

Synthese des C₁₈-Norditerpenoid-Alkaloids Neofinaconitin: eine Lektion in konvergenter Syntheseplanung

Xiao-Yu Liu und David Y.-K. Chen*

Alkaloide · Cycloadditionen · Naturstoffe · Terpenoide ·
Totalsynthese

Im Gedenken an David Y. Gin

Ob man ein langjähriger Profi ist oder diese faszinierende Welt der Moleküle gerade eben betritt, man wäre in jedem Fall von der architektonischen Komplexität und der Schönheit der norditerpenoiden Alkaloide erstaunt, die aus den Pflanzenarten *Aconitum* und *Delphinium* stammen (Abbildung 1).^[1] Abgesehen von ihrem breiten Spektrum pharm-

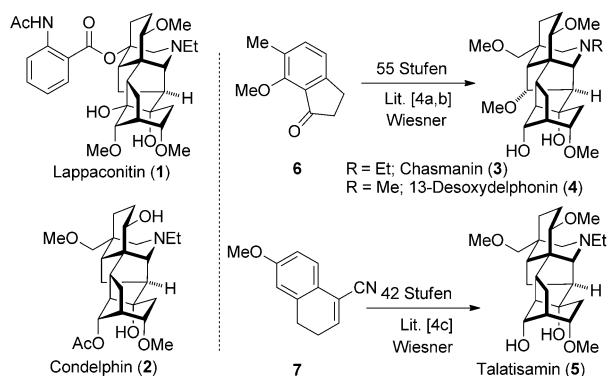
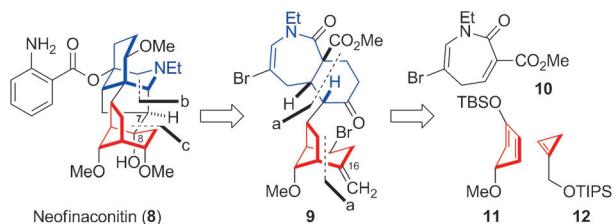


Abbildung 1. Strukturen von typischen Norditerpenoid-Alkaloiden (1–5) und Totalsynthesen von 3, 4 und 5 nach Wiesner et al.

kologischer Eigenschaften und des kommerziellen Erfolges von Lappaconitin (Allapinin, 1)^[2], stellen diese Naturstoffe tatsächlich beispiellose Herausforderungen dar, sowohl für Synthesechemiker als auch für die hochentwickelte Biosynthese-Maschinerie der konkurrierenden Natur.^[3] In Bezug auf die Syntheseplanung erfordert das hexacyclische Grundgerüst innovative Lösungen, um die natürlich vorkommende Substanz oder partielle Strukturdomänen zu erhalten. Nach fast vier Jahrzehnten Forschung mit grundlegenden Beiträgen von Wiesner und Mitarbeitern in den 1970er Jahren,^[4,5] wurde kürzlich von einem Forscherteam am Memorial Sloan-Kettering Cancer Institute mit einer bemerkenswerten Totalsynthese von Neofinaconitin (8) ein wichtiger Meilenstein erreicht (Schema 1).^[6]

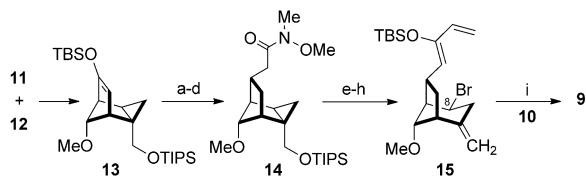
[*] Dr. X.-Y. Liu, Prof. Dr. D. Y.-K. Chen
Department of Chemistry, Seoul National University
1 Gwanak-ro, Gwanak-gu, Seoul 151-742 (Südkorea)
E-Mail: davidchen@snu.ac.kr



Schema 1. Retrosynthetische Analyse von Neofinaconitin (8) führt zu Zwischenprodukt 9 und den Bausteinen 10, 11 und 12. a: Diels-Alder-Reaktion, b: Mannich-artiger N-Acyliminium-Ringschluss, c: radikalischer Ringschluss.

Dieser Syntheseansatz baute taktisch nicht nur auf einem konvergenten Ansatz auf, sondern auch auf einigen ausgeklügelten bindungsbildenden Reaktionen mit ausgezeichneter Stereokontrolle, zusammen mit versteckten Reaktivitäten zur späteren Einführung funktioneller Gruppen. Zwei Diels-Alder-Reaktionen dienten zur Konstruktion des unteren bicyclischen Systems (rot) aus Kohlenstoffen [3.2.1] und zu dessen Zusammenschluss mit dem oberen Azepinon 10. Das letztgenannte Strukturmotiv wurde durch eine intramolekulare Mannich-Umwandlung in den Stickstoff-haltigen [3.3.1]Bicyclus (blau) überführt (Schema 1). Eine intramolekulare radikalische Addition war zum Aufbau der C7-C8-Bindung vorgesehen, um die Bildung des Kohlenstoff-Rückgrats des Zielmoleküls zu vervollständigen.

Die einleitende Diels-Alder-Reaktion erforderte die direkte Zugabe des Dienophils 12 zur Reaktionsmischung mit dem Dien 11, um 13 als das Hauptregioisomer (1.6:1) und das kontrasterische Diastereomer (5.6:1; Schema 2) zu erhalten. In einer vierstufigen Sequenz wurde das Diels-Alder-Produkt 13 regioselektiv in das Weinreb-Amid 14 überführt. Ergebnisse früherer Forschungen ließen darauf schließen, dass für ein weiteres diastereoselektives Vorgehen eine sterisch anspruchsvolle dirigierende Gruppe für die anschließende Diels-Alder-Reaktion mit Azepinon 10 benötigt wird. Daher wurde eine nukleophile Fragmentierung (HBr, AcOH) von Cyclopropan zur Einführung des sterisch anspruchsvollen Bromatoms an der C8-Position (Neofinaconitin-Nummerierung) eingesetzt. Nach der Umwandlung des Weinreb-Amids in das entsprechende Silyloxydien erfolgte die erwartete



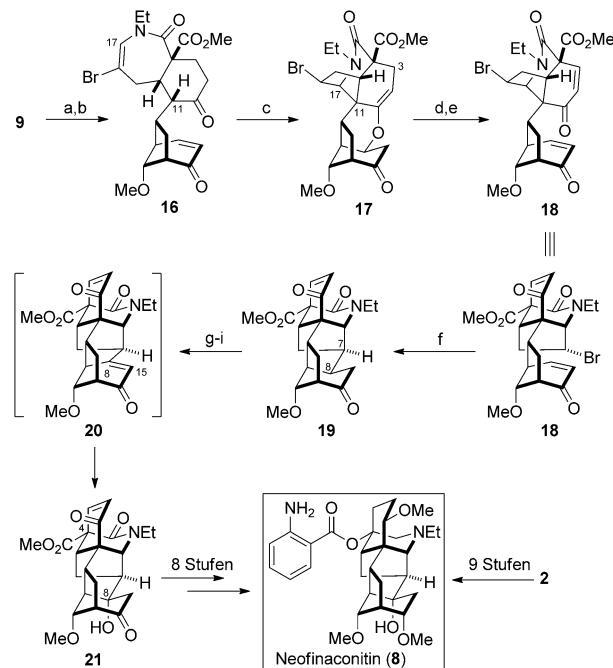
Schema 2. Synthese des Zwischenprodukts **9**: a) NaOH, THF/H₂O; b) Methyl diethylphosphonoacetat, KHMDS, 0°C → Rückfluss; c) H₂, Pd/C, EtOAc; d) MeNHOMe-HCl, AlMe₃, THF, 39% über sechs Stufen (Bildung von **12** inklusive); e) TBAF, THF, 99%; f) HBr/AcOH, C₆H₅F, 0°C, 63%; g) Vinylmagnesiumbromid, THF, 0°C; h) TBSOTf, KHMDS, THF, -78°C, 80% über zwei Stufen; i) SnCl₄, M.S. (4 Å), CH₃CN, 87%. KHMDS = Kaliumbisc(trimethylsilyl)amid, M.S. = Molekularsieb, TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid, Tf = Trifluoromethansulfonyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TIPS = Triisopropylsilyl.

Diels-Alder-Reaktion zwischen **10** und **15** mit erstaunlicher Effizienz (87% Ausbeute) unter Bildung des Cycloaddukts **9** als einzigem Diastereomer.

Um die intramolekulare Mannich-Cyclisierung zur Bildung des Stickstoff-haltigen [3.3.1]Bicyclus von Neofinaconitin vorzubereiten, wurde ein Schritt zur Vermeidung der unerwünschten säurevermittelten Isomerisierung des exocyclischen Olefins an der C16-Position durch oxidative Spaltung dieser funktionellen Gruppe eingeführt (Schema 3). Bei der Eliminierung des überflüssigen C8-Broms unterlief das erhaltene Enon **16** die gewünschte intramolekulare Mannich-Cyclisierung mit einer beeindruckenden Ausbeute von 75% unter gleichzeitiger Bildung von cyclischem Enolether (Zwischenprodukt **17**). Die Spaltung des Enolethers stellte sich nicht als trivial heraus, aber letztendlich wurde eine Lösung gefunden, indem eine Abgangsgruppe (Methansulfonat) an der C3-Position eingeführt wurde. Darauf folgte eine erweiterte doppelte β-Eliminierung, um Dienon **18** zu erhalten. Zur Vervollständigung des Kohlenstoff-Grundgerüsts von Neofinaconitin erfolgte eine intramolekulare radikalische Cyclisierung des Dienon-Bromids **18**, die das hexacyclische Zwischenprodukt **19** in nahezu quantitativer Ausbeute lieferte.

Als nächstes musste die C8-Hydroxygruppe eingeführt werden, was eine formale C-H-Oxidierung an dieser Position erforderte. Der Einsatz von oxidativer Selen-Chemie lieferte zunächst die C8-C15-Doppelbindung. Das stark gespannte Enon **20** wurde von Wasser spontan nukleophil angegriffen, wodurch der tertiäre Alkohol an C8 entstand. Mit dem vorliegenden fortgeschrittenen Zwischenprodukt **21** beendeten einige Redoxumwandlungen, wie die decarboxylierende Hydroxylierung an C4^[7] und der Einbau der C4-Anthraniatgruppe, schließlich die komplete Synthese von racemischem Neofinaconitin (**8**).^[8] Darüber hinaus wurde kommerziell erhältliches Condelphin (**2**) auch in optisch aktives Neofinaconitin (**8**) umgewandelt, was die Echtheit des Materials beweist, das bei der Totalsynthese erhalten wurde.^[9]

Diese beeindruckende Synthese des Norditerpenoid-Alkaloids Neofinaconitin (**8**) beinhaltet einige Schlüsselreaktionen in komplexer molekularer Umgebung mit erstaunlicher Effizienz und stellt einen hochmodularen Ansatz dar, der sich durch zwei durchdachte Diels-Alder-Reaktionen auszeichnet. In Kombination mit vorherigen Erfolgen ande-



Schema 3. Vollendung der Totalsynthese von Neofinaconitin (**8**): a) OsO₄, NMO, THF, H₂O; dann Pb(OAc)₄, 65%; b) DBU, Toluol, 87%; c) Tf₂NH, CH₂Cl₂, 75%; d) CAN, CH₃CN, H₂O, 60°C; e) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 50°C, 66% über zwei Stufen; f) Bu₃SnH, AIBN, PhH, 80°C, 99%; g) TMSOTf, Et₃N, THF, 0°C; h) PhSeCl, CH₂Cl₂, 0°C, 86% über zwei Stufen; i) NaIO₄, THF, H₂O, 59%. AIBN = 2,2'-Azobis(2-methylpropionitrile), CAN = Cer(IV)-ammoniumnitrat, DBU = 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en, DMAP = 4-Dimethylaminopyridine, Ms = Methansulfonyl, NMO = N-Methylmorpholin-N-oxid.

rer Gruppen bereitete die Entwicklung dieser erfolgreichen Synthesestrategie den Weg für die Vollendung einer effizienten und eleganten Totalsynthese, was ein weiteres Beispiel für die nie endende Weiterentwicklung der organischen Synthesechemie ist.

Eingegangen am 22. Oktober 2013

Online veröffentlicht am 6. Dezember 2013

- [1] a) F.-P. Wang, Q.-H. Chen, X.-Y. Liu, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 529–570; b) F.-P. Wang, X.-T. Liang in *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Bd. 59 (Hrsg.: G. A. Cordell), Elsevier, New York, **2002**, S. 1–280; c) F.-P. Wang, Q.-H. Chen, X.-T. Liang in *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Bd. 67 (Hrsg.: G. A. Cordell), Elsevier, New York, **2009**, S. 1–78; d) F.-P. Wang, Q.-H. Chen in *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Bd. 69 (Hrsg.: G. A. Cordell), Elsevier, New York, **2010**, S. 1–577.
- [2] A. Z. Sadikov, T. T. Shakirov, *Khim. Prir. Soedin.* **1988**, 24, 91–94.
- [3] E. C. Cherney, P. S. Baran, *Isr. J. Chem.* **2011**, 51, 391–405.
- [4] Zur Totalsynthese von Wiesner et al. siehe: a) K. Wiesner, T. Y. R. Tsai, K. P. Nambiar, *Can. J. Chem.* **1978**, 56, 1451–1454; b) K. Wiesner, *Pure Appl. Chem.* **1979**, 51, 689–703; c) K. Wiesner, T. Y. R. Tsai, K. Huber, S. E. Bolton, R. Vlahov, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 4990–4992.
- [5] Für ausgewählte Synthesen von Strukturdomänen siehe: a) K. Shishido, K. Hiroya, K. Fukumoto, T. Kametani, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1167–1170; b) J. L. van der Baan, J. W. F. K. Barwick, G. van Beek, F. Bickelhaupt, *Tetrahedron* **1992**, 48, 2773–

2784; c) G. A. Kraus, B. Andersh, Q. G. Su, J. M. Shi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1741–1744; d) D. Barker, M. A. Brimble, M. D. McLeod, G. P. Savage, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1659–1669; e) D. F. Taber, J. L. Liang, B. Chen, L. S. Cai, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8739–8742; f) R. M. Conrad, J. Du Bois, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5465–5468; g) Z.-G. Liu, H. Cheng, M.-J. Ge, L. Xu, F.-P. Wang, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5431–5437.

[6] Y. Shi, J. T. Wilmot, L. U. Nordstrøm, D. S. Tan, D. Y. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14313–14320.

[7] D. Abdelrahman, M. Benn, R. Hellyer, M. Parvez, O. E. Edwards, *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 1167–1173.

[8] Ausgehend von Zwischenprodukt **10** (5 Stufen, 49% Gesamtausbeute), **11** (2 Stufen, 75% Gesamtausbeute) und **12** (3 Stufen,

72% Gesamtausbeute) wurde diese Synthese in 30 linearen Schritten und mit 0.027–0.145% Gesamtausbeute erzielt. (Eine höhere Ausbeute wurde ausgehend von **2** berichtet, obwohl die gleichen synthetischen Umwandlungen in beiden Synthesen angewendet wurden. Das ist wahrscheinlich auf den größeren Überschuss von Ausgangsmaterial für die weitere Synthese zurückzuführen.) Mit den zur Verfügung stehenden Angaben aus Lit. [4] können die Gesamtausbeuten der Totalsynthesen von Wiesner und Mitarbeitern nicht berechnet werden, da für mehrere Schritte die Reaktionsausbeuten nicht angegeben wurden.

[9] S. Jiang, S. Hong, B. Song, Y. Zhu, B. Zhou, *Acta Chim. Sin.* **1988**, *46*, 26–29.