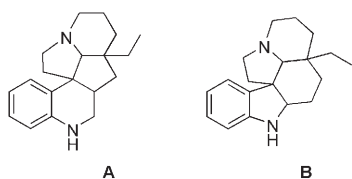


Enantioselektive Totalsynthese des *Melodinus*-Alkaloids (+)-Meloscin**

Philipp Selig und Thorsten Bach*

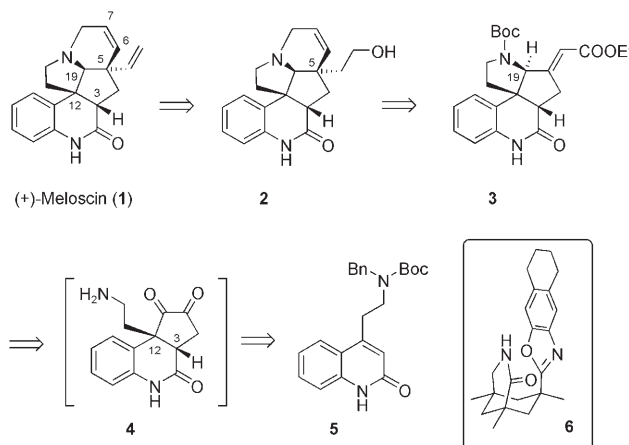
Professor Gernot Boche zum 70. Geburtstag gewidmet

Melodinus-Alkaloide oder Melochinoline nennt man eine Gruppe monoterpenoider Indolalkaloide mit dem pentacyclischen Grundgerüst **A**, das in enger Beziehung zum Grundgerüst **B** der *Aspidosperma*-Alkaloide vom Typ des Aspidospermidins steht.^[1] *Melodinus*-Alkaloide wurden in



verschiedenen Hundsgiftgewächsen (*Apocynaceae*), z.B. in *Melodinus scandens* Forst.^[2] und *Melodinus hemsleyanus* Diels.^[3] gefunden, die in der traditionellen chinesischen Medizin eine Rolle spielen. Ein Vorschlag für den Biosyntheseweg von **B**→**A** durch Gerüstumlagerung wird durch Laborsynthesen gestützt, die in geringen Ausbeuten geglückt sind.^[4]

Das bedeutendste *Melodinus*-Alkaloid ist (+)-Meloscin (Schema 1), dessen Konstitution und Konfiguration bereits 1969 durch Bernauer et al.^[5] und Oberhänsli^[6] aufgeklärt wurden. Aus synthetischer Sicht stellt der Aufbau des hoch substituierten Cyclopentanrings mit vier stereogenen Zentren, von denen zwei quartär sind, eine große Herausforderung dar, die bislang nur von Overman et al. gemeistert werden konnte.^[7] Ihnen gelang ausgehend von 2-Oxocyclopentyllessigsäureethylester die Synthese des racemischen (±)-Meloscins in 25 Schritten (2% Gesamtausbeute). Eine Synthese des enantiomerenreinen (+)-Meloscins existiert bislang ebenso wenig wie ein enantioselektiver Zugang zum Melochinolin-Gerüst.^[8] Wir berichten hier über die erste enantioselektive Totalsynthese von (+)-Meloscin, die eine templat-



Schema 1. Retrosynthetische Zerlegung von (+)-Meloscin. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Bn = Benzyl.

gesteuerte [2+2]-Photocycloaddition als Schlüsselschritt nutzt.^[9]

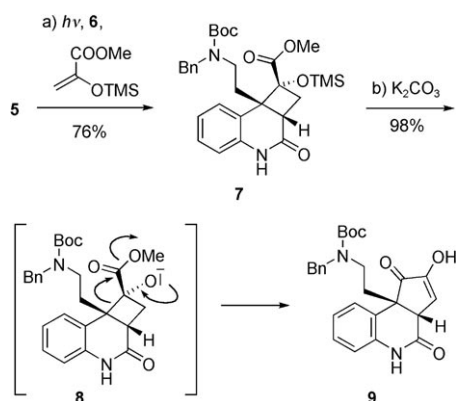
Unsere retrosynthetische Zerlegung des Naturstoffs führte über das bereits von Overman et al. in racemischer Form verwendete Intermediat **2** zum tetracyclischen Ester **3**, der eine Vielfalt von Möglichkeiten eröffnet, das quartäre stereogene Zentrum an C5 aufzubauen.^[10] Die Überlegung, das stereogene Zentrum an C19 durch reduktive Aminierung sowie die exocyclische Doppelbindung durch Carbonyl-olefinierung einzuführen, ergab das hypothetische Intermediat **4**, das auf ein [2+2]-Photocycloadditionsprodukt des bekannten Chinolons **5**^[11] zurückgeführt wurde. Unsere Überlegungen gingen daher von der Idee aus, die beiden stereogenen Zentren an C3 und C12 durch eine enantioselektive [2+2]-Photocycloaddition unter Verwendung des chiralen Komplexierungsreagens **6**^[12] aufzubauen.

Die geplante Ringerweiterung des Vierrings zum Fünfring war jedoch nicht trivial. Zahlreiche Versuche, über eine klassische Wagner-Meerwein-Umlagerung eines Iminiumions zu einem Cyclopentan zu kommen,^[13] scheiterten. Insofern war die in Schema 2 abgebildete zweistufige Reaktionssequenz ein entscheidender Erfolg, weil sie auf verblüffend einfache Weise die Synthese eines Äquivalents des Amino-diketons **4** ermöglichte. Dabei wurde der Elektronendruck der Oxidgruppe im Intermediat **8** genutzt, um in einer Retro-Benzilsäureester-Umlagerung^[14] (Schritt b) das durch [2+2]-Photocycloaddition erhaltene Cyclobutan **7** in das α -Hydroxycyclopentenon **9** umzuwandeln. Der von Brenztraubensäure abgeleitete Silylenolether^[15] wurde hier erstmals in

[*] P. Selig, Prof. Dr. T. Bach
Lehrstuhl für Organische Chemie I
Technische Universität München
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2891-3315
E-Mail: thorsten.bach@ch.tum.de

[**] Dieses Projekt wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Schwerpunktprogramm Organokatalyse (Ba 1372-10), von der Studienstiftung des Deutschen Volkes (Promotionsstipendium an P.S.) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

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



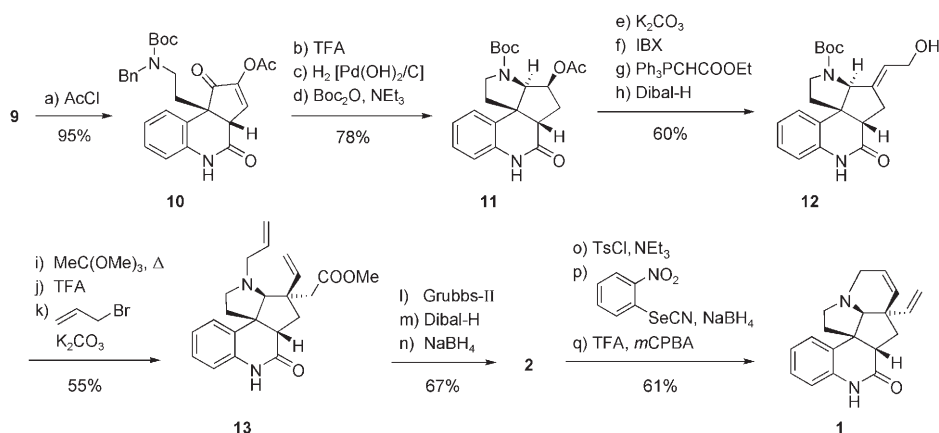
Scheme 2. Synthese des tricyclischen Intermediats **9** durch eine Sequenz aus enantioselektiver [2+2]-Photocycloaddition und Umlagerung: a) $h\nu$ (370 nm), **6** (2.5 Äquiv.), Silylenolether (5.0 Äquiv.), Toluol, -60°C , 4 h, 76%; b) K_2CO_3 , MeOH, 20°C , 2 h, 98%.

einer [2+2]-Photocycloaddition eingesetzt und reagierte mit perfekter Regio- und Diastereoselektivität (Schritt a).

Eine erfolgreiche Weiterreaktion des α -Hydroxycyclopentenons **9** bedurfte einer chemischen Fixierung in der Enolform, weshalb es zur O-Acetylverbindung **10** umgesetzt wurde (Schema 3). Nach Entfernen der Boc-Gruppe gelang unter Verwendung des Pearlman-Katalysators $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ eine Domino-Reaktion,^[16] in der nacheinander die C-C-Doppelbindung diastereoselektiv hydriert, die N-Benzyl-

Schutzgruppe hydrogenolytisch entfernt und das so freigesetzte primäre Amin für eine diastereoselektive intramolekulare reduktive Aminierung verwendet wurde. Als Produkt dieser Reduktionssequenz wurde nach erneutem Schützen des basischen Aminstickstoffatoms das *N*-Boc-Pyrrolidin **11** erhalten. Dieses Produkt entstand aus dem Enolacetat **10** in 78% Ausbeute über drei Stufen.

In einer einfachen Sequenz wurde aus dem tetracyclischen Acetat **11** der Michael-Akzeptor **3** (Schema 1) hergestellt. Dazu wurde zunächst versetzt, der so erhaltene sekundäre Alkohol mit 2-Iodoxybenzoesäure (IBX)^[17] zum Keton oxidiert und durch eine Wittig-Reaktion der gewünschte α,β -ungesättigte Ester **3** erzeugt. Alle Versuche eines intra- oder intermolekularen Angriffs auf das prostereogene β -Kohlenstoffatom dieses Esters schlugen jedoch fehl. Ohne ins Detail zu gehen, seien als sehr aussichtsreiche Optionen Radikaladditionen^[18] oder die Addition weicher Nucleophile^[19] erwähnt. Einen Ausweg bot die Claisen-Umlagerung,^[20] die am Allylalkohol **12** (erhältlich durch einfache Reduktion des Esters **3**) als Johnson-Variante^[21] mit Orthoessigsäuretrimethylester ausgeführt wurde. Das Umlagerungsprodukt fiel als nicht trennbares Diastereomergemisch an (d.r. 70:30), wobei das Hauptdiastereomer die gewünschte Relativkonfiguration aufwies. Das Minderdiastereomer cyclisierte während der nachfolgenden N-Allylierung spontan zu einem leicht abtrennbaren pentacyclischen Lactam, sodass die diastereomerenreine Verbindung **13** in 65% Ausbeute als Substrat für eine anschließende Ringschlussmetathese^[22] erhalten werden konnte. Behandlung von **13** mit einem kommerziell erhältlichen Grubbs-Katalysator der 2. Generation^[23] führte zum Tetrahydropyridin-Ring (95% Ausbeute) und komplettierte gleichzeitig die Synthese des pentacyclischen Melochinolin-Gerüsts. Die Reduktion der Esterseitenkette über den entsprechenden Aldehyd ergab in zwei Stufen den in racemischer Form bekannten Alkohol **2**. Zur Eliminierung wurde im Wesentlichen die Vorgehensweise von Overman et al.^[7] befolgt. Anders als berichtet, war jedoch für die abschließende oxidativ induzierte Eliminierung^[24] unbedingt eine vorherige Protonierung des basischen Stickstoffatoms mit einem leichten Überschuss an Säure notwendig. Die direkte Anwendung von *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) führte entweder zu keinerlei Umsatz oder bei Verwendung eines Überschusses zu unspezifischer Zersetzung. Das als Produkt erhaltene (+)-Meloscin war in allen Belangen mit dem Naturstoff^[4b,5,25] identisch.



Scheme 3. Totalsynthese von (+)-Meloscin (**1**) ausgehend vom tricyclischen Keton **9**: a) AcCl (1.1 Äquiv.), NEt_3 (1.5 Äquiv.), THF, 0°C , 15 min, 95%; b) TFA (10 Vol.-%), CH_2Cl_2 , 20°C , 1 h; c) H_2 (1 atm), 15% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20 Mol.-%), MeOH, $0 \rightarrow 20^{\circ}\text{C}$, 18 h; d) NEt_3 bis pH 8–10, Boc_2O (1.3 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 20°C , 1 h, 78% für drei Schritte; e) K_2CO_3 , MeOH, 20°C , 3.5 h, 94%; f) IBX (3.0 Äquiv.), DMSO, 20°C , 18 h, 94%; g) $\text{Ph}_3\text{PCHCOOEt}$ (1.4 Äquiv.), THF, Rückfluss, 22 h, 84%; h) Dibal-H (3.75 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -45°C , 30 min, 81%; i) $\text{MeC}(\text{OMe})_3$ (3 Äquiv.), Hydrochinon (0.66 Äquiv.), 135°C , 16 h, 85% (d.r. 70:30); j) TFA (10 Vol.-%), CH_2Cl_2 , 20°C , 1 h; k) Allylbromid (0.8 Äquiv.), K_2CO_3 (1.0 Äquiv.), MeCN, 20°C , 20 h, 65% für zwei Schritte; l) Grubbs-Katalysator der 2. Generation (15 Mol.-%), Toluol, 65°C , 18 h, 95%; m) Dibal-H (2.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; n) NaBH_4 (1.2 Äquiv.), EtOH, 0°C , 20 min, 70% für 2 Schritte; o) TsCl (10 Äquiv.), NEt_3 (20 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 20°C , 18 h, 72%; p) 2-Nitrophenylselenocyanat (21 Äquiv.), NaBH_4 (20 Äquiv.), EtOH, 20°C , 80 h, 98%; q) TFA (1.5 Äquiv.), 75% *m*CPBA (1.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 20^{\circ}\text{C}$, 4 h, 86%. AcCl = Acetylchlorid, TFA = Trifluoressigsäure, Dibal-H = Diisobutylaluminiumhydrid, Grubbs-II = Benzyliden-[1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]-dichloro(tricyclohexylphosphan)ruthenium, TsCl = Toluol-4-sulfonsäurechlorid.

Zusammenfassend wurde ausgehend von dem Chinolon **5** die Synthese von enantiomerenreinem (+)-Meloscin (**1**) in 15 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 7 % verwirklicht. Noch begrenzt die Verfügbarkeit des Templats **6** den Maßstab der enantioselektiven Synthese. Der Durchsatz im photochemischen Schlüsselschritt ist jedoch generell hoch, wie parallel in einer Synthese von racemischem (\pm)-Meloscin gezeigt werden konnte, die einen Zugang zum Melochinolin-Gerüst in Gramm-Mengen eröffnete.

Eingegangen am 12. Februar 2008

Online veröffentlicht am 27. Mai 2008

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen · Naturstoffe · Photochemie · Totalsynthesen · Umlagerungen

- [1] M. Hesse, *Alkaloide*, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich, **2000**.
- [2] a) K. Bernauer, G. Englert, W. Vetter, *Experientia* **1965**, *21*, 374–375; b) M. Plat, M. Hachem-Mehri, M. Koch, U. Scheidegger, P. Potier, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3395–3398; c) M. Daudon, M. H. Mehri, M. M. Plat, E. W. Hagaman, E. Wenkert, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3275–3278; d) H. Mehri, A. O. Diallo, M. Plat, *Phytochemistry* **1995**, *40*, 1005–1006.
- [3] L.-W. Gou, Y.-L. Zhou, *Phytochemistry* **1993**, *34*, 563–566.
- [4] a) G. Hugel, J. Lévy, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3275–3277; b) G. Palmisano, B. Danieli, G. Lesma, R. Riva, S. Riva, F. Demartin, N. Masciocchi, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4138–4143; c) G. Hugel, J. Lévy, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1594–1595.
- [5] K. Bernauer, G. Englert, W. Vetter, E. Weiss, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1886–1905.
- [6] W. E. Oberhänsli, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1905–1911.
- [7] a) L. E. Overman, G. M. Robertson, A. J. Robichaud, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1236–1238; b) L. E. Overman, G. M. Robertson, A. J. Robichaud, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2598–2610.
- [8] Synthesestudien: a) A. G. Schultz, M. Dai, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 645–648; b) S. E. Denmark, J. J. Cottell, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2397–2402.
- [9] Eine neuere Übersicht zur Anwendung von Photocycloadditionen in der Naturstoffsynthese: J. Iriondo-Alberdi, M. F. Greahey, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4801–4815.
- [10] *Quaternary Stereocenters: Challenges and Solutions for Organic Synthesis* (Hrsg.: J. Christoffers, A. Baro), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [11] a) S. Brandes, P. Selig, T. Bach, *Synlett* **2004**, 2588–2590; b) P. Selig, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5662–5673.
- [12] a) T. Bach, H. Bergmann, K. Harms, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2391–2393; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2302–2304; b) T. Bach, H. Bergmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11525–11526; c) T. Bach, H. Bergmann, B. Grosch, K. Harms, E. Herdtweck, *Synthesis* **2001**, 1395–1405.
- [13] P. J. Connolly, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4135–4144.
- [14] a) T. Hatsui, S.-Y. Ikeda, H. Takeshita, *Chem. Lett.* **1992**, 1891–1894; b) T. Hatsui, J.-J. Wang, H. Takeshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2507–2513.
- [15] X. Creary, P. A. Inocencio, T. L. Underiner, R. Kostromin, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1932–1938.
- [16] L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [17] a) C. Hartmann, V. Meyer, *Ber. Dtsch. Chem.* **1893**, *26*, 1727–1732; b) M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537–4538; c) J. D. More, N. S. Finney, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001–3003.
- [18] a) D. P. Curran, M. J. Tottleben, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6050–6058; b) M. Nishida, H. Hayashi, Y. Yamaura, E. Yanaginuma, O. Yonemitsu, A. Nishida, N. Kawahara, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 269–272; c) J. Cossy, L. Tresnard, D. G. Pardo, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1925–1933.
- [19] a) Y. Yamamoto, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3240–3241; b) G. L. Leotta III, L. E. Overman, G. S. Welmaker, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1946.
- [20] *The Claisen Rearrangement: Methods and Applications* (Hrsg.: M. Hiersemann, U. Nubbemeyer), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [21] W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741–743.
- [22] Zu Anwendungen der Ringschlussmetathese in der Totalsynthese: a) A. Gradillas, J. Pérez-Castells, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6232–6247; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086–6101; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6232–6247; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086–6101; b) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564–4601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527; c) A. Deiters, S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199–2238.
- [23] M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247–2250.
- [24] K. B. Sharpless, M. W. Young, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947–949.
- [25] M. Daudon, M. H. Meri, M. M. Plat, E. W. Hagaman, F. M. Schell, E. Wenkert, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2838–2839.