

Totalsynthese von Azadirachtin – nach 22 Jahren endlich am Ziel

Johann Jauch*

Azadirachtin · Cyclisierungen · Naturstoffe ·
Sigmatrope Umlagerungen · Synthesemethoden

Zahlreiche Pflanzenarten produzieren Bitterstoffe, um sich vor dem Befall durch fressende Insekten zu schützen. Solche Substanzen stellen natürliche Insektizide dar und werden unter dem Begriff „Fraßhemmer“ zusammengefasst. Dem vorwiegend in Indien beheimateten Neem-Baum *Azadirachta indica* gelingt es auf besonders effiziente Weise, sich gegen mehr als 200 Insektenarten zur Wehr zu setzen. Dies veranlasste Butterworth und Morgan, nach der stofflichen Grundlage der Insektenabwehr zu suchen. 1968 berichteten sie über die Isolierung einer Substanz aus den Samen des Neem-Baumes, die den Fraßbefall durch die Wüstenheuschrecke *Schistocerca gregaria* bei einer Konzentration von 1 ng pro Quadratzentimeter Blattfläche komplett unterdrückt.^[1] Sie nannten diese Substanz Azadirachtin.

Erste Untersuchungen zur Struktur von Azadirachtin stammten ebenfalls von Morgan et al.,^[2] allerdings konnten diese Autoren nur über einzelne Strukturelemente und funktionelle Gruppen berichten. Nakanishi und Mitarbeiter^[3] veröffentlichten 1975 erstmals einen kompletten Strukturvorschlag, der von Ley et al. 1985 korrigiert wurde.^[4] Kraus und Mitarbeiter veröffentlichten Ende 1985 die neue Struktur **1** (Abbildung 1) für Azadirachtin, die Anfang 1986 von Ley und Mitarbeitern durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt wurde.^[5]

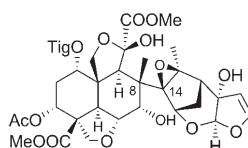


Abbildung 1. Struktur von Azadirachtin (**1**; Tig = Tigloyl = (E)-2-Methyl-2-butenoyl).

Azadirachtin enthält insgesamt 16 Stereozentren, sieben quartäre und neun sekundäre, und außerdem unter anderem vier verschiedene Esterfunktionen, zwei Hydroxygruppen (von denen eine Teil eines extrem säureempfindlichen Hy-

droxydihydrofuranringes ist), weiterhin ein säure- und baseempfindliches Halbacetal und ein gespanntes, sterisch schwer zugängliches Epoxid. Diese Komplexität und Empfindlichkeit von Azadirachtin machen seine Totalsynthese zu einer höchst anspruchsvollen Aufgabe.

Der Synthese komplexer Naturstoffe geht heutzutage immer eine Retrosynthese voraus. Die Umkehrung der Retrosynthese ist ein Syntheseplan, der im Verlauf der Totalsynthese „abgearbeitet“ wird.^[6] Bei dieser Vorgehensweise ist man allerdings nie ganz sicher vor „Stolpersteinen“: Im Verlauf der Synthese können Stufen mit geringen Ausbeuten auftreten, es können unerwünschte Stereoisomere entstehen, oder im schlimmsten Fall können geplante Reaktionen gar nicht funktionieren. Erfahrene Synthetiker haben oft ein Gespür für „Stolpersteine“ und versuchen, diese vorab durch Modellreaktionen aus dem Weg zu räumen. Aber auch bei der Übertragung von Modellstudien auf das eigentliche Syntheseproblem können wieder die erwähnten Schwierigkeiten auftreten. All dies erzwingt oft ein Überdenken und Abwandeln der geplanten Synthese bis hin zur Entwicklung eines neuen Syntheseplans.^[7]

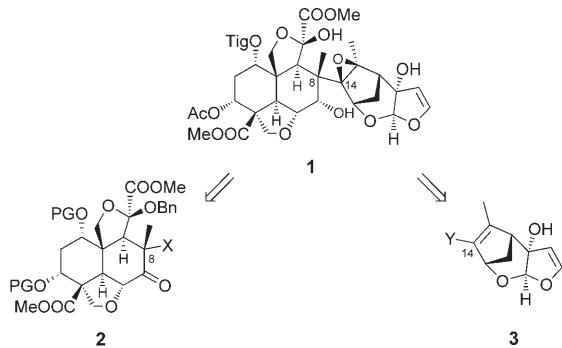
Kennt man die Biosynthese eines Naturstoffs, so kann man sich bei der Syntheseplanung an ihr orientieren und versuchen, Synthesestufen, die in der Natur enzymkatalysiert ohne Schutzgruppentechnik ablaufen, mithilfe von chemischen Methoden auszuführen. Man spricht in solchen Fällen von biomimetischen Synthesen.^[7a] Aber auch hier können schlecht oder gar nicht funktionierende Reaktionen Umwege in der Synthese erzwingen.

Besonders ärgerlich sind schlecht oder nicht funktionierende Reaktionen zu einem späten Zeitpunkt in der Synthese. Ist in diesem Fall das gewünschte Zielmolekül aus natürlichen Quellen leicht in ausreichender Menge verfügbar, kann man Probleme im Syntheseplan von zwei Seiten her in Angriff nehmen: Man kann versuchen, den Naturstoff gezielt zu potenziellen Synthesezwischenstufen abzubauen und diese wiederum in den Naturstoff zu überführen. Gelingt dies, dann hat man die letzten Syntheseschritte zuverlässig abgesichert, und die weitere Arbeit konzentriert sich auf die totalsynthetische Herstellung der durch Abbau erhaltenen Synthesezwischenstufen. Diese Vorgehensweise wird mit dem Schlagwort „Relay-Route“ oder „Relay-Synthese“ bezeichnet.^[7a]

Kurz nachdem die Struktur von Azadirachtin bekannt war, machten sich Ley und Mitarbeiter daran, eine Total-

[*] Prof. Dr. J. Jauch
Universität des Saarlandes
Organische Chemie II
Im Stadtwald 23, 66123 Saarbrücken (Deutschland)
Fax: (+49) 681-3026-4151
E-Mail: j.jauch@mx.uni-saarland.de

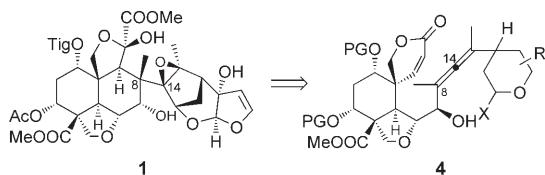
synthese für dieses hochinteressante Molekül zu entwickeln. Zunächst war geplant, Azadirachtin aus einem geeigneten Decalin-Fragment **2** (linke Hälfte) und einem passend funktionalisierten tricyclischen Hydroxytetrahydrofuran-Fragment **3** (rechte Hälfte) aufzubauen (Schema 1).^[8] Dies erfordert jedoch die Verknüpfung zweier quartärer Zentren^[9] zum Aufbau der sterisch stark gehinderten Bindung zwischen C8 und C14. 1994 schreibt Ley: „*We recognise this coupling involves the formation of a difficult bond, but therein lies the challenge*“.^[10]



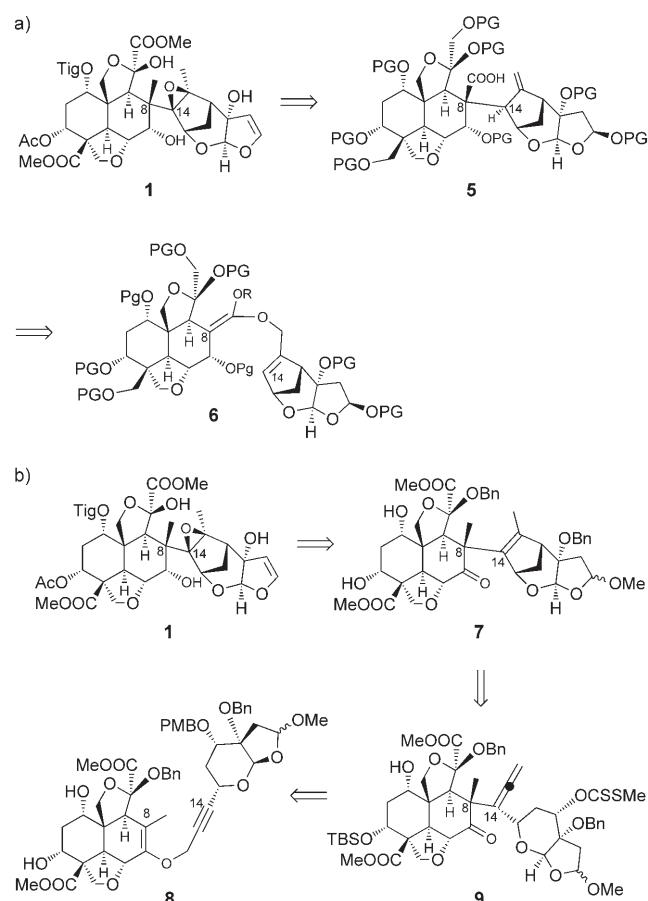
Schema 1. Erste retrosynthetische Zerlegung von Azadirachtin nach Ley et al. PG = Schutzgruppe, Bn = Benzyl.

In einer Reihe von Arbeiten haben Ley und Mitarbeiter^[11] Synthesen für die unterschiedlich funktionisierte linke und rechte Hälfte **2** bzw. **3** von Azadirachtin vorgestellt. Im Laufe der Zeit stellte sich jedoch heraus, dass eine direkte intermolekulare Verknüpfung der beiden sterisch anspruchsvollen Hälften nicht funktioniert.^[12]

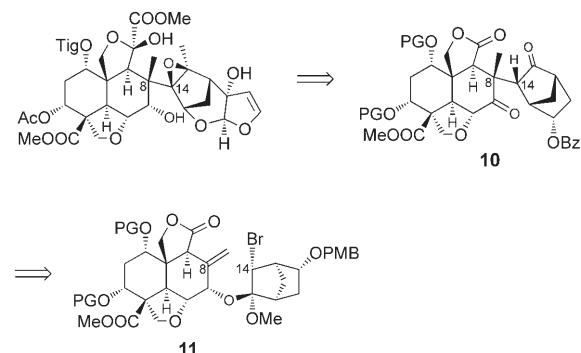
Stellt man im Verlauf einer Synthese fest, dass die *intermolekulare* Knüpfung einer zentralen Bindung des Zielmoleküls nicht funktioniert, kann man entweder a) diese Bindung zu einem früheren Zeitpunkt in der Synthese einführen oder von einem Molekül ausgehen, das diese Bindung bereits enthält oder b) die beiden zu verknüpfenden Bausteine über eine andere, leichter zugängliche funktionelle Gruppe verbinden und die gewünschte Bindung dann *intramolekular* erzeugen. Die Strategie (a) wurde von Watanabe und Mitarbeitern favorisiert und wird zurzeit noch intensiv verfolgt (Schema 2),^[13] während der Weg (b) 1999 unabhängig von der Gruppe um Murai^[14] und von der Gruppe um Ley^[15] eingeschlagen wurde (Schema 3). Auch die Route von Nicolaou und Mitarbeitern^[16] entspricht dieser Vorgehensweise (Schema 4).



Schema 2. Retrosynthetische Zerlegung von Azadirachtin nach Watanabe et al.

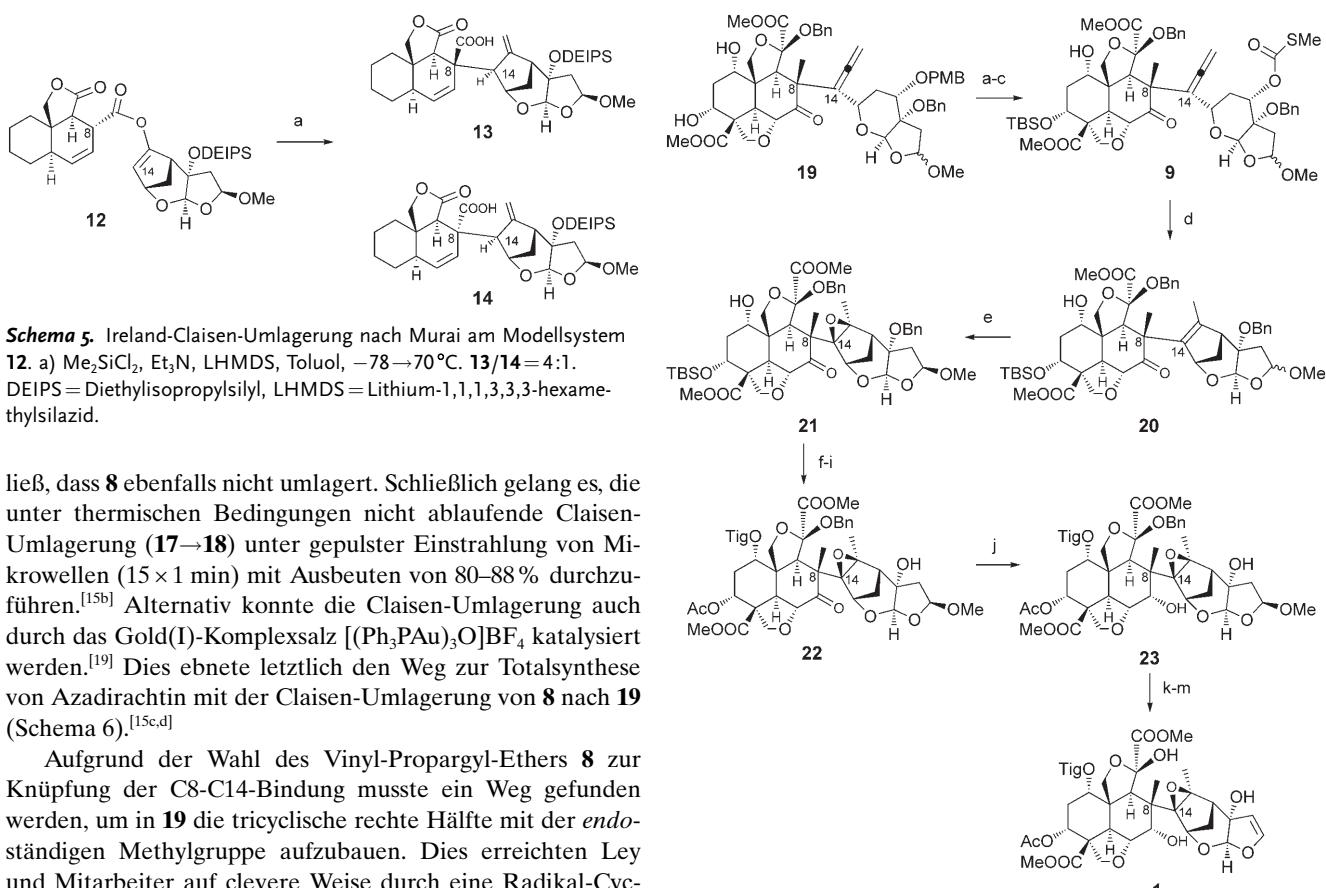


Schema 3. Retrosynthetische Zerlegung von Azadirachtin a) nach Murai et al.^[14d] und b) nach Ley et al.^[15c,d] TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl. PMB = *para*-Methoxybenzyl.



Schema 4. Retrosynthetische Zerlegung nach Nicolaou et al. Bz = Benzoyl.

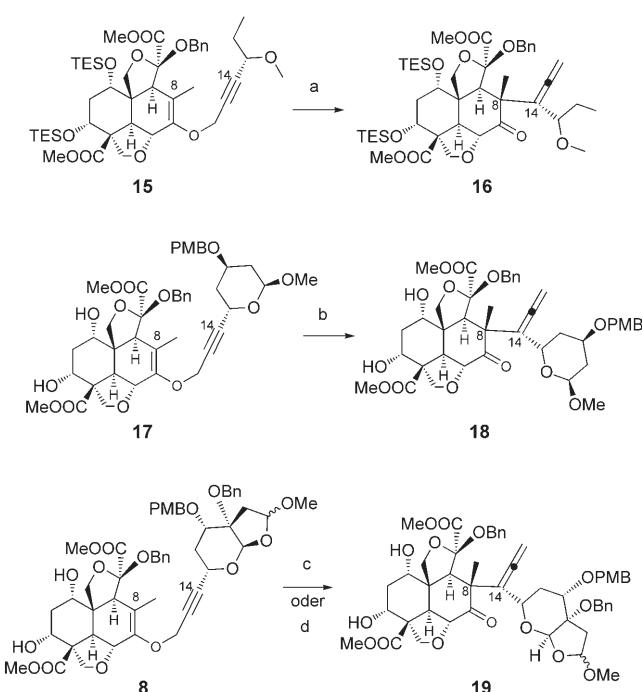
Murai und Mitarbeiter nutzten eine Ireland-Claisen-Umlagerung^[17] zur Konstruktion der Bindung zwischen C8 und C14 und konnten deren Praktikabilität an der Modellverbindung **12** demonstrieren (Schema 5).^[14f] Ley et al. konzentrierten sich auf eine Claisen-Umlagerung^[18] zur Knüpfung der Bindung zwischen C8 und C14. Modelluntersuchungen zur Durchführbarkeit der Claisen-Umlagerung ließen bei komplexeren Systemen Schwierigkeiten erkennen. So z. B. ließ sich die Modellverbindung **15** im Bombenrohr bei 165 °C nicht zu **16** umlagern (Schema 6),^[15a] was befürchten



Schema 5. Ireland-Claisen-Umlagerung nach Murai am Modellsystem 12. a) Me_2SiCl_2 , Et_3N , LHMDS, Toluol, $-78 \rightarrow 70^\circ\text{C}$. $13/14 = 4:1$. DEIPS = Diethylisopropylsilyl, LHMDS = Lithium-1,1,3,3,3-hexamethylsilazid.

ließ, dass **8** ebenfalls nicht umlagert. Schließlich gelang es, die unter thermischen Bedingungen nicht ablaufende Claisen-Umlagerung (**17** → **18**) unter gepulster Einstrahlung von Mikrowellen ($15 \times 1 \text{ min}$) mit Ausbeuten von 80–88% durchzuführen.^[15b] Alternativ konnte die Claisen-Umlagerung auch durch das Gold(I)-Komplexsalz $[(\text{Ph}_3\text{PAu})_3\text{O}]\text{BF}_4$ katalysiert werden.^[19] Dies ebnete letztlich den Weg zur Totalsynthese von Azadirachtin mit der Claisen-Umlagerung von **8** nach **19** (Schema 6).^[15c,d]

Aufgrund der Wahl des Vinyl-Propargyl-Ethers **8** zur Knüpfung der C8-C14-Bindung musste ein Weg gefunden werden, um in **19** die tricyclische rechte Hälfte mit der *endo*-ständigen Methylgruppe aufzubauen. Dies erreichten Ley und Mitarbeiter auf clevere Weise durch eine Radikal-Cyclisierung mit dem Allen **9** (erhalten aus **19**) (Schema 7).^[15c,d]



Schema 6. Ausgewählte Claisen-Umlagerungen von Ley et al. a) Xylo, 165°C , Bomberrohr, keine Reaktion; b) 1,2-Dichlorbenzol, 180°C , MWI $15 \times 1 \text{ min}$, 88%; c) 1,2-Dichlorbenzol, 185°C , MWI $15 \times 1 \text{ min}$, 80%; d) $[(\text{Ph}_3\text{PAu})_3\text{O}]\text{BF}_4$, CH_2Cl_2 , RT, 80%. MWI = Mikrowelleneinstrahlung, TES = Triethylsilyl.

Schema 7. Radikal-Cyclisierung, Epoxidierung und Vervollständigung der Totalsynthese von Azadirachtin mithilfe einer Relay-Synthese.

a) TBS-Imidazol, DMF, 100°C , 90%; b) DDQ, CH_2Cl_2 , H_2O , RT, 85%; c) CS_2 , NaHMDS, THF, -78°C , Mel, -78°C , 60%; d) $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, Toluol, 100°C , Hochverdünnung, 80%; e) MMPP- H_2O , Radikalfänger, NaHCO_3 , MeOH, 105°C , Bomberrohr, 7 d, 85% bezogen auf zurückgewonnenes Ausgangsmaterial; f) TBAF, THF, 0°C , 100%; g) $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$, MeOH, RT, 99%; h) Ac_2O , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 74%; i) Tiglinsäure-Yamaguchi-Reagens, Cs_2CO_3 , Toluol Rückfluss, 6 d, 80%; j) $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$, MeOH, 0°C , 49%; k) $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$, MeOH, RT, 81%; l) PhSH, PPTS, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 80°C , 70%; m) DMDO, CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 67%. NaHMDS = Natrium-1,1,3,3,3-hexamethylsilazid, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon, AIBN = 2,2'-Azobisisobutyronitril, MMPP = Magnesiummonoperoxyphthalat, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat, DMDO = Dimethyldioxiran.

Epoxidierung mit Magnesiummonoperoxyphthalat lieferte schließlich die Vorstufe **21**, die diese Autoren im Rahmen einer Relay-Synthese ausgehend von Azadirachtin zugänglich machten und auch wieder in Azadirachtin überführten. Eine Vorstellung, wie groß die sterische Hinderung im Bereich der C8-C14-Bindung ist, bekommt man, wenn man die Reaktionsbedingungen für die Epoxidierung der Doppelbindung in **20** betrachtet: Magnesiummonoperoxyphthalat (vergleichbar mit *meta*-Chlorperbenzoësäure), sieben Tage Reaktionszeit bei 105°C (!); dabei findet nur zwischen 20 und 35% Umsatz statt, das restliche Ausgangsmaterial kann fast vollständig zurückgewonnen werden.

Die Relay-Synthese enthält einige bemerkenswerte Stufen: Die Generierung des Tiglinsäureesters an der sterisch

gehinderten C1-OH-Gruppe gelingt mit gemischtem Anhydrid aus Tiglinsäure und 2,4,6-Trichlorbenzoësäure (Yamaguchi-Reagens der Tiglinsäure). Die Reduktion der Carbonylgruppe an C7 verläuft chemoselektiv, wenn auch nicht stereoselektiv, glatt mit dem Luche-Reagens, und zum Schluss der Relay-Route wird die Doppelbindung des Dihydrofuranringes von Azadirachtin durch Sulfoxid-Pyrolyse in siegendem Toluol eingeführt (Schema 7).^[15c]

Die gesamte Totalsynthese umfasst 71 Stufen (längste lineare Sequenz 48 Stufen) und liefert eine Ausbeute von insgesamt 0,00015 %. Damit hat S. V. Ley mit über 35 Mitarbeitern nach 22 Jahren erstmals totalsynthetisch Azadirachtin hergestellt, ein wahres Highlight der organischen Chemie!

Online veröffentlicht am 30. Oktober 2007

- [1] J. H. Butterworth, E. D. Morgan, *Chem. Commun.* **1968**, 23–24.
- [2] J. H. Butterworth, E. D. Morgan, G. R. Percy, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1972**, 2445–2450.
- [3] P. R. Zanno, I. Miura, K. Nakanishi, D. L. Elder, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1975–1977.
- [4] J. N. Bilton, H. B. Broughton, S. V. Ley, Z. Lidert, E. D. Morgan, H. S. Rzepa, R. N. Sheppard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 986–987.
- [5] a) W. Kraus, M. Bokel, A. Klenk, H. Pöhn, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6435–6438; b) H. B. Broughton, S. V. Ley, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, E. D. Morgan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 46–47.
- [6] a) E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**; b) P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis*, Wiley, Hoboken, **2007**.
- [7] a) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics In Total Synthesis I*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**; b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics In Total Synthesis II*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; c) M. A. Sierra, M. C. de la Torre, *Dead Ends and Detours*, Wiley-VCH, **2004**; d) *Strategies And Tactics In Organic Synthesis*, Vol. 1–6 (Hrsg.: T. Lindberg, M. Harmata), Elsevier, Dordrecht, **1984–2005**.
- [8] Siehe z.B. H. C. Kolb, S. V. Ley, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6187–6190.
- [9] *Quaternary Stereocenters* (Hrsg.: J. Christoffers, A. Baro), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [10] a) H. C. Kolb, S. V. Ley, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2735–2762; b) S. V. Ley, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 2099–2102.
- [11] a) S. V. Ley, A. A. Somovilla, H. B. Broughton, D. Craig, A. M. Z. Slawin, P. L. Toogood, D. J. Williams, *Tetrahedron* **1989**, 45, 2143–2164; b) J. C. Anderson, S. V. Ley, D. Santafianos, R. N. Sheppard, *Tetrahedron* **1991**, 47, 6813–6850; c) H. C. Kolb, S. V. Ley, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6187–6190; d) H. C. Kolb, S. V. Ley, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2735–2762; e) W.-J. Koot, S. V. Ley, *Tetrahedron* **1995**, 51, 2077–2090; f) A. A. Denholm, L. Jennens, S. V. Ley, A. Wood, *Tetrahedron* **1995**, 51, 6591–6604.
- [12] Es wurde nie über eine erfolgreiche direkte Kupplung beider Hälften berichtet.
- [13] a) H. Watanabe, T. Watanabe, K. Mori, *Tetrahedron* **1996**, 52, 13939–13950; b) H. Watanabe, T. Watanabe, K. Mori, T. Kitahara, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4429–4432; c) H. Watanabe, N. Mori, D. Itoh, T. Kitahara, K. Mori, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1534–1538; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1512–1516.
- [14] a) N. Kanoh, J. Ishihara, A. Murai, *Synlett* **1997**, 737–739; b) J. Ishihara, T. Fukuzaki, A. Murai, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1907–1910; c) J. Ishihara, Y. Yamamoto, N. Kanoh, A. Murai, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4387–4390; d) N. Kanoh, J. Ishihara, Y. Yamamoto, A. Murai, *Synthesis* **2000**, 1878–1893; e) Y. Yamamoto, J. Ishihara, N. Kanoh, A. Murai, *Synthesis* **2000**, 1894–1906; f) T. Fukuzaki, S. Kobayashi, T. Hibi, Y. Ikuma, J. Ishihara, N. Kanoh, A. Murai, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2877–2880.
- [15] a) S. V. Ley, C. E. Gutteridge, A. R. Pape, C. D. Spilling, C. Zumbrunn, *Synlett* **1999**, 1295–1297; b) T. Durand-Revill, L. B. Gobbi, B. L. Gray, S. V. Ley, J. S. Scott, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3847–3850; c) G. E. Veitch, E. Beckmann, B. J. Burke, A. Boyer, C. Ayats, S. V. Ley, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7773–7776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7629–7632; d) G. E. Veitch, E. Beckmann, B. J. Burke, A. Boyer, S. Maslen, S. V. Ley, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7777–7779; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7633–7635.
- [16] a) K. C. Nicolaou, M. Follmann, A. J. Roecker, K. W. Hunt, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2207–2210; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2103–2106; b) K. C. Nicolaou, A. J. Roecker, M. Follmann, R. Baati, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2211–2214; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2107–2110; c) K. C. Nicolaou, A. J. Roecker, H. Monenschein, P. Guntupalli, M. Follmann, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3765–3770; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3637–3642; d) K. C. Nicolaou, P. K. Sasmal, T. V. Koftis, A. Converso, E. Loizidou, F. Kaiser, A. J. Roecker, C. C. Dellios, X. W. Sun, G. Petrovic, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3513–3518; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3447–3452; e) K. C. Nicolaou, P. K. Sasmal, A. J. Roecker, X. W. Sun, S. Mandal, A. Converso, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3509–3513; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3443–3447.
- [17] Eine interessante Anwendung der Ireland-Claisen-Umlagerung bei der Synthese von Saragossasäure C wurde von Rizzacasa und Mitarbeitern publiziert: J. O. Bunte, A. N. Cuzzupe, A. M. Daly, M. A. Rizzacasa, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6524–6528; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6376–6380.
- [18] a) *The Claisen Rearrangement* (Hrsg.: M. Hiersemann, U. Nubemeyer), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; b) A. M. Martin Castro, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2939–3002.
- [19] B. D. Sherry, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15978–15979.