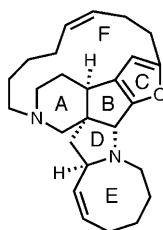


Kurze Synthese von (–)-Nakadomarin A^{**}

David B. C. Martin und Christopher D. Vanderwal*

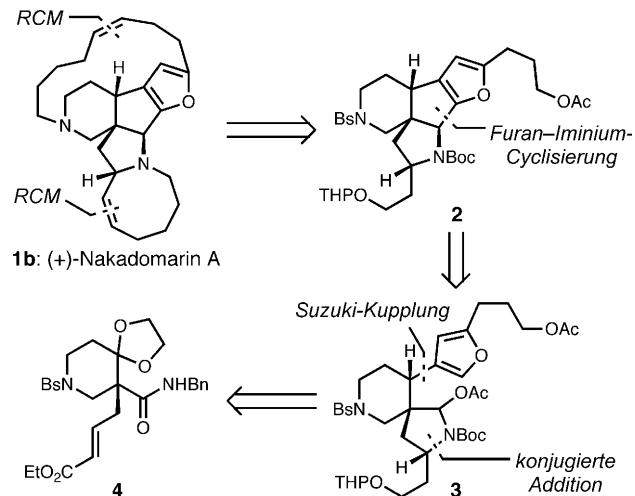
Alkaloide · Dreikomponentenkupplung · Organo-katalyse · Ringschlussmetathese · Syntheseplanung

Die chemische Synthese komplexer Alkaloide ist ein ideales Forum für die Entwicklung und Erprobung von Synthesestrategien in der organischen Chemie. Einschränkungen bestehender Synthesemethoden ergeben sich nicht selten aus der Anwesenheit von Stickstoffgruppen, was insbesondere bei Alkaloidsynthesen zu beträchtlichen Herausforderungen führt. Dies hat zur Folge, dass sich die Ansätze verschiedener Forschungsgruppen zur Synthese von Alkaloiden oft deutlich unterscheiden. Ein faszinierender Fall ist die Familie der Manzamin-Alkaloide; beispielsweise wurde Nakadomarin A (**1a**)^[1] mit seiner einmaligen hexacyclischen Architektur auf vier völlig verschiedenen Synthesewegen hergestellt.



1a: (–)-Nakadomarin A

Großes Verdienst gebührt stets denjenigen Arbeitsgruppen, die die erstmalige Synthese eines komplexen Moleküls bewerkstelligten; die Aufgabe nachfolgender Gruppen ist es dann, mit dem erlangten Wissen kürzere und elegantere Routen zu entwerfen. Bezuglich Nakadomarin A sind die Arbeiten der Nishida-Gruppe zu würdigen, die die erste Synthese des nichtnatürlichen Enantiomers (**1b**)^[2] sowie eine weitere Route zum natürlichen Enantiomer (nicht gezeigt)^[3] veröffentlichten. Die Autoren führten eine Ringschlussmetathese (RCM) zum Aufbau der E- und F-Ringe ein (siehe **1b**) und zeigten außerdem, dass sich Furan-Iminium-Cyclisierungen zum Aufbau des B-Rings (**3** → **2**) eignen. Bei der Synthese von *ent*-Nakadomarin A (Schema 2) machte sich die Kerr-Gruppe ihre innovative Cycloadditionsmethode zur Erzeugung hoch substituierter Pyrrolidine (**9 + 10 + 11 → 8 → 7**) zu Nutze, und sie erhielten dadurch das Alkaloid in einer kürzeren Sequenz als zuvor Nishida und Mitarbeiter.^[4] Mehrere andere Ansätze zur Synthese dieser Verbindung wurden beschrieben,^[5] wobei der Aufbau des viergliedrigen ABCD-Rings mittels sehr kurzer, stereokontrollierter Sequenzen durch die Arbeitsgruppen von Funk^[5f] und Zhai^[5g]



Schema 1. Schlüsselschritte in der Nishida-Synthese von (+)-Nakadomarin A. RCM = Ringschlussmetathese, Bs = Benzolsulfonyl, Bn = Benzyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, THP = Tetrahydropyranil.

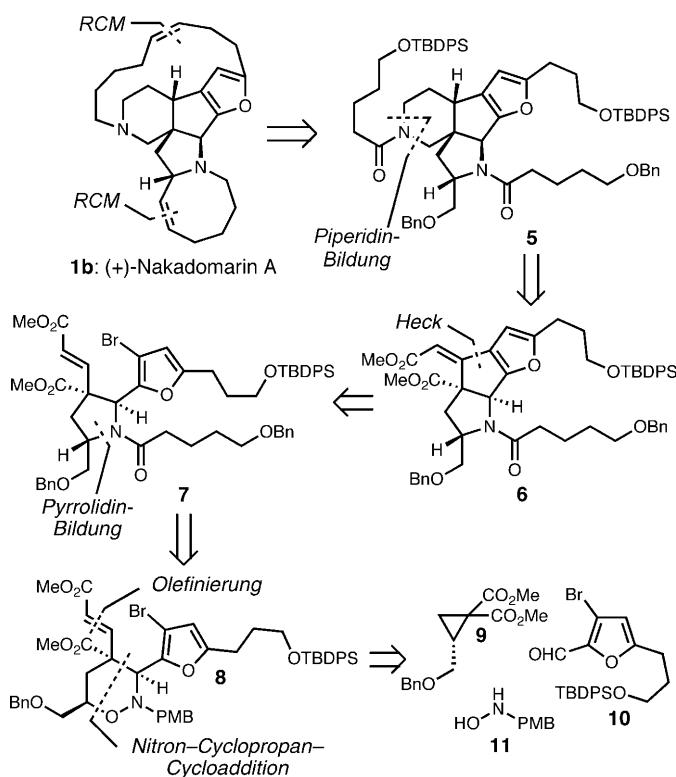
besonders bemerkenswert war. Man darf mit Fug und Recht behaupten, dass die Synthesen von Nakadomarin A, die in diesen Arbeitsgruppen entwickelt wurden, kurz und elegant waren. Mit Blick auf die exzellenten Vorgängerarbeiten legt nun die spektakuläre Synthese von Nakadomarin A, die Jakubec, Cockfield und Dixon kürzlich veröffentlichten,^[6] die Messlatte in punkto Eleganz und Syntheseökonomie^[7] noch ein Stückchen höher.

Die Dixon-Synthese (Schema 3) unterscheidet sich von den vorherigen Routen durch die frühe Einführung des E-Rings des Azocins in einen der beiden Grundbausteine. Bei den Synthesen von Nishida und Kerr wurden dieser Ring und der F-Makrocyclus erst weit am Ende der Synthese durch Ringschlussmetathese eingeführt, was beträchtliche Manipulationen an funktionellen Gruppen erforderte, um zwei differenzierte Diene zu erzeugen, wie man sie für einen selektiven Ringschluss braucht. In der Dixon-Synthese erwies sich eine intramolekulare Julia-Kocienski-Olefinition als die Methode der Wahl für die Umwandlung des von Pyroglutamat abgeleiteten, kommerziell erhältlichen Lactams **12** in das Azabicyclo[6.3.0]undecanon **13**. Die Topologie des Bicyclus konnte zur Kontrolle der Konfiguration an C7 genutzt werden, während für die Stereokontrolle an C8 in der entscheidenden konvergenten konjugierten Addition an das Nitroalkan-Elektrophil **14** (das in vier Schritten aus kommerziell erhältlichen Verbindungen zugänglich ist) der chirale Harn-

[*] D. B. C. Martin, Prof. C. D. Vanderwal

1102 Natural Sciences II, Department of Chemistry
University of California, Irvine, CA 92697-2025 (USA)
Fax: (+1) 949-824-8571
E-Mail: cdv@uci.edu
Homepage: <http://chem.ps.uci.edu/~cdv>

[**] D.B.C.M. wird durch Stipendien von Eli Lilly und des kanadischen NSERC unterstützt.



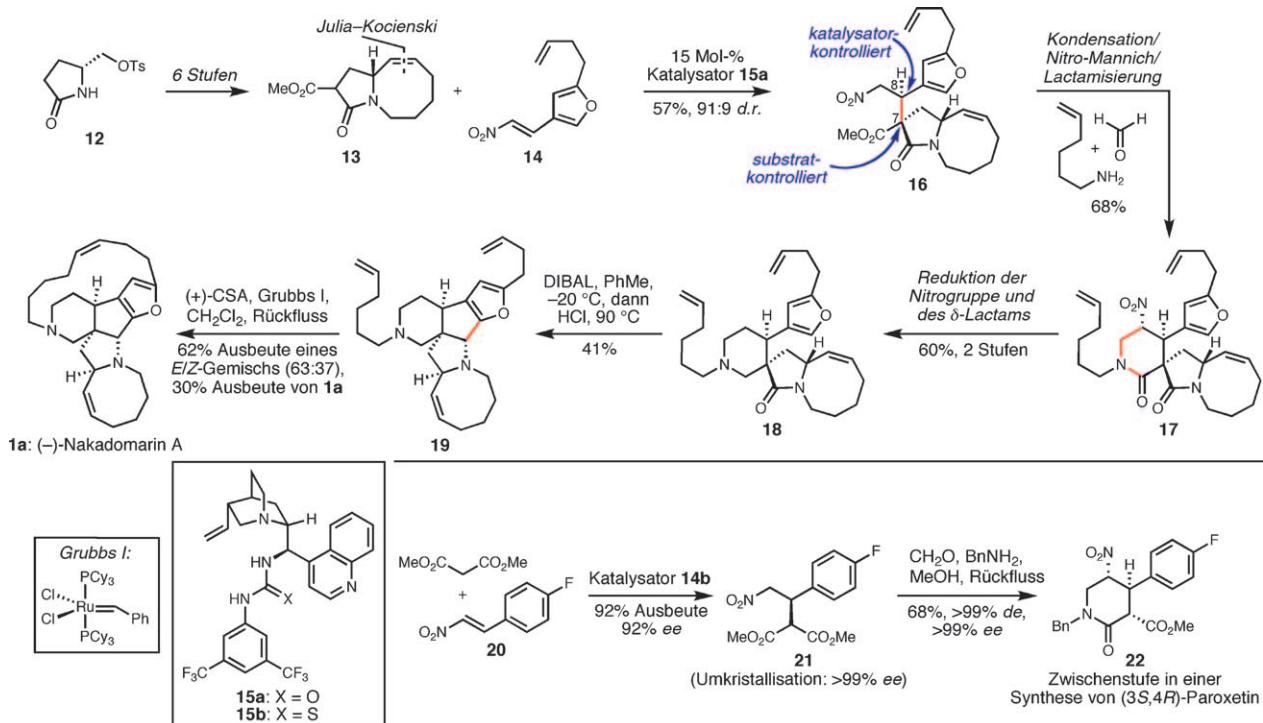
Schema 2. Schlüsselschritte in der Kerr-Synthese von (+)-Nakadomarin A. TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, PMB = *para*-Methoxybenzyl.

stoff-Katalysator **15a** zum Einsatz kam. Dieser Schlüsselschritt ist eine eindrucksvolle Anwendung einer zuvor von

Dixon und Mitarbeitern entwickelten Methode. Im ursprünglichen Fall hatten die Autoren den verwandten Thioharnstoff-Katalystor **15b** in der enantioselektiven konjugierten Addition von Malonatestern an Nitroalkene eingesetzt (siehe **20** → **21**)^[8] und dabei auch ein einzelnes Beispiel für die Reaktionsweise von Ester-substituierten γ -Lactamen als nucleophile Komponente dokumentiert (nicht gezeigt).^[9]

In ganz ähnlicher Weise war auch die Dreikomponentenkupplung, die in nur einem Schritt den A-Ring erzeugt (**16** → **17**), bereits vorher durch diese Arbeitsgruppe entwickelt worden (siehe **21** → **22**).^[9,10] Für die Umwandlung eines γ -Nitroesters in ein δ -Lactam liegt die Sequenz bestehend aus Formaldimin-Bildung, Nitro-Mannich-Addition und Lactam-Bildung keineswegs auf der Hand. Die Nitrogruppe erleichtert hier die beiden C-C-Kupplungen, ihr Stickstoffatom wird aber nicht in das Lactamprodukt eingeführt. Die Nitrogruppe und die beiden Carbonylgruppen, die diesen raschen Zugewinn an Komplexität vermittelten, wurden anschließend mit ausgezeichneter Selektivität entfernt. Der reduktiven Abspaltung der Nitrogruppe unter radikalischen Bedingungen ging hierbei eine bemerkenswert selektive Reduktion des δ -Lactams in Gegenwart des γ -Lactams durch LiAlH₄ voraus (→ **18**). Die Eintopfreaktion bestehend aus partieller Reduktion des Pyrrolidinons, gefolgt von einer Furan-Inminium-Cyclisierung vervollständigte schließlich die Bildung des fünfgliedrigen ABCDE-Rings (**19**) von Nakadomarin A.

In allen vorherigen Synthesen führte die Makrocyclisierung mittels Ringschlussmetathese zu Gemischen, die zu einem gewissen Grad mit dem unerwünschten *E*-Isomer angereichert waren. Der moderate, aber dennoch signifikante Einfluss auf das *Z/E*-Isomerenverhältnis, der offenbar von



Schema 3. Die Dixon-Synthese von (-)-Nakadomarin A und relevante vorherige Methoden. Ts = Tosyl, DIBAL = Diisobutylaluminiumhydrid, (+)-CSA = (+)-Camphersulfonsäure, Cy = Cyclohexyl.

der anwesenden Säure in der abschließenden makrocyclisierenden Metathese ausgeübt wird (63:37 Z/E mit CSA, 40:60 Z/E ohne Säure), ist verblüffend, und es drängt sich die Frage auf, ob die Protonierung des Amins ein allgemeiner Ansatz zur Steuerung von kinetisch (oder thermodynamisch) kontrollierten Produktmischungen bei der Bildung von Azamakrocyclen durch Metathese sein könnte. Glücklicherweise konnte das gewünschte Z-Isomer leicht durch HPLC vom E-Isomer abgetrennt werden (in vorherigen Ansätzen war es nie gelungen, diese Isomere auf der Stufe der Aminoxidation zu trennen), und reines (–)-Nakadomarin A wurde in 30% Ausbeute erhalten. Bedeutsam ist, dass die für diesen abschließenden Ringschluss erforderlichen Alkene direkt eingeführt wurden; die übliche Vorgehensweise, geschützte Alkohole oder Aldehyde als Alkensurrogate zu verwenden, ließ sich so vermeiden, was naturgemäß die Zahl der Syntheseschritte verringert. Die Route erfordert 12 lineare Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichem Material (16 Stufen gesamt); dies sind weniger als die Hälfte der Stufen, wie sie in vorherigen Synthesen benötigt wurden, und es lassen sich beträchtliche Mengen an (–)-Nakadomarin A gewinnen.

Die Dixon-Synthese zeichnet sich durch mehrere Aspekte aus: durch einen außergewöhnlichen Zugewinn an Komplexität im Verlauf nur weniger Transformationen, durch die exzellente Nutzung des chiralen Pools, als ein schönes Beispiel für kombinierte substrat- und katalysatorkontrollierte Diastereoselektivität (doppelte Stereodifferenzierung) und durch die Anwendung einer Dreikomponentenkupplung für die Bildung eines δ-Lactams. Früher entwickelte Methoden der Dixon-Gruppe fügen sich nahtlos in diese Synthese von Nakadomarin A ein, und die Syntheseplanung kann jedem

Studenten als eine lehrreiche Lektüre ans Herz gelegt werden.

Eingegangen am 5. Januar 2010
Online veröffentlicht am 18. März 2010

- [1] J. Kobayashi, D. Watanabe, N. Kawasaki, M. Tsuda, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9236–9239.
- [2] T. Nagata, M. Nakagawa, A. Nishida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7484–7485.
- [3] K. Ono, M. Nakagawa, A. Nishida, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2054–2057; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2020–2023.
- [4] I. S. Young, M. A. Kerr, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1465–1469.
- [5] a) A. Fürstner, O. Guth, A. Rumo, G. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11108–11113; b) A. Fürstner, O. Guth, A. Düffels, G. Seidel, M. Liebl, B. Gabor, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4811–4820; c) P. Magnus, M. R. Fielding, C. Wells, V. Lynch, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 947–950; d) E. Leclerc, M. A. Tius, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1171–1174; e) K. A. Ahrendt, R. M. Williams, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4539–4541; f) M. G. Nilson, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3833–3836; g) H. Deng, X. Yang, Z. Tong, Z. Li, H. Zhai, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1791–1793.
- [6] P. Jakubec, D. M. Cockfield, D. J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16632–16633.
- [7] a) P. A. Wender, S. T. Handy, D. L. Wright, *Chem. Ind.* **1997**, 765–769; b) P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40–49.
- [8] J. Ye, D. J. Dixon, P. S. Hynes, *Chem. Commun.* **2005**, 4481–4483.
- [9] P. Jakubec, M. Hellwell, D. J. Dixon, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4267–4270.
- [10] P. S. Hynes, P. A. Stupple, D. J. Dixon, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1389–1391.