

Stephacidin B: Abschluss einer anspruchsvollen Totalsynthese**

Carmen Escolano*

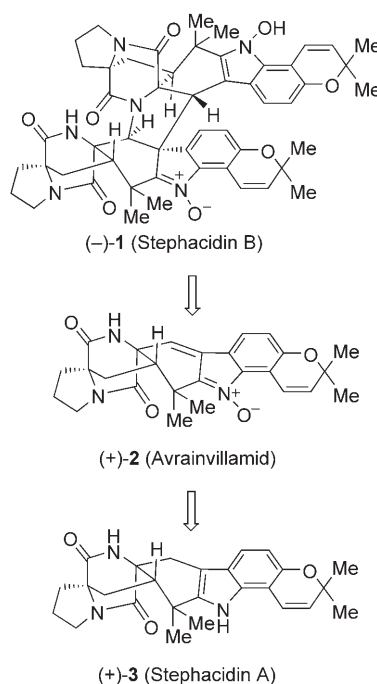
Stichwörter:

Alkaloide · Avrainvillamid · Naturstoffe · Stephacidin · Totalsynthese

In der Natur finden sich viele Alkaloide, deren Strukturen aus der Zusammenführung zweier identischer Moleküle resultieren. Bei solchen Dimerisierungen zur Bildung komplexer Einheiten mit veränderten Eigenschaften und biologischen Aktivitäten scheint es sich um eine ausgeklügelte Strategie der Natur zur Energieeinsparung zu handeln. Aus diesem Grund dienen Biosynthesewege zu dimeren Alkaloiden als erfolgversprechende Vorlagen für Laborsynthesen.

Ein in seiner Komplexität herausragendes dimeres Alkaloid ist Stephacidin B (**1**), das vor wenigen Jahren von einer Forschungsgruppe bei Bristol-Myers Squibb erstmals aus dem Pilz *Aspergillus ochraceus* WC76466 isoliert und später durch NMR-Spektroskopie und Kristallstrukturanalyse strukturell eindeutig charakterisiert wurde (Schema 1).^[1] In diesen Studien zeigte sich **1** als ein dimeres prenyliertes *N*-Hydroxyindol mit 15 Ringen und neun stereogenen Zentren, die absolute Konfiguration blieb zunächst aber unbekannt.

N-Hydroxyindol- und Indolnitron-Alkaloide sind in der Natur selten vorkommende Strukturen, die bedeutende biologische Funktionen haben könnten, was sich unter anderem in der Antitumorwirkung von Stephacidin B zeigt.



Schema 1. Stephacidin B und verwandte Alkaloide aus *Aspergillus ochraceus*.

Die biogenetischen Aspekte von Stephacidin B sind bereits in einem Highlight diskutiert worden,^[2] ebenso wie der Mechanismus der biomimetischen Dimerisierung von Avrainvillamid (**2**) zu **1**.^[3] Die enantioselektive Totalsynthese von Stephacidin B gelang nun kürzlich den Forschungsgruppen um Myers und Baran.^[4] In letzterem Fall wurde außerdem die absolute Konfiguration des Stephacidin B als (–)-**1** und die der biogenetisch verwandten monomeren Alkaloide Stephacidin A als (+)-**3** und Avrainvillamid als (+)-**2** bestimmt. Die beiden Syntheserouten werden im Folgenden gegenübergestellt und analysiert.

In der ersten Phase des Synthesepplans war in beiden Fällen die Totalsynthese von Avrainvillamid (**2**) vorgesehen, einem Alkaloid mit einem einzigartigen Oxidationsmuster (3-Alkylden-3*H*-indol-1-oxid). In der zweiten Phase sollte dann Stephacidin B (**1**) durch Dimerisierung zweier Moleküle **2** erzeugt werden, vorzugsweise durch eine Michael-Addition. Eine solche Möglichkeit der Dimerisierung hatten Quian-Cutrone et al. vorgeschlagen^[1] und von Nussbaum^[2] sowie Myers und Herzon^[4] bekräftigt.

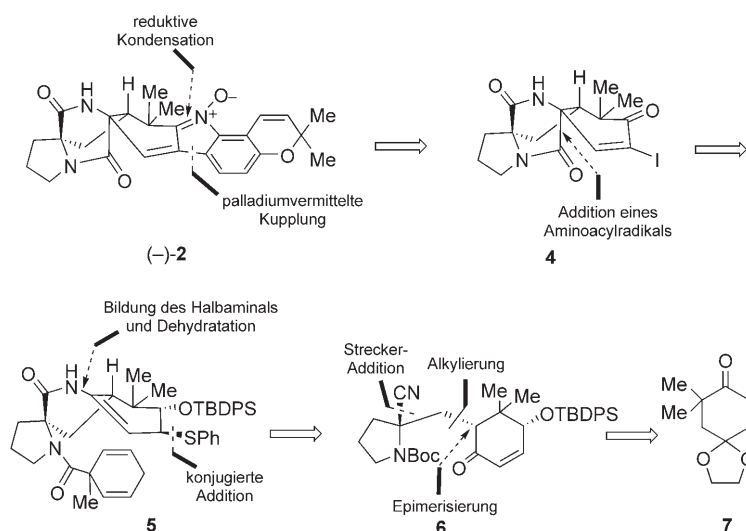
Synthese von (–)-Avrainvillamid nach Myers und Herzon

In Vorarbeiten hatten Myers und Herzon eine Reaktionsfolge zum Aufbau des 3-Alkylden-3*H*-indol-1-oxid-Grundgerüsts von **2** entwickelt und nachgewiesen, dass diese Kernstruktur als Michael-Acceptor agieren kann.^[5] Die retrosynthetische Analyse ist in Schema 2 dargestellt, wobei folgende Merkmale hervorzuheben sind: 1) die Vereinfachung von **2** durch Abspaltung des Dihydropyrano[2,3-*g*]indol-1-oxid-Teils; 2) die Addition eines Aminoacylradikals an ein γ -Phenylthiyl-substituiertes Enamin zum Aufbau des Diketopiperazinringes; 3) eine Strecker-Reaktion mit Addition von Cyanid an ein *N*-Boc-geschütztes Enamin; 4) der Einsatz eines Corey-Bakshi-Shibata(CBS)-Katalysators zur Einführung des ersten stereogenen Zentrums und damit zur Festlegung der Gesamtkonfiguration des Endprodukts.

Ausgangspunkt der Totalsynthese (Schema 3) war die enantioselektive Synthese des geschützten Allylalkohols

[*] Dr. C. Escolano
Laboratorio de Química Orgánica
Facultad de Farmacia
Universidad de Barcelona
Av. Joan XXIII s/n
08028 Barcelona (Spanien)
Fax: (+34) 93-402-4539
E-mail: cescolano@ub.edu

[**] Ich danke Prof. Joan Bosch und Dr. Santiago Vázquez für wertvolle Hinweise und hilfreiche Diskussionen.



Schema 2. Retrosynthese von (–)-Avrainvillamid nach Myers und Herzon. Boc = *tert*-Butyloxy-carbonyl.

8 durch enantioselektive Reduktion des entsprechenden α,β -ungesättigten Ketons mit dem (*S*)-CBS-Katalysator. Der Katalysator wurde zufällig in dieser Konfiguration gewählt, da die absolute Konfiguration des Endproduktes noch unbekannt war. Die Seitenkette wurde durch eine Alkylierung eingeführt, die anschließende Epimerisierung führte dann zur relativen 1,3-*cis*-Konfiguration. Bemerkenswerte Schritte bei dieser Reaktionsfolge sind die Strecker-Addi-

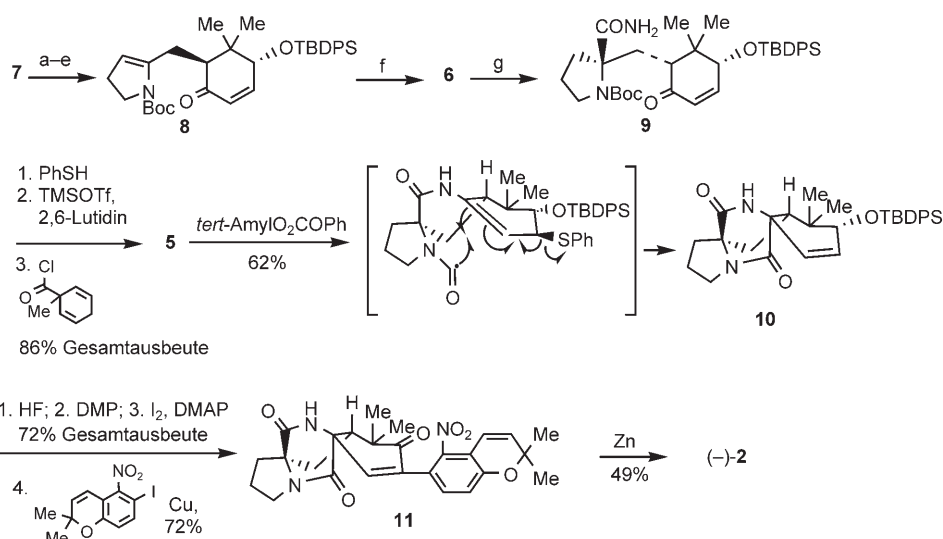
tion einer Cyangruppe an ein *N*-Boc-Enamin in Gegenwart von Hexafluor-isopropylalkohol und die Hydrolyse des als Hauptprodukt entstehenden *N*-Boc-geschützten Nitrils 6 (Diastereomerenverhältnis 4:1) zum Amid 9 mit einem homogenen Platinkatalysator unter fast neutralen Bedingungen.^[6] Die konjugierte Addition von Thiophenol unter Bildung eines cyclischen Halbaminals, Dehydrierung, Abspaltung der *N*-Boc-Schutzgruppe und Acylierung des Pyr-

rolidinrings mit 1-Methyl-2,5-cyclohexadien-1-carbonylchlorid führten zum Zwischenprodukt 5, der Vorstufe zum Aufbau des Diketopiperazinrings durch Radikalreaktion. In diesem Schritt wurde eine kürzlich von Walton und Mitarbeitern zur Bildung von Aminoacylradikalen entwickelte Zinn-freie Methode eingesetzt.^[7]

Ausgehend vom tetracyclischen Intermediat 10 waren die abschließenden Schritte der Synthese relativ unkompliziert. Nach der Überführung von 10 in ein α -Iodaren in drei Stufen wurde durch Ullmann-Kupplung der Benzopyran-Teil eingeführt und das *O*-Nitroarylketon 11 erhalten, das schließlich durch reduktive Kondensation mit aktiviertem Zink in das heptacyclische Nitron (–)-2 überführt wurde.^[8] Die synthetisierte Verbindung erwies sich als linksdrehend ($[\alpha]_D = -35.1$, CHCl_3 , 25°C), während für eine natürliche Probe ein rechtsdrehender Wert ($[\alpha]_D = +10.6$, $c = 0.17$, CHCl_3) gefunden wurde.^[3a]

Synthese von (–)-Avrainvillamid nach Baran et al.

Die Methode von Baran und Mitarbeitern beruht darauf, dass Stephacidin A (3), ein reduziertes Monomer, das



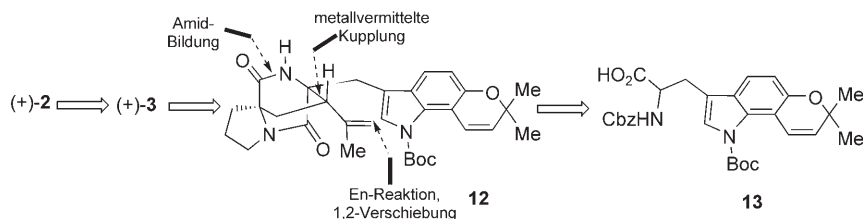
Schema 3. a) LiHMDS, TMSCl, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$; b) $\text{BH}_3\text{-DMS}$, (*S*)-CBS-Katalysator; c) TBDSOTf, 2,6-Lutidin; d) 1 *N* H_2SO_4 ; e) KHMDS, *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-isopropylsulfonatmethyl-4,5-dihydropyrrol, 64% (5 Stufen); f) TMSCN, HFIPA, KHMDS, Pivalinsäure, 65%; g) $[\text{PtH}(\text{PMe}_2\text{OH})_2(\text{PMe}_2\text{O})_2\text{H}]$, 75% (2 Stufen). HMDS = Hexamethyldisilazid, TMS = Trimethylsilyl, DMS = Dimethylsulfid, CBS steht für Corey-Bakshi-Shibata (der Katalysator ist (*S*)-1-Methyl-3,3-diphenylhexahydropyrrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol), TBDSOTf = *tert*-Butyldiphenylsilyltrifluormethylsulfonat, HFIPA = 1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-propanol, DMP = 1,1,1-Triacetoxyl-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3 (1*H*)-on, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin.

mit Stephacidin B (**1**) biogenetisch verwandt ist, zu Avrainvillamid (**2**) oxidiert werden kann. Die retrosynthetische Analyse (Schema 4) unterscheidet sich

Katalysator oder Prolin), das in den ersten Reaktionsstufen zum Einsatz kommt.

Schritt gebildet, wodurch eine intramolekulare Cyclisierung und die Bildung eines γ -Lactams vermieden wurden. Im nächsten Schritt folgte die metallvermittelte oxidative Enolat-Kupplung unter stereokontrollierter Bildung des Bicyclo[2.2.2]diazaoctan-Systems. Diese Reaktion wurde bisher nur selten in der Synthese eingesetzt und noch niemals zur Herstellung solch anspruchsvoller Naturstoffe.

Durch anschließende Reaktion mit einem Grignard-Reagens wurden alle noch fehlenden Kohlenstoffatome von Stephacidin A (**3**) eingeführt. Die Boc-Schutzgruppe wurde durch Erhitzen des Intermediats **12** abgespalten, und eine thermische Indol-Anellierung führte zu (+)-**3** ($[\alpha]_D = +68.5$, $c = 0.35$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1; natürliche Probe (+)-**3**: $[\alpha]_D = +61.5$, $c = 0.26$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1). Diese Umwandlung kann mechanistisch als eine En-Reaktion beschrieben werden, an die sich eine 1,2-Verschiebung im spirocyclischen Intermediat anschließt. Im weiteren Verlauf wurde die Wolframatmethode nach Sommei herangezogen, die 2,3-Dihydroindole in 1-Hydroxyindole überführt.^[10] Auf diese Weise lieferte die Reduktion des Indolrings das Indolin **18**, das überraschenderweise chemoselektiv oxidiert werden konnte und in einem einzigen Schritt direkt zum ungesättigten Nitron

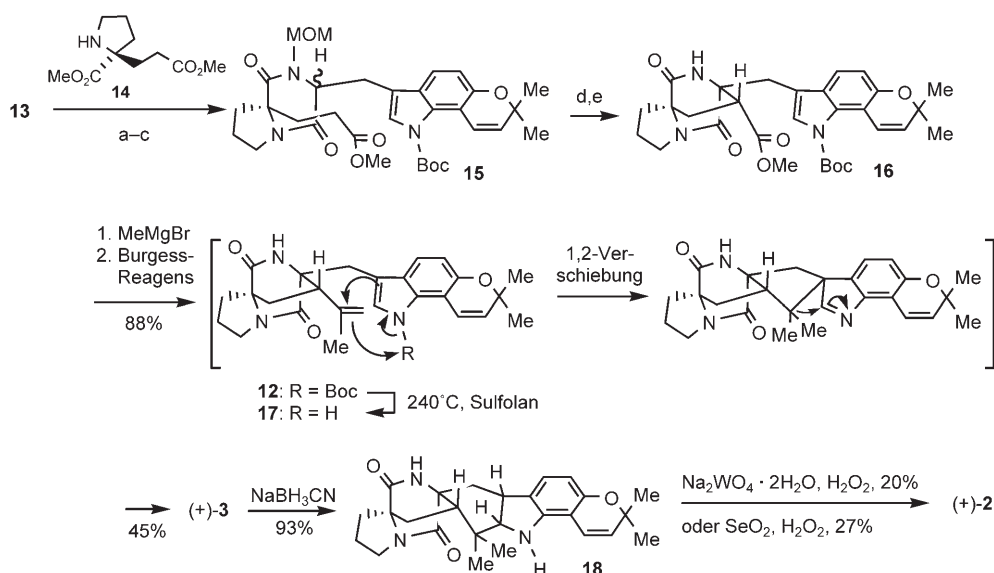


Schema 4. Retrosynthese von (+)-Avrainvillamid nach Baran et al. Cbz = Carbobenzyloxy.

von der von Myers vor allem in folgenden Punkten: 1) Der Indolkern liegt bereits in der Ausgangsverbindung vor; 2) eines der stereogenen Zentren ist in einer der Ausgangsverbindungen bereits festgelegt, während die beiden anderen Stereozentren von **2** durch eine stereo-kontrollierte intramolekulare metallvermittelte oxidative Enolat-Kupplung gebildet werden; 3) der abschließende Schritt, der zum ungesättigten Nitron führt, ist eine Oxidation anstelle einer Reduktion.

Beiden Strategien ist gemein, dass die Konfiguration der Endprodukte durch die absolute Konfiguration eines chiralen Reagens bestimmt wird (CBS-

In einer früheren Studie hatten die Autoren (–)-Stephacidin A ausgehend von einem (*S*)-Prolin-Derivat synthetisiert.^[9] Da die inzwischen vorliegende natürliche Probe sich als rechtsdrehend erwies, wurde geschlossen, dass es sich bei der synthetischen Verbindung um das nichtnatürliche Enantiomer handelt. Somit sollte der Einsatz von (*R*)-Prolin zur Synthese des natürlichen (+)-Stephacidin A führen. Die Synthese beginnt mit der Peptidkupplung des (*R*)-Prolindiesterderivats **14** an das racemische Tryptophanderivat **13** (Schema 5). Die Cbz-Gruppe wurde chemoselektiv abgespalten und der Diketopiperazinring in einem einzigen

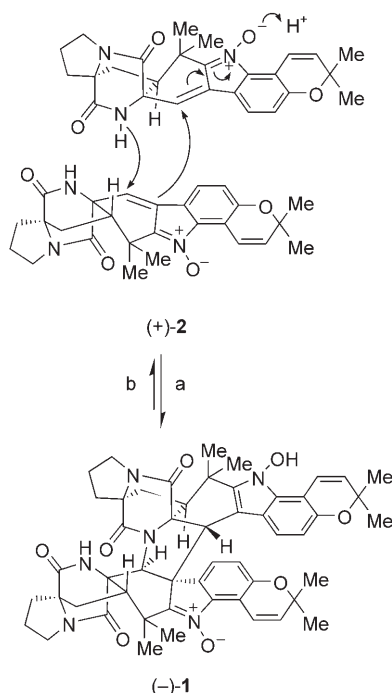


Schema 5. a) (*R*)-Methyl-2-[(2-(methoxycarbonyl)ethyl)pyrrolidin-2-carboxylat, HATU, $i\text{Pr}_2\text{EtN}$, DMF; b) $[\text{Pd}(\text{dba})_3] \cdot \text{CHCl}_3$, Et_3SiH , Et_3N , CH_2Cl_2 , dann DMF/MeOH; c) NaHMDS, MOMCl, 62% (3 Stufen); d) LDA, $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$; e) *B*-Bromcatecholboran, 48% (2 Stufen). HATU = *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat, DMF = *N,N*-Dimethylformamid, dba = Dibenzylidenacetone, MOM = Methoxymethyl, LDA = Lithiumdiisopropylamid, acac = Acetylacetonat, Burgess-Reagents = $\text{MeO}_2\text{CN}^-\text{SO}_2\text{N}^+\text{Et}_3$.

im (+)-Avrainvillamid (**2**) führte ($[\alpha]_D = +11$, $c = 0.1$, CHCl_3).

Biomimetische Dimerisierung

Die Dimerisierung zum Endprodukt **1** gelingt durch präparative Dünnschichtchromatographie (SiO_2 , EtOAc), Umsetzung mit $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_3\text{CN}$ oder durch einfache Verdampfung von DMSO aus einer Lösung von **2** (Schema 6; natürliche Probe von Bristol-



Schema 6. Vorgeschlagener Mechanismus der Dimerisierung von (+)-**2** zu (-)-**1**: a) präparative Dünnschichtchromatographie oder NEt_3 (Überschuss), CH_3CN , 25°C , 1 h oder Verdampfen von DMSO/Lösungsmittel; b) Chromatographie. DMSO = Dimethylsulfoxid.

Myers Squibb: $[\alpha]_D = -21.1$, $c = 0.19$, CDCl_3 ; synthetische Probe von Myers und Herzon: $[\alpha]_D = +91$, $c = 0.25$, CH_3CN ; synthetische Probe von Baran et al.: $[\alpha]_D = -33$, $c = 0.1$, CDCl_3). Der Mechanismus lässt sich wahrscheinlich als eine 1,5-Michael-Addition beschreiben und führt zur stereokontrollierten Bildung eines neuen Pyrrolidinrings. Die Retrodimerisierung zu **2** erfolgt spontan bei Zugabe von Molekularsieb

zu einer Lösung von **1** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{CD}_3\text{CN}$ oder während der Chromatographie von **1**. Tatsächlich hatten bereits Myers und Herzon^[5] reversible Additionen beobachtet, wenn Sauerstoff- oder Schwefel-Nucleophile mit α,β -ungesättigten Nitronen reagierten, die mit **2** strukturverwandt sind.^[11]

Aufgrund des Gleichgewichts zwischen **1** und **2** unter milden Reaktionsbedingungen stellte sich die Frage, welche der Verbindungen tatsächlich für die biologische Aktivität verantwortlich ist. Myers und Herzon^[4a] vermuten, dass die für Stephacidin B beobachtete Aktivität vom Avrainvillamid (**2**) ausgeht, das in vivo aus **1** gebildet wird. Darüber hinaus wird aber auch die Möglichkeit in Betracht gezogen, dass Stephacidin B ein Artefakt bei der Isolierung von **2** sein könnte. Dementsprechend beobachteten Baran et al., dass eine Lösung einer natürlichen Probe von Stephacidin A in DMSO 20% Stephacidin B enthielt, eine natürliche feste Probe hingegen stabil war.^[4b] Wie in vorliegendem Fall ist es generell oft schwierig anzugeben, ob die ursprüngliche Struktur einer Verbindung beim Extrahieren aus der natürlichen Quelle oder während der biologischen Testung durch Chemikalien und Lösungsmittel verändert wurde.^[12]

Mit den hier erläuterten Studien wurde nicht nur eine außerordentlich schwierige Totalsynthese abgeschlossen, sondern auch der Weg für eine Reihe medizinisch interessanter Stephacidinanaloga geebnet. Darüber hinaus haben beide Synthesewege die Auswahl an Verfahren in der organischen Chemie, insbesondere auf dem Gebiet der relativ wenig erforschten Chemie der 1-Hydroxyindole, beträchtlich erweitert.

Online veröffentlicht am 27. Oktober 2005

- [1] a) J. Qian-Cutrone, S. Huang, Y. Z. Shu, D. Vyas, C. Fairchild, A. Menendez, K. Krampitz, R. Dalterio, S. E. Klohr, Q. Gao, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14556–14557; b) J. Qian-Cutrone, K. D. Krampitz, Y. Z. Shu, L. P. Chang, S. E. Lowe, US-Patent 6291 461, **2001**.
- [2] F. von Nussbaum, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3176–3179; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3068–3071.

- [3] Avrainvillamid = CJ-17,655. a) W. Fenical, P. R. Jensen, X. C. Cheng, US-Patent 6066635, **2000**; b) Y. Sugie, H. Hirai, T. Inagaki, M. Ishiguro, Y.-J. Kim, Y. Kojima, T. Sakakibara, S. Sakemi, A. Sugiura, Y. Suzuki, L. Brennan, J. Duignan, L. H. Huang, J. Sutcliffe, N. Kojima, *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 911–916.
- [4] a) S. B. Herzon, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5342–5344; b) P. S. Baran, C. A. Guerrero, B. D. Hafensteiner, N. B. Ambhaikar, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3960–3963; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3892–3895.
- [5] A. G. Myers, S. B. Herzon, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12080–12081.
- [6] T. Ghaffar, A. W. Parkins, *J. Mol. Catal. A* **2000**, *160*, 249–261.
- [7] a) L. V. Jackson, J. C. Walton, *Chem. Commun.* **2000**, 2327–2328; b) A. F. Bella, L. V. Jackson, J. C. Walton, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 421–428.
- [8] Die Ausbeuten der reduktiven Kondensation von Nitroderivaten mit Ketonen zu N-Hydroxyindolen sind im Allgemeinen niedrig; siehe: K. C. Nicolaou, S. H. Lee, A. A. Estrada, M. Zak, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3802–3806; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3736–3740.
- [9] P. S. Baran, C. A. Guerrero, N. B. Ambhaikar, B. D. Hafensteiner, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 612–615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 606–609.
- [10] M. Somei, *Adv. Heterocycl. Chem.* **2002**, *82*, 101–155.
- [11] Nicolaou et al.^[8] berichteten kürzlich, dass die 1,5-Addition von Alkoholen, Thiolen, Aminen und Phenolen an α,β -ungesättigte Nitronen, die sich von einfachen aromatischen Vorstufen ableiten, zu stabilen Produkten führt.
- [12] a) F. Bracher, W. J. Eisenreich, J. Mühlbacher, M. Dreyer, G. Bringmann, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8602–8608. Die Autoren folgerten, dass die dimeren Saludimerine A und B Artefakte sind, die sich während des Isolierungsprozesses bilden. b) Ein neueres Beispiel für die gegenseitige Umwandlung von Monomer und Dimer des Panepophenanthrins: X. Lei, R. P. Jonson, J. A. Porco, Jr., *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4043–4047; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3913–3917. c) Someis „1-Hydroxyindol-Hypothesen“^[10] lassen vermuten, dass diese reaktiven Verbindungen häufiger in der Natur auftreten, jedoch während ihrer Extraktion aus natürlichen Quellen umgewandelt und in ihrer Struktur verändert werden.