

Enantioselektive Totalsynthese von (–)-Mehranin, (–)-Methylenbismehranin und verwandten *Aspidosperma*-Alkaloiden**

Marius Mewald, Jonathan William Medley und Mohammad Movassaghi*

Abstract: Wir berichten über eine effiziente und hochstereoselektive Strategie zur Synthese von *Aspidosperma*-Alkaloiden, die auf der transannularen Cyclisierung einer chiralen Lactamvorstufe basiert. Aufgrund der bevorzugten Konformation der Cyclisierungsvorstufe werden in diesem Schlüsselschritt drei neue Stereozentren des resultierenden, vielseitigen, pentacyclischen Intermediats mit exzellenter Diastereoselektivität aufgebaut. Eine anschließende stereoselektive Epoxidierung mit nachfolgender Formamidreduktion unter milden Bedingungen ermöglichte die erste Totalsynthese der *Aspidosperma*-Alkaloide (–)-Mehranin und (+)-(6*S*,7*S*)-Dihydroxy-*N*-methylassidospermidin. Eine abschließende, Scandiumtrifluormethansulfonat-vermittelte Dimerisierung von (–)-Mehranin führte zur ersten Totalsynthese von (–)-Methylenbismehranin.

Die *Aspidosperma*-Alkaloide sind eine Untergruppe der Monoterpenindolalkaloide und weisen eine hohe strukturelle Vielfalt in ihrem charakteristischen pentacyclischen Grundgerüst auf, das mindestens vier aufeinanderfolgende Stereozentren enthält.^[1] Außer (–)-*Aspidospermidin* (**1**),^[2] dem Archetypen dieser Naturstofffamilie, das lediglich aus dem unfunktionalisierten pentacyclischen Gerüst besteht, sind noch mehrere Mitglieder mit oxidierten C6- und C7-Positionen bekannt (Abbildung 1). (–)-Mehranin (**2**) wurde zuerst 1995 aus *Tabernaemontana divaricata* isoliert, allerdings wurde es zusammen mit dem hydratisierten Artverwandten (+)-(6*S*,7*S*)-Dihydroxy-*N*-methylassidospermidin (**3**) 1998 ebenfalls in *Tabernaemontana bovina* gefunden.^[3] Darüber hinaus wurden auch die faszinierenden (–)-Mehranin-abgeleiteten Dimere (–)-Methylenbismehranin (**4**) und (+)-*Tabernaebovin* (**5**) aus *Tabernaemontana bovina* isoliert, die Verknüpfungen durch eine Methylenbrücke über beide C15-Atome bzw. eine di-

rekte C2-C15'-Bindung zwischen den beiden (–)-Mehranin-Monomeren aufweisen.^[4] Während *Aspidospermidin* (**1**) als klassisches Synthesziel zur Anwendung neuer Synthesemethoden fungiert,^[2] wurde bislang keine Totalsynthese der Monomere (–)-**2** und (+)-**3** oder der Dimere (–)-**4** und (+)-**5** beschrieben.^[5] Wir beschreiben hier die auf einer hochdiastereoselektiven transannularen Cyclisierung basierende erste Totalsynthese von (–)-Mehranin (**2**) und (–)-Methylenbismehranin (**4**) sowie den Zugang zu (+)-(6*S*,7*S*)-Dihydroxy-*N*-methylassidospermidin (**3**) und (–)-*Aspidospermidin* (**1**).

Kürzlich berichteten wir über eine neuartige Methode, die Zugang zu *Aspidosperma*-Alkaloiden gewährte und auf einer durch eine elektrophile Aktivierung von Lactam (–)-**6** eingeleiteten Doppelcyclisierungskaskade beruht (Schema 1, links).^[6] Dieser Ansatz ermöglichte, ausgehend von der Vorstufe (–)-**6**, einen raschen Aufbau des *Aspidosperma*-Grundgerüsts und eine Addition von Nukleophilen an das

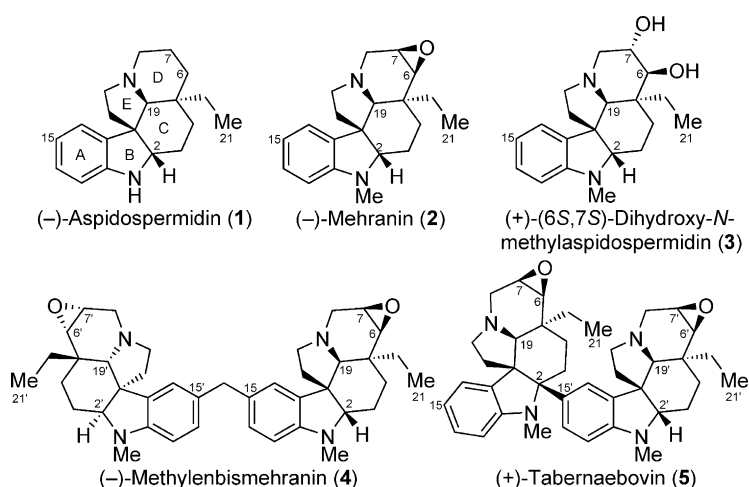


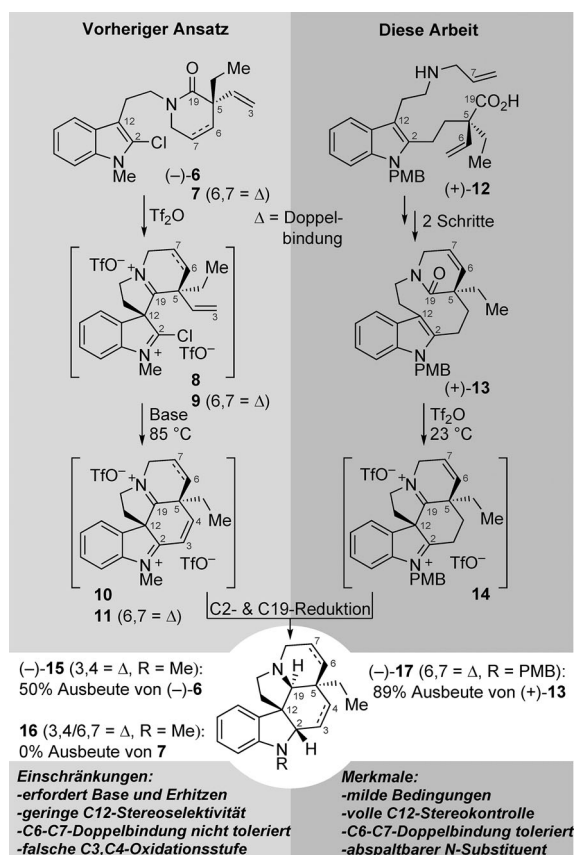
Abbildung 1. Repräsentative monomere und dimere *Aspidosperma*-Alkaloide.

[*] Dr. M. Mewald, Dr. J. W. Medley, Prof. Dr. M. Movassaghi
Department of Chemistry
Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, MA 02139 (USA)
E-Mail: movassag@mit.edu
Homepage: <http://web.mit.edu/movassag/www/index.htm>

[**] Wir danken NIH-NIGMS (GM074825) für finanzielle Förderung. M. Mewald dankt dem DAAD für ein Postdoc-Stipendium. Wir danken Dr. Peter Müller (MIT) für die Kristallstrukturanalyse von (+)-**13**, Dr. Wen-Tau T. Chang (MIT) für Hilfe mit den DFT-Rechnungen sowie Dr. Timothy A. Cernak (Merck, Boston) für das Zurverfügungstellen eines Parallelsynthesereaktors.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201405609> zu finden.

in situ gebildete Diiminiumion **10** in einem einzigen Schritt. Die Reduktion von **10** mit Natriumcyanoborhydrid resultierte in der Bildung von (–)-**15** in 50 % Gesamtausbeute. Eine Einschränkung dieser Doppelcyclisierungskaskade lag allerdings in der geringen Diastereoselektivität der ersten Cyclisierung [(–)-**6**→**8**]. Dies war durch den geringen Unterschied im Raumanpruch zwischen der Vinyl- und der Ethylgruppe an C5 begründet. Das unerwünschte C12-Epimer des Spirocyclisierungsintermediats **8** unterlief keine zu einer pentacyclischen Struktur führende Folgereaktion, was eine moderate Ausbeute für die Gesamtreaktion zur Folge hatte. Darüber hinaus resultierte die Einführung einer



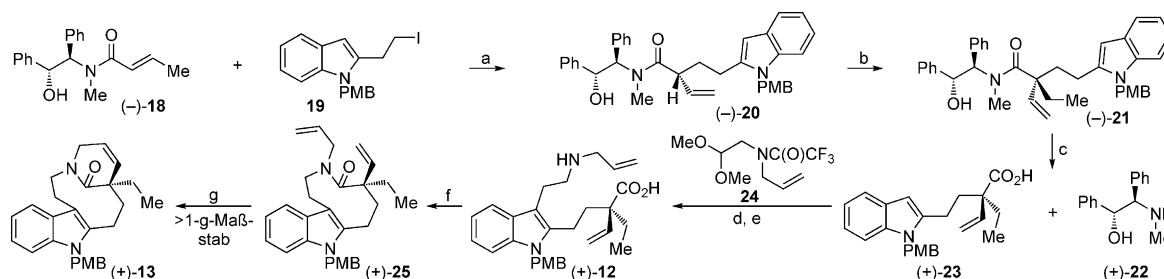
Scheme 1. Vergleich des vorherigen Doppelcyclisierungsansatzes mit der neuen, transannularen Cyclisierungsstrategie. TF_2O = Trifluormethansulfonsäureanhydrid.

für die spätere Oxidation zu (–)-Mehranin-artigen Strukturen benötigten C6-C7-Doppelbindung (Schema 1, **7**) in vom Intermediat **9** abgeleiteten, unerwünschten Monocyclisierungsprodukten, und die gewünschte pentacyclische Struktur **16** wurde nicht erhalten.^[7] Daher strebten wir die Entwicklung einer milderen und hochstereoselektiven Cyclisierungsstrategie an, die eine späte Funktionalisierung und somit den Zugang zu komplexeren Mitgliedern dieser Naturstofffamilie ermöglichen würde.

Motiviert durch unsere vorherigen Studien von verwandten Lactamen^[6a] hofften wir, Zugang zum pentacyclischen Grundgerüst der *Aspidosperma*-Alkaloide mit einer C6-C7-Doppelbindung durch eine transannuläre Spirocyclisierung von C12 auf C19 zu erhalten (Schema 1, rechts).^[2d,g,i,8] Dabei erachteten wir das neungliedrige Lactam (+)-**13**, das in zwei Stufen ausgehend von der acyclischen Aminosäure (+)-**12** zugänglich ist (Schema 2), als geeignete Cyclisierungsvorstufe.

Die rigide Konformation des Lactams (+)-**13** gewährleistet eine hohe Diastereoselektivität und einen effizienteren Spirocyclisierungsschritt zum Pentacyclus (–)-**17** über das Diiminiumintermediat **14** (Schemata 3 und 4). Des Weiteren bietet eine abspaltbare *para*-Methoxybenzylgruppe am Indolstickstoffatom des Lactams (+)-**13** Zugang zu sehr vielseitigen pentacyclischen Verbindungen mit sekundären Indolinstickstoffatomen.

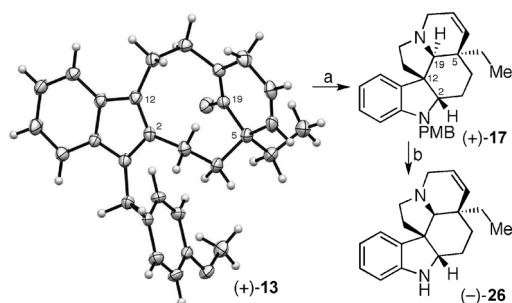
Die asymmetrische Synthese der in Abbildung 1 gezeigten Naturstoffe erforderte eine enantioselektive Synthese der Cyclisierungsvorstufe (+)-**13** mit dem Stereozentrum an C5. Es wurde eine effiziente Verstärkung der stereochemischen Komplexität angestrebt, um die weiteren Stereozentren der ausgewählten Naturstoffe durch Substratkontrolle selektiv aufzubauen. Die Synthese von (+)-**13** begann mit zwei aufeinanderfolgenden Alkylierungen des (+)-Pseudoephensamin-abgeleiteten Crotonamids (–)-**18** (Schema 2).^[6a,9] Eine selektive γ -Deprotonierung von (–)-**18** mit Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperid in Gegenwart von Lithiumchlorid ergab das entsprechende Enolat, das mit dem Alkyljodid **19** abgefangen wurde.^[10] Das hieraus resultierende, tertiäre Amid (–)-**20** wurde mit Lithiumdiisopropylamid in Gegenwart von Lithiumchlorid deprotoniert. Im Anschluss wurden *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff und Iodethan bei –40 °C hinzugegeben. Dies resultierte in der hochdiastereoselektiven Bildung des α -quartären Amids (–)-**21** (d.r. > 30:1) in 69 % Ausbeute. Die freie Carbonsäure (+)-**23** wurde nach Abspaltung des chiralen Auxiliars unter basischen Bedingungen in 99 % Ausbeute erhalten.^[9,11] Anhand des entsprechenden Methylesters von (+)-**23** wurde per HPLC-Analyse ein Enantiomerenüberschuss von > 99 % ermittelt. Anschließend wurde der Substituent an C12 mithilfe einer reduktiven Alkylierungsmethode^[12] mit Acetal **24** und in Gegenwart von Trifluoressigsäure und Triethylsilan in 75 % Ausbeute einge-



Scheme 2. Enantioselektive Synthese von Lactam (+)-**13**: a) Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperid, LiCl, THF, 0 °C; **19**, THF, –40 → 23 °C, 54 %; b) Lithiumdiisopropylamid, LiCl, THF, –78 → 0 °C; *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff, –40 °C; EtI, –40 °C, 69 %, d.r. > 30:1; c) *n*Bu₄NOH, H₂O, *t*BuOH, 100 °C, 99 %, > 99 % ee, 94 % Rückgewinnung von (+)-**22**; d) **24**, Et₃SiH, TFA, CH₂Cl₂, 23 °C, 75 %; e) NaOH, H₂O, MeOH, 100 °C, 99 %; f) Ph₃P, I₂, Diisopropylethylamin, CH₂Cl₂, –5 → 23 °C, 78 %; g) Hoveyda-Grubbs-Katalysator der 2. Generation (5 Mol-%), 1,2-DCE, 80 °C, 87 %. 1,2-DCE = 1,2-Dichlorethan, TFA = Trifluoressigsäure, PMB = *para*-Methoxybenzyl.

führt. Eine Hydrolyse des Trifluoracetamids ergab Aminosäure (+)-**12** in nahezu quantitativer Ausbeute. Der vorletzte Schritt zu (+)-**13** bestand aus der Triphenylphosphin-Iod-vermittelten^[13] Bildung eines Lactams der Aminosäure (+)-**12**. Eine inverse Addition unter Bedingungen einer unendlichen Verdünnung, die die Ausbeute durch Minimierung intermolekularer Kondensationen erhöhte (ca. 25 %), ermöglichte die Isolierung des Lactams (+)-**25** in 78 % Ausbeute. Abschließend ergab eine durch die 2. Generation des Hoveyda-Grubbs-Katalysators^[14] bei 80 °C vermittelte Ringschlussmetathese von Lactam (+)-**25** das Lactam (+)-**13** in 87 % Ausbeute im Grammaßstab.

Die Aktivierung des Lactams (+)-**13** mit Ti_2O führte zur effizienten Bildung des Diiminiums **14** (Schema 1), dessen Reduktion mit Natriumtrimethoxyborhydrid den Pentacyclus (+)-**17** mit exzellenter Diastereoselektivität (d.r. > 20:1) ergab. Die Zugabe von Tri-*n*-butylzinnhydrid vor der Lactamaktivierung resultierte in einer Erhöhung (ca. 10 %) der Ausbeute (Schema 3), was wahrscheinlich auf eine sofortige

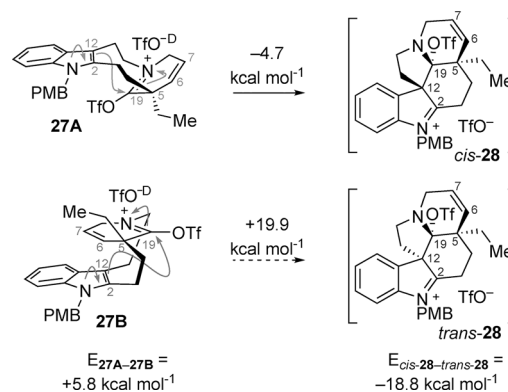


Schema 3. Ti_2O -vermittelte transannuläre Cyclisierung, gefolgt von einer Hydridreduktion und Abspaltung der *para*-Methoxybenzylgruppe: a) $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, Ti_2O , MeCN, $-40 \rightarrow 23^\circ\text{C}$; $\text{NaHB}(\text{OMe})_3$, THF, $0 \rightarrow 23^\circ\text{C}$, 89 %, d.r. > 20:1; b) Thiophenol, TFA, 55°C , 79 %. ORTEP-Darstellung der Kristallstruktur von Lactam (+)-**13**: Ellipsoide mit 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

und selektive Reduktion des C2-Iminiums des Diiminiums **14** zurückzuführen ist,^[6] wodurch ein stabileres C19-Monoiminiumion als Intermediat gebildet wird. Mit dieser Optimierung wurde der Pentacyclus (+)-**17** in 89 % Ausbeute und mit voller Stereokontrolle über drei neugebildete Stereozentren ausgehend von (+)-**13** erhalten. Eine anschließende Abspaltung der *para*-Methoxybenzylgruppe unter sauren Bedingungen mit Thiophenol als Nukleophil^[15] ergab das Schlüsselintermediat (–)-**26** in 79 % Ausbeute.

Die ausgezeichnete Selektivität in der transannulären Cyclisierung veranlasste uns, den Ursprung dieser Selektivität genauer zu untersuchen. Eine Kristallstrukturanalyse des Lactams (+)-**13** bestätigte die Absolutkonfiguration an C5 (Schema 3).^[16] Die Konformation des Lactams mit dem Amid auf der *si*-Seite des Indols und ein C12–C19-Abstand von 3.22 Å stützen die beobachtete rasche und hochstereoselektive Cyclisierung nach erfolgter Amidaktivierung.^[17,18] Eine Linienverbreiterung mehrerer Signale im ^1H -NMR-Spektrum des Lactams (+)-**13** bei 25°C deutete auf eine Atropisomerie hin, die wir im Anschluss mithilfe einer NMR-spektroskopischen Studie bei verschiedenen Temperaturen untersuchten.

Zwischen -40 und 55°C beobachteten wir jedoch nur ein einziges vorherrschendes Konformer (> 95 %) und mutmaßten, dass dieses der Konformation im festen Zustand ähnelt. Zur weiteren Untersuchung der Konformation des Lactams (+)-**13** führten wir DFT-Rechnungen der Grundzustandskonformationen von (+)-**13** und weiteren relevanten Intermediaten der Cyclisierung durch.^[19] Die Rechnungen stimmen mit der Struktur von (+)-**13** im Kristall als stabilste Form überein. Allerdings fanden wir zusätzlich ein ähnlich stabiles Konformer mit dem Amid auf der *re*-Seite des Indols (**27B**).^[18] Wie in Schema 4 gezeigt, würde dies zum C12-Epimer *trans*-**28** führen. Die Rechnungen deuten an, dass das

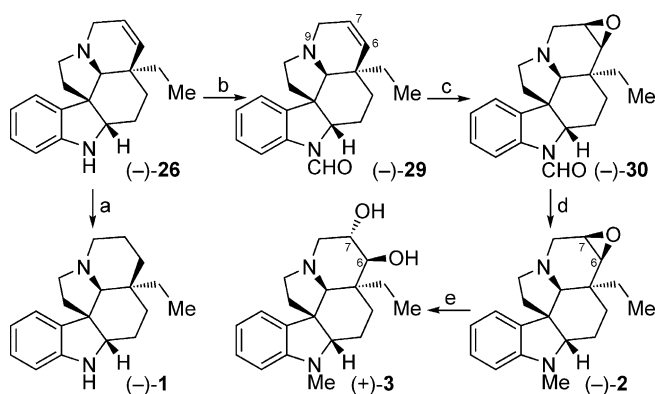


Schema 4. DFT-Rechnungen der relativen Energien der geometrieoptimierten Grundzustandskonformationen der Konformationen **27A** und **27B** des aktivierten Lactams sowie der mutmaßlichen Cyclisierungsintermediate *cis*-**28** und *trans*-**28** (Gasphase, B3LYP/6-31G(d); siehe Hintergrundinformationen für weitere Details).

entsprechende aktivierte Lactam **27B** stabiler ist als **27A**, was möglicherweise auf die Minimierung sterischer Wechselwirkungen zurückzuführen ist. Auch wenn **27B** nach der Amidaktivierung vorläge, wäre dessen Cyclisierung allerdings wegen der Bildung eines gespannten *trans*-6/5-Ringsystems höchst endotherm, während die Cyclisierung von **27A** exotherm ist. Des Weiteren muss die kinetische Barriere für die Bildung von *trans*-**28** deutlich höher sein, da eine Amidaktivierung bei $+30^\circ\text{C}$ (gegenüber -40°C) die Diastereoselektivität dieser Umwandlung nicht verringerte.

Um die absolute und relative Konfiguration des pentacyclischen Schlüsselintermediats (–)-**26** weiter zu bestätigen, setzten wir es Hydrierungsbedingungen aus, um (–)-Aspidospermidin (**1**; Schema 5; $[\alpha]_D^{24} = -16$ ($c = 0.27$, MeOH); Lit. [2af]: $[\alpha]_D^{24} = -17.4$ ($c = 0.32$, MeOH)) zu erhalten. Die Reaktion verlief in Gegenwart des Adams-Katalysators in 84 % Ausbeute, und die Charakterisierungsdaten des Alkaloids (–)-**1** stimmten mit zuvor veröffentlichten Daten überein.^[2,18]

Nachdem wir den Schlüsselschritt zur Synthese von (–)-6,7-Didehydroaspidospermidin (**26**) entwickelt hatten, planten wir, die C6–C7-Doppelbindung zur Vollendung der ersten Totalsynthese von (–)-Mehranin (**2**) zu nutzen. Epoxidierungsversuche des N-methylierten Derivats von Pentacyclus (–)-**26** schlugen wegen der geringen Reaktivität der Doppelbindung und/oder einer raschen und kompetitiven *N*-



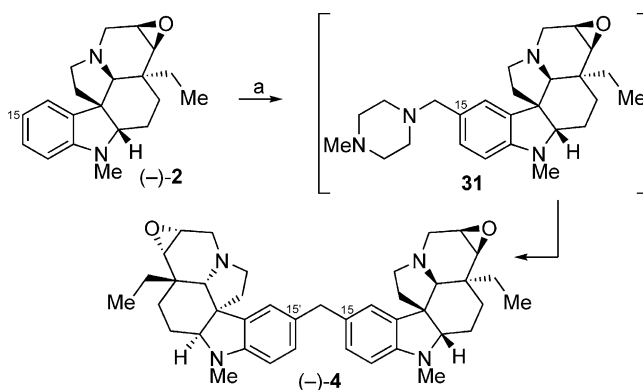
Scheme 5. Synthese von (–)-1, (–)-2 und (+)-3: a) PtO_2 , H_2 (Ballon), EtOH, 23 °C, 84 %; b) Ac_2O , HCO_2H , 23 °C, 91 %; c) *m*-CPBA, TFA, CH_2Cl_2 , 23 °C, 77 %; d) $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, TiF_4 , CH_2Cl_2 , –20 → 23 °C, 86 %; e) TFA, H_2O , 75 °C, 67 %. *m*-CPBA = *meta*-Chlorperbenzoesäure.

Oxidbildung fehl.^[20] Wir erhofften uns (aufbauend auf wichtigen Beobachtungen von Kalas, Szántay und Mitarbeitern^[5,21] in Bezug auf eine elektronenziehende Gruppe am Anilinstickstoffatom) eine Epoxidierung mit dem *N*-Formylderivat des Pentacyclus (–)-26. Dabei war ausschlaggebend, dass wir eine direkte *N*-Formylreduktion zur in den anvisierten Naturstoffen vorhandenen *N*-Methylgruppe anstrebten. Die Formylierung des Amins (–)-26 zum Amid (–)-29 mit einem Ameisensäure/Essigsäureanhydrid-Gemisch^[22] verlief reibungslos und schuf die Voraussetzung für die anschließende Epoxidierung (Schema 5). Tatsächlich war die Epoxidierung des Amids (–)-29 in Gegenwart von Trifluoressigsäure in Dichlormethan und mit *meta*-Chlorperbenzoesäure als stöchiometrischem Oxidationsmittel erfolgreich. Die quantitative Protonierung von N9 war dabei essenziell, um eine *N*-Oxidbildung zu verhindern, und ein rasches Abfangen der Reaktion mit gesättigter, wässriger Natriumthiosulfatlösung unterband eine Überoxidation nach erfolgter Produktbildung. Diese optimierte Vorgehensweise ermöglichte die Isolierung des Epoxids (–)-30 in 77 % Ausbeute und in diastereomerenreiner Form. Zum Abschluss der Totalsynthese von (–)-2 war eine selektive Reduktion der *N*-Formylgruppe des Pentacyclus (–)-30 zur *N*-Methylgruppe vonnöten. Da bekannte Reaktionsvorschriften zur Amidreduktion wegen unvollständiger Reduktion oder Spaltung der N-C-Bindung unbefriedigende Ausbeuten lieferten, strebten wir die Entwicklung einer neuen Formamidreduktion unter milden Bedingungen an.^[23] Aufbauend auf unseren Erkenntnissen aus dem Schlüsselschritt (Schema 3) beabsichtigten wir die Verwendung einer Kombination aus TiF_4 und Tri-*n*-butylzinnhydrid für die Aktivierung und sofortige Reduktion des Formamids. Dies führte zu einer milden und effizienten Reduktion des Formamids (–)-30 und ergab (–)-Mehranin (2; $[\alpha]_D^{24} = -52$ ($c = 0.61$, CHCl_3); Lit. [3a]: $[\alpha]_D^{24} = -49$ ($c = 0.831$, CHCl_3)) in 86 % Ausbeute. Die Charakterisierungsdaten stimmten mit früheren Berichten überein.^[3,5,18]

Für die erste Totalsynthese von (+)-(6*S*,7*S*)-Dihydroxy-*N*-methylaspidospermidin (3) planten wir eine stereoselektive Öffnung des Epoxids von (–)-2 mit Wasser als Nukleophil. Wir erwarteten einen regioselektiven Angriff des Nukleophils

am elektrophilen C7-Zentrum wegen der gegenüber C6 geringeren sterischen Abschirmung, da sich C6 in Neopentylposition befindet. Unter optimalen Reaktionsbedingungen (dem Erhitzen einer Lösung von 2 in einem Trifluoressigsäure/Wasser-Gemisch (1:1) bei 75 °C) wurde (+)-(6*S*,7*S*)-Dihydroxy-*N*-methylaspidospermidin (3; $[\alpha]_D^{24} = +7$ ($c = 0.27$, MeOH); Lit. [3b]: $[\alpha]_D^{24} = +15.3$ ($c = 0.06$, MeOH)) in 67 % Ausbeute erhalten.^[18] Die Charakterisierungsdaten von (+)-3 stimmten mit früheren Berichten überein.^[3b,18,24]

Abschließend planten wir die Dimerisierung von (–)-2 zu (–)-Methylenbismehranin (4) unter Verwendung eines Formaldehydäquivalents. Während sich der Einsatz von Formaldehyd und eng verwandten Acetalreagentien als ineffektiv für diese Dimerisierung zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt in der Synthese herausstellte, erhielten wir die vielversprechendsten Resultate zur Funktionalisierung der C15-Position in einer Mannich-Reaktion mit Aminoalkoholen, die eine milde Aminomethylierung unter sauren Bedingungen ermöglichten.^[25] Die Ionisierung der daraus resultierenden Benzylamine, wie 31, erwies sich jedoch als schwierig, und es wurde eine Zersetzung der Intermediate wegen der für die Aktivierung unter sauren Bedingungen erforderlichen hohen Temperaturen beobachtet. Von entscheidender Bedeutung war unsere Entdeckung, dass die Verwendung von Bis(4-methylpiperazin-1-yl)methan als Quelle für das Methylenkohlenstoffatom zur Ionisierung des resultierenden Intermediats 31 mit Scandiumtrifluormethansulfonat bei Raumtemperatur führte. Der Einsatz dieser neuen Reagenskombination ergab (–)-Methylenbismehranin (4; $[\alpha]_D^{24} = -14$ ($c = 0.28$, MeOH); Lit. [4]: $[\alpha]_D^{24} = -5.9$ ($c = 0.5$, MeOH)) ausgehend von (–)-2 in einem einzigen Schritt in 49 % Ausbeute (Schema 6).^[18] Das Auftreten eines einzigen



Scheme 6. Dimerisierung von (–)-2 zu (–)-4: a) Bis(4-methylpiperazin-1-yl)methan, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, MeCN, 23 °C, 49 %.

Signalsatzes im ^1H -NMR-Spektrum von (–)-4 für beide Mehranin-Einheiten, zusammen mit einem zusätzlichen Singulett für die neuen Methylenprotonen, bestätigte die Bildung von (–)-4, und alle analytischen Daten waren in voller Übereinstimmung mit den Daten des isolierten Naturstoffs.^[4,18] Interessanterweise ergab diese Dimerisierung außer 7 % wiedergewonnenem (–)-2 auch eine trimere Struktur in 31 % Ausbeute, die auf die Reaktion von (–)-4 mit 31 zurückzuführen ist.^[18]

Wir haben einen hochenantio- und diastereoselektiven Zugang zu monomeren und dimeren *Aspidosperma*-Alkaloiden mit Oxidation an den C6- und C7-Positionen entwickelt, die die Synthese von vier Naturstoffen ermöglichte. Der Schlüsselschritt besteht aus einer durch eine elektrophile Aktivierung eines neungliedrigen Lactams eingeleiteten transannularen Spirocyclisierung, die einen 6,7-ungesättigten Pentacyclus in hoher Ausbeute und mit exzellenter Diastereokontrolle ergab. Das daraus resultierende vielseitige Intermediat (–)-6,7-Didehydroaspidospermidin (**26**) ermöglichte die Synthese von (–)-Aspidospermidin (**1**) durch einfache Hydrierung sowie die erste Totalsynthese von (–)-Mehranin (**2**) durch eine stereoselektive Epoxidierung der C6-C7-Doppelbindung. Eine Hydrolyse des Epoxids zu (+)-(6*S*,7*S*)-Dihydroxy-*N*-methylasspidospermidin (**3**) und eine Scandiumtrifluormethansulfonat-vermittelte Dimerisierung von (–)-**2** resultierte in der ersten Totalsynthese von (–)-Methylenbismehranin (**4**). Während wir die hier beschriebenen neuen Synthesemethoden, wie die milde Reduktion des Formamids (–)-**30** und eine Dimerisierung des komplexen (–)-**2** für eine breite Anwendung weiterentwickeln, bildet unsere oben ausgeführte, hocheffiziente neue Synthesestrategie die Grundlage unserer Forschung in Richtung der Synthese anderer Mitglieder dieser Familie von komplexen Naturstoffen.

Eingegangen am 24. Mai 2014

Online veröffentlicht am 4. September 2014

Stichwörter: Alkaloide · Dimerisierungen · Epoxidierungen · Indol · Totalsynthesen

- [1] a) J. E. Saxton, *Alkaloids* **1998**, 51, 1–197; b) P. M. Dewick in *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, 2 Wiley, Chichester, **2001**, S. 350–359; c) S. E. O'Connor, E. McCoy, *Recent Adv. Phytochem.* **2006**, 40, 1–22; d) S. E. O'Connor in *Comprehensive Natural Products II, Vol. 1* (Hrsg.: L. Mander, H.-W. Liu), Elsevier, Amsterdam, **2010**, S. 977–1007.
- [2] Aufsatz über die Synthese von Aspidospermidin (**1**) und verwandten Alkaloiden: a) J. M. Lopchuk, *Prog. Heterocycl. Chem.* **2011**, 23, 1–25; ausgewählte Synthesen von **1** in racemischer Form: b) A. Camerman, N. Camerman, J. P. Kutney, E. Piers, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 637–642; c) J. Harley-Mason, M. Kaplan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1967**, 915–916; d) J. P. Kutney, E. Piers, R. T. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1700–1704; e) J. P. Kutney, N. Abdurahman, C. Gletsos, P. Le Quesne, E. Piers, I. Vlattas, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1727–1735; f) J. Y. Laronze, J. Laronze-Fontaine, J. Levy, J. Le Men, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 491–494; g) Y. Ban, K. Yoshida, J. Goto, T. Oishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6990–6992; h) T. Gallagher, P. Magnus, J. Huffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1140–1141; i) Y. Ban, K. Yoshida, J. Goto, T. Oishi, E. Takeda, *Tetrahedron* **1983**, 39, 3657–3668; j) T. Gallagher, P. Magnus, J. C. Huffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4750–4757; k) P. Le Menez, N. Kunesch, S. Liu, E. Wenkert, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2915–2918; l) P. Fornas, A. Diez, M. Rubiralta, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7882–7888; m) M. G. Banwell, D. W. Lupton, A. C. Willis, *Aust. J. Chem.* **2005**, 58, 722–737; n) L. A. Sharp, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2006**, 8, 831–834; o) I. Coldham, A. J. M. Burrell, L. E. White, H. Adams, N. Oram, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6159–6162; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 6271–6274; p) A. J. M. Burrell, I. Coldham, L. Watson, N. Oram, C. D. Pilgram, N. G. Martin, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2290–2300; q) C. Sabot, K. C. Guerard, S. Canesi, *Chem. Commun.* **2009**, 2941–2943; r) F. De Simone, J. Gertsch, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5767–5770; *Angew. Chem.* **2010**, 122, 5903–5906; s) L. Jiao, E. Herdtweck, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 14563–14572; t) L. McMurray, E. M. Beck, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9288–9291; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 9422–9425; u) M. Kawano, T. Kiuchi, S. Negishi, H. Tanaka, T. Hoshikawa, J. Matsuo, H. Ishibashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 906–910; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 940–944; Synthesen von **1** in enantiomerenangereicherter Form: v) M. Node, H. Nagasawa, K. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7901–7903; w) M. Node, H. Nagasawa, K. Fuji, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 517–521; x) D. Desmaeele, J. d'Angelo, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2292–2303; y) A. G. Schultz, L. Pettus, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6855–6861; z) R. Iyengar, K. Schildknecht, J. Aubé, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1625–1627; aa) S. A. Kozmin, T. Iwama, Y. Huang, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4628–4641; ab) J. P. Marino, M. B. Rubio, G. Cao, A. de Dios, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13398–13399; ac) D. Gnecco, E. Vazquez, A. Galindo, J. L. Teran, L. Orea, S. Bernes, R. G. Enriquez, *ARKIVOC* **2003**, 185–192; ad) R. Iyengar, K. Schildknecht, M. Morton, J. Aubé, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10645–10652; ae) T. Ishikawa, K. Kudo, K. Kuroyabu, S. Uchida, T. Kudoh, S. Saito, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7498–7508; af) M. Suzuki, Y. Kawamoto, T. Sakai, Y. Yamamoto, K. Tomioka, *Org. Lett.* **2009**, 11, 653–655; ag) S. B. Jones, B. Simmons, A. Mastracchio, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, 475, 183–188; ah) Z. Li, S. Zhang, S. Wu, X. Shen, L. Zou, F. Wang, X. Li, F. Peng, H. Zhang, Z. Shao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4117–4121; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 4211–4215; ai) J. E. Nidhiry, K. R. Prasad, *Tetrahedron* **2013**, 69, 5525–5536; aj) S. Zhao, R. B. Andrade, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 13334–13337.
- [3] a) T.-S. Kam, S. Anuradha, *Phytochemistry* **1995**, 40, 313–316; b) T. P. Lien, H. Ripperger, A. Porzel, K. Merzweiler, T. V. Sung, G. Adam, *Phytochemistry* **1998**, 49, 1457–1461; c) K. Merzweiler, T. P. Lien, T. V. Sung, H. Ripperger, G. Adam, *J. Prakt. Chem.* **1999**, 341, 69–71.
- [4] T. P. Lien, C. Kamperdick, T. V. Sung, G. Adam, H. Ripperger, *Phytochemistry* **1998**, 49, 1797–1799.
- [5] Eine Partialsynthese von (–)-**2** wurde beschrieben: J. Éles, G. Kalas, I. Greiner, M. Katjár-Peredy, P. Szabó, G. M. Keserü, L. Szabó, C. Szántay, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7255–7260.
- [6] a) J. W. Medley, M. Movassaghi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4572–4576; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 4650–4654; b) J. W. Medley, M. Movassaghi, *Org. Lett.* **2013**, 15, 3614–3617.
- [7] Das Dihydropyridiniumfragment des Intermediats **9** macht dieses empfindlicher als das Diiminiumintermediat **8**, sodass die harschen Bedingungen, die für die zweite Cyclisierung benötigt werden, zur Zersetzung führten.
- [8] a) G. Stork, J. E. Dolfini, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2872–2873; b) K. Yoshida, Y. Sakuma, Y. Ban, *Heterocycles* **1987**, 25, 47–50.
- [9] M. R. Morales, K. T. Mellem, A. G. Myers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4568–4571; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 4646–4649.
- [10] Iodid **19** wurde über vier Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichem 2-Iodanilin in einer Gesamtausbeute von 72 % hergestellt. Siehe Hintergrundinformationen für weitere Details.
- [11] Das chirale Auxiliar (+)-Pseudoephedrin (**22**) wurde in der gleichen Stufe in einer Ausbeute von 94 % wiedergewonnen.
- [12] M. Righi, F. Topi, S. Bartolucci, A. Bedini, G. Piersanti, G. Spadoni, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6351–6357.
- [13] A. Kumar, H. K. Akula, M. K. Lakshman, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2709–2715.
- [14] S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8168–8179.

- [15] S. B. Jones, B. Simmons, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13606–13607.
- [16] CCDC 997229 [(+)-**13**] enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [17] Die Elementarzelle enthält zwei ähnliche Konformere mit C12–C19-Abständen von 3.22 und 3.24 Å.
- [18] Siehe Hintergrundinformationen für weitere Details.
- [19] Die Geometrien in der Gasphase wurden mit Molecular Modeling (MMFF) optimiert, gefolgt von einer Dichtefunktionalrechnung auf dem B3LYP-Niveau mit 6-31G(d) als Basissatz (Spartan '14, Version 1.1.1, von Wavefunction, INC.).
- [20] *m*-CPBA/HClO₄ führte z. B. zur vollständigen *N*-Oxidbildung an N9.
- [21] Die Reaktionsbedingungen für die Epoxidierung, die in Lit. [5] beschrieben sind, wurden in der Totalsynthese von (–)-Conophyllin verwendet: Y. Han-ya, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4884–4887; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4986–4989.
- [22] B. V. Milborrow, C. Djerassi, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 417–424.
- [23] Verwandte Amidreduktionen, die eine elektrophile Amidaktivierung enthalten: a) F. Borch, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 61–65; b) Atta-ur-Rahman, A. Basha, N. Waheed, S. Ahmed, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 219–222; c) M. E. Kuehne, P. J. Shannon, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2082–2087; d) G. Barbe, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 18–19; e) S.-H. Xiang, J. Hu, H.-Q. Yuan, P.-Q. Huang, *Synlett* **2010**, 1829–1832; Formamidreduktion in der Totalsynthese von Aspidophytin: f) J. P. Marino, G. Cao, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7711–7713.
- [24] Die Öffnung des Epoxids wird zusätzlich durch die Kopplungskonstante der C6- und C7-Methinprotonen belegt, die 4.0 Hz im *cis*-konfigurierten (–)-**2** und 9.3 Hz im *trans*-konfigurierten (+)-**3** beträgt.
- [25] Allgemeine Reaktionsvorschrift zur Synthese von Bis(dialkylamino)methanen und ihre Anwendung in Mannich- und Morita-Baylis-Hillman-Reaktionen: a) A. Porzelle, C. M. Williams, *Synthesis* **2006**, 3025–3030; Synthese und Charakterisierung von Bis(4-piperazin-1-yl)methan: b) G. P. Mrug, S. P. Bondarenko, V. P. Khilya, M. S. Frasinyuk, *Chem. Nat. Compd.* **2013**, *49*, 235–241; verwandte Dimerisierung von *N*-Methylpyrrol: c) S. C. Eyley, H. Heaney, G. Papageorgiou, R. F. Wilkins, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2997–3000.