

Kaskadenreaktionen in der Totalsynthese von Akuammilin-Alkaloiden

Joel M. Smith, Jesus Moreno, Ben W. Boal und Neil K. Garg*

Alkaloide · Kaskadenreaktionen · Heterocyclen ·
Naturstoffe · Totalsynthese

Die Akuammilin-Alkaloide bilden eine Klasse faszinierender Naturstoffe, die vielfach Beachtung gefunden haben. Obwohl viele Akuammiline schon vor über 50 Jahren entdeckt wurden, ist es erst vor kurzem gelungen, diese Strukturen zu synthetisieren. Dieser Kurzaufsatz gibt einen Überblick über die Geschichte der Akuammilin-Alkaloide, einschließlich ihrer Isolierung, Strukturaufklärung, biologischen Aktivität und vorgeschlagenen Biosynthesen. Darüber hinaus werden kürzlich abgeschlossene Totalsynthesen vorgestellt. Diese Beispiele veranschaulichen nicht nur die Leistungsfähigkeit der Totalsynthese zum Aufbau von Alkaloiden, sie zeigen außerdem, wie die Molekülgerüste der Akuammiline die Entdeckung und Realisierung von innovativen Kaskadenreaktionen zum schnellen Aufbau komplexer Strukturen angeregt haben.

1. Einführung

Die Naturstoffklasse der Akuammilin-Alkaloide bietet seit über einem Jahrhundert ein fruchtbares Gebiet für wissenschaftliche Entdeckungen.^[1] Das ursprüngliche Interesse an den Akuammilinen gründete auf ihrer Rolle in der traditionellen Medizin; in Süd- und Südostasien wurden die Blätter einheimischer Pflanzen wie *Alstonia scholaris* (Abbildung 1) benutzt, um verschiedene Leiden bei Mensch und Vieh zu behandeln.^[2] In der Folge untersuchten Wissenschaftler die pharmakologischen Wirkungen von Akuammilin-Alkaloiden und entdeckten ihre große Vielfalt an biologischen Eigenschaften, die von Aktivität gegen Krebs bis zu schmerzstillenden Wirkungen reichen. So zeigt (–)-Echitamin (**1**), das 1875 erstmals isoliert wurde,^[3] Zytotoxizität sowohl in vitro als auch in vivo,^[4] während (+)-Strictamin (**2**)^[5] den Transkriptionsfaktor NF-κB hemmt (Abbildung 2).^[6] Derivate von (+)-Picralin (**3**)^[7] hemmen das Nie-



Abbildung 1. Zeichnung der Blätter von *Alstonia scholaris* von Francisco Manuel Blanco.^[10]

[*] J. M. Smith,^[a] J. Moreno,^[a] B. W. Boal, 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

[†] J.M.S. und J.M. haben zu gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen.

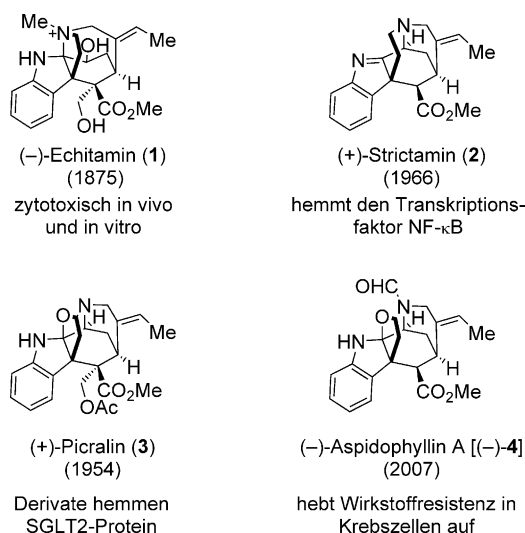


Abbildung 2. Typische Akuammiline (1–4).

renrindenprotein SGLT2,^[8] und (-)-Aspidophyllin A [(-)-4] hebt die Wirkstoffresistenz in Krebszelllinien auf.^[9]

Wie bereits aus den in Abbildung 2 dargestellten Beispielen hervorgeht, weisen die mehr als 30 Akuammilin-Alkaloide, die bisher isoliert wurden, sehr komplexe und vielfältige Strukturen auf.^[1] Auch wenn detaillierte Biosynthesestudien noch nicht durchgeführt wurden, gibt die vorgeschlagene Biogenese verschiedener Akuammiline Aufschluss darüber, wie die Natur diese komplexen Gerüste wahrscheinlich aufbaut. Wie in Abbildung 3 gezeigt ist, führt

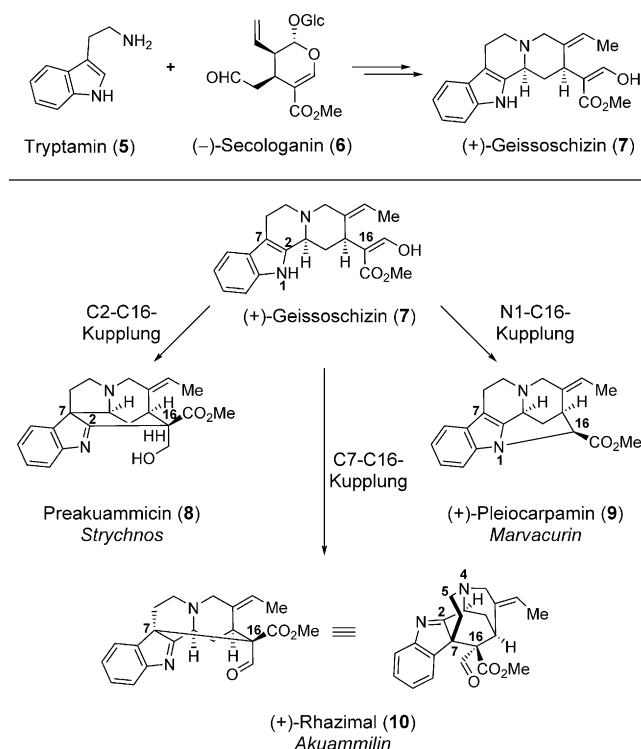


Abbildung 3. Biosynthese von Geissoschizin (7) und Überführung in andere Alkaloidklassen. Glc = Glucosyl.

die Verknüpfung von Tryptamin (5) mit dem monoterpenoiden (-)-Secologanin (6) zunächst zur Bildung des Naturstoffs (+)-Geissoschizin (7), der als Vorstufe für viele andere Al-



Joel M. Smith wurde in Raleigh, North Carolina, geboren. Er erhielt seinen BS in Chemie und Musik an der Furman University, wo er bei Prof. Brian C. Goess Untersuchungen zur Synthese von Hibiscin C durchführte. Er forschte auch unter der Leitung von Prof. Fernando Coelho an der UNICAMP in Campinas (Brasilien) über die Heterocyclensynthese. Gegenwärtig ist er Doktorand an der University of California, Los Angeles, in der Gruppe von Prof. Neil Garg und erforscht die Totalsynthese verschiedener Akuammilin-Alkaloide.



Ben Boal wurde in Portland, Oregon, geboren. Er erhielt seinen BS in Chemie an der University of Oregon und promovierte an der University of California, Los Angeles, bei Prof. Neil Garg über die Entwicklung von Syntheseverfahren und die Totalsynthese von Alkaloiden. Gegenwärtig ist er Postdoktorand am California Institute of Technology bei Prof. Mark Davis.



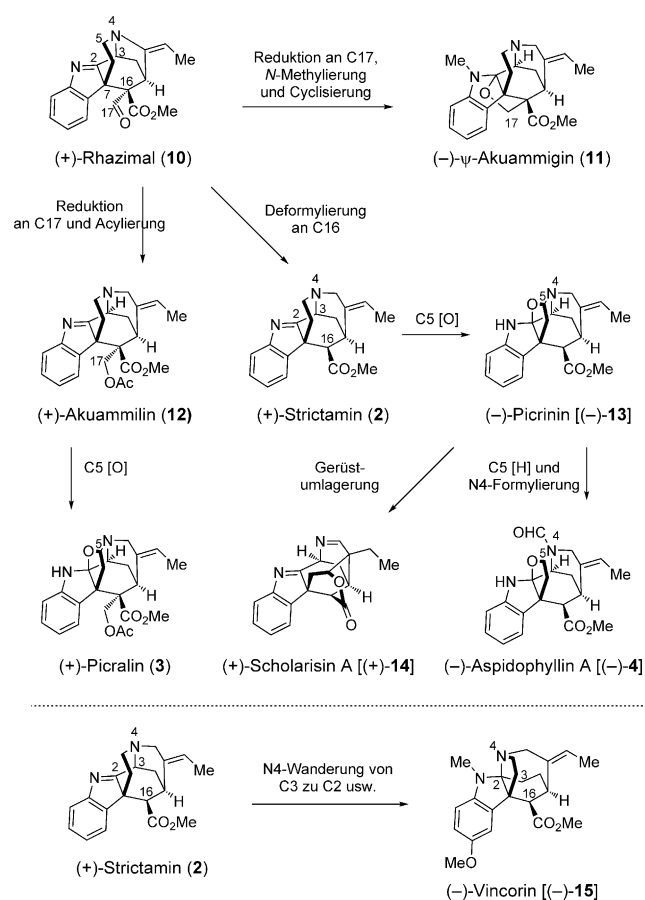
Jesus Moreno wurde in Los Angeles, Kalifornien, geboren. Er erwarb 2012 seinen BS an der University of California, San Diego, bei Prof. Thomas Hermann und forschte außerdem am Scripps Research Institute in La Jolla bei Prof. Ryan Shenvi. 2012 war er Praktikant bei Vertex Pharmaceuticals, danach begann er seine Promotion an der University of California, Los Angeles, wo er sich in der Gruppe von Prof. Neil Garg mit der Totalsynthese von Akuammilin-Alkaloiden befasst.



Neil Garg erwarb einen BS in Chemie an der New York University mit Arbeiten bei Prof. Marc Walters, außerdem studierte er im Rahmen des NSF-REU-Programms bei Prof. Wais Hosseini an der Université Louis Pasteur. 2005 promovierte er am California Institute of Technology unter der Leitung von Prof. Brian Stoltz. Danach war er zwei Jahre NIH-Postdoktorand bei Prof. Larry Overman an der University of California, Irvine, bevor er 2007 seine eigenständige Karriere an der University of California, Los Angeles, begann. Seine Forschungen gelten Syntheseverfahren für die Totalsynthese von komplexen bioaktiven Molekülen.

kaloidgerüste wie Strychnos-, Mavacurin- und Akuammilin-Alkaloide fungiert.^[11] Beispielsweise geht das Strychnos-Alkaloid Preakuammicin (**8**) aus einer intramolekularen Cyclisierung zwischen C2 und C16 hervor, während das Mavacurin-Alkaloid (+)-Pleioicarpamin (**9**) aus einer Cyclisierung zwischen N1 und C16 resultiert. Das Akuammilin-Gerüst leitet sich dagegen von einer intramolekularen oxidativen Kupplung zwischen C7 und C16 von **7** ab. Durch diese Kupplung wird das käfigartige Indolenin-Grüst von (+)-Rhazimal (**10**) aufgebaut.^[12]

Man nimmt an, dass der Polycycclus **10** die Vorstufe für alle anderen Vertreter der Akuammiline ist, die über Redoxumwandlungen, Acylierungen, Alkylierungen oder Gerüstumlagerungen entstehen (Schema 1). So wird beispielsweise



Schema 1. Vorgeschlagener Biosyntheseweg für Akuammiline und typische Akuammilin-Alkaloide.

vermutet, dass (–)-Pseudoakuammigin (**11**)^[13] aus einer Aldehydreduktion, einer N-Methylierung und der Bildung eines Tetrahydrofuran-Rings aus **10** hervorgeht. Alternativ entsteht (+)-Akuammilin (**12**),^[13] der Namensgeber der Klasse, durch Reduktion und Acylierung der C17-Carbonylgruppe. (+)-Strictamin (**2**) bildet sich durch Deformylierung an C16.^[5] Die Oxidation von **12** an C5 ergibt (+)-Picralin (**3**),^[7,13b] während die analoge Umwandlung von **2** zu (–)-Picrinin [(-)-**13**] führt.^[14] Es wird angenommen, dass sowohl (+)-Scholarisin A [(+)-**14**] als auch (–)-Aspidophyllin A [(-)-**4**] aus (–)-**13** hervorgehen. (–)-Aspidophyllin A [(-)-

4]^[9] könnte durch Reduktion an C5 und Formylierung an N4 gebildet werden, und man hat vorgeschlagen, dass (+)-**14** durch Redoxisomerisierung und Gerüstumlagerung entsteht.^[15] Weiter wurde vorgeschlagen, dass das Pyrrolidinoinindolin-Gerüst von (–)-Vincorin [(-)-**15**]^[16] aus einer N4-Wanderung von C3 zum C2 von **2** hervorgeht.^[5]

Die Forschung an den Akuammilinen hat sich historisch vor allem auf die Isolierung und auf pharmakologische Studien konzentriert,^[1a] weniger jedoch auf die Synthesechemie. Erst in den 1970er Jahren schufen Synthesestudien von Dolby und Mitarbeitern eine gewisse Aufmerksamkeit und lieferten beachtenswerte Erkenntnisse zu möglichen Synthesestrategien für die Akuammiline.^[17] Seitdem veröffentlichten viele Forschungsgruppen aussichtsreiche Strategien, so unter anderem die Gruppen von Sakai,^[18] Toupet,^[19] Bosch,^[20] Takemoto,^[21] Higuchi,^[22] Shi,^[23] und Zhu.^[24]

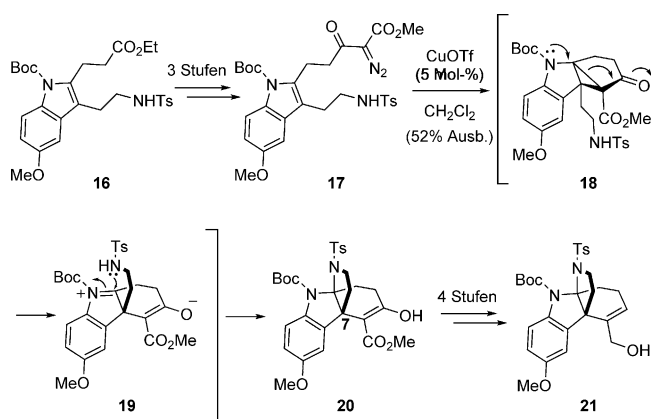
Obgleich sich viele der Akuammilin-Alkaloide bislang Syntheseversuchen widersetzen, ist es innerhalb der letzten fünf Jahre gelungen, die Totalsynthesen von vier Akuammilinen abzuschließen: (–)-Vincorin [(-)-**15**],^[25–27] (–)-Aspidophyllin A [(-)-**4**],^[28–30] (–)-Picrinin [(-)-**13**]^[31] und (+)-Scholarisin A [(+)-**14**].^[32,33] Die Synthesewege zu diesen Alkaloiden unterscheiden sich zum Teil beträchtlich, ein gemeinsamer Aspekt ist jedoch die Anwendung innovativer Kaskadenreaktionen. Dieser Kurzaufsatz wirft einen Blick auf diese Kaskadenprozesse, die den Aufbau mehrerer chemischer Bindungen in einem Arbeitsgang ermöglichen. Natürlich diskutieren wir auch andere wichtige Bindungsbildungen, insbesondere jene, die eine maßgebliche Rolle für den Abschluss der Totalsynthesen spielten.

2. Totalsynthesen von Vincorin

(–)-Vincorin [(-)-**15**; Schema 1] wurde erstmals 1962 von Šečovič und Mitarbeitern aus *Vinca minor* isoliert.^[16] Wie oben erwähnt, enthält dieses Alkaloid einen Pyrrolidinoinindolin-Kern, der aus einer Stickstoffwanderung innerhalb der Akuammilin-Architektur hervorgeht. Diese Wanderung führt zu einem pentacyclischen Gerüst, das einen siebengliedrigen Ring und vier benachbarte Stereozentren, von denen eines ein quartäres Zentrum ist, umfasst. In diesem Abschnitt werden die drei abgeschlossenen Totalsynthesen von **15** behandelt, die von den Gruppen von Qin,^[25] Ma^[26] und Mac-Millan^[27] beschrieben wurden.

2.1. Cyclopropanierung: Qin

Den ersten Durchbruch in der Totalsynthese der Akuammiline erzielten Qin und Mitarbeiter, die 2009 über die Totalsynthese von (±)-Vincorin [(±)-**15**] berichteten.^[25] Zwei entscheidende Herausforderungen waren dabei zu meistern: der Aufbau des Cyclohexyl-kondensierten Pyrrolidinoinindolin-Gerüsts und die Bildung des siebengliedrigen Rings. Das erste Problem wurde mithilfe einer eleganten Kaskadensequenz aus Cyclopropanierung und Fragmentierung gelöst, die sich in einer früheren Synthese des Strychnos-Alkaloids Minfiensin bereits bewährt hatte.^[34]

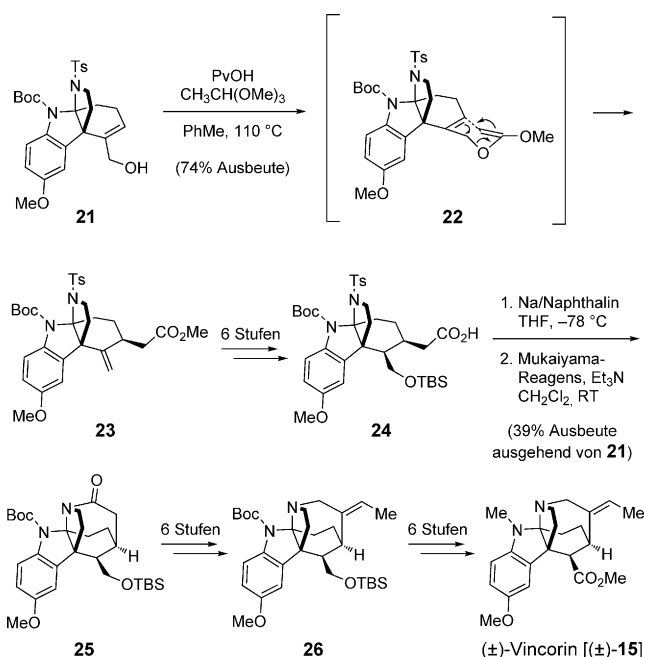


Scheme 2. Qins Cyclopropanierungskaskade in der Synthese von (±)-Vincorin [(±)-15]. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Ts = *p*-Toluolsulfonyl, Tf = Trifluormethansulfonyl.

Wie in Schema 2 dargestellt, wurde eine dreistufige Sequenz angewendet, um den Ester **16**, ein leicht zugängliches Intermediat,^[35] in den α -Diazoester **17**, das Substrat für die entscheidende Kaskadenreaktion, umzuwandeln. In Gegenwart von 5 Mol-% Kupfer(I)-triflat durchlief **17** die gewünschte Abfolge von Cyclopropanierung und Fragmentierung, und der Tetracyclus **20** wurde in 52 % Ausbeute erhalten. Wahrscheinlich beginnt die Umwandlung mit der Cyclopropanierung der Indol-Einheit. Die nachfolgende Fragmentierung des Cyclopropanes (Übergangsstruktur **18**) zur entsprechenden Indoleninium-Spezies läuft sehr schnell ab, und der anschließende Abfang durch das Tosyl-geschützte Amin (Übergangsstruktur **19**) liefert das tetracyclische Produkt. Bemerkenswert an dieser Kaskadenreaktion ist der einfache Aufbau einer C-N- und einer C-C-Bindung sowie die Einführung des entscheidenden quartären Stereozentrums an C7. Ausgehend von **20**, wurden vier Schritte ausgeführt, um den Allylalkohol **21** zu erhalten.

Eine abgekürzte Sequenz, die die Endphase von Qins Synthese von (±)-**15** illustriert, ist in Schema 3 gezeigt. Nach Behandlung mit Pivalinsäure und Trimethylorthoacetat wurde **21** durch eine Johnson-Claisen-Umlagerung (**22**) in den Ester **23** mit einer Ausbeute des gewünschten Diastereomers von 74 % umgewandelt.^[36] Der Ester **23** wurde in sechs Schritten in die Säure **24** überführt – eine wichtige Vorstufe hin zum Aufbau des siebengliedrigen Rings des Naturstoffs. Die Tosyl-Schutzgruppe am kondensierten Pyrrolidin wurde mit Na/Naphthalin entfernt und somit der Weg für die Bildung der Amidbindung mittels Mukaiyama-Reagens vorbereitet. Die 39 % Ausbeute, in denen das Amid **25** ausgehend von **21** erhalten wurde (neun Schritte), sind ein eindrucksvoller Wert. Die weitere Behandlung lieferte in sechs Schritten den Silylether **26** und beinhaltete die Einführung des exocyclischen Olefins. Am Ende wurde eine Sequenz von sechs Schritten verwendet, um **26** durch Entschützen und Redoxbehandlungen des Alkohols sowie Entschützen und *N*-Methylierung des Indol-Stickstoffatoms in (±)-**15** zu überführen.

Qins Synthese von (±)-**15** war ausgehend von der bekannten Zwischenstufe **16** in 31 Schritten abgeschlossen, mit



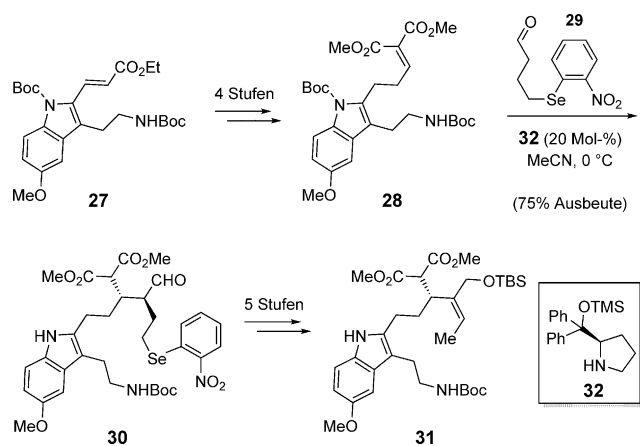
Scheme 3. Qins Aufbau des siebengliedrigen Rings und Totalsynthese von (±)-**15**. Pv = Pivaloyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, THF = Tetrahydrofuran.

einer Gesamtausbeute von ca. 1 %. Dies war die erste beschriebene Totalsynthese eines Akumamilin-Alkaloids und damit ein wichtiger Meilenstein auf dem Gebiet. Qins Verfahren stützte sich auf den intermediären Tetracyclus **20**, der mittels einer kupferkatalysierten Kaskade aus Cyclopropanierung und Fragmentierung synthetisiert wurde. Mit dieser Sequenz wurde ein wichtiges quartäres Zentrum als wichtiger Bestandteil des kondensierten Pyrrolidinoindolin-Gerüsts gebildet. Die Syntheseveruche dienten auch dazu, die vielen mit dem Aufbau der Kernstruktur verbundenen Herausforderungen herauszuarbeiten, wie z. B. die Bildung des siebengliedrigen Rings, und lieferten damit ein wichtiges Fundament für zukünftige Synthesen von **15** und anderen Akumamilin-Alkaloiden.

2.2. Oxidative Kupplung: Ma

2012 veröffentlichten Ma und Mitarbeiter die erste enantioselektive Synthese von (–)-Vincorin [(–)-**15**].^[26] Ähnlich wie bei dem Verfahren von Qin wurde auch hier das Pyrrolidinoindolin-Gerüst früh in der Synthese aufgebaut. Mas Verfahren nutzt eine bioinspirierte intramolekulare oxidative Kupplung zur Einführung aller erforderlichen Kohlenstoffatome des Naturstoffs vor dem Aufbau des siebengliedrigen Rings. Anzumerken ist, dass Ma und Mitarbeiter zuvor ein ähnliches Verfahren der oxidativen Kupplung für ihre enantioselektive Synthese von Communesin F entwickelt hatten.^[37]

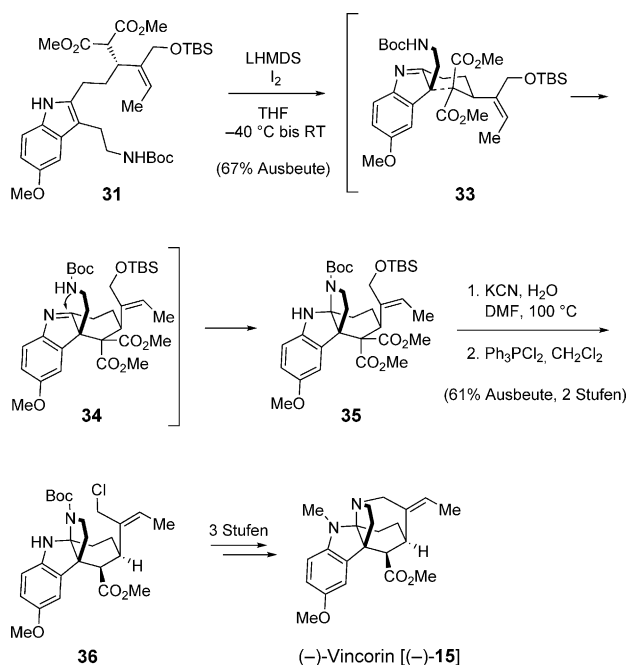
Die Synthese des Diesters **31** als der entscheidenden Vorstufe für die oxidative Cyclisierung ist in Schema 4 zusammengefasst. Der α,β -ungesättigte Ester **27**, eine ausgehend von Tryptophan leicht zugängliche Zwischenstufe,



Schema 4. Mas organokatalytische asymmetrische Synthese des Substrats **31** für die oxidative Kupplung. TMS=Trimethylsilyl.

wurde in vier Schritten in das Malonat **28** überführt. Zur Einführung der Ethyliden-Einheit wurde eine organokatalytische enantioselektive Michael-Addition von **29** mit einem Prolin-abgeleiteten Katalysator durchgeführt.^[38] Obwohl sowohl **29** als auch **28** komplexer als die in der Literatur beschriebenen Substrate waren, lief die gewünschte Kupplung glatt ab und lieferte das Selenid **30** in 75% Ausbeute als Diastereomergemisch (5:1). Das Selenid **30** wurde danach in fünf Schritten in das Substrat **31** für die intramolekulare oxidative Kupplung umgewandelt.

Nachdem eine effiziente Synthese von **31** entwickelt war, richtete sich die Aufmerksamkeit auf die Bildung des kondensierten Pyrrolidinoindolin-Kerns des Naturstoffs. Wie in Schema 5 veranschaulicht, ging **31** in Gegenwart von zwei



Schema 5. Mas oxidative Kupplungskaskade und Bildung des sieben-gliedrigen Rings. DMF=N,N-Dimethylformamid, LHMDS=Lithium-hexamethyldisilazid.

Äquivalenten Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS) und Iod eine oxidative Cyclisierung zum Indolin **35** ein. Diese entscheidende Kaskadensequenz läuft vermutlich über die Bildung einer tricyclischen Indolenin-Zwischenstufe ab, mit anschließendem Abfang durch das Boc-geschützte Amin (**34**). Der stereochemische Ausgang dieser Umwandlung kann auf die in Schema 5 dargestellte sesselförmige Übergangsstruktur **33** zurückgeführt werden. Bei dieser Ausrichtung werden abstoßende Wechselwirkungen des axialen Esters mit der Indol-Einheit vermieden, womit das gewünschte stereochemische Ergebnis erzielt wird. Es sollte angemerkt werden, dass Anfangsversuche bei -78°C nur geringe Mengen der gewünschten Verbindung **35** ergaben. Wenn die Reaktion jedoch bei -40°C gestartet und dann auf Raumtemperatur erwärmt wurde, verbesserte sich die Ausbeute auf imposante 67%. Begann man die Reaktion bei einer höheren Temperatur, verbesserte sich die Ausbeute nicht. Es sollte außerdem erwähnt werden, dass die Verwendung anderer Oxidationsmittel wie Eisen(III)-Salze, Kupfer(II)-Salze oder N-Iodsuccinimid anstelle von Iod^[39] negative Auswirkungen auf die Reaktion hatte. Insgesamt ermöglicht diese bioinspierte Kaskade den Aufbau des entscheidenden quartären Zentrums an C7 und dreier von vier stereogenen Zentren des Naturstoffs. Die oxidative Kupplung ist hoch diastereoselektiv, was bedeutet, dass die Stereoselektivität der organokatalytischen Michael-Addition in das enantiomerenangereicherte Pyrrolidinoindolin-Produkt übertragen wurde.

Um die Totalsynthese abzuschließen, lieferten die Krapcho-Decarboxylierung^[40] von **35** und anschließende Behandlung mit Triphenylphosphindichlorid^[41] das Alkylchlorid **36** in 61% Ausbeute über zwei Schritte. Diese Zwischenstufe wurde schließlich in einer Sequenz aus Entschützung, Cyclisierung zur Bildung des sieben-gliedrigen Rings und Methylierung rasch in **(-)-15** überführt.

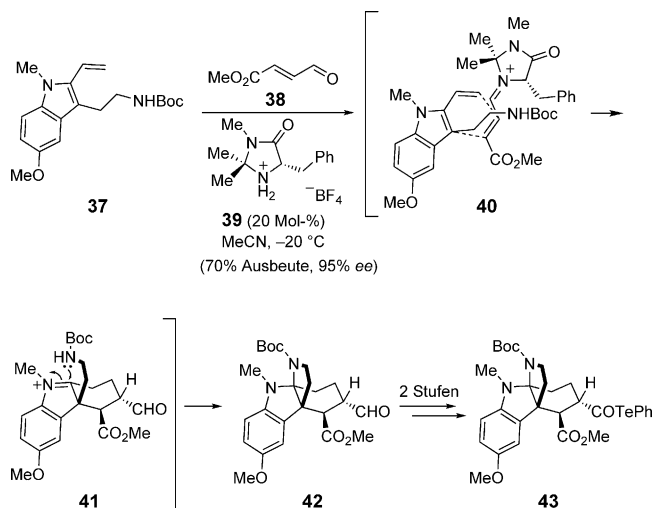
Mas Totalsynthese von **(-)-15** stellt den ersten asymmetrischen Syntheseweg zu diesem komplexen Naturstoff dar. Ein entscheidendes Merkmal der Synthese ist die Anwendung einer oxidativen Cyclisierung, um das quartäre Zentrum von **(-)-15** und zwei seiner komplizierten Ringe aufzubauen. Von Bedeutung ist, dass mit dieser Kaskade auch das Kohlenstoffgerüst der Verbindung gebildet wird, was Umwandlungen in der Spätphase sehr erleichterte. Die Synthese war ausgehend von handelsüblichen Ausgangsstoffen in 18 Schritten mit einer beachtlichen Gesamtausbeute von 5% abgeschlossen.

2.3. Organokatalyse: MacMillan

Erst kürzlich beschrieben MacMillan und Mitarbeiter eine kurze enantioselektive Totalsynthese von **(-)-Vincorin** [**(-)-15**].^[27] Ähnlich wie bei der von Qin und Ma verfolgten Strategie wurde abermals vor der Bildung des sieben-gliedrigen Rings zunächst das Pyrrolidinoindolin-Gerüst des Naturstoffs aufgebaut. Mit Blick auf die Erschaffung eines universellen Verfahrens zur Synthese **(-)-15** und verwandten Naturstoffen entwickelten MacMillan und Mitarbeiter jedoch gezielt eine Kaskadensequenz aus einer enantioselektiven organokatalytischen Diels-Alder-Reaktion und einer Imini-

umionen-Cyclisierung,^[42] um den kondensierten tetracyclischen Pyrrolidinoindolin-Kern aufzubauen, der wiederum die effektive Einführung des siebengliedrigen Ringes ermöglichte.

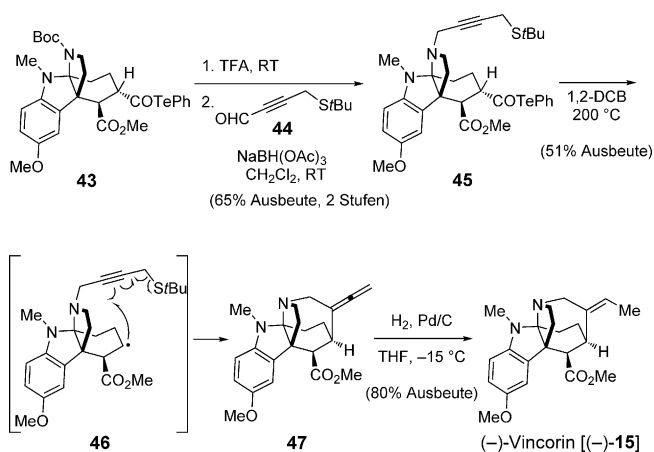
Einzelheiten der entscheidenden Kaskadenreaktion sind in Schema 6 gezeigt. Das Vinyltryptamin **37**, eine ausgehend



Schema 6. MacMillans Kaskade aus organokatalytischer asymmetrischer Diels-Alder-Reaktion und Abfangen des Iminiumions.

von 5-Methoxy-*N'*-Boc-tryptamin leicht zugängliche Zwischenstufe, wurde bei -20°C mit dem Enal **38** vereinigt und mit dem Katalysator **39** behandelt, wodurch der Tetracyclus **42** in 70% Ausbeute und mit 95% *ee* erhalten wurde. Es wird postuliert, dass sich die Iminium-Spezies dem Vinyltryptamin, wie in der Übergangsstruktur **40** dargestellt, in *endo*-Stellung nähert, wobei die faciale Selektivität durch die sterische Umgebung des Katalysators gesteuert wird. Nach Abspaltung des Katalysators der Tandemreaktion und Säure-vermittelter Protonierung wird ein Indoleniniumion gebildet. Das Abfangen dieses Ions durch das angebundene Carbamat (**41**) liefert das tetracyclische Produkt **42**. Es sollte betont werden, dass diese bemerkenswerte Kaskadenreaktion die relative und absolute Konfiguration von vier Stereozentren einrichtet, von denen sich drei in der Struktur des Naturstoffs befinden. Von dort aus wurde **42** im Vorfeld des Aufbaus des siebengliedrigen Rings in zwei Schritten in das Tellurid **43** umgewandelt.

Die Überführung von **43** in den Naturstoff ist in Schema 7 dargestellt. Die Entfernung der *N*-Boc-Gruppe wurde mit Trifluoressigsäure (TFA) bewirkt, und das resultierende Pyrrolidin-Stickstoffatom wurde unter Bedingungen der reduktiven Aminierung mit dem Aldehyd **44** alkyliert, wobei **45** in 65% Ausbeute über zwei Schritte erhalten wurde. Nach Erhitzen dieses Substrats auf 200°C über 10 h erfolgte die gewünschte 7-*exo*-dig-Cyclisierung (**46**), die das Produkt **47** mit dem exocyclischen Allen lieferte.^[43] Die Autoren postulieren, dass die homolytische Spaltung der C-Te-Bindung zur Verdrängung von Kohlenmonoxid und zur Bildung eines sekundären Radikals führt. Dieses Radikal wird danach im



Schema 7. MacMillans radikalische 7-*exo*-dig-Cyclisierung und Totalsynthese von (–)-Vincorin [(–)-**15**]. DCB = Dichlorbenzol, TFA = Trifluoressigsäure.

Gleichgewicht gehalten, um die gewünschte Cyclisierung mit dem anhängenden π -Akzeptor unter Bildung des finalen Ringsystems des Naturstoffs einzugehen. Die Autoren merkten an, dass die entsprechende Umwandlung mit anderen Radikalvorstufen, wie Thiohydroxamsäuren und Acylseleniden, unter verschiedenen Bedingungen der radikalischen Initiierung weniger wirksam war. Nichtsdestotrotz stellt die erfolgreiche Umwandlung von **43** in **45** das erste Beispiel für ein als Alkylradikalvorstufe genutztes Acyltellurid dar und liefert eine kühne und kreative Lösung zur Bildung des anspruchsvollen siebengliedrigen Rings. Mit der vorliegenden Verbindung **47** führte die selektive Hydrierung des Allen-Terminus zu (–)-**15** in 80% Ausbeute.

MacMillans Synthese von (–)-**15**, die ausgehend von handelsüblichen Ausgangsstoffen nur neun Schritte umfasst, ist der kürzeste Weg zu (–)-**15**, der bisher veröffentlicht wurde. Die Synthese liefert außerdem die höchste Gesamtausbeute von beeindruckenden 9%. Die Kürze der Synthese kann auf die angewendete elegante Kaskadenreaktion zurückgeführt werden: die enantioselektive organokatalytische Diels-Alder-/Imininiumion-Cyclisierung, mit der fast das vollständige Gerüst des Naturstoffs mit Kontrolle der relativen und absoluten Stereochemie gebildet wird. Diese Reaktion ist ein Beleg für das Vermögen der asymmetrischen Organokatalyse, hohe molekulare Komplexitäten aus achiralen Ausgangsstoffen in einem einzigen Syntheseschritt zu erzeugen.

3. Totalsynthesen von Aspidophyllin A und Picrinin

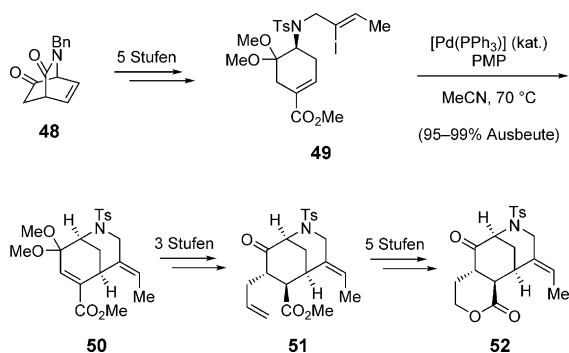
Die Akuammilin-Alkaloide (–)-Aspidophyllin A [(–)-**4**] und [(–)-**13**] wurden 2007^[9] bzw. 1965^[14] isoliert (Schema 1). Es wurde gefunden, dass (–)-Aspidophyllin A [(–)-**4**] die Wirkstoffresistenz in Krebszellen aufhebt und (–)-Picrinin [(–)-**13**] eine leicht schmerzstillende Wirkung besitzt.^[44] Jeder dieser Naturstoffe enthält jeweils ein in ein polycyclisches Gerüst eingebundenes Furoindolin-Strukturmotiv. Außerdem enthalten beide Verbindungen mehrere stereogene

Zentren, einschließlich des quartären Zentrums an C7, was sie zu einschüchternden Syntheszielen macht. Dieser Abschnitt beinhaltet eine Zusammenfassung der Totalsynthesen von (–)-**4**, die von den Gruppen von Garg,^[28] Zhu^[29] und Ma^[30] veröffentlicht wurden, sowie der Totalsynthese von (–)-**13**.^[31]

3.1. Abgebrochene Fischer-Indolisierung: Garg

2011 veröffentlichten Garg und Mitarbeiter die erste Synthese von (±)-Aspidophyllin A [(±)-**4**].^[28] Im Mittelpunkt ihrer Strategie zur Bildung des pentacyclischen Grundgerüsts des Naturstoffs stand der Aufbau der kondensierten Indolin-Einheit über eine als Kaskadenreaktion ablaufende, „abgebrochene“ Fischer-Indolisierung.^[45] Von Bedeutung ist, dass die Autoren diesen schwierigen Ansatz in einem späten Stadium der Totalsynthese realisieren konnten.

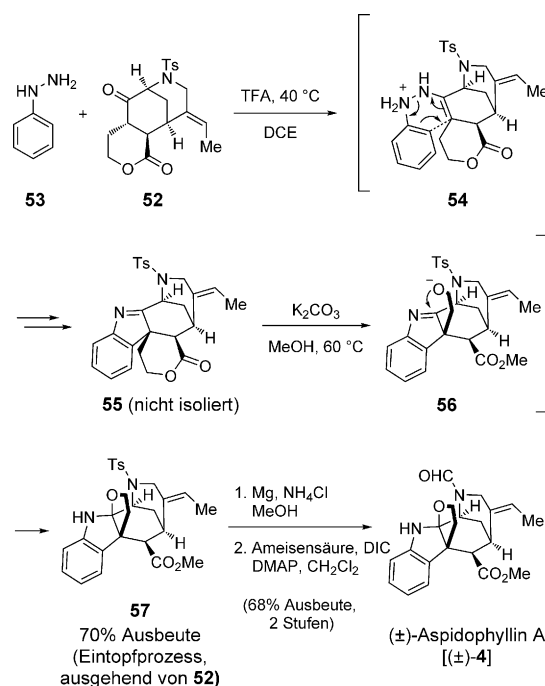
Die Synthese des Substrats für die oben erwähnte Kaskadenreaktion ist in Schema 8 gezeigt. Das [2.2.2]-bicyclische



Schema 8. Gargs Synthese des tricyclischen Lactons **52**. PMP = 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin.

Lactam **48** wurde in fünf Schritten in das Vinylidiod **49** überführt, das nach Behandlung mit Palladium(0) und Pentamethylpiperidin eine glatte regioselektive Heck-Cyclisierung einging,^[46] wodurch der [3.3.1]-Azabicyclus aufgebaut und **50** in hervorragender Ausbeute erhalten wurde. Als nächstes wurde **50** in drei Schritten in den Hydroxyester **51** umgewandelt, der danach in fünf Schritten in das tricyclische Lacton **52** überführt wurde.

Wie erwähnt, wurde **52** als geeignetes Substrat für die Reaktionskaskade mit abgebrochener Fischer-Indolisierung identifiziert, deren Einzelheiten in Schema 9 dargestellt sind. Das tricyclische Lacton **52** wurde mit Phenylhydrazin (**53**) und Trifluoressigsäure in 1,2-Dichlorethan bei 40 °C behandelt. Das gebildete En-Hydrazin durchlief eine ladungsbeschleunigte [3,3]-sigmatrope Umlagerung (**54**) und nachfolgende Verdrängung von Ammoniak, dabei wurde das Indolenin **55** erhalten. Diese Zwischenstufe wurde nicht isoliert, sondern einer basevermittelten Methanololyse unter Bildung einer Alkoxid-Zwischenstufe unterzogen. Die In-situ-Cyclisierung (**56**) ergab die Verbindung **57**, die das pentacyclische Gerüst von (±)-**4** enthält, in 70 % Ausbeute. Bemerkenswerterweise werden durch diese Kaskadenreaktion zwei neue



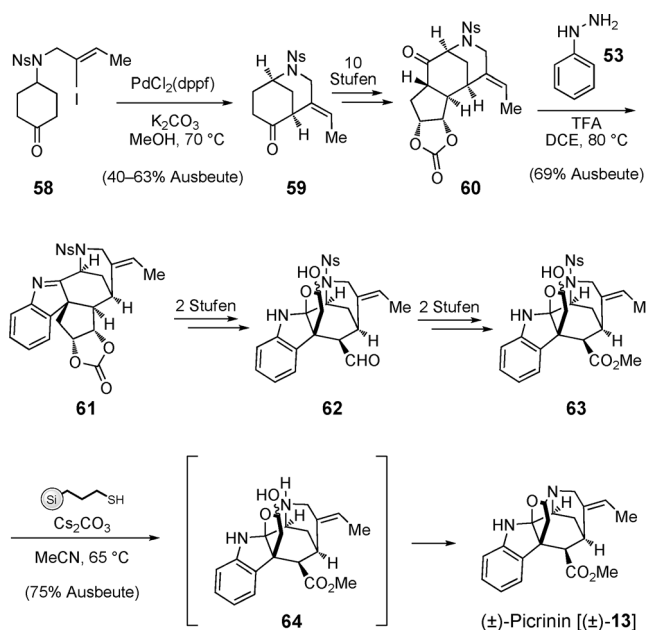
Schema 9. Gargs abgebrochene Fischer-Indolisierung und Endphase der Totalsynthese von (±)-Aspidophyllin A [(±)-**4**]. DCE = 1,2-Dichlorethan, DIC = Diisopropylcarbodiimid, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen, eine neue C-C-Bindung und ein quartäres Zentrum gebildet, sie verläuft außerdem mit vollständiger Diastereoselektivität. Nach dem Aufbau des Pentacyclus **57** führten die Abspaltung der Tosyl-Schutzgruppe und N-Formylierung zu (±)-**4**.

Gargs Synthese von (±)-**4** stellte die zweite Totalsynthese eines Akumilin-Alkaloids dar, nach Qins Synthese von (±)-**15**. Die Synthese läuft mit 7.5 % Gesamtausbeute ab und erfordert 20 Schritte ausgehend von handelsüblichen Ausgangsstoffen. Das Markenzeichen der Synthese ist insbesondere die Anwendung der abgebrochenen Kaskade der Fischer-Indolisierung in einem späten Stadium zum Aufbau der komplexen pentacyclischen Struktur und zur Einführung von zwei stereogenen Zentren. Der Syntheseweg veranschaulicht, wie effektiv Kaskadenreaktionen zur schnellen Erzeugung hoher molekularer Komplexitäten sein können, und er stellt die Vorzüge der vielfach eingesetzten Fischer-Indolisierung heraus.

3.2. Picrinin-Synthese nach Garg

In einer ähnlichen Studie gelang Garg und Mitarbeitern vor kurzem die erste Totalsynthese von (±)-Picrinin [(±)-**13**].^[31] Eine besondere Herausforderung bildet die Bis(N,O-Acetal)-Verknüpfung in **13**. In Anlehnung an die abgebrochene Fischer-Indolisierung bei der Synthese von (±)-Aspidophyllin A wurde ein ähnliches Substrat als Vorstufe für den Aufbau des Indolin-Gerüsts von Picrinin entworfen. Zusätzlich wurde eine Sequenz von Entschützung und Cyclisierung in einem späten Stadium realisiert, um die Käfigstruktur des Naturstoffs aufzubauen.



Schema 10. Garg's Synthese von (±)-Picrinin [(±)-13]. dpfp = 1,1'-(Di-phenylphosphino)ferrocen, Ns = 2-Nitrobenzolsulfonyl.

In Schema 10 ist die Totalsynthese von (±)-13 zusammengefasst. Die Synthese beginnt mit dem Sulfonamid **58**, das in einem Schritt aus bekannten Vorstufen zugänglich war. Zunächst wurde eine kurze Synthese des [3.3.1]-Azabicyclus durch Behandlung von **58** mit katalytischem $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ in Gegenwart von K_2CO_3 und MeOH durchgeführt, wodurch das bicyclische Keton **59** in 40–63 % Ausbeute aufgebaut wurde.^[47] Im Anschluss an diese wichtige palladiumkatalysierte Cyclisierung wurde **59** in zehn Schritten in das tetracyclische Carbonat **60** überführt, das als Substrat für die entscheidende Fischer-Indolisierung vorgesehen war. Die Behandlung von **60** mit **53** und Trifluoressigsäure in 1,2-Dichlorethan bei 80 °C förderte die Fischer-Indolisierung,^[48] die so zum Indolenin **61** in 69 % Ausbeute führte. Von Bedeutung ist, dass die Reaktion mit vollständiger Diastereoselektivität abläuft und das quartäre Zentrum des Naturstoffs einführt. In den folgenden zwei Schritten lieferten Carbonsäurepaltung und oxidative Spaltung der C-C-Bindung das kondensierte Lactolindolin **62** in 81 % Ausbeute über zwei Schritte. Die chemoselektive Oxidation des Aldehyds in zwei weiteren Schritten führte zum Ester **63**, der ein geeignetes Substrat für den Aufbau der Bis(N,O-Acetal)-Verknüpfung ist. Die Behandlung von **63** mit einem Thiolharz auf einem festen Träger^[49] und einer Base führten zur Abspaltung der Nosyl-Schutzgruppe, wodurch vermutlich die instabile Zwischenstufe **64** gebildet wurde. Die In-situ-Cyclisierung an das nahe Lactol ergab (±)-13.

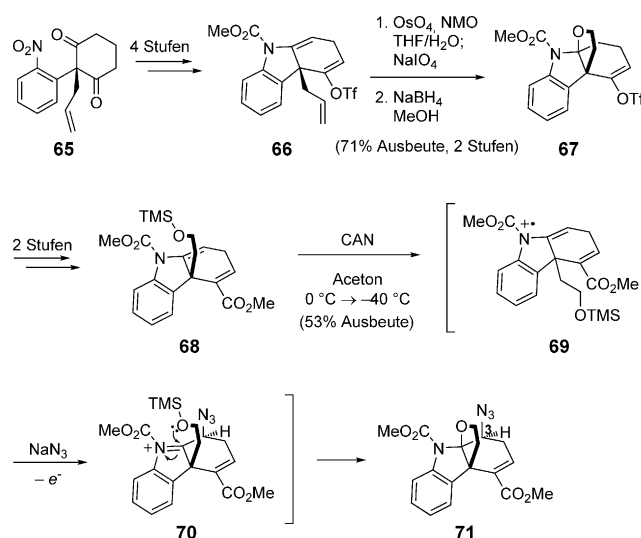
Garg's Totalsynthese in 18 Schritten ist bislang der einzige beschriebene Syntheseweg zu (±)-13. Der schnelle Aufbau des [3.3.1]-Azabicyclus über eine palladiumkatalysierte Vinylierung unterschied sich erheblich von der zuvor durchgeführten Synthese von (±)-4. Mit einer ähnlichen Fischer-Indolisierung im späten Stadium wurde das Kohlenstoffgerüst des Naturstoffs aufgebaut, einschließlich des entscheidenden

quartären Stereozentrums, während eine Kaskade aus N-sylabspaltung und Cyclisierung den Zugang zum heptacyclischen Gerüst des Naturstoffs ermöglichte.

3.3. Oxidative Azidoalkoxylierung: Zhu

2014 veröffentlichten Zhu und Mitarbeiter die zweite Synthese von (±)-Aspidophyllin [(±)-4].^[29] Zhus Synthese stützte sich auf eine oxidative Azidoalkoxylierung,^[50] um das N2-Zentrum des Alkaloidgerüsts unter gleichzeitiger Bildung der Furoindolin-Einheit einzubauen.^[51] Dies ist ein wichtiger zu Garg's Strategie, die den [3.3.1]-Azabicyclus am Anfang der Synthese einführt, während die Einführung des Furoindolins auf einer späteren Stufe erfolgte.

Wie in Schema 11 dargestellt, begann Zhus Synthese mit dem leicht erhältlichen Cyclohexandion **65**,^[52] das über eine

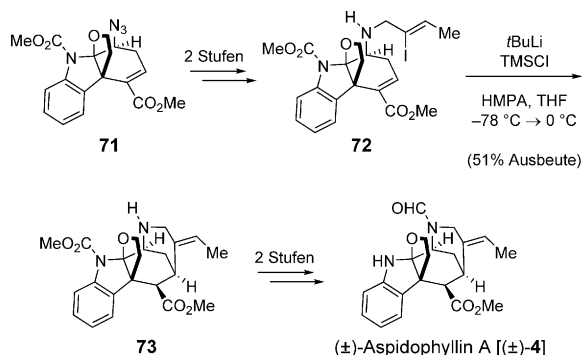


Schema 11. Zhush Kaskade der oxidativen Azidoalkoxylierung in der Synthese von (±)-4. CAN = Cerammoniumnitrat, NMO = N-Methylmorpholin-N-oxid, TMS = Trimethylsilyl.

Sequenz von Triflatierung,^[53] Reduktion^[54] und Carbamoylierung in den Tricyclus **66** überführt wurde. Als nächstes lieferten die chemoselektive Oxidation des terminalen Olefins mit Osmiumtetroxid und Natriumperiodat^[55] und die anschließende Reduktion mit Natriumborhydrid das Furoindolin **67** in 71 % Ausbeute über zwei Schritte. Diese Zwischenstufe wurde danach in den Silylether **68** überführt, das Substrat für die entscheidende oxidative Cyclisierungskaskade. Schließlich lieferte die Behandlung von **68** mit Cerammoniumnitrat und Natriumazid in Aceton das Azidofuroindolin **71** in 53 % Ausbeute. Bezüglich des Mechanismus wird angenommen, dass Cerammoniumnitrat als mildes Oxidationsmittel wirkt, um zunächst den Eielektronentransfer zu vermitteln und das Radikalkation **69** zu bilden. Anschließend wird dieses Radikalkation vom Azid abgefangen, mit dem folgenden Verlust eines weiteren Elektrons, wodurch eine Indoleninium-Spezies gebildet wird, die eine In-situ-Cyclisierung eingeht (**70**). Durch diese Umpolungs-

kaskade wird der tetracyclische Furoindolin-Kern des Naturstoffs effizient aufgebaut, außerdem werden drei benachbarte Stereozentren und der wichtige Stickstoffsubstituent an C3 des Naturstoffs eingeführt.

Die restliche Synthese von Zhu ist in Schema 12 dargestellt. In einer zweistufigen Sequenz von Azidreduktion und



Scheme 12. Abschluss der Totalsynthese von (±)-4 nach Zhu. HMPA = Hexamethylphosphoramid.

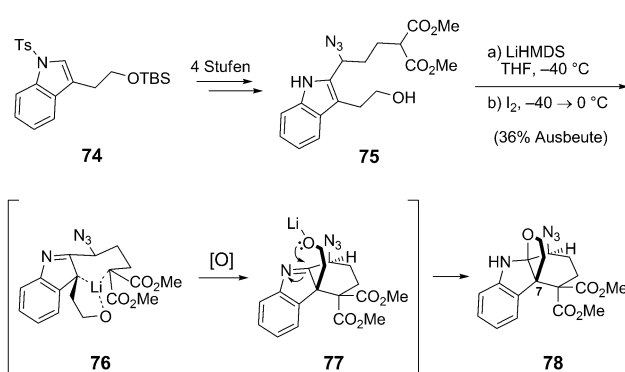
Alkylierung^[56] wurde das Furoindolin **71** in das Iodid **72** überführt, das als Substrat für die schwierige intramolekulare Michael-Addition zu einem Enoat eingesetzt wurde. Nach umfassender Optimierung fanden die Autoren, dass die Behandlung von **72** mit *t*BuLi und TMSCl in HMPA und THF bei niedriger Temperatur das Addukt **73** in 51 % Ausbeute lieferte, wodurch das pentacyclische Gerüst des Naturstoffs aufgebaut wurde.^[57] Anschließende Formylierung und Spaltung des Methylcarbamats führten zu (±)-4.

Zhus beeindruckende Totalsynthese von (±)-4 ist ausgehend von dem bekannten Cyclohexandion **65** in nur 14 Schritten abgeschlossen. Die in der Synthese genutzte Kaskadenreaktion der oxidativen Azidoalkoxylierung stellt einen eleganten Weg zum Aufbau des dicht substituierten Cyclohexanrings des Naturstoffs dar. Darüber hinaus demonstriert Zhus schnelles Verfahren das Vermögen der Umpolungsreaktivität als Funktionalisierungsstrategie in der Synthese komplexer Moleküle.

3.4. Oxidative Kupplung: Ma

Erst kürzlich beschrieben auch Ma und Mitarbeiter eine Totalsynthese von (±)-Aspidophyllin A [(±)-4].^[30] Ähnlich wie bei ihrer Synthese von (–)-Vincorin [(–)-15] versuchten die Autoren, eine intramolekulare oxidative Kupplung zu nutzen,^[37] um das tetracyclische Furoindolin-Kerngerüst des Naturstoffs aufzubauen. Außerdem war der Plan, den Piperidinring über eine späte Cyclisierungsstrategie aufzubauen, analog zur Strategie von Zhu.

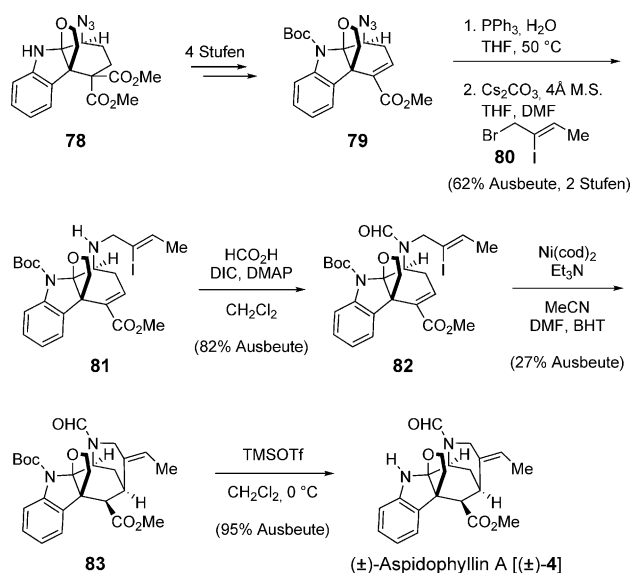
Die Synthese begann mit der Überführung des Indols **74** in das Azid **75**, das als Substrat für die entscheidende Kaskadenreaktion der intermolekularen oxidativen Kupplung diente (Schema 13). Obwohl das Substrat für diese Kupplung weniger komplex war als das Kupplungssubstrat in der vorigen Synthese von (–)-15, erwies sich die Umwandlung als



Scheme 13. Ma's oxidative Kupplungskaskade in der Synthese von (±)-4.

ziemlich schwierig.^[58] Optimierungsstudien ergaben, dass die Behandlung von **75** mit LHMDS in THF bei –40 °C die Bildung des vermuteten Lithiumkomplexes **76** ermöglichte. Abbruch der Reaktion mit Iod und Erwärmen auf 0 °C führten zur oxidativen Bildung der C-C-Bindung, was eine Indolenin-Zwischenstufe lieferte. Diese wiederum wurde mit Imin in situ abgefangen (**77**), wodurch das Furoindolin **78** in 36 % Ausbeute erhalten wurde. Die Autoren merkten an, dass die Zugabe von Additiven wie HMPA überwiegend eine oxidative Kupplung des Diesters an das Indol-Stickstoffatom zur Folge hatte, vermutlich weil die Bildung von **76** durch HMPA abgebrochen wird. Obwohl die oxidative Kupplung nicht so hocheffizient wie die analoge Reaktion in Ma's Synthese von (–)-15 ist, ist doch eindrucksvoll, dass sie das Furoindolin-Gerüst des Naturstoffs mit drei benachbarten Stereozentren, einschließlich des quartären Zentrums an C7 liefert.

Die Endphase der Synthese ist in Schema 14 dargestellt. Das Furoindolin **78** wurde über eine Sequenz aus Schützung, Decarboxylierung und Oxidation in das tetracyclische Enoat



Scheme 14. Abschluss der Totalsynthese von (±)-4 nach Ma. BHT = 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol, cod = 1,5-Cyclooctadien, MS = Molekularsieb.

79 umgewandelt. Ähnlich wie bei dem von Zhu vollzogenen Verfahren wurde das Vinylidid **81** in zwei Schritten mittels Staudinger-Reduktion und Alkylierung mit dem Bromid **80** aus **79** synthetisiert. Als nächstes lieferte die Formylierung des sekundären Stickstoffatoms mit Ameisensäure und *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid das Formamid **82**. Nach diesem Acylierungsvorgang wurde die Cyclisierung des Iodids mit dem anhängenden Enoat durch $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ in Gegenwart von Triethylamin und BHT vermittelt, wodurch der Pentacyclus **83** in 27 % Ausbeute erhalten wurde.^[59] Im Anschluss an diese schwierige Cyclisierung wurde die Abspaltung der Boc-Gruppe mit nahezu quantitativer Ausbeute unter Bildung von (\pm) -**4** vollzogen.

Mas Totalsynthese von (\pm) -**4** erfordert nur 15 Schritte. Entscheidend für die Kürze der Synthese ist die Anwendung einer innovativen intramolekularen oxidativen Kupplungskaskade zum schnellen Aufbau des Furoindolin-Kern des Naturstoffs. Diese besondere Strategie, einhergehend mit dem kurzen Aufbau des Piperidinrings, liefert nützliche Hilfsmittel für die Synthese, die sich beim Aufbau anderer komplexer Moleküle als wertvoll erweisen sollten.

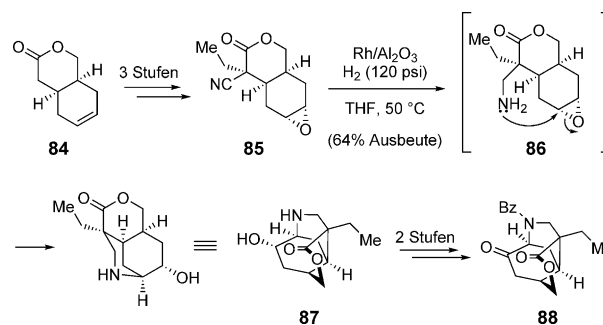
4. Totalsynthesen von (+)-Scholarisin A

Der Naturstoff (+)-Scholarisin A [(+)-**14**] ist eines der zuletzt entdeckten Akuammiline. Seine Isolierung aus der Baumart *Alstonia scholaris* wurde 2008 von Luo und Mitarbeitern veröffentlicht.^[15] (+)-Scholarisin A [(+)-**14**] enthält ein umgelagertes Akuammilin-Gerüst mit sechs kondensierten Ringen und sechs stereogenen Zentren, einschließlich zweier quartärer Zentren. Überdies stellt seine ungewöhnliche [2.2.2]-bicyclische Lacton-Einheit eine besondere Herausforderung an die Synthese dar. Die beherzten Bemühungen der Gruppen von Smith^[32] und Snyder^[33] führten kürzlich zu zwei abgeschlossenen Totalsynthesen von (+)-**14**, die sich beide das Leistungsvermögen von Kaskadenreaktionen zu Nutze machten.

4.1. Reduktive Cyclisierung: Smith

2012 veröffentlichten Smith und Mitarbeiter die erste Totalsynthese von (+)-Scholarisin A [(+)-**14**].^[32] Der Syntheseweg stützte sich auf die Anwendung einer reduktiven Cyclisierungskaskade zur Einführung von drei Ringen des Naturstoffs. Außerdem nutzten die Autoren eine Fischer-Indolisierung in einer späten Phase, um den Indol-Kern auf dem Weg zum Aufbau des [2.2.2]-bicyclischen Lactons des Naturstoffs einzubringen.

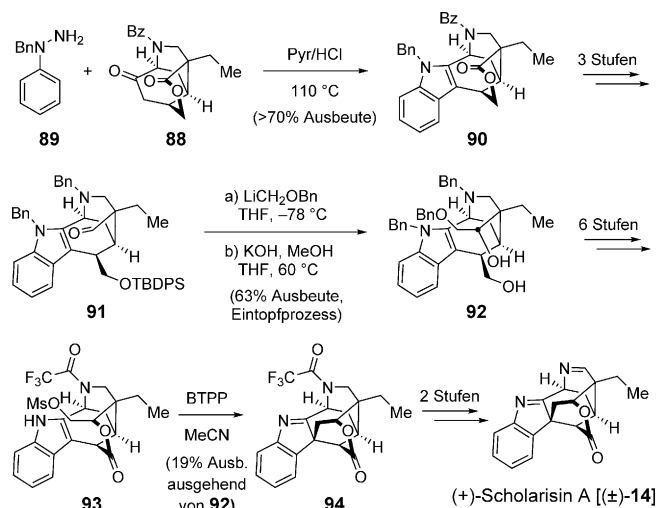
Die Synthese des Ketons **88** ist in Schema 15 dargestellt. Das Lacton **84**, eine bekannte Verbindung, die aus handelsüblichem *cis*-4-Cyclohexen-1,2-dicarbonsäureanhydrid synthetisiert wird,^[60] wurde in drei Schritten in das Nitril **85** überführt. Nach Behandlung von **85** mit H_2 und Rhodium auf Aluminiumoxid fand die gewünschte reduktive Cyclisierungskaskade statt, und das tricyclische Amin **87** wurde in 64 % Ausbeute erhalten. Die Kaskadensequenz verläuft vermutlich über die Reduktion des Nitrils^[61] und anschließende



Schema 15. Smiths reduktive Cyclisierungskaskade. Bz = Benzoyl.

intramolekulare Epoxidöffnung des gebildetenamins.^[62] Erwähnenswert ist, dass diese Cyclisierung die erste ihrer Art ist und auf effektive Weise die in der Struktur des Naturstoffs enthaltene [3.3.1]-bicyclische Einheit aufbaut. Darüber hinaus lieferte die Öffnung des Epoxids auf elegante Weise einen sekundären Alkohol als funktionelle Gruppe, der zur späteren Einführung des Indol-Kerns genutzt werden konnte. Zwei weitere Schritte, die Schützung des Amins und Oxidation des Alkohols, überführten das Amin **87** in das Keton **88**.

Der übrige Syntheseweg ist in Schema 16 gezeigt. Die Behandlung von **88** mit Benzyl-geschütztem Phenylhydrazin



Schema 16. Smiths Fischer-Indolisierung und Abschluss der Synthese. BTPP = *tert*-Butyliminotri(pyrrolidino)phosphoran, Ms = Methansulfonyl, Pyr = Pyridin, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

(**89**) und HCl in Pyridin^[63] förderte die entscheidende Fischer-Indolisierung, und das Indol **90** wurde in 70 % Ausbeute erhalten. Von Bedeutung ist, dass **90** einen Großteil des Gerüsts von (+)-Scholarisin A besitzt. **90** wurde in drei Stufen in den Aldehyd **91** überführt, der wiederum mit *in situ* erzeugtem Benzyloxymethylolithium behandelt wurde.^[64] Die anschließende basenvermittelte Desilylierung in demselben Gefäß lieferte das Diol **92**. In sechs Stufen gelangte man dann zum Mesylat **93**, das *tert*-Butyliminotri(pyrrolidino)phosphoran (BTPP) ausgesetzt wurde.^[65] Hierdurch fand eine Cyclisierung statt, und das Indolenin **94** wurde in 19 % Aus-

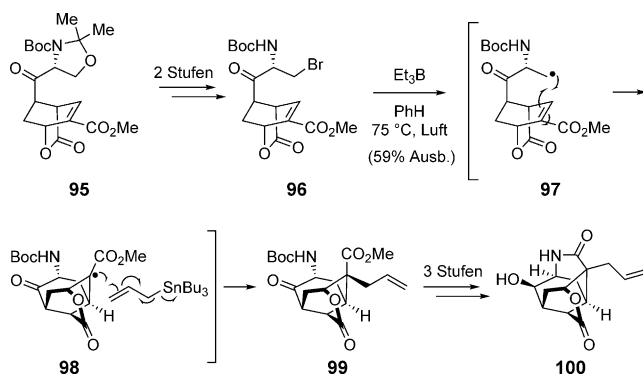
beute (ausgehend von **92**) erhalten. Das Indolenin **94** wurde in zwei Stufen rasch in (+)-**14** überführt.

Smiths elegante Synthese von (+)-**14** stellte die erste asymmetrische Synthese eines Akuammilin-Alkaloids dar. Die längste lineare Sequenz beträgt ausgehend von der bekannten Verbindung **84** nur 20 Schritte. Ein Glanzstück der Synthese ist die Anwendung der reduktiven Cyclisierungskaskade bei **85** zum glatten Aufbau des [3.3.1]-Bicyclus des Naturstoffs. Diese Schlüsselreaktion schuf die Grundlage für die weiteren Umsetzungen in der Späthase der Synthese, was die Bedeutung von Kaskadenreaktionen nicht nur für die Erzeugung von Komplexität, sondern auch für die Bildung von präzise funktionalisierten Synthesewegstufen illustriert.

4.2. Radikalischen Funktionalisierung: Snyder

Snyder und Mitarbeiter veröffentlichten 2013 die bisher jüngste Synthese von (+)-Scholarisin A [(+)-**14**].^[33] Ihr Verfahren unterschied sich erheblich von dem von Smith und stützte sich stark auf radikalische Kaskadenprozesse zum Aufbau des polycyclischen Naturstoffgerüsts. Insbesondere wurden zwei Kaskadenreaktionen genutzt, um zwei quartäre Zentren und wiederum die wichtige Indolenin-Einheit aufzubauen.

In Schema 17 ist die entscheidende radikalische Kaskade dargestellt, die zum Aufbau des tetracyclischen Lactams **100**

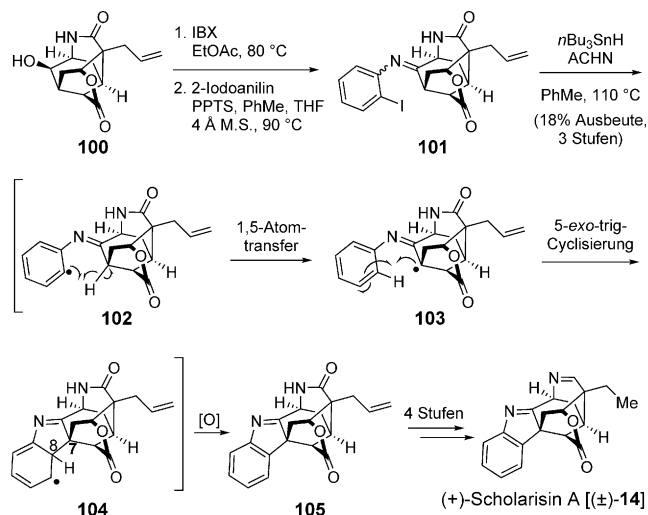


Schema 17. Snyders radikalische Kaskade aus konjugierter Addition und Keck-Allylierung.

genutzt wurde. Ausgehend von dem bicyclischen Lacton **95** wurde das Substrat für die radikalische Kaskade (**96**) in zwei Schritten durch eine Abfolge von Acetonidhydrolyse^[66] und Bromierung synthetisiert. Die anschließende Behandlung von **96** mit Triethylboran in Gegenwart von Luft bei 75 °C förderte die homolytische Spaltung der Kohlenstoff-Brom-Bindung, die vermutlich ein primäres Radikal ergab.^[67] Dieses Radikal ging danach eine 6-*exo*-trig-Cyclisierung ein (**97**), womit als tertiäres Radikal die Verbindung **98** erhalten wurde, die in situ mit Allyltributylzinnhydrid abgefangen wurde, unter Bildung des Tricyclus **99** mit vollständiger Diastereoselektivität. Insbesondere wurden mit dieser Kaskadensequenz von Cyclisierung und Abfang zwei entscheidende Kohlenstoff-

Kohlenstoff-Bindungen unter beachtlicher Stereokontrolle aufgebaut. Die tricyclische Zwischenstufe **99** wurde in drei Schritten durch eine Redoxpimerisierung des Stickstoffsubstituenten und intramolekulare Amidbildung weiter in das Lactam **100** überführt.

Der Aufbau von **100** ermöglichte die Realisierung der zweiten radikalischen Kaskade auf dem Weg zu (+)-**14**, wie in Schema 18 gezeigt. Zuerst ergab die Oxidation des Alkohols



Schema 18. Snyders radikalische C-H-Funktionalisierung und Endphase der Synthese. ACHN = 1,1'-Azobis(cyclohexancarbonitril), IBX = 2-Iodoxybenzoesäure, PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonsäure.

an C2 das entsprechende Keton. Die nachfolgende Kondensation mit 2-Iodoanilin lieferte das Imin **101** als Gemisch geometrischer Isomere. Nach Erwärmen von **101** mit Tributylzinnhydrid und 1,1'-Azobis(cyclohexancarbonitril) in Toluol erhielten die Autoren das Indolenin **105**^[68] (18% über die drei vom Lactam **100** ausgehenden Schritte). Es wird angenommen, dass die Umwandlung mit der homolytischen Spaltung der C-I-Bindung unter Bildung eines Arylradikals beginnt. Die 1,5-Wasserstoffübertragung (**102**) ergibt dann ein isomeres Brückenkopfradikal, und eine homolytische aromatische 5-*exo*-trig-Substitution am anhängenden Arylring, wie in der Übergangsstruktur **103** vorgeschlagen, führt anschließend zur Bildung der C7-C8-Bindung und der Zwischenstufe **104**. Die Oxidation des Cyclohexadienylradikals ergibt **105**. Diese entscheidende Synthesewegstufen wurde danach zum Abschluss der Synthese von (+)-**14** eingesetzt.

Snyders Verfahren zu (+)-**14** ist derzeit das kürzeste Verfahren zu diesem komplexen Alkaloid (14 Schritte). Die Synthese wurde durch die kühne Anwendung von zwei schwierigen radikalischen Kaskaden ermöglicht, was deren Bedeutung und Nutzen beim Aufbau komplizierter Molekülstrukturen unterstreicht.

5. Schlussfolgerungen

Die Naturstoffklasse der Akuammilin-Alkaloide ist seit vielen Jahrzehnten bekannt, aber erst seit relativ kurzer Zeit

Gegenstand vieler Synthesebemühungen. Ihre komplexen Strukturen und ihre biologische Aktivität machen sie zu attraktiven Syntheszielen für die organische Chemie. Unterschiedliche Herangehensweisen zur Herstellung dieser Naturstoffe wurden beschrieben. Dabei ist interessant, dass Kaskadenreaktionen zum Aufbau der Kernstrukturen genutzt wurden, was den großen Nutzen dieser Verfahren beim Aufbau komplexer Strukturen aufzeigt. Die Forschungen auf diesem Gebiet schufen nicht nur ein solides Fundament für die Synthese weiterer Akuammiline und ihrer Derivate, sondern bereiten auch den Weg für die Nutzung moderner Kaskadenreaktionen in der Synthese anderer komplizierter Molekülgerüste.

Eingegangen am 3. Juli 2014

Online veröffentlicht am 24. Oktober 2014

Übersetzt von Dipl.-Chem. Kerstin Mühle, Chemnitz

- [1] a) A. Ramírez, S. García-Rubio, *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1891–1915; b) R. Eckermann, T. Gaich, *Synthesis* **2013**, *45*, 2813–2823; c) J. A. Joule in *Chemistry of Heterocyclic Compounds: A Series of Monographs, The Sarpagine-Akuammuline Group, Vol. XXV, Part IV* (Hrsg.: J. E. Saxon), Wiley, Chichester, **1994**, S. 201–264.
- [2] M. S. Baliga, *Chin. J. Integr. Med.* **2012**, DOI: 10.1007/s11655-011-0947-0.
- [3] v. Gorup-Besanez, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1875**, *176*, 88–89.
- [4] G. C. Jagetia, M. S. Baliga, P. Venkatesh, J. N. Ulloor, S. K. Mantena, J. Genebriera, V. Mathuram, *J. Pharm. Pharmacol.* **2005**, *57*, 1213–1219.
- [5] H. K. Schnoes, K. Biemann, J. Mokry, I. Kompis, A. Chatterjee, G. Ganguli, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1641–1642.
- [6] Y. Hou, X. Cao, L. Wang, B. Cheng, L. Dong, X. Luo, G. Bai, W. Gao, *J. Chromatogr. B* **2012**, *908*, 98–104.
- [7] Erstmalige Isolierung: a) A. F. Thomas, D. Phil. Thesis, Oxford, England, **1954**; b) spätere Isolierung: A. Z. Britten, G. F. Smith, *J. Chem. Soc.* **1963**, 3850–3854.
- [8] a) H. Arai, Y. Hirasawa, A. Rahman, I. Kusumawati, N. C. Zaini, S. Sato, C. Aoyama, J. Takeo, H. Morita, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2152–2158; b) W. Meng, B. A. Ellsworth, A. A. Nirschl, P. J. McCann, M. Patel, R. N. Girotra, G. Wu, P. M. Sher, E. P. Morrison, S. A. Biller, R. Zahler, P. P. Deshpande, A. Pullockaran, D. L. Hagan, N. Morgan, J. R. Taylor, M. T. Obermeier, W. G. Humphreys, A. Khanna, L. Discenza, J. G. Robertson, A. Wang, S. Han, J. R. Wetterau, E. B. Janovitz, O. P. Flint, J. M. Whaley, W. N. Washburn, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1145–1149.
- [9] G. Subramaniam, O. Hiraku, M. Hayashi, T. Koyano, K. Komiyama, T.-S. Kam, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1783–1789.
- [10] M. Blanco, P. Galende, *Flora de Filipinas*, San Augustin Convent, Manila, **1993**.
- [11] a) A. R. Battersby, M. Thompson, K.-H. Glüsenskamp, L.-F. Tietze, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3430–3438; b) A. R. Battersby, N. D. Westcoltt, K.-H. Glüsenskamp, L.-F. Tietze, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3439–3447; c) A. I. Scott, *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 151–157; d) J. Stöckigt, L. Barleben, S. Panjikar, E. A. Loris, *Plant Physiol. Biochem.* **2008**, *46*, 340–355.
- [12] Y. Ahmad, K. Fatima, P. W. Le Quesne, Atta-Ur-Rahman, *Phytochemistry* **1983**, *22*, 1017–1019.
- [13] a) T. A. Henry, *J. Chem. Soc.* **1932**, 2759–2768; b) L. Olivier, J. Lévy, J. Le Men, M. M. Janot, H. Budzikiewicz, C. Djerassi, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 868–876.
- [14] A. Chatterjee, B. Mukherjee, A. B. Ray, B. Das, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 3633–3637.
- [15] X.-H. Cai, Q.-G. Tan, Y.-P. Liu, T. Feng, Z.-Z. Du, W.-Q. Li, X.-D. Luo, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 577–580.
- [16] J. Mokry, L. Dúbravková, P. Šefčovič, *Experientia* **1962**, *18*, 564–565.
- [17] a) L. J. Dolby, Z. Esfandiari, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 43–46; b) L. J. Dolby, S. J. Nelson, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2882–2887.
- [18] T. Koike, H. Takayama, S. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1677–1681.
- [19] J. Lévy, J. Sapi, J.-Y. Laronze, D. Royer, L. Toupet, *Synlett* **1992**, 601–602.
- [20] M.-L. Bennisar, E. Zulaica, A. Ramiréz, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1239–1251.
- [21] Y. Yasui, T. Kinugawa, Y. Takemoto, *Chem. Commun.* **2009**, 4275–4277.
- [22] T. Watanabe, N. Kato, N. Umezawa, T. Higuchi, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4255–4261.
- [23] Q. Li, G. Li, S. Ma, P. Feng, Y. Shi, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2601–2603.
- [24] W. Ren, N. Tappin, Q. Wang, J. Zhu, *Synlett* **2013**, 1941–1944.
- [25] M. Zhang, X. Huang, L. Shen, Y. Qin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6013–6020.
- [26] W. Zi, W. Xie, D. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9126–9129.
- [27] B. D. Horning, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6442–6445.
- [28] L. Zu, B. W. Boal, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8877–8879.
- [29] W. Ren, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1818–1821; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 1849–1852.
- [30] M. Teng, W. Zi, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1814–1817; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 1845–1848.
- [31] J. M. Smith, J. Moreno, B. W. Boal, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4504–4507.
- [32] a) G. L. Adams, P. J. Carroll, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4037–4040; b) G. L. Adams, P. J. Carroll, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 519–528.
- [33] M. W. Smith, S. A. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12964–12967.
- [34] a) B. He, H. Song, Y. Du, Y. Qin, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 298–304; b) J. Yang, H. Wu, L. Shen, Y. Qin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13794–13795; c) H. Song, J. Yang, W. Chen, Y. Qin, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6011–6014; d) J. Yang, H. Song, X. Xiao, J. Wang, Y. Qin, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2187–2190.
- [35] J. Vercauteren, C. Lavaud, J. Lévy, G. Massiot, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2278–2279.
- [36] a) T. Schlama, R. Baati, V. Gouverneur, A. Valleix, J. R. Falck, C. Mioskowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2085–2087; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2226–2228; b) F. W. Ng, H. Lin, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9812–9824; c) V. B. Birman, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2080–2081; d) D. Kim, J. Lee, P. J. Shim, J. I. Lim, H. Jo, S. Kim, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 764–771; e) T. Shigeyama, K. Katakawa, N. Kogure, M. Kitajima, H. Takayama, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4069–4072.
- [37] a) Z. Zuo, W. Xie, D. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13226–13228; b) Z. Zuo, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12008–12011; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12214–12217.
- [38] a) G.-L. Zhao, J. Vesely, J. Sun, K. E. Christensen, C. Bonneau, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 657–661; b) L. Wen, Q. Shen, L. Lu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4655–4657; c) R. Chowdhury, S. K. Ghosh, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2696–2702.
- [39] a) P. S. Baran, J. M. Richter, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7450–7451; b) P. S. Baran, J. M. Richter, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15394–15396; c) P. S. Baran, C. A. Guerrero, N. B. Ambhaikar, B. D. Hafensteiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 606–609; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 612–615.

- [40] A. P. Krapcho, J. F. Weimaster, J. M. Eldridge, E. G. E. Jahn-
gen, Jr., A. J. Lovey, W. P. Stephens, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 138–
147.
- [41] J. M. Aizpurua, F. P. Cossio, C. Palomo, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*,
4941–4943.
- [42] a) S. B. Jones, B. Simmons, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem.*
Soc. **2009**, *131*, 13606–13607; b) S. B. Jones, B. Simmons, A.
Mastracchio, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, *475*, 183–188.
- [43] C. Chen, D. Crich, A. Papadatos, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*,
8313–8314.
- [44] J.-H. Shang, X.-H. Cai, T. Feng, Y.-L. Zhao, J.-K. Wang, L.-Y.
Zhang, M. Yan, X.-D. Luo, *J. Ethnopharmacol.* **2010**, *129*, 174–
181.
- [45] a) B. W. Boal, A. W. Schammel, N. K. Garg, *Org. Lett.* **2009**, *11*,
3458–3461; b) A. W. Schammel, B. W. Boal, L. Zu, T. Mesga-
naw, N. K. Garg, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4687–4695; c) N. Çelebi-
Ölçüm, B. W. Boal, A. D. Hutters, N. K. Garg, K. N. Houk, *J. Am.*
Chem. Soc. **2011**, *133*, 5752–5755; d) A. W. Schammel, G.
Chiou, N. K. Garg, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 725–728; e) A. W.
Schammel, G. Chiou, N. K. Garg, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4556–
4559.
- [46] a) V. H. Rawal, C. Michoud, R. F. Monestel, *J. Am. Chem. Soc.*
1993, *115*, 3030–3031; b) V. H. Rawal, S. Iwasa, *J. Org. Chem.*
1994, *59*, 2685–2686; c) D. B. C. Martin, C. D. Vanderwal, *J. Am.*
Chem. Soc. **2009**, *131*, 3472–3473.
- [47] Ähnliche palladiumkatalysierte Cyclisierungen: a) D. Solé, E.
Peidró, J. Bonjoch, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2225–2228; b) X. Liao, H.
Zhou, J. Yu, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8884–8890;
c) A. B. Dounay, P. G. Humphreys, L. E. Overman, A. D.
Wroblewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5368–5377.
- [48] Zur klassischen Fischer-Indolsynthese: a) E. Fischer, F. Jourdan,
Ber. **1883**, *16*, 2241–2245; b) E. Fischer, O. Hess, *Ber.* **1884**, *17*,
559–568.
- [49] Zur Abspaltung von Nosylgruppen mit einem immobilisierten
Thiolreagens: F. Cardullo, D. Donati, G. Merlo, A. Paio, M.
Salaris, M. Taddei, *Synlett* **2005**, 2996–2998.
- [50] Beispiele für die oxidative Azidoalkoxylierung: a) S. P. Chavan,
Y. T. Subbarao, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5073–5074;
b) M. R. P. N. Matos, C. A. M. Afonso, R. A. Batey, *Tetrahedron*
Lett. **2001**, *42*, 7007–7010; c) L. Le Corre, J.-C. Kizirian, C.
Levraud, J.-L. Boucher, V. Bonnet, H. Dhimané, *Org. Biomol.*
Chem. **2008**, *6*, 3388–3398.
- [51] Q. Li, G. Li, S. Ma, P. Feng, Y. Shi, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2601–
2603.
- [52] D. Solé, J. Bosch, J. Bonjoch, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4013–4028.
- [53] Y. Mi, J. V. Schreiber, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*,
11290–11291.
- [54] S. A. Kozmin, T. Iwama, Y. Huang, V. H. Rawal, *J. Am. Chem.*
Soc. **2002**, *124*, 4628–4641.
- [55] B. M. Trost, C. Pissot-Soldermann, I. Chen, G. M. Schroeder, *J.*
Am. Chem. Soc. **2004**, *126*, 4480–4481.
- [56] G. Sirasani, R. B. Andrade, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4736–4737.
- [57] a) M. P. Cooke, Jr., R. K. Widener, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*,
1381–1396; b) E. Piers, C. L. Harrison, C. Zetina-Rocha, *Org.*
Lett. **2001**, *3*, 3245–3247; c) R. K. Dieter, G. Oba, K. R. Chan-
dupatla, C. M. Topping, K. Lu, R. T. Watson, *J. Org. Chem.* **2004**,
69, 3076–3086; d) D. B. C. Martin, C. D. Vanderwal, *Chem. Sci.*
2011, *2*, 649–651; e) D. B. C. Martin, L. Q. Nguyen, C. D. Van-
derwal, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 17–46.
- [58] Zhu und Mitarbeiter untersuchten eine ähnliche oxidative
Kupplung bei Synthesversuchen von Strictamin; siehe Lit. [24].
- [59] a) D. Solé, Y. Cancho, A. Llebaria, J. M. Moretó, A. Delgado, *J.*
Am. Chem. Soc. **1994**, *116*, 12133–12134; b) J. Bonjoch, D. Solé,
J. Bosch, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11017–11018; c) D. Solé,
J. Bonjoch, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4194–4195; d) J.
Bonjoch, D. Solé, S. García-Rubio, J. Bosch, *J. Am. Chem. Soc.*
1997, *119*, 7230–7240; e) J. Ma, W. Yin, H. Zhou, J. M. Cook,
Org. Lett. **2007**, *9*, 3491–3494; f) F. Yu, B. Cheng, H. Zhai, *Org.*
Lett. **2011**, *13*, 5782–5783.
- [60] a) B. Danieli, G. Lesma, M. Mauro, G. Palmisano, D. Passarella,
J. Org. Chem. **1995**, *60*, 2506–2513; b) B. Danieli, G. Lesma, M.
Mauro, G. Palmisano, D. Passarella, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8837–
8852; c) B. Danieli, G. Lesma, M. Mauro, G. Palmisano, D.
Passarella, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 793–800. Ein mo-
difiziertes Verfahren zur Synthese von Lacton **84** im Gramm-
Maßstab ist in Lit. [32b] beschrieben.
- [61] M. Freifelder, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2386–2389.
- [62] R. J. Schultz, W. H. Staas, L. A. Spurlock, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*,
3091–3093.
- [63] W. M. Welch, *Synthesis* **1977**, 645–646.
- [64] W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1481–1487.
- [65] R. Schwesinger, J. Willaredt, H. Schlemper, M. Keller, D.
Schmitt, H. Fritz, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2435–2454.
- [66] Y. Yonezawa, N. Tani, C.-g. Shin, *Heterocycles* **2005**, *65*, 95–105.
- [67] Zur Verwendung von Et₃B als Radikalinitiator siehe: a) L. R.
Reddy, J.-F. Fournier, B. V. S. Reddy, E. J. Corey, *J. Am. Chem.*
Soc. **2005**, *127*, 8974–8976; b) T. H. Lambert, S. J. Danishefsky,
J. Am. Chem. Soc. **2006**, *128*, 426–427.
- [68] Beispiele für radikalische Cyclisierungen zur Bildung von In-
dolderivaten: a) A. L. Beckwith, J. M. D. Storey, *J. Chem. Soc.*
Chem. Commun. **1995**, 977–978; b) A. L. J. Beckwith, V. W.
Bowry, W. R. Bowman, E. Mann, J. Parr, J. M. D. Storey, *Angew.*
Chem. Int. Ed. **2004**, *43*, 95–98; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 97–
100; c) Y.-X. Jia, E. P. Kündig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*,
1636–1639; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1664–1667.