

## Über den biologischen Ursprung der Haouamin-Alkaloide\*\*

Noah Z. Burns und Phil S. Baran\*

Die Haouamine (**1** und **2**, Abbildung 1) gehören zu den faszinierendsten Naturstoffen, die in jüngster Zeit isoliert wurden.<sup>[1]</sup> Ihr topologisch einzigartiges Kohlenstoffgerüst, ihr ungewöhnliches Oxygenierungsmuster und ihre rätselhafte

turberichte zur klassischen Tschitschibabin-Pyridinsynthese,<sup>[4,5]</sup> 3) die Entdeckung einer milden Variante der „anormalen“ Tschitschibabin-Pyridinsynthese und 4) eine einfache enantioselektive Synthese von **1**, die Aufschluss über dessen absolute Konfiguration gibt und auf die Beteiligung von Phenylalanin an der Biosynthese hindeutet.

2006 berichteten wir über die Totalsynthese von Haouamin A [(±)-**1**] ausgehend vom racemischen Keton **3** (Abbildung 1).<sup>[2]</sup> Wenngleich eine „abiotische“ Strategie verwendet wurde, um die Synthese abzuschließen, konnte eine Hypothese für die biosynthetische Bildung des Haouamin-Gerüsts formuliert werden, derzufolge sich vier Äquivalente eines *meta*-hydroxylierten Phenylacetaldehyds **5** mit einem Äquivalent Ammoniak verbinden (Abbildung 1). Ein ähnliches Schema einer pseudosymmetrischen biologischen Synthese wurde später von Poupon und Mitarbeitern veröffentlicht.<sup>[4]</sup> Die Vorstellung, dass die natürlichen Haouamine aus 2,3,5-trisubstituierten Pyridin-Spezies wie dem Pyridiniumion **4** entstehen könnten, wird in Anbetracht der Tatsache nachvollziehbar, dass mit der Tschitschibabin-Pyridinsynthese<sup>[6]</sup> eine Reaktion bekannt ist, die solche funktionalisierten Heterocyklen in einem einzigen Schritt erzeugt. Fast alle in der Literatur beschriebenen Beispiele dieser Reaktion wurden mit rein aliphatischen Aldehyden ausgeführt, allerdings wurden wir auf einen Studie von Wang und Mitarbeitern aufmerksam,<sup>[5]</sup> die Phenylacetaldehyd mit Benzylammoniumchlorid in Gegenwart von Ytterbiumtriflat in Wasser zum 2-Benzyl-3,5-diphenylpyridinium-Salz **6** umsetzten (Schema 1 A). Versuche, diese Reaktion zu wiederholen, ergaben jedoch eine Verbindung, die zwar zum veröffentlichten Spektrum passte, aber mit der vorgeschlagenen Struktur unvereinbar war. Dagegen stimmte die Struktur des 3,5-Diphenylpyridiniumsalzes **7** vollständig mit den erhaltenen Daten überein, auch wenn der Bildungsmechanismus unklar ist. Die Struktur wurde durch einfache Benzylierung des 3,5-Diphenylpyridins **8** und Austausch der Anionen mit Silbertriflat bestätigt. Anders substituierte Phenylacetaldehyde, die den gleichen Reaktionsbedingungen ausgesetzt wurden, führten zu analogen Ergebnissen, unabhängig von den elektronischen Eigenschaften der Aldehydkomponente (Schema 1 B). Wie durch Röntgenstrukturanalysen betätigt wurde, gehen Substrate mit *meta*-Methoxy- (**9**), *para*-Brom- (**10**), *meta*-Trifluormethyl- (**11**) und *ortho*-Methyl-Substituenten (**12**) diese Umsetzung ein. Die Reaktionsprodukte stimmen mit denen der „anormalen“ Tschitschibabin-Reaktion, einer in der Synthese bisher ungenutzten Variante, überein.<sup>[7]</sup> Wir präsentieren somit die erste milde Eintopfsynthese von 3,5-Diarylpyridinsystemen (die bekannte bioaktive Agentien sind),<sup>[8]</sup> die keine vorab funktionalisierten Heterocyklen benötigt.

Die in Schema 2 A gezeigten Deuteriummarkierungsexperimente verdeutlichen den Reaktionsverlauf. Die dreifach bzw. zweifach deuterierten Pyridinium-Spezies **13** und **14**

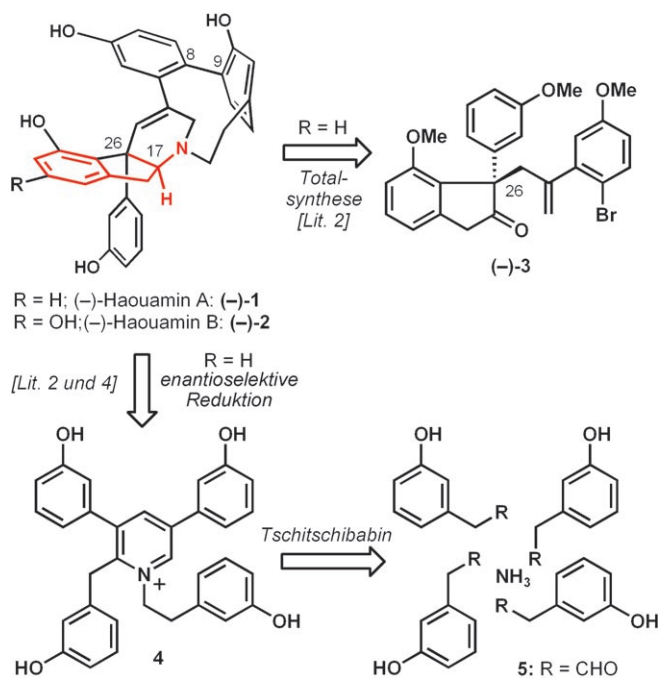


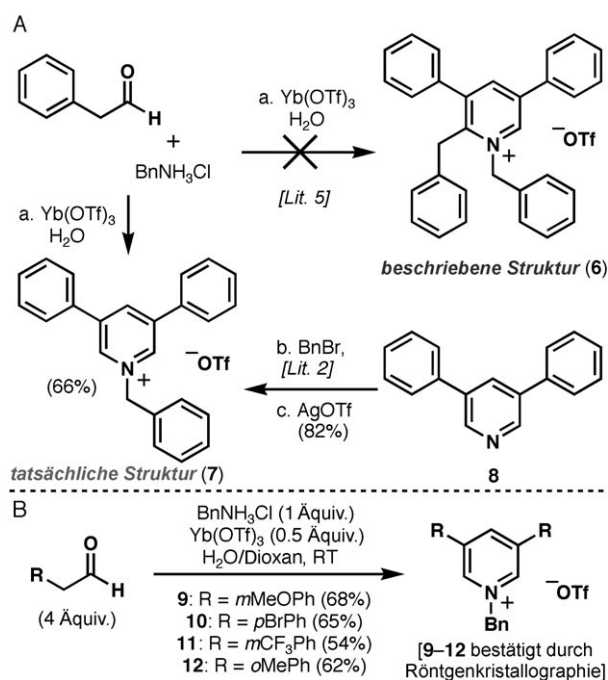
Abbildung 1. Reaktionspfade zu den Haouamin-Alkaloiden.

Biosynthese machen sie zu synthetisch und biochemisch interessanten Verbindungen.<sup>[2,3]</sup> Wir stellen hier eine detaillierte chemische Untersuchung vor, die die Biosynthese der Haouamine beleuchtet. Hieraus folgt: 1) ein zwingender Beweis gegen einen scheinbar logischen Tetramerisierungspfad zu **1** und **2**,<sup>[2,4]</sup> 2) die Verbesserung irrtümlicher Litera-

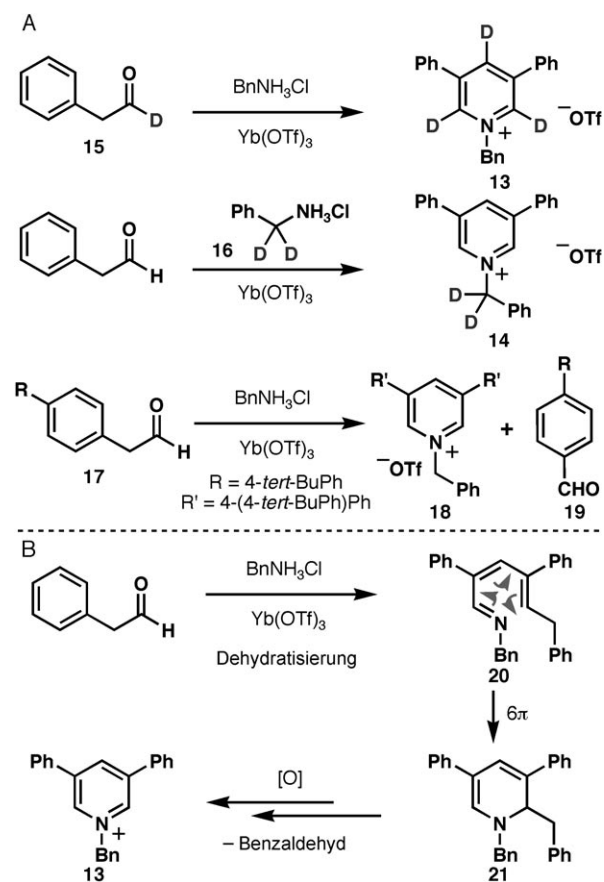
[\*] N. Z. Burns, Prof. P. S. Baran  
Department of Chemistry, The Scripps Research Institute  
10650 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)  
Fax: (+1) 858-784-7375  
E-Mail: pbaran@scripps.edu

[\*\*] Wir danken Dr. D.-H. Huang und Dr. L. Pasternack (NMR-Spektroskopie), Dr. G. Siuzdak (Massenspektrometrie), Dr. Raj Chadha (TSRI) und Dr. Arnold Rheingold (UCSD) (Röntgenkristallographie) sowie Mikkel Jessing für technische Hilfe. Diese Arbeit wurde durch das Scripps Research Institute, Bristol-Myers Squibb, den Searle Scholarship Fund und die ARCS-Stiftung (Promotionsstipendium an N.Z.B.) finanziell unterstützt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



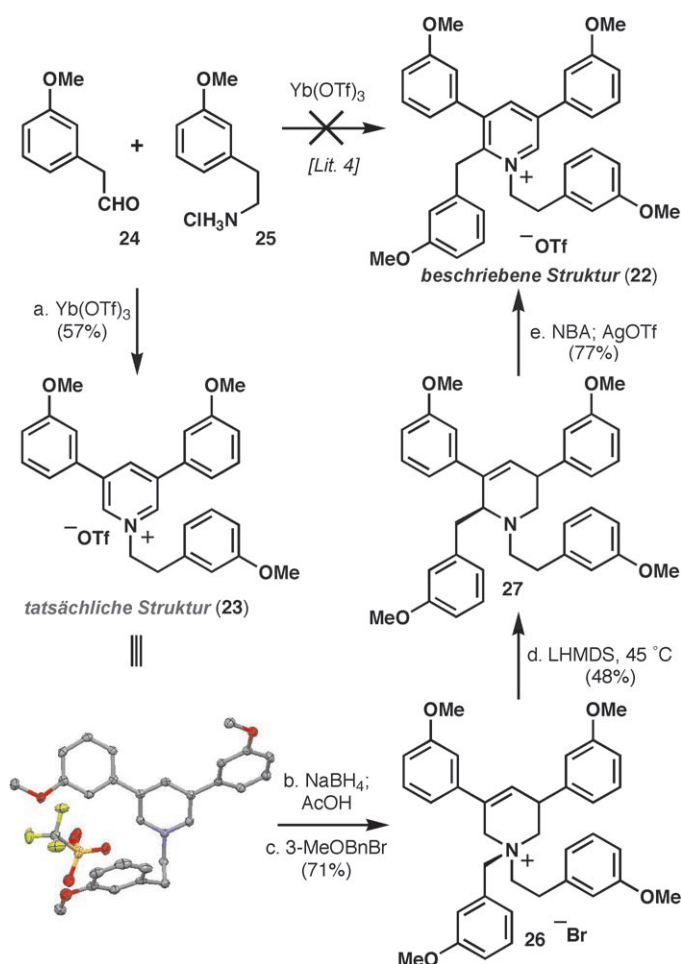
**Scheme 1.** Entdeckung einer milden „anormalen“ Tschitschibabin-Pyridinsynthese. Reagentien und Bedingungen: a) Phenylacetaldehyd (4.0 Äquiv.), Benzylammoniumchlorid (1.0 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (0.5 Äquiv.), H<sub>2</sub>O, 23 °C, 66%; b) BnBr, Aceton, 60 °C; c) AgOTf (1.1 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 23 °C, 82% (2 Stufen). Bn = Benzyl; Tf = Triflat.



**Scheme 2.** Deuteriummarkierungsexperimente.

wurden unter Verwendung der Aldehyde **15** bzw. Amin **16** hergestellt. Weiterhin ergab Aldehyd **17** neben der erwarteten Pyridiniumverbindung **18** den nichtflüchtigen substituierten Benzaldehyd **19**. Zusammengefasst machen die Ergebnisse dieser Studie den in Schema 2B gezeigten Mechanismus plausibel. Der entscheidende Schritt dieser Transformation ist eine mit molekularem Sauerstoff gekoppelte oxidative Desalkylierung des Dihydropyridins **21** unter Freisetzung von Benzaldehyd.<sup>[9]</sup>

Angesichts dieser Ergebnisse war es für uns überraschend, dass Poupon und Mitarbeiter<sup>[4]</sup> – ebenfalls im Zuge einer Haouamin-Synthese – über die Synthese des 2,3,5-trisubstituierten Pyridinderivats **22** berichteten (Schema 3), da unter den angegebenen Bedingungen das „anomale“ Tschitschibabin-Produkt gebildet werden sollte. Tatsächlich führt die Yb(OTf)<sub>3</sub>-katalysierte Kondensation des *meta*-Methoxyphenylacetaldehyds **24** mit 2-(*meta*-Methoxyphenyl)ethylammoniumchlorid **25** zum 3,5-Diarylpyridiniumion **23** (bestätigt durch Röntgenstrukturanalyse) und nicht zum Triarylpyridiniumion **22**.<sup>[10]</sup>



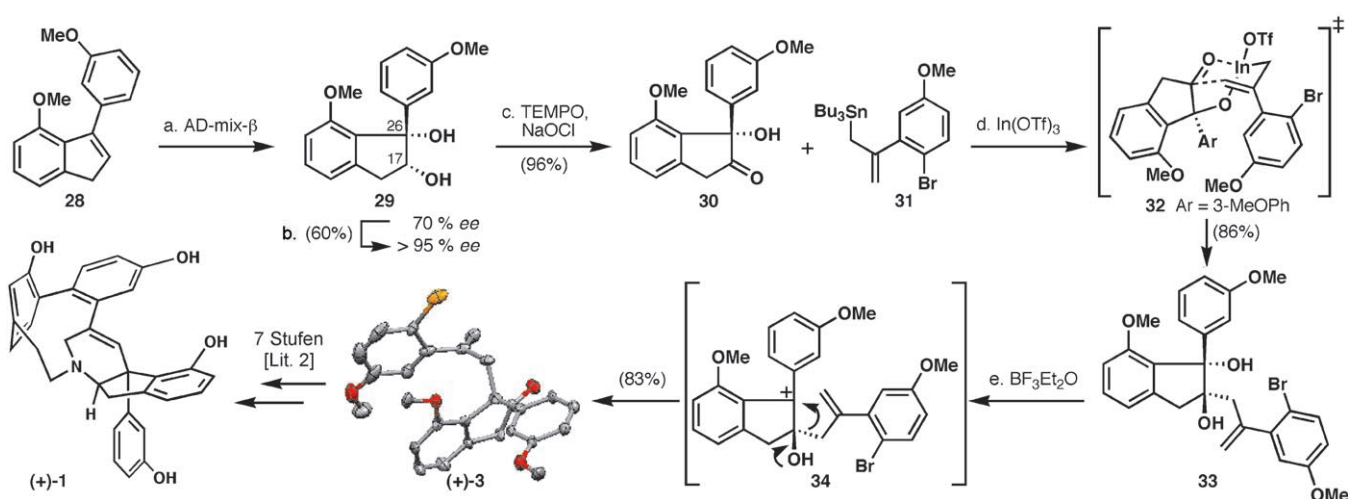
**Scheme 3.** Bindeglied zum Haouamin-Problem. Reagentien und Bedingungen: a) **24** (4.0 Äquiv.), **25** (1.0 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (0.5 Äquiv.), H<sub>2</sub>O, 23 °C, 57%; b) NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>, 0 °C; AcOH, 72 %; c) 3-MeOBnBr, Aceton, 60 °C, 99%; d) LHMDS, THF, 45 °C, 5 min, 48 %; NBA (2.2 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 23 °C; AgOTf (1.1 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 23 °C, 77 %. LHMDS = Lithiumhexamethyldisilazid; NBA = N-Bromacetamid.

Um eindeutig nachzuweisen, dass das Triarylpyridiniumion **22** in dieser Reaktion nicht entsteht, wurde es ausgehend vom Diarylpyridiniumion **23** über die folgende Sequenz synthetisiert: 1) Reduktion mit NaBH<sub>4</sub> und Essigsäure zum Tetrahydropyridin und Alkylierung mit 3-Methoxybenzylbromid zum Ammoniumion **26** (71 % Ausbeute), 2) Stevens-Umlagerung<sup>[11]</sup> zum Amin **27** (LHMDS, 48 % Ausbeute, d.r.  $\approx$  7:3) und 3) Oxidation (*N*-Bromacetamid) und Anionenaustausch (Bromid gegen Triflat) mit AgOTf (77 % Ausbeute). Die Reaktionsmischung aus dem Aldehyd **24** und dem Aminhydrochlorid **25** wurde <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch untersucht und enthielt keine detektierbaren Mengen des Triarylpyridiniumions **22** (siehe Hintergrundinformationen).

Molekülmodelle und MM2-Rechnungen deuten darauf hin, dass 2,3,5-substituierte Pyridiniumionen wie **22** (und **4**, siehe Abbildung 1) eine destabilisierte Struktur haben, in der der 3-Aryl-Substituent aus der Ebene des Pyridinkerns gezwungen wird. Dagegen bilden einfache Alkylaldehyde die erwarteten 2,3,5-substituierten Produkte, die in der Naturstoffsynthese Verwendung fanden.<sup>[12]</sup> Der erstaunliche Befund, dass sich Pyridinium-Intermediate wie **22** (oder **4**) der Bildung unter diesen Bedingungen widersetzen, könnte darauf hinweisen, dass die direkte chemische Tetramerisierung zu **1** und **2** (Abbildung 1) in einem präbiotischen Szenario energetisch gehindert ist (eine Beteiligung von Enzymen außer Acht gelassen).<sup>[13]</sup>

Um festzustellen, ob natürlich vorkommende, L-konfigurierte Aminosäuren an der Biosynthese der Haouamine beteiligt sein könnten, bedurfte es einer enantioselektiven Route zu **1**, dessen absolute Konfiguration unbekannt war (Schema 4). Unsere kürzlich vorgestellte Synthese (zehn Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichem 7-Methoxyindanon oder zwölf Stufen ausgehend von Phenol)<sup>[2]</sup> beruhte auf einer konventionellen Enolat-Alkylierung, die zum Keton **3** mit einem vierfach C-substituierten quartären Zentrum führte. Obwohl ein asymmetrischer Weg zu diesen Molekülen auf eine enantioselektive Alkylierung hinauslaufen sollte, waren solche Strategien nicht erfolgreich.<sup>[14]</sup>

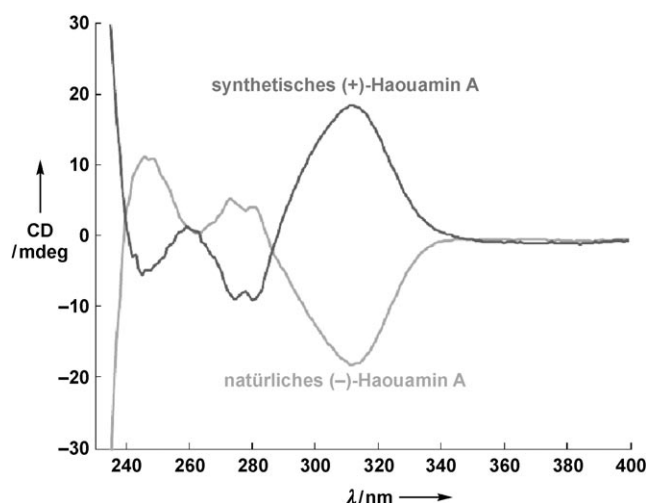
Prinzipiell könnte eine diastereoselektive Pinakol-Umlagerung das stereogene C-26 über ein kurzzeitig auftretendes stereogenes C-17-Zentrum erzeugen (Haouamin-Nummierung). Wie in Schema 4 dargestellt ist, erzielte die auf das Arylinden **28** angewendete asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung<sup>[15]</sup> eine moderate Enantioselektivität und lieferte das optisch aktive Diol **29** in 70 % ee (bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie des von der (*R*)-Mosher-Säure abgeleiteten Monoesters). Die 30 % an racemischem Diol wurden selektiv kristallisiert (siehe Hintergrundinformationen zur Röntgenstrukturanalyse), wobei das enantiomerenreine Diol in Lösung blieb, das in 60 % Gesamtausbeute ausgehend von **28** isoliert werden konnte. Nach der Sharpless-Regel<sup>[15]</sup> sollte das erzeugte Diol **29** die absolute Konfiguration 17*R*,26*S* aufweisen (siehe Schema 4). Die folgende chemoselektive Oxidation mit TEMPO/NaOCl<sup>[16]</sup> (andere Oxidantien führten zur Diolspaltung) lieferte das  $\alpha$ -Hydroxyketon **30**, das nun für den Angriff eines Allyl-Nucleophils vorbereitet war. Als ungeeignete Nucleophile erwiesen sich Allyl-Grignard-, Silan- und Boronat-Reagentien, entweder wegen mangelnder Reaktivität oder Unverträglichkeit mit dem Arylbromid. Nach ausführlicher Suche wurde eine Allylindiumspezies gefunden (hergestellt durch Transmetallierung einer Organozinnverbindung mit Indium(III))<sup>[17]</sup>, die genügend reaktiv und auch selektiv war. Tributylallylzinn **31**<sup>[18]</sup> und Keton **30** wurden in Gegenwart von Indium(III)-triflat vereinigt, und das gewünschte Additionsprodukt **33** wurde in 86 % Ausbeute erhalten. Die Behandlung des Diols **33** mit äquimolaren Mengen BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O führte über eine Pinakol-Umlagerung<sup>[19]</sup> in 83 % Ausbeute zum Keton (+)-**3**.<sup>[20]</sup> Die absolute Konfiguration von (+)-**3** (26*R*) wurde durch Kristallstrukturanalyse ermittelt (Schema 4, Schmp. 88–90 °C, farblose Würfel). Erfreulicherweise blieb in dieser Reaktionssequenz die stereochemische Information vollständig erhalten, wie durch diastereoselektive Reduktion des Ketons (+)-**3** zum Alkohol und <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie des von der (*R*)-Mosher-Säure abgeleiteten Esters bestätigt wurde.



**Schema 4.** Reagentien und Bedingungen: a) AD-mix- $\beta$ , MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (5 Äquiv.), 1:1 tBuOH/H<sub>2</sub>O, 5 °C, 44 h; b) Kristallisation, 60 % gesamt; c) TEMPO (0.05 Äquiv.), NaOCl (2.0 Äquiv.), KBr (0.05 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/NaHCO<sub>3</sub> (ges. aq.) (2.6:1), 0 °C, 30 min, 96%; d) **31** (2.0 Äquiv.), In(OTf)<sub>3</sub> (1.2 Äquiv.), THF, 0–23 °C, 86%; e) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (1.1 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 10 min, 83%. TEMPO: 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl.



Das optisch aktive Keton (+)-**3** wurde daraufhin in unsere bereits beschriebene Reaktionssequenz eingesetzt,<sup>[2]</sup> wodurch das (+)-(8:9*S*,17*R*,26*R*)-Haouamin A [(+)-**1**,  $[\alpha]_D = +45.8$  (MeOH,  $c = 0.05$ )] erhalten wurde. Die Circular dichroismus-Spektren unserer synthetischen Probe und einer natürlichen Probe von (–)-Haouamin A [(–)-**1**,  $[\alpha]_D = -45.8$  (MeOH,  $c = 0.4$ )]<sup>[1]</sup> (die uns freundlicherweise von E. Zubía zur Verfügung gestellt wurde) wurden verglichen. Die Spektren (Abbildung 2) belegen, dass das nichtnatürliche Enantiomer



**Abbildung 2.** CD-Spektren von synthetischem (+)-Haouamin A und natürlichem (–)-Haouamin A.

synthetisiert wurde, wodurch dem natürlichen Haouamin A die Konfiguration 8:9*R*,17*S*,26*S* zuzuweisen ist. Da die Konfiguration des C-17 in (–)-**1** mit der natürlichen Konfiguration von Aminosäuren korreliert, ist es wahrscheinlich, dass L-Phenylalanin<sup>[21]</sup> in der Biosynthese von (–)-Haouamin A [(–)-**1**] an der rot markierten Stelle in Abbildung 1 eingebaut wird.

Die exakte Biosyntheseroute zur Bildung von **1** und **2** kann derzeit noch nicht bestimmt werden, dennoch war diese Untersuchungsreihe äußerst aufschlussreich. Eine in diesem Zusammenhang erneute Untersuchung der Tschitschibabin-Pyridinsynthese hat ergeben, dass Produkte der „anormalen“ Variante unter Verwendung eines Lanthanoid-Katalysators nun leicht zugänglich sind. Markierungsexperimente legen einen plausiblen Reaktionsmechanismus nahe und haben zur Revision einer falschen Strukturzuordnung geführt. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass es in Abwesenheit von Enzymen zweifelhaft ist, dass **1** über die Tetramerisierungsroute über **4** entsteht (Abbildung 1). An der enantioselektiven Synthese von **1** ist besonders hervorzuheben, dass sie eine milde und selektive Indium-vermittelte Allylierung und eine stereoselektive Pinakol-Umlagerung umfasst. Zudem wurde die absolute Konfiguration von **1** bestimmt, und die These wird gestützt, dass **1** von einer natürlichen Aminosäure abstammt. Weitere Studien zu einer biologisch inspirierten Route zu **1** werden wir in Kürze veröffentlichen.

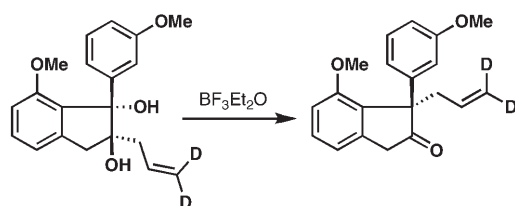
Eingegangen am 3. Oktober 2007

Online veröffentlicht am 23. November 2007

**Stichwörter:** Alkaloide · Biosynthese · Naturstoffe · Reaktionskaskaden · Totalsynthese

- [1] L. Garrido, E. Zubía, M. J. Ortega, J. Salva, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 293–299.
- [2] P. S. Baran, N. Z. Burns, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3908–3909.
- [3] Studien zu Haouaminen: a) N. D. Smith, J. Hayashida, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4309–4312; b) M. A. Grundl, D. Trauner, *Org. Lett.* **2006**, 8, 23–25; c) P. Wipf, M. Furegati, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1901–1904; d) J. H. Jeong, S. M. Weinreb, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2309–2312.
- [4] E. Gravel, E. Poupon, R. Hocquemiller, *Chem. Commun.* **2007**, 719–721.
- [5] L.-B. Yu, D. Chen, J. Li, J. Ramirez, P. G. Wang, S. G. Bott, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 208–211.
- [6] A. E. Chichibabin, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, 37, 1229.
- [7] a) 6-Stündiges Erhitzen einer mit Ammoniak gesättigten Lösung von Phenylacetaldehyd in Ethanol auf 235 °C bei 1150 psi liefert 13 % 3,5-Diphenylpyridin: E. L. Eliel, R. T. McBride, S. Kaufmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4291–4296; C. P. Farley, E. L. Eliel, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 3477–3484; b) Reduktion von *m*-Methoxyphenylacetamid mit LiAlH<sub>4</sub> liefert 17 % 3,5-Bis(*m*-methoxyphenyl)pyridin: D. R. Eckroth, *Chem. Ind.* **1967**, 920–921.
- [8] Beispiele: A. Kumar, R. A. Rhodes, J. Spychala, W. D. Wilson, D. W. Boykin, R. R. Tidwell, C. C. Dykstra, J. E. Hall, S. K. Jones, R. F. Schinazi, *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, 30, 99–106; J. R. Tagat, S. W. McCombie, B. E. Barton, J. Jackson, J. Shortall, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 2143–2146; U. Jacquemard, S. Routier, N. Dias, A. Lansiaux, J.-F. Goossens, C. Bailly, J.-Y. Mérou, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 1087–1095.
- [9] a) Die Reaktionsgeschwindigkeit kann erhöht werden, wenn man die Umsetzung in einem sauerstoffgesättigten Milieu ausführt (laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie). Weitere mechanistische Studien werden in einer künftigen Veröffentlichung beschrieben. b) Beispiele einer metallkatalysierten oxidativen Desalkylierung: R. W. Saalfrank, S. Reihls, M. Hug, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6033–6036; S. P. Chavan, R. K. Kharul, U. R. Kalkote, I. Shivakumar, *Syn. Commun.* **2003**, 33, 1333–1340.
- [10] Obwohl die Spektren von **23** denen von **22** gleichen, handelt es sich spektroskopischen Messungen zufolge eindeutig um **23** (siehe Hintergrundinformationen für weitere Details).
- [11] Übersicht: I. E. Markó in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 913–974.
- [12] Eine interessante Anwendung in der Totalsynthese: B. B. Snider, B. J. Neubert, *Org. Lett.* **2002**, 7, 2715–2718.
- [13] Relevante Studien: L. Panzella, P. Di Donato, S. Comes, A. Napolitano, A. Palumbo, M. d’Ischia, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6457–6460.
- [14] E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 402–415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 388–401; B. M. Trost, C. Jiang, *Synthesis* **2006**, 369–396.
- [15] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483–2547.
- [16] P. Lucio Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2559–2562.
- [17] J. A. Marshall, K. W. Hinkle, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1920–1921; T. Miyai, K. Inoue, M. Yasuda, A. Baba, *Synlett* **1997**, 699–700.
- [18] Siehe die Hintergrundinformationen für Einzelheiten zur Synthese.
- [19] Ein ähnliches Beispiel: K. Suzuki, H. Takikawa, Y. Hachisu, J. W. Bode, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3316–3318; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3252–3254.

[20] Markierungsexperimente mit Deuterium weisen stark auf eine [1,2]-Verschiebung eines Allyls hin, die im Übergangszustand **34** angedeutet ist.



[21] Eine biologische *meta*-Hydroxylierung von L-Phenylalanin ist bekannt: J. H. Tong, A. D'Iorio, N. L. Benoiton, Biochem. Biophys. Res. Commun. 1971, 44, 229–236.

[22] CCDC-664780, -664678, -664679, -664680, -664681 und -664682 enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.