

Totalsynthese von (\pm)-Aspidophyllin A**

Eric Doris*

Im Gedenken an Sir Derek H. R. Barton

Alkaloide · Heterocyclen · Naturstoffe ·
Synthesemethoden · Totalsynthese

Aspidophyllin A (**1**) ist ein Indolalkaloid, das 2007 aus der Stammrinde von *Kopsia singapurensis*, einer Pflanze aus der Familie *Apocynaceae*, isoliert wurde.^[1] Das Molekül weist eine komplexe pentacyclische Struktur auf, die sich durch eine tricyclische Furoindolineinheit, fünf benachbarte, in einen hochsubstituierten Cyclohexanring eingefügte stereogene Zentren und einen verbrückten Azabicyclus auszeichnet (Abbildung 1). Es existieren drei veröffentlichte Totalsynthesen der Titelverbindung (in seiner racemischen Form).

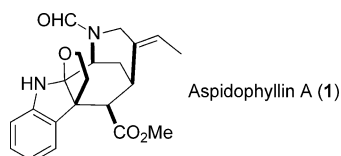
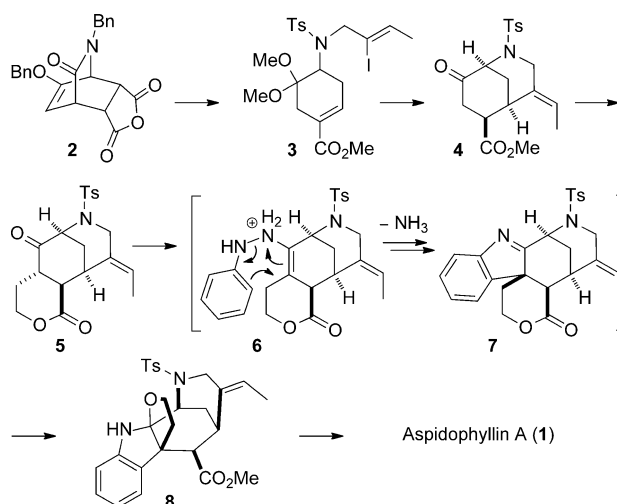


Abbildung 1. Struktur von Aspidophyllin A.

Die erste Totalsynthese von Aspidophyllin A entwickelten Garg und Mitarbeiter 2011.^[2] Ihre Synthese begann mit einer Diels-Alder-Reaktion zwischen Pyridinon und Maleinsäureanhydrid, die das bekannte bicyclische Lactam **2** ergab, das anschließend durch ein mehrstufiges Verfahren in den Aminoester **3** überführt wurde (Schema 1). Eine intramolekulare Heck-Cyclisierung von **3**, anschließendes Entschützen des Ketons sowie die Reduktion des zweifach konjugierten Olefins lieferten den bicyclischen Ketoester **4**. Durch Allylierung in α -Stellung zum Keton von **4**, oxidative Spaltung/Reduktion und Lactonisierung wurde die Lactoneinheit von **5** eingeführt. Die bemerkenswerteste Umsetzung in Gargs Syntheseweg ist die „unterbrochene“ Fischer-Indolisierung, die zuvor von der gleichen Arbeitsgruppe zum Aufbau kondensierter Indoleninsysteme untersucht worden war. So führte die Behandlung von **5** mit Phenylhydrazin unter sauren Bedingungen zur Zwischenstufe **6**, die unter Verlust von Ammoniak das Imin **7** bildete. Der oxygenierte Ring von Aspidophyllin A wurde in einem späten Syntheseschritt

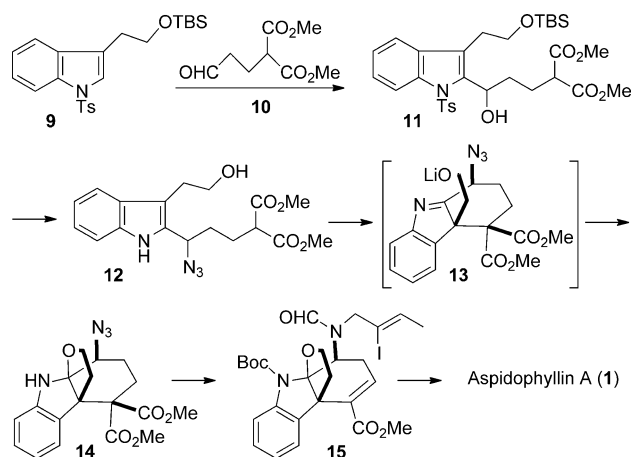
Schema 1. Synthese von Aspidophyllin A (**1**) nach Garg und Mitarbeitern. Ts = 4-Toluolsulfonyl.

durch Methanolyse von **7** und Cyclisierung des freigesetzten Alkohols am aromatischen Imin erzeugt. Die Entfernung der N-Tosylgruppe von **8** und eine N-Formylierung lieferten schließlich Aspidophyllin A in 18 linearen Stufen und etwa 7% Gesamtausbeute.

Eine erneute Untersuchung der Totalsynthese von Aspidophyllin A wurde kürzlich von den Arbeitsgruppen von Ma und Zhu vorgenommen. Der von Ma und Mitarbeitern entwickelte Synthesepfad geht von dem bekannten Indol **9** und Aldehyd **10** aus, die unter basischen Bedingungen zum Alkohol **11** gekuppelt wurden (Schema 2).^[3] Die sekundäre Alkoholgruppe wurde durch ein Azid ersetzt, und das Indol und der primäre Alkohol wurden geschützt (**12**), bevor der entscheidende Cyclisierungsschritt in Angriff genommen wurde. Die zum Aufbau der tetracyclischen Einheit verwendete Strategie basierte auf einer intramolekularen oxidativen Kupplung, die in der Arbeitsgruppe bereits mehrfach eingesetzt worden war, beispielsweise in der Totalsynthese von (–)-Vincorin. Die Iod-vermittelte oxidative Kupplung zwischen den Indol- und Malonatgruppen von **12** führte wahrscheinlich zur Bildung des transienten Imins **13**, welches in situ durch das benachbarte Alkoholat abgefangen wurde. Dieser Schritt ermöglichte den effizienten, simultanen Aufbau des Cyclohexan- und des oxygenierten Rings von Aspidophyllin A, allerdings wurde Verbindung **14** als eine 2:1-Mischung von Diastereomeren erhalten. Vor der Einführung einer esterkonjugierten Doppelbindung durch Selenoxid-

[*] Dr. E. Doris
CEA, iBiTecS, Service de Chimie Bioorganique et de Marquage
91191 Gif-sur-Yvette (Frankreich)
E-Mail: eric.doris@cea.fr
Homepage: <http://dsv.cea.fr/ibitecs/scbm/lmt/nanosciences>

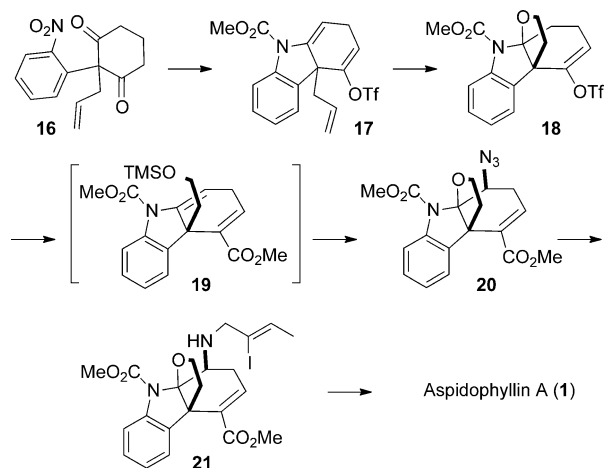
[**] Die Abteilung Service de Chimie Bioorganique et de Marquage ist eine Einrichtung des Laboratory of Excellence in Research on Medication and Innovative Therapeutics (LabEx LERMIT).



Scheme 2. Synthese nach Ma und Mitarbeitern. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Eliminierung wurde die Indolgruppe von **14** geschützt und das Malonat decarboxyliert. Diese Doppelbindung spielte eine Schlüsselrolle beim späteren Aufbau des Azacyclus. Die Azidgruppe wurde danach reduziert und das resultierende Amin allyliert und formyliert (**15**). Den Abschluss der Synthese von Aspidophyllin A bildeten die Cyclisierung des Vinylidids an den konjugierten Ester mithilfe von $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ (cod = Cyclooctadienyl) als Reagens sowie die Entfernung der Indolinschutzgruppe. Aspidophyllin A wurde in 14 Schritten mit einer Gesamtausbeute von ungefähr 1 % synthetisiert.

Die von Zhu und Mitarbeitern entwickelte Synthese von Aspidophyllin A ging von dem bekannten substituierten Cyclohexandion **16** aus (Schema 3).^[4] Eine der beiden Keto-



Scheme 3. Synthese nach Zhu und Mitarbeitern. Tf = Trifluormethansulfonyl.

gruppen von **16** wurde in ein Enoltriflat umgewandelt, bevor die Nitroarylgruppe zum Anilin reduziert und mit dem verbleibenden Keton kondensiert wurde. Das Indolenin-Stickstoffatom wurde anschließend als Methylcarbamats geschützt (**17**). Der Aufbau des Furanrings begann mit der oxidativen Spaltung/Reduktion der olefinischen Seitenkette, gefolgt von der Kondensation des neu gebildeten Alkohols an das Encarbamat. Die Estergruppe von Aspidophyllin A wurde durch eine Methoxycarbonylierung des Triflats **18** eingebracht, während die Einführung der maskierten Aminogruppe über die vorübergehende Ringöffnung des Furans und die Azidoalkoxylierung des Encarbamats **19** verlief. Diese bemerkenswerte Synthesesequenz, die auch Shi und Mitarbeiter bei der Synthese des Grundgerüsts von Aspidophyllin A nutzten,^[5] ermöglichte den Zugang zur fortgeschrittenen Zwischenstufe **20**, die als 1.9:1-Diastereomerengemisch erhalten wurde. Der Azacyclus wurde dann durch Reduktion der Azidogruppe und Allylierung des resultierendenamins aufgebaut, um Verbindung **21** zu erzeugen. Der Piperidinringschluss gelang durch Halogen-Lithium-Austausch sowie eine nucleophile 1,4-Addition an den Ester. Aspidophyllin A wurde schließlich nach Formylierung des sekundären Amins und Entschützen des Indolins in 14 Schritten und etwa 2 % Gesamtausbeute erhalten.

Die ursprüngliche Synthese von Aspidophyllin A nach Garg und Mitarbeitern war der Wegbereiter für neuere, effiziente Totalsynthesen dieses Naturstoffs durch die Arbeitsgruppen von Zhu und Ma. Die hier gezeigten Synthesewege sind für sich einzigartig, obgleich sie einige gemeinsame Merkmale haben, wie z. B. den Einsatz der gleichen Synthesebausteine zum Aufbau der Piperidineinheit durch die Verbindung eines Vinylidids mit einem konjugierten Ester. Die eingeführten Methoden sind außergewöhnlich ausgereift und elegant. Allerdings verbleibt die Entwicklung eines Synthesewegs, der den Zugang zur Titelverbindung in optisch aktiver Form ermöglicht, als eine Herausforderung, die es erst noch zu bewältigen gilt.

Eingegangen am 22. Januar 2014

Online veröffentlicht am 5. März 2014

- [1] G. Subramaniam, O. Hiraku, M. Hayashi, T. Koyano, K. Komiyama, T.-S. Kam, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1783–1789.
- [2] L. Zu, B. W. Boal, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8877–8879.
- [3] M. Teng, W. Zi, D. Ma, *Angew. Chem.* **2014**, 126, 1845–1848; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1814–1817.
- [4] W. Ren, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2014**, 126, 1849–1852; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1818–1821.
- [5] Q. Li, G. Li, S. Ma, P. Feng, Y. Shi, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2601–2603.