

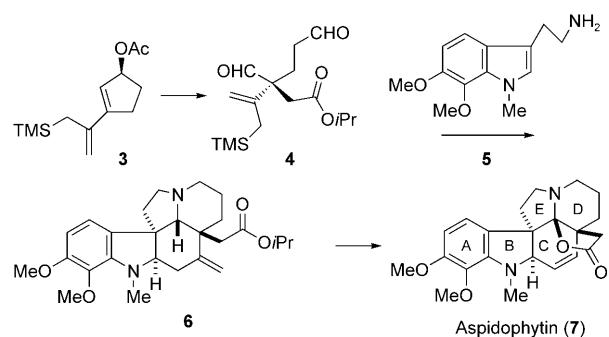
Totalsynthesen von (+)-Haplophytin**

Eric Doris*

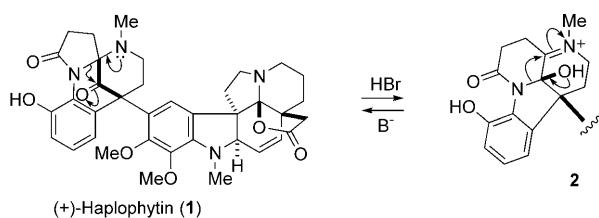
Alkaloide · Naturstoffe · Totalsynthesen

Im Gedenken an Charles Mioskowski

Haplophytin (**1**) ist ein Alkaloid, das in den Blättern der mexikanischen Pflanze *Haplophyton cimicidum* vorkommt. Die Verbindung hat ein faszinierendes Molekülgerüst, das in zwei Domänen unterteilbar ist: eine linksseitige Domäne, bestehend aus einem tetracyclischen Heterocyclus mit einer verbrückenden Ketogruppe, und eine rechtsseitige, als Aspidophytin bekannte Domäne, in der ein Indolsystem und ein Lacton kondensiert sind. Die beiden Domänen sind über ein quartäres Kohlenstoffzentrum miteinander verbunden. Nach Einwirkung von HBr geht Haplophytin eine ungewöhnliche 1,2-Umlagerung ein, die zur Iminium-Verbindung **2** führt (Schema 1). Dieser Vorgang ist über eine Semipinakol-Umla-



Schema 2. Der Syntheseweg der Corey-Gruppe. TMS = Trimethylsilyl.



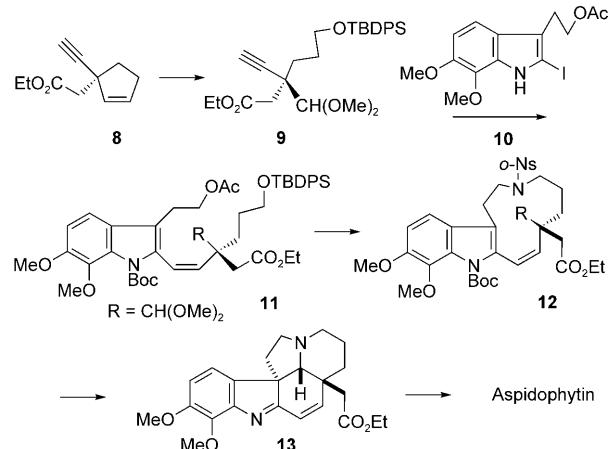
Schema 1. Semipinakol-Umlagerung von Haplophytin (**1**).

lagerung unter milden basischen Bedingungen reversibel. Aspidophytin selbst, für das bereits fünf Totalsynthesen veröffentlicht wurden, ist durch Spaltung von Haplophytin unter sauren Bedingungen zugänglich und wird als dessen Biosynthesevorstufe angesehen.^[1–5] Trotz zahlreicher Versuche war bislang keine Synthese für die linksseitige Domäne von Haplophytin bekannt,^[6] und erst vor kurzem gelang Fukuyama, Tokuyama et al. die anspruchsvolle erste Totalsynthese von Haplophytin,^[7] der kurz darauf eine zweite Totalsynthese durch Nicolaou, Chen et al. folgte.^[8]

Die erste Totalsynthese von Aspidophytin (**7**) wurde 1999 von der Arbeitsgruppe Corey beschrieben;^[1] ihr Vorgehen beruht auf einer Kaskadenreaktion zwischen Tryptamin **5** und dem chiralen Dialdehyd **4** (Schema 2). Die enantioselektive Synthese von **4** wurde durch eine Ireland-Claisen-Umlagerung des optisch aktiven Vinylacetats **3** erreicht, das aus der Corey-Bakshi-Shibata(CBS)-Reduktion eines geeigneten

Enons hervorging. Die oxidative Spaltung der Doppelbindung im Ring eröffnete den Zugang zum Dialdehyd **4**. Der Schlüsselschritt der Synthese bestand aus dem Aufbau des CDE-Ringsystems in dem pentacyclischen Ester **6** durch die Aminierung beider Aldehydfunktionen und eine Cyclisierung. Der Lactonring des Aspidophytin-Gerüsts wurde mit Hilfe einer oxidativen Lactonisierung eingeführt, die Doppelbindung im Ring durch oxidative Spaltung der *exo*-Methylengruppe. Das resultierende Keton wurde als Enoltriflat abgefangen und zu Aspidophytin (**7**) desoxyginiert.

Die von Fukuyama et al. entwickelte Synthese von Aspidophytin beruht auf dem optisch aktiven Acetylen-Baustein **9**, der aus dem chiralen Ester **8** abgeleitet wurde (Schema 3).^[2] Letzterer wurde in wenigen Stufen durch die Claisen-Johnson-Umlagerung eines Allylalkohols hergestellt, der aus



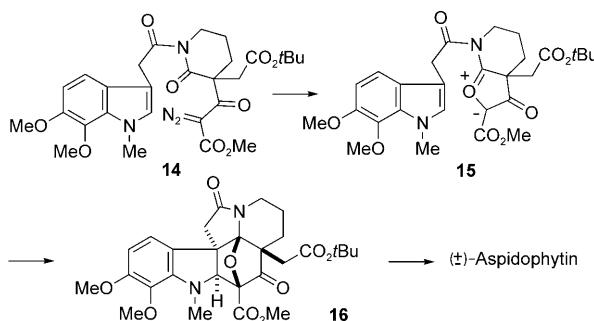
Schema 3. Der Syntheseweg der Fukuyama-Gruppe. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, o-Ns = Nitrobenzolsulfonyl, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

[*] Dr. E. Doris
CEA, iBiTecS, Service de Chimie Bioorganique et de Marquage
91191 Gif-sur-Yvette (Frankreich)
Fax: (+33) 1-6908-7991
E-Mail: eric.doris@cea.fr

[**] Mein Dank gilt Dr. Alexander Yuen für hilfreiche Diskussionen.

einer Lipase-vermittelten kinetischen Racematspaltung hervorging. In früheren Arbeiten hatte die Gruppe von Fukuyama eine effiziente radikalische Synthesemethode für Indole entwickelt.^[9] Die gleiche Strategie setzten sie hier zum Aufbau des iodierten Indols **10** ein, das mithilfe einer Sonogashira-Kupplung mit dem Acetylen **9** verknüpft wurde. Eine selektive teilweise Reduktion des Alkins lieferte das *cis*-Olefin **11**. Die Nitrogruppe (*o*-Ns-Amid) wurde durch eine doppelte Mitsunobu-Reaktion eingeführt (→**12**), und der Aufbau des Aspidosperma-CDE-Ringsystems von **13** erfolgte nach Entschützen des Aldehyds, des sekundären Amins und des Indols durch eine intramolekulare Mannich-Reaktion. Methylierung am Indol-Stickstoffatom, Verseifung der Ester-Seitenkette und oxidative Lactonisierung ergaben schließlich Aspidophytin.

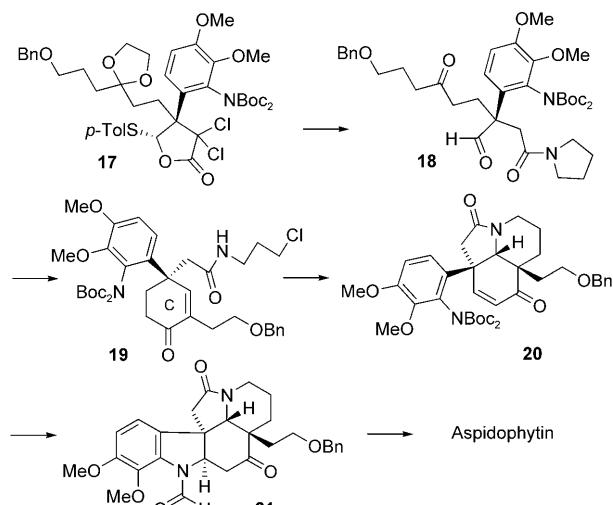
Beim Schlüsselschritt ihres Synthesewegs zu Aspidophytin ließen sich Padwa et al.^[3] durch ihr seit langem bestehendes Interesse an Rhodium-katalysierten Tandemsequenzen aus Cyclisierung und dipolarer Cycloaddition zur Synthese von Naturstoffen leiten. Demgemäß führte die Umsetzung von **14** mit Rh₂(OAc)₄ zunächst zu einer Carbenoid-Spezies, die an das Carbonylsauerstoffatom der benachbarten Imidogruppe addierte (Schema 4). Die anschließende intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition des Carbonylylids **15**



Schema 4. Der Syntheseweg der Padwa-Gruppe.

an das Indolsystem lieferte das Aspidospermin-Gerüst **16** in nahezu quantitativer Ausbeute. Die Synthese wurde mit dem Aufbau des kondensierten Lactons unter Lewis-sauren Bedingungen vervollständigt, der unter Öffnung des oxabicyclischen Rings und Spaltung des *tert*-Butylesters verlief. Der untere Methylester und die benachbarte Hydroxygruppe wurden dann entfernt und die Carbonylgruppe des C-Rings in ein Enoltriflat überführt und desoxygeniert. Eine Reduktion des E-Lactamrings ergab schließlich (\pm) -Aspidophytin.

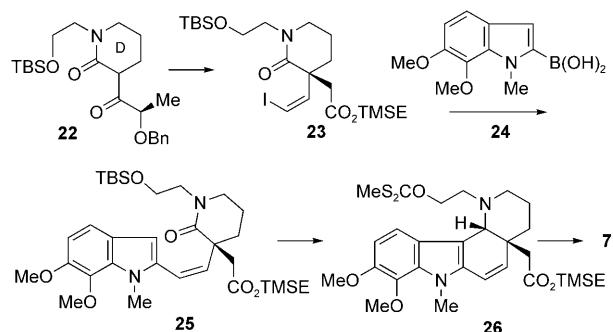
Der von der Arbeitsgruppe um Marino^[4] entwickelte, zu Aspidophytin führende Syntheseplan ist hier ausgehend von dem fortgeschrittenen chiralen Lacton-Intermediat **17** dargestellt, das durch Umsetzung von Dichlorketen mit dem zugehörigen *S*-Vinylsulfoxid gewonnen wird (Schema 5). Dieses auch als Marino-Anellierung bekannte Verfahren führt das quartäre Kohlenstoffzentrum des Lactons **17** enantiospezifisch ein. Nach Dechlorierung, Entschützen des Ketals und Lacton-Ringöffnung (→**18**) wurde der latente C-Ring von Aspidophytin mithilfe einer intramolekularen Aldolkondensation erzeugt. Das Pyrrolidinamid wurde in das 3-



Schema 5. Der Syntheseweg der Marino-Gruppe. Bn = Benzyl, *p*-Tol = *p*-Toluol.

Chlorpropylamid **19** umgewandelt, und das tricyclische CDE-Gerüst wurde über eine Tandemsequenz aus konjugierter Addition und Alkylierung eingeführt. Die weitere Ausarbeitung bestand aus der Oxidation des C-Rings zum Enon **20**, der Entfernung der beiden Boc-Schutzgruppen des Anilin-Derivats sowie der N-Formylierung und einer intramolekularen konjugierten Addition unter Bildung des indolischen B-Rings (→**21**). Die Ketogruppe im C-Ring wurde dann mit der gleichen Sequenz wie in den Synthesen von Aspidophytin durch Corey und Padwa in eine C-C-Doppelbindung umgewandelt. Entschützen des primären Alkohols in der Seitenkette, gefolgt von einer Oxidation, erzeugte die Carboxyvorstufe des Lactons. Nach Reduktion der beiden Amidgruppen lieferte eine oxidative Lactonisierung schließlich Aspidophytin.

Die Aspidophytin-Synthese der Arbeitsgruppe von Nicolaou beginnt mit dem Aufbau des D-Rings und verwendet ein Lactat als chirales Auxiliar (Schema 6).^[5] Die Alkylierung von **22** mit dem passenden Bromacetat ermöglichte daher die diastereoselektive Einführung des quartären Stereozentrums. Das Lactat-Auxiliar wurde dann durch eine Sequenz aus Reduktion und oxidativer Spaltung in eine Aldehydgruppe umgewandelt und das Vinyliodid von **23** mithilfe einer Stork-Wittig-Homologisierung eingeführt.



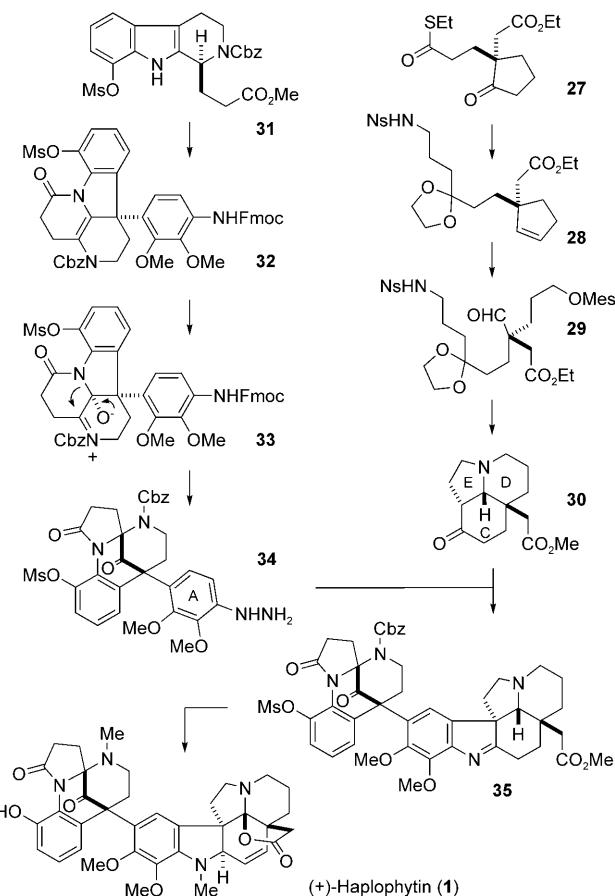
Schema 6. Der Syntheseweg der Nicolaou-Gruppe. TMSE = 2-(Trimethylsilyl)ethyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Eine Suzuki-Kupplung von **23** mit der Indolboronsäure **24** lieferte das gewünschte Amid **25**, dessen Vilsmeyer-Haack-Cyclisierung (mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid/ NaBH_4) erfolgreich zum C-Ring führte (88 % Ausbeute). Die TBS-Schutzgruppe von Piperidin **25** wurde mit HF-Pyridin entfernt und der resultierende primäre Alkohol in das Xanthat **26**, als Vorstufe eines Alkyradikals, umgewandelt. Nach Erhitzen von **26** in Gegenwart von $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{Azobisisobutyronitril}$ führten eine Desoxygenierung und eine radikalische 5-*exo*-trig-Cyclisierung glatt zum E-Ring. Wie in den meisten bisherigen Synthesen von Aspidophytin, bestand der abschließende Schritt in der Einführung des Lactonrings mithilfe des oxidativen Verfahrens von Corey. Die 12-stufige lineare Sequenz der Nicolaou-Gruppe erscheint im Vergleich zu anderen Synthesen sehr vorteilhaft.

Das von den Arbeitsgruppen Fukuyama und Tokuyama vorgeschlagene, konvergente Syntheseschema für Haplophytin^[7] beruht nicht auf der zuvor von Fukuyama et al.^[2] veröffentlichten Aspidophytin-Synthese. Ein vorrangiges Syntheseproblem war die Verknüpfung des linksseitigen Fragments mit der Indol-Einheit von Aspidophytin. Sie synthetisierten daher den linksseitigen Haplophytinteil **34**, der bereits den aromatischen Ring des zentralen Indolsystems enthält; parallel dazu wurde das CDE-Ringfragment **30** von Aspidophytin aufgebaut. Diese beiden Bausteine wurden dann in einem späteren Syntheseschritt zusammengefügt (Schema 7).

Das CDE-Ringsystem des Aspidosperma-Bausteins **30** wurde ausgehend von **27** erhalten, das aus der asymmetrischen Michael-Addition eines cyclischen β -Ketoesters an ein Thioacrylat hervorging. Die Thioestergruppe diente zur Verlängerung der Seitenkette, und das resultierende Keton wurde als Dioxolan geschützt. Die Cyclopentanonfunktion wurde durch eine Sequenz aus Reduktion und β -Eliminierung in einen Cyclopentenring umgewandelt (\rightarrow **28**). Die Ozonolyse dieses Cyclopenten und die Reduktion der dabei erzeugten Aldehydgruppen lieferten ein Diol; die nachfolgende Aktivierung der weniger gehinderten Hydroxygruppe und die Oxidation der verbleibenden Alkoholfunktion führten zum Intermediat **29**. Die Substitution des Mesylats durch das Ns-Amid ermöglichte die Einführung eines 11-gliedrigen Rings vor der Mannich-Cyclisierung. Nach Hydrolyse des Ketals, Verseifung des Esters und Entfernen der Ns-Schutzgruppe wurde das CDE-Ringgerüst von Aspidophytin durch eine intramolekulare Mannich-Reaktion zusammengefügt. Das tricyclische Keton **30** wurde nach Umesterung der Carboxyseitenkette gewonnen.

Die Strategie zum Aufbau des linksseitigen Segments von Haplophytin stützt sich auf die in Schema 1 gezeigte, durch HBr ausgelöste Pinakol-Umlagerung von **1**. Da der Vorgang unter basischen Bedingungen reversibel ist, war die Zielverbindung das unbeständige Halbaminal **33**. Die 1,2-Umlagerung von **33** sollte den Zugang zu dem Tetracyclus **34** mit einer verbrückenden Ketogruppe ermöglichen. Die hier vorgestellte Synthese des linksseitigen Segments geht von dem optisch aktiven Tetrahydro- β -carbolin **31** aus, das durch die asymmetrische Noyori-Reduktion des entsprechenden Dihydro- β -carbolins hergestellt wurde. **31** wurde in ein Iodindolenin umgewandelt und mit geschütztem 2,3-Dimeth-

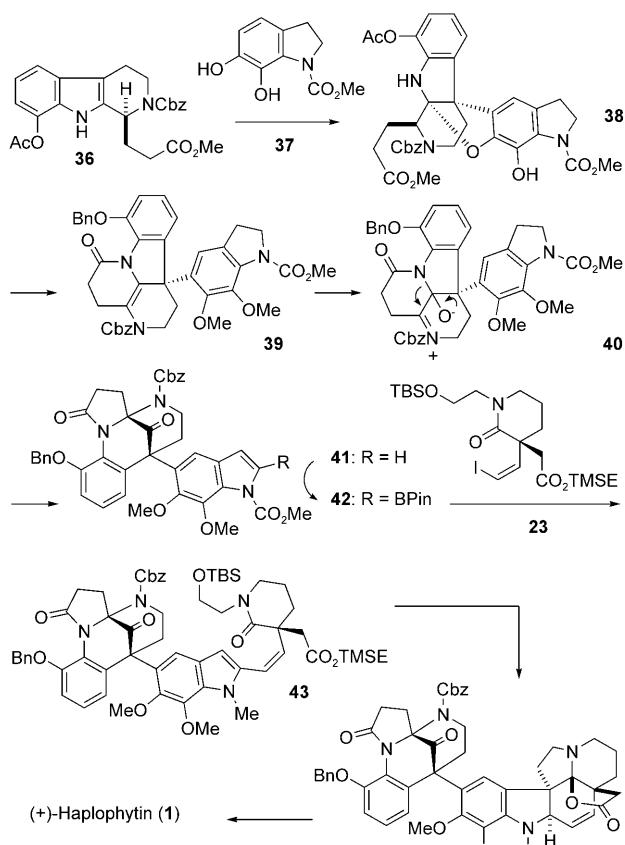


Schema 7. Synthese von Haplophytin durch die Arbeitsgruppe um Fukuyama und Tokuyama. Cbz = Benzoyloxycarbonyl, Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl, Ms = Methansulfonyl, Ns = 2-Nitrobenzolsulfonyl.

oxyanilin aryliert. Die diastereoselektive Einführung der Arylgruppe (Verhältnis 2:1) diente zur späteren Kupplung an die rechtsseitige Domäne und zum Aufbau des zentralen Indolsystems. Nach Bildung des Lactamrings von **32** wurde die entscheidende Umlagerung durch die Epoxidierung der Diaminoethengruppe mit *meta*-Chlorperbenzoësäure herbeigeführt. Das Epoxid ging eine spontane Ringöffnung zum Halbaminal **33** ein, das sich, wie erwartet, in das verbrückte Keton umlagerte. Das geschützte Anilin wurde in das Hydrazin **34** überführt und in einer Fischer-Indolsynthese mit dem tricyclischen Keton **30** kombiniert. Das resultierende Imin **35** wurde in das konjugierte Imin umgewandelt, die Cbz-Gruppe entfernt und die Iminfunktion reduziert. Nach der Methylierung der beiden sekundären Amingruppen wurde Haplophytin (**1**) schließlich nach Hydrolyse des Mesylats und des Esters mit nachfolgender oxidativer Lactonisierung erhalten.

Kurze Zeit nach Fukuyama, Tokuyama et al. gelang auch Nicolaou, Chen et al. eine Totalsynthese von Haplophytin.^[8] Ihre Strategie leitete sich aus früheren Arbeiten der Arbeitsgruppe von Nicolaou zur Synthese von Aspidophytin^[5] und der linksseitigen Strukturdomäne von Haplophytin ab^[6] und begann mit der Herstellung von enantiomerenreinem Tetrahydro- β -carbolin **36** nach derselben Sequenz wie bei **31**.

(siehe oben). Die Umsetzung von **36** und Diphenol **37** mit hypervalentem Phenyliodobis(trifluoracetat) ergab den Heptacyclus **38** mit hoher Diastereoselektivität (d.r. >20:1; Schema 8). Die verbleibende OH-Gruppe wurde methyliert



Schema 8. Syntheseroute zu Haplophytin nach Nicolaou, Chen et al.

und das Acetat durch eine Benzylgruppe ersetzt; anschließend wurde das N,O-Acetal unter basischen Bedingungen gespalten. Die resultierende Phenoleinheit wurde methyliert, und durch Verseifung des Methylesters, Aktivierung der resultierenden Carbonsäure und Ringschluss wurde das Bis(enamin) **39** erhalten. Nun war alles bereit für die entscheidende oxidative Umlagerung zum Aufbau der linksseitigen Strukturdomäne von Haplophytin: Epoxidierung von **39** mit *meta*-Chlorperbenzoësäure lieferte das Halbaminal **40**, dessen Gerüstumlagerung das charakteristische verbrückte Keton der linksseitigen Domäne ergab.

Eine nachfolgende Oxidation des Indolinrings führte zum Indol **41**, das für die anschließende Suzuki-Miyaura-Kupplung mit Vinyliodid **23** weiter zum Pinakolboran **42** umgesetzt wurde. Die Kupplung mit dem rechtsseitigen Fragment verlief unter gleichzeitigem Entschützen des Indols, das unter Bil-

dung von **43** N-methyliert wurde. Die folgenden Stufen ähneln jenen aus der Synthese von Aspidophytin durch Nicolaou et al.,^[5] mit einem sequenziellen Aufbau der Ringe C und E des Aspidophytingerüsts: Eine Vilsmeyer-Haack-Reaktion ermöglichte den Ringschluss zum C-Ring, und die Konstruktion des E-Rings gelang durch Desilylierung des primären Alkohols, dessen Umwandlung in ein Xanthat sowie eine radikalische Addition an das Indol. Im Anschluss wurde durch Desilylierung der Carbonsäure-Seitenkette und oxidative Lactonisierung das anellierte Lacton eingeführt (**44**).

Die letzten Stufen der Syntheseroute bestanden in der Entfernung der Benzyl- und Cbz-Schutzgruppen und der Methylierung des resultierenden Desmethylhaplophytins. Die reduktive Aminierung des Piperidins erforderte jedoch eine vorübergehende Silylierung des nunmehr debenzylisierten Phenols. Die reduktiven Bedingungen erwiesen sich auch als nachteilig für das Lacton, denn dieses wurde zurück in die ursprüngliche Carbonsäure überführt. Daher wurde diese oxidativ relactonisiert, was schließlich, nach Entschützen der Phenoleinheit, zum gewünschten Haplophytin (**1**) führte.

Die Synthesen von Aspidophytin durch Corey et al. ebneten den Weg für die zehn Jahre später folgende Synthese von Haplophytin durch die Arbeitsgruppen von Fukuyama und Tokuyama sowie nachfolgend von Nicolaou, Chen et al. Die vorgestellten Synthesen bewältigten bemerkenswerte Herausforderungen, insbesondere das Problem der Verknüpfung zweier Vorstufen zu dem Indol-Alkaloid sowie den eleganten Aufbau der tetracyclischen linksseitigen Domäne von Haplophytin durch eine oxidative Gerüstumlagerung.

Eingegangen am 26. Juni 2009
Online veröffentlicht am 11. September 2009

- [1] F. He, Y. Bo, J. D. Altom, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6771.
- [2] S. Sumi, K. Matsumoto, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1891.
- [3] J. M. Mejia-Oneto, A. Padwa, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3275.
- [4] J. P. Marino, G. Cao, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7711.
- [5] K. C. Nicolaou, M. S. Dalby, U. Majumber, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14942.
- [6] Neuere Beispiele: K. C. Nicolaou, U. Majumber, S. P. Roche, D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4799; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4715; K. Matsumoto, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Synlett* **2007**, 3137.
- [7] H. Ueda, H. Satoh, K. Matsumoto, K. Sugimoto, T. Fukuyama, H. Tokuyama, *Angew. Chem.* **2009**, *7736*; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7600.
- [8] K. C. Nicolaou, S. M. Dalby, S. Li, T. Suzuki, D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7752; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7616.
- [9] T. Fukuyama, X. Chen, G. Peng, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3127.