

Radikalreaktionen als Schlüsselschritte in der Naturstoffsynthese

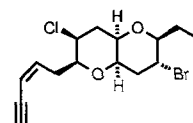
Ulrich Koert*

Radikalreaktionen haben sich zu einem unverzichtbaren Bestandteil moderner Synthesemethoden entwickelt^[1]. Oft sind es in einer Naturstoffsynthese gerade Radikalreaktionen, mit denen sich Schlüsselschritte zum Gerüstaufbau erfolgreich durchführen lassen. Folgende Beispiele aus neuesten Publikationen sind dafür ein eindrucksvoller Beleg: die Dactomelyn-Synthese von Lee et al.^[2], die Camptothecin-Synthese von Curran et al.^[3], die 7-Desoxypancratistatin-Synthese von Keck et al.^[4], die Studien zum Aspidospermidin von Murphy et al.^[5] und die Arbeiten zum Pseudopterosin A von Schmalz et al.^[6].

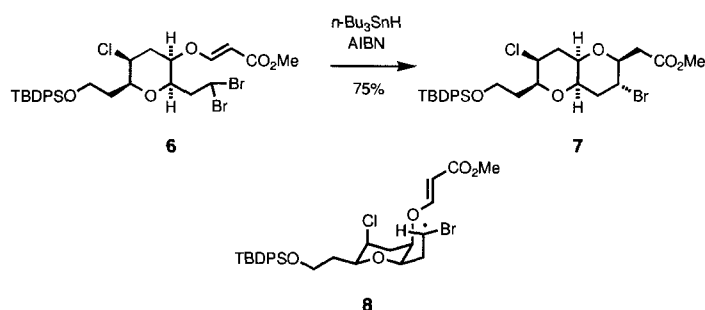
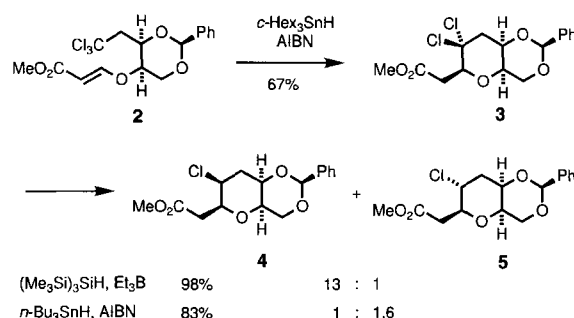
Die Totalsynthese des marinen Naturstoffs (3*Z*)-Dactomelyn **1** verlangt den Aufbau des *cis*-verknüpften Pyranopyran-Gerüsts und die stereoselektive Einführung von Halogenatomen an den Tetrahydropyran-Ringen. Lee et al.^[2] lösten dieses Problem durch zweimaligen Einsatz von β -Alkoxyacrylaten als Radikalacceptoren: Eine radikalische Cyclisierung der Trichlorverbindung **2** lieferte zunächst den Bicyclus **3**. Die selektive Monodehalogenierung von **3** zu **4** gelang radikalisch. Wichtig für die gewünschte Stereoselektivität war die Verwendung des Silans $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$. Mit einem Stannan wie $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ erhielt man hauptsächlich das andere Epimer, **5**. Das Glanzstück der Synthese war dann die Kombination des Aufbaus des zweiten Tetrahydropyran-Rings mit der stereoselektiven Einführung des Brom-substituierten Stereozentrums: Ausgehend von dem β -Alkoxyacrylat **6** erhielt man in einer Radikalreaktion mit $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ ausschließlich ein Stereoisomer, den gewünschten Bicyclus **7**. Die Autoren formulieren einen sesselförmigen Übergangszustand **8** zur Erklärung der beobachteten Stereoselektivität. Von dem Bicyclus **7** aus gelangten sie dann mit wenigen Schritten zur Zielverbindung (3*Z*)-Dactomelyn **1**.

Camptothecin **11** und seine Derivate sind potente Antitumormittel. Zu den starken Syntheseaktivitäten auf dem Camptothecin-Gebiet^[7] lieferte die Radikalchemie mit einer Totalsynthese aus der Arbeitsgruppe von D. P. Curran^[3] in Pittsburgh einen bedeutenden Beitrag. Im radikalischen Schlüsselschritt dieser Synthese wurde das Iodalkin **9** mit Phenylisocyanid **10** zur Zielverbindung **11** umgesetzt.

In dieser Radikal-Kaskadenreaktion, die ein schönes Beispiel für die unter dem Oberbegriff „sequentielle“ Umsetzungen^[8] zusammengefaßte Klasse von Reaktionen ist, gelang der gleich-



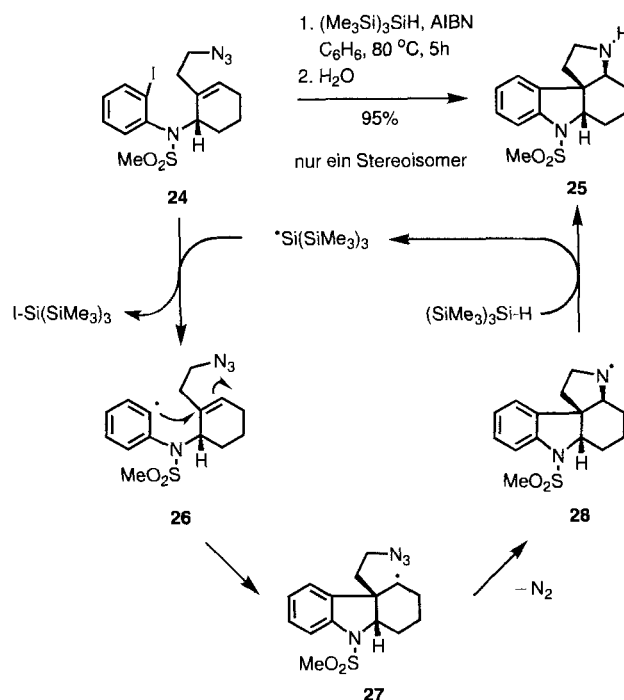
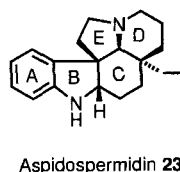
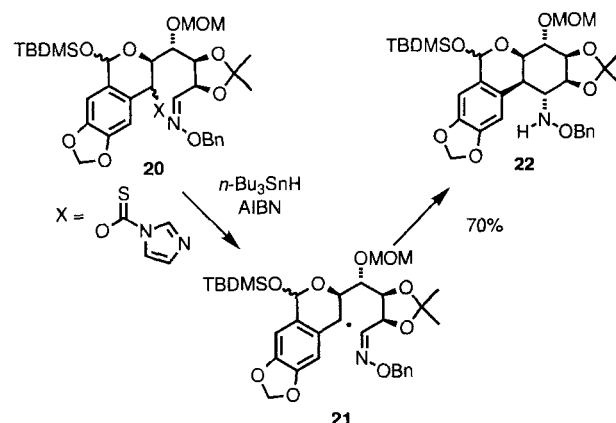
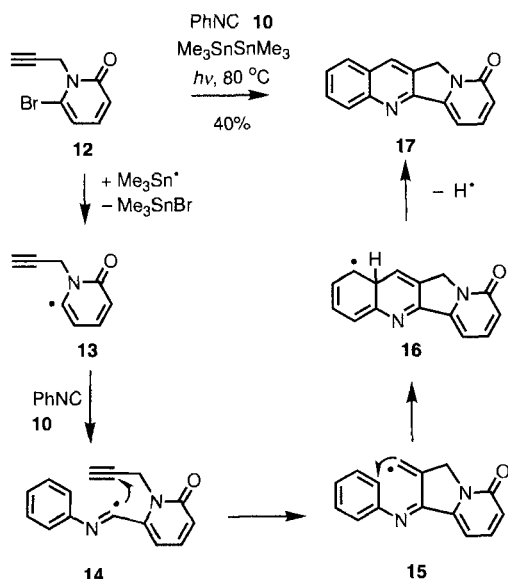
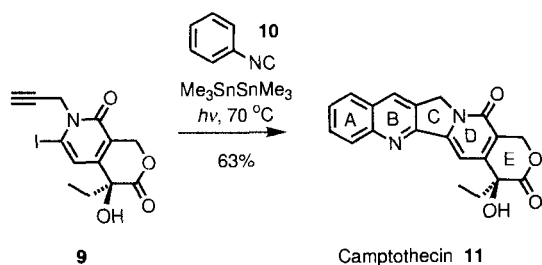
(3*Z*)-Dactomelyn **1**



zeitige Aufbau der Ringe B und C von Camptothecin. Der Mechanismus dieser Radikalreaktion läßt sich anhand der Umsetzung des Bromalkins **12** zur tetracyclischen Verbindung **16** erläutern. Zuerst greift ein aus Hexamethyldistannan erzeugtes Trimethylstannyl-Radikal die C-Br-Bindung von **12** an. Das dabei gebildete Pyridon-Radikal **13** reagiert intermolekular mit dem Isocyanid **10** zur Radikalzwischenstufe **14**. Ein intramolekularer Angriff der Radikalposition in **14** auf die Alkin-Funktion führt zum Radikal **15**. Eine erneute intramolekulare Reaktion liefert das Radikal **16**, das im letzten Schritt durch Rearomatisierung die gewünschte Verbindung **17** ergibt.

[*] Dr. U. Koert

Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, D-35032 Marburg
Telefax: Int. + 6421/288-917



Pancratistatin **18** ist ein aus Amaryllidaceae-Pflanzen isoliertes Alkaloid mit vielversprechenden antineoplastischen und antiviralen Eigenschaften^[9a]. Die 7-Desoxyverbindung **19** ist sogar noch besser therapeutisch einsetzbar und weniger toxisch^[9b]. Der Arbeitsgruppe von G. E. Keck^[4] gelang kürzlich die Totalsynthese von 7-Desoxypancratistatin **19** unter Verwendung eines radikalischen Schlüsselschritts: Dabei wurde der Radikalvorläufer **20** mit $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ zum Benzylradikal **21** umgesetzt, das intramolekular in einer 6-*exo*-Cyclisierung zum Cyclohexylamin **22** weiterreagierte. Wichtig für die ausgezeichnete Stereoselektivität dieses Schritts war die konformative Steuerung durch das *tert*-Butyldimethylsilyl(TBDMS)-geschützte Sechsring-Lactol. Von **22** aus gelangten Keck et al. mit nur wenigen Standardschritten zur Zielverbindung **19**.

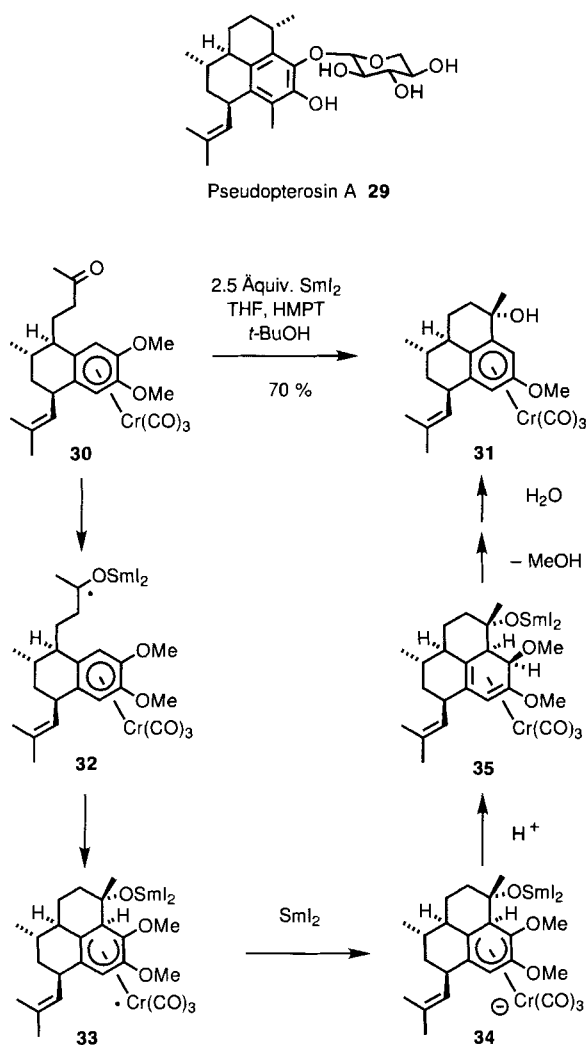
J. A. Murphy et al.^[5] konnten kürzlich das Synthesepotential von Radikalreaktionen mit einer kurzen und effizienten Synthese des ABCE-Ringsystems von Aspidospermidin **23** unter Beweis stellen. In einer Tandem-Radikalcyclisierung erreichten sie die direkte Umwandlung des Aryliodids **24** in den Tetracyclus **25**.

Mechanistisch läßt sich das Reaktionsgeschehen wie folgt erklären: Das aus $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ gebildete Silylradikal greift zuerst die Aryl-Iod-Bindung in **24** unter Bildung des Arylradikals **26** an. Intramolekularer Angriff auf die Doppelbindung liefert das Alkylradikal **27**. Mit der intramolekularen Addition dieser Radikalposition an die Azid-Funktion und der nachfolgenden N_2 -Abspaltung wird über die N-Radikal-Zwischenstufe **28** das Produkt **25** erreicht. Bemerkenswert ist die hohe Stereoselektivität und die ausgezeichnete Ausbeute dieser Radikal-Tandemcyclisierung.

Daß sich durch Kombination von Radikalreaktionen mit metallorganischer Chemie neue Perspektiven eröffnen, konnte kürzlich von der Arbeitsgruppe um H.-G. Schmalz an der TU

Berlin eindrucksvoll gezeigt werden^[6]. Bei Arbeiten zur Synthese von Pseudoptosin A **29** und verwandten Verbindungen gelang ihnen die SmI_2 -induzierte Cyclisierung des Arentricarboxylchrom-Komplexes **30** zum tricyclischen Pseudoptosin-Gerüst **31**.

Die Autoren schlagen folgenden Reaktionsablauf vor: Im einleitenden Schritt wird ein Ketylradikal **32** erzeugt, das intra-



molekular an den Aren-Ring unter Bildung von **33** addiert. Erneute Übertragung eines Elektrons durch SmI_2 ergibt den anionischen η^5 -Komplex **34**. Anschließend wird durch Protonierung der η^4 -Komplex **35** gebildet, aus dem nach Methanol-Abspaltung und Hydrolyse das Endprodukt **31** entsteht. Hervorzuheben ist, daß die trisubstituierte Doppelbindung in der Molekülseitenkette nicht zu Nebenreaktionen führt.

Die vorliegende Auswahl von Naturstoffsynthesen mit einer Radikalreaktion als Schlüsselschritt zeigt die große Anwendungsbreite moderner Radikalchemie. Eine Einschränkung muß man jedoch machen: In vier der fünf vorgestellten Reaktionssequenzen standen intramolekulare Cyclisierungen im Vordergrund^[10]. Inter-molekulare radikalische Bindungsknüpfungen sind mit solch hohen Ausbeuten und Stereoselektivitäten in der Totalsynthese bioaktiver Verbindungen nicht so häufig; die Camptothecin-Synthese von Curran et al. ist hier noch eine Ausnahme. Fortschritte bei der acyclischen Stereoselektivität in Radikalreaktionen^[11] lassen jedoch auch hier bald neue Lösungen für komplexe Syntheseprobleme erwarten.

Stichworte: Naturstoffe • Radikalreaktionen • Tandemreaktionen • Totalsynthesen

- [1] a) B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon, Oxford, 1986; b) D. P. Curran in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack), Pergamon, Oxford, 1991, S. 779.
- [2] E. Lee, C. M. Park, J. S. Yun, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8017.
- [3] a) D. P. Curran, S.-B. Ko, H. Josien, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2948; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2683; b) D. P. Curran, H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5863.
- [4] G. E. Keck, S. F. McHardy, J. A. Murry, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7289.
- [5] M. Kizil, J. A. Murphy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1409.
- [6] a) H.-G. Schmalz, S. Siegel, J. W. Bats, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2597; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2383. b) Ich danke Herrn Prof. H.-G. Schmalz für die Überlassung zusätzlicher noch unveröffentlichter Ergebnisse.
- [7] a) D. P. Curran, *J. Chin. Chem. Soc.* **1993**, *40*, 1; b) U. Koert, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1995**, *43*, 686.
- [8] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131.
- [9] a) G. R. Pettit, V. Gaddamidi, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 1018; b) S. Ghosal, S. Singh, Y. Kumar, R. S. Srivastava, *Phytochemistry* **1989**, *28*, 611.
- [10] D. P. Curran, J. Xu, E. Lazzarini, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6603.
- [11] a) W. Smadja, *Synlett* **1994**, 1; b) W. Damm, J. Dickhaut, F. Wetterich, B. Giese, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 431; c) N. A. Porter, B. Giese, D. P. Curran, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 296; d) P. Renaud, M. Gerster, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6607.