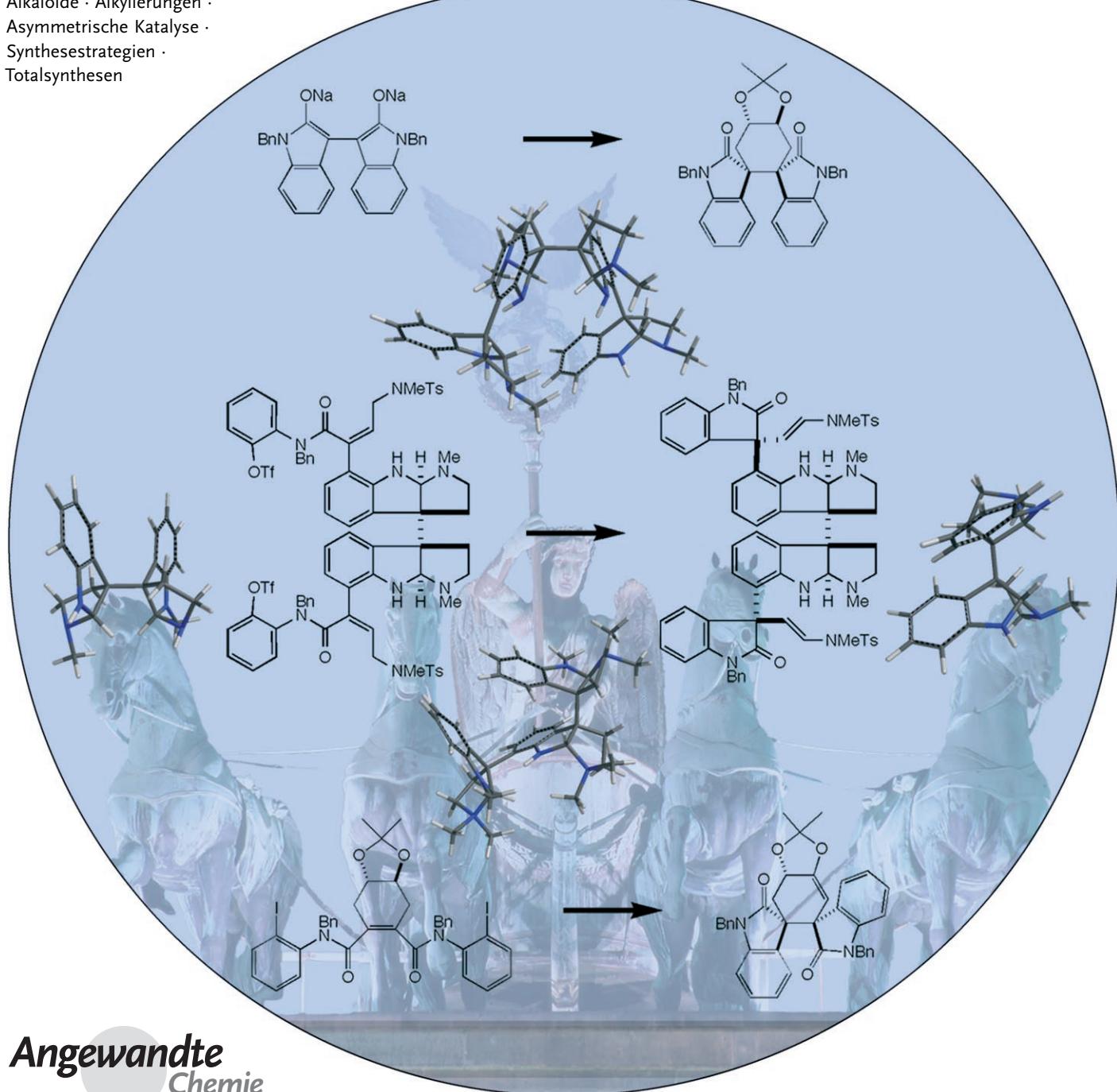


Totalsynthese komplexer Cyclotryptaminalkaloide: stereokontrollierter Aufbau quartärer Kohlenstoff- stereozentren

Alan Steven und Larry E. Overman*

Stichwörter:

Alkaloide · Alkylierungen ·
Asymmetrische Katalyse ·
Synthesestrategien ·
Totalsynthesen



Die Cyclotryptamine sind eine Familie von Alkaloiden mit sehr unterschiedlichen biologischen Aktivitäten. Die komplexeren Mitglieder dieser Naturstoffklasse sind durch benachbarte quartäre Kohlenstoffzentren charakterisiert und wegen der schwierig aufzubauenden, oligomeren Polyindolinstruktur schwer zugänglich. In den letzten Jahren konnten wir eine Reihe von Methoden entwickeln, die einen einfachen Zugang zu Polyindolinen ermöglichen; einige dieser Methoden nutzen Palladiumkatalysatoren zum Aufbau von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen mit beeindruckenden Regio- und Stereoselektivitäten. In diesem Aufsatz schildern wir die Entwicklung eines Repertoires an Synthesemethoden und deren Anwendung in den Totalsynthesen einiger strukturell komplexer Cyclotryptamine. Insbesondere zeigen wir auf, wie es gelingen kann, mithilfe asymmetrischer Katalysen komplexe, hochfunktionalisierte Moleküle aufzubauen.

1. Einleitung

Die Leistungsfähigkeit und Grenzen verfügbarer Synthesemethoden treten rasch zum Vorschein, wenn es um die Synthese von Naturstoffderivaten mit neuartigen Strukturen geht. Vor etwas mehr als zehn Jahren machten wir diese Erfahrung, als wir Überlegungen darüber anstellten, wie einige komplexere Mitglieder der Cyclotryptaminalkaloide synthetisiert werden könnten (Abbildung 1). Auf den ersten Blick scheint das Problem einfach, da die Moleküle aus nur einer Struktureinheit, dem 1,2,3,3a,8,8a-Hexahydropyrrol[2,3-*b*]indol (**1**, Abbildung 2), aufgebaut sind.^[1] Allerdings stellt die dreidimensionale Anordnung der tricyclischen Bausteine und ihre Verknüpfung über die benzylischen quartären Kohlenstoffzentren – zu Dimeren, Trimeren oder Oligomeren höherer Ordnung – höchste Ansprüche an eine stereokontrollierte Totalsynthese.

In diesem Aufsatz werden wir die faszinierende Naturstoff-Familie der Cyclotryptaminalkaloide vorstellen. Nach einem kurzen Überblick über ältere Synthesen einfacher Derivate diskutieren wir Methoden, die wir im Laufe der letzten Jahre zur Synthese komplexer Cyclotryptaminalkaloide und insbesondere zum stereokontrollierten Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren entwickelt haben.^[2] Schließlich werden wir einige konkrete Anwendungen dieser Methoden zur Synthese der in Abbildung 1 gezeigten Cyclotryptaminalkaloide beschreiben.

Der Grundbaustein der Cyclotryptaminalkaloide ist das cyclische Pyrrolidin[2,3-*b*]indolin **1**, das im Gleichgewicht gegenüber dem tautomeren 3-Aminoethylindol **2** vorherrscht, sofern der Substituent an 3a kein Wasserstoffatom ist (Abbildung 2). In den Naturstoffen liegt dieses Ringsystem ausschließlich in der *cis*-Konfiguration vor, der vermutliche Grund ist die höhere Ringspannung im *trans*-Isomer. In komplexeren Cyclotryptaminalkaloiden sind die einzelnen *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolineinheiten entweder über ihre benzylischen Kohlenstoffatome oder durch eine Verknüpfung

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	5585
2. Biosynthese der Cyclotryptaminalkaloide	5589
3. Stereokontrollierte Totalsynthesen	5589
4. Aufbau benachbarter quartärer Kohlenstoffstereozentren von 3a,3a'-Pyrrolidin[2,3-<i>b</i>]indolinen	5590
5. Unsymmetrische <i>cis</i>-Pyrrolidin[2,3-<i>b</i>]indoline durch katalytische asymmetrische intramolekulare Heck-Reaktionen	5596
6. Stereo- und enantiokontrollierte Totalsynthesen komplexer Polyindolinalkaloide	5599
7. Zusammenfassung und Ausblick	5601

zwischen dem benzylischen Kohlenstoffatom des einen Bausteins und dem aromatischen C7-*peri*-Kohlenstoffatom des zweiten Bausteins miteinander verbunden. In ersterem Fall resultiert ein 3a,3a'-Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolin (**3**), das entweder *meso*- oder *C*₂-Symmetrie aufweisen kann (Abbildung 2).

Weitere Quellen struktureller Diversität ergeben sich aus den stereogenen Eigenschaften der quartären Kohlenstoffzentren und dem Verknüpfungsmuster der Aminaleinheiten. Aus der hypothetischen Vorstufe, dem Tetraaminonaldehyd **4**, können fünf Konstitutionsisomere abgeleitet werden (Abbildung 3), die sich im Aufbau der Aminalgruppe unterscheiden. Vier dieser Bausteine wurden bereits in Naturstoffen gefunden; im vorliegenden Aufsatz konzentrieren wir uns auf die am häufigsten vorkommende 3a,3a'-Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolineinheit.

Cyclotryptaminalkaloide, die mehr als ein *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolinfragment enthalten, wurden aus einer Reihe von Pflanzen und Tieren isoliert (Abbildung 4).^[1] Die größte Vielfalt findet man bei höheren Pflanzen, insbesondere bei den Familien Rubiaceae, Celastraceae und Calycanthaceae.^[3]

[*] Prof. Dr. L. E. Overman
Department of Chemistry, 1102 Natural Sciences II
University of California, Irvine, CA 92697–2025 (USA)
Fax: (+1) 949-824-3866
E-Mail: leoverma@uci.edu

Dr. A. Steven
AstraZeneca Global Process R&D, Avlon Works
Severn Road, Hallen, Bristol, BS10 7ZE (Großbritannien)

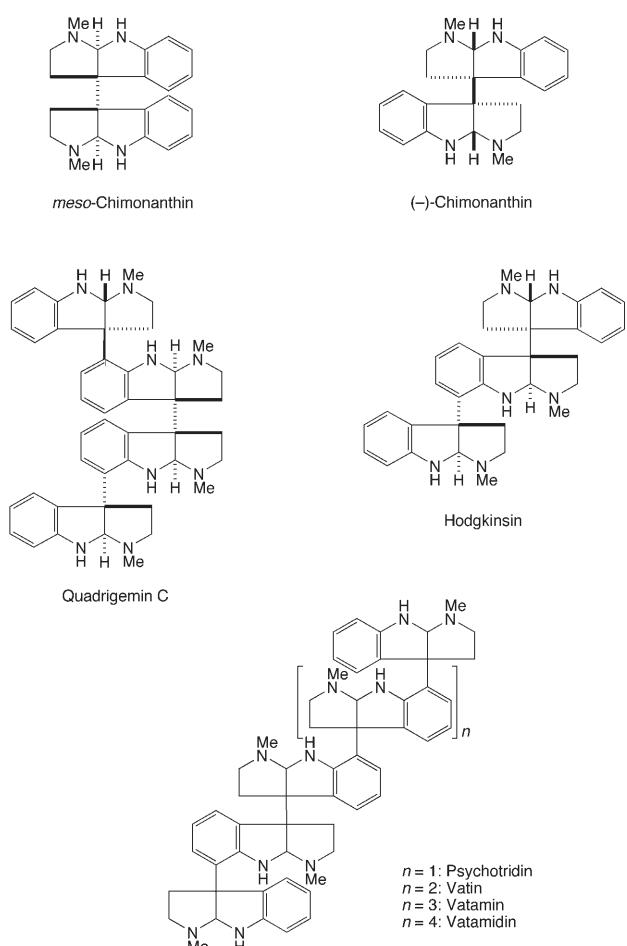


Abbildung 1. Beispiele dimerer und höherer Cyclotryptaminalkaloide.

Eine Reihe von Alkaloiden aus Pilzen der Gattungen *Aspergillus*, *Chaetomium*, *Corollospora*, *Gliocladium*, *Leptosphaeria* und *Verticillium* enthalten ebenfalls das dimere 3a,3a'-Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolin als Strukturbaustein.

Die Isolierung der isomeren Verbindung (+)-Calycanthin (**7**; Schema 1) – durch Eccles aus *Calycanthus glaucus* im Jahr 1888 – war der Ausgangspunkt für eine umfangreiche Erforschung der dimeren und höheren Cyclotryptaminalkaloide.^[4] Die Strukturaufklärung von (+)-Calycanthin (**7**) gelang erst in den 1960er Jahren und war bis dahin ein langwährendes Problem in der Alkaloidchemie.^[5] Eine entscheidende Be-



Alan Steven, geboren in Dundee (Großbritannien), studierte Chemie an der Universität von Strathclyde (1995–2000) und erwarb seinen B.Sc. unter der Anleitung von Prof. J. A. Murphy. Anschließend promoviert er bei Prof. I. Paterson in Cambridge (2000–2004) und absolvierte einen Postdoc-Aufenthalt bei Prof. L. E. Overman an der University of California in Irvine, bevor er 2006 nach England zurückkehrte und nun in der Forschung bei AstraZeneca tätig ist. Seine Forschungsinteressen betreffen die Synthese kleiner Moleküle mit biologischer Wirkung.

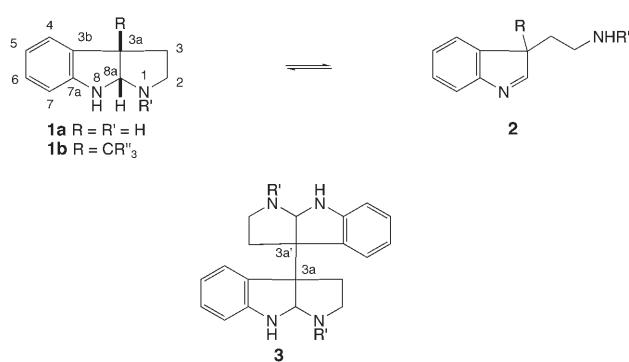


Abbildung 2. Grundstrukturen der Cyclotryptaminalkaloide: Pyrrolidin[2,3-*b*]indolin (**1**) und 3a,3a'-Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolin (**3**).

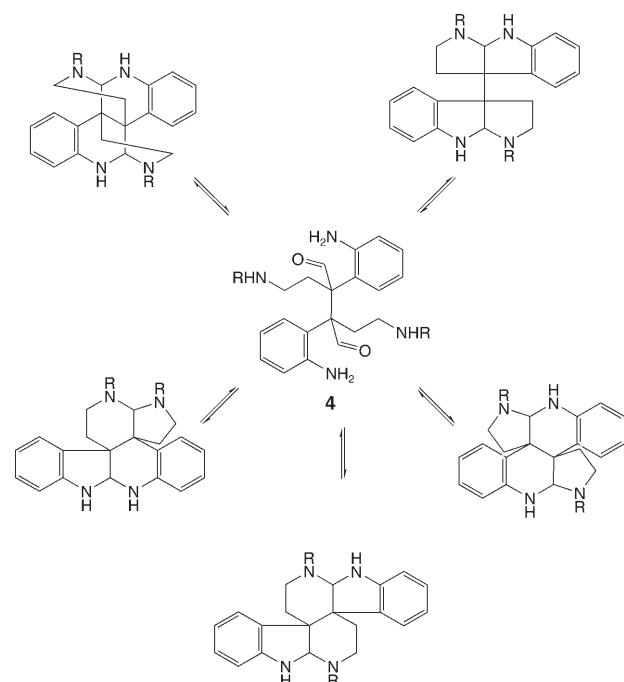


Abbildung 3. Isomere Bisaminale, gebildet durch formale Dehydratisierung der hypothetischen Vorstufe **4**.

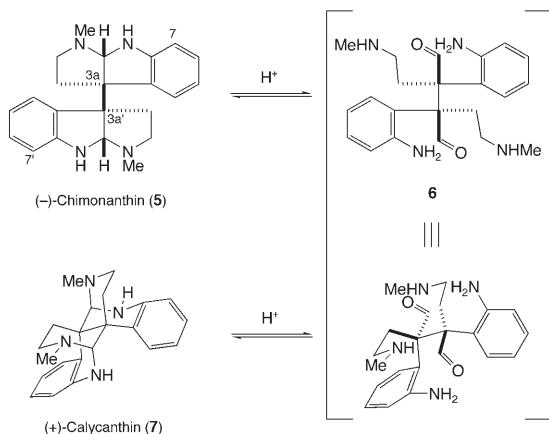
obachtung war, dass Calycanthin nicht zu einem Amid oxidiert werden konnte. Mit diesem Befund leitete Woodward 1960 die richtige Konstitution des Alkaloids ausgehend



Larry Overman, geboren in Chicago und aufgewachsen in Hammond (Indiana), erwarb seinen B.A. 1965 am Earlham College und promovierte 1969 bei Prof. Howard W. Whitlock, Jr. an der Universität von Wisconsin. Nach einem NIH-Postdoktorat bei Prof. Ronald Breslow an der Columbia University folgte er 1971 einem Ruf an die University of California in Irvine. Seine Forschungsinteressen gelten der Entwicklung neuer Reaktionen und Strategien in der organischen Synthese sowie der Totalsynthese von Naturstoffen.



Abbildung 4. Pflanzen und Tiere, aus denen Alkaloide mit oligomeren *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolinen isoliert wurden. Im Uhrzeigersinn von rechts oben: *Psychotria oleoides* (Photo Jean-Marie Veillon, Center IRD, New Caledonia), *Calycanthus floridus* (Bernard Loison, <http://www.mytho-fleurs.com/>), *Hodgkinsonia frutescens* (Christian Puff, Universität Wien), *Phyllobates terribilis* (Thomas Villegas, <http://www.pumilio.com>), *Chimonanthus fragrans* (Abbas Hoseinnejad).



Schema 1. Säurevermittelte Umwandlung von (*-*)-Chimonanthin (5) in (*+*)-Calycanthin (7).

von den in Abbildung 3 gezeigten Strukturmöglichkeiten ab (Calycanthin: links oben), denn eine Oxidation würde zu einer hoch gespannten Doppelbindung im Calycanthinmolekül führen.^[6] Diese klassische Ableitung der chemischen Struktur konnte kurze Zeit später durch eine Röntgenstrukturanalyse des Dihydrobromidderivats bestätigt werden.^[7] Ebenfalls nur wenige Jahre später folgte die Bestimmung der absoluten Konfiguration von (*+*)-Calycanthin (7) durch circulardichroitische Messungen.^[8]

Das Molekülgerüst des Calycanthins ist die thermodynamisch stabilste Didehydroform des Tetraminoaldehyds **6** (Schema 1). Infolgedessen wandelt sich das isomere 3a,3a'-verknüpfte Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolin (*-*)-Chimonanthin (5) unter sauren Bedingungen umgehend in (*+*)-Calycanthin um.^[9–11] Da diese Umlagerung sehr einfach eintritt, ist unklar, ob Calycanthin ein echter Naturstoff ist oder nur ein Isolierungsartefakt.

Die Struktur von (*-*)-Chimonanthin (**5**) wurde 1962 durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse des Dihydrobromid-Salzes aufgeklärt.^[12] Zuvor schon war es durch spektroskopische und chemische Analysen gelungen, die möglichen Strukturen auf das „richtige“ Molekül **5** und das in Abbildung 3 unten dargestellte Isomer, das ebenfalls zwei Indolragmente enthält, einzuschränken.^[13] Chimonanthine können in drei stereochemischen Varianten vorliegen – einem Paar von *C*₂-symmetrischen Enantiomeren und einem *meso*-Diastereomer –, die alle in der Natur vorkommen, vor allem in Pflanzenarten wie *Calycanthus*, *Chimonanthus*, *Palicourea* und *Psychotria*.^[10,13–17] (*+*)-Chimonanthin konnte außerdem aus der Haut des kolumbianischen Pfeilgiftfrosches, *Phyllobates terribilis*, isoliert werden.^[18] Calycanthidin (**8**)^[19] und Folicanthin (**9**)^[20] sind verwandte Bispyrrolidin[2,3-*b*]indoline, die sich durch schrittweise Methylierung der beiden Indolinstickstoffatome (N_a) des Chimonanthins ableiten (Abbildung 5).^[21]

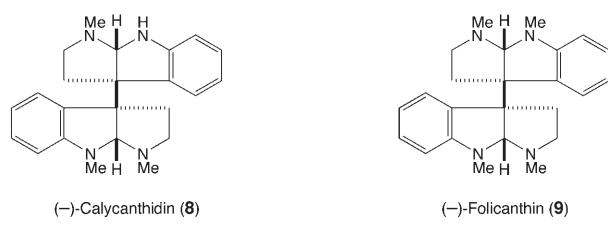


Abbildung 5. 3a,3a'-Bispyrrolidin[2,3-*b*]indoline mit methylierten Indolinstickstoffatomen (N_a).

Das dimere 3a,3a'-Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolin bildet die Kernstruktur größerer Cyclotryptaminalkaloide. Diese entstehen durch Anknüpfung weiterer *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]-indolineinheiten an *peri*-benzoiden Positionen, wodurch Diaryl-substituierte quartäre Kohlenstoffstereozentren gebildet werden (Abbildung 6). Hodgkinsin (**10**), ein antinozi-

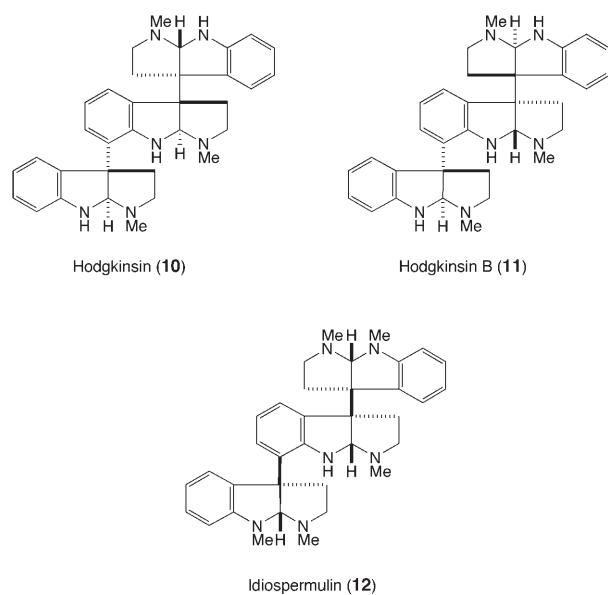
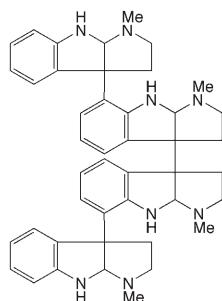


Abbildung 6. Strukturell charakterisierte Polyindolinalkaloide mit drei *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolineinheiten.

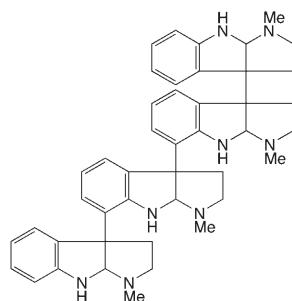
zeptiver Wirkstoff,^[22] der erstmals aus einer in Queensland heimischen Staude (*Hodgkinsonia frutescens*) isoliert wurde,^[23] war das erste Neunring-Derivat dieser Alkaloidgruppe, das vollständig charakterisiert wurde.^[24,25] In der Gattung *Psychotria* ist das Hodgkinsin weit verbreitet.^[15,17,26–28] Das diastereomere Hodgkinsin B (**11**),^[29] dessen exakte Struktur erst kürzlich aufgeklärt wurde,^[30] weist benachbarte quartäre Stereozentren entgegengesetzter Absolutkonfiguration auf (Abbildung 6). Hodgkinsin (**10**) und Hodgkinsin B (**11**) werden formal durch Verknüpfung einer *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolineinheit mit *R*-Konfiguration am C3a-Atom mit den enantiotopen *peri*-Positionen 7 bzw. 7' von *meso*-Chimonanthin aufgebaut.^[31]

Bei Cyclotryptaminalkaloiden höherer Ordnung sind im Allgemeinen die Pyrrolidinstickstoffatome (N_b) methyliert, die Indolinstickstoffatome (N_a) hingegen nicht. Eine Ausnahme ist Idiospermulin (**12**), ein cholinriger Antagonist, der aus dem ebenfalls in Queensland heimischen Baum *Idiospermum australiense* isoliert wurde (Abbildung 6)^[16] und der an zweien seiner drei N_a -Atome Methylgruppen trägt.

Die Quadrigemine sind eine Gruppe von mindestens acht Naturstoffen (Quadrigemin A–H), die aus vier Pyrrolidin[2,3-*b*]indolineinheiten aufgebaut sind. Es gibt zwei Familien von Konstitutionsisomeren, bezeichnet als [2+2] und [3+1] entsprechend dem Verhältnis der Bruchstücke, die bei der massenspektrometrischen Analyse durch Fragmentierung der schwachen σ -Bindung benachbarter quartärer Kohlenstoffzentren der Chimonanthin-Unterstrukturen gebildet werden.^[32] Die Quadrigemine A, C und E gehören zur [2+2]-, die Quadrigemine B, F, G und H zur [3+1]-Familie (Abbildung 7).



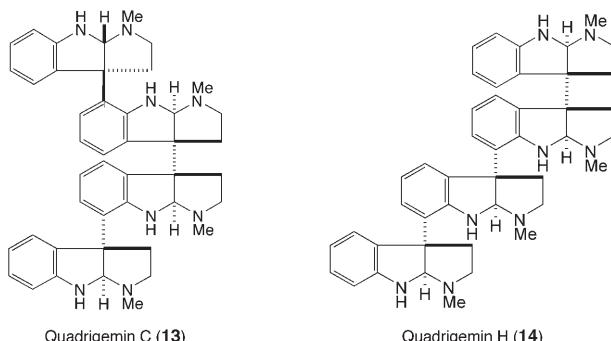
Grundstruktur der [2 + 2]-Quadrigemine



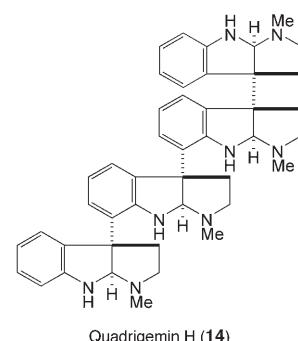
Grundstruktur der [3 + 1]-Quadrigemine

Abbildung 7. Zwei Familien von konstitutionsisomeren Quadrigeminen.

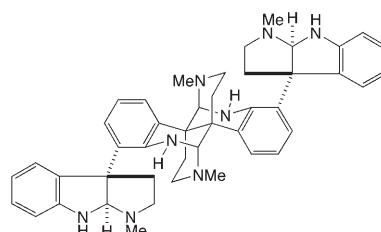
Die vollständige Zuordnung der relativen und absoluten Konfiguration gelang bisher nur für die Quadrigemine C (**13**), H (**14**) und D (Psycholein) (**15**) (Abbildung 8). Quadrigemin C und Psycholein wurden gemeinsam aus *Psychotria oleoides* isoliert,^[26,28,33,34] und es waren die ersten nichtpeptidischen Inhibitoren von Somatostatin, die beschrieben wurden.^[35] Quadrigemin C hat außerdem antibakterielle^[36] und analgetische^[17] Eigenschaften. Die anderen Quadrigemine wurden aus *Psychotria forsteriana*,^[37–39] *Calycodendron milnei*^[40] und *Hodgkinsonia frutescens*^[41] isoliert. Psycholein



Quadrigemin C (13)



Quadrigemin H (14)

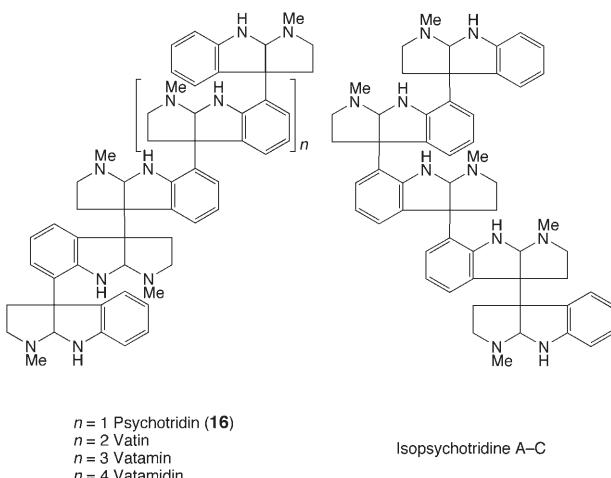


Psycholein (15)

Abbildung 8. Quadrigemin-Isomere mit erfolgreich zugeordneter relativ und absoluter Konfiguration.

ist ein drittes Konstitutionsisomer, das sich von den beiden anderen Arten deutlich unterscheidet. Die sechs zentralen Ringe des Psycholeins leiten sich nicht vom Chimonanthin, sondern vom Calycanthin ab. Psycholein entsteht bei der Behandlung von Quadrigemin C mit Säure, was die Möglichkeit aufwirft, dass es sich nur um ein Isolierungsartefakt handelt.

Die relativen und absoluten Konfigurationen der Alkalioide, die formal durch Anbinden weiterer Pyrrolidin[2,3-*b*]indoline an die Peripherie der Quadrigemin-Tetramere gebildet werden, sind allesamt unbekannt. Beispiele für solche Verbindungen sind das pentamere Psychotridin (**16**) und die Isopsychotridine A–C, die aus verschiedenen *Psychotria*-Arten isoliert wurden (Abbildung 9).^[28,37–39,42] Auch hier gibt



$n = 1$ Psycholeinsäure (**16**)
 $n = 2$ Vatin
 $n = 3$ Vatamin
 $n = 4$ Vatamidin

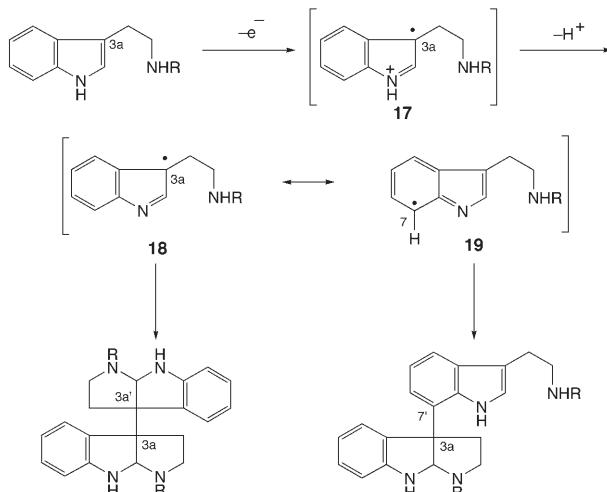
Isopsychotridine A–C

Abbildung 9. Cyclotryptaminalkaloide höherer Ordnung, die aus fünf bis acht Pyrrolidin[2,3-*b*]indolineinheiten aufgebaut sind.

das charakteristische Fragmentierungsmuster Aufschluss über die Verknüpfung der Chimonanthin-Unterstrukturen. Psychotridin und Isopsychotridin C sind wirksame Inhibitoren gegen Blutplättchenaggregation beim Menschen.^[38] Noch größere Alkaloide – Vatin, Vatamin und Vatamidin – wurden aus *Calycodendron milnei* isoliert.^[43] Die cytotoxische Wirkung von Extrakten aus *Psychotria forsteriana* gegen kultivierte Tumorzelllinien von Ratten wurde dem Gehalt an tetrameren und pentameren Pyrrolidin[2,3-*b*]indolinalkaloiden zugeschrieben.^[39,44,45]

2. Biosynthese der Cyclotryptaminalkaloide

Der Biosyntheseweg zu 3a,3a'-Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolinen, der schon in den 50er Jahren vorgeschlagen wurde, schließt die oxidative β,β' -Dimerisierung zweier Tryptamineinheiten ein.^[46] Die Rolle von Tryptophan und Tryptamin als Biosynthesevorstufen wurde durch Markierungsexperimente belegt. Nach Düngen von *Calycanthus floridus* mit (\pm)-[β -¹⁴C]-Tryptophan wurde ¹⁴C-markiertes Calycanthin und Follicanthin isoliert,^[47,48] und in den laubtragenden Austrieben von *Chimonanthus fragrans* werden (\pm)-[β -¹⁴C,2-³H]-Tryptophan und [β -¹⁴C,2-³H]-Tryptamin beide in Chimonanthin umgewandelt.^[49] Ausgangspunkt für einen möglichen Biosynthesemechanismus ist die Einelektronenoxidation von Tryptamin (Schema 2).^[50] Im zweiten Schritt könnte beispielsweise das Radikalkation **17** ein Proton abgeben und eines der Radikale **18** oder **19** bilden, die entweder über C3a oder C7 an ein zweites Tryptamin in C3a-Position binden können und so das typische Verknüpfungsmuster der Cyclotryptaminalkaloide aufbauen.



Schema 2. Postulierter Biosyntheseweg zu oligomeren Pyrrolidin[2,3-*b*]indolinen.

3. Stereokontrollierte Totalsynthesen

Nur wenigen Arbeitsgruppen ist es bisher gelungen, Cyclotryptaminalkaloide mit mehreren *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolin-Einheiten zu synthetisieren. Dies spiegelt die be-

achtlichen Herausforderungen wider, die in den Strukturen dieser Moleküle liegen.

Faktoren, die die Strukturaufklärung der Naturstoffe sowie auch möglicher Syntheseintermediate erschweren, sind das Auftreten mehrerer stabiler Konformationen am vicinalen quartären Kohlenstoffatom sowie das Vorliegen von σ -Bindungen zwischen quartären Kohlenstoffzentren und Arylgruppen. Bei Raumtemperatur sind die ¹H-NMR-Signale dieser Alkaloide breit und normalerweise nicht interpretierbar. In einigen Fällen lassen sich mehrere der vorliegenden Konformationsisomere bei höherer Temperatur koaleszieren; wegen der Labilität der C3a-C3a'- σ -Bindung kann aber zuvor schon Zersetzung auftreten. Wegen der vielen Konformatio-nen ist es außerdem schwierig, kristalline Proben für eine Röntgenstrukturanalyse zu erhalten. Generell sind zwar Methiodid-Derivate durch Alkylierung der Pyrrolidinstickstoffatome mit Methyliodid zugänglich, es konnten aber bislang nur die Trimethiodid-Derivate von Hodgkinsin und Idiospermulin (Abbildung 6) und das Tetramethiodidsalz von Quadrigemin H kristallisiert werden. Das Vorliegen mehrerer Konformere ist auch der Grund, weshalb Versuche zur Bestimmung von relativen und absoluten Konfigurationen durch circulardichroitische Messungen normalerweise scheitern. Es ist somit nicht weiter verwunderlich, dass eine vollständige Konfigurationszuordnung der komplexeren *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolinalkaloide noch aussteht.

Große Schwierigkeiten bereiten außerdem die extreme sterische Hinderung in der Umgebung der C3a-C3a'-Verknüpfung und die damit verbundene Labilität dieser Bindung. Dies äußert sich in einer verhältnismäßig großen Bindungs-länge, die z.B. im Trimethiodid-Derivat von Hodgkinsin 1.58 Å beträgt (Abbildung 10).

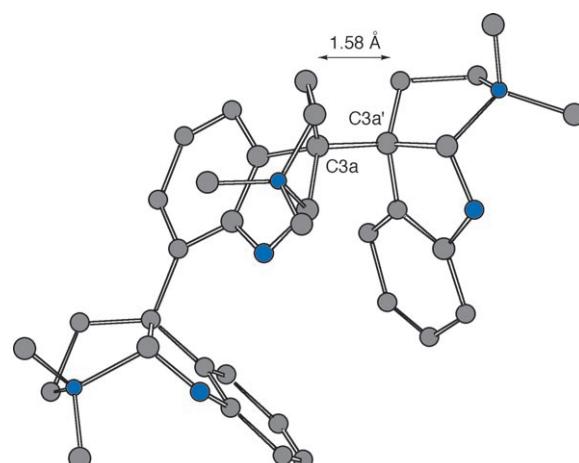


Abbildung 10. Struktur des Trimethiodid-Derivats von Hodgkinsin im Kristall (C schwarz, N blau).^[24]

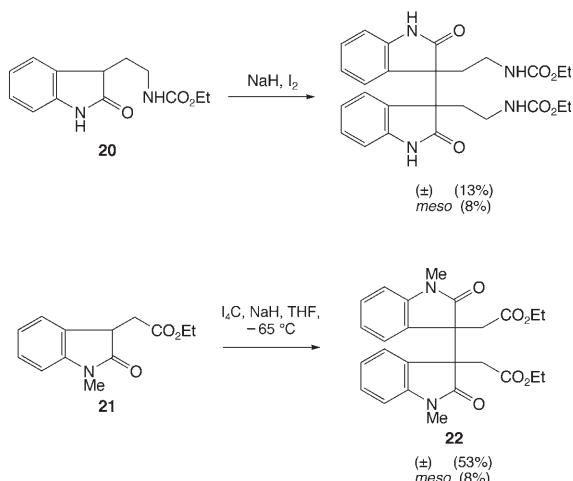
Zu Beginn unserer Arbeiten zur Synthese komplexer Cyclotryptaminalkaloide sahen wir die größte Herausforde-rung im Fehlen stereokontrollierender Methoden zum Aufbau der sterisch anspruchsvollen quartären Stereozen-tren, die sich in unmittelbarer Nachbarschaft zueinander be-finden.^[2,51] Darüber hinaus war die Frage offen, in welcher

Weise die Konfiguration eines vorliegenden *cis*-Pyrrolidin-[2,3-*b*]indolins den Aufbau der stereogenen Kohlenstoffzentren weiterer *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolinfragmente beeinflusst.

4. Aufbau benachbarter quartärer Kohlenstoffstereozentren von 3a,3a'-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolinen

4.1. Ältere Methoden ohne Stereokontrolle

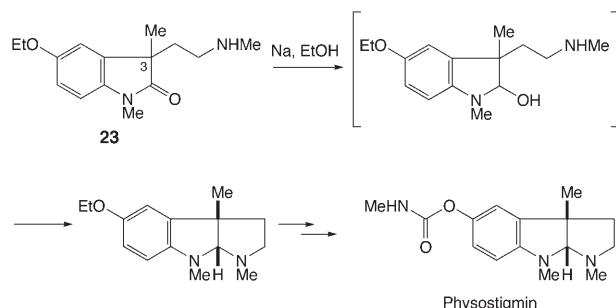
Ältere Synthesemethoden zum Aufbau von 3a,3a'-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolinen nutzten vor allem die oxidative Dimerisierung von Indol- oder Oxindolderivaten.^[52] Hendrickson und Mitarbeiter dimerisierten das Natriumsalz des Oxo-tryptamins **20** in Gegenwart von Iod und erhielten ein Gemisch aus stereoisomeren Dioxindolen, die nach ihrer Trennung zu racemischem und *meso*-Chimonanthin reduziert wurden (Schema 3).^[9] In einer verbesserten Variante dieses



Schema 3. Bildung der 3a,3a'- σ -Bindung ohne Stereokontrolle durch Oxindol-Dimerisierung.

Ansatzes wurde das Natriumenolat des Oxindols **21** durch Behandeln mit Tetraiodkohlenstoff zum 3,3'-Dioxindol **22** dimerisiert;^[53] das racemische C_2 -symmetrische Hauptprodukt wurde anschließend in (±)-Folicanthin (**9**) überführt. Die oxidative Kupplung von Oxindolen ist offenbar kein Teilschritt in der Biosynthese von Cyclotryptaminalkaloiden höherer Ordnung, da sowohl 2-Tritietyltryptophan als auch 2-Tritietyltryptamin ihre radioaktive Markierung während der Biosynthese von Chimonanthin behalten (siehe Abschnitt 2).

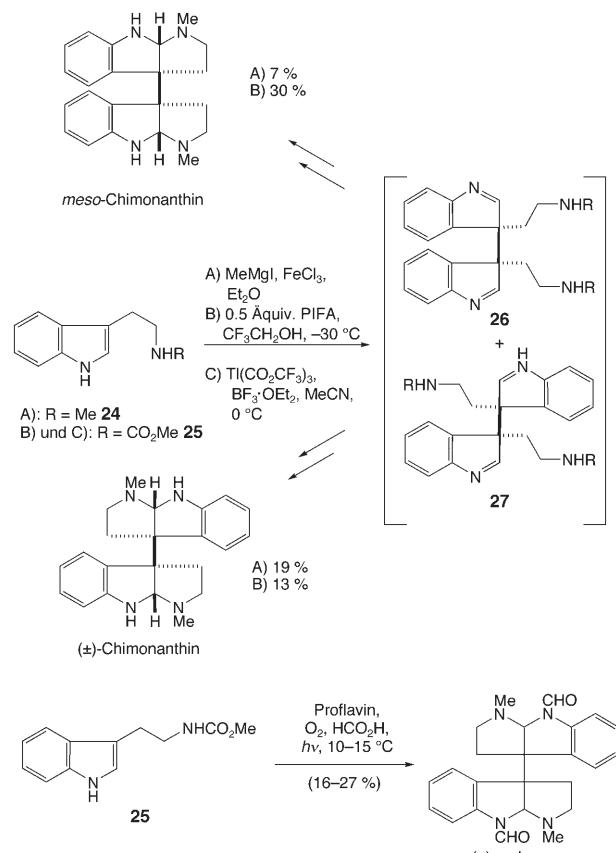
Die Verwendung von 3-(2-Aminoethyl)oxindolen als Vorstufen für *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]indoline geht auf die bahnbrechende Totalsynthese des Physostigmins durch Julian und Plikl zurück, die dieses Ringsystem durch Reduktion des 3,3-disubstituierten Oxindols **23** aufbauten (Schema 4).^[54] Das Vorliegen eines quartären Zentrums in C3-Position ist entscheidend, da es die Bildung des cyclischen Tryptamin-tautomers begünstigt; das acyclische Tautomer, N_a -Methyl-3-



Schema 4. Totalsynthese von Physostigmin nach Julian und Plikl.

(2-aminoethyl)oxindol, würde unter den Reaktionsbedingungen zum N_a -Methyltryptamin reduziert werden.^[55]

In einem biomimetischen Ansatz wurden substituierte Tryptamine mit einer Reihe von Oxidationsmitteln in vitro dimerisiert. Einen bahnbrechenden Beitrag lieferten Scott und Mitarbeiter, die das Magnesiumsalz des N_b -Methyltryptamins **24** in der Synthese von (±)-Chimonanthin einsetzen. Die Reaktion verläuft vermutlich über die radikalischen Kupplungsprodukte **26** und **27** (Weg A in Schema 5).^[56–58] In ähnlicher Weise wurde N_b -Carbomethoxytryptamin mithilfe von Phenyliod(III)-bis(trifluoracetat) (PIFA) (Weg B in Schema 5)^[59] oder Thallium(III)-tris(trifluoracetat) (Weg C in Schema 5)^[60] ohne Stereokontrolle dimerisiert. Die PIFA-Methode liefert *meso*-Chimonanthin

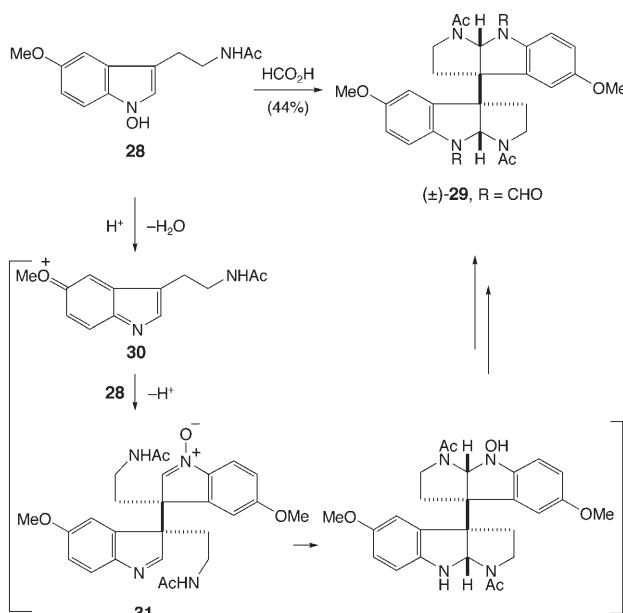


Schema 5. Tryptamin-Dimerisierung zur Synthese von Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolinen.

in 30% Ausbeute ausgehend von **25**. Wie wir gleich sehen werden, stehen inzwischen stereokontrollierte Synthesen von *meso*-Chimonanthin zur Verfügung; gleichwohl bietet diese kurze, nicht-stereokontrollierte Synthese ausgehend von *N_b*-Carbamethoxytryptamin den einfachsten Zugang zu diesem achiralen Stereoisomer.

Eine weitere Methode, die zur Synthese eines Chimonantherivats eingesetzt wurde, ist die Proflavin-initiierte Photooxidation und Kupplung von *N_b*-Carbamethoxytryptamin (**25**) in Ameisensäure als Lösungsmittel (Schema 5).^[61]

Einen etwas anderen Ansatz entwickelte die Arbeitsgruppe von Somei, die racemische *C₂*-symmetrische 5,5'-Dimethoxy-3a,3a'-Bispyrrolidin[2,3-*b*]indoline mit bemerkenswerter Ausbeute aus *N_a*-Hydroxymelatonin (**28**) aufbauten (Schema 6).^[62] Die Umsetzung von **28** in Ameisen-



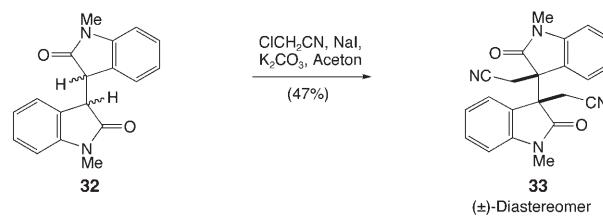
Schema 6. Synthese eines 3,3a'-Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolins ausgehend von einem *N_a*-Hydroxytryptamin.

säure lieferte das vierfach N-acylierte Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolin **29** in 44% Ausbeute. Es wird vermutet, dass die Reaktion über das Kation **30** verläuft, das intramolekular in C3-Position abgefangen wird und zum Iminonitron **31** führt. Unklar ist jedoch, warum kein entsprechendes *meso*-Produkt nachgewiesen werden konnte. Diese Umsetzung könnte auf Tryptaminderivate mit elektronenschiebenden Substituenten am aromatischen Ring beschränkt sein, da die verwandte Umwandlung von *N_b*-Acetyl-*N_a*-hydroxytryptamin nicht beschrieben wurde.

4.2. Stereo- und enantiokontrollierte Synthese durch Dialkylierung von 3,3'-Dioxindolen

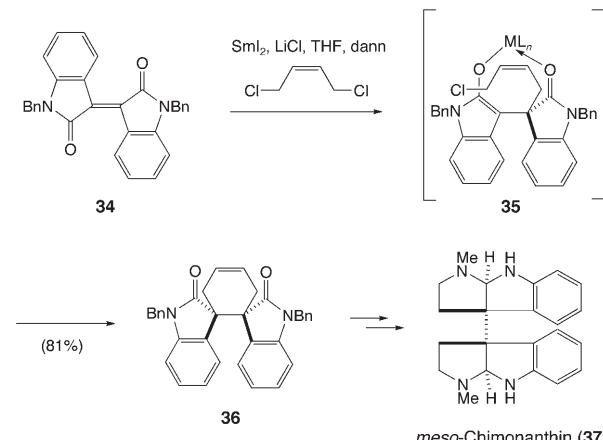
Unsere ersten Studien zur stereokontrollierten Synthese komplexer Cyclotryptamine knüpften an einer Variante der Julian-Route zur Synthese von Pyrrolidin[2,3-*b*]indolinen an,

die von der Arbeitsgruppe von Hino beschrieben wurde. Der Schlüsselschritt in der Synthese von (±)-Folicanthin nach Hino und Yamada^[63] war die Reaktion des 3,3'-Dioxindols **32**^[64] in Aceton mit K_2CO_3 , NaI und einem Überschuss Chloracetonitril, die das racemische *C₂*-symmetrische Produkt **33** in 47% Ausbeute lieferte (Schema 7).^[65]



Schema 7. Stereokontrollierte Dialkylierung von 3,3'-Dioxindol.

Nach unserem Plan konnte das Cyclohexen **36**, das durch eine ähnliche Dialkylierung mit einem Dielektrophil zugänglich sein sollte, ein Schlüsselintermediat in der stereokontrollierten Synthese von *meso*-Chimonanthin (**37**) sein (Schema 8). Tatsächlich gelang die Synthese von **36** durch



Schema 8. Bildung sterisch gehinderter quartärer Stereozentren durch reduktive Dialkylierung von 3,3'-Dioxindol mit einem Dielektrophil.

reduktive Dialkylierung von Isoindigo **34** mit *cis*-1,4-Dichlor-2-butene in Gegenwart von SmI_2 und $LiCl$ (Schema 8).^[66] Die Gegenwart sowohl der Lithium- als auch der Chloridionen scheint entscheidend für die effiziente Bildung des *meso*-Produkts **36** zu sein; ohne $LiCl$ oder bei Verwendung von KCl anstatt $LiCl$ werden nur geringe Ausbeuten erhalten. Man nimmt an, dass die Stereoselektion dieser Dialkylierung auf das chelatisierte Intermediat **35** zurückgeht.

Da die reduktive Dialkylierung mit SmI_2 nicht ohne Weiteres auf einen größeren Maßstab zu übertragen war, untersuchten wir eine ähnliche Reaktionssequenz, in der das dianionische Nucleophil durch Deprotonierung des Dihydroderivats von **34** gebildet wird. Allerdings war die so erzielte Dialkylierung der Lithium- oder Kaliumdienolate von einer konkurrierenden S_N2' -Alkylierung begleitet, sodass das

Cyclohexen **36** mit einem isomeren Vinylcyclobutyl verunreinigt war. Diese Beobachtung schuf die Voraussetzung für eine wichtige Entdeckung, die wir in der Folge machen sollten.^[67]

Der weitere Plan zur Synthese von *meso*-Chimonanthin (**37**) sah vor, die Doppelbindung im Cyclohexenring des pentacyclischen Dialkylierungsprodukts **36** zu spalten, um dann durch reduktive Aminierung die beiden letzten Pyrrolidinringe aufzubauen zu können.^[66] Ein vicinales Diol könnte denselben Zweck erfüllen, und die Idee war daher, die Doppelbindung im Dielektrophil durch eine solche Funktionalität zu ersetzen, um so die konkurrierende S_N2'-Alkylierung zu umgehen.

Eines der ersten Dielektrophile, das wir untersuchten, war das Ditriflat **39**, das leicht aus 2,3-Di-*O*-isopropyliden-dithreitol zugänglich war.^[68,69] Falls das Startmaterial, ein 3,3'-Dioxindol, symmetrisch substituiert ist (wie das Dibenzyl-derivat **38**), so kann die Reaktion im Prinzip drei diastereomere Produkte liefern: eines mit C₁-Symmetrie (**40**) und zwei mit C₂-Symmetrie (**41** und **42**) (Schema 9). Wir stellten rasch fest, dass die Art der gebildeten Diastereomere entscheidend vom Lösungsmittel und, zu einem geringeren Ausmaß, von den Gegenionen der Dienolate abhängt. Zum Beispiel wird in THF (dem ursprünglichen Lösungsmittel bei der Dialkylierung von *cis*-1,4-Dichlor-2-butene; Schema 8) das C₁-symmetrische Produkt **40**, in dem die Spirooxindolringe *cis* zueinander stehen, mit hoher Diastereoselektivität gebildet. Dieses Ergebnis ist konsistent mit einer chelatisierenden Anordnung im zweiten Schritt der Alkylierung, wie sie analog in Schema 8 vorgeschlagen wurde.^[70] In sieben weiteren Schritten konnte das Dialkylierungsprodukt **40** in *meso*-Chimonanthin umgewandelt und so die zweite stereokontrollierte Totalsynthese dieses Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolinalkaloids abgeschlossen werden.

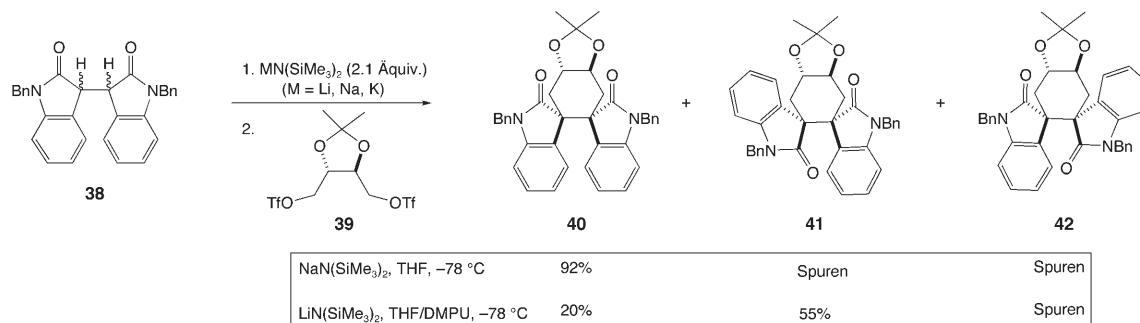
Gänzlich unerwartet war die Beobachtung, dass, bei fast allen untersuchten Bedingungen, eines der beiden möglichen C₂-symmetrischen Produkte **41** bevorzugt entsteht. Da beide Enantiomere des Ditriflats **39** leicht zugänglich sind, hatten wir Zugang zu beiden C₂-symmetrischen Enantiomeren von 3a,3a'-Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolin. Wir fanden schnell, dass die Bildung des C₁-symmetrischen Produkts **40** in Gegenwart von Additiven wie DMPU (*N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff) oder HMPA (Hexamethylphosphoramid), die vermutlich die Chelatisierung unterbinden, unterdrückt werden konnte. Zum Beispiel wurde nach Zugabe von 10% DMPU

überwiegend das C₂-symmetrische **41** erhalten (55% Ausbeute), das in wenigen Stufen zur ersten Totalsynthese von enantiomerenreinem (+)-Chimonanthin führte.^[67]

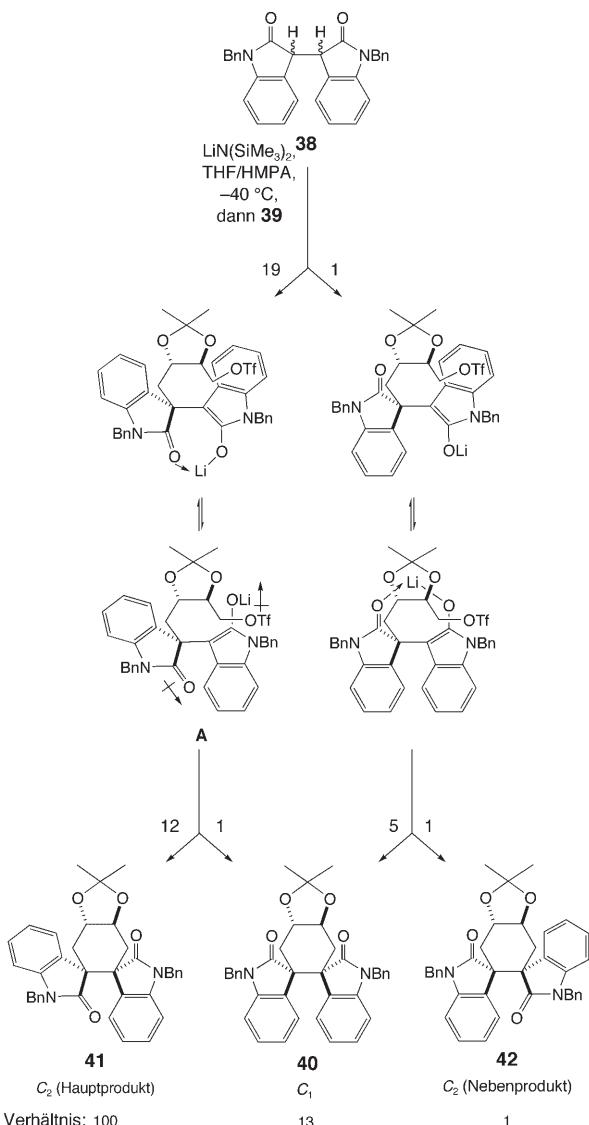
Die hervorragende Stereoselektivität, mit der in THF/DMPU eines der beiden möglichen C₂-symmetrischen Dialkylierungsprodukte entsteht, bedingt, dass die anfängliche Bildung des prochiralen Lithiumdienolats – aus **38** und dem chiralen Dielektrophil **39** – mit hoher Stereoselektivität verlaufen muss. Da hoch diastereoselektive Alkylierungen von chiralen sp³-Elektrrophilen und prochiralen Enolaten sehr selten sind, nahmen wir diese Dialkylierung genauer unter die Lupe.^[71] Durch In-situ-IR-Messungen konnten wir beweisen, dass das Dienolat und nicht das Monoenolat das Nucleophil im anfänglichen Alkylierungsschritt ist. Bei einem optimierten Verhältnis THF/HMPA von 7:3 wurden überwiegend die C₂-symmetrischen Produkte gebildet (C₂/C₁ 8:1), wobei wiederum eines der C₂-Isomere, **41**, das in 58% Ausbeute isoliert wurde,^[72,73] deutlich über das andere (**42**) überwog.^[74,75]

Die beobachtete Stereoselektivität von 100:1 zugunsten der C₂-symmetrischen Spezies **41**, die bei Verwendung von LHMDS als Base in THF/HMPA (7:3) beobachtet wird, geht letztlich auf die Diastereoselektivität der intermolekularen Alkylierung zu Beginn der Reaktion und die weitere Verzweigung der beiden monoalkylierten Intermediate zurück (Schema 10). Die anfängliche bimolekulare Alkylierung verläuft mit einer faciellen Selektivität von ungefähr 19:1.^[76] Das monoalkylierte Hauptintermediat bildet dann im zweiten Alkylierungsschritt das C₂-symmetrische Dialkylierungsprodukt **41** mit einer Selektivität von 12:1 gegenüber dem C₁-symmetrischen **40**. Das stark koordinierende HMPA bewirkt in diesem zweiten Alkylierungsschritt eine Aufspaltung des Chelatkomplexes, was dazu führt, dass das Hauptintermediat eine intramolekulare Alkylierung in der bevorzugten Konformation **A** eingeht, in der die C-O-Dipole in entgegengesetzte Richtungen zeigen. Das monoalkylierte Nebenintermediat (rechter Reaktionsweg in Schema 10) führt hingegen hauptsächlich zum C₁-symmetrischen Produkt **40**. Diese Selektivität wird darauf zurückgeführt, dass die zum Produkt **42** führende Übergangsstruktur energetisch ungünstiger ist, da die sperrigen Arylfragmente der Spirooxindolgruppe axial zueinander stehen. Die selektive Verzweigung des monoalkylierten Nebenintermediats erhöht auf diese Weise die C₂-Selektivität auf insgesamt 100:1.

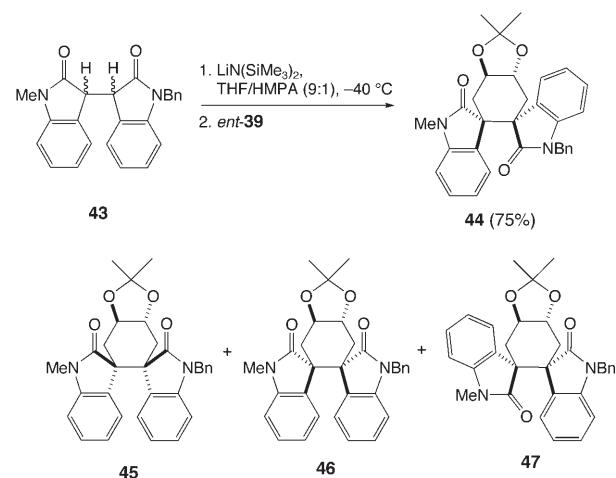
Man kennt eine Reihe von Cyclotryptaminalkaloiden mit 3a,3a'-Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolineinheiten, die unsymme-



Schema 9. Dialkylierung des 3,3'-Dioxindols **38** mit Ditriflat **39**.



trisch substituierte N_a -Atome aufweisen. Um die Möglichkeiten der diastereoselektiven Dialkylierung zum Aufbau benachbarter quartärer Kohlenstoffzentren weiter auszutesten, untersuchten wir die Dialkylierung von 3,3'-Dioxindolen mit unterschiedlich substituierten Stickstoffatomen. Die Dialkylierung des aus dem unsymmetrischen Dioxindol **43** und dem Ditriflat **ent-39** gebildeten Dienolats kann prinzipiell vier C_1 -symmetrische Dialkylierungsprodukte **44–47** ergeben (Schema 11).^[73] Nimmt man an, dass die anfängliche bimolekulare Alkylierung unabhängig vom Substituenten am Stickstoffatom mit hoher facialischer Selektivität jeweils von der gleichen Seite des Oxindolenolats erfolgt und dass die anschließende intramolekulare Alkylierung ohne Chelatbildung stattfindet, so müsste eines der beiden möglichen Produkte mit *trans*-orientierten Spirooxindoleinheiten überwiegen. Unter den in Schema 11 genannten Bedingungen führte die Reaktion des Lithiumdienolats von **43** mit dem Ditriflat **ent-39** tatsächlich zur diastereoselektiven Bildung des hexacycli-



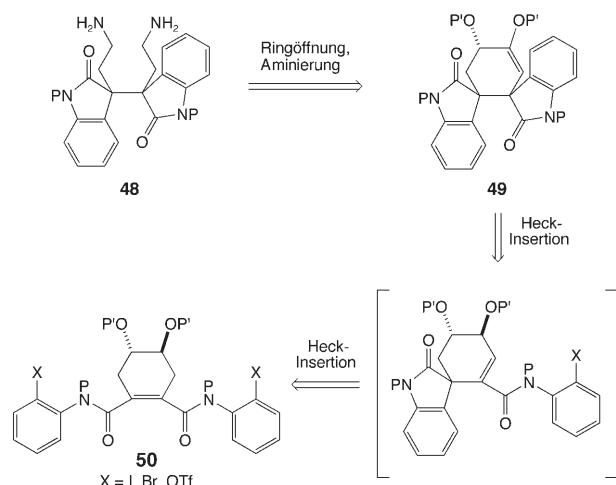
Schema 11. Diastereoselektive Dialkylierung des unsymmetrisch substituierten 3,3'-Dioxindols **43** mit Ditriflat **ent-39**.

schen *trans*-Dioxindols **44** in 75 % Ausbeute. Daneben entstanden kleinere Mengen der *cis*-Dispirooxindole **45** und **46**, während das *trans*-Spirooxindol **47** nur in Spuren nachgewiesen wurde.

4.3. Stereo- und enantiokontrollierte Synthese durch eine Heck-Cyclisierungskaskade

Noch vor der Entwicklung der im vorigen Abschnitt beschriebenen Dialkylierungsreaktionen hatten wir eine andere Methode zum stereo- und enantiokontrollierten Aufbau der 3a,3a'-Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolineinheiten eingeführt, die den Umstand nutzte, dass sich sterisch anspruchsvolle quartäre Kohlenstoffzentren durch intramolekulare Heck-Reaktionen verknüpfen lassen.^[77] Die Reaktion ist weniger praktikabel als die Dialkylierungssequenz, weist aber dennoch einige Aspekte auf, die eine kurze Diskussion verdienen.

Schema 12 beschreibt unseren Retrosyntheseansatz der zum Dioxindol **48** führenden Heck-Cyclisierungskaskade.

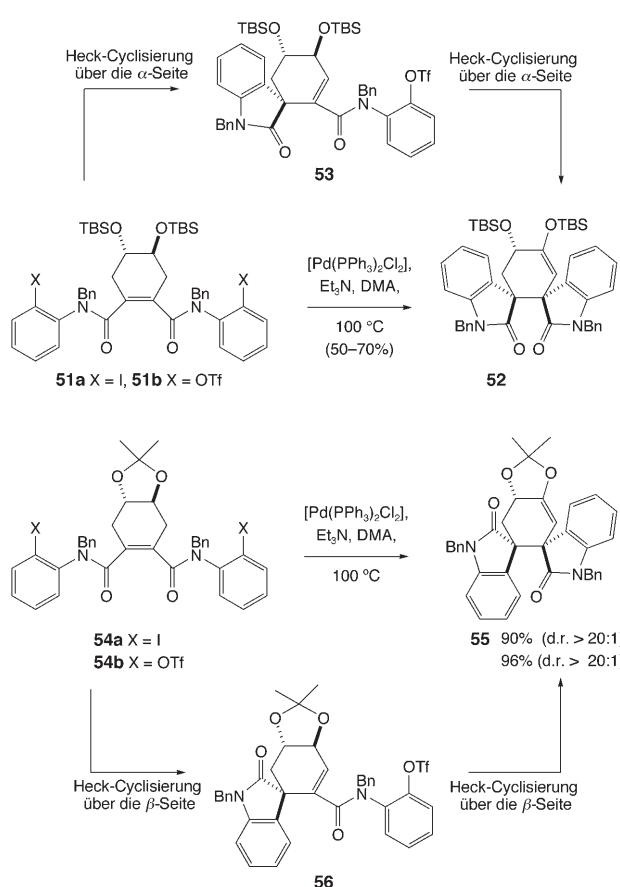


Schema 12. Retrosynthese mit der sequenziellen intramolekularen Heck-Reaktion zur Verknüpfung sterisch gehinderter quartärer Kohlenstoffstereozentren.

Unsere Überlegung war, den Dioxindolkern **48**, den man durch reduktive Cyclisierung in ein 3a,3a'-Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolin überführen könnte, aus der pentacyclischen Verbindung **49** herzustellen, die wiederum durch eine doppelte intramolekulare Heck-Reaktion des Cyclohexyldiamids **50** zu gänglich sein sollte.

Da diese Kaskade von Heck-Reaktionen prinzipiell zu vier unterschiedlichen pentacyclischen Diastereomeren führen kann, benötigten wir eine Methode zur Kontrolle der Stereoselektivität. Als ein mögliches Reagens kam ein geschütztes, von Tartrat abgeleitetes *trans*-Cyclohexandiol infrage. In Anbetracht der Tatsache, dass die Stelle der Carbopalladierung relativ weit entfernt ist, war zunächst unsicher, wie effizient der Chiralitätstransfer von der C-O-O-Bindung in **50** auf die entstehenden quartären Kohlenstoffstereozentren sein würde. Wir hofften, eine geeignete Diolschutzgruppe zu finden, die eine solche Selektivitätskontrolle herbeiführen könnte.

Erfreulicherweise fanden wir, dass die Cyclisierung der Disiloxysubstrate **51a,b** unter Verwendung von 10–20 Mol-% $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ und Et_3N in heißem *N,N*-Dimethylacetamid (DMA) mit moderater Stereoselektivität abläuft und das pentacyclische Dioxindol **52** mit einer *cis*-Verknüpfung zwischen den beiden Spirooxindolgruppen liefert (Schema 13, oben).^[78,79] Nach Wechsel der Schutzgruppe des *trans*-vici-



Schema 13. Heck-Cyclisierungskaskade mit Diastereoselektivitätskontrolle durch die Schutzgruppe des Cyclohexandiols. TBS = *tert*-Butylsilyl.

nalen Diols von einem Silylsubstituenten zu einem Acetonid konnte unter sonst identischen Reaktionsbedingungen eine andere Stereoselektivität der Heck-Kaskade beobachtet werden (Schema 13, unten). In letzterem Fall lieferten sowohl das Diiodid als auch das Ditriflat das pentacyclische Dioxindol **55** in nahezu quantitativer Ausbeute.^[80] Die *trans*-Anordnung der Spirooxindolsubstituenten setzt dieses Produkt in direkten Bezug zu einem der beiden Enantiomere von 3a,3a'-Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolinen.

Die Faktoren, die die Stereochemie dieser Umwandlung steuern, sind komplex und nur teilweise aufgeklärt. Wie in Schema 13 dargestellt ist, wird je nach Art der Diol-Schutzgruppe eine entgegengesetzte faciale Selektivität im ersten Schritt der Cyclisierungskaskade beobachtet. Der folgende Mechanismus erklärt das Ergebnis der doppelten Heck-Sequenz für den Fall, dass die Substituenten am Sauerstoffatom diäquatorial innerhalb einer Acetonidgruppe fixiert sind.^[79,81] Der Substituent am Stickstoffatom des vinylischen Amids, das nicht an der Insertion beteiligt ist, schirmt eine Seite des Alkens ab, sodass die Insertion von der anderen Seite her erfolgt (Abbildung 11). Die destabilisierenden Wechselwir-

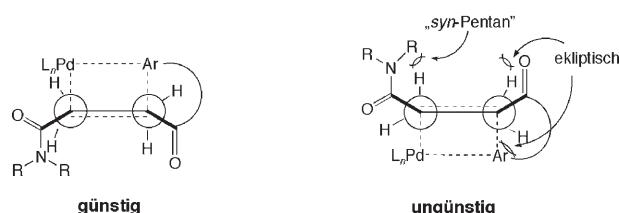


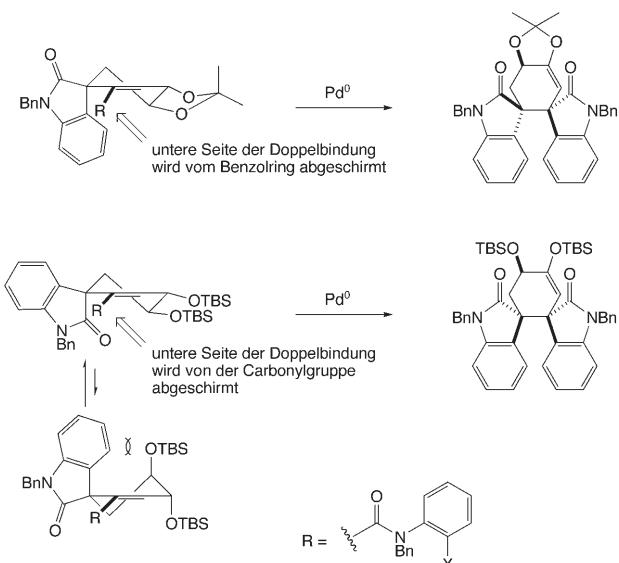
Abbildung 11. Erklärung für die Selektivität der Carbopalladierung im anfänglichen Insertionsschritt bei Verwendung einer Acetonid-Schutzgruppe.

kungen, die im ungünstigen Übergangszustand auftreten, sind in der bevorzugten Übergangsstruktur der Carbopalladierung minimiert und führen zum tetracyclischen Hauptintermediat **56**. Im bevorzugten Übergangszustand gibt es ekliptische Wechselwirkungen zwischen einer langen Pd-C-Bindung und einer axialen C-H-Bindung sowie zwischen einer C-C- und einer C-H-Bindung. Diese Wechselwirkungen sind günstiger als die beiden C-C- und C-H-Wechselwirkungen, die im ungünstigen Übergangszustand vorliegen.^[79]

Sowohl bei den Silyl- als auch bei den Acetonidderivaten erfolgt die zweite Insertion an der diastereomeren Seite gegenüber dem pseudoaxialen Fragment (Carbonyl- oder Arylgruppe) des zuerst gebildeten Spirooxindols (Schema 14).^[81] Die Carbopalladierung läuft also an der Seite der Doppelbindung ab, die eine *syn*- β -Hydrid-Eliminierung ermöglicht. Substrate, die keinen Substituenten R am Spirooxindol tragen, cyclisieren mit geringer Diastereoselektivität.

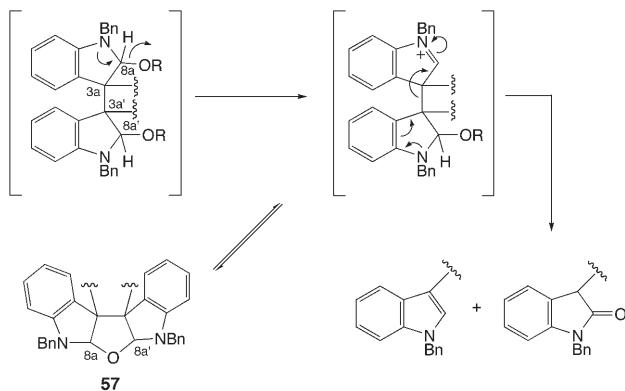
4.4. Der Weg von Dioxindolen zu Chimonanthinen

Die weitere Umsetzung der im vorigen Abschnitt beschriebenen Produkte einer diastereoselektiven Dienolatalkylierung oder einer Heck-Cyclisierungskaskade zur Bil-



Schema 14. Erklärung für die faciale Selektivität, die im zweiten Schritt der Carbopalladierung beobachtet wird.

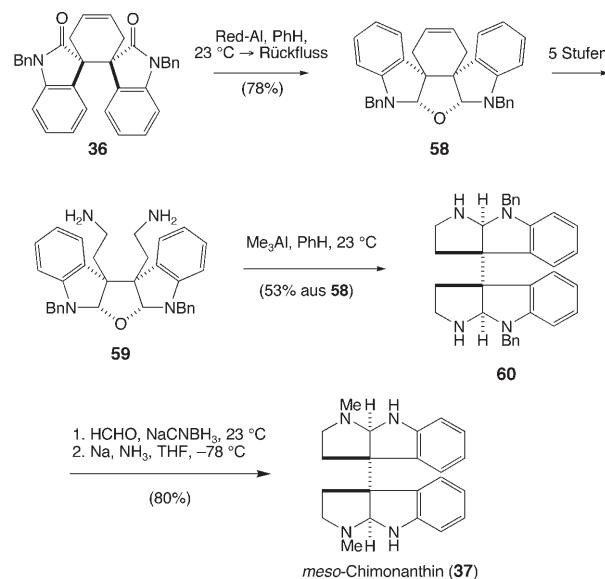
dung von 3a,3a'-Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolinen war aufgrund der Labilität und des extremen sterischen Anspruchs der doppelt benzylischen C_{3a}-C_{3a'}- σ -Bindung keineswegs trivial. Eine Herausforderung bestand darin, die Carbonylgruppen beider Oxindole zu reduzieren (um die gewünschte Oxidationsstufe an C_{8a} und C_{8a'} zu erhalten), ohne dass es zu nennenswerten Spaltungen der schwachen C_{3a}-C_{3a'}-Bindung kommt. In Schema 15 ist dargestellt, wie solche Intermediate,



Schema 15. Durch Bildung pentacyclischer Intermediate wie 57 kann die Spaltung der C_{3a}-C_{3a'}-Bindung weitgehend vermieden werden.

deren Carbonylgruppen reduziert wurden, bereitwillig unter Spaltung der C_{3a}-C_{3a'}- σ -Bindung fragmentieren. Eine entscheidende Entdeckung, mit der sich dieses Problem umgehen ließ, war die mögliche Bildung und Isolierung von Intermediaten wie **57** durch Verwendung von Natriumbis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid (Red-Al).

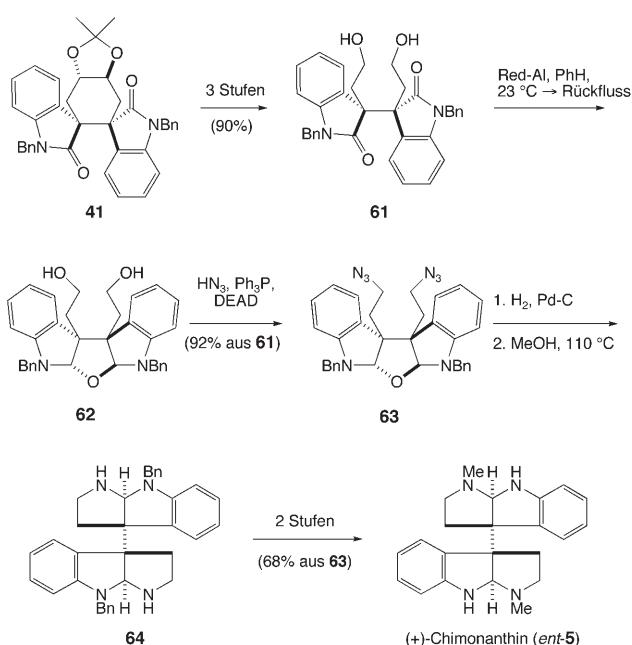
Die Dialkylierungsprodukte **36** und **40** und das Heck-Produkt **52**, die alle eine *cis*-Spirooxindoleinheit aufweisen, konnten effizient zu *meso*-Chimonanthin umgesetzt werden. Die allgemeine Syntheseroute ist in Schema 16 am Beispiel des pentacyclischen Dialkylierungsprodukts **36** zusammengefasst.^[66] Die Reaktionssequenz begann mit der Reduktion



Schema 16. Syntheseroute zu *meso*-Chimonanthin ausgehend vom Di-alkylierungsprodukt **36**.

von **36** mit Red-Al zum hexacyclischen Intermediat **58**. Nach einer Dihydroxylierung wurden der zentrale carbocyclische Ring gespalten und die beiden resultierenden C₂-Seitenketten zur Bildung des pentacyclischen Diamins **59** umgesetzt. Die Einwirkung verschiedener Säuren auf dieses Intermediat führte zunächst zu einer Spaltung der σ -Bindung; die gewünschte Dehydratisierung zum 3a,3a'-Bispyrrolidin-[2,3-*b*]indolin **60** gelang dann schließlich durch Umsetzung von **59** mit einem Überschuss Me₃Al bei Raumtemperatur. Nach der reduktiven Methylierung der Pyrrolidin-Stickstoffatome und Abspaltung der Benzylgruppen mit Na/NH₃ konnte *meso*-Chimonanthin (**37**) in einer Gesamtausbeute von 33% bezogen auf die Ausgangsverbindung **36** isoliert werden.

Ähnliche Synthesen wurden angewendet, um das C₂-symmetrische Dialkylierungsprodukt **41** und das Heck-Produkt **55** in die entsprechenden (+)- und (-)-Chimonanthine zu überführen. Schlüsselschritte der erstgenannten Sequenz sind in Schema 17 beschrieben.^[67] Nach Abspaltung der Acetonid-Schutzgruppe wurde das *trans*-1,2-Cyclohexadiol mit Pb(OAc)₄ gespalten und der daraus entstehende labile Dialdehyd sofort zum Dioxindoldiol **61** in 90% Ausbeute (bezogen auf **41**) reduziert. Die durch Red-Al vermittelte Reduktion des Dioxindols ergab das pentacyclische Diol **62**, das mit großer Vorsicht zu behandeln war, um eine Cyclisierung der Alkoholseitenketten zu einem Hexahydrofuro[2,3-*b*]benzofuran zu vermeiden (analog zu **64** mit zwei Tetrahydrofuranringen anstatt der Pyrrolidinringe). Die Umwandlung der Hydroxyethylseitenketten von **62** in die entsprechenden Diamine wurde mit einer Mitsunobu-Reaktion erreicht, die zunächst das Diazid **63** ergab, das anschließend durch katalytische Hydrierung in das Diamin überführt wurde. Ursprüngliche Versuche, die dehydratisierende Umlagerung dieses Intermediats zum C₂-symmetrischen 3a,3a'-Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolingerüst mithilfe von Lewis- oder protischen Säuren einschließlich Me₃Al zu erreichen, führten zur Fragmentierung der C_{3a}-C_{3a'}-Bindung. Zufälligerweise



Schema 17. Synthese von (+)-Chimonanthin ausgehend vom Dialkylierungsprodukt **41**.

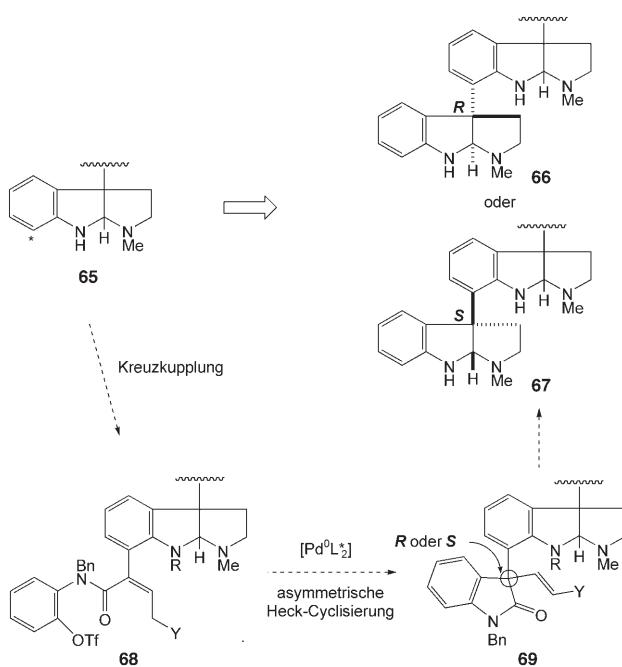
entdeckten wir bei massenspektrometrischen Analysen, dass einfaches Erhitzen einer methanolischen Lösung des aus **63** gebildeten Diamins auf 100 °C das Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolin **64** in hoher Ausbeute liefert. Austausch der Stickstoffsubstituenten – wie zuvor beschrieben – ergab (+)-Chimonanthin (*ent*-**5**) in 56 % Gesamtausbeute ausgehend vom Dialkylierungsprodukt **41**.

Die beiden beschriebenen Strategien – Dialkylierung von Dioxindolen und Heck-Cyclisierungskaskade – boten erstmals stereokontrollierte Zugänge zu beiden Enantiomeren des enantiomerenreinen C_2 -symmetrischen 3a,3a'-Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolins oder den entsprechenden *meso*-Verbindungen. Besonders die Dialkylierungssequenz unter Verwendung des vom Tartrat abgeleiteten Dielektrophils **39** ist bemerkenswert effizient in der Synthese von *meso*-Chimonanthin und (+)-Chimonanthin mit Gesamtausbeuten von 39 % bzw. 21 % aus den kommerziell erhältlichen Vorstufen Oxindol bzw. Isatin. Eine entsprechende Sequenz unter Verwendung eines vom enantiomeren Tartrat abgeleiteten Dielektrophils sollte das (–)-Chimonanthin liefern. Ferner sind Dialkylierungen mit diesem Dielektrophil – im Unterschied zur ursprünglichen Samarium-vermittelten reduktiven Dialkylierung zur Bildung der *meso*-Spezies – leicht im präparativen Maßstab möglich.

5. Unsymmetrische cis-Pyrrolidin-[2,3-*b*]indoline durch katalytische asymmetrische intramolekulare Heck-Reaktionen

Ein charakteristisches Strukturmerkmal von Cyclotryptaminalkaloiden, die aus drei oder mehr *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]-indolineinheiten bestehen, sind Diaryl-substituierte quartäre Kohlenstoffzentren (Abbildung 1, Abschnitt 1). Diese

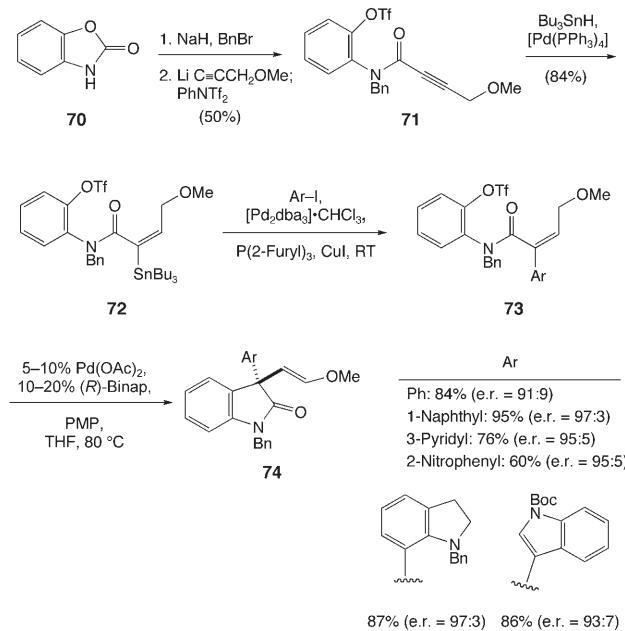
Struktureinheit tritt auf, wenn ein quartäres Kohlenstoffatom eines *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolins mit dem aromatischen Ring eines anderen verknüpft wird. Ideal wäre es, das quartäre benzylische Kohlenstoffatom einer entstehenden *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolineinheit mit einem *peri*-Arylkohlenstoffatom eines bereits vorliegenden *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolinfragments **65** zu verknüpfen (Schema 18). Eine solche Kupplung ist schwierig, zumal auch die Konfiguration des neuen quartären Kohlenstoffzentrums kontrolliert werden muss.



Schema 18. Kupplung eines *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolins mit R- oder S-Konfiguration an das *peri*-Kohlenstoffatom eines vorliegenden *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolinfragments.

Die Strategie, die letztlich zum Erfolg führte, ist in Schema 18 zusammengefasst. Der Indolinstickstoff des bereits vorliegenden Pyrrolidin[2,3-*b*]indolins wird hierbei genutzt, um den benachbarten Arylkohlenstoff zu funktionalisieren, sodass es gelingt, das gezeigte Butenanimidfragment durch eine Kreuzkupplung anzuknüpfen (Bildung von **68**). Eine intramolekulare Heck-Reaktion bildet das gewünschte Oxindol **69**, wobei die Möglichkeit besteht, die Konfiguration des neu gebildeten quartären Kohlenstoffstereozentrums mithilfe eines chiralen Liganden zu kontrollieren.^[77,82] Durch geeignete Wahl der Substituenten R und Y sollte es dann gelingen, das Oxindolfragment von **69** in die *cis*-Pyrrolidin-indolineinheit der Produkte **66** oder **67** zu überführen.^[83]

Die katalytische asymmetrische Cyclisierung, die den entscheidenden Schritt dieser Sequenz bildet, untersuchten wir zunächst an einem vereinfachten Modellsystem (Schema 19).^[84] Zum erfolgreichen Aufbau der Modellverbindung machten wir uns die typischerweise hohe Selektivität Palladium-katalysierter Reaktionen in der Umsetzung funktioneller Gruppen zunutze.^[85] Ausgehend von kommerziell erhältlichem 2-Benzoxazolinon (**70**) wurde zunächst das



Schema 19. Katalytische asymmetrische Synthese von 3-Alkyl-3-(het)-aryloxindolen durch intramolekulare Heck-Reaktion. PMP = 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin.

Alkinylamid **71** in zwei Stufen hergestellt. Eine Palladium-katalysierte Hydrostannylierung von **71** führte glatt zum Vinylstannan **72**, ohne dass Komplikationen durch mögliche Konkurrenzreaktionen der Aryltriflateinheit auftraten.^[86] Die relativ langsame oxidative Addition von Aryltriflaten wurde auch im nächsten Schritt genutzt; **72** konnte mit einer Reihe von Aryl- und Heteroaryliodiden glatt umgesetzt werden, um die für die Heck-Cyclisierung benötigten Substrate **73** zu erhalten.

Reaktionsbedingungen, die wir zuvor zum Aufbau analoger Oxindole mit Methylsubstituenten am C3-Atom entwickelt hatten ($[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\text{-CHCl}_3/\text{Binap}$), ergaben eine unpraktabel langsame Heck-Cyclisierung von **73**.^[87] Brauchbare Geschwindigkeiten wurden jedoch erzielt, wenn ein reaktiveres Katalyzatorsystem aus $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und Binap verwendet wurde.^[88] Eine Reihe von Derivaten mit verschiedenen aromatischen und heteroaromatischen Substituenten in der quartären C3-Position wurde erzeugt, und die Enantiomerenverhältnisse (e.r.) für die Bildung des Oxindols betrugen normalerweise $> 95:5$. Wie gut sich die intramolekulare Heck-Reaktion zum Aufbau sterisch gehinderter Ringsysteme eignet, wird an der Cyclisierung des Indolinylervats **73a** deutlich (Abbildung 12). Das Kalottenmodell des Produkts **74a** vermittelt einen Eindruck vom sterischen Anspruch, der in diesem Molekül herrscht; selbst aus der günstigsten Perspektive betrachtet ist das quartäre Kohlenstoffatom kaum sichtbar.

Die vollständige Sequenz zur Kupplung von **73** mit dem *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolin wurde mit dem enantiomerenreinen **75** als Modellsubstrat entwickelt (Schema 20).^[89] Dieser Baustein war durch eine modifizierte Oxindolenolat/Ditriflat-Alkylierungsstrategie leicht zugänglich (siehe Abschnitt 4.2).^[75] Die Schützung des Indolinstickstoffs in **75** mit

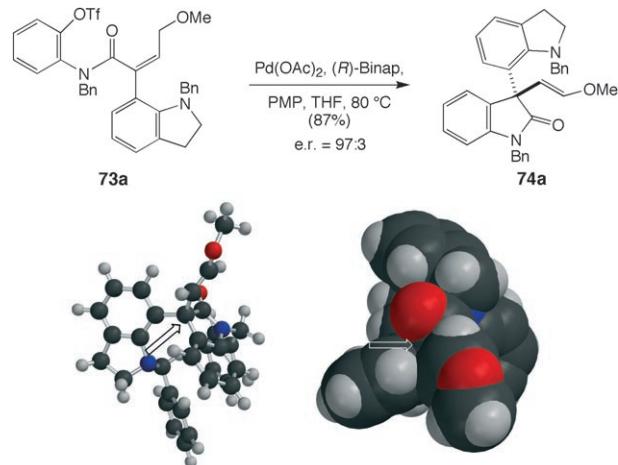
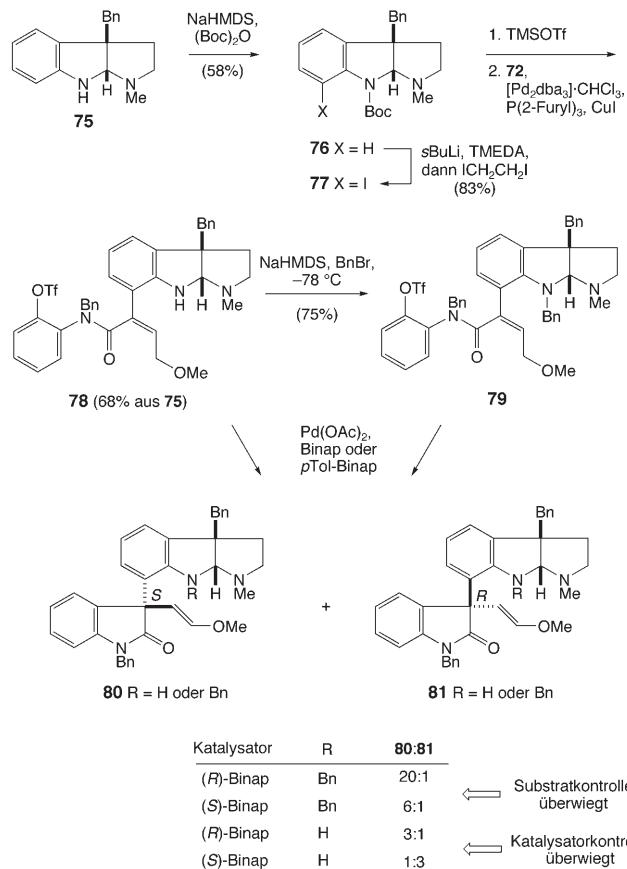


Abbildung 12. Katalytische asymmetrische Heck-Cyclisierung zum Aufbau von **74a** und Modell des Produkts; der Pfeil zeigt auf das quartäre Stereozentrum.



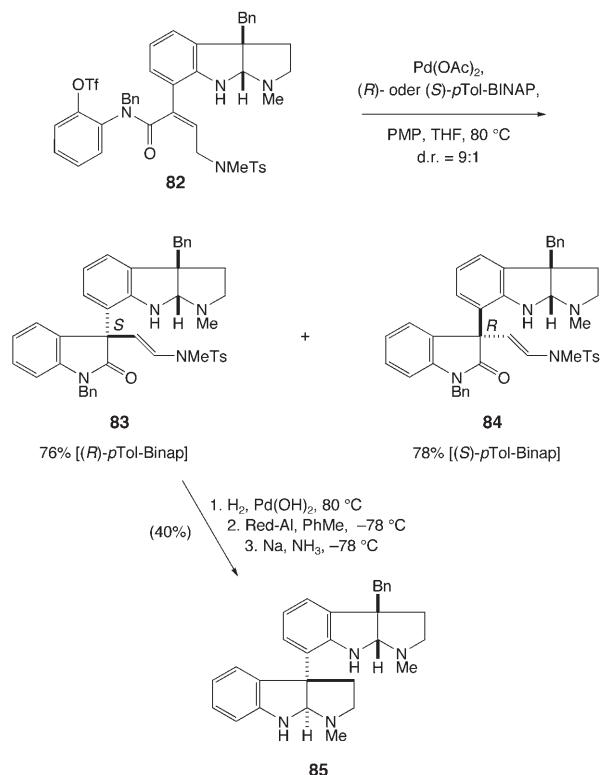
Schema 20. Sequenz zur stereoselektiven Kupplung eines Oxindol-fragments an die *peri*-Position des *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolins **75**.

einer *tert*-Butoxycarbonylgruppe (Boc) war unter den normalen Reaktionsbedingungen nicht möglich, da eine konkurrierende Ringöffnung und eine Alkoxy carbonylierung der freigesetzten β -N-(Methylamino)ethyleseitenkette auftraten. Eine Deprotonierung von **75** bei -78°C und die anschließende Abfangreaktion mit $(\text{Boc})_2\text{O}$ führten jedoch erfolg-

reich zum Boc-Derivat **76**. Die *peri*-Position dieses Intermediats wurde anschließend selektiv durch *ortho*-Lithiierung und Iodierung funktionalisiert, und das Aryliodid **77** wurde erhalten.^[30,90] Wegen der beträchtlichen sterischen Hinderung des *peri*-Kohlenstoffs war die Stille-Kreuzkupplung mit dem Stannan **72** (zur Bildung des Heck-Substrats **78**) erst nach Entfernen der Boc-Gruppe sowie durch Verwendung eines Kupfer-Cokatalysators möglich.^[91]

Die entscheidende katalytische asymmetrische intramolekulare Heck-Reaktion wurde mit dem Substrat **78** sowie dem Benzyllderivat **79** untersucht (Schema 20). Zu unserer Überraschung ergab das *N*-benzylierte Derivat sowohl mit *R*- als auch mit *S*-Binap das gleiche Hauptprodukt, nämlich das Heck-Produkt **80** (*R* = Bn) mit *S*-Konfiguration am neu gebildeten Kohlenstoffzentrum. Dies bedeutet, dass bei dieser Umsetzung eine Substratkontrolle dominiert. Bei der Heck-Cyclisierung des Substrats **78**, das einen ungeschützten Indolinstickstoff aufweist, wurde dagegen eine Katalysatorkontrolle festgestellt. Die Ergebnisse sind mit Befunden in Einklang, die mit verwandten Substraten erhalten wurden.^[92] Generell wird also die Konfiguration des neu gebildeten quartären Kohlenstoffstereozentrums durch den Katalysator kontrolliert, wenn die Indolinstickstoffatome ungeschützt sind, während bei geschützten Derivaten die Substratkontrolle dominiert. Wir stellten weiterhin fest, dass das zweite *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolin eines Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolins nicht aus ungeschützten Heck-Produkten wie **80** (*R* = H) erzeugt werden konnte, da eine Cyclisierung des ungeschützten Indolinstickstoffs mit der Enolether-Seitenkette des Oxindolfragments eine Umsetzung des β -Methoxyvinylsubstituenten zu einem β -Aminoethylfragment verhindert. Gelöst wurde dieses Problem durch Einführung einer Aminogruppe in das Heck-Substrat, z. B. in **82** (Schema 21). Ferner fanden wir heraus, dass durch Verwendung von *p*-Toluol-Binap anstelle des einfachen Binap-Liganden die Katalysatorkontrolle in dem Maße verstärkt wird, dass beide Oxindolepimere, **83** oder **84**, mit hoher Diastereoselektivität (9:1) zugänglich sind. Um unsere Modellstudien abzuschließen, wurde das Heck-Produkt **83** in einer dreistufigen Synthese ohne Aufarbeitung der Intermediate zum unsymmetrisch verknüpften Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolin **85** umgesetzt: 1) katalytische Hydrierung der C-C-Doppelbindung; 2) Reduktion der Carbonylgruppe des Oxindols durch Red-Al; 3) Abspaltung der Benzyl- und Tosylschutzgruppen mit Na/NH₃. Bei der Aufarbeitung mit Ammoniumchlorid tritt schließlich die dehydratisierende Cyclisierung zum gewünschten Pyrrolidin[2,3-*b*]indolin ein.^[92a]

Die Faktoren, die zur Katalysatorkontrolle bei den ungeschützten Derivaten beitragen, sind subtil und leiten sich von der Topographie des *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolinringsystems ab. Einkristall-Röntgenstrukturanalysen von *cis*-1,2,3,3a,8,8a-Hexahydropyrrol[2,3-*b*]indolen mit einem Alkylsubstituenten am Indolinstickstoff (*N*_a) belegen, dass das Stickstoffatom nicht in einer Ebene mit dem Indolinsubstituenten liegt, der in Richtung der sterisch weniger gehinderten, konvexen Seite der *cis*-Diazabicyclo[3.3.0]octaneinheit ragt.^[93] Wir postulieren (Abbildung 13), dass die Carbo-metallierung in einer Konformation stattfindet, in der der aromatische Ring der Pyrrolidin[2,3-*b*]indolineinheiten und



Schema 21. Stereoselektiver Aufbau einer gekuppelten Pyrrolidin[2,3-*b*]indolineinheit; der Ligand *p*Tol-Binap ermöglicht eine starke Katalysatorkontrolle.

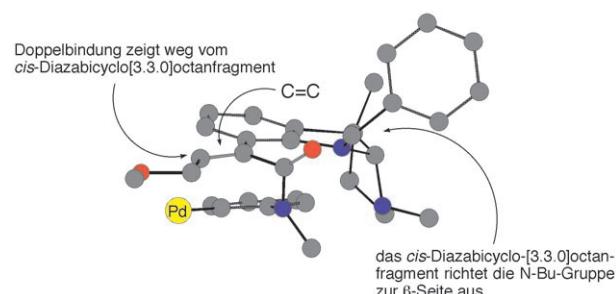
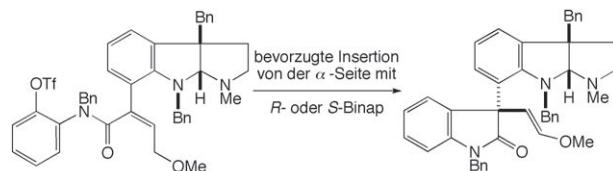


Abbildung 13. Bei den *N*_a-benzylierten Derivaten tritt die Heck-Insertion unabhängig von der Konfiguration des Katalysators an der α -Seite auf. (Die beiden Bn-Substituenten am Anilid und am C-Atom sind im Strukturmodell durch Me ersetzt).

die Doppelbindung in einer Ebene liegen und das Alken vom *cis*-Diazabicyclofragment wegzeigt.^[84] Damit sterische Wechselwirkungen mit dem Benzylsubstituenten am Indolinstickstoff vermieden werden, tritt die Heck-Insertion an der entgegengesetzten Seite auf, und zwar unabhängig von

der Konfiguration des Katalysators. Fehlt diese Benzylgruppe, so schwächt sich der Effekt ab, und der chirale Katalysator kann die Stereoselektivität kontrollieren.

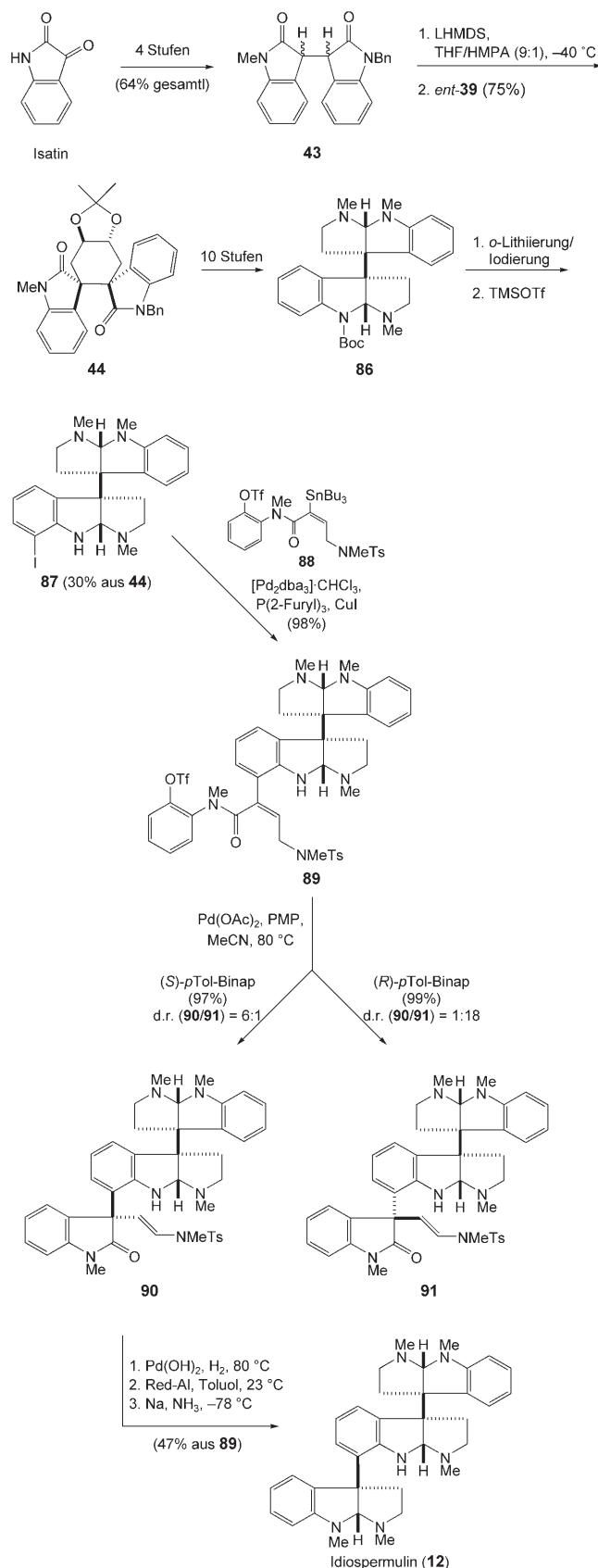
6. Stereo- und enantiokontrollierte Totalsynthesen komplexer Polyindolinalkaloide

Die oben beschriebenen Reaktionen und Erkenntnisse wurden genutzt, um die ersten Totalsynthesen von Cyclotryptaminalkaloiden mit mehr als zwei *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolineinheiten abzuschließen. Hierbei zeigen sich drei verschiedene Wege, wie eine katalytische asymmetrische Heck-Cyclisierung zum Aufbau der äußeren *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolinfragmente dieser komplexen Alkaloide genutzt werden kann.

Zunächst betrachten wir die Totalsynthese von (–)-Idiospermulin (**12**), einem Cyclotryptaminalkaloid mit neun Ringen (Schema 22). (–)-Idiospermulin wurde aus einem seltenen Strauchgewächs isoliert, das in den Flachlandregenwäldern im nördlichen Queensland in der Nähe von Cairn vorkommt und Fälle von Vergiftungen bei Rindern in dieser Gegend verursachte.^[16] Idiospermulin weist drei markante Strukturmotive auf: 1) ein 3a,3a'-Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolinringsystem mit gleicher Absolutkonfiguration wie (–)-Chimonanthin; 2) ein drittes *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolinfragment mit *S*-konfiguriertem quartärem Kohlenstoffstereozentrum in unmittelbarer Nähe zum unsubstituierten Indolinstickstoff der 3a,3a'-Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolineinheit; 3) vier Methylsubstituenten an den Indolinstickstoffatomen der beiden peripheren *cis*-Pyrrolidinindoline (Schema 22).

Die Synthese von Idiospermulin begann mit der Diallylierung des Lithiumdienolats von 3,3'-Dioxindol **43** mit dem enantiomerenreinen Ditriflat *ent*-**39** unter Bildung des *C*₁-symmetrischen hexacyclischen Produkts **44** in 75 % Ausbeute (48 % Gesamtausbeute ausgehend von Isatin).^[73] Die unsymmetrische Substitution der Pyrrolidinstickstoffatome der 3a,3a'-Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolineinheit von Idiospermulin wird in diesem Schritt einfach dadurch erreicht, dass man die Dioxindolvorstufe **43** mit unterschiedlich substituierten Stickstoffatomen erzeugt. Mithilfe ähnlicher Syntheseschritte, wie sie bereits in der Synthese von (+)-Chimonanthin (Schema 17) zum Einsatz kamen,^[66,67,78] wurde das hexacyclische Dioxindol **44** über zehn Stufen in das 3a,3a'-Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolin **86** überführt. Eine selektive Iodierung des zur Boc-Gruppe benachbarten Arenkohlenstoffs lieferte das hexacyclische Iodid **87** in 30 % Gesamtausbeute ausgehend vom Dialkylierungsprodukt **44**. Entschützung und anschließende Stille-Kreuzkupplung dieses Iodids mit Stannan **88** lieferte die Vorstufe für die Heck-Cyclisierung, **89**, in hoher Ausbeute.

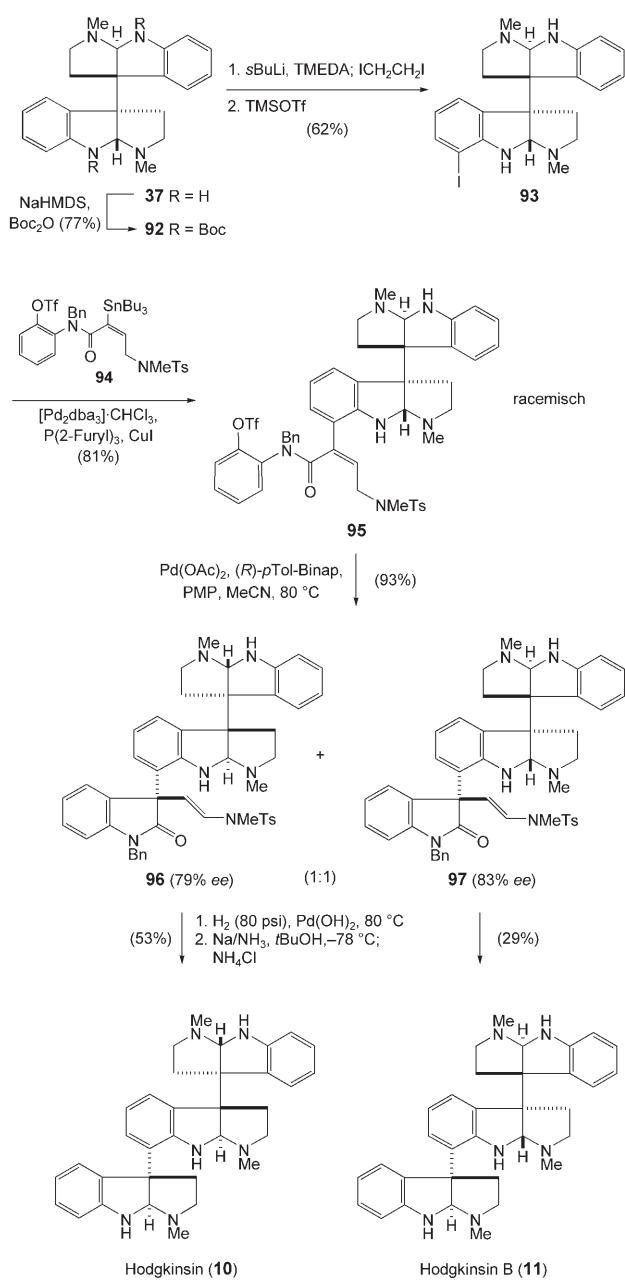
In dieser Totalsynthese, wie auch in unseren früheren Modellstudien, wird eine katalytische asymmetrische Heck-Cyclisierung angewendet, um eine Diastereoselektivitätskontrolle bei der Kupplung der Oxindolvorstufe der späteren *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolineinheit zu erreichen. Mit (S)-*p*Tol-Binap als Ligand verlief die Heck-Cyclisierung des Triflates **89** mit einer bemerkenswerten Ausbeute von 97 % und ergab die Oxindolprodukte **90** und **91** in einem Verhältnis von 6:1. In



Schema 22. Totalsynthese von (–)-Idiospermulin.

drei weiteren Schritten, die ohne weitere Reinigung der Intermediate erfolgten, wurde diese Mischung der Heck-Produkte in enantiomerenreines (–)-Idiospermulin (**12**) in einer Gesamtausbeute von 47% bezogen auf die Heck-Vorstufe **89** überführt. Wenngleich die Cyclisierung unter Katalysatorkontrolle abläuft, bilden Katalysator und Substrat ein Mismatches-Paar. In der Cyclisierung von **89** mit dem *R*-Enantiomer des Katalysators liegt dagegen ein Matched-Paar vor; diese Reaktion liefert das Epimer **91** mit einer Diastereoselektivität von 18:1 in nahezu quantitativer Ausbeute.

Eine katalytische asymmetrische intramolekulare Heck-Reaktion setzten wir auch in einem strategisch ganz anderen Ansatz zur Totalsynthese von Hodgkinsin (**10**) und dem diastereomeren Hodgkinsin B (**11**) ein (Schema 23).^[30] Hierbei



Schema 23. Totalsynthesen von (–)-Hodgkinsin (**10**) und (–)-Hodgkinsin B (**11**).

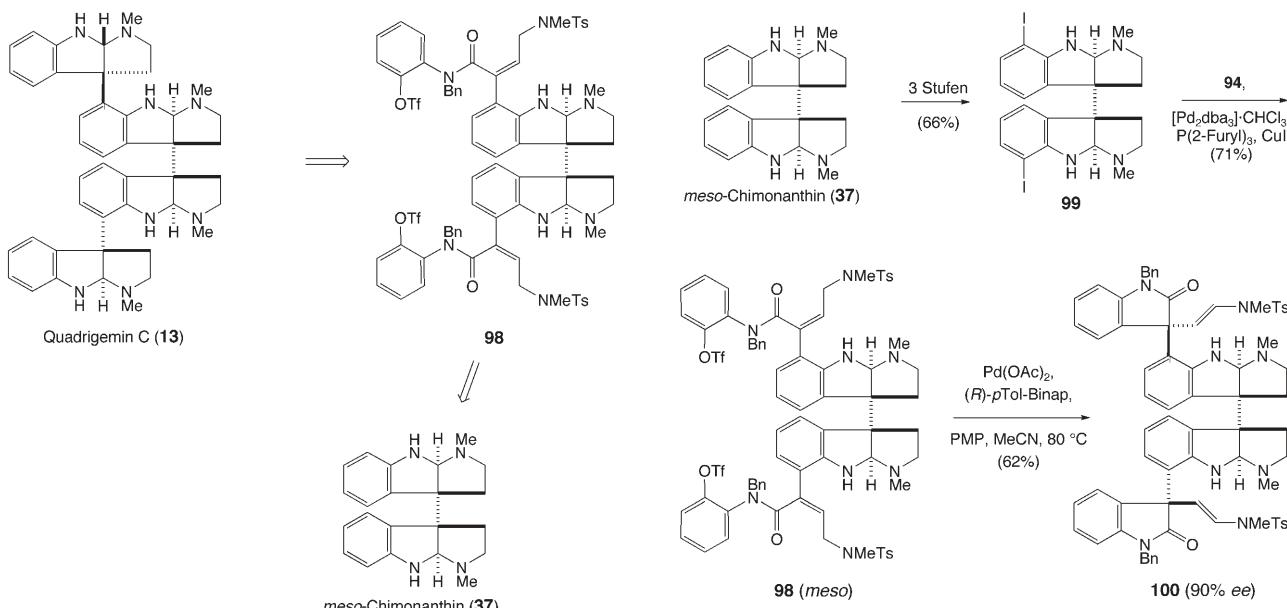
wurde zunächst die racemische Heck-Vorstufe **95** über vier Stufen aus *meso*-Chimonanthin (**37**), das wiederum aus Tryptamin erhältlich ist, in einer Gesamtausbeute von 30% aufgebaut.^[59] Nach Schützen der beiden Indolinstickstoffatome mit einer Boc-Gruppe wurde das *meso*-Chimonanthinderivat **92** *ortho*-lithiiert und unter optimierten Reaktionsbedingungen zum Monoiodprodukt iodiert. Nach Abspaltung der Boc-Gruppen ergab die Kreuzkupplung des Iodids **93** mit Stannan **94** die Heck-Vorstufe **95** als ein Racemat in 39% Gesamtausbeute ausgehend von *meso*-Chimonanthin.

Im entscheidenden Schritt dieser Synthese wurde eine katalysatorkontrollierte Heck-Cyclisierung angewendet, um ein *R*-konfiguriertes Oxindol anzuknüpfen und dabei eine Racematspaltung der racemischen Vorstufe **95** zu erreichen. Die beiden diastereomeren Produkte **96** und **97** wurden ungefähr im Verhältnis 1:1 gebildet und konnten glücklicherweise getrennt werden. Die Enantiomerenreinheiten von **96** (79% ee) und **97** (83% ee) lassen darauf schließen, dass die Heck-Cyclisierungen des jeweiligen Enantiomers mit ungefähr gleichen katalysatorkontrollierten Stereoselektivitäten von etwa 8:1 bis 9:1 ablaufen. Nach Hydrierung der Doppelbindung im Heck-Produkt **96** wurde die Carbonylgruppe des Oxindols mit Na/NH₃ reduziert, und die Benzyl- und Tosylschutzgruppen wurden abgespalten. Nach Aufarbeitung mit Ammoniumchlorid wurde (–)-Hodgkinsin (**10**) in 53% Ausbeute über zwei Stufen isoliert.^[94] Eine ähnliche Reaktionssequenz überführte das diastereomere Heck-Produkt **97** in (–)-Hodgkinsin B (**11**). Da die relative und absolute Konfiguration von (–)-Hodgkinsin B bis dahin unbekannt war,^[29] gelang es mithilfe dieser Totalsynthese erstmals, alle Strukturspekte dieses Tris(pyrrolidin[2,3-*b*]indolin)alkaloids aufzuklären.

Wir beenden unsere Ausführungen mit der Totalsynthese des aus zwölf Ringen bestehenden Alkaloids Quadrigemin C (**13**) (Abbildung 8, Abschnitt 1).^[95] Dieser strukturell bemerkenswerte Naturstoff wurde aus einer *Psychotria*-Spezies isoliert, die im Südpazifik und Brasilien vorkommt,^[17,26,28,33] und zeigt einige interessante biologische Eigenschaften. Hervorzuheben sind sein Wirkung als Somatostatin-Antagonist^[35] sowie die analgetische^[17] und antimikrobielle Wirkung.^[36] Die ungefähre Struktur von Quadrigemin C und die absolute Konfiguration der beiden äußeren Ringe wurden von Sévenet et al. bestimmt, die außerdem eine auf NMR- und CD-Studien basierende dreidimensionale Strukturorschlugen, die sich als korrekt erwies.^[26]

Quadrigemin C gehört zur umfangreichen Familie der Zwölfring-Cyclotryptaminalkaloide, deren relative und absolute Konfigurationen größtenteils unbekannt sind (siehe Abschnitt 1). Wie der Name andeutet, erinnern die vier verknüpften Pyrrolidin[2,3-*b*]indolinfragmente an ein römisches Viergespann („Quadriga“).^[96] Für die Quadrigemine der [2+2]-Familie sind zehn Stereoisomere möglich (Abbildung 7),^[97] was hohe Anforderungen an eine stereokontrollierte Synthese des *C*₁-symmetrischen Quadrigemin C (**13**) stellt.

Unser Syntheseplan für den stereokontrollierten Aufbau von Quadrigemin C ist in Schema 24 dargestellt. Da die quartären Stereozentren der beiden peripheren *cis*-Pyrroli-



Schema 24. Syntheseplan für die enantioselektive Totalsynthese von (–)-Quadrigemin C (13) aus der *meso*-Vorstufe 98.

din[2,3-*b*]indoline die gleiche Absolutkonfiguration haben, ging unsere Überlegung dahin, beide Zentren gleichzeitig durch asymmetrische Heck-Cyclisierung aufzubauen. Diese Strategie böte einige Vorteile: so wäre es möglich, ein achirales Intermediat aufzubauen, das bereits alle Kohlenstoff- und Stickstoffatome von Quadrigemin C enthält (d.h. 98), und dieses dann durch Einführung der beiden letzten quartären Kohlenstoffstereozentren des Naturstoffs zu desymmetrisieren.

Die Synthese von Quadrigemin C (13) geht von einem doppelt Boc-geschützten *meso*-Chimonanthin (37) aus, das durch direkte doppelte *ortho*-Lithierung/Iodierung in das *meso*-Diiodid 99 überführt wird (Schema 25). In der ersten von drei aufeinanderfolgenden Palladium-katalysierten Stufen liefert die doppelte Stille-Kreuzkupplung dieses Intermediats mit Stannan 94 das achirale Heck-Substrat 98 in 47% Gesamtausbeute bezogen auf *meso*-Chimonanthin. Im entscheidenden Schritt erfolgt eine doppelte Heck-Cyclisierung von 98 in sehr guter Ausbeute unter Verwendung eines Palladium-Komplexes von (*R*)-*p*-Tol-Binap, der das *C*₁-symmetrische Zwölfring-Dioxindol 100 in 62% Ausbeute und 90% ee liefert. Die Stereoselektivität der Heck-Cyclisierungen beträgt abermals 8:1 bis 9:1, sodass zwei *meso*-Stereoisomere entstehen, die in 14% bzw. 11% Ausbeute isoliert wurden. Die Besonderheit dieser Synthesestrategie besteht darin, dass die Produktkonfiguration erst auf einer sehr späten Stufe der Totalsynthese festgelegt wird. So kann das Enantiomer von Quadrigemin C leicht erhalten werden, wenn man die doppelte Heck-Cyclisierung mit dem (*S*)-*p*-Tol-Binap ausführt.

Ausgehend vom decacyclischen Dioxindol 100 schließen zwei weitere Reduktionsschritte die Synthese von Quadrigemin C (13) ab. Die katalytische Hydrierung von 100 ergibt das Tetrahydroderivat, das anschließend einem Überschuss Na/NH₃ ausgesetzt wird; Aufarbeitung der Reaktion mit Am-

moniumchlorid ergibt (–)-Quadrigemin C (13) in 22% Ausbeute über zwei Stufen. Die Ausbeute der letzten Stufe scheint nur mäßig, es finden aber gleich mehrere Prozesse statt: Zwei Benzyl- und zwei Tosylschutzgruppen werden abgespalten, beide Carbonylgruppen der Oxindole reduziert und zwei Äquivalente Wasser freigesetzt, um die letzten beiden *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolinringe aufzubauen. Das synthetische Quadrigemin C war mit einer natürlichen Probe identisch, sodass die absolute und relative Konfiguration, wie sie Sévenet et al. vorgeschlagen hatten, bestätigt wurde. Darüber hinaus konnte (–)-Psycholein (15, Abbildung 8) erhalten werden, indem man synthetisches (–)-Quadrigemin C mit Essigsäure umsetzte. Insgesamt wurde diese erste Totalsynthese von Quadrigemin C (13) ausgehend von Tryptamin in einer linearen Sequenz von nur zehn Stufen beendet.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Naturstoffsynthesen können dazu dienen, die Leistungsfähigkeit von Synthesemethoden auszutesten und Wege für Verbesserungen aufzuzeigen. In dem hier beschriebenen Fall war es die faszinierende Struktur der Polypyrrolidin[2,3-*b*]-

indolinalkaloide, die den Anreiz für die Entwicklung von Methoden zum stereokontrollierten Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren schuf.

Die Dialkylierung von 3,3'-Dioxindoldienolaten mit Tartrat-abgeleiteten Ditriflaten erwies sich als vielseitige Methode, um komplexe Strukturen mit benachbarten quartären Kohlenstoffstereozentren aufzubauen. Die absolute Konfiguration des Dialkylierungsprodukts wird durch die Konfiguration des Dielektrophils kontrolliert, während die relative Konfiguration durch die geeignete Wahl von Base und Lösungsmittel gesteuert werden kann. Ganz allgemein sehen wir, dass die Kupplung eines prochiralen Enolats mit einem chiralen sp^3 -hybridisierten Elektrophil (die beide wohl überlegt auszuwählen sind) eine gute Strategie zum stereokontrollierten Aufbau von C-C-Bindungen ist.^[98]

Mehrere der neu entwickelten Methoden zum stereokontrollierten Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren profitieren von der guten Verträglichkeit Palladium(0)-katalysierter Reaktionen mit funktionellen Gruppen und von der bemerkenswerten Fähigkeit intramolekularer Heck-Reaktionen, C-C-Bindungen in sterisch extrem anspruchsvoller Umgebung aufzubauen. Insbesondere die beschriebene Heck-Cyclisierungskaskade ist unseres Wissens die bislang einzige Methode zum Aufbau von vicinalen quartären Kohlenstoffstereozentren.^[51a]

Die intramolekulare Heck-Reaktion – in diesem Fall mithilfe eines chiralen Liganden – spielte auch eine zentrale Rolle bei unserer Entwicklung einer allgemeinen Strategie, die die Kupplung des *cis*-Pyrrolidin[2,3-*b*]indolins, gleich welcher Absolutkonfiguration, an das sterisch gehinderte *peri*-Kohlenstoffatom eines hexacyclischen 3a,3a'-Bispyrrolidin[2,3-*b*]indolinfragments ermöglicht. Diese Strategie bietet Zugang zu einer Vielzahl komplexer Cyclotryptaminalkaloide mit gezielt einstellbaren relativen und absoluten Konfigurationen. Das besondere Charakteristikum unserer Totalsynthese von Idiospermulin ist die Anwendung einer asymmetrischen Katalyse zum diastereoselektiv kontrollierten Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren. Interessant an den Totalsynthesen von Hodgkinsin und Hodgkinsin B ist der Einsatz der intramolekularen Heck-Reaktion zur kinetischen Racematspaltung. Die Totalsynthesen von Quadrigemin C und Psycholein sind Beispiele für eine zweifach gerichtete Synthese, die eine Katalysatorkontrolle nutzt, um beide Termini eines komplexen Syntheseintermediats zu funktionalisieren.^[99] Im weiteren Sinne machen diese Beispiele deutlich, dass sich das Synthesepotenzial katalytischer asymmetrischer Reaktionen nicht auf den Aufbau kleiner chiraler Synthesebausteine beschränkt; auch funktionell komplexe, fortgeschrittene Syntheseintermediate sind mit derartigen Methoden zugänglich. Wir sind uns sicher, dass wir in Zukunft große Fortschritte zu diesem relativ unerforschten Aspekt der asymmetrischen Katalyse erleben werden.

Abkürzungen

Ac	Acetyl
Binap	2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl

Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
dba	<i>trans,trans</i> -Dibenzylidenaceton
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon
HMPA	Hexamethylphosphoramide
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
PIFA	Phenyllod(III)bis(trifluoracetat)
PMP	1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin
Red-Al	Natriumbis(2-methoxyethoxy)aluminium-hydrid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylenediamin
TMS	Trimethylsilyl
pTol	4-Tolyl
Ts	4-Toluolsulfonyl

Unser großer Dank gilt den im Literaturteil erwähnten Mitarbeitern, die mit ihrem Einsatz, ihren Ideen und ihren experimentellen Fähigkeiten zur Entwicklung der hier beschriebenen Totalsynthesen beigetragen haben. Wir danken den National Institutes of General Medical Sciences (USA) (GM-30859) sowie den Firmen Amgen, Merck, Pfizer und Roche Palo für ihre Unterstützung.

Eingegangen am 9. Februar 2007
Online veröffentlicht am 25. Juni 2007

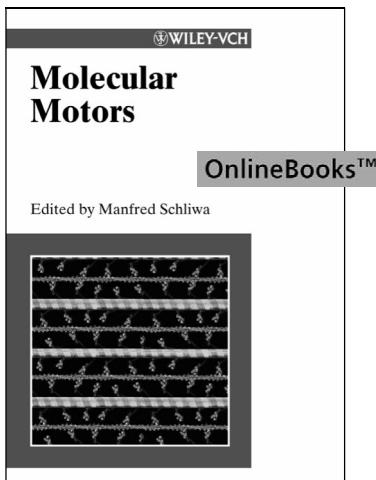
- [1] Übersichtsartikel: a) U. Anthoni, C. Christoffersen, P. H. Nielsen in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Vol. 13 (Hrsg.: S. W. Pelletier), Pergamon, New York, **1999**, S. 163–236; b) G. A. Cordell, J. E. Saxton in *The Alkaloids: Chemistry and Physiology*, Vol. 20 (Hrsg.: R. H. F. Manske, R. G. A. Rodrigo), Academic Press, New York, **1981**, S. 3–295; c) T. Hino, M. Nakagawa in *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*, Vol. 34 (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, New York, **1989**, S. 1–75; d) T. Sévenet, J. Pusset in *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*, Vol. 48 (Hrsg.: G. A. Cordell), Academic Press, New York, **1996**, S. 1–73.
- [2] Der Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren war Gegenstand mehrerer Übersichtsartikel: a) *Quaternary Stereocenters: Challenges and Solutions for Organic Synthesis*, (Hrsg.: J. Christoffers, A. Baro), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4725–4732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591–4597; c) J. Christoffers, A. Baro, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1726–1728; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1688–1690; d) J. Christoffers, A. Baro, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1473–1482; e) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 402–415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388–401; f) I. Denissova, L. Barriault, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10105–10146; g) C. J. Douglas, L. E. Overman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5363–5367.
- [3] *Idiospermum australiense* zählte man früher zur Familie der Idiospermaceae, wurde aber 2003 von der Angiosperm Phylogeny Group, einer Gruppe von Botanikern, die sich mit der Evolution der Angiospermae beschäftigt, in die Familie der Calycanthaceae eingestuft.
- [4] G. R. Eccles, *Proc. Am. Pharm. Assoc.* **1888**, *84*, 382.

- [5] B. Robinson, *Chem. Ind.* **1963**, 218–227.
- [6] R. B. Woodward, N. C. Yang, T. J. Katz, V. M. Clark, J. Harley-Mason, R. F. J. Ingleby, N. Sheppard, *Proc. Chem. Soc. London* **1960**, 76–78.
- [7] a) T. A. Hamor, J. Monteath Robertson, H. N. Shrivastava, J. V. Silverton, *Proc. Chem. Soc. London* **1960**, 78–80; b) T. A. Hamor, J. Monteath Robertson, *J. Chem. Soc.* **1962**, 194–205.
- [8] a) W. S. Brickell, S. F. Mason, D. R. Roberts, *J. Chem. Soc. B* **1971**, 691–695; b) S. F. Mason, *Proc. Chem. Soc. London* **1962**, 362–363; c) S. F. Mason, G. W. Vane, *J. Chem. Soc. B* **1966**, 370–374.
- [9] J. B. Hendrickson, R. Göschke, R. Rees, *Tetrahedron* **1964**, 20, 565–579.
- [10] Isocalycanthin, ein Strukturisomer von Chimonanthin und Calycanthin, wurde aus *Psychotria forsteria* isoliert: Y. Adjibadé, B. Weniger, J. C. Quirion, B. Kuballa, P. Cabalion, R. Anton, *Phytochemistry* **1992**, 31, 317–319.
- [11] Ein halogeniertes und oxidiertes Strukturisomer von Chimonanthin und Calycanthin, das Perophoramidin, wurde ebenfalls isoliert: S. M. Verbitski, C. L. Mayne, R. A. Davis, G. P. Conception, C. M. Ireland, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7124–7126.
- [12] a) I. J. Grant, T. A. Hamor, J. Monteath Robertson, G. A. Sim, *Proc. Chem. Soc. London* **1962**, 148–149; b) I. J. Grant, T. A. Hamor, J. Monteath Robertson, G. A. Sim, *J. Chem. Soc.* **1965**, 5678–5696.
- [13] a) H. F. Hodson, B. Robinson, G. F. Smith, *Proc. Chem. Soc. London* **1961**, 465–466; b) J. E. Saxton, W. G. Bardsley, G. F. Smith, *Proc. Chem. Soc. London* **1962**, 148.
- [14] a) T. Nakano, A. Martín, *Planta Med.* **1976**, 30, 186–188; b) H. Ripperger, *Pharmazie* **1982**, 37, 867.
- [15] N. H. Lajis, Z. Mahmud, R. F. Toia, *Planta Med.* **1993**, 59, 383–384.
- [16] R. K. Duke, R. D. Allan, G. A. R. Johnston, K. N. Mewett, A. D. Mitrović, C. C. Duke, T. W. Hambley, *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 1200–1208.
- [17] L. Verotta, T. Pilati, M. Tatò, E. Elisabetsky, T. A. Amador, D. S. Nunes, *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 392–396.
- [18] T. Tokuyama, J. W. Daly, *Tetrahedron* **1983**, 39, 41–47.
- [19] G. Barger, A. Jacob, J. Madinaveitia, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1938**, 57, 548–554.
- [20] a) K. Eiter, O. Svírák, *Monatsh. Chem.* **1951**, 82, 186–188; b) K. Eiter, O. Svírák, *Monatsh. Chem.* **1952**, 83, 1453–1476.
- [21] F. Bohlmann, H. J. Mannhardt in *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Vol. 14 (Hrsg.: L. Zechmeister), Springer, Wien, **1957**, S. 1–70.
- [22] T. A. Amador, L. Verotta, D. S. Nunes, E. Elisabetsky, *Planta Med.* **2000**, 66, 770–772.
- [23] E. F. L. J. Anet, G. K. Hughes, E. Ritchie, *Aust. J. Chem.* **1961**, 14, 173–174.
- [24] a) J. Fridrichsons, M. F. Mackay, A. McL. Mathieson, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 3521–3524; b) J. Fridrichsons, M. F. Mackay, A. McL. Mathieson, *Tetrahedron* **1974**, 30, 85–92.
- [25] A. A. Gorman, M. Hesse, H. Schmid, *Spec. Rep. Alkaloids* **1971**, 14, 200–209.
- [26] F. Guérritte-Voegelein, T. Sévenet, J. Pusset, M.-T. Adeline, B. Gillet, J.-C. Beloëil, D. Guénard, P. Potier, R. Rasolonjanahary, C. Kordon, *J. Nat. Prod.* **1992**, 55, 923–930.
- [27] V. Jannic, F. Guérritte, O. Laprévote, L. Serani, M.-T. Martin, T. Sévenet, P. Potier, *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 838–843.
- [28] F. Libot, C. Miet, N. Kunesch, J. E. Poisson, J. Pusset, T. Sévenet, *J. Nat. Prod.* **1987**, 50, 468–473.
- [29] L. Verotta, F. Peterlongo, E. Elisabetsky, T. A. Amador, D. S. Nunes, *J. Chromatogr. A* **1999**, 841, 165–176.
- [30] J. Kodanko, L. E. Overman, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2632–2635; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2528–2531.
- [31] Eine mit dem Hodgkinsin verwandte Verbindung ist Calycosidin, das einen Calycanthin-Kern enthält^[28] und durch Behandeln von Hodgkinsin mit Säure im Gleichgewicht gebildet wird: F. Libot, N. Kunesch, J. Poisson, M. Kaiser, H. Duddeck, *Heterocycles* **1988**, 27, 2381–2386.
- [32] E. Clayton, R. I. Reed, J. M. Wilson, *Tetrahedron* **1962**, 18, 1495–1501.
- [33] F. Libot, Dissertation, Université de Paris-Sud (Frankreich), **1982**.
- [34] Quadrigemin C wurde auch aus *Psychotria colorata* isoliert.^[17]
- [35] R. Rasolonjanahary, T. Sévenet, F. G. Voegelein, C. Kordon, *Eur. J. Pharmacol.* **1995**, 285, 19–23.
- [36] H.-E. A. Saad, S. H. Sharkawy, W. T. Shier, *Planta Med.* **1995**, 61, 313–316.
- [37] A. Roth, B. Kuballa, P. Cabalion, R. Anton, *Planta Med.* **1985**, 51, 289.
- [38] A. Beretz, A. Roth-Georger, G. Corre, B. Kuballa, R. Anton, J.-P. Cazenave, *Planta Med.* **1985**, 51, 300–303.
- [39] A. Roth, B. Kuballa, C. Bounthanh, P. Cabalion, T. Sévenet, J. P. Beck, R. Anton, *Planta Med.* **1986**, 52, 450–453.
- [40] H.-E. A. Saad, Dissertation, Université Louis Pasteur (Frankreich), **1986**.
- [41] K. P. Parry, G. F. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 1671–1682.
- [42] N. K. Hart, S. R. Johns, J. A. Lamberton, R. E. Summons, *Aust. J. Chem.* **1974**, 27, 639–646.
- [43] Y. Adjibadé, H. Saad, T. Sévenet, B. Kuballa, J. C. Quirion, R. Anton, *Planta Med.* **1990**, 56, 212–215.
- [44] Y. Adjibadé, B. Kuballa, P. Cabalion, M. L. Jung, J. P. Beck, R. Anton, *Planta Med.* **1989**, 55, 567–588.
- [45] Y. Adjibadé, H. Saad, B. Kuballa, J. P. Beck, T. Sévenet, P. Cabalion, R. Anton, *J. Ethnopharmacol.* **1990**, 29, 127–136.
- [46] R. Robinson, H. J. Teuber, *Chem. Ind.* **1954**, 783–784.
- [47] H. R. Schütte, B. Maier, *Arch. Pharm.* **1965**, 298, 459–461.
- [48] D. G. O'Donovan, M. F. Keogh, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 1570–1572.
- [49] G. W. Kirby, S. W. Shah, E. J. Herbert, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1916–1919.
- [50] Es wurde gefunden, dass Cyclotryptophane in Gegenwart freier Radikale eine Oxidation in 3a-Position eingehen: M. Bruncko, D. Crich, R. Samy, *Heterocycles* **1993**, 36, 1735–1738.
- [51] Der schwierige Aufbau von vicinalen stereogenen quartären Stereozentren wurde in einem Übersichtsartikel diskutiert:
a) E. A. Peterson, L. E. Overman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 11943–11948; bezüglich weiterer einstufiger Methoden, die nicht in diesem Aufsatz behandelt wurden, verweisen wir auf:
b) E. J. Corey, J. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8873–8874;
c) M. T. Crimmins, L. D. Gould, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6199–6200;
d) M. T. Crimmins, J. M. Pace, P. G. Nantermet, A. S. Kim-Meade, J. B. Thomas, S. H. Watterson, A. S. Wagman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10249–10250.
- [52] Ältere Synthesen von Chimonanthin und Folicanthin wurden in mehreren Übersichtsartikeln diskutiert:
a) J. P. Kutney in *The Total Synthesis of Natural Products*, Vol. 3 (Hrsg.: J. ApSimon), Wiley, New York, **1977**, S. 273–438;
b) R. H. F. Manske in *The Alkaloids*, Vol. 8 (Hrsg.: R. H. F. Manske, H. L. Holmes), Academic Press, New York, **1965**, S. 581.
- [53] C.-L. Fang, S. Horne, N. Taylor, R. Rodrigo, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9480–9486.
- [54] a) P. L. Julian, J. Plikl, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 539–544;
b) P. L. Julian, J. Plikl, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 563–566;
c) P. L. Julian, J. Plikl, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 755–757;
d) P. L. Julian, J. Plikl, D. Boggess, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 1797–1801.
- [55] S. Sugasawa, M. Murayama, *Chem. Pharm. Bull.* **1958**, 6, 194–200.
- [56] a) E. S. Hall, F. McCapra, A. I. Scott, *Tetrahedron* **1967**, 23, 4131–4141;
b) A. I. Scott, F. McCapra, E. S. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 302–303.

- [57] S. Ghosal, U. K. Mazumder, S. K. Bhattacharya, P. K. Debnath, *J. Pharm. Sci.* **1975**, *64*, 1082–1083.
- [58] Weitere Methoden zum Aufbau von vicinalen quartären Kohlenstoffzentren basieren auf radikalischen Kupplungen: a) K. M. Depew, S. P. Marsden, D. Zatorska, A. Zatorski, W. G. Bornmann, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11953–11963; b) F. E. Ziegler, P. G. Harran, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2768–2773.
- [59] H. Ishikawa, H. Takayama, N. Aimi, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5637–5639.
- [60] M. Nakagawa, H. Sugumi, S. Kodato, T. Hino, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5323–5326.
- [61] T. Hino, S. Kodato, K. Takahashi, H. Yamaguchi, M. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4913–4916.
- [62] M. Somei, N. Oshikiri, M. Hasegawa, F. Yamada, *Heterocycles* **1999**, *51*, 1237–1242.
- [63] T. Hino, S. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1963**, *4*, 1757–1760.
- [64] Die Verbindung wurde auch als Dihydroisoindigo bezeichnet.
- [65] T. Hino, *Chem. Pharm. Bull.* **1961**, *9*, 979–988.
- [66] J. T. Link, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8166–8167.
- [67] L. E. Overman, J. F. Larow, B. A. Stearns, J. M. Vance, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 219–221; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 213–215.
- [68] E. A. Mash, K. A. Nelson, S. Van Deusen, S. B. Hemperly in *Organic Syntheses, Coll. Vol. 8* (Hrsg.: J. D. White), Wiley, New York, **1993**, S. 92–103.
- [69] Bei –10°C war das Ditriflat **39** über ein Jahr stabil.
- [70] In Einklang mit dieser Interpretation wurde die Stereoselektivität bei Zusatz eines Natrium-selektiven Kryptanden (Kryptofix 221) aufgehoben.
- [71] S. B. Hoyt, L. E. Overman, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3241–3244.
- [72] Die Ausbeute dieses *trans*-Spirooxindols konnte durch Ändern des THF/HMPA-Verhältnisses weiter optimiert werden (siehe Schema 11).^[71,73]
- [73] a) L. E. Overman, E. A. Peterson, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2629–2632; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2525–2528; b) L. E. Overman, E. A. Peterson, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6905–6919.
- [74] Der Chiralitätstransfer vom Elektrophil auf das quartäre Sterozentrum wird durch den Substituenten in 3-Position des Oxindols beeinflusst, wenn LHMDS als Base verwendet wird. Beim Wechsel des Substituenten von einem Oxindolenolat zu einer Benzylgruppe wird das quartäre Sterozentrum des entsprechenden Produkts mit entgegengesetzter relativer Konfiguration eingerichtet. Ein Modell, das die Stereoinduktion bei Vorliegen eines Benzylsubstituenten erklärt, wurde in Lit. [75] vorgeschlagen.
- [75] A. Huang, J. J. Kodanko, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14043–14053.
- [76] Die erste Alkylierung ist geschwindigkeitsbestimmend, weshalb das monoalkylierte Intermediat weder nachzuweisen noch abzufangen war. Mithilfe eines einfach funktionalisierten Elektrophils konnte die Monoalkylierung jedoch untersucht werden.^[71]
- [77] Umfangreiche Übersichten über intramolekulare Heck-Reaktionen: a) J. T. Link in *Organic Reactions*, Vol. 60 (Hrsg.: L. E. Overman), Wiley-VCH, Hoboken, **2002**, S. 157–534; b) S. Bräse, A. de Meijere in *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, New York, **1998**, S. 99–154; c) J. T. Link, L. E. Overman in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, New York, **1998**, S. 231–269; spezielle Übersichten über katalytische asymmetrische Heck-Reaktionen: d) M. Shibasaki, E. M. Vogl, T. Ohshima, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1533–1552; e) M. Shibasaki, E. M. Vogl, T. Ohshima in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Suppl. I* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **2004**, S. 73–81; f) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945–2964; g) M. Shibasaki, F. Miyazaki in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Suppl. I* (Hrsg.: E. Negishi), Wiley, Hoboken, **2002**, S. 1283–1315; h) Y. Donde, L. E. Overman in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**, S. 675–698; i) M. Shibasaki, E. M. Vogl in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. 1* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 457–487.
- [78] L. E. Overman, D. V. Paone, B. A. Stearns, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7702–7703.
- [79] L. E. Overman, D. A. Watson, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2587–2599.
- [80] Die Cyclisierungen der Ditriflate und Diiodide wurden mit unterschiedlichen Enantiomeren durchgeführt; dargestellt ist das Enantiomer des Diiodids.
- [81] L. E. Overman, D. A. Watson, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2600–2608.
- [82] Erste Berichte zur asymmetrischen intramolekularen Heck-Reaktion finden sich bei: a) Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738–4739; b) N. E. Carpenter, D. J. Kucera, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846–5848.
- [83] Anfangs zogen wir die Möglichkeit in Betracht, mithilfe dieser Methode Pyrrolidin[2,3-*b*]indolineinheiten entweder an vorliegende Pyrrolidin[2,3-*b*]indolinfragmente oder an Oxindolvorstufen solcher Einheiten zu kuppeln. Aus mehreren Gründen erwies sich die Oxindol-Strategie als weniger attraktiv: a) M. Oestreich, P. R. Dennison, J. J. Kodanko, L. E. Overman, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1485–1489; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1439–1442; b) B. J. Burke, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16820–16833.
- [84] A. B. Dounay, K. Hatanaka, J. J. Kodanko, M. Oestreich, L. E. Overman, L. A. Pfeifer, M. M. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6261–6271.
- [85] Eine Übersicht über die Anwendung von Palladium-katalysierten Reaktionen in der Totalsynthese: K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516–4563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489.
- [86] a) H. X. Zhang, F. Guibé, G. Balavoine, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857–1867; b) J. C. Cochran, B. S. Bronk, K. M. Terrence, H. K. Phillips, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6621–6624; c) J. F. Betzer, F. Delaloge, B. Muller, A. Pancrazi, J. Prunet, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768–7780.
- [87] a) A. Ashimori, B. Bachand, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6477–6487; b) A. Ashimori, B. Bachand, M. A. Calter, S. P. Govek, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6488–6499.
- [88] C. Amatore, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254–278.
- [89] Da es sich nur um eine Modellstudie handelte, wurden die Ausbeuten der in Schema 20 gezeigten Sequenz nicht weiter optimiert.
- [90] M. Iwao, T. Kuraishi, *Org. Synth.* **1996**, *73*, 85–93.
- [91] Beispiele für Stille-Kreuzkupplungen bei Raumtemperatur und für den Einfluss von Tri-2-furylphosphoran: V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585–9595; zur Rolle von CuI: a) V. Farina, S. Kapadia, B. Krishnan, C. Wang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905–5911; b) L. S. Liebeskind, R. W. Fengl, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5359–5364.
- [92] a) J. J. Kodanko, Dissertation, University of California, Irvine (USA), **2003**; b) B. A. Stearns, Dissertation, University of California, Irvine (USA), **2000**.
- [93] Dieses Strukturmerkmal ist z. B. in der Röntgenkristallstruktur von Phystostigmin zu erkennen: Cambridge Structural Database: QIHNEA und ESIRINIO.

- [94] Wir fanden kürzlich heraus, dass die Zugabe von *tert*-Butanol die Ausbeute der letzten Entschüttungsstufe fast verdoppelt: L. Sung, University of California, Irvine, **2007**, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [95] A. D. Lebsack, J. T. Link, L. E. Overman, B. A. Stearns, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9008–9009.
- [96] Eine Quadriga ist ein zweirädriger Streitwagen, der von vier nebeneinander gehenden Pferden gezogen wird. Eine berühmte Ausführung einer Quadriga befindet sich auf dem Brandenburger Tor in Berlin (siehe den Vortitel dieses Aufsatzes).
- [97] Diese Zahl resultiert, wenn man weniger stabile Stereoisomere, die *trans*-ständige Pyrrolidin[2,3-*b*]indolinringe aufweisen, ausschließt.
- [98] Ein weiteres Beispiel: E. Vedejs, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5813–5814.
- [99] a) S. R. Magnuson, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2167–2213; b) S. L. Schreiber, *Chem. Scr.* **1987**, *27*, 563–566; c) C. S. Poss, S. L. Schreiber, *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 9–17.

Concise Insight of 20 Years of Research



2002. XXII, 582 pages,
129 figures 48 in color,
20 tables. Hardcover.
ISBN 978-3-527-30594-0
€ 189.- / £ 120.- / US\$ 230.-

MANFRED SCHLIWA, University of Munich, Germany (Ed.)

Molecular Motors

Cell motility, virus transport and developmental asymmetry are examples of biological processes related to the function or malfunction of the minute machinery of molecular motors. This handbook brings together current knowledge on the functionality, regulation, and interactions of cytoskeletal, DNA, and rotary motors. Leading experts present principles and applications ranging from atomic structure, biochemistry, and biophysics to

cell biology, developmental biology and pathology - all set to become a "classic" in the years to come.

"...essential reading for graduate students in the field of cell motility and molecular motors..."
- Nature Cell Biology

35180705_kn

Register now for the free
WILEY-VCH Newsletter!
www.wiley-vch.de/home/pas

WILEY-VCH • P.O. Box 10 11 61 • D-69451 Weinheim, Germany
Fax: +49 (0) 62 01 - 60 61 84
e-mail: service@wiley-vch.de • <http://www.wiley-vch.de>

WILEY-VCH