

Erste De-novo-Synthese des Bisindolalkaloids Vinblastin

Christoph Schneider*

Die Bisindolalkaloide Vinblastin **1a** und Vincristin **1b** (siehe Schema 1), Ende der fünfziger Jahre unabhängig voneinander von den Gruppen um Noble und Svoboda isoliert,^[1a] haben sich in der Folge aufgrund ihrer äußerst potenzen cytotoxischen Aktivität zu begehrten Forschungszielen in Medizin, Biologie und Chemie entwickelt^[2] und werden gegenwärtig bei der Therapie insbesondere schnell wachsender Tumorarten (Leukämie, Lymphome) eingesetzt. Die chemische Struktur von **1b** konnte schon früh vollständig von Lipscomb und Moncrief durch Kristallstrukturanalyse des Methiodids gelöst^[1b] und aufgrund der bekannten Verwandtschaft beider Naturstoffe auf **1a** übertragen werden. Ein pentacyclisches, relativ starres Vindolin-Alkaloid ist über eine zentrale, im Moleküllinnern verborgene C-C-Bindung mit einem tetracyclischen, konformativ flexiblen Velbanamin-Fragment verbunden.

Extensive Biosyntheseuntersuchungen legen die monomeren Indolalkaloide Catharanthin **2** und Vindolin **3** als direkte biogenetische Vorläufer nahe (Schema 1),^[2] die nach oxidativer Aktivierung des Catharanthins – möglicherweise als

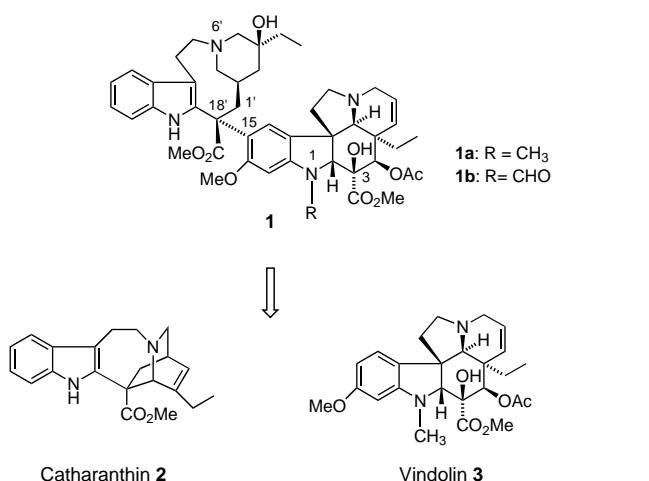
7-Hydroperoxyindolenin – zum Anhydrovinblastin gekuppelt und schließlich in Vinblastin umgewandelt werden. Die potente cytotoxische Wirkung beruht auf einer antimitotischen Aktivität, die in einer Inhibition der Tubulinpolymerisation besteht und damit die Zellteilung verhindert.^[2] Problematisch und letztlich auch dosislimitierend sind Nebenwirkungen auf das blutbildende (Vinblastin) bzw. das Nervensystem (Vincristin).

Während die Monomeren Catharanthin **2** und Vindolin **3** in größeren Mengen aus *Catharanthus roseus* gewonnen werden können, sind Vinblastin und Vincristin selbst dort nur in Spuren vorhanden, weshalb schon früh semisynthetische Strategien zu ihrem Aufbau verfolgt worden sind, die in aller Regel zumindest aus natürlichen Ressourcen gewonnenes Vindolin als Ausgangssubstrat verwendeten. Dabei zeigten sich bald Schwierigkeiten, das für die biologische Aktivität essenziell wichtige quartäre C(18')-Chiralitätszentrum stereochemisch korrekt aufzubauen. Die Gruppen um Potier und Langlois,^[3] Kutney,^[4] Kuehne^[5] und Magnus^[6] konnten dieses Problem in ihren jeweiligen Vinblastin-Synthesen elegant lösen, jedoch bedienten sie sich alle natürlichen Vindolins als Ausgangsmaterial für ihre Synthesen.

Nach über 40 Jahren intensiver Vinblastin-Forschung ist nun Fukuyama et al. die erste vollständige Totalsynthese gelungen, die den Naturstoff aus einfachen Edukten in einer Gesamtausbeute von 1% zugänglich macht^[7] und damit erstmals die Möglichkeit bietet, breiter angelegte Struktur-Aktivitäts-Studien durchzuführen, die auch das Vindolin-Fragment des Naturstoffs mit einschließen.

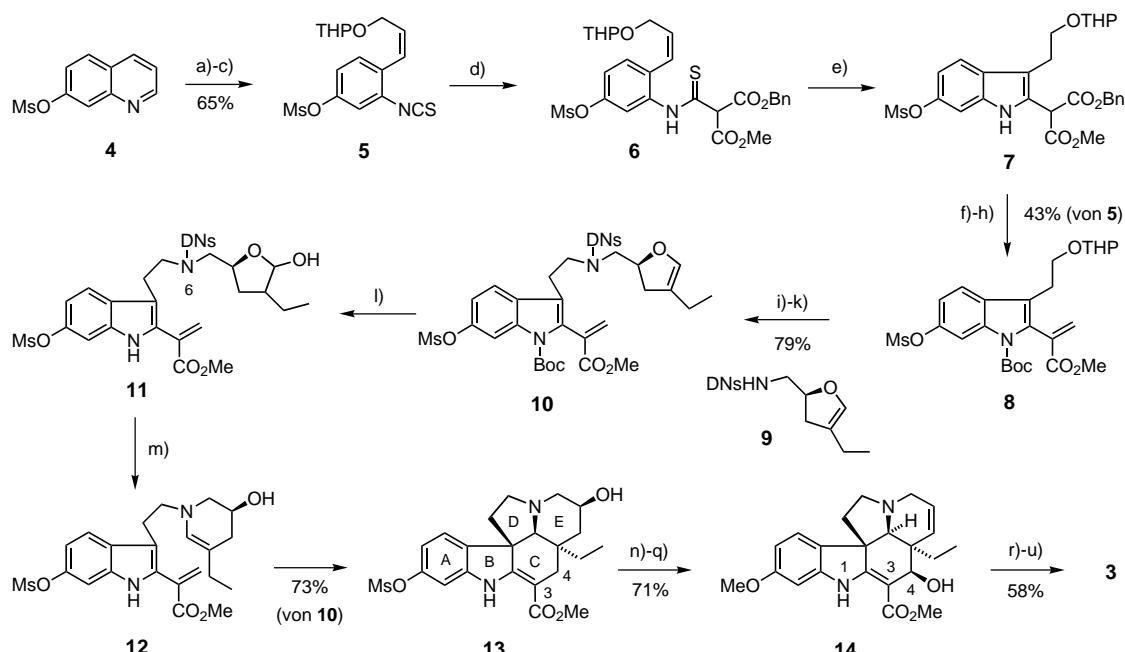
Ausreichende Mengen an synthetischem Vindolin **3** wurden mithilfe einer neuen Indolsynthese erhalten, die Chinoline als Edukte verwendet (Schema 2).^[8] Die Reaktion von 7-(Methylsulfonyloxy)chinolin **4** mit Thiophosgen/NaBH₄ führte zu einer reduktiven Öffnung des Heterocyclus zum Isothiocyanat **5**, an das ein unsymmetrischer Malonester addiert wurde, wodurch das Thioanilid **6**, das eigentliche Substrat für die Indolsynthese, erhalten wurde. Die bekannte Thiophilie des Tributylzinn-Radikals wurde nun genutzt, um unter klassischen Bu₃SnH/AIBN-Bedingungen aus **6** ein N,S-substituiertes C-Radikal zu erzeugen, das in einer 5-exo-Cyclisierung mit der benachbarten Doppelbindung reagierte und nach In-situ-Eliminierung von BuSnSH das fertige Indolgerüst **7** von Vindolin ergab.

Die selektive Spaltung des Malonesters ebnete den Weg für eine decarboxylierende Mannich-Reaktion zum konjugierten



Schema 1. Vinblastin **1a** und Vincristin **1b** sowie die biogenetischen Vorläufer von **1a**.

[*] Priv.-Doz. Dr. C. Schneider
 Institut für Organische Chemie
 Georg-August-Universität
 Tammanstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
 Fax: (+49) 551-399660
 E-mail: cschnei1@gwdg.de



Schema 2. Synthese von Vindolin **3** durch eine neuartige Indolsynthese nach Fukuyama et al. a) CS_2 , Na_2CO_3 ; b) NaBH_4 , MeOH ; c) Dihydropyran, H^+ ; d) Benzylmethylmalonat, NaH ; e) Boc_2O , NET_3 ; f) $\text{Pd/C}/\text{H}_2$; g) $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$, HCHO ; i) MeOH , H^+ ; k) DEAD , PPh_3 , **9**; l) TFA , Me_2S ; m) $\text{Pyrrolidin}, 0-50^\circ\text{C}$; n) PPh_3 , CCl_4 ; o) KOH , MeOH ; p) KORBu , MeI ; q) $(\text{PhSeO}_2\text{O})_2$; r) mCPBA , MeOH ; s) HCl , $\text{Na}(\text{CNBH}_3)$; t) HCHO , $\text{Na}(\text{CNBH}_3)$; u) Ac_2O , NaOAc . AIBN = Azobisisobutyronitril, DEAD = Diethylazodicarboxylat, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, TFA = Trifluoressigsäure, mCPBA = *meta*-Chlorperbenzoësäure; Ms = Methylsulfonyl, THP = Tetrahydropyranyl, Bn = Benzyl.

Ester **8**, der über die anschließend freigesetzte OH-Funktion unter Mitsunobu-Bedingungen mit dem enantiomerenreinen Sulfonamid **9** (Synthese hier nicht gezeigt) zu **10** gekuppelt wurde. Die Dinitrosulfonyl(DNs)-Schutzgruppe für N(6) wurde aus zwei Gründen gewählt: Sie ermöglicht eine leichte N-Alkylierung durch Mitsunobu-Reaktion, und sie lässt sich durch Nucleophile unter extrem milden Bedingungen abspalten. Ihre Verwendung wurde im Kontext dieser Naturstoffsynthese eigens entwickelt.^[9]

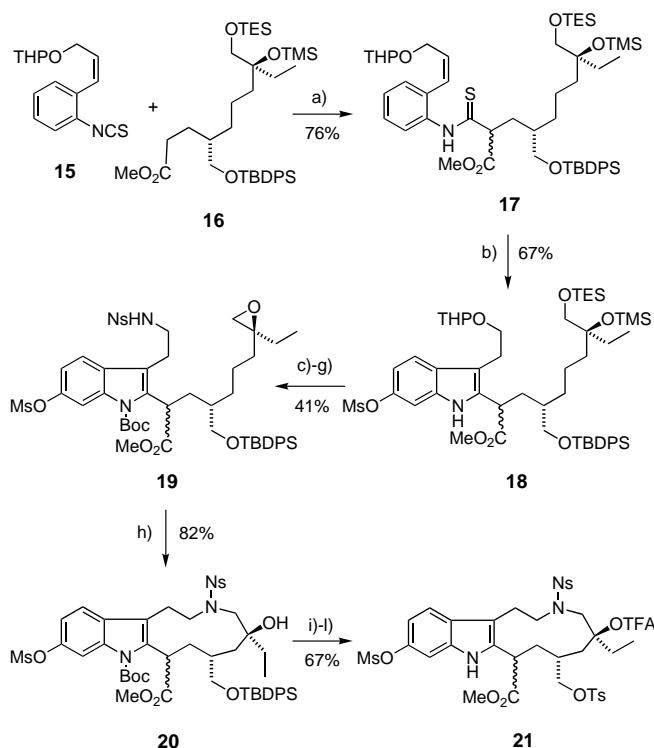
In der Form von Verbindung **10** ist bereits das vollständige Vindolin-Kohlenstoffgerüst in teilweise acyclischer Form aufgebaut. Sehr elegant folgte nun in lediglich zwei einfachen Syntheseoperationen der stereochemisch korrekte Aufbau des ABCDE-Ringsystems. Unter sauren Bedingungen wurde zunächst der Enolether zum Lactol **11** hydratisiert, anschließend das zentrale N(6) durch Reaktion mit Pyrrolidin entschützt, wobei sich das Aminolactol in das cyclische Hydroxyenamin **12** (E-Ring) umwandelt. Dieses ging beim Erhitzen eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf mit der gegenüberliegenden Dieneinheit ein und lieferte stereoselektiv das pentacyclische Vindolin-Ringsystem **13** in 73 % Ausbeute. Damit folgten die Autoren in ihrer Synthese des CD-Ringsystems dem von Wenkert und Scott vorgeschlagenen Biogeneseweg^[10] sowie biomimetischen Synthesen einer ganzen Reihe von Indolalkaloiden durch Kuehne et al.^[11]

Die Überführung von **13** in Vindolin **3** lehnt sich eng an Arbeiten von Danieli et al.^[12] zur stereoselektiven Einführung der Hydroxygruppen an C(3) und C(4) an. Nach regioselektiver Eliminierung der sekundären Hydroxyfunktion im E-Ring und Schutzgruppenaustausch an der phenolischen Hydroxygruppe des A-Rings erfolgte durch Benzolseleninsäureanhy-

drid die Dehydrierung zum konjugierten Imin, das an C(4) hydratisiert wurde und **14** lieferte. Durch Behandlung mit *meta*-Chlorperbenzoësäure wurde **14** zunächst an C(3) oxidiert und anschließend durch Iminreduktion und reduktive Aminierung an N(1) methyliert. Bemerkenswerterweise fand sowohl die Einführung der Hydroxygruppen als auch die Iminreduktion stereoselektiv jeweils auf der β -Seite des Vindolingerüsts statt, vermutlich weil die benachbarte Ethylgruppe die α -Seite sterisch abschirmt. Vindolin **3** ist damit sehr effizient in über 6 % Gesamtausbeute (ausgehend von **4**) zugänglich.

Für die Anknüpfung des Velbanamin-Fragments wurde ein 11-gliedriger N-Heterocyclus **21** ins Auge gefasst, in dem erst nach erfolgter Kupplung mit Vindolin die Cyclisierung zum Piperidinring durch intramolekulare S_N -Reaktion am Tosylat erfolgen sollte (Schema 3). Umfassende Untersuchungen von Schill et al. an ähnlichen Modellverbindungen hatten gezeigt, dass die aromatische Substitution an Vindolin mit einem solchen Substrat die korrekte Konfiguration an C(18') ergeben sollte.^[13]

Für die Synthese des Indolkörpers **21** wurde erneut die bewährte Fukuyama-Methode unter radikalischen Bedingungen angewendet. Das erforderliche Thioanilid **17** wurde zu diesem Zweck aus dem Isothiocyanat **15** durch Addition des Esters **16** (Synthese hier nicht gezeigt) generiert, die radikalische Cyclisierung mit $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{Et}_3\text{B}$ lieferte dann bereits bei Raumtemperatur das Indol **18** in 67 % Ausbeute. Einige Schutzgruppenmanipulationen und erneute Mitsunobu-Reaktion mit 4-Nitrobenzolsulfonylamid ergaben schließlich das Sulfonamid **19**, das durch Reaktion mit K_2CO_3 in refluxierendem DMF eine intramolekulare S_N2 -Reaktion am Epoxid einging und damit den 11-gliedrigen N-Heterocyclus **20** in



Schema 3. Synthese des 11-gliedrigen N-Heterocyclus **21** als Velbanamin-Fragment. a) LDA; b) Bu_3SnH , Et_3B ; c) Boc_2O , NEt_3 ; d) $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$; e) TsCl , Bu_2SnO , NEt_3 ; f) NaHCO_3 , DMF; g) NsNH_2 , DEAD , PPh_3 ; h) K_2CO_3 , DMF; i) TFA; j) TsCl , $\text{Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$; l) TFAA, Pyridin. LDA = Lithiumdiisopropylamid, Ts = Tolylsulfonyl, DMF = Dimethylformamid, Ns = 4-Nitrobenzolsulfonyl, TFAA = Trifluoressigsäureanhydrid; TES = Triethylsilyl, TMS = Trimethylsilyl, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

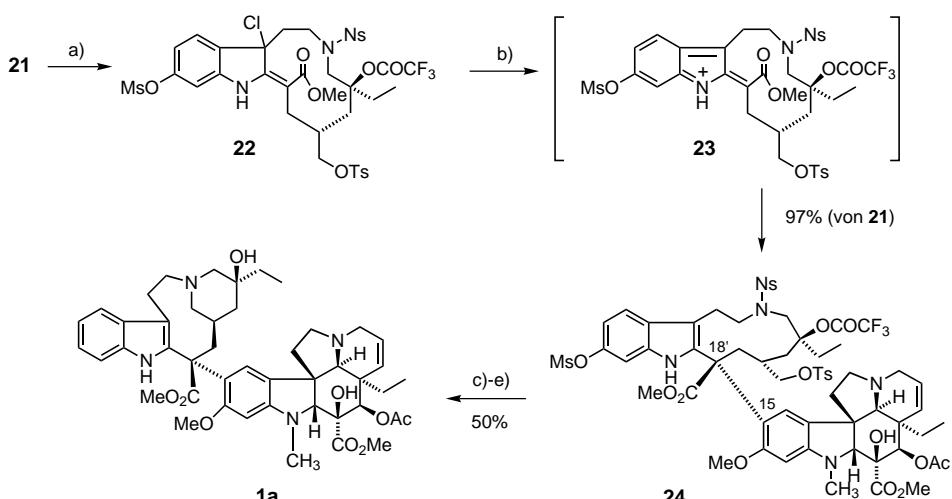
82 % Ausbeute ergab. Weitere Standardreaktionen führten schließlich zur zweiten Schlüsselverbindung **21** (2 % Gesamt-ausbeute über die längste lineare Sequenz).

Für die kritische Verknüpfung der Fragmente **3** und **21** zur Bildung der zentralen C(15)-C(18')-Bindung in Vinblastin wurde nun auf die bewährte, von den Gruppen um Kutney

und Neuss eingeführte Indol-Aktivierung mit $t\text{BuOCl}$ zurückgegriffen,^[14] die aus **21** das Chlorindolenin **22** bildete, das durch Reaktion mit Trifluoressigsäure weiter zum Iminiumsalz **23** aktiviert wurde (Schema 4). In einer elektrophilen aromatischen Substitutionsreaktion gelang die Kupplung mit Vindolin **3** nahezu quantitativ, wobei der Vinblastin-Vorläufer **24** mit korrekter und einheitlicher ($18'S$)-Konfiguration entstand. Dieses stereochemische Resultat ist in Einklang mit der Bildung einer *E*-konfigurierten C(17')-C(18')-Doppelbindung in **23** und der anschließenden, durch die Ringkonformation des 11-gliedrigen Heterocyclus gesteuerten nucleophilen Addition von Vindolin auf der Vorderseite des Moleküls.^[13] Entschützung der Alkohol- und Aminogruppen im Velbanamin-Fragment führte dann direkt zur Cyclisierung zum Piperidinring, womit die Synthese von **1a** vervollständigt wurde.

Die hier vorgestellte Synthese machte nicht nur zum ersten Mal das biologisch hochaktive und pharmakologisch interessante Bisindolalkaloid Vinblastin totalsynthetisch zugänglich und ebnete den Weg für Synthesen von analogen und potenziell „besseren“ Verbindungen auf dieser Route, sondern es wurden in ihrem Kontext auch leistungsfähige neue Methoden entwickelt, die bei der Lösung anderer Synthese-probleme ebenfalls wertvolle Dienste leisten werden.

- [1] a) R. L. Noble, C. T. Beer, J. H. Cutts, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1958**, 76, 882; G. H. Svoboda, N. Neuss, M. Gorman, *J. Am. Pharm. Assoc.* **1959**, 48, 659; b) J. W. Moncrief, W. N. Lipscomb, *Acta Crystallogr.* **1966**, 21, 311.
- [2] Umfassende Übersicht über Medizin, Biologie und Chemie der Bisindolalkaloide: *The Alkaloids*, Vol. 37 (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, New York, **1990**.
- [3] P. Mangeney, R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois, Y. Langlois, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2243.
- [4] J. P. Kutney, L. S. L. Choi, J. Nakano, H. Tsukamoto, M. McHugh, C. A. Boulet, *Heterocycles* **1988**, 27, 1845.
- [5] M. E. Kuehne, P. A. Matson, W. G. Bornmann, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 513.
- [6] P. Magnus, J. S. Mendoza, A. Stamford, M. Ladlow, P. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10232.
- [7] S. Yokoshima, T. Ueda, S. Kobayashi, A. Sato, T. Kuboyama, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2137.
- [8] H. Tokuyama, T. Yamashita, M. T. Reding, Y. Kaburagi, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3791.
- [9] T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6373; T. Fukuyama, M. Cheung, C.-K. Jow, Y. Hidai, T. Kan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5831.
- [10] E. Wenkert, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 98; A. I. Scott, *Acc. Chem. Res.* **1970**, 3, 151.
- [11] Siehe unter anderem: M. E. Kuehne, D. E. Podhorez, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 924; M. E. Kuehne, D. E. Podhorez, T. Mulamba, W. G. Bornmann, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 347.
- [12] B. Danieli, G. Lesma, G. Palmisano, R. Riva, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 909.
- [13] G. Schill, C. U. Priester, U. F. Windhövel, H. Fritz, *Tetrahedron* **1987**, 43, 3765.
- [14] N. Neuss, M. Gorman, N. J. Cone, L. L. Huckstep, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 783; J. P. Kutney, J. Beck, F. Bylsma, W. J. Cretney, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4504.



Schema 4. Endsynthese von Vinblastin **1a**. a) $t\text{BuOCl}$; b) TFA, Vindolin **3**; c) NEt_3 , MeOH ; d) $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, DBU; e) NaHCO_3 , $i\text{PrOH}$. DBU = 1,6-Diazabicycloundecen.