

Totalsynthesen der Welwitindolinone mit Bicyclo[4.3.1]-Kern

Alexander D. Hutters, Evan D. Styduhar und Neil K. Garg*

Indoline · Naturstoffe · Palladium · Totalsynthesen · Welwitindolinone

Die Welwitindolinone mit einem Bicyclo[4.3.1]-Kern sind eine Klasse von Naturstoffen, die aufgrund ihrer faszinierenden Strukturen und ihrer vielversprechenden biologischen Eigenschaften bei Syntheschemikern großes Interesse hervorgerufen haben. Weltweit haben mehr als fünfzehn Laboratorien Fortschritte bei der Erforschung dieser empfindlichen Naturstoffe gemeldet. Hier werden aktuelle Untersuchungen zur Totalsynthese dieser anspruchsvollen Zielverbindungen dargelegt, und die beiden Synthesen von Welwitindolinonen mit einem Bicyclo[4.3.1]-Kern, über die Rawal und Garg im Jahr 2011 berichteten, werden besprochen. Die beiden erst kürzlich vollendeten Ansätze beruhen auf der C4-C11-Bindungsbildung, wodurch das sterisch überladene bicyclische Gerüst dieser empfindlichen Naturstoffe zugänglich wird.

1. Einleitung

Die Welwitindolinone (**1–10**, Abbildung 1) sind eine attraktive Familie von oxindolhaltigen Naturstoffen, die in der Fachwelt für großes Aufsehen gesorgt haben. Im Jahr 1994 beschrieben Moore und Mitarbeiter die Isolierung von einer Reihe dieser Naturstoffe, die von den Blaualgen *Hapalosiphon welwitschii* und *Westiella intricata* produziert werden. 1999 wurde dann über die Entdeckung weiterer Welwitindolinone berichtet, die von *Fischerella muscicola* und *Fischerella major* erzeugt werden.^[1] Es wurde gezeigt, dass diese Naturstoffe eine Vielzahl biologischer Aktivitäten aufweisen, angefangen von insektiziden oder antimykotischen Eigenschaften, bis hin zur Fähigkeit von **5**, die P-Glycoprotein-vermittelte multiple Arzneimittelresistenz (MDR) gegenüber einer Reihe von Krebsmedikamenten in menschlichen Krebszelllinien umzukehren.^[2] Alle Welwitindolinone außer Welwitindolinon-A-Isonitril (**1**) enthalten ein 3,4-disubstituiertes Oxindol mit einem Bicyclo[4.3.1]decan-Kern. Außerdem weisen diese Verbindungen stark substituierte Cyclo-

hexanringe auf, an denen mindestens fünf der sechs Kohlenstoffatome funktionalisiert sind.

Aufgrund ihrer außergewöhnlichen Strukturen und vielversprechenden biologischen Aktivität sind die Welwitindolinone so attraktiv und gefragte Zielverbindungen der Totalsynthese.

Seit der ersten Isolierung der Welwitindolinone 1994 haben weltweit mindestens fünfzehn Laboratorien versucht, diese Verbindungen chemisch zu synthetisieren.^[3–13] Zahlrei-

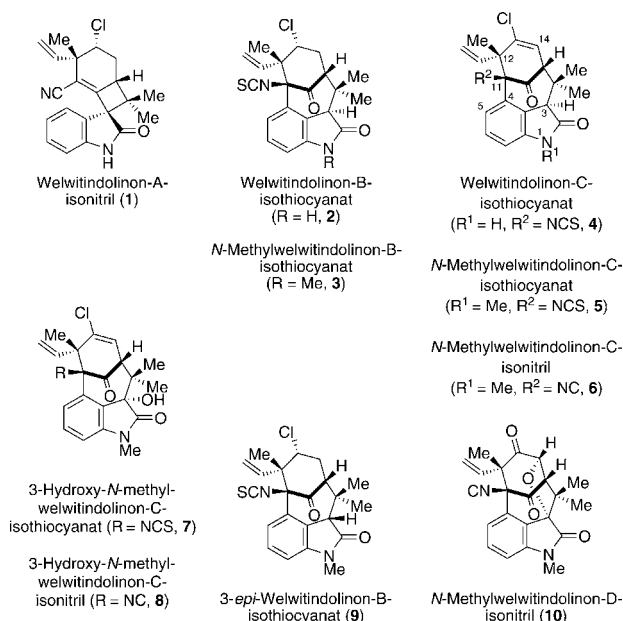


Abbildung 1. Die Welwitindolinon-Naturstoffe **1–10**.

[*] A. D. Hutters, E. D. Styduhar, Prof. N. K. Garg
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, Los Angeles, CA 90095 (USA)
E-Mail: neilgarg@chem.ucla.edu
Homepage: http://www.chem.ucla.edu/dept/Faculty/garg/Garg_Group/Home.html

che Dissertationen und Ansätze zur Herstellung dieser Zielverbindungen sind veröffentlicht worden. Diese eingehenden Studien haben zu zwei Synthesen von Welwitindolinon-A-Isonitril (**1**) geführt, über die von den Gruppen um Baran^[14] und Wood^[15] berichtet wurde. Die Versuche zur Synthese von Welwitindolinonen mit Bicyclo[4.3.1]-Kern verliefen dagegen weniger erfolgreich.

In Abbildung 2 sind die erfolgreichen Strategien zum Aufbau des bicyclischen Welwitindolinon-Kerns zusammengefasst. Diese können in vier Herangehensweisen entsprechend der Reihenfolge des Ringaufbaus gegliedert werden: Beim Ansatz 1 haben Funk^[3] und Trost^[4] den Bicyclus **11** durch die späte Einführung der Oxindoleinheit ausgehend von **12** mit einem Bicyclo[4.3.1]-Gerüst realisiert. Beim alternativen Ansatz 2 von Wood,^[5] Martin^[6] und Menéndez^[7] wird der Bicyclus **11** über die finale Einführung des Cyclohexanrings aus der Vorstufe **13** zugänglich. Der siebengliedrige Ring wiederum wird ausgehend von einem einfacheren Indol oder Oxindol **14** aufgebaut. Bei dem kühnen Ansatz von Shea zur Herstellung von **11** (Ansatz 3) werden der Sechs- und Siebenring unter Verwendung einer intramolekularen Diels-Alder-Cycloaddition in einer Tandemreaktion aufgebaut (**11** ⇒ **15** ⇒ **16**).^[8] Im Ansatz 4 schließlich haben Konopelski,^[9] Simpkins,^[10] Rawal^[11] und Garg^[12] den Bicyclus **11** aus den zweckmäßig funktionalisierten Cyclohexan- und Indolvorstufen **17** und **18** erzeugt.

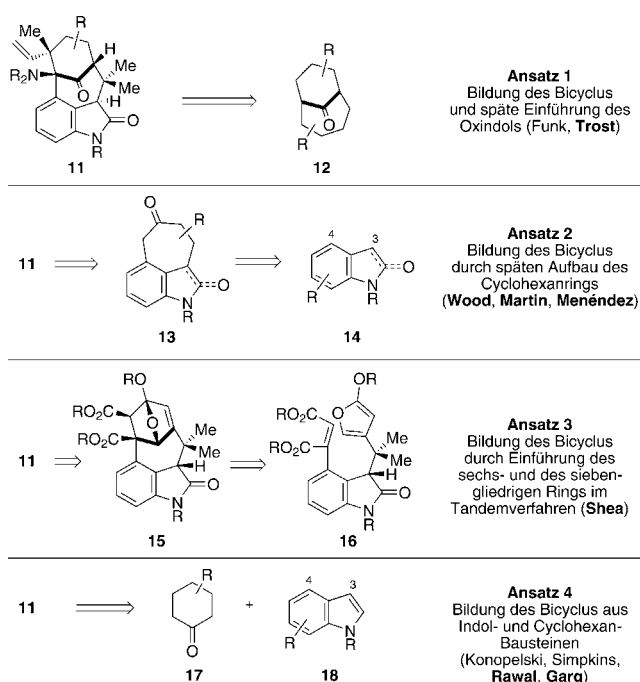


Abbildung 2. Syntheseansätze für das Bicyclo[4.3.1]-Grundgerüst der natürlichen Welwitindolinone.

In diesem Kurzaufsatz werden die Highlights der verschiedenen Syntheseansätze für diese Welwitindolinone aufgeführt, wobei der Schwerpunkt auf den aussichtsreichsten Untersuchungen liegt, die seit der letzten relevanten Übersicht veröffentlicht worden sind.^[16] Insbesondere werden die jüngsten Fortschritte von Trost,^[6] Wood,^[5b] Martin,^[6] Menéndez^[7] und Shea^[8b] dargelegt, ebenso wie die kürzlich vollendeten Synthesen von (±)-**10** und (–)-**5**, über die 2011 von Rawal^[11b] und Garg^[12b] berichtet wurde.



Alexander D. Hutters wurde 1984 in Minneapolis (USA) geboren. Er machte seinen B.A.-Abschluss in molekularer Zellbiologie an der University of California, Berkeley, wo er für Prof. Ahamindra Jain arbeitete. Anschließend wechselte er in die Gruppe von Prof. Kendall N. Houk an der University of California, Los Angeles (UCLA), wo er sein Studium fortsetzte. Gegenwärtig untersucht er in der Gruppe von Prof. Neil K. Garg an der University of California, Los Angeles, die Totalsynthese von stickstoffhaltigen Naturstoffen.



Evan D. Styduhar wurde 1988 in Salem (USA) geboren. Er erhielt seinen B.S.-Abschluss in Chemie an der Oregon State University, wo er für Prof. Alexey Shvarev und Prof. Rich Carter arbeitete. Nach seinem Wechsel an die University of California, Los Angeles, beschäftigt er sich in der Gruppe von Professor Neil Garg mit der Totalsynthese von komplexen Indolalkaloiden.



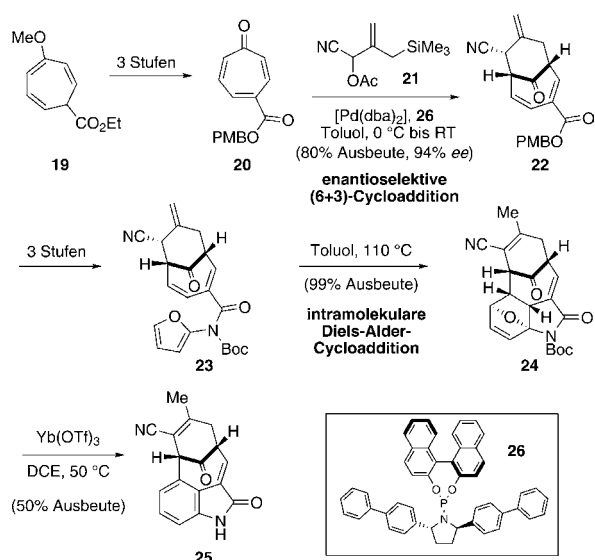
Neil Garg erhielt seinen B.S.-Abschluss in Chemie an der New York University, wo er für Prof. Marc Walters arbeitete. Während seines Studiums verbrachte er mehrere Monate in der Gruppe von Prof. Wais Hosseini an der Université Louis Pasteur in Straßburg (Frankreich). Er promovierte 2005 am California Institute of Technology unter der Leitung von Prof. Brian Stoltz und arbeitete dann zwei Jahre bei Prof. Larry Overman an der University of California, Irvine. 2007 begann er seine unabhängige Laufbahn an der UCLA; in seiner Gruppe werden Synthesestrategien und -methoden zur Totalsynthese von komplexen biologisch aktiven Molekülen entwickelt.

dezt^[7] und Shea^[8b] dargelegt, ebenso wie die kürzlich vollendeten Synthesen von (±)-**10** und (–)-**5**, über die 2011 von Rawal^[11b] und Garg^[12b] berichtet wurde.

2. Jüngste Untersuchungen zur Totalsynthese von Welwitindolinonen mit Bicyclo[4.3.1]-Kern

2.1. Bildung der Oxindoleinheit im späten Synthesestadium

Eine elegante Methode zum Aufbau der Kernstruktur der Welwitindolinone beruht darauf, dass das Oxindol im späten Synthesestadium an ein Intermediat mit vorgefertigtem Bicyclo[4.3.1]-Kern angehängt wird, wie kürzlich von Trost und Mitarbeitern berichtet wurde.^[4] Bei diesem Ansatz wird über eine Reihe von Cycloadditionen der Kern aufgebaut, wobei eine palladiumkatalysierte Trimethylenmethan-Cycloaddition (Pd-TMM) eine zentrale Rolle spielt (Schema 1). Bei dieser (6+3)-Cycloaddition wurde das Tropon-Derivat **20** als Akzeptormolekül und das Allylsilan **21** als Donor gewählt. **20** war über drei Schritte aus dem Cycloheptatrien **19** zugänglich. Die enantioselektive (6+3)-Cycloaddition mit dem Allylsilan



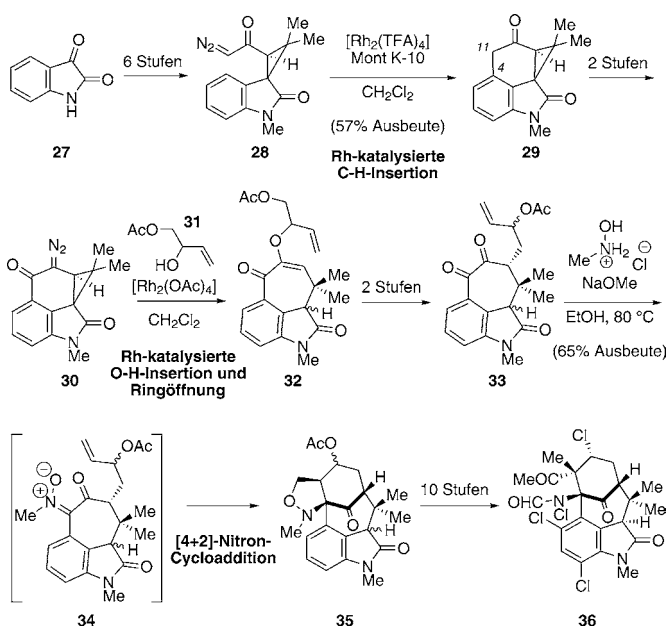
Schema 1. Trosts Syntheseansatz für die Welwitindolinone **2–10**. dba = Dibenzylidenacetone, DCE = 1,2-Dichlorethan.

21 in Gegenwart von $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ und dem Phosphorligand **26** lieferte den Bicyclus **22** mit 94% *ee*. Es wird angenommen, dass diese imposante Umwandlung über ein in situ erzeugtes π -Allylpalladium-Intermediat abläuft.^[17] Der PMB-Ester **22** wurde dann in drei Schritten in das Amidofuran **23** überführt. Beim Erhitzen von **23** in Toluol wurde durch eine Diels-Alder-Cycloaddition der Oxabicyclus **24** gebildet. Die nachfolgende Behandlung mit $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ führte zum Oxindol **25**.

Obwohl bisher über eine weitere Umsetzung von **25** nicht berichtet worden ist, könnte dieses Produkt möglicherweise für die Herstellung aller Welwitindolinone mit Bicyclo[4.3.1]-Kern genutzt werden. Ferner macht der Ansatz von Trost deutlich, von welchem Nutzen die (6+3)-Cycloaddition für den Aufbau komplexer Strukturen sein kann. Der Syntheseweg von **25** zeigt außerdem die unverkennbaren Möglichkeiten der Pd-Katalyse und insbesondere der π -Allylpalladium-Chemie, um komplizierte Molekülgerüste mit hohen Enantiomerenüberschüssen zu erhalten.

2.2. Aufbau des Cyclohexanrings im späten Synthesestadium

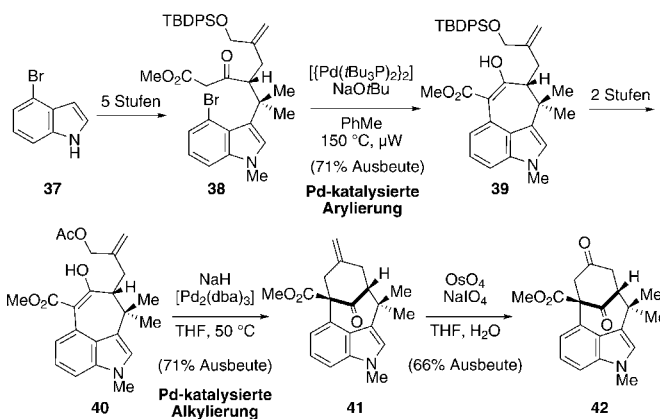
Eine weitere attraktive Variante zum Aufbau des Bicyclo[4.3.1]-Kerns der Welwitindolinone besteht in der Bildung des Siebenrings mit nachfolgendem Aufbau des Cyclohexanrings. Wie oben erwähnt, haben sowohl Wood als auch Martin und Menéndez et al. ihre Synthese auf dieser allgemeinen Strategie aufgebaut (Schema 2). Bei Woods Reaktionsweg^[5b] wurde Isatin (**27**) in einer Folge von sechs Reaktionsschritten in das Diazoketon **28** umgewandelt. Dann wurde die C4-C11-Bindung durch eine rhodiumkatalysierte C-H-Insertion^[18] unter Bildung des Tetracyclus **29** aufgebaut. Die weitere Umsetzung ergab in zwei Schritten das Diazoketon **30**. Bei der nachfolgenden Behandlung mit $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$ und Allylalkohol **31** führte eine Tandemsequenz aus O-H-Insertion und Ringerweiterung zur Bildung des Tricy-



Schema 2. Woods Syntheseansatz für **2–10** unter Verwendung einer Rh-katalysierten C-H-Insertion und einer [4+2]-Nitroncycloaddition. TFA = Trifluoressigsäure, OAc = Acetat.

clus **32**, der den erforderlichen Siebenring enthält. Über zwei weitere Schritte ist das Allylacetat **33** zugänglich. Wird **33** mit *N*-Methylhydroxylamin-Hydrochlorid und Natriummethoxid behandelt, bildet sich über eine [4+2]-Nitroncycloaddition der Bicyclo[4.3.1]-Kern. Die Umwandlung von **33** in das Cycloaddukt **35** verläuft vermutlich über das Intermediat **34**. Nach umfangreichen Experimenten gelang den Autoren die Herstellung des Alkylchlorids **36** aus **35**.

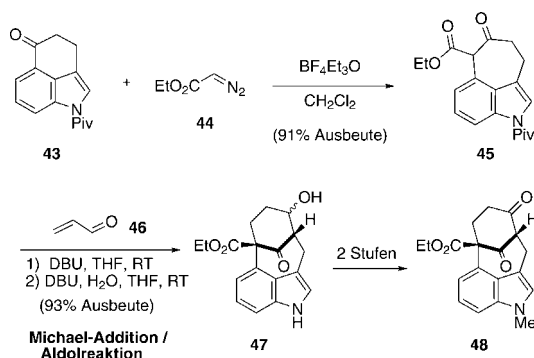
Martins Versuche, den Bicyclo[4.3.1]-Kern durch sequenziellen Aufbau des Sieben- und des Sechsrings zu erzeugen, werden in Schema 3 gezeigt.^[6] Ausgehend vom 4-Bromindol **37** wurde in fünf Schritten der β -Ketoester **38** gebildet. Danach führte eine palladiumkatalysierte Cyclisierung zur Bildung von **39**, welches den erforderlichen Siebenring enthält. Nach der weiteren Umsetzung zum Allylacetat **40**



Schema 3. Martins Syntheseansatz für die Welwitindolinone **2–10** unter Verwendung von Pd-katalysierten Umwandlungen. THF = Tetrahydrofuran.

resultierte die Behandlung mit $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ und Natriumhydrid durch intramolekulares Abfangen eines π -Allylpalladium-Intermediats in der Bildung des Bicyclus **41**. Eine Lemieux-Johnson-Oxidation des Olefins lieferte das Dion **42**, welches den bicyclischen Kern der Welwitindolinone aufweist.

Wie in Schema 4 gezeigt wird, hat auch die Menéndez-Gruppe einen effizienten Weg zum bicyclischen Kern der Welwitindolinone entwickelt.^[7] Kornfelds Keton **43**^[19] ging mit Ethyldiazoacetat (**44**) eine Ringerweiterung ein, wobei der β -Ketoester **45** entstand. **45** wiederum wurde unter Verwendung von Propenal (**46**) und DBU einer Eintopfsequenz aus Michael-Addition und Aldolreaktion unterworfen, was zur Bildung des Ketoalkohols **47** führte. Die Methylierung des Indol-Stickstoffatoms und die nachfolgende Oxidation des Alkohols lieferten den indolanellierten Bicyclus **48**.



Schema 4. Menéndez Syntheseansatz für **2–10** unter Verwendung einer Tandemsequenz aus Michael-Addition und Aldolreaktion.

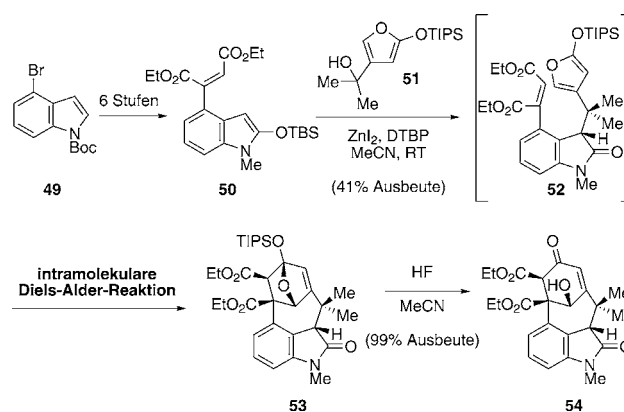
Piv = Pivaloyl, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

Über jeden dieser von Wood, Martin und Menéndez entwickelten Ansätze ist der bicyclische Welwitindolinon-Kern leicht zugänglich, womit die Voraussetzungen für die weitere Umsetzung geschaffen sind. Noch wichtiger ist, dass sich aus den Versuchen all dieser Gruppen Erkenntnisse hinsichtlich Synthesestrategien und Methoden gewinnen lassen. Woods Anwendung einer C-H-Insertion (**28**→**29**, Schema 2) und der anschließenden Fragmentierung zur Bildung des Siebenrings erinnert daran, dass unkonventionelle Spaltungen oftmals erstaunliche Wege zu komplexen Strukturen eröffnen. Dieser Gedanke wird durch Woods Nitroncycloaddition (**33**→**35**, Schema 2) weiter gestützt, bei der geschickt der Sechserring aufgebaut wird, während der problematische Stickstoffsubstituent an C11 eingeführt wird. In Martins Ansatz für die Welwitindolinone wird die Leistungsfähigkeit der Pd-Katalyse beim Aufbau von quartären Stereozentren und sterisch befrachteten Molekülgerüsten durch eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsbildung herausgestellt (Schema 3). Die spezifische Verwendung von Pd-Enolat-Chemie stellt ein Beispiel für die moderne Pd-Katalyse dar, mit der hoch komplexe Molekülstrukturen synthetisiert werden können. Und schließlich zeigt die Anwendung einer Tandemsequenz aus Michael-Addition und Aldolreaktion (**45**→

47, Schema 4) zum Aufbau des Bicyclo[4.3.1]-Kerns der Welwitindolinone durch Menéndez, dass auch die klassische Chemie immer noch einfache und zugleich elegante Lösungen für anspruchsvolle Synthesprobleme zu bieten hat.

2.3. Tandem-Aufbau des Sieben- und des Sechsrings

Ein weiterer kühner Ansatz zur Realisierung des Welwitindolinon-Kerns besteht darin, den Siebenring und den Sechserring in einem Tandemprozess aufzubauen. Hierfür haben Shea et al. eine [4+2]-Cycloaddition entwickelt (Schema 5).^[8b] Das Bromindol **49** wurde in sechs Schritten zum Silylketenamin **50** umgesetzt. **50** wiederum ging eine ZnI_2 -vermittelte Alkylierung mit dem Silyloxyfuran **51** unter Bildung des Intermediats **52** ein, das sofort in einer intramolekularen Diels-Alder(IMDA)-Cycloaddition zum oxabicyclischen Derivat **53** des Oxindols reagierte. Die Behandlung dieser Verbindung mit HF führte dann zum Ketoalkohol **54**. Sheas Reaktionsweg ist überaus prägnant, da in nur acht Schritten ausgehend vom Indolderivat **49** ein hochgradig funktionalisierter Bicyclo[4.3.1]-Kern mit anelliertem Oxindol entsteht. Dieser Ansatz macht nicht nur den Nutzen der IMDA-Reaktion deutlich, sondern zeigt auch die Effektivität von Reaktionskaskaden für den Aufbau von komplexen Strukturen. Zudem ruft uns Sheas Verwendung von Anti-Bredt-Olefinen (wie **53**) als Intermediaten in Erinnerung, dass allgemein anerkannte Regeln hinsichtlich Struktur und Stabilität nicht ohne Ausnahme sein müssen.



Schema 5. Sheas Syntheseansatz für **2–10** unter Einsatz einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion. DTBP = 2,6-Di-*tert*-butylpyridin, TIPS = Triisopropylsilyl.

2.4. Die Verknüpfung von Cyclohexan- und Indolbausteinen zum Aufbau des Bicyclo[4.3.1]-Kerns

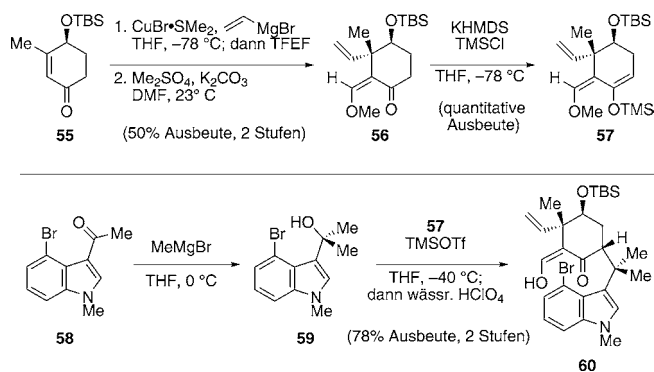
Ein alternativer Ansatz für die Bildung des bicyclischen Kerns der Welwitindolinone besteht in der Verknüpfung von Cyclohexan- und Indolbausteinen. Die Gruppen um Rawal^[11b] und Garg^[12b] haben jüngst unter Verwendung dieser Strategie jeweils Totalsynthesen vollendet. Die Einzelheiten ihrer Versuche werden in den folgenden Abschnitten ausführlich dargelegt.

3. Rawals Totalsynthese von (±)-N-Methylwelwitin-dolinon-D-Isonitril und verwandte Untersuchungen

3.1. Der Aufbau des Bicyclo[4.3.1]-Kerns

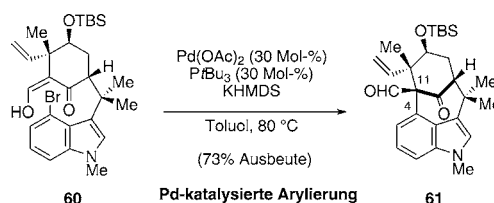
Im Jahr 2011 haben Rawal et al. über die erste Totalsynthese eines Welwitindolinons mit Bicyclo[4.3.1]-Kern berichtet.^[11b] Ihr Reaktionsweg beruht auf einer palladiumkatalysierten Enolatkupplung zur Bildung der entscheidenden C4-C11-Bindung in diesen Welwitindolinonen sowie auf einer ungewöhnlichen Aldoxim-Umlagerung, um letztlich die Isonitrileinheit zu bilden.

Ausgehend vom bekannten Enon **55**^[20] wird der vinyloge Ester **56** in einer Reihe von Reaktionen gebildet. Diese umfassen eine Vinylcuprataddition, Abfangen mit 2,2,2-Trifluorethylformiat (TFEF) und eine anschließende O-Methylierung (Schema 6).^[21] Die nachfolgende Bildung des TMS-Enolethers **57** lieferte reibungslos eines der Kupplungsfragmente. Der andere Kupplungspartner wurde schnell aus 4-Brom-N-methyl-3-acetylindol **58** hergestellt. Die Behandlung des Ketons **58** mit Methylmagnesiumbromid führte zum tertiären Alkohol **59**.^[22] Bei der Reaktion von **59** und Rohsilylenolether **57** fand eine Lewis-Säure-vermittelte alkylierende Kupplung statt, welche die vinyloge Säure **60** als einziges Diastereomer lieferte.



Schema 6. Kupplung von Indol- und Cyclohexanfragmenten. DMF = Dimethylformamid, TFEF = 2,2,2-Trifluorethylformiat, KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid, TMS = Trimethylsilyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Tf = Trifluormethansulfonyl.

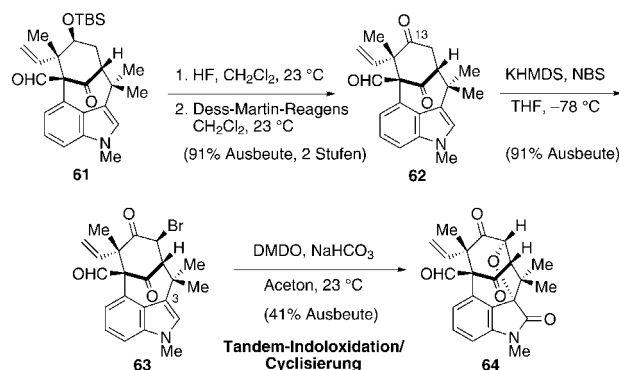
Es wurde angenommen, dass über eine palladiumkatalysierte Enolatkupplung die sterisch überladene C4-C11-Bindung gebildet und somit der Bicyclo[4.3.1]-Kern aufgebaut werden kann (Schema 7).^[23] Bei der eingehenden Untersuchung von Palladiumquellen, Liganden, Lösungsmitteln und Basen erwiesen sich Pd(OAc)₂, Tri-*tert*-butylphosphan, KHMDS und Toluol als die optimalen Reaktionsbedingungen für die gewünschte Umwandlung. Bei 80 °C fand die Bildung des Bicyclus **61** mit 73 % Ausbeute statt, womit die Voraussetzungen für die Vollendung der Totalsynthese geschaffen waren. Es sei darauf hingewiesen, dass Rawal et al. eine ergänzende Methode für den Aufbau der C4-C11-Bindung in Welwitindolinon-Modelluntersuchungen unter Verwendung einer Mn-vermittelten oxidativen Cyclisierung beschrieben haben.^[11d]



Schema 7. Pd-katalysierte Enolatkupplung zum Aufbau des Bicyclo[4.3.1]-Kerns.

3.2. Einführung des Tetrahydrofuranrings

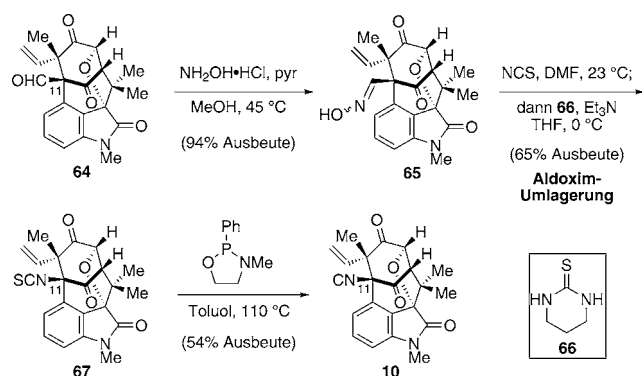
Nach der Bildung des Bicyclus richtete sich der Fokus auf den Aufbau des letzten Rings des Naturstoffs: das spirokondensierte Tetrahydrofuran. Die Desilylierung von **61** mit anschließender Dess-Martin-Oxidation führte reibungslos zum Diketon **62** (Schema 8). Es wurde angenommen, dass die α -Bromierung des C13-Ketons ein geeignetes Intermediat liefern würde, das von einem in situ erzeugten 3-Hydroxyoxindol-Baustein abgefangen werden würde. Es war zu erwarten, dass die elektrophile Bromierung an der weniger gehinderten Seite von **62** stattfinden würde, in Richtung der Ein-Kohlenstoff-Brücke des Bicyclus, genau auf das Halogenid gerichtet, um es hernach zu ersetzen. Erfreulicherweise lief bei der sequenziellen Behandlung des Ketons **62** mit KHMDS und *N*-Bromsuccinimid (NBS) eine regio- und stereoselektive Bromierung unter Bildung des Bromdiketons **63** ab. Die Oxidation des Indols mit Dimethyldioxiran (DMDO) führte zu dem gewünschten Produkt **64**, das den Tetrahydrofuranring enthält. Dieser anspruchsvolle Schritt läuft vermutlich über die Cyclisierung eines 3-Hydroxyoxindol-Intermediats ab, so wie von den Autoren beabsichtigt.



Schema 8. Synthese des späten Intermediats **64**. Dess-Martin-Reagens = 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on, NBS = *N*-Bromsuccinimid, DMDO = Dimethyldioxiran.

3.3. Die späte Aldoxim-Umlagerung und Vollendung der Totalsynthese

Das letzte Hindernis bestand nun darin, den C11-Aldehydschubstituenten in das gewünschte Isonitril umzuwandeln. Zu diesem Zweck wandelten Rawal und Mitarbeiter das Aldehyd **64** in das Oxim **65** um (Schema 9). Die anschließende



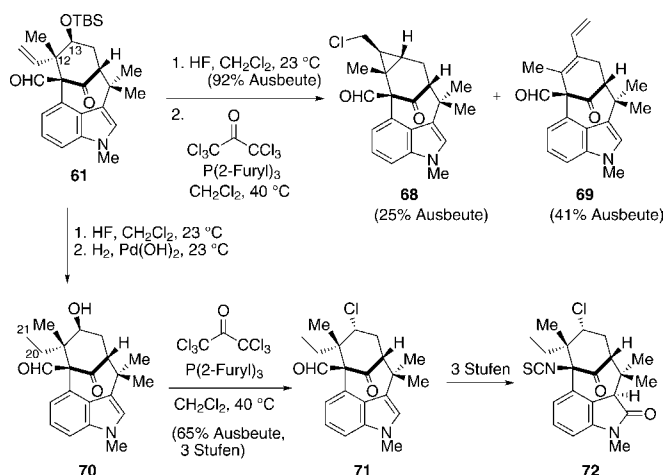
Schema 9. Vollendung der Totalsynthese von (±)-**10**. pyr = Pyridin, NCS = *N*-Chlorsuccinimid.

Behandlung von **65** mit *N*-Chlorsuccinimid (NCS) und Propylenthioharnstoff (**66**) ergab das Isothiocyanat **67** mit 65 % Ausbeute.^[24] Schließlich führte die Entschwefelung unter Verwendung von *N*-Methyl-*P*-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin zum (±)-*N*-Methylwelwitindolinon-D-Isonitril (**10**).^[25] Die letzten Schritte sind dahingehend bemerkenswert, dass sowohl der C11-Isothiocyanat- als auch der Isonitrilbaustein zugänglich sind, da diese funktionellen Gruppen in allen Welwitindolinonen **2–10** vorhanden sind.

Rawals eleganter Weg von (±)-**10** in nur zwölf Schritten ausgehend vom Enon **55** stellt die erste Totalsynthese eines Welwitindolinons mit Bicyclo[4.3.1]-Kern dar. Anhand dieser Synthese wird die bemerkenswerte Leistungsfähigkeit der Pd-Katalyse beim Aufbau von komplexen Molekülgerüsten deutlich. Gleiches gilt für die Arbeiten von Trost und Martin. Bemerkenswerterweise können sogar sterisch stark überladene Systeme, wie zum Beispiel die benachbarten quartären Stereozentren im Intermediat **61**, durch metallkatalysierte Umwandlungen zusammengefügt werden. Rawals Anwendung der späten Aldoxim-Umlagerung zur Einführung des Brückenkopf-Stickstoffsubstituenten (**65**→**67**, Schema 9) zeigt in beeindruckender Weise, wie sehr klassische chemische Reaktionen in einem überaus komplexen Szenario von Nutzen sein können.

3.4. Unerwartete Reaktivität im späten Synthesestadium und Synthese von 20,21-Dihydro-*N*-methylwelwitindolinon-B-Isothiocyanat

Kurz nach der Entdeckung ihrer Synthese von **10** berichtete die Rawal-Gruppe über einen effektiven Ansatz zur Herstellung der nicht in der Natur vorkommenden Verbindung 20,21-Dihydro-*N*-methylwelwitindolinon-B-Isothiocyanat.^[11c] Ausgangspunkt dieser Synthese war das Aldehyd **61**, ein Intermediat, das auch bei der Synthese von (±)-**10** verwendet wird (Schema 10). Man ging davon aus, dass der Aufbau des Alkylchlorids durch die nucleophile Substitution einer aktivierten Hydroxygruppe möglich sein sollte. Jedoch führte die Desilylierung des TBS-Ethers **61** sowie die Behandlung mit Tri(2-furyl)phosphan (TFP) und Hexachloracetone nicht zum gewünschten Alkylchlorid. Stattdessen wurden das Methylcyclopropylchlorid **68** und das Dien **69** als



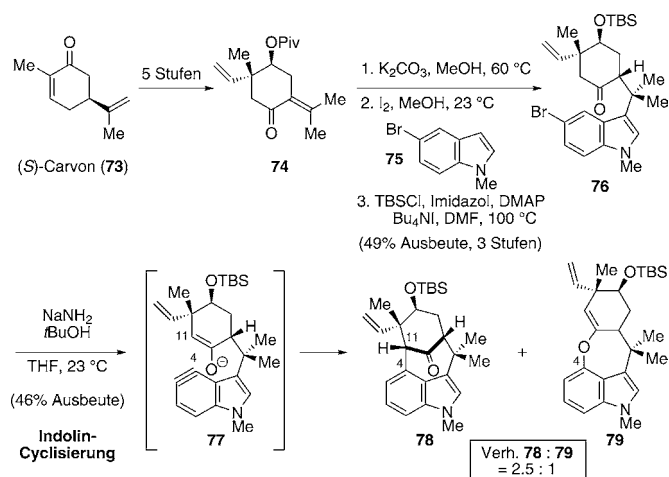
Schema 10. Synthese des nicht in der Natur vorkommenden Welwitindolinons **72**. Furyl = 2-Furyl.

Hauptprodukte beobachtet.^[26] Die Autoren vermuteten, dass eine Wechselwirkung zwischen dem π -System der Vinylgruppe an C12 und einem intermediären Carbokation an C13 letztlich zu diesen unerwünschten Produkten führt. Daher wurde die störende Vinylgruppe durch Hydrierung entfernt. Als das Intermediat **70** denselben Chlorierungsbedingungen unterworfen wurde, bildete sich die Verbindung **71**, die das gewünschte Alkylchlorid enthielt. Der Indolylaldehyd **71** wurde dann in drei weiteren Schritten zu dem nicht in der Natur vorkommenden Dihydroderivat **72** des *N*-Methylwelwitindolinon-B-Isothiocyanats umgesetzt. In Anbetracht der Tatsache, dass der Naturstoff *N*-Methylwelwitindolinon-B-Isothiocyanat noch nicht synthetisiert werden konnte, erinnert die Bildung der unerwünschten Produkte **68** und **69** daran, dass oftmals unerwartete Nebenreaktionen ablaufen, wenn komplexe Verbindungen im späten Stadium einer Synthese manipuliert werden müssen.

4. Gargs Totalsynthese von (–)-*N*-Methylwelwitindolinon-C-Isothiocyanat

4.1. Indolincyclisierung zum Aufbau des Bicyclo[4.3.1]-Kerns

Die Garg-Gruppe berichtete 2011 über die enantiospezifische Totalsynthese von (–)-*N*-Methylwelwitindolinon-C-Isothiocyanat (**5**).^[12b] die sie an einer anspruchsvollen Indolincyclisierung^[27,28] zum Aufbau der C4-C11-Bindung des Bicyclus festmachten.^[29] (*S*)-Carvon (**73**) wurde unter Verwendung von Natsumes Verfahren in fünf Schritten zum bekannten Enon **74** umgesetzt (Schema 11).^[30] Das Enon **74** ging dann eine Pivalatspaltung ein, gefolgt von einer iodkatalysierten konjugierten Addition von 5-Brom-*N*-methylindol (**75**),^[31] und die anschließende Schutzreaktion lieferte den TBS-Ether **76** in 49 % Ausbeute über die drei Stufen. Der Silylether **76** stellt beim Aufbau des bicyclischen Kerns das Schlüsselintermediat dar. Erfreulicherweise erfolgte die Cyclisierung durch ein 3:1-Gemisch der Basen NaNH₂ und *t*BuOH^[32] unter Bildung der Indolinaddukte **78** und **79** mit

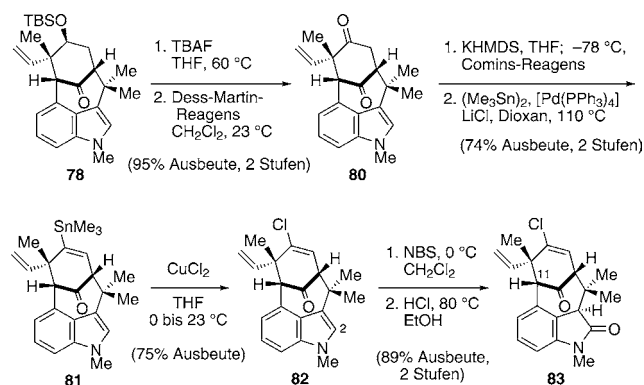


Scheme 11. Indolincyclisierung zum Aufbau des Bicyclo[4.3.1]-Kerns. DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

insgesamt 46% Ausbeute. Es wird angenommen, dass beide Produkte aus dem kurzlebigen Intermediat **77** hervorgehen. Zwar wurde auch das O-arylierte Produkt **79** beobachtet, als Hauptprodukt entstand aber **78**, das den gewünschten Bicyclo[4.3.1]-Kern der Welwitindolinone **2–10** enthält.

4.2. Einführung der Vinylchlorid- und Oxindol-Funktionalitäten

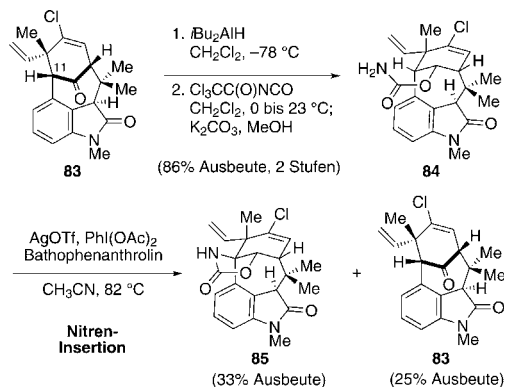
Nachdem der Aufbau des bicyclischen Gerüsts rasch gelungen war, konzentrierten sich die Bemühungen auf die Bildung von Vinylchlorid und Oxindol (Schema 12). Nach der Desilylierung von **78** führte die Dess-Martin-Oxidation zum Diketon **80**. In einem zweistufigen Verfahren aus Triflierung und palladiumkatalysierter Stannylierung entstand das Vinylstannan **81**.^[33] Die anschließende Behandlung dieses Stannans **81** mit CuCl_2 lieferte das Vinylchlorid **82**.^[34] Danach wurde die erforderliche Indoloxidation durch Bromierung mit anschließender saurer Hydrolyse realisiert, wobei das Oxindol **83** entstand.^[29]



Scheme 12. Synthese des späten Intermediats **83**. TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, Comins-Reagents = *N*-(5-Chlor-2-pyridyl)-bis(trifluormethansulfonimid), Dioxan = 1,4-Dioxan.

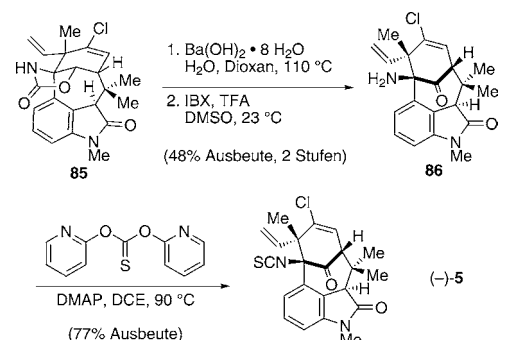
4.3. Nitren-Insertion zur Brückenkopf-Funktionalisierung und Vollendung der Totalsynthese von (–)-5

Die letzte Hürde bei der Vollendung der Synthese stellte die Einführung des C11-Isothiocyanatsubstituenten dar. Versuche, dies durch intermolekulare Prozesse zu erreichen, blieben erfolglos. Garg und Mitarbeiter nutzten jedoch das benachbarte Keton als Träger der funktionellen Gruppe, um die intramolekulare Nitren-C-H-Insertion in den sterisch anspruchsvollen C11-Brückenkopf zu realisieren.^[35] Dazu wurde das Keton **83** mit $i\text{Bu}_2\text{AlH}$ reduziert, und die anschließende Carbamoylierung lieferte dann das Carbamat **84** als Schlüsselsubstrat für die C-H-Insertion (Schema 13). Bei den normalerweise angewendeten Reaktionsbedingungen zur Bildung von fünfgliedrigen Oxazolidinonen unter Rh-Katalyse wurde eher wieder das Keton **83** gebildet, als dass das gewünschte Produkt entstand.^[36] Erfreulicherweise war die Ag-Katalyse erfolgreicher:^[36b,c] Die Behandlung des Carbamats **84** mit AgOTf , Bathophenanthrolin und $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ in CH_3CN unter Erhitzen ergab das gewünschte Oxazolidinon **85** mit 33% Ausbeute. Das Keton **83** konnte zurückgewonnen und wieder dem Syntheseablauf zugeführt werden.



Scheme 13. Nitren-Insertion zur Funktionalisierung von C11. Bathophenanthrolin = 4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin.

Die letzten Schritte der Totalsynthese von **5** sind in Schema 14 dargestellt. Die basevermittelte Hydrolyse des Carbamats und die anschließende IBX-Oxidation führten zum Aminoketon **86**. Die Einführung des Isothiocyanats ergab schließlich **5** mit 77% Ausbeute. Die Totalsynthese von



Scheme 14. Vollendung der Totalsynthese von (–)-5. IBX = 2-Iodoxybenzoesäure, DMSO = Dimethylsulfoxid.

(–)-**5** verläuft über 17 Stufen ausgehend vom bekannten Carvonderivat **74** und schafft die Voraussetzungen für weitere Welwitindolinon-Synthesen unter Verwendung von verwandten Ansätzen.

Garg vereint in seiner enantiospezifischen Synthese von *N*-Methylwelwitindolinon-*C*-Isothiocyanat (**5**) die klassische und die moderne Chemie, um das Endziel zu erreichen. Der Einsatz der Indolchemie beim Aufbau des sterisch befrachteten Bicyclo[4.3.1]-Kerns (**76**→**78**, Schema 11) zeigt, dass Arine trotz ihrer hohen Reaktivität beim Aufbau komplexer Gerüste wertvolle Syntheseintermediate sein können. Die späte Nitren-Insertion zur Funktionalisierung des Brückenkopf-Kohlenstoffatoms (**84**→**85**, Schema 13) ist eines von wenigen Beispielen für eine moderne C-H-Aktivierung in außergewöhnlich komplexen Umsetzungen.^[37]

5. Schlussfolgerungen

Die Welwitindolinone mit bicyclischem Kern haben aufgrund ihrer Bandbreite an biologischen Eigenschaften und ihrer faszinierenden Strukturen bei Chemikern ein enormes Interesse hervorgerufen. Aus der Arbeit von zahlreichen Laboratorien ist eine Reihe von Syntheseansätzen für diese Verbindungen hervorgegangen. Die Vereinigung klassischer mit neuartigen Syntheseverfahren hat zu beachtlichen Fortschritten auf diesem Gebiet und zu vielen neuen Erkenntnissen geführt, die bei zukünftigen Untersuchungen von Nutzen sein können. Nach den hier beschriebenen anspruchsvollen Ansätzen und den kürzlich vollendeten Synthesen ist es sicher, dass zu gegebener Zeit weitere bahnbrechende Entdeckungen bei den Welwitindolinonen zu erwarten sind.^[38]

Eingegangen am 27. Oktober 2011

Online veröffentlicht am 13. März 2012

Übersetzt von Katrin Harder, Birkenstein

- [1] a) K. Stratmann, R. E. Moore, R. Bonjouklian, J. B. Deeter, G. M. L. Patterson, S. Shaffer, C. D. Smith, T. A. Smitka, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9935–9942; b) J. L. Jimenez, U. Huber, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 569–572.
- [2] a) C. D. Smith, J. T. Zilfou, K. Stratmann, G. M. L. Patterson, R. E. Moore, *Mol. Pharmacol.* **1995**, *47*, 241–247; b) X. Zhang, C. D. Smith, *Mol. Pharmacol.* **1996**, *49*, 288–294.
- [3] T. J. Greshock, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2643–2645.
- [4] B. M. Trost, P. J. McDougall, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3782–3785.
- [5] a) J. L. Wood, A. A. Holubec, B. M. Stoltz, M. M. Weiss, J. A. Dixon, B. D. Doan, M. F. Shamji, J. M. Chen, T. P. Heffron, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6326–6327; b) D. B. Freeman, A. A. Holubec, M. W. Weiss, J. A. Dixon, A. Kakefuda, M. Ohtsuka, M. Inoue, R. G. Vaswani, H. Ohki, B. D. Doan, S. E. Reisman, B. M. Stoltz, J. J. Day, R. N. Tao, N. A. Dieterich, J. L. Wood, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6647–6655.
- [6] R. W. Heidebrecht, Jr., B. Gullledge, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2492–2495.
- [7] M. Ruiz, P. López-Alvarado, J. C. Menéndez, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4521–4523.
- [8] a) R. Lauchli, K. J. Shea, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5287–5289; b) J. A. Brailsford, R. Lauchli, K. J. Shea, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5330–5333.
- [9] a) J. P. Konopelski, H. Deng, K. Schiemann, J. M. Keane, M. M. Olmstead, *Synlett* **1998**, 1105–1107; b) H. Deng, J. P. Konopelski, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3001–3004; c) J. Xia, L. E. Brown, J. P. Konopelski, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6885–6890.
- [10] a) J. Baudoux, A. J. Blake, N. S. Simpkins, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4087–4089; b) V. Boissel, N. S. Simpkins, G. Bhalay, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3283–3286; c) V. Boissel, N. S. Simpkins, G. Bhalay, A. J. Blake, W. Lewis, *Chem. Commun.* **2009**, 1398–1400.
- [11] a) J. A. MacKay, R. L. Bishop, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3421–3424; b) V. Bhat, K. M. Allan, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5798–5801; c) V. Bhat, V. H. Rawal, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9705–9707; d) V. Bhat, J. A. MacKay, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3214–3217; e) V. Bhat, J. A. MacKay, V. H. Rawal, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10097–10104.
- [12] a) X. Tian, A. D. Hutters, C. J. Douglas, N. K. Garg, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2349–2351; b) A. D. Hutters, K. W. Quasdorf, E. D. Styduhar, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15797–15799.
- [13] Andere elegante Strategien und Ansätze: a) T. Kaoudi, B. Ouclet-Sire, S. Seguin, S. Z. Zard, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 747–749; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 731–733; b) M. E. Jung, F. Slowinski, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6835–6838; c) P. López-Alvarado, S. García-Granda, C. Ivarez-Rúa, C. Avendaño, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1702–1707; d) J. M. Richter, Y. Ishihara, T. Masuda, B. W. Whitefield, T. Llamas, A. Pohjakallio, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17938–17945.
- [14] P. S. Baran, J. M. Richter, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15394–15396.
- [15] S. E. Reisman, J. M. Ready, A. Hasuoka, C. J. Smith, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1448–1449.
- [16] Beiträge über frühere Synthesewege für Welwitindolinone: a) C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 65–82; b) L. E. Brown, J. P. Konopelski, *Org. Prep. Proced. Int.* **2008**, *40*, 411–445.
- [17] B. M. Trost, P. R. Seoane, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 615–617.
- [18] T. Ye, M. A. McKerver, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091–1160.
- [19] E. C. Kornfeld, E. J. Fornfeld, G. B. Kline, M. J. Mann, D. E. Morrison, R. G. Jones, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3087–3114.
- [20] a) J.-M. Galano, G. Audran, H. Monti, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7477–7481; b) J.-P. Uttaro, G. Audran, J.-M. Galano, H. Monti, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2757–2760; c) E. Palombo, G. Audran, H. Monti, *Synlett* **2006**, 403–406; d) K. C. Nicolaou, H. Li, A. L. Nold, D. Pappo, A. Lenzen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10356–10357.
- [21] G. H. Zayia, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 989–991.
- [22] Die Verbindung **58** wurde ausgehend vom 2-Brom-6-nitrotoluol mit 76 % Ausbeute in vier Stufen hergestellt; siehe: H. Maehr, J. M. Smallheer, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1752–1755; siehe auch Lit. [11a].
- [23] Siehe Lit. [11a] bezüglich einer Modelluntersuchung zu dieser Umwandlung.
- [24] a) K. J. Nyoung, E. K. Ryu, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8283–8284; b) J. N. Kim, K. S. Jung, H. J. Lee, J. S. Son, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1597–1598.
- [25] T. Mukaiyama, Y. Yokota, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, *38*, 858–859.
- [26] Homoallylsysteme, die sich zu einer Methylcyclopropyleinheit umlagern, wurden eingehend untersucht: a) M. Hanack, H.-J. Schneider, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 709–720; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 666–677; b) H. G. Richey, Jr., *Carbonium Ions*, Band 3 (Hrsg.: G. A. Olah, P. v. R. Schleyer), Wiley-Interscience, New York, **1972**, S. 1201; c) T. Nagasawa, Y. Handa, Y.

- Onoguchi, K. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 31–39; d) R. E. Taylor, F. C. Engelhardt, M. J. Schmitt, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5623–5634.
- [27] Wegweisende Untersuchungen zu Indolinen: a) M. Julia, Y. Huang, J. Igolen, *C. R. Seances Acad. Sci. Ser. C* **1967**, *265*, 110–112; b) J. Igolen, A. Kolb, *C. R. Seances Acad. Sci. Ser. C* **1969**, *269*, 54–56; c) M. Julia, F. Le Goffic, J. Igolen, M. Baillarge, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 1569–1571; d) M. Julia, F. Le Goffic, J. Igolen, M. Baillarge, *C. R. Seances Acad. Sci. Ser. C* **1967**, *264*, 118–120; e) M. Julia, J. Igolen, A. Kolb, *C. R. Seances Acad. Sci. Ser. C* **1971**, *273*, 1776–1777.
- [28] Jüngere Untersuchungen zu Indolinen: a) S. M. Bronner, K. B. Bahnck, N. K. Garg, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1007–1010; b) P. H.-Y. Cheong, R. S. Paton, S. M. Bronner, G.-Y. J. Im, N. K. Garg, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1267–1269; c) G.-Y. J. Im, S. M. Bronner, A. E. Goetz, R. S. Paton, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17933–17944; d) S. M. Bronner, A. E. Goetz, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3832–3835; e) K. R. Buszek, D. Luo, M. Kon-drashov, N. Brown, D. VanderVelde, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4135–4137; f) N. Brown, D. Luo, D. VanderVelde, S. Yang, A. Brass-field, K. R. Buszek, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 63–65; g) K. R. Buszek, N. Brown, D. Luo, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 201–204; h) N. Brown, D. Luo, J. A. Decapo, K. R. Buszek, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7113–7115; i) A. N. Garr, D. Luo, N. Brown, C. J. Cramer, K. R. Buszek, D. VanderVelde, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 96–99.
- [29] Siehe Lit. [12a] zu Modelluntersuchungen der gewünschten Umwandlung.
- [30] M. Sakagami, H. Muratake, M. Natsume, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1393–1398.
- [31] S.-Y. Wang, S.-J. Ji, T.-P. Loh, *Synlett* **2003**, *15*, 2377–2379.
- [32] P. Caubere, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 301–308.
- [33] W. D. Wulff, G. A. Peterson, W. E. Bauta, K.-S. Chan, K. L. Fa-ron, S. R. Gilbertson, R. W. Kaesler, D. C. Yang, C. K. Murray, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 277–279.
- [34] S. M. E. Simpkins, B. M. Kariuki, C. S. Aricó, L. R. Cox, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3971–3974.
- [35] a) H. M. L. Davies, J. R. Manning, *Nature* **2008**, *451*, 417–424; b) F. Collet, C. Lescot, C. Liang, P. Dauban, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10401–10413.
- [36] Intramolekulare Nitren-C-H-Insertion durch Carbamatsubstrate: a) C. G. Espino, J. Du Bois, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 618–620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598–600; b) Z. Li, D. A. Capretto, R. Rahaman, C. He, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5276–5278; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5184–5186; c) Y. Cui, C. He, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4306–4308; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4210–4212.
- [37] Eine beeindruckende Nitren-C-H-Insertion im späten Stadium einer Alkaloid-Totalsynthese: A. Hinman, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510–11511.
- [38] Seit dem Verfassen dieses Kurzaufsatzes wurde über weitere Welwitindolinon-Synthesen berichtet: a) K. M. Allen, K. Kobayashi, V. H. Raval, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1392–1395; b) K. W. Quasdorf, A. D. Hutters, M. W. Lodewyk, D. J. Tantillo, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1396–1399.