

Anwendung der 2-Azaallylanionen-Cycloaddition in der enantioselektiven Totalsynthese von (+)-Coccinin**

William H. Pearson* und Brian W. Lian

Montaninalkaloide (z.B. **1–8**, Abb. 1) sind eine kleine Klasse von Amaryllidaceae-Alkaloiden mit einem 5,11-Methanomorphanthridinringsystem.^[1] Ihren Namen haben diese

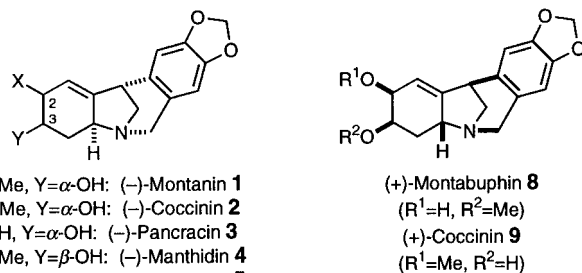


Abb. 1. Montaninalkaloide.

Naturstoffe von der Verbindung Montanin **1**. Sie unterscheiden sich hauptsächlich in den Konfigurationen an den Stereozentren und der Art der Sauerstoffs substitution an C-2 und C-3. Die Isolierung von (+)-Montabuphin, dem die Struktur **8** zugeordnet wurde,^[2] zeigt, daß beide Enantiomere des Methanomorphanthridinringsystems in der Natur vorkommen. Während die Amaryllidaceae-Alkaloide oft Gegenstand von Syntheseversuchen sind, erfährt die 5,11-Methanomorphanthridin Klasse dieser Alkaloide viel weniger Aufmerksamkeit. Overman und Shim veröffentlichten die Totalsynthesen von (±)- und (–)-Pancracin **3**,^[3] Hoshino et al. die von racemischem Montanin **1**, Coccinin **2**, Pancracin **3**, Brunsvigin **6** und O-Acetylmontanin **7**.^[4] Kürzlich berichteten Jin und Weinreb über enantioselektive Synthesen von (–)-Coccinin **2** und (–)-Pancracin **3**.^[5] Wir beschreiben hier die enantioselektive Totalsynthese von (+)-Coccinin **9**, dem nicht-natürlichen Enantiomer von (–)-Coccinin **2**, wobei wir im Schlüsselschritt unsere 2-Azaallylanionen-Cycloadditionsmethode^[6, 7] verwendeten. Dies ist die erste Synthese des 5,11-Methanomorphanthridinringsystems in der weniger verbreiteten Enantiomerenreihe.

Abbildung 2 zeigt unsere Vorstellungen zur Retrosynthese. Wir planen, Montaninalkaloide aus dem Perhydroindol **10** aufzubauen, das durch intramolekulare Cycloaddition des 2-Azaallylanions **11** zugänglich sein sollte.^[6] Die Eliminierung von HX aus **10** würde dann eine Doppelbindung an der gewünschten Stelle im Molekül generieren. Danach sollte

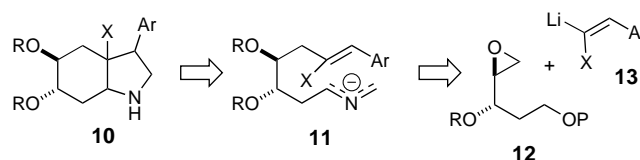
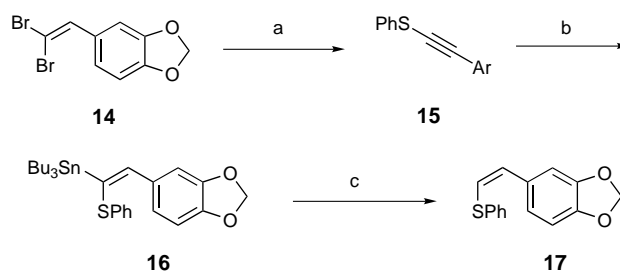


Abb. 2. Synthesestrategie zu Montaninalkaloiden.

durch eine Pictet-Spengler-Cyclisierung, analog zu den Arbeiten von Overman und Shim,^[3] die Methanobrücke eingeführt werden. Der Vorläufer des Anions **11** sollte aus dem Epoxid **12** und der Vinylolithiumverbindung **13** erhältlich sein.^[8] Die Diastereoselektivität der intramolekularen 2-Azaallylanionen-Cycloaddition ist immer noch relativ unerforscht.^[9] Aufgrund von Molekülmodellen vermuteten wir, daß das Anion **11**, das ein geschütztes *threo*-Diol enthält, zu dem Isomer von **10** führt, das für die Synthese von (–)-Montanin **1** erforderlich ist. Wie weiter unten gezeigt, ergaben die Experimente jedoch eine andere Konfiguration, die letztendlich den Zugang zur anderen Enantiomerenreihe dieser Alkaloide ermöglichte.

Unsere Synthese begann mit dem Aufbau der Vinylolithiumvorstufe **17** (Schema 1). Nach der Methode von Corey und



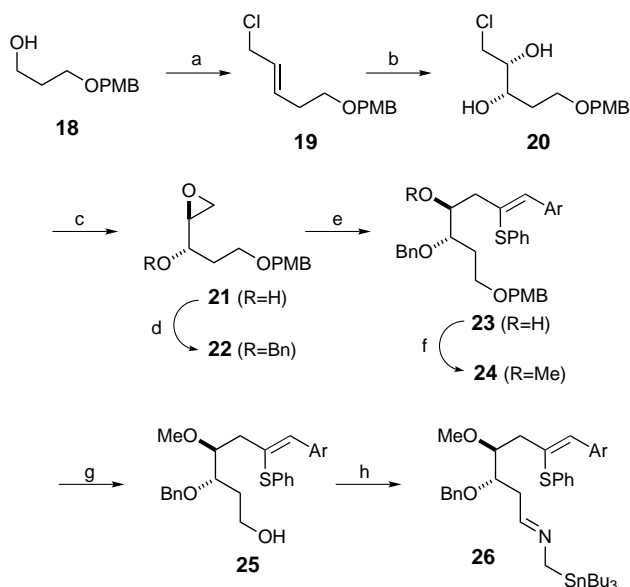
Schema 1. Synthese des Vinylsulfids **17**: a) *n*BuLi (2 Äquiv.), THF, –78 °C, 1 h, 20 °C, 1.5 h; PhSSPh, THF, –78 °C, 0.5 h, 20 °C, 0.5 h, 78 %; b) [Pd(PPh₃)₄] (Kat), Bu₃SnH, C₆H₆, 20 °C, 14 h; c) *n*BuLi (3 Äquiv.), THF, –78 °C, 0.5 h, gesättigte wäßrige NH₄Cl-Lösung, 20 °C, 89 % aus **15**.

Fuchs^[10] synthetisierten wir aus Piperonal mit CBr₄/PPh₃/Zn das bekannte Vinylidendibromid **14**.^[11] Dieses wurde in die Alkynyllithiumverbindung überführt und mit Diphenyldisulfid abgefangen (→**15**). Die regioselektive Hydrostannylierung^[12] des Alkynylsulfids **15** lieferte das Vinylstannan **16**, das am besten ohne Reinigung verwendet wurde. Ein Zinn-Lithium-Austausch mit anschließender Protonierung ergab das (Z)-Vinylsulfid **17** in guter Gesamtausbeute.^[13]

Schema 2 zeigt die Synthese des (2-Azaallyl)stannans **26**, das für die 2-Azaallylanionen-Cycloaddition benötigt wurde. Das Epoxid **22**, das mit dem Vinylsulfid **17** gekuppelt wird (siehe unten), wurde durch asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung hergestellt.^[14] Ausgangspunkt der Synthes war das bekannte *p*-Methoxybenzyl-geschützte Diol **18**,^[15] das einer Swern-Oxidation, einer Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung, einer Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid, einer Mesylierung und einer in-situ-Substitution der Mesylatgruppe durch Chlorid^[16] unterworfen wurde (→**19**). Die asymmetrische Dihydroxylierung des Allylchlorids **19** führte zum Diol **20**,^[17] das mit Natriumhydrid zum Epoxyalkohol **21** reagierte. Eine Mosher-Esteranalyse ergab für **21**

[*] Prof. W. H. Pearson, B. W. Lian
Department of Chemistry, University of Michigan
930 N. University, Ann Arbor, Michigan, 48109-1055 (USA)
Fax: (+1) 734-763-2307
E-mail: wpearson@umich.edu

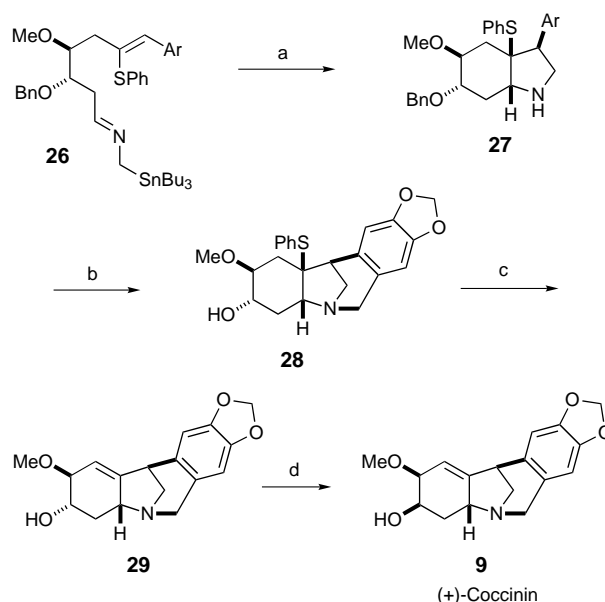
[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (GM-52491) unterstützt.



Schema 2. Synthese des (2-Azaallyl)stannans **26**: a) 1. $(\text{COCl})_2$, DMSO, NEt_3 , CH_2Cl_2 ; 2. $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, NaH , C_6H_6 , 20°C , 14 h; 3. $i\text{Bu}_2\text{AlH}$, Toluol/THF, 0°C , 45 min, 20°C , 30 min; 4. MsCl , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -23°C , 45 min, Verdünnung mit DMF, LiCl (2 Äquiv.), 20°C , 5 h, 41 % aus **18**; b) AD-Mix- α , THF, $i\text{BuOH}$, H_2O , MeSO_2NH_2 , 0°C , 48 h, 100%; c) NaH , THF, DMSO, 20°C , 12 h, 81%; d) NaH , BnBr , THF, DMSO, 0°C , 2 h, 20°C , 24 h, erneut NaH , BnBr , 20°C , 8 h, 82%; e) **17** (2.8 Äquiv.) + $i\text{BuLi}$ (2.8 Äquiv.), -78°C , THF, 15 min, dann **22**, dann $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.8 Äquiv.), -78°C , 45 min, 80%; f) NaH , THF, 0°C , MeI , 20°C , 14 h, 100%; g) EtSH (27 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, -78°C , $\rightarrow -25^\circ\text{C}$, 24 h, 92%; h) 1. $(\text{COCl})_2$, DMSO, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 94 %, oder Tetrapropylammoniumper Ruthenat (Kat), *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, Molekularsieb (4 Å), CH_2Cl_2 , 20°C , 14 h, 78%; 2. $\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{NH}_2$, Et_2O , Molekularsieb (4 Å), 20°C , 16 h, 86 %. Bn = Benzyl, Ms = Methansulfonyl, PMB = *p*-Methoxybenzyl.

einen *ee*-Wert von 88 %. Der Schutz der Alkoholgruppe in **21** als Benzylether lieferte das gewünschte Epoxid **22**. Das Vinylsulfid **17** wurde mit *tert*-Butyllithium deprotoniert und anschließend nacheinander mit dem Epoxid **22** und mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ umgesetzt.^[18] Dies führte in guter Ausbeute unter vollständiger Retention der Alkenkonfiguration zum Alkohol **23**.^[19] Die Methylierung von **23** ergab die Verbindung **24**, aus der selektiv eine Schutzgruppe abgespalten wurde (\rightarrow **25**). Oxidation und Kondensation mit (Aminomethyl)tri-*n*-butylstannan^[6c] führten zum gewünschten (2-Azaallyl)stannan **26**.

Das Stannan **26** wurde ohne Reinigung bei tiefer Temperatur zu *n*-Butyllithium gegeben (Schema 3). Nach Zugabe von Wasser wurde nur ein einziges Stereoisomer des Perhydroindols (**27**) in 45 % Ausbeute erhalten. Die Konfiguration der drei neuen Stereozentren war zu diesem Zeitpunkt noch unbekannt. Eine Pictet-Spengler-Cyclisierung von **27** führte zum 5,11-Methanomorphanthridin **28**. Die Benzylschutzgruppe wurde unter den Pictet-Spengler-Bedingungen ebenfalls entfernt. Aus dem Hydrochloridsalz von **28** wurde das Sulfoxid hergestellt, und dessen Thermolyse ergab **29**, das sich von einer Probe von (–)-Montanin **1** unterschied.^[20] **28** (und alle nachfolgenden Verbindungen) waren rechtsdrehend statt linksdrehend, was darauf hindeutet, daß die Cycloaddition zum enantiomeren 5,11-Methanomorphanthridingerüst führte. Wir invertierten daher die Alkoholfunktion von **29**, um das nicht-natürliche Enantiomer von Coccinin herzu-



Schema 3. Synthese von (+)-Coccinin **9**: a) $n\text{BuLi}$ (4 Äquiv.), THF, -78°C , 2 h, 45 %; b) 37 % CH_2O in H_2O , MeOH , 20°C , 5 min; 6 *N* HCl , 80°C , 12 h, 53 %; c) 1. Et_2O , wasserfreie HCl , 0°C , 20 min, unter vermindertem Druck aufkonzentrieren; *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , 0°C ; 2. C_6H_6 , K_2CO_3 , 80°C , 1.5 h, 76 % aus **28**; d) 1. Ms_2O , Pyridin, CH_2Cl_2 , 0°C , 1 h; 2. CsOAc , DMF, [18]Krone-6, 125°C , 48 h; 3. K_2CO_3 , MeOH , 20°C , 3 h, 52 % aus **29**. *m*-CPBA = *m*-Chlorperbenzoesäure; Ms = Methansulfonyl.

stellen. Dazu wurde **29** in den Methansulfonsäureester überführt. Die anschließende Substitution mit Acetat und Verseifung ergab (+)-Coccinin **9**, dessen Eigenschaften mit denen des natürlichen (–)-Coccinin **2**^[20] übereinstimmten (R_F -Wert der Dünnschichtchromatographie, 500 MHz - ^1H -NMR-, 90 MHz - ^{13}C -NMR- und Massenspektren). Einzige Ausnahme war der Drehwert (synthetisches (+)-Coccinin: $[\alpha]_D^{25} = +96$ ($c = 0.05$, EtOH), $[\alpha]_D^{25} = +182.2$ ($c = 0.045$, CHCl_3); natürliches (–)-Coccinin: $[\alpha]_D^{25} = -104$ ($c = 0.07$, EtOH), $[\alpha]_D^{25} = -218.2$ ($c = 0.055$, CHCl_3)).

In unserer ursprünglichen Synthesepanung ergab die Betrachtung von Molekülmodellen, daß zwei Konformationen des 2-Azaallylanions eine gute Orbitalüberlappung zwischen dem 2-Azaallylanion und dem Anionophil ergeben: die sesselartige Konformation **30** und die twistbootartige Konformation **32**. Diese führen zu den *cis*-verknüpften^[21] Perhydroindolen **31** bzw. **33** (Abb. 3). Die sesselartige Konformation **30** erschien uns dabei sterisch weniger überfrachtet

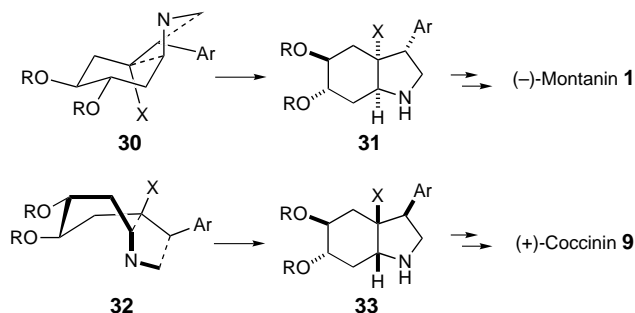


Abb. 3. Mögliche Konformationen des 2-Azaallylanions bei der Cycloaddition.

als **32**. Deshalb sagten wir voraus, daß bei der Cycloaddition eher das Perhydroindol **31** als **33** entstehen würde.^[21] Wir suchen derzeit nach einer Erklärung für das erhaltene überraschende Ergebnis.

Eingegangen am 9. Dezember 1997 [Z11245]

Stichwörter: Alkaloide • Cycloadditionen • Stickstoffheterocyclen • Synthesemethoden • Totalsynthesen

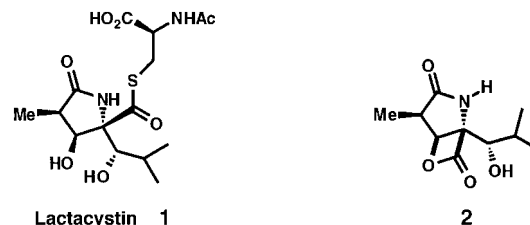
- [1] S. F. Martin in *The Alkaloids*, Vol. 30 (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, New York, **1987**, S. 251–376.
- [2] F. Viladomat, J. Bastida, C. Codina, W. E. Campbell, S. Mathee, *Phytochemistry* **1995**, 40, 307–311.
- [3] a) L. E. Overman, J. Shim, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5005–5007; b) *ibid.* **1993**, 58, 4662–4672.
- [4] a) M. Ishizaki, O. Hoshino, Y. Iitaka, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7079–7082; b) *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7285–7295; c) M. Ishizaki, K. Kurihara, E. Tanazawa, O. Hoshino, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 101–110.
- [5] a) J. Jin, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2050–2051; b) *ibid.* **1997**, 119, 5773–5784.
- [6] a) W. H. Pearson, D. P. Szura, W. G. Harter, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 761–764; b) W. H. Pearson, D. P. Szura, M. J. Postich, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1329–1345; c) W. H. Pearson, M. J. Postich, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6354–6357.
- [7] Für eine Übersicht über die frühen Arbeiten auf diesem Gebiet siehe: T. Kauffmann, *Angew. Chem.* **1974**, 86, 715–727; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 627–639.
- [8] Zu verwandten Reaktionen von α -metallierten Vinylsulfiden mit Epoxiden siehe: a) K. Oshima, K. Shimoji, H. Takahishi, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2694–2695; b) I. Vlattas, L. D. Vecchia, A. O. Lee, *ibid.* **1976**, 98, 2008–2010.
- [9] a) W. H. Pearson, M. J. Postich, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5662–5671; b) W. H. Pearson, F. E. Lovering, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9173–9176; c) *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12336–12337.
- [10] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769.
- [11] M. J. Postich, Dissertation, University of Michigan (USA), **1994**.
- [12] P. A. Magriotis, J. T. Brown, M. E. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5047–5050.
- [13] Obwohl die Sequenz aus Zinn-Lithium-Austausch und Protonierung über die Vinylolithiumverbindung abläuft, die für die Epoxidöffnung in Schema 2 benötigt wird, ist es besser, die Vinylolithiumverbindung durch Deprotonierung von gereinigtem **17** zu generieren.
- [14] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768–2771.
- [15] a) N. Adje, P. Breuilles, D. Uguen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4631–4634. Die verwendete Methode ist die von Takano et al.; b) S. Takano, M. Akiyama, S. Sato, K. Ogasawara, *Chem. Lett.* **1983**, 1593–1596.
- [16] Es wurde die durch Overman et al. modifizierte Methode von Meyers et al. verwendet: a) F. W. Collington, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 3044–3045; b) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairadeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5776–5788.
- [17] Zur asymmetrischen Dihydroxylierung von Allylbromiden mit $\leq 72\%$ ee siehe: H. C. Kolb, Y. L. Bennani, K. B. Sharpless, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 133–141.
- [18] M. J. Eis, J. E. Wrobel, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3693–3694.
- [19] Der Erfolg der Epoxidöffnung hing stark von den Reaktionsbedingungen und der Art der Schutzgruppen ab. Eine Diskussion wird in einer ausführlicheren Veröffentlichung erscheinen.
- [20] Wir danken Dr. Henry Fales von den National Institutes of Health für Proben von (–)-Montanin und (–)-Coccinin und Professor Osamu Hoshino von der Science University von Tokyo für Spektren von Montanin.
- [21] Übergangszustände, die zu *trans*-Ringverknüpfungen führen, werden aufgrund früherer Erfahrung außer acht gelassen.^[6b, 9] Die alternative sesselartige Konformation, die zu **33** führen kann, ist nicht gezeigt, da sie starke 1,3-diaxiale Wechselwirkungen aufweist.

Eine effiziente und kurze enantioselektive Totalsynthese von Lactacystin**

E. J. Corey,* Weidong Li und Tohru Nagamitsu

Professor Satoshi Ōmura gewidmet

Lactacystin **1**, ein mikrobielles Produkt, das von Ōmura et al. erstmals beschrieben wurde,^[1, 2] ist ein bemerkenswert



selektiver und potenter Inhibitor für den Abbau von Ubiquitin-markierten Proteinen in den Proteasomen.^[3, 4] Die Wirkung von Lactacystin und dem gleichermaßen wirksamen β -Lacton **2**^[5] beruht auf der Acylierung eines katalytisch entscheidenden N-terminalen Threoninrestes in einer der 28 Proteinuntereinheiten, aus denen das zylindrische 20S-Proteasom aufgebaut ist (Abb. 1).^[3, 4] Dies wurde durch Röntgenstrukturanalysen an einem durch Lactacystin inaktivierten 20S-Proteasom bei einer Auflösung von 2.4 Å bestätigt.^[6, 7] Dabei ergab sich außerdem, daß die Isopropylgruppe des Lactacystins in einer hydrophoben Tasche der Lactacystin-markierten Proteasom-Untereinheit gebunden wird.^[6] Der Proteasom-Komplex ist am Abbau zahlreicher Proteine beteiligt, zu denen nicht nur fehlgefaltete und denaturierte Proteine gehören,^[8] sondern auch Proteine, die am Verlauf des Zellzyklus^[9] und an der Regulierung der Gentranskription^[10] beteiligt sind. Lactacystin ist deshalb ein sehr wichtiges Werkzeug proteinbiochemischer und zellbiologischer Untersuchungen geworden. Nach dem ersten totalsynthetischen Verfahren^[5, 11] hergestelltes Lactacystin wurde in hunderten biologischer Laboratorien verwendet; darüber hinaus stehen für die Herstellung von synthetischem **1** drei weitere vielstufige Synthesen zur Verfügung.^[12–14]

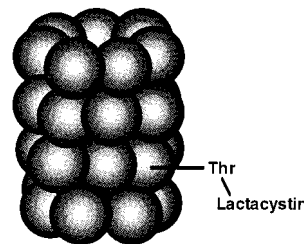


Abb. 1. Schematische Darstellung des 20S-Proteasoms nach irreversibler Inhibierung durch **1** (oder **2**).

Der anhaltende Bedarf an synthetischem Lactacystin veranlaßte uns, eine kürzere Syntheseroute für **1** zu entwickeln,

[*] Prof. E. J. Corey, W. Li, T. Nagamitsu
Department of Chemistry and Chemical Biology
Harvard University
12 Oxford Street, Cambridge, MA 02138 (USA)
Fax: (+1) 617-495-0376
E-mail: corey@chemistry.harvard.edu

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health sowie der japanischen Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaft (T. N.) unterstützt.