

Enantioselektive schutzgruppenfreie Totalsynthese von Sarpagin-Alkaloiden – ein generalisierter Zugang**

Sebastian Krüger und Tanja Gaich*

Professor Johann Mulzer zum 70. Geburtstag gewidmet

Abstract: Die Totalsynthese der drei Sarpagin-Alkalioide (+)-Vellosimin (**1**), (+)-N-Methylvellosimin (**3**) und (+)-10-Methoxyvellosimin (**8**) folgt einer gemeinsamen Route. Die Synthese umfasst 8 Stufen ausgehend von Verbindung **13**, ist weitgehend schutzgruppenfrei und beinhaltet als Schlüsselschritte eine [5+2]-Cycloaddition und eine Ringerweiterung, bevor im letzten Schritt der charakteristische Indol-Heterocyclus aufgebaut wird. Da sich die einzelnen Naturstoffe im Substitutionsmuster am Indolsystem unterscheiden, konnten alle Mitglieder der Alkaloid-Familie ausgehend von der gemeinsamen Vorstufe **10** über eine Fischer-Indolsynthese mit verschiedenen substituierten Phenylhydrazenen (**15–17**) hergestellt werden. Die gemeinsame Route zu allen Sarpagin-Alkaloiden hat den großen Vorteil, dass die einzelnen Syntheseoperationen nur einmal optimiert werden müssen und daher Substituenteneffekte in den einzelnen Reaktionen ausgeschlossen sind.

Sarpagin-Alkalioide gehören zur Gruppe der monoterpenoiden Indolalkaloide. Ihre Familie besteht aus mehr als 90 Mitgliedern, die zum Großteil aus der Pflanzenfamilie *Apocynaceae* (insbesondere aus der Gattung *Rauvolfia*) isoliert wurden.^[1] Es existiert bereits ein Syntheseweg zu den Sarpagin-Alkaloiden von Cook et al.,^[2] der das Indolgerüst mittels Pictet-Spengler-Reaktion – im Gegensatz zu dieser Arbeit – sehr früh in der Synthese einführt. Bezuglich der Biosynthese dieser komplexen Strukturen sind sowohl die Primär- als auch die Sekundärcyclisierungen von Stöckigt et al.^[3] sehr genau untersucht worden. Biologische Untersuchungen der Naturstoffe selbst wurden aber immer durch zu geringe Substanzmengen erschwert. Nur Substanzbibliotheken von Substrukturen und

Fragmenten dieser Naturstoffe wurden von Waldmann et al. hergestellt und ausführlichen biologischen Tests unterzogen.^[4]

Zielsetzung dieser Arbeit war es daher, dieses Substanzproblem nicht nur für einen einzelnen Vertreter zu lösen, sondern für die gesamte Familie der Sarpagin-Alkalioide (Auswahl: **1–9**), wobei dem Design der Syntheseroute eine Schlüsselrolle zukam. Die Forderung nach einer gemeinsamen Syntheseroute setzt ein gemeinsames („privilegiertes“) Intermediat voraus, das identifiziert werden musste. Für diese Aufgabe wurden die einzelnen Familienmitglieder auf unterschiedliche Strukturmerkmale, stereochemische Unterschiede und Oxidationsgrad analysiert.

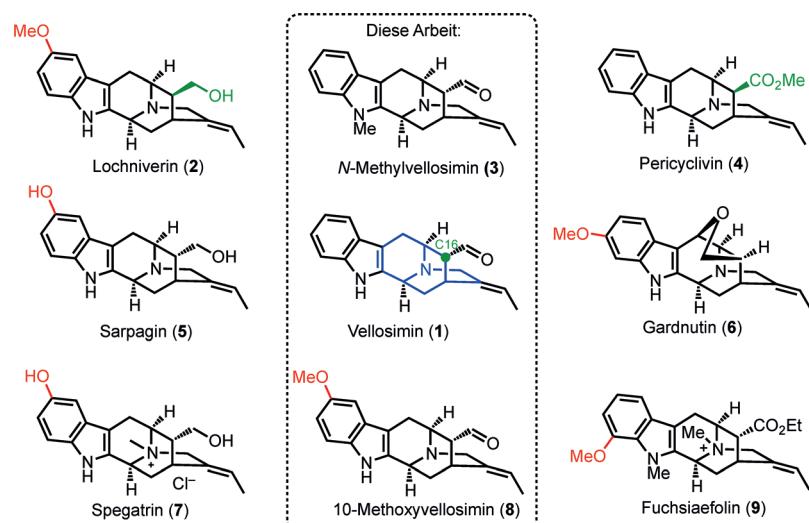


Abbildung 1. Ausgewählte Sarpagin-Alkalioide.

[*] M. Sc. S. Krüger, Dr. T. Gaich

Institut für Organische Chemie, Leibniz Universität Hannover
Schneiderberg 1b, 30167 Hannover (Deutschland)
E-Mail: tanja.gaich@oci.uni-hannover.de

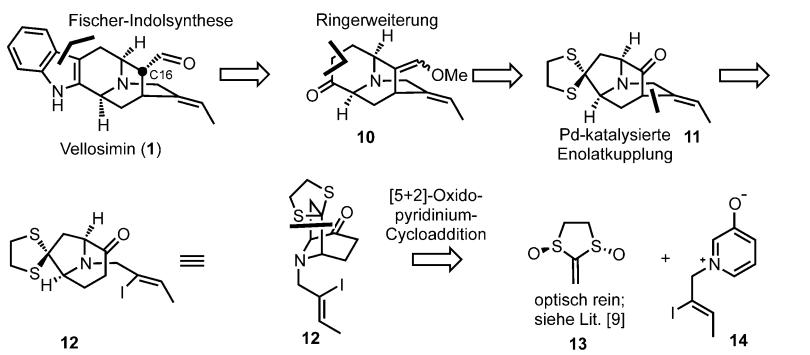
[**] Wir bedanken uns bei der Alexander von Humboldt-Stiftung für die finanzielle Unterstützung durch einen Sofja-Kovalevskaja-Preis sowie bei der NMR- und der Massenspektrometrie-Abteilung des Instituts für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover für die Analysen (M. Rettstadt, D. Körtje, E. Hofer und J. Fohrer, R. Reichel).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201407280> zu finden.

Dabei wurden folgende Strukturvariationen festgestellt: 1) zusätzliche Ringe in manchen Vertretern (in Gardnutin (**6**); Abbildung 1), 2) Variabilität der Absolutkonfiguration an C16 (Biosynthese-Nummerierung; grün in Abbildung 1) und 3) variierendes Substitutionsmuster des Indols (rot unterlegt in Abbildung 1). Des Weiteren erkennt man ein Octahydro-1*H*-2,6-methanochinolinizin-System als Leitstrukturmotiv, das in jedem der Sarpagin-Alkalioide vorhanden ist (blau unterlegt in Abbildung 1 für Vellosimin (**1**)).

Auf der Grundlage dieser Analyse ergibt sich die Retrosynthese, die direkt zu dem privilegierten Intermediat **10** führt (Abbildung 2 A). Von diesem ausgehend kann sodann

A) Retrosynthetische Analyse von (+)-Vellosimin (1)



B) Fischer-Indolsynthese

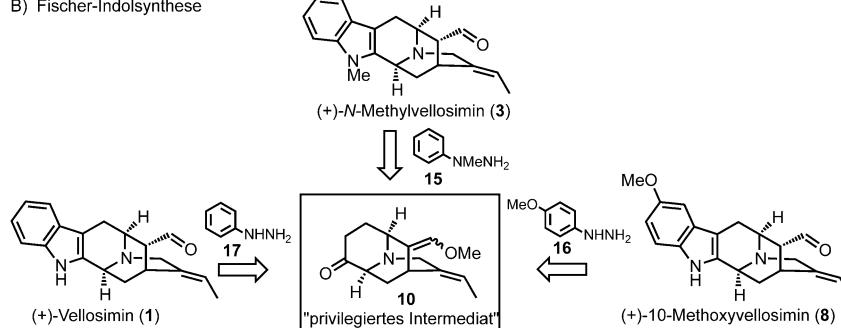
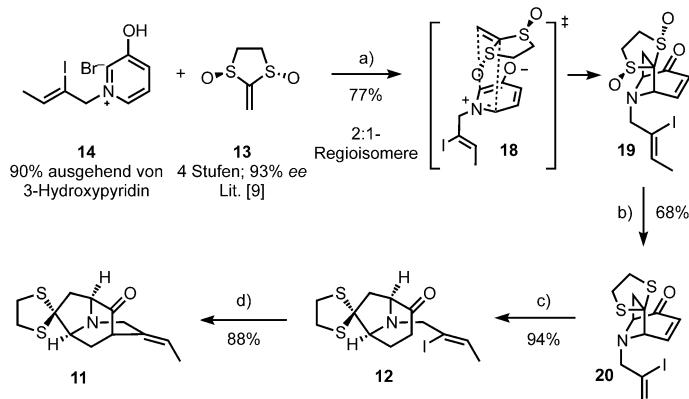


Abbildung 2. Retrosynthetische Analyse, Identifizierung des „privilegierten Intermediats“ **10** für den generalisierten Zugang zu **1**, **3** und **8**.

im letzten Schritt, durch Fischer-Indolsynthese mit den jeweiligen Phenylhydrazinen (**15–17**), jedes Sarpagin-Alkaloid erzeugt werden. (Abbildung 2B).^[5] Die Absolutkonfiguration an C16 stellt sich automatisch im Verlauf der Reaktion zum thermodynamisch günstigeren α -Isomer ein (Abbildung 2A).^[6] Keton **10** wurde über Ringerweiterung von Verbindung **11** erhalten.^[7] Dieses wiederum erhielt man mittels Palladium-katalysierter Enolatkupplung von Verbindung **12**,^[8] dem Produkt der [5+2]-Cycloaddition zwischen dem Oxidopyridinium-Ion **14** und Aggarwals chiralem Keten-Äquivalent **13** (in 4 Stufen hergestellt).^[9] Es ist bekannt, dass



Schema 1. Die [5+2]-Cycloaddition zum Aufbau des Leitstrukturmotivs. Reagentien und Bedingungen: a) NPr_2Et , CH_2Cl_2 , 12 h, 77%; b) TFAA, NaI , MeCN , 0°C , 68%; c) L-Selectrid, THF , -78°C , 94%; d) KOTBu , PhOH , $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, THF , Rückfluss, 88%.

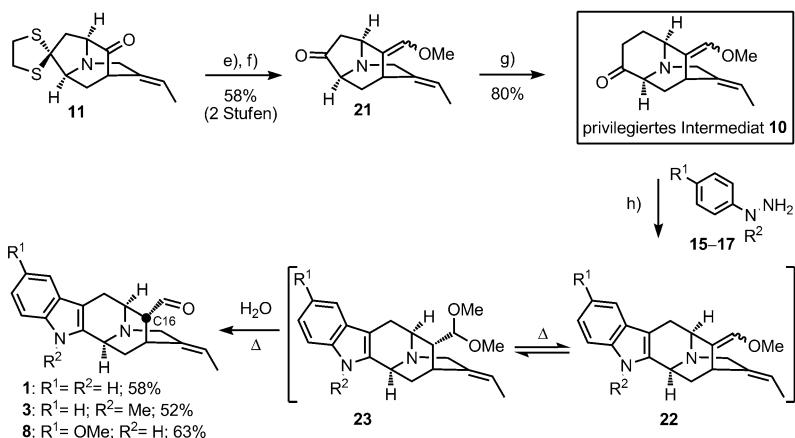
ähnliche Pyridinium-Ionen intermolekulare [5+2]-Cycloadditionen eingehen und dass dabei Regioselektivitäten von ca. 2:1 auftreten.^[10] Glücklicherweise war das Regioisomer **12** auch in dieser Arbeit nicht nur das Haupt- sondern auch das gewünschte Produkt. Die Regioselektivität der Cycloaddition zwischen **13** und **14** betrug ebenfalls ca. 2:1, wie in der Literatur beschrieben, die Ausbeute beider Produkte betrug 77 % und der Enantiomerenüberschuss lag bei 93 % (Schema 1). Die ungewöhnlich hohe Stabilität der Vinyliodid-Einheit im Cycloaddukt **19** ermöglichte den Verzicht auf Schutzgruppen.

Das Di(sulfoxid) **19** wurde nach der [5+2]-Cycloaddition mit Trifluoressigsäureanhydrid und Natriumiodid in 68 % Ausbeute zu dem Dithiolan **20** reduziert.^[10] Nachfolgende 1,4-Reduktion des Enons **20** ergab Verbindung **12** in 94 % Ausbeute. Für die nächste C-C-Verknüpfung wurde eine Palladium-katalysierte Enolatkupplung durchgeführt, die den Tricyclus **11** in 88 % Ausbeute lieferte.^[7] Dieser zweistufige Prozess konnte auch ohne Isolierung der Zwischenstufe durchgeführt werden, wenn auch mit geringeren Ausbeuten (ca. 50 %).

Eine Wittig-Reaktion von **11** und Freisetzen des Dithiolans mit Meerwein-Salz ergaben das Keton **21** (Schema 2),^[11] dessen Ringerweiterung in 80 % Ausbeute direkt zum „privilegierten Intermediat“ **10** führte. Die Regioselektivität der Ringerweiterung ergab ausschließlich Insertion der Methylenegruppe an der gewünschten – weniger substituierten – Seite.^[12]

Ausgehend von Keton **10** wurde der jeweils letzte Schritt in der Totalsynthese der drei Naturstoffe durchgeführt. Dabei wurden, wie in Abbildung 2 dargestellt, die Phenylhydrazine **15–17** verwendet.^[13] Der Enolether in Keton **10** wurde im Zuge der Fischer-Indolsynthese unter Säurekatalyse zunächst in das Dimethylacetal **23** überführt und anschließend durch Zugabe von Wasser jeweils unter Bildung des Naturstoffs **1**, **3** oder **8** hydrolysiert. Das Dimethylacetal musste nicht isoliert werden; es wurde nur einmal durch Aufnahme eines $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Rohprodukts charakterisiert. Dieser letzte Tandemschritt ergab (+)-Vellosimin (**1**), (+)-*N*-Methylvellosimin (**3**) und (+)-10-Methoxyvellosimin (**8**) in 52–63 % Ausbeute. Wie geplant stellte sich unter den Reaktionsbedingungen der Fischer-Indolsynthese die gewünschte, thermodynamisch stabile Absolutkonfiguration an C16 ein.^[14]

Entscheidend für die gesteigerte Effizienz dieser kumulativen Totalsynthese von drei Naturstoffen ist die gemeinsame Syntheseroute, durch die nun auch der Weg zum überwiegenden Teil der restlichen Sarpagin-Alkalioide geebnet ist. Außerdem können bequem Naturstoffanaloga zugänglich gemacht werden, indem Keton **10** mit



Schema 2. Synthese des „privilegierten Intermediats“ **10**, und Totalsynthese von (+)-Vellosimin (**1**), (+)-N-Methylvellosimin (**3**) und (+)-10-Methoxyvellosimin (**8**). Reagentien und Bedingungen: e) MeOCH=PPh₃; f) TFA, CH₂Cl₂, Me₃OBf₄, 58% (2 Stufen); g) TMSCH₂N₂, nBuLi, THF; dann MeOH; dann Kieselgel, 80%; h) AcCl, MeOH, Δ.

beliebigen Phenylhydrazinen umgesetzt wird. Lästige Optimierungsarbeit der Syntheseroute für unterschiedlich substituierte Substrate entfällt, da die Strukturdiversifizierung erst im letzten Schritt der Synthese stattfindet.

Daher haben wir zusammenfassend einen generalisierten Zugang zu den Sarpagin-Alkaloiden erreicht, der in einer einzigen Sequenz die Totalsynthese von (+)-Vellosimin (**1**), (+)-N-Methylvellosimin (**3**) und (+)-10-Methoxyvellosimin (**8**) ermöglicht hat. Ausgehend von den bekannten Verbindungen **13** und **14** ist diese Route nur 8 Stufen lang (12 Stufen ausgehend von kommerziellen Bausteinen). Die Gesamtausbeute beträgt 10–13 %. Es werden keine Schutzgruppen benötigt, und die Reaktionen können im Gramm-Maßstab durchgeführt werden. Das Problem der Materialknappheit, die bisher detaillierte biologische Untersuchungen immer verhindert hat, ist damit gelöst. Ausgehend von Keton **10** kann nun nahezu jedes Sarpagin-Alkaloid synthetisiert werden. Die Synthesen weiterer Mitglieder dieser Naturstofffamilie werden zurzeit in unseren Laboratorien durchgeführt.

Eingegangen am 16. Juli 2014,
veränderte Fassung am 29. August 2014
Online veröffentlicht am 24. Oktober 2014

Stichwörter: Cycloadditionen · Oxidopyridinium-Ionen · Ringerweiterung · Sarpagin-Alkaloide · Totalsynthesen

- [1] Eine Auswahl kürzlich isolierter Sarpagin-Alkaloide: a) S.-H. Lim, Y.-Y. Low, S. K. Sinniah, K.-T. Yong, K.-S. Sim, T.-S. Kam, *Phytochemistry* **2014**, *98*, 204–215; Überblick über Sarpagin-Alkaloide: b) M. Lounasmaa, P. Hanhinen, M. Westersund, *Alkaloids* **1999**, *52*, 103; umfassender Überblick: c) R. H. F. Manske, *The Alkaloids*, Bd. I–IX, Academic Press, New York, **1950–1968**; d) J. S. Glasby, *Enzyklopädie der Alkaloids*, Bd. I–III, Plenum, New York, **1975**. Zur Isolierung von „Sar-

pagin“: e) W. I. Taylor, R. Sklar, M. F. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3790.

- [2] Jüngste Veröffentlichungen zu Sarpagin-Alkaloiden: a) C. R. Edwankar, R. V. Edwankar, O. A. Namjoshi, J. Deschamps, X. Liao, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6471–6487; b) W. Yin, S. M. Kabir, Z. Wang, S. K. Rallapalli, J. Ma, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3339–3349; c) J. Yu, T. Wang, X. Liu, J. Deschamps, J. Flippin-Anderson, X. Liao, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7565–7581; d) T. Wang, J. M. Cook, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2057–2059; grundlegende Veröffentlichungen: e) J. Li, T. Wang, P. Yu, A. Peterson, D. Soerens, R. Weber, D. Grubisha, D. Bennett, J. M. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6998–7010; f) J. Li, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4166–4167; g) A. Deiters, K. Chen, C. T. Eary, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4541–4550; h) P. Magnus, B. Mugrage, M. DeLuca, G. A. Cain, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 786–789.
- [3] a) L. Yang, M. Hill, M. Wang, S. Panjikar, J. Stöckigt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5211–5213; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5313–5315; b) M. Ruppert, X. Ma, J. Stöckigt, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1431–1444; c) A. Pfitzner, J. Stöckigt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 459–460; Übersicht: J. Stöckigt, S. Panjikar, M. Ruppert, L. Barleben, X. Ma, E. Loris, M. Hill, *Phytochem. Rev.* **2007**, *6*, 15–34.
- [4] a) A. Nören-Müller, W. Wilk, K. Saxena, H. Schwalbe, M. Kaiser, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5973–5977; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6061–6066; Übersicht: b) S. Wetzel, K. Kumar, R. S. Bon, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10800–10826; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10990–11018.
- [5] E. Fischer, F. Jourdan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241–2245.
- [6] A. Pfitzner, J. Stöckigt, *Planta Med.* **1983**, *48*, 221–227.
- [7] a) M. Tiffeneau, P. Weill, B. Tchoubar, *C. R. Acad. Sci.* **1937**, *205*, 144–146; b) E. Buchner, T. Curtius, *Chem. Ber.* **1885**, *18*, 2371; Übersicht zur C₁-Homologisierung: c) E. J. Kantorowski, M. J. Kurth, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4317–4353; d) Y. Zhang, J. Wang, *Chem. Commun.* **2009**, 5350–5361.
- [8] a) D. Solé, X. Urbaneja, J. Bonjoch, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1646–1656; b) D. Sole, E. Peidro, J. Bonjoch, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2225–2228.
- [9] Übersichtsartikel über Cycloadditionen mit 3-Oxypyridinium-Ionen: a) A. R. Katritzky, N. Dennis, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 827–861; präparative Herstellung von Aggarwals Keten-Äquivalent: b) V. K. Aggarwal, J. Drabowicz, R. S. Grainger, Z. Gultekin, M. Lightowler, P. L. Spargo, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4962–4963.
- [10] V. K. Aggarwal, R. S. Grainger, G. K. Newton, P. L. Spargo, A. D. Hobson, H. Adams, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1884–1893.
- [11] a) T. Oishi, H. Takechi, K. Kamemoto, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 11–14; b) T. Oishi, K. Kamemoto, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1085–1088.
- [12] H. Liu, C. Sun, N. Lee, R. Henry, D. Lee, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11889–11893.
- [13] Aktueller Übersichtsartikel: D. L. Hughes, *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25*, 607–632.
- [14] Eine NOESY-Analyse für den Beweis der Absolutkonfiguration an C16 befindet sich in den Hintergrundinformationen.