

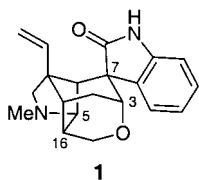
thylpyridinium-*p*-toluolsulfonat in 13 mL DMF (abs.) gemischt. Nach Auflösen der Reaktionskomponenten wurden 0.6 mL (3.79 mmol) DIPC hinzugegeben. Man rührte das Reaktionsgemisch 5 d bei Raumtemperatur, entfernte danach das Lösungsmittel und gab weitere 0.27 g (0.71 mmol) der Säure **2**, suspendiert in 15 mL CH₂Cl₂ mit 0.1 mL (0.63 mmol) DIPC, zu (Lösungsmittelwechsel). Nach weiteren 3 d Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch je zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der organische Rückstand mehrmals mit Methanol extrahiert, in wenig CH₂Cl₂ aufgenommen und in Methanol gefällt (Rohausbeute 0.91 g). Das Rohprodukt wurde aus wenig CH₂Cl₂ dreimal in heißem Ethanol ausgefällt. Ausbeute: 696 mg (61 %), weißer Feststoff. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 7.7–7.3 (m, 6H; NCC₆H₄), 6.85 (s, 2H; arom. H), 5.05 (d, 1H; COOCH), 4.35–4.0 (d, 1H; COOCH₂), 3.85 (s, 2H; C₆H₄OCH₂), 3.7–3.2 (m, 4H; COOCHCH₂OH, COOCHCH₂O), 2.15 (s, 2H; CH₂COO), 1.65 (s, 2H; C₆H₄OCH₂CH₂), 1.6–1.25 (m, 6H; OCOCH₂CH₂, OCO(CH₂)₆(CH₂)₂), 1.2 (s, 8H; OCO(CH₂)₂(CH₂)₄).

[11] *Handbook of Liquid Crystals, Vol. 1* (Hrsg.: D. Demus, J. Goodby, G. W. Gray, H.-W. Spiess, V. Vill), WILEY-VCH, Weinheim, 1998.

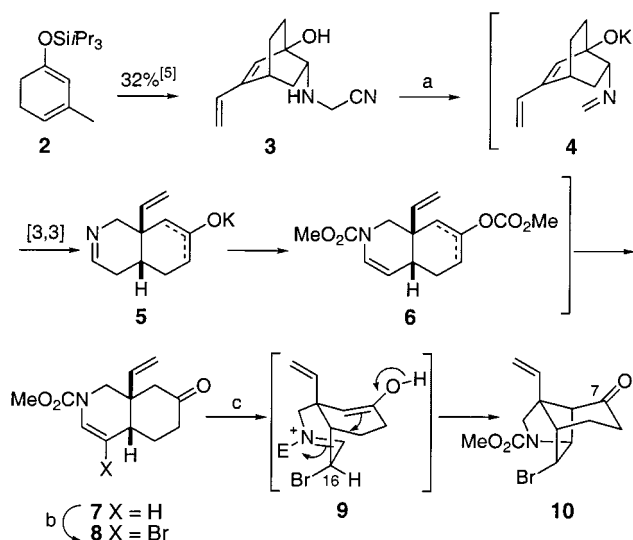
Totalsynthese von (±)-Gelsemin**

Andrew Madin, Christopher J. O'Donnell, Taeboem Oh, David W. Old, Larry E. Overman* und Matthew J. Sharp

Gelsemin **1**, das Hauptalkaloid aus *Gelsemium sempervirens* (gelber Jasmin), wurde in den 1870er Jahren isoliert.^[1, 2] Nach Jahren intensiver und weitgehend ergebnisloser Abbaustudien wurde die Struktur 1959 durch NMR-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt.^[3] Das hochfunktionalisierte, aus sechs Ringen bestehende Gerüst von Gelsemin regte weltweit zu intensiven Syntheseversuchen an, die zu vier Totalsynthesen von (±)-Gelsemin führten.^[4] 1988 berichteten wir über die Herstellung eines fortgeschrittenen pentacyclischen Zwischenprodukts,^[5] das sich letztlich nicht als brauchbare Vorstufe von Gelsemin erwies, obwohl es alle Kohlenstoffatome dieses hexacyclischen Alkaloids enthält.^[5c] Wir berichten hier über die Totalsynthese von (±)-Gelsemin über eine Sequenz, deren strategische Schlüsselschritte zur Bildung des hexacyclischen Ringsystems eine sequenzielle anionische Aza-Cope-Umlagerung und Mannich-Cyclisierung, eine intramolekulare Heck-Reaktion und eine komplexe molekulare Reorganisation sind.



Das Azatricyclodecan-Ringsystem von Gelsemin wurde durch eine leichte Änderung des früher von uns beschriebenen Wegs aufgebaut (Schema 1).^[5] Die Sequenz ging aus



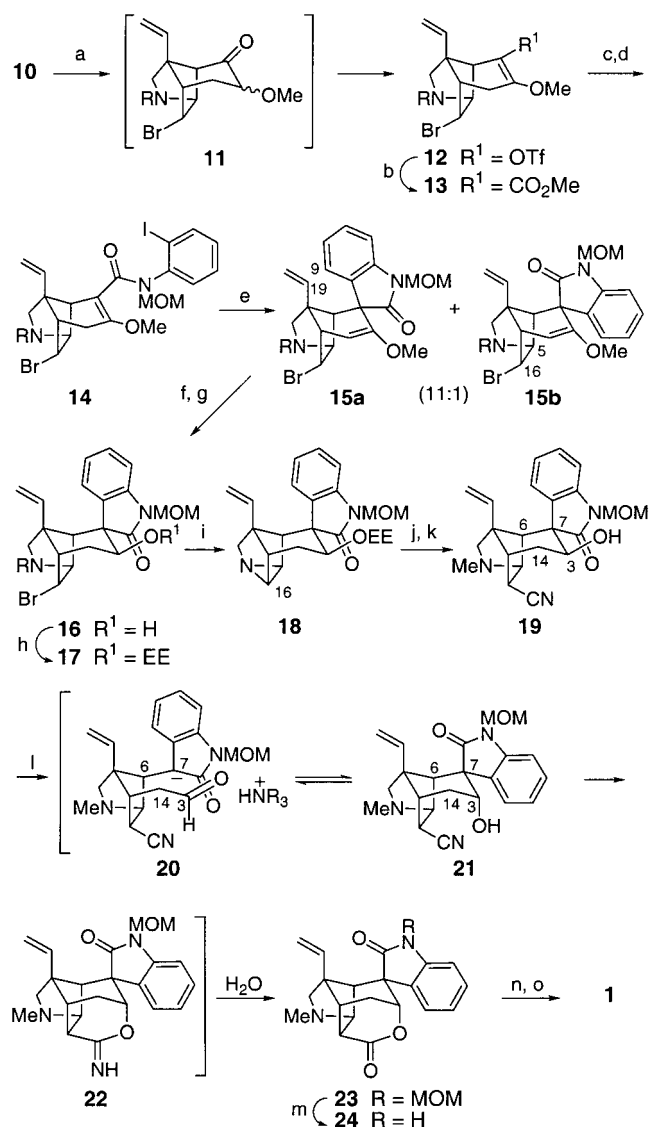
Schema 1. Reaktionsbedingungen: a) KH, [18]Krone-6, THF, RT; ClCO₂Me, DTBMP, –78 °C → RT; KOH, MeOH, H₂O, RT, 81 %; b) Br₂, 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin, CH₂Cl₂, –78 °C; c) TFA, Rückfluß, 67 % über 2 Stufen. DTBMP = 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin.

von 1-Triisopropylsiloxy-3-methyl-1,3-cyclohexadien **2**,^[6] das in acht Stufen in das Bicyclo[2.2.2]octen **3** überführt wurde (32 % Gesamtausbeute).^[5] Die Einwirkung von Kaliumhydrid und [18]Krone-6 auf **3** bei Raumtemperatur führte zur anionischen Aza-Cope-Umlagerung des erhaltenen Formaldiminalalkoxids **4**.^[7] Das Abfangen des entstandenen Produkts **5** mit überschüssigem Methylchloroformiat und anschließende selektive Spaltung der Carbonatgruppe von **6** führten zum *cis*-Hexahydroisochinolinon **7** in 81 % Ausbeute. Die Encarboxylatgruppe von **7** wurde selektiv bromiert, das entstandene Produkt **8** wurde in Trifluoressigsäure (TFA) unter Rückfluß erhitzt und lieferte das Azatricyclodecanon **10** als einziges Diastereomer in 67 % Ausbeute. Bei dieser Mannich-Cyclisierung muß der Tetrahydropyridinring von **8** eine energetisch hochliegende Bootkonformation **9** einnehmen, damit das Iminium-Ion und das Enol- π -System überlappen können. Die bevorzugte Cyclisierung des thermodynamisch begünstigten C16-Epimers **9** des *N*-Acyliminium-Zwischenprodukts lieferte das tricyclische Produkt **10**, dessen Bromsubstituent auf der *exo*-Seite liegt. Mit dieser weitgehend optimierten Sequenz konnte **10** aus käuflichem 3-Methylanisol in 12 Stufen in 16 % Gesamtausbeute hergestellt werden.

Das nächste Stadium der Synthese beinhaltetete den Aufbau des Spirooxindols an C7 von **10**, und zwar in der Weise, daß C3 durch eine sauerstoffhaltige Gruppe substituiert werden sollte, die zum Aufbau des Pyranrings von Gelsemin verwendet werden könnte. Dies wurde folgendermaßen erreicht: Das Enoxytriethylsilanderivat von **10** wurde zunächst mit Iodobenzol und BF₃·Et₂O in Gegenwart von Methanol oxidiert. Dabei bildete sich das entsprechende α -Methoxyketon **11** als Gemisch der Stereoisomere (Schema 2).^[8] Die Behandlung dieses Zwischenprodukts mit Kaliumhexame-

[*] Prof. L. E. Overman, A. Madin, C. J. O'Donnell, T. Oh, D. W. Old, M. J. Sharp
Department of Chemistry, University of California
516 Rowland Hall, Irvine, CA 92697-2025 (USA)
Fax: (+1) 949-824-3866
E-mail: leoverma@uci.edu

[**] Diese Arbeit wurde von den U.S. National Institutes of Health (HL-25854) unterstützt. C.J.O. dankt der American Cancer Society für ein Postdoc-Stipendium (PF-98-002-01). Die frühen Stadien unserer Gelseminsynthese wurden von Dominique Lesuisse, William Earley, Jon Jacobsen und Patrick Meier entwickelt.



Schema 2. Reaktionsbedingungen: a) KHMDS, Et_3SiCl , THF, $-78^\circ C$; $(PhIO)_n$, $BF_3 \cdot OEt_2$, MeOH, CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 0^\circ C$; KHMDS, Comins-Reagens, THF, $-78^\circ C$, 61%; b) CO (3.5 bar), $[PdCl_2(dppf)]_2 \cdot CH_2Cl_2$, MeOH, $(nBu)_3N$, DMF, $80^\circ C$, 94%; c) 2-Iodanilin, Me_3Al , CH_2Cl_2 , $0^\circ C \rightarrow RT$, 91%; d) NaH, MOMCl, THF, 86%; e) $[Pd_2(dba)_3] \cdot CHCl_3$, Ag_3PO_4 , Et_3N , THF, Rückfluß, 61–78%; f) konz. HCl, MeOH, RT, 98%; g) $(iBu)_3Al$, PhMe, $-78^\circ C \rightarrow RT$, 71%; h) Ethylvinylether, Pyridinium-*p*-toluolsulfonat, CH_2Cl_2 , RT, 85%; i) NaCN, Me_2SO , $150^\circ C$, 99%; j) MeOTf, DTBMP, CH_2Cl_2 , $0^\circ C$; NaCN, Me_2SO , $90^\circ C$, 85%; k) *p*-Toluolsulfonsäure $\cdot H_2O$, CH_2Cl_2 , MeOH, RT, 99%; l) DBU, PhMe, Rückfluß, 80%; m) konz. HCl, $(MeOCH_2)_2$, $55^\circ C$; $(iPr)_2NEt$, MeOH, $55^\circ C$, 90%; n) $(iBu)_2AlH$, $PhCH_3$, $0^\circ C \rightarrow RT$; o) Et_3SiH , TFA, CH_2Cl_2 , Rückfluß, 65% über 2 Stufen. HMDS = Hexamethyldisilazan, Comins-Reagens = 2-[*N,N*-Bis(trifluormethylsulfonyl)amino]-5-chlorpyridin, Tf = Trifluormethylsulfonyl, dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen, MOM = Methoxymethyl, dba = Dibenzylidenacetone, EE = 1-Ethoxyethyl. Für die Verbindungen 11–17 ist $R = CO_2Me$.

thyldisilazan und anschließendes Versetzen mit dem Comins-Reagens^[9] lieferte das Enoltriflat **12** in 61 % Gesamtausbeute ausgehend von **10**. Die Palladium-katalysierte Carbonylierung von **12** in Gegenwart von Methanol ergab den Methyl-ester **13** in hoher Ausbeute. Dieses Zwischenprodukt wurde mit dem Dimethylaluminiumamid von 2-Iodanilin^[10] kondensiert, und das entstandene sekundäre Amid wurde nach-

einander mit Natriumhydrid und (Chlormethyl)methylether behandelt (\rightarrow **14**).

Der Augenblick für die überaus wichtige intramolekulare Heck-Reaktion war gekommen, die wir mit einer gewissen Sorge angingen, denn sie erforderte den Einbau einer tetrasubstituierten Doppelbindung eines vinylogenen Carbamats.^[11] Glücklicherweise war die Heck-Cyclisierung unter kationischen Heck-Bedingungen erfolgreich und ergab ein 11:1-Gemisch der stereoisomeren Spirooxindole. Das Hauptprodukt **15a** wurde in 61–78 % Ausbeute isoliert und wies die entgegengesetzte Konfiguration zu dem im Gelsemin vorliegenden Spirooxindol auf.^[12, 13]

Um die Synthese von Gelsemin zu vervollständigen, mußten wir das Oxindol epimerisieren und den verbliebenen oxacyclischen Ring aufbauen.^[14] Zu diesem Zweck wurde der Pentacyclus **15a** hydrolysiert, und das erhaltene Keton wurde mit Triisobutylaluminium reduziert. Dies lieferte den äquatorialen Alkohol **16** als Hauptprodukt in 71 % Ausbeute (Diastereomerenverhältnis=5.6:1).^[15] Das Schützen dieses Alkohols unter Bildung von **17** und die anschließende Umsetzung mit überschüssigem Natriumcyanid in Dimethylsulfoxid bei $150^\circ C$ ergab das Aziridin **18** in sehr hoher Ausbeute.^[16] Die Methylierung von **18** mit Methyltrifluormethansulfonat, die anschließende regioselektive Öffnung des entstandenen Aziridiniumsalzes an C16 mit Natriumcyanid und die Abspaltung der 1-Ethoxyethyl-Schutzgruppe lieferte **19** in 85 % Gesamtausbeute. Das Erhitzen von **19** und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) in Toluol unter Rückfluß führte schließlich zur gewünschten Umlagerung unter Bildung des hexacyclischen Lactons **23** in 80 % Ausbeute nach saurer Aufarbeitung. Diese komplexe Reorganisation läuft vermutlich über eine Retroaldolspaltung der Bindung C3–C7 ab. Dabei entsteht ein Zwischenprodukt wie **20**. Nach der Rotation um die σ -Bindungen C6–C7 und C3–C14 liefert der Aldolringschluß das Zwischenprodukt **21**, in welchem nun sowohl das Oxindol als auch der Alkohol an C3 epimerisiert sind. Der intramolekulare Angriff des entstandenen axialen Alkohols am benachbarten Nitril bildete sich das hexacyclische Imidat **22**, das nach anschließender Hydrolyse **23** ergab.

Das Lacton **23** wurde glatt in Gelsemin überführt. Dazu wurde zunächst die Methoxymethyl-Schutzgruppe entfernt (\rightarrow **24**). Nach der Reduktion dieses Zwischenprodukts mit Diisobutylaluminiumhydrid entstand ein Gemisch von Lactolen, aus dem nach weiterer Reduktion mit Triethylsilan und Trifluoressigsäure (\pm)-Gelsemin **1** in einer Gesamtausbeute von 59 % ausgehend von **23** hervorging.^[17]

Die hier beschriebene Totalsynthese von (\pm)-Gelsemin **1** wurde mit 1.2 % Gesamtausbeute über 26 isolierte Zwischenprodukte realisiert. Schlüsselschritte sind eine baseninduzierte Sequenz aus Aza-Cope-Umlagerung und Mannich-Cyclisierung, eine erstmals durchgeführte intramolekulare Heck-Insertion eines tetrasubstituierten vinylogenen Carbamats und eine komplexe, baseninduzierte Gerüstumlagerung.

Eingegangen am 22. April 1999 [Z13304]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2934–2936

Stichwörter: Alkaloide • Palladium • Pericyclische Reaktionen • Totalsynthesen • Umlagerungen

- [1] Übersichtsarbeiten: a) Z.-J. Liu, R.-R. Lu in *The Alkaloids*, Vol. 33 (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, San Diego, **1988**, S. 83–140 (sowie frühere Übersichten in dieser Serie); b) J. E. Saxton, *Nat. Prod. Rep.* **1992**, 393–446.
- [2] F. L. Sonnenschein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1876**, 9, 1182.
- [3] a) F. M. Lovell, R. Pepinsky, A. J. C. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **1959**, 1; b) H. Conroy, J. K. Chakrabarti, *Tetrahedron Lett.* **1959**, 6.
- [4] a) Z. Sheikh, R. Steel, A. S. Tasker, A. P. Johnson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 763; b) J. K. Dutton, R. W. Steel, A. S. Tasker, V. Popsavin, A. P. Johnson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 765; c) N. J. Newcombe, F. Ya, R. J. Vijn, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 767; d) D. Kuzmich, S. C. Wu, D.-C. Ha, C.-S. Lee, S. Ramesh, S. Atarashi, J.-K. Choi, D. J. Hart, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6934; e) T. Fukuyama, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7426; f) S. Atarashi, J.-K. Choi, D.-C. Ha, D. J. Hart, D. Kuzmich, C.-S. Lee, S. Ramesh, S. C. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6226.
- [5] a) W. G. Earley, E. J. Jacobsen, G. P. Meier, T. Oh, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3781; b) W. G. Earley, T. Oh, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3785; c) M. J. Sharp, Dissertation, University of California, Irvine (USA), **1991**.
- [6] Aus 3-Methylanisol in 92% Ausbeute hergestellt nach: G. M. Rubottom, J. M. Gruber, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1051.
- [7] a) M. Kakimoto, M. Okawara, *Chem. Lett.* **1979**, 1171; b) M. E. Okazaki, Dissertation, University of California, Irvine (USA), **1986**.
- [8] R. M. Moriarty, O. Prakash, M. P. Duncan, R. K. Vaid, H. A. Musallam, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 150.
- [9] D. L. Comins, A. Dehghani, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6299.
- [10] M. F. Lipton, A. Basha, S. M. Weinreb, *Org. Synth.* **1980**, 59, 49.
- [11] Zur erstmaligen Verwendung einer intramolekularen Heck-Reaktion zur Bildung der Spirooxindol-Funktionalität von Gelsemin siehe Lit. 5b. Aktuelle Übersichtsarbeiten zum Einsatz intramolekularer Heck-Reaktionen bei Totalsynthesen von Naturstoffen: a) J. T. Link, L. E. Overman, *CHEMTECH* **1998**, 28, 19; b) L. E. Overman, J. T. Link in *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), WILEY-VCH, Weinheim, **1998**, S. 231–270.
- [12] Die hohe Selektivität der Bildung von **15a** wird der Koordination der angulären Vinylgruppe an die kationische Palladiumspezies während des Insertionsschritts zugeschrieben: A. Madin, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4859.
- [13] Die Konfiguration des Oxindols wurde durch Kern-Overhauser-Effekt(NOE)-Experimente bestimmt. Ein positiver NOE wurde zwischen den Wasserstoffatomen an C9 und C19 des Hauptdiastereomers **15a** festgestellt, während das Nebendiastereomer **15b** einen positiven NOE zwischen den Wasserstoffatomen an C9, C5 und C16 zeigte.
- [14] Ausgehend von einem früheren Bericht aus unserer Arbeitsgruppe erwarteten wir, daß wir das Oxindol epimerisieren könnten: L. E. Overman, M. J. Sharp, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1035. Ein noch unmittelbarer Beispiel ist von Hart et al.^[4] beschrieben worden.
- [15] a) J. A. Katzenellenbogen, S. B. Bowlus, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 627; b) G. E. Heinsohn, E. C. Ashby, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 4232; c) L. E. Overman, R. J. McCready, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2355.
- [16] Es wurde nicht untersucht, ob diese ungewöhnliche Reaktion über eine doppelte Substitutionssequenz, einen S_N1-Prozeß oder über andere mögliche Mechanismen abläuft.
- [17] Synthetisches (±)-Gelsemin **1** war nach Analysen (DC, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR und HR-MS) identisch mit einer natürlichen Probe.

Eine katalytische enantioselektive Elektronentransfer-Reaktion: Titanocen-katalysierte enantioselektive Bildung von Radikalen aus *meso*-Epoxiden**

Andreas Gansäuer,* Thorsten Lauterbach, Harald Bluhm und Mathias Noltemeyer

In dieser Zuschrift möchten wir unsere Ergebnisse der Nutzung von enantiomerenreinen Titanocenkomplexen bei der Öffnung von *meso*-Epoxiden darlegen, die auf unseren kürzlich entwickelten [Cp₂TiCl₂]-katalysierten reduktiven Epoxidöffnungen^[1] und Pinacol-Kupplungen basieren.^[2,3] Die daraus resultierende Umsetzung ist unseres Wissens das erste Beispiel einer Übergangsmetall-katalysierten enantio-selektiven Bildung von Radikalen.^[4] Unsere Reaktion, in der das entscheidende β-Titanoxy-Radikalintermediat selektiv erhalten wird, ist konzeptionell verschieden von den enantio-selektiven Öffnungen von *meso*-Epoxiden via S_N2-Reaktion, bei denen der Angriff der Nucleophile gesteuert werden muß. Die hierfür erforderlichen Eigenschaften eines effizienten Katalysators für die enantioselektive Öffnung eines *meso*-Epoxids sind in Abbildung 1 dargestellt.

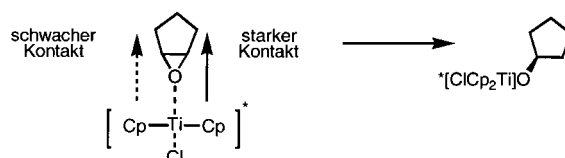
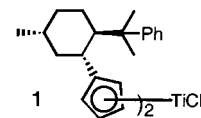


Abbildung 1. Sterische Voraussetzungen für selektive Epoxidöffnungen.

Um eine hohe Enantioselektivität zu erreichen, muß der Katalysator in der Lage sein, durch differenzierte Wechselwirkungen des Liganden die enantiotopen Substituenten des Epoxids klar zu unterscheiden. Um eine rational geplante Katalyse zu erreichen, muß die chirale Tasche des Katalysators also darauf abgestimmt sein, von der Epoxygruppe entfernte strukturelle Elemente des Substrates erkennen zu können. Ein effizienter Chiralitätstransfer zur Peripherie des Komplexes ist somit für die erfolgreiche Katalyse absolut erforderlich. Die umfangreiche Literatur über Titanocenkomplexe^[5] legt nahe, daß Komplexe mit Cp-Liganden, die Terpenreste enthalten, geeignet sind. Nach der Prüfung von Molekülmodellen entschieden wir uns, **1**^[6] zu verwenden, da hier die Chloratome durch die Methylgruppen abgeschirmt schienen. Die von uns erstmals bestimmte



[*] Dr. A. Gansäuer, T. Lauterbach, H. Bluhm
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Albertstraße 21, D-79104 Freiburg
Fax: (+49) 761-2036100
E-mail: agansaeu@organik.chemie.uni-freiburg.de
Dr. M. Noltemeyer
Institut für Anorganische Chemie der Universität Göttingen

[**] Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, den Fonds der Chemischen Industrie und die BASF unterstützt. Wir danken Prof. R. Brückner für seine stete und großzügige Unterstützung unserer Arbeit.