

Totalsynthese des marinen Alkaloids Palau'amin**

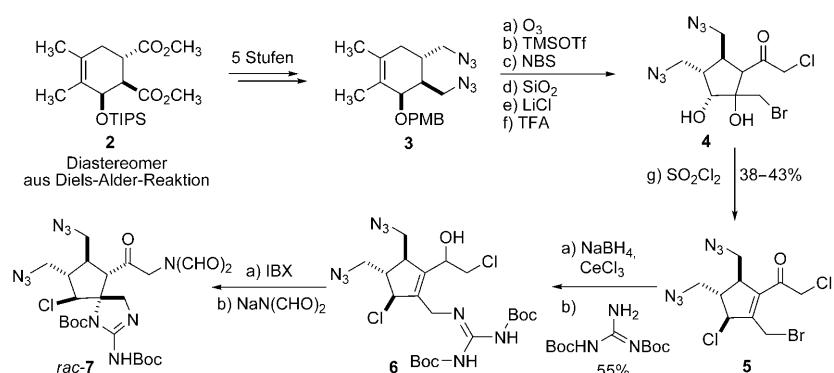
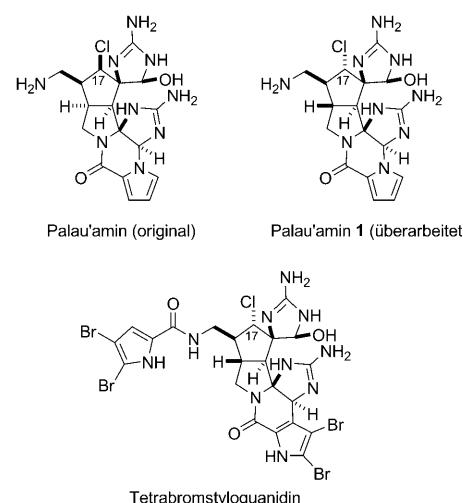
Henning Jacob Jessen und Karl Gademann*

Alkaloide · Kaskadenreaktionen · Palau'amin ·

Synthesemethoden · Totalsynthesen

Die interessante und anspruchsvolle Struktur des marinen Alkaloides Palau'amin (**1**) war seit der ersten Isolierung im Jahr 1993 durch Scheuer und Mitarbeiter ein hochgestecktes Synthesenziele für Naturstoffchemiker.^[1] Die zunächst diskutierte Struktur von Palau'amin enthielt eine *cis*-verbrückte Azabicyclo[3.3.0]octan-Struktur mit invertierter C-17-Konfiguration, was im Verlauf der bereits begonnenen Synthese- programme viele Arbeitsgruppen in die Irre führte.^[2] Obgleich der Strukturvorschlag vernünftig schien, zeigte sich bei der Isolierung verwandter Verbindungen – zudem gestützt durch detaillierte NMR-Spektroskopie- und Computerstudien – dass eine überarbeitete Struktur **1** besser den analytischen Daten entsprach.^[3] In einer kürzlich erschienenen Zuschrift^[4] berichteten nun Baran und Mitarbeiter von einer Totalsynthese der revidierten Struktur von Palau'amin (**1**). Dies krönt die bisherigen Synthesearbeiten vieler Arbeitsgruppen und untermauert die Richtigkeit der revidierten Struktur von Palau'amin.

Die Reaktionssequenz wurde ausgehend vom reinen Diastereomer **2** begonnen, das im Multigramm-Maßstab durch eine Diels-Alder Reaktion zugänglich war (Schema 1).^[5] Das Cyclohexen-Diazid **3** (hergestellt über eine fünfstufige Sequenz) wurde anschließend zum Cyclopentan **4** kontrahiert, beginnend mit einer ozonolytischen Spaltung des Olefins **3** in ein Bis(methylketon), gefolgt von einer sofortigen Umwandlung in den entsprechenden Bis(enolether), doppelter Bromierung und Cyclisierung über intramolekulare Aldolreaktion auf trockenem Kieselgel. Anschließend wurde das reaktivere Brom gegen ein Chloratom ausgetauscht, um die Reaktivität dieser funktionellen Gruppe für spätere Umwandlungen anzupassen.



Schema 1. Herstellung des Cyclopentangerüsts **7** von Palau'amin. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, IBX = *o*-Iodoxybenzoësäure, NBS = *N*-Bromsuccinimid, OTf = Trifluormethansulfonat, PMB = *para*-Methoxybenzyl, TFA = Trifluoressigsäure, TIPS = Triisopropylsilyl, TMS = Trimethylsilyl.

[*] Dr. H. J. Jessen, Prof. Dr. K. Gademann

Departement Chemie, Universität Basel

4056 Basel (Schweiz)

Fax: (+41) 612-671-105

E-Mail: karl.gademann@unibas.ch

Homepage: <http://www.chemie.unibas.ch/~gademann>

[**] K.G. ist ein European Young Investigator (EURYI). Wir bedanken uns beim SNF (PE002-117136/1) und der DFG (JE 572/1-1) für finanzielle Unterstützung. Zu Dank verpflichtet sind wir zudem Prof. Dr. Erick M. Carreira (ETH Zürich) und Prof. Dr. Phil S. Baran (Scripps Research Institute) für anregende Diskussionen.

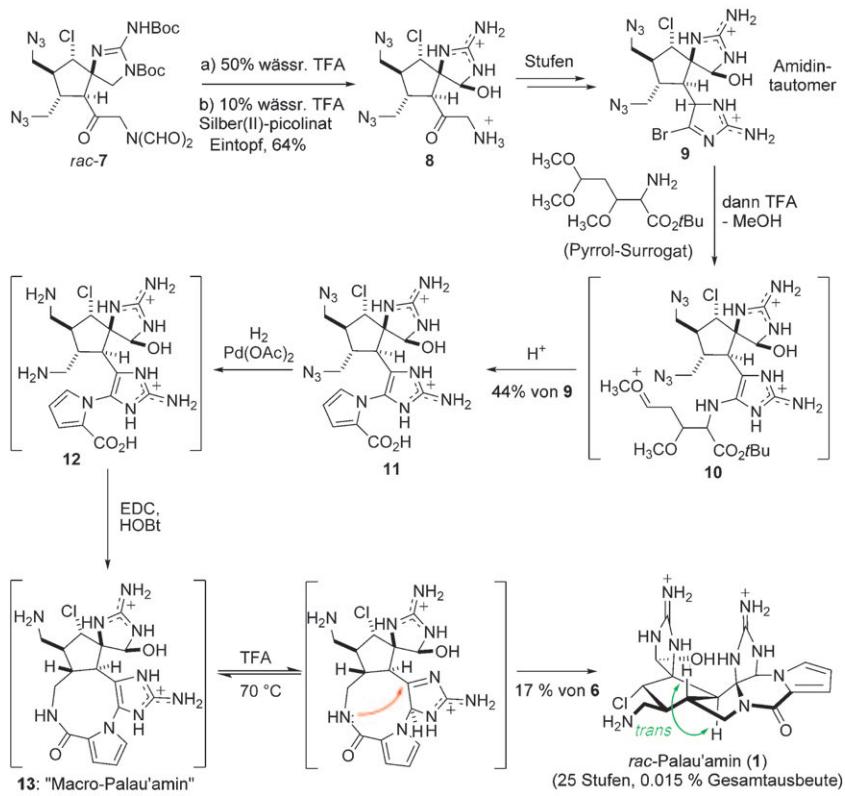
Die abschließende Entschützung führte zu Diol **4**. Die Umsetzung von **4** mit Thionylchlorid initiierte eine interessante Kaskadenreaktion, die einen direkten Zugang zum Enon **5** im Multigramm-Maßstab eröffnete. Als mögliche mechanistische Interpretationen wurden ein cyclisches Sulfat oder ein Bis(chlorsulfonatester) vorgeschlagen, die beide durch Eliminierung und Chlorid-Inversion das Produkt ergeben würden. Durch anschließende Luche-Reduktion des Chlorketons **5** und selektive Substitution des Allylbromids mit *N,N*-Bis-(Boc)-Guanidin wurde der Allylalkohol **6** hergestellt und

nach Oxidation mit IBX durch intramolekulare Aza-Anellierung^[6] spirocyclisiert. Die Umsetzung mit Natrium-diformylamid ergab das gewünschte Diastereomer **rac-7** in geringem Überschuss (1.3:1). Eine leichte Unsicherheit bezüglich der Position der Boc-Gruppen in **7** in der Originalliteraturstelle^[5] und in späteren Studien, in denen **7** verwendet wird (siehe Schemata 1 und 2),^[7] konnte bis jetzt noch nicht aufgeklärt werden. Spirocyclus **7** enthält bereits das Cyclopentanegrundgerüst, das in vielen Alkaloiden dieser Familie, wie Massadin, Axinellamin und Palau'amin, gefunden wird.

Die Umwandlung von Spirocyclus **7** zu Palau'amin (**1**) gelang durch die Kombination einer selektiven Oxidation mit Kaskadenreaktionen und indem die bipolare Reaktivität von Heterocyclen zur Erzeugung von C-N-Bindungen genutzt wurde, unter anderem bei einer Cyclisierung zur *trans*-Azabicyclo[3.3.0]octan-Substruktur. Dies ermöglichte die Synthese der Zielverbindung in einer beeindruckend geringen Stufenzahl.

Nach Entschützung von **rac-7** unter sauren Bedingungen gelang es Baran und Mitarbeitern ein Verfahren zur selektiven Oxidation zum Halbaminal **8** unter Verwendung von Silber(II)-picolinat zu entwickeln, das sich durch herausragende Regio- und Stereoselektivität auszeichnet. Entschützung und Oxidation konnten dabei in einer Eintopfreaktion vereint werden. Dabei ist erwähnenswert, dass dieses Halbaminal im Verlauf der weiteren Synthese ungeschützt vorliegt. Dies kennzeichnet einmal mehr das genaue mechanistische Verständnis von Baran et al. bezüglich der inhärenten Reaktivität funktioneller Gruppen, was sie in die Lage versetzt, solch hocheffiziente Prozesse zu entwickeln.^[8]

Die Umwandlung des α -Aminoketons **8** in das 2-Amino-4-bromimidazol-Derivat, dessen Amidintautomer **9** in Schema 2 gezeigt ist, gelang in zwei weiteren Stufen. Da metallkatalysierte Reaktionen nicht zum gewünschten Produkt führten, entwickelten Baran et al. eine unkonventionelle Methode zur Einführung des Pyrrols durch eine nucleophile Substitution. Hierbei musste auf ein Pyrrolsurrogat zurückgegriffen werden, das durch eine Kaskadenreaktion in das gewünschte Pyrrol **11** überführt werden konnte. Dieser Prozess umfasste nicht weniger als fünf Transformationen, beginnend mit säurekatalysierten Methanoleliminierungen (über Oxonium **10**), gefolgt von einer Cyclisierung und Entschützung, die zusammengefasst in einer Eintopfreaktion das Produkt in einer Ausbeute von 44% lieferten. Bei der Transformation, welche die Reaktionssequenz abschloss, handelte es sich erneut um eine Kaskadenreaktion mit vor ausgehenden Eintopfreaktionen: Die Reduktion beider Azidogruppen und anschließende EDC-vermittelte Kupplung führten zum Neunring-Macrolacton **13**, das durch die



Schema 2. Totalsynthese von racemischem Palau'amin (**1**). EDC = *N*'-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid, HOBT = 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol.

ambiphile Natur der Imidazol-Amidin-Tautomere zum ge spannten *trans*-5,5-Ringsystem kontrahierte.

Die Verfügbarkeit von synthetischem Palau'amin sollte es nun ermöglichen, die verbleibenden Fragen zur Biogenese und Bioaktivität zu klären. Von großem Interesse ist hierbei die Aufklärung der Frage, ob der Ringschluss von Macro-palau'amin (**13**) zu Palau'amin (**1**) auch bei der Biosynthese des Naturstoffes stattfindet. Zurzeit gibt es mehrere Hypothesen zur Biosynthese von Palau'amin und dessen Verwandten,^[2] und in diesem Zusammenhang ist es interessant, dass ein ähnlicher Ringschluss wie jener von „Macro-palau'amin“ zu Palau'amin bereits von Al Mourabit und Poirier für Dibromcantharellin diskutiert wurde.^[9]

Die Gruppe um Baran hatte nicht nur das strukturell komplexe hexacyclische Ringsystem mit acht benachbarten stereogenen Zentren zu meistern, sondern musste dabei auch mit hochpolaren Intermediaten und den damit einhergehenden, unvorteilhaften physikalischen Eigenschaften umgehen. Die elegante Lösung für diese präparative Herausforderungen wurde in der Kombination von Kaskadenreaktionen mit Eintopfumwandlungen gefunden, sodass Palau'amin (**1**) schließlich in einer beeindruckend geringen Stufenzahl synthetisiert werden konnte – sicherlich ein neuer Meilenstein auf dem Gebiet der organischen Synthesechemie.

Eingegangen am 27. Januar 2010
Online veröffentlicht am 15. März 2010

-
- [1] a) R. B. Kinnel, H.-P. Gehrken, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3376–3377; b) R. B. Kinnel, H.-P. Gehrken, R. Swali, G. Skoropowski, P. J. Scheuer, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3281–3286.
- [2] Ausgewählte Übersichtsartikel: a) H. Hoffmann, T. Lindel, *Synthesis* **2003**, 1753–1783; b) D. E. N. Jacquot, T. Lindel, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1551–1565; c) M. Köck, A. Grube, I. B. Seiple, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6706–6714; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6586–6594; d) S. M. Weinreb, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 931–948; e) H. D. Arndt, M. Riedrich, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4864–4867; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4785–4788; f) B. Heasley, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1477–1489; g) B. Forte, B. Malgesini, C. Piutti, F. Quartieri, A. Scolaro, G. Papeo, *Mar. Drugs* **2009**, *7*, 705–753.
- [3] a) A. Grube, M. Köck, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2372–2376; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2320–2324; b) H. Kobayashi, K. Kitamura, K. Nagai, Y. Nakao, N. Fusetani, R. W. M. van Soest, S. Matsunaga, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2127–2129; c) M. S. Buchanan, A. R. Carroll, R. Addepalli, V. M. Avery, J. N. A. Hooper, R. J. Quinn, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2309–2317.
- [4] I. B. Seiple, S. Su, I. S. Young, C. A. Lewis, J. Yamaguchi, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1113–1116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1095–1098.
- [5] J. Yamaguchi, I. B. Seiple, I. S. Young, D. P. O’Malley, M. Maué, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3634–3636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3578–3580.
- [6] A. K. Lawrence, K. Gademann, *Synthesis* **2008**, 331–351.
- [7] a) S. Su, I. B. Seiple, I. S. Young, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16490–16491; b) D. P. O’Malley, J. Yamaguchi, I. S. Young, I. B. Seiple, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3637–3639; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3581–3583.
- [8] a) P. S. Baran, T. J. Maimone, J. M. Richter, *Nature* **2007**, *446*, 404–408; b) K. Gademann, S. Bonazzi, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5754–5756; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5656–5658.
- [9] A. Al Mourabit, P. Potier, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 237–243.
-