

Schutzgruppenfreie Totalsynthese komplexer cyanobakterieller Alkaloide

Karl Gademann* und Simone Bonazzi

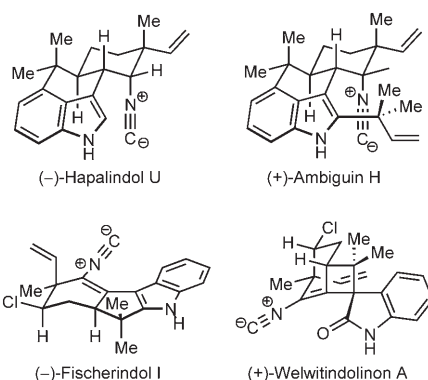
Stichwörter:

Alkaloide · Kupplungen · Naturstoffe · Synthesemethoden · Totalsynthesen

Schutzgruppen^[1] sind für die organische Synthese Segen und Fluch zugleich. Das Schützen der reaktiven funktionellen Gruppen ist ein häufiger Schritt bei der maschinellen Synthese von komplexen Molekülen wie Peptiden, Oligosacchariden, DNA und RNA,^[2] und die Vielzahl an Anwendungen in der Biologie und Medizin ist unmittelbar der Verwendung von Schutzgruppenstrategien zu verdanken. Auch zur Synthese kleinerer Moleküle werden Schutzgruppentechniken intensiv genutzt, z. B. in der Totalsynthese oder der kombinatorischen Chemie.

In vielen Fällen jedoch verursachen Schutzgruppen zusätzliche Komplikationen in einem Syntheseprojekt.^[3] So kann der Fall eintreten, dass sich eine Schutzgruppe nicht vollständig entfernen lässt (wodurch die Produktausbeute sinkt) oder an eine andere Stelle im Molekül wandert oder sich in ein neues, unerwünschtes Reaktionszentrum verwandelt. Von diesen unvorhersehbaren Komplikationen einmal abgesehen, machen Schutzgruppenoperationen jede Syntheseroute komplexer und länger. Synthesechemiker haben sich längst daran gewöhnt, derartige Probleme bei der Verwendung von Schutzgruppen als unvermeidlich hinzunehmen. Aus den genannten Gründen folgt aber, dass der Verzicht auf Schutzgruppenoperationen eine der Grundanforderungen an eine „ideale Synthese“ ist.^[4]

In einer vor kurzem erschienenen Arbeit in *Nature*^[5] berichteten Baran, Maimone und Richter über die Totalsynthesen mehrerer komplexer cyanobakterieller Alkaloide, die ohne Verwendung von Schutzgruppen auskommen und sich durch kurze Reaktionssequenzen auszeichnen. Kernpunkte dieser Arbeit sind die Einführung ungewöhnlicher Strategien für die Spaltung von Bindungen und faszinierende mechanistische Hypothesen, auf deren Grundlage sich übergeordnete Herausforderungen in der Synthese angehen lassen.



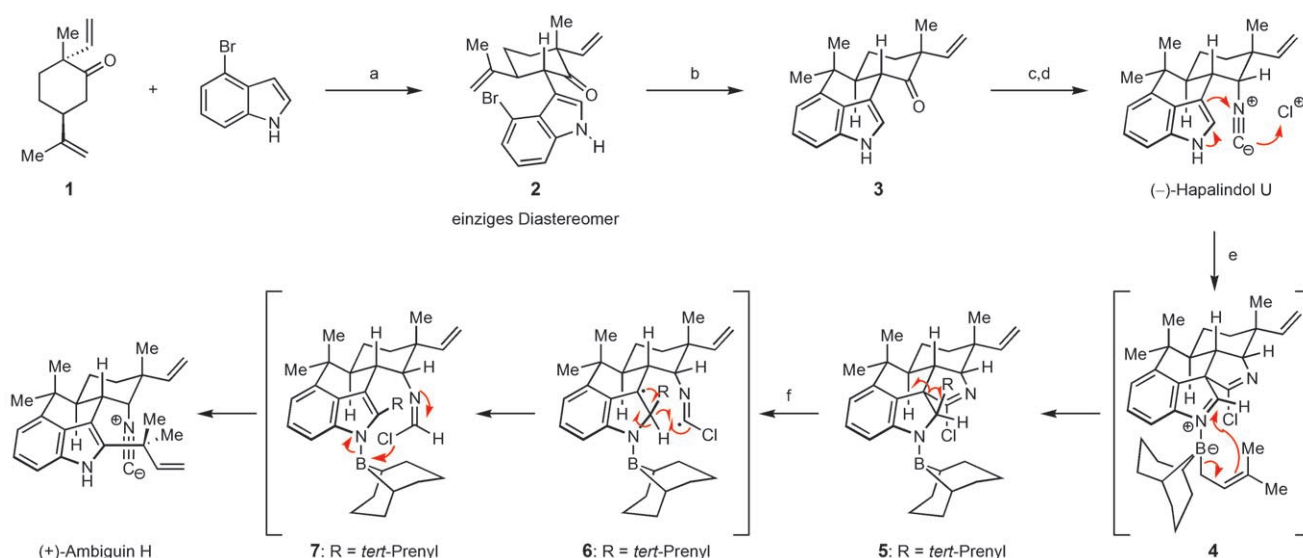
Cyanobakterien gelten als wichtige Quelle für die Entdeckung von neuen bioaktiven Wirkstoffen, da viele Verbindungen mit einer großen Bandbreite von Strukturen bereits aus Cyanobakterien isoliert werden konnten und sie außerdem über eine Vielzahl von Clustern zur Erzeugung von Metaboliten verfügen.^[6] Diese prokaryotischen Photoautotrophen produzieren ein bemerkenswertes Sortiment von Indol-Naturstoffen, einschließlich Fischerindol-, Hapalindol-, Welwitindolinon- und Ambiguin-Alkaloiden.^[7] Diese struktu-

rell komplexen und dicht funktionalisierten Verbindungen zeigen eine Bandbreite von biologischen Aktivitäten, von antibiotischer, antitumoraler und antifungaler bis hin zu insektizider Wirkung. Darüber hinaus dienten die komplexen Architekturen als Anreiz für die Entwicklung von neuen Strategien und Taktiken in der organischen Synthese.^[8]

Zu den herausfordernden Strukturmerkmalen von Hapalindol U, Ambiguin H, Fischerindol I und Welwitindolinon A zählt ein dicht funktionalisierter Cyclohexanring, der über Cyclohexan-, Cyclopentan- oder Cyclobutanringe mit dem Indolkern verknüpft ist. Alle Verbindungen enthalten zumindest ein quartäres Kohlenstoffatom mit direkter Bindung zum Indolring, Fischerindol und Welwitindolinon sind außerdem noch halogeniert. Alle vier Alkaloide enthalten die empfindliche Isonitrilgruppe, die nur selten in Naturstoffen gefunden wird und deren Reaktivität bei der Syntheseplanung zu berücksichtigen ist. Den interessantesten Molekülaufbau hat das Welwitindolinon A, das eine ungewöhnliche Cyclobutanspirooxindol-Einheit aufweist.

Die Synthese begann mit der Umsetzung des Cyclohexanonderivats **1**, das durch einschlägige Verfahren zugänglich ist, mit 4-Bromindol (Schema 1). Die Indol- und Terpeneinheiten wurden durch eine Cu-vermittelte Kupplungsreaktion verknüpft, die von der gleichen Arbeitsgruppe entwickelt worden war.^[8b] Diese Fragmentkupplung erwies sich als sehr gute und einfache Methode zum Aufbau der zentralen C-C-Bindung in **2**, wenngleich nur mittlere Ausbeuten resultierten (50 %, 5-mmol-Ansatz).

[*] Prof. Dr. K. Gademann, M.Sc. S. Bonazzi
Chemical Synthesis Laboratory
Swiss Federal Institute of Technology
1015 Lausanne (Schweiz)
Fax: (+41) 21-693-9700
E-Mail: karl.gademann@epfl.ch
Homepage: <http://isic.epfl.ch/lsync>



Scheme 1. Schutzgruppenfreie Synthese von Hapalindol U und Ambiguin H: a) LiHMDS, Cu^{II}-2-Ethylhexanoat, Indol, THF, $-78 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ (50%); b) [Pd{P(*o*-tol)₃}OAc]₂ (5 Mol-%), NaOCHO, TBAB, Et₃N, DMF, 80°C , langsame Zugabe von Pd über 5 h (65%); c) NH₄OAc, NaCNBH₃, MeOH/THF, Mikrowellenbestrahlung bei 150°C ; dann HCO₂H, CDMT, DMAP, NMM, DCM, 25°C ; d) COCl₂, Et₃N, DCM, 0°C (60% über zwei Stufen); e) *t*BuOCl, DCM, -78°C ; dann Prenyl-9-BBN, -78°C (60%); f) Et₃N, Benzol, $h\nu$, (63%, bezogen auf zurückerhaltenes Ausgangsmaterial). LiHMDS = Lithiumhexamethyldisilazid, TBAB = Tetra-*n*-Butylammoniumbromid, DMF = *N,N*-Dimethylformamid, CDMT = 2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin, DMAP = 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin, NMM = *N*-Methylmorpholin, DCM = Dichlormethan, 9-BBN = 9-Borabicyclononan.

Die nächste Bindungsbildung wurde mithilfe einer reduktiven Heck-Reaktion ausgeführt. Nach sorgfältigen Optimierungsversuchen fanden die Autoren, dass 5 Mol-% des Herrmann-Katalysators die Reaktion beschleunigen und das Hapalindol-Grundgerüst **3** in 61% Ausbeute liefern. Reduktive Aminierung, Formylierung und Dehydratisierung unter Standardbedingungen ergaben die erste Zielstruktur, das (–)-Hapalindol U. Die kurze Synthesesequenz lieferte das Produkt in erheblichen Mengen, wobei herauszuheben ist, dass auf jede Art von Schutzgruppenoperation verzichtet wurde.

Hapalindole werden formal durch Prenylierung des C2-Atoms im Indolring in Derivate der Ambiguin-Familie überführt. Allerdings war es wegen der empfindlichen Isonitrilgruppe nicht möglich, die Seitenkette unter Standardbedingungen direkt anzufügen. Baran et al. fanden eine Lösung für dieses Problem,^[5] indem sie auf elegante Weise die Reaktivitäten der Indol- und Isonitrilgruppe nutzten. Die elektrophile Chlorierung von Hapalindol U und anschließende Behandlung mit Prenyl-9-BBN führten zum cyclischen Chlorimidat **4**. Es wird angenommen, dass der Transfer der Prenylgruppe im

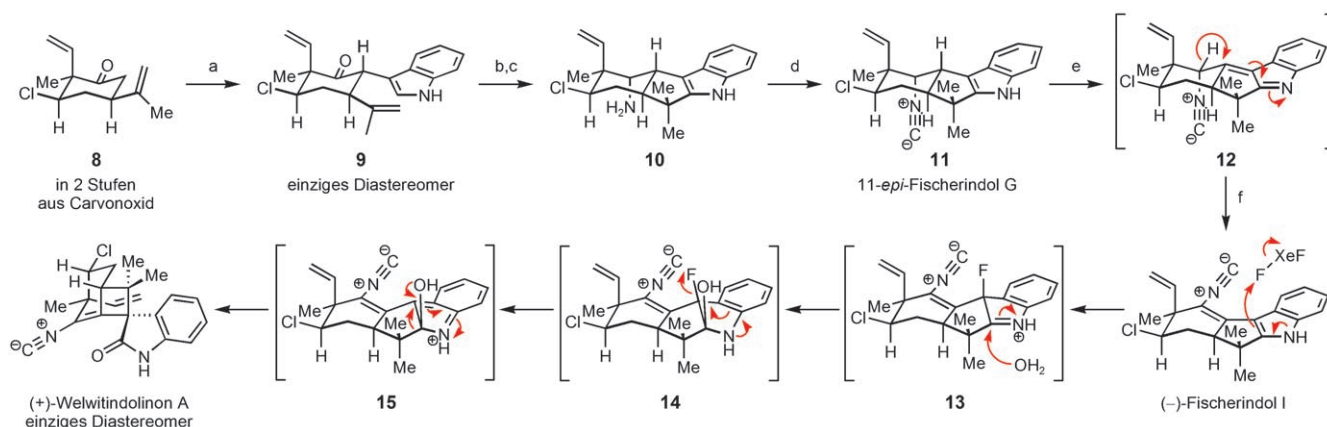
Anschluss an die Aktivierung des Imins durch das Boranreagens stattfindet. Die beobachtete Konfiguration des neu gebildeten stereogenen Zentrums ist vermutlich eine direkte Folge der Molekülform, die einem Angriff von der weniger gehinderten *Re*-Seite den Vorzug gibt.

Ambiguin H wurde in einer spektakulären Reaktionssequenz erhalten. Die Bestrahlung von **5** bewirkte eine homolytische Spaltung unter Bildung des postulierten Intermediats **6**. Anschließend Wasserstoff-Abstraktion mit gleichzeitiger Derivatisierung des Indolrings (zur Bildung von **7**) sowie Abspaltung des Chlorids und der BBN-Gruppe führten in einem einzelnen Arbeitsschritt zum (+)-Ambiguin H. Der Nachteil dieser Photolysestrategie ist die niedrige Ausbeute, die unmittelbar aus der Produktinstabilität unter den gegebenen Reaktionsbedingungen folgt. Trotz dieser Einschränkung ermöglicht diese elegante und kurze Reaktionsroute, die zur ersten Totalsynthese dieses Naturstoffs führte, die Herstellung von großen Materialmengen für weiterführende biologische Studien.

In derselben Studie beschrieben Baran et al.^[5] die Herstellung weiterer Vertreter dieser Naturstoffklasse, ba-

sierend auf den gleichen Prinzipien: keine Schutzgruppen,^[9] kurze Syntheseroute und rascher Zugewinn an molekularer Komplexität. Die Synthese begann erneut mit der Cu-vermittelten Enolat-Indol-Kupplung zur Verknüpfung des Terpen-Bausteins **8** (in zwei Stufen aus Carvonoxid zugänglich) mit dem Indol (Schema 2). Säurekatalysierte Cyclisierung von **9** (Montmorillonit K-10, Mikrowellenbestrahlung) ergab ein tetracyclisches intermediäres Keton (26% Ausbeute bei 55% zurückerhaltenem **9**), das durch stereoselektive reduktive Aminierung in die Vorstufe **10** überführt wurde. Abweichend von einem früheren Ansatz zur Synthese von Fischerindol I, der von der gleichen Arbeitsgruppe entworfen wurde, wählten Baran et al.^[5] diesmal die Strategie, die empfindliche Isonitrilgruppe auf dieser Synthesestufe direkt einzuführen, unter Bildung des 11-*epi*-Fischerindol G (**11**). Nach Oxidation des Indols zum Imin **12** und anschließender Tautomerisierung wurde (–)-Fischerindol I in 92% Ausbeute isoliert.

Zur Umwandlung von Fischerindol I in Welwitindolinon A wurde eine Fluorhydroxylierung des Indolrings vorgenommen (Schema 2). Die Umsetzung von Fischerindol I mit XeF₂ führte zu-



Schema 2. Schutzgruppenfreie Totalsynthese von Fischerindol I und Welwitindolinon A: a) LiHMDS, THF, -78°C , Cu^{II} -2-Ethylhexanoat, $-78 \rightarrow 23^{\circ}\text{C}$ (62%); b) Montmorillonit K-10, Mikrowellenbestrahlung bei 120°C , (57%, bezogen auf zurückerhaltenes Ausgangsmaterial); c) NH_4OAc , NaCNBH_3 , 3-Å-Molekularsieb, MeOH/THF , Ultraschall, 18 h (42%); d) HCO_2H , CDMT, DMAP, NMM, DCM, 23°C , 30 min; Et_3N , COCl_2 , DCM, 0°C , 10 min (95%); e) DDQ, H_2O , THF, 0°C (92%); f) XeF_2 , H_2O , H_3CCN , 23°C (44%). DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyanbenzochinon.

nächst zur Fluorierung des Indolrings, an die sich eine Abfangreaktion der intermediären Iminiumgruppe in **13** mit Wasser anschloss. Die Eliminierung des Fluoridsubstituenten aus **14** könnte zum Iminochinonmethid **15** führen, das als Vorstufe für die Umlagerung in Frage kommt. Alternativ könnte auch eine Semipinacol-Umlagerung von **14** das (+)-Welwitindolinon A als einziges Diastereomer liefern.

Die Totalsynthesen dieser vier komplexen cyanobakteriellen Alkaloide sind ein eindrucksvoller Beleg für die Leistungsfähigkeit der modernen organischen Synthese. Schlüsselaspekte der verwendeten Strategie sind: 1) Verzicht auf Schutzgruppen, 2) hohe Konvergenz, 3) Kaskadenreaktionen zur Steigerung der molekularen Komplexität, 4) nur geringfügige Wechsel von Oxidationszuständen des Kohlenstoffgerüsts.

Überlegungen zur Biosynthese gaben wichtige Hilfestellungen beim Entwurf dieser eleganten Syntheseroute, die auf der intrinsischen Reaktivität der verfügbaren funktionellen Gruppen beruht. Um dieser Strategie in vollem Umfang Rechnung zu tragen, war ein schutzgruppenfreies Vorgehen notwendig.

Es sei darauf hingewiesen, dass bereits eine Reihe von schutzgruppenfrei-

en Totalsynthesen beschrieben wurde. Wichtige Beispiele sind die Synthese von Tropinon durch Robinson,^[10] Usninsäure durch Barton et al.^[11] und Muscarin durch Hardegger und Lohse.^[12] Gegenüber diesen Verbindungen sind die hier beschriebenen Beispiele jedoch weitaus komplexer, und ihre Synthese kann als neuer Meilenstein in der Naturstoffsynthese betrachtet werden.

Online veröffentlicht am 25. Juni 2007

- [1] Eine Übersicht hierzu: T. W. Greene, P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Aufl., Wiley, Hoboken, **1999**.
- [2] S. Pitsch, *Chimia* **2001**, 55, 320.
- [3] Eine Übersicht hierzu: M. A. Sierra, M. C. de la Torre, *Dead Ends and Detours. Direct Ways to Successful Total Synthesis*, Wiley, Weinheim, **2004**.
- [4] R. W. Hoffmann, *Synthesis* **2006**, 3531.
- [5] a) P. S. Baran, T. J. Maimone, J. M. Richter, *Nature* **2007**, 446, 404; b) J. A. Porco, Jr. *Nature* **2007**, 446, 383.
- [6] a) A. M. Burja, B. Banaigs, E. Abou-Mansour, J. G. Burgess, P. C. Wright, *Tetrahedron* **2001**, 57, 9347; b) K. Gademann, *Chimia* **2006**, 60, 841.
- [7] a) K. Stratmann, R. E. Moore, R. Bonjouklian, J. B. Deeter, G. M. L. Patterson, S. Shaffer, C. D. Smith, T. A. Smitka, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9935; b) R. E. Moore, C. Cheuk, G. M. L. Pat-

- terson, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6456; c) R. E. Moore, C. Cheuk, X. G. Yang, G. M. L. Patterson, R. Bonjouklian, T. A. Smitka, J. S. Mynderse, R. S. Foster, N. D. Jones, J. K. Swartzendruber, J. B. Deeter, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1036; d) T. A. Smitka, R. Bonjouklian, L. Doolin, N. D. Jones, J. B. Deeter, W. Y. Yoshida, M. R. Prinsep, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 857; e) A. Raveh, S. Carmeli, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 196.
- [8] a) H. Muratake, H. Kumagami, M. Natsume, *Tetrahedron* **1990**, 46, 6351; b) P. S. Baran, J. M. Richter, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7450; c) P. S. Baran, J. M. Richter, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15394; d) S. E. Reisman, J. M. Ready, A. Hasuoka, C. J. Smith, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1448; e) J. M. Ready, S. E. Reisman, M. Hirata, M. M. Weiss, K. Tamaki, T. V. Osaka, J. L. Wood, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1290–1292; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1270.
- [9] Hoffmann wies darauf hin, dass bei der Synthese von **8** die Ketogruppe in situ geschützt wird; siehe Lit. [4].
- [10] R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762.
- [11] D. H. R. Barton, A. M. Deflorin, O. E. Edwards, *J. Chem. Soc.* **1956**, 530.
- [12] E. Hardegger, F. Lohse, *Helv. Chim. Acta* **1957**, 40, 2383.