen verfügbar war.

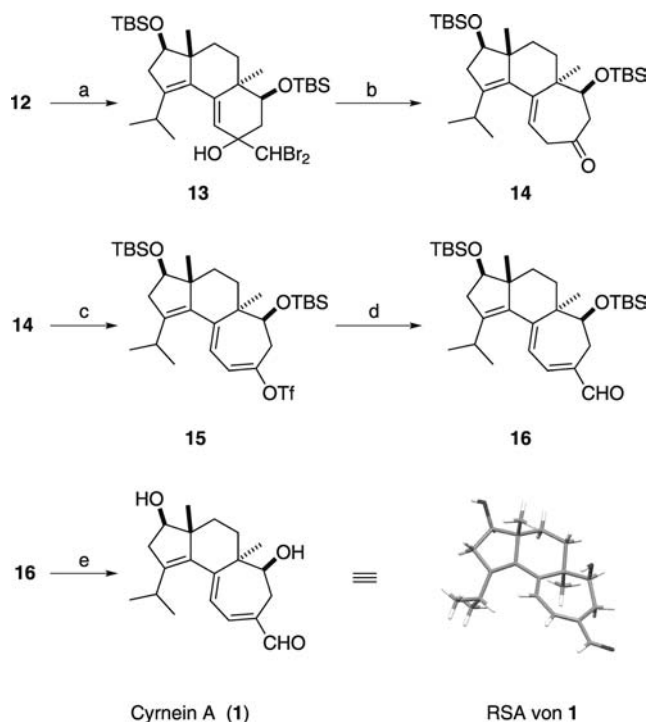
Die Vorstufe für die Heck-Cyclisierung^[7b-d,16] war aus dem Keton **10** zugänglich: Zuerst wurde das Enoltriflat in 83% Ausbeute hergestellt, welches dann selektiv durch Chrom(VI)-oxid zum α,β -ungesättigten Keton **11** umgesetzt wurde. Die Cyclisierung wurde dann durch die Pd-vermittelte Heck-Reaktion ermöglicht, und die Konstitution und Konfiguration des tricyclischen 2,4-Dienons **12** wiederum durch eine Kristallstrukturanalyse^[12] zugeordnet.

Die Ringweiterung wurde nach einem zweistufigen Verfahren von Yamamoto und Nozaki et al.^[17] durchgeführt (Schema 2), da andere Methoden (z. B. mit TMSCHN_2) nicht zum Erfolg führten. Die Umsetzung von **12** mit Dibrommethan und LiTMP resultierte in der Addition zum Dibromal-

kohol **13**, welcher dann nach Br-Li-Austausch (BuLi , -90°C) und Umlagerung das Cycloheptenon **14** in guter Ausbeute ergab.

Um die Synthese von Cyrnein A (**1**) zum Abschluss zu bringen, musste noch die Aldehyd-Gruppe eingeführt werden. Die Shapiro-Reaktion war erfolglos: Obwohl das Hydrazone gebildet werden konnte, führte die Reaktion mit BuLi zu keinem Umsatz. Die Pd-katalysierte reduktive Carbonylierung^[18] des Enoltriflats **15** hingegen war von Erfolg gekrönt, und die geschützte Cyrnein-A-Vorstufe **16** wurde in 77% Ausbeute erhalten. Die beiden TBS-Schutzgruppen konnten glatt nacheinander abgespalten werden. Nach chromatographischer Reinigung wurde synthetisches Cyrnein A (**1**) in 84% Ausbeute erhalten. Die spektroskopischen Daten der synthetischen Probe stimmten mit den Literaturwerten für den Naturstoff^[5] überein.

Zusätzlich ist es uns gelungen, Kristalle der Zielverbindung zu erhalten (Smp. $192\text{--}195^\circ\text{C}$), die für eine Röntgenstrukturbestimmung geeignet waren.^[12] Die Strukturanalyse für Cyrnein A (**1**) im Kristall bestätigte eindeutig die vorgeschlagene Struktur und ermöglichte die Zuordnung der Konfiguration aller stereogenen Zentren. Weiter kann man aus dieser Struktur interessante Eigenschaften für Cyrnein A ableiten. Die Hydroxygruppe an C14 steht über dem Cycloheptadien-Ringsystem, und die sterischen Verhältnisse im tricyclischen Gerüst zwingen die C6-Dien-Einheit aus der Konjugation, was zur Folge hat, dass die charakteristische



Scheme 2. Reaktionsbedingungen: a) CH_2Br_2 , LiTMP, THF, -78°C , 20 min, 76%; b) $n\text{BuLi}$, THF, -90°C , 30 min, 68%; c) KHMDS, PhNTf_2 , THF, -78°C , 20 min, 81%; d) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, LiCl, CO, $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, THF, 80°C , 3 h, 77%; e) TBAF, THF, RT, 14 h, 84%. LiTMP = Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-id, TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid.

Hexatrienal-Einheit in **1** wohl an Empfindlichkeit gegen Nucleophile verliert.

Hier haben wir die erste Totalsynthese von Cyrnein A (**1**) vorgestellt. Interessante Merkmale dieser Synthese sind die Sequenz aus reduktiver Knoevenagel-Kondensation und Heck-Cyclisierung, die Ringerweiterung durch eine Carben-Umlagerung nach Yamamoto sowie die Pd-vermittelte reduktive Carbonylierung. Eine Kristallstrukturanalyse von synthetischem **1** führte zur definitiven Zuordnung der Struktur dieses Naturstoffs. Biologische Untersuchungen im Bezug auf die Rac1-abhängige Induktion des Neuritenwachstums sind derzeit in unserem Labor im Gange.

Eingegangen am 18. Januar 2012,
veränderte Fassung am 13. Februar 2012
Online veröffentlicht am 16. März 2012

Stichwörter: Kreuzkupplungen · Naturstoffe · Neurochemie · Stereoselektive Synthesen · Totalsynthesen

- [1] Ausgewählte Artikel: a) J. Harris, R. C. Kessler, M. Gazzaniga, P. Campbell, M. J. Farah, *Nature* **2008**, 456, 702–705; b) M. J. Farah, J. Illes, R. Cook-Deegan, H. Gardner, E. Kandel, P. King, E. Parens, B. Sahakian, P. R. Wolpe, *Nat. Rev. Neurosci.* **2004**, 5, 421–425.

- [2] Übersichtsartikel: a) R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 539–549; b) C. Tohda, T. Kuboyama, K. Komatsu, *Neurosignals* **2005**, 14, 34–45.
- [3] Übersicht: P. Williams, A. Sorribas, M.-J. R. Howes, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 48–77.
- [4] a) H. J. Jessen, D. Barbaras, M. Hamburger, K. Gademann, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3446–3449; b) H. J. Jessen, A. Schumacher, T. Shaw, A. Pfaltz, K. Gademann, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 4308–4312; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4222–4226; c) C. K. Jana, J. Hoecker, T. M. Woods, J. H. Jessen, M. Neuburger, K. Gademann, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 8557–8561; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8407–8411.
- [5] C. M. Marcotullio, R. Pagiotti, F. Maltese, Y. Obara, T. Hoshino, N. Nakahata, M. Curini, *Planta Med.* **2006**, 72, 819–823.
- [6] a) Y. Obara, T. Hoshino, M. C. Marcotullio, R. Pagiotti, N. Nakahata, *Life Sci.* **2007**, 80, 1669–1677; b) M. C. Marcotullio, R. Pagiotti, F. Maltese, O. N. G. Mwankie, T. Hoshino, Y. Obara, N. Nakahata, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 2878–2882.
- [7] Übersichtsartikel: a) J. A. Enquist, Jr., B. M. Stoltz, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 661–680; b) E. Drèze, C. Tominiaux, G. Morgant, D. Desmaele, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4825–4840; c) E. Drege, G. Morgant, D. Desmaele, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7263–7266; d) C. Tominiaux, A. Chiarnoi, D. Desmaele, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4107–4110.
- [8] a) L. Garver, P. J. Eikeren, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2773–2774; b) S. Dhulut, A. Bourin, M. I. Lannou, E. Fleury, N. Lensen, E. Chelain, A. Pancrazi, J. Ardisson, J. Fahy, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5235–5243.
- [9] P. Z. Wang, Y. Q. Tu, L. Yang, C. Z. Dong, W. Kitching, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3789–3795.
- [10] P. A. Wender, C. Bi, M. A. Brodney, F. Gosselin, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2105–2108.
- [11] D. B. Ramachary, M. Kishor, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5056–5068.
- [12] Die Röntgenstrukturanalysen sind in den Hintergrundinformationen dokumentiert. CCDC-860269 (**6**), -860270 (**7**), -860271 (Mesylat-Produkt von **8**), -860272 (**9**), -860273 (**12**) und -860274 (**1**) 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.
- [13] a) A. Krief, D. Surleraux, *Synlett* **1991**, 273–275; b) L. A. Gemal, L. J. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5454–5459.
- [14] Verbindung **7** wird mit CeCl_3 in THF vorgelegt, NaBH_4 wird mit MeOH bei Raumtemperatur umgesetzt und dann bei -78°C zugegeben (für Details, siehe die Hintergrundinformationen). Diese Selektivität wurde zum Beispiel durch uns bereits in der Synthese von Withanolid A beobachtet (siehe Lit. [4c]).
- [15] Interessanterweise wurde für die Reduktion des Diketons **6** in ersten Experimenten eine schlechtere Selektivität beobachtet, was auch bei Verwendung von NaBH_4 mit **7** der Fall ist. Bei Reduktionen einfacherer Substrate in Hefezellen wurde ein positiver Effekt einer entfernten Carbonylgruppe gefunden: S. Fujieda, M. Tomita, K.-I. Fuhshuku, S. Ohba, S. Nishiyama, T. Sugai, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1099–1109. Ein klassisches Experiment zum Einfluss entfernter stereogener Zentren auf Carbonylreduktionen: W. G. Dauben, J. W. Ashmore, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 4487–4490.
- [16] a) K. Kondo, M. Sodeoka, M. Mori, M. Shibasaki, *Synthesis* **1993**, 920–930; b) E. J. Corey, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 4499–4501.
- [17] a) H. Taguchi, H. Yamamoto, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 50, 1592–1595; b) H. Taguchi, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6510–6511.
- [18] P. V. Baillargeon, K. J. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 452–461.