

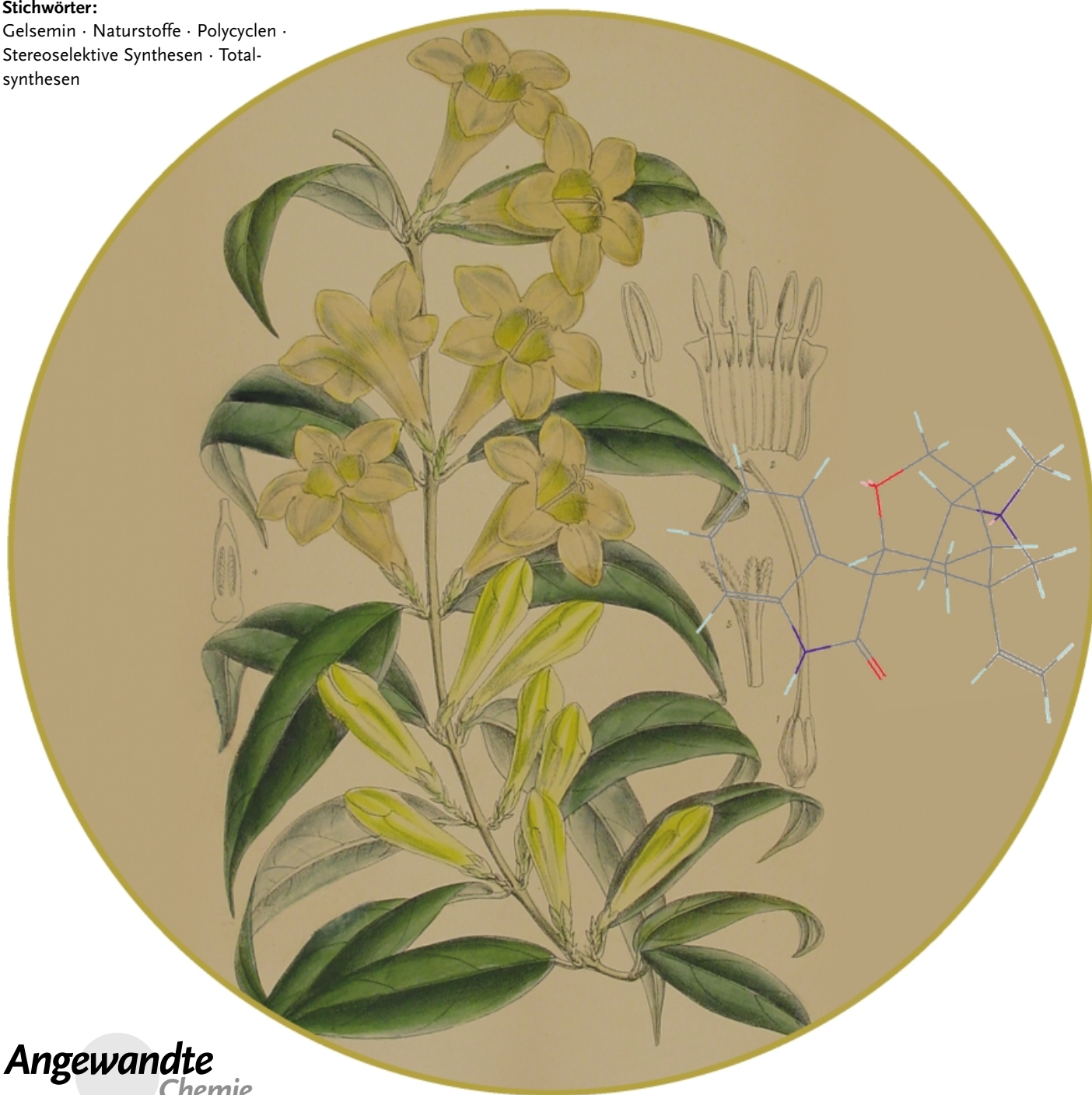
Totalsynthesen von Gelsemin

# Eine chemische Denksportaufgabe: die Totalsynthese von Gelsemin\*\*

*Hong Lin und Samuel J. Danishefsky\**

**Stichwörter:**

Gelsemin · Naturstoffe · Polycyclen · Stereoselektive Synthesen · Totalsynthesen

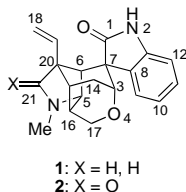


**Angewandte**  
Chemie

**Die Totalsynthese von Gelsemin und 21-Oxogelsemin ist auf mehreren Wegen möglich. In diesem Aufsatz werden die zentralen Elemente der unterschiedlichen Synthesestrategien zusammengefasst und die Ansätze zum Aufbau des Bicyclo[3.2.1]octan-Kerns, zur Einführung des quartären Brückenkopf-Kohlenstoffatoms C20 bei der Bildung der Pyrrolidineinheit, zum Aufbau des Oxindol-Rests und zum Ringschluss des Tetrahydropyranrings diskutiert.**

## 1. Einleitung

Gelsemin wurde aus *gelsemium sempervirens* isoliert und bereits 1870 in der Literatur erwähnt.<sup>[1]</sup> 1959 schlugen Conroy et al. eine neuartige Struktur für dieses Alkaloid vor,<sup>[2a]</sup> die auf den damals verfügbaren Informationen über Abbauprodukte und spektroskopischen Daten beruhte. Diese Struktur erwies sich bald als korrekt, denn eine zeitgleich aber unabhängig durchgeführte Röntgenstrukturanalyse durch Lovell et al.<sup>[2b]</sup> belegte eindeutig, dass die Struktur von Gelsemin durch **1** richtig wiedergegeben wird. 21-Oxogelsemin, ebenfalls ein Naturstoff, weist die Struktur **2** auf.



Die Beharrlichkeit, mit der sich zahlreiche Forschungsgruppen der Totalsynthese von Gelsemin **1** widmeten, war nicht durch handfeste Informationen über mögliche wertvolle Eigenschaften dieses Alkaloids begründet. Ganz im Gegenteil, die Veröffentlichungen über die biologische Aktivität von **1** sind bestenfalls lückenhaft und ähneln stilistisch häufig Anekdoten.<sup>[3]</sup> Die Attraktivität von **1** als Ziel von Totalsynthesen rührt vielmehr von der faszinierenden dreidimensionalen Struktur her. Die Fortschritte in der Chemie werden oftmals durch das Lösen schwieriger Syntheseaufgaben erzielt.

Dieser Aufsatz stellt unterschiedliche Aspekte erfolgreicher Totalsynthesen von **1** vor. Der Schwerpunkt liegt allerdings auf Erkenntnissen, die bei verschiedenen Untersuchungen auf dem Weg zu **1** gewonnen wurden. Letztlich sind Synthesen Ausdruck unseres kollektiven Verständnisses der zugrunde liegenden Chemie. Es ist daher nicht unwahrscheinlich, dass solche Streifzüge von größerer Bedeutung sind als die gelungenen Totalsynthesen selbst. Ein eindrucksvolles Beispiel hierfür ist der Einsatz eines stark gehinderten, tetrasubstituierten Olefins in einer intramolekularen Heck-Reaktion, über die Overman et al. bei ihrer Totalsynthese von **1** berichten.<sup>[4]</sup> Dieses Verfahren wurde zu einem Schlüsselschritt bei zahlreichen Synthesen von komplexen Naturstoffen.<sup>[5]</sup>

Bisher sind sieben Totalsynthesen von **1** bekannt.<sup>[4,6–11]</sup> Ihre Unterschiedlichkeit beweist, welche vielfältigen Ideen und Strategien dieses hoch kompakte hexacyclische Indolalkaloid stimuliert hat. Unser Ziel beim Schreiben dieses Aufsatzes war nicht die umfassende Sammlung von Literatur zur Synthese von **1**. Vielmehr möchten wir die Diversität der

## Aus dem Inhalt

1. Einleitung	39
2. Strategien zum Aufbau des Bicyclo[3.2.1]octan-Gerüsts	39
3. Strategien zur Einführung des quartären Zentrums C20 und zum Aufbau des Pyrrolidinrings	45
4. Strategien zur Einführung der Spirooxindoleinheit	47
5. Strategien zum Aufbau des Tetrahydropyranrings	52
6. Zusammenfassung	52

Ansätze betonen, mit denen die Synthese von **1** angegangen wurde. Den verschiedenen Lösungen zum Aufbau unterschiedlicher Teilstrukturen des Moleküls kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. Insbesondere diskutieren wir hier das Bicyclo[3.2.1]octan-Gerüst, das Kohlenstoffatom C20 als stereogenes Zentrum, die Spirooxindol-Verknüpfung am stereogenen Zentrum C7, die Pyrrolidineinheit und den stark sterisch gehinderten Tetrahydropyranring auf der konkaven Seite des Moleküls. Wir haben den Aufsatz daher nach diesen Strukturelementen und nicht nach der Abfolge aller Totalsynthesen gegliedert. Damit werden die unterschiedlichen Ansätze deutlicher hervorgehoben und stärker gewürdigt.

## 2. Strategien zum Aufbau des Bicyclo[3.2.1]octan-Gerüsts

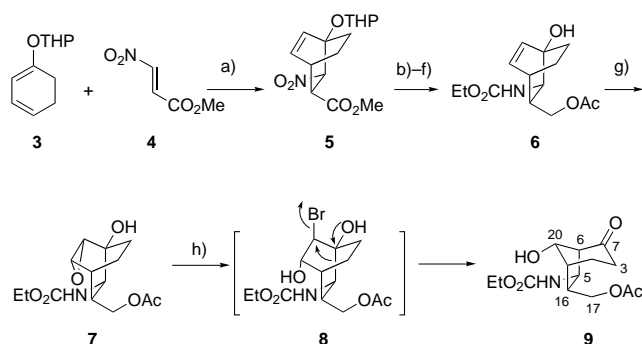
### 2.1. Die Knüpfung der C5-C6-Bindung – die Ansätze von Fleming, Overman und Johnson

Der Ansatz von Fleming et al. zum Aufbau des Bicyclo[3.2.1]octan-Gerüsts beruht auf der Lewisäure-vermittelten Öffnung eines Epoxidrings mit Ringfragmentierung des funktionalisierten [2.2.2]Octans **8** zur Bildung der C5-C6-Bindung (Schema 1).<sup>[12]</sup> Die Diels-Alder-Reaktion von Dien

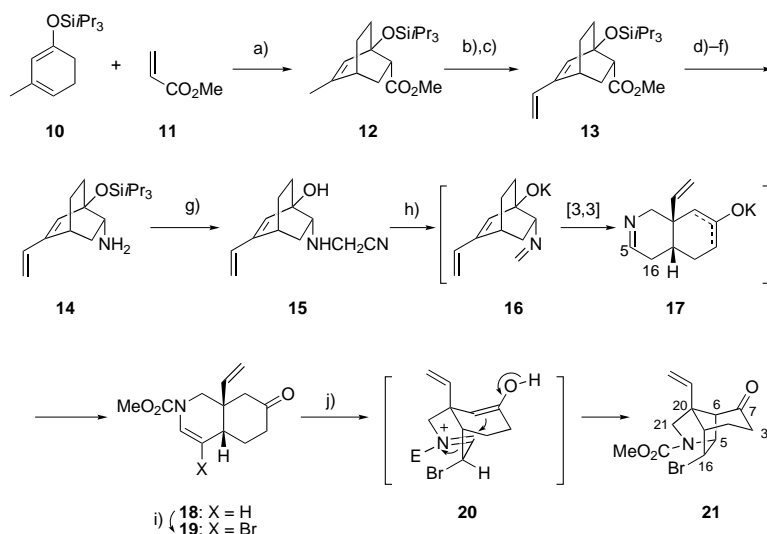
[\*] S. J. Danishefsky, H. Lin  
Sloan-Kettering Institute for Cancer Research  
Bioorganic Laboratory  
New York, NY 10021 (USA)  
Fax: (+ 1) 212-772-8691  
E-mail: s-danishefsky@ski.mskcc.org

S. J. Danishefsky  
Department of Chemistry  
Columbia University  
New York, NY 10021 (USA)

[\*\*] Frontispiz mit freundlicher Genehmigung der Luesther T. Mertz Library, The New York Botanical Gardens.



**Schema 1.** Synthese eines Bicyclo[3.2.1]octans nach Fleming et al. Bedingungen und Reagentien: a) Kat. Pyrogallol, Benzol, 0°C bis RT, 43% + 39% *exo*-Produkt. b) Al/Hg, MeOH. c) EtO<sub>2</sub>CCl, Et<sub>3</sub>N. d) LiAlH<sub>4</sub>. e) AcCl, Et<sub>3</sub>N. f) PPTS, EtOH, 81% über fünf Stufen. g) *p*-Nitroperbenzoesäure, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 85%. h) MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O, Benzol/THF, 65°C, 78%. PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat.



**Schema 2.** Der Ansatz von Overman et al. für die Synthese des tricyclischen Gerüsts. Bedingungen und Reagentien: a) AlCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78°C, 76–83%. b) SeO<sub>2</sub>, Dioxan, 100°C. c) Ph<sub>3</sub>P=CH<sub>2</sub>, THF, –78 bis 0°C, 62–90% über zwei Stufen. d) KOH, EtOH/H<sub>2</sub>O, 90°C. e) (ClCO)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C; NaN<sub>3</sub>, Aceton/H<sub>2</sub>O; Toluol, Rückfluss. f) KOH, Dioxan/H<sub>2</sub>O, 23°C, 64% über drei Stufen. g) ClCH<sub>2</sub>CN, 2 Mol-% Bu<sub>4</sub>Ni, *i*Pr<sub>3</sub>NEt, THF, 67°C; Bu<sub>4</sub>NF, THF, 0°C, 90%. h) KH, [18]Krone-6, THF, RT; ClCO<sub>2</sub>Me, DTBMP, –78°C bis RT; KOH, MeOH, H<sub>2</sub>O, RT, 81%. i) Br<sub>2</sub>, 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78°C. j) F<sub>3</sub>CCOOH, Rückfluss, 67% über zwei Stufen. DTBMP = 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin, TFA = Trifluoressigsäure.

**3** und  $\beta$ -Nitroacrylat (**4**) lieferte **5** und ein Isomer mit *exo*-ständiger Nitrogruppe. Die Nitrogruppe von **5** wurde mit Al/Hg in MeOH zum Amin reduziert und dieses als Ethylcarbamat geschützt. Die Esterfunktion wurde zum Alkohol reduziert und anschließend als Acetat geschützt. Die saure Hydrolyse der Tetrahydropyran-Schutzgruppe lieferte **6**. Bemerkenswerterweise tritt die Persäure-induzierte Epoxidierung von **6** bevorzugt von der stärker gehinderten  $\alpha$ -Seite her ein – es entsteht das Epoxid **7**. Nach der Umsetzung mit MgBr<sub>2</sub> wurde das Umlagerungsprodukt **9** gebildet, vermutlich über das bromidhaltige Intermediat **8**. Obwohl die Selektivität der Diels-Alder-Reaktion niedrig war, ermöglichte sie einen einfachen Zugang zu **9**, das bereits die erforderlichen Funktionalitäten und stereogenen Zentren für den weiteren Aufbau aufweist.

Die Synthese des Bicyclo[3.2.1]-Gerüsts nach Overman et al. beginnt ebenfalls mit einer Diels-Alder-Reaktion. Der Schlüsselschritt zur Knüpfung der C5-C6-Bindung ist hier eine *N*-Acyliminium-Mannich-Cyclisierung (Schema 2).<sup>[13]</sup> Eine Diels-Alder-Reaktion von Dien **10** und Methylacrylat (**11**) lieferte offensichtlich mit hoher *endo*-Selektivität das substituierte Bicyclo[2.2.2]octen **12**. Durch die Oxidation der Allylgruppe mit Selen-dioxid und eine anschließende Wittig-Reaktion des Aldehyds wurde **13** gebildet, aus dem in einer Curtius-Umlagerung das Amin **14** entstand. Dieses wurde mit ClCH<sub>2</sub>CN alkyliert; nach der Desilylierung wurde **15** erhalten. Bei der Umsetzung von **15** mit Kaliumhydrid im Überschuss trat eine basenkatalysierte Aza-Cope-Umlagerung ein. Das Iminenolat **17** wurde anschließend durch Deprotonierung und Zugabe von Methylchlorformiat im Überschuss zweifach acyliert. Die selektive Spaltung des Carbonats lieferte das *cis*-Hexahydroisochinolinon **18**. Die Encarbamatgruppe dieses Moleküls wurde selektiv bromiert, das erhaltene Produkt **19** unter Rückfluss erhitzt und als einziges Diastereomer das Azatricyclodecanon **21** gebildet. Offensichtlich war das Acyliminium-Intermediat **20** mit *exo*-ständigem Bromsubstituenten die geeignete Vorstufe für den Tricyclus **21**, in dem das quartäre Kohlenstoffatom C20 und die



Hong Lin wurde 1970 in Nanjing in der Volksrepublik China geboren. Sie erhielt 1991 einen B.Sc. von der Nanjing University und 1994 einen M.S. vom Shanghai Institute of Organic Chemistry. Im Jahr 2000 schloss sie ihr Studium mit einem Ph.D. an der Brandeis University ab, wo sie sich unter der Anleitung von Barry B. Snider mit der Totalsynthese strukturell neuartiger Alkaloide beschäftigte. Als NIH-Postdoktorandin bei Samuel J. Danishefsky am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center vollendete sie die Totalsynthese von Gelsemin. Gegenwärtig arbeitet sie als Chemikerin bei GlaxoSmith-Kline.



Samuel J. Danishefsky wurde 1936 geboren. 1956 erhielt er einen B.Sc. von der Yeshiva University, NY, und promovierte 1962 bei Peter Yates an der Harvard University. Nach einem Postdoktorandenaufenthalt bei Gilbert Stork an der Columbia University forschte er von 1963–1979 an der University of Pittsburgh, von 1980–1993 war er Professor an der Yale University. Seit 1993 ist er Professor an der Columbia University. Gegenwärtig ist Danishefsky Direktor der Abteilung für Bioorganische Chemie am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Er ist Inhaber zahlreicher Ehrungen und Preise.

Pyrrolidineinheit bereits enthalten sind. Nach aufwändigen Optimierungen ist **21** aus handelsüblichem 3-Methylanisol in zwölf Stufen und 16% Ausbeute zugänglich.

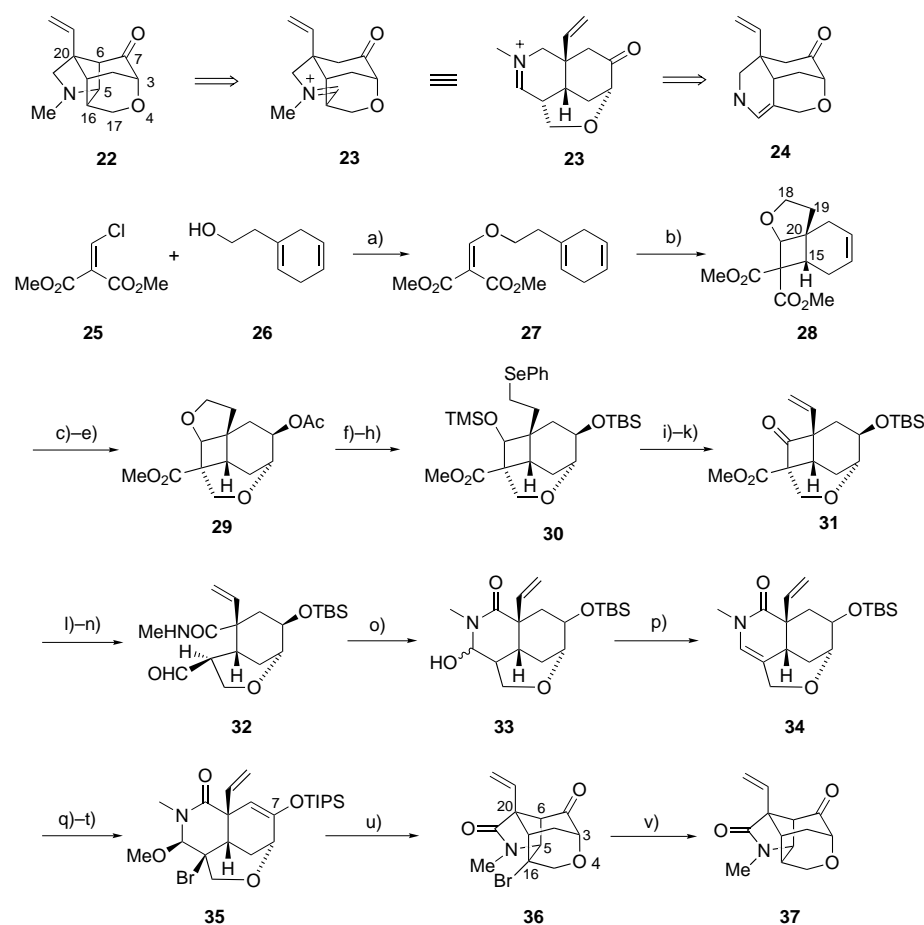
Auch die Synthese von Johnson et al. zur Bildung der C5-C6-Bindung beinhaltet eine intramolekulare Mannich-Reaktion. Diese wurde aber mit dem komplexeren Iminium-Intermediat **23** durchgeführt, in dem der Tetrahydropyranring bereits enthalten ist (Schema 3).<sup>[7]</sup> Die Synthese von **24** begann mit der O-Alkylierung von **26** mit **25**, woran sich die photoinduzierte Cycloaddition des Triens **27** anschloss. Der tricyclische Diester **28** wurde als Schlüsselintermediat erhalten. An diesem Punkt ist bereits die Funktionalität für die zukünftige Vinylgruppe an C20 in der notwendigen *cis*-Anordnung zum Wasserstoffsubstituenten am Brückenkopfatom C15 vorhanden. Die Reduktion von **28** mit LiAlH<sub>4</sub> lieferte das Diol, bei der anschließenden Umsetzung mit AgOAc und I<sub>2</sub> wurde der Tetrahydropyranring gebildet. Die

verbleibende Hydroxygruppe wurde zur entsprechenden Säure oxidiert und zu **29** verestert. Die basenlabile Acetylgruppe von **29** wurde in eine TBS-Gruppe umgewandelt, danach wurde der Tetrahydrofuranring mit PhSeSiMe<sub>3</sub> in Gegenwart von ZnI<sub>2</sub> als Katalysator gespalten. Die oxidative Deselenierung von **30** lieferte die entsprechende Vinylverbindung und eine vorsichtige Desilylierung (zur Vermeidung einer unter stärker basischen Bedingungen ablaufenden Retroaldol-Reaktion) mit sofortiger Oxidation den Cyclobutan- $\beta$ -ketoester **31**. Die Umsetzung von **31** mit Methylamin führte zur Spaltung der gespannten  $\beta$ -Ketoester-Bindung und zur Bildung des Amidoesters. Durch Reduktion des Esters und anschließende Reoxidation wurde der Aldehyd **32** erhalten. Dieser wurde mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in Methanol epimerisiert, wodurch die Cyclisierung zum Hydroxylactam **33** initiiert wurde. **33** ließ sich leicht zum Enamid **34** dehydratisieren, das nach der Umsetzung mit Brom in Methanol und nach der Modifizierung der funktionellen Gruppe an C7 **35** lieferte. In einem Schlüsselschritt wurde **35** in einer intramolekularen Mannich-Reaktion zum Bromketon **36** umgesetzt. Bei der reduktiven Debromierung bildete sich das fortgeschrittene tetracyclische Intermediat **37**. Sowohl hier als auch beim weniger stark oxidierten Gegenstück **22** war allerdings noch die schwierige Aufgabe der Spirooxindol-Insertion an C7 zu lösen.

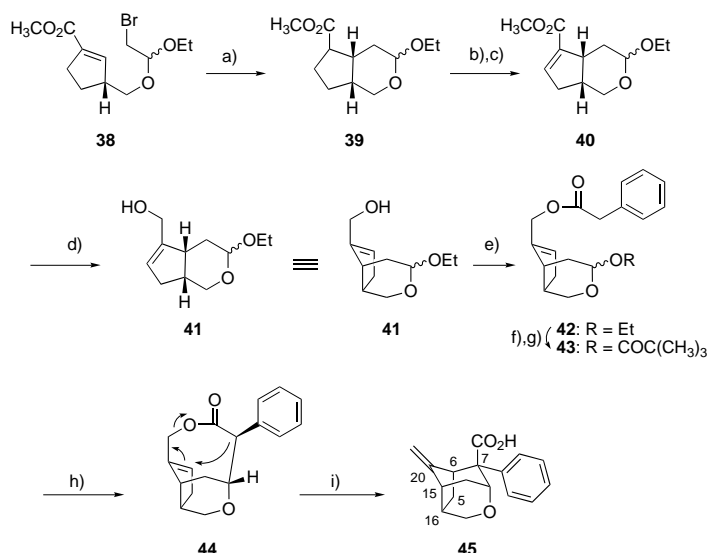
## 2.2. Die Knüpfung der C6-C7-Bindung – vier Ansätze

Eine andere Strategie zum Aufbau eines hoch funktionalisierten Bicyclo[3.2.1]-Gerüsts zielte auf die Verknüpfung von C6 und C7 (wie in dem Modellversuch von Stork et al.) durch eine Claisen-Umlagerung. Die Totalsynthese von Fukuyama et al. (und unsere eigene) nutzte zum gleichen Zweck die Divinylcyclopropan-Umlagerung.

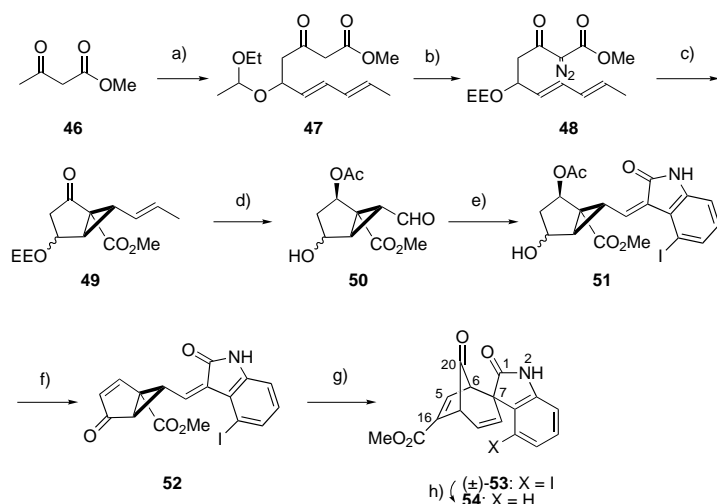
Im Ansatz von Stork et al. wird die elegante, radikalisch initiierte Cyclisierung von **38** zur Synthese des bicyclischen Esters **39** genutzt.<sup>[14]</sup> **39** wurde glatt durch Selenierung und oxidative Eliminierung zum ungesättigten Ester **40** umgesetzt (Schema 4). Hierbei wurde eine 6:1-Mischung von **40** und dem tetrasubstituierten Isomer erhalten. Die Reduktion von **40** lieferte den Allylalkohol **41**, der mit Phenyllessigsäure zum Ester **42**



**Schema 3.** Syntheseweg von Johnson et al. zum tetracyclischen Gerüst. Bedingungen und Reagentien: a) Pyridin, 73%. b) *hν*, MeOH, Spuren HOAc, 53%. c) LiAlH<sub>4</sub>, THF. d) AgOAc, I<sub>2</sub>, HOAc, 44% über zwei Stufen. e) RuCl<sub>3</sub>, NaIO<sub>4</sub>, MeCN, CCl<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O; dann CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O. f) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, THF. g) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -5°C, 85% über drei Stufen. h) PhSeSiMe<sub>3</sub>, ZnI<sub>2</sub>, PhMe, Rückfluss, 94%. i) *m*CPBA, THF, -25°C; dann Pr<sub>2</sub>NH, CCl<sub>4</sub>, Rückfluss, 92%. j) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, THF. k) DMSO, TFAA, -70°C, Et<sub>3</sub>N, 92% über zwei Stufen. l) MeNH<sub>2</sub>, MeOH, THF, 86%. m) LiBH<sub>4</sub>, MeOH, Et<sub>2</sub>O. n) CrO<sub>3</sub>, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 95%. o) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 88%. p) TsOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. q) Br<sub>2</sub>, MeOH, 97% über zwei Stufen. r) Bu<sub>4</sub>NF, THF. s) DMSO, (COCl)<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, 96% über zwei Stufen. t) TIPSOTf, Et<sub>3</sub>N, 97%. u) TFA, Rückfluss, 15 min, 74%. v) Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, Benzol, Rückfluss. TBS = Tributyltrimethylsilyl, Tf = Trifluormethylsulfon, *m*CPBA = *m*-Chlorperbenzoesäure, TFAA = Trifluoressigsäureanhydrid, Ts = *p*-Toluolsulfonyl, DMSO = Dimethylsulfoxid, TIPS = Tetraisopropylidisiloxan, AIBN = 2,2'-Azobis(isobutyronitril).



**Schema 4.** Ansatz von Stork et al. zur Synthese des tricyclischen Gerüsts durch Knüpfung der C6-C7-Bindung. Bedingungen und Reagentien: a)  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , Kat. AIBN, 0.02 M in Benzol, Rückfluss, 3 h, 95 %. b) LDA, THF,  $-78^\circ\text{C}$  bis  $-30^\circ\text{C}$ ;  $-78^\circ\text{C}$ ,  $\text{PhSeSePh}$ , 93 %. c)  $m\text{CPBA}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-40^\circ\text{C}$ , 1 h;  $\text{Et}_3\text{N}$ , RT, 98 % einer 6:1-Mischung aus **40** und dem tetrasubstituierten ungesättigten Ester. d) DIBALH,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h, 95 %. e) Phenyllessigsäure, DCC, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 30 min, 79 %. f) Amberlit- $\text{H}^+$ , THF/ $\text{H}_2\text{O}$  20:1, 1–2 h,  $65^\circ\text{C}$ , 90 %. g) PivCl, DMAP,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 1 h, 85 %. h) LDA, TMSOTf, THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; verdünnt mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$  1:1 auf 0.002 M, TMSOTf,  $-78^\circ\text{C}$  bis  $-20^\circ\text{C}$ , 67 %. i) LDA, TMSOTf, THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; RT, 24 h, 96 %. DIBALH = Diisobutylaluminiumhydrid, DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, LDA = Lithiumdiisopropylamid, Piv = 2,2,2-Trimethylacetyl.



**Schema 5.** Nicht stereospezifische Synthese des Bicyclo[3.2.1]-Gerüsts von Fukuyama et al. über eine Divinylcyclopropan-Umlagerung. Bedingungen und Reagentien: a) NaH, THF,  $0^\circ\text{C}$ , dann BuLi; 2,4-Hexadienal, 0 bis  $23^\circ\text{C}$ ; Ethylvinylether,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 bis  $23^\circ\text{C}$ , 53 %. b)  $\text{TsN}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 83 %. c) Kat.  $[\text{Cu}(\text{acac})_2]$ ,  $\text{CuSO}_4$ , Benzol,  $85^\circ\text{C}$ , 3 h, 68 %. d)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH,  $0^\circ\text{C}$ ;  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Pyridin,  $23^\circ\text{C}$ ;  $\text{TsOH}$ ,  $i\text{PrOH}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $23^\circ\text{C}$ , 74 %;  $\text{O}_3$ , 10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , dann  $\text{Me}_2\text{S}$ ,  $-78$  bis  $23^\circ\text{C}$ , 89 %. e) 4-Iodoindol, Kat. Piperidin, MeOH,  $23^\circ\text{C}$ , 89 %. f) DCC, DMSO, Pyridiniumtrifluoroacetat,  $23^\circ\text{C}$ ;  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $23^\circ\text{C}$ , 91 %. g) Toluol/ $\text{CH}_3\text{CN}$  1:1,  $90^\circ\text{C}$ , 45 min, 98 %. h)  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , Kat. AIBN, Toluol,  $95^\circ\text{C}$ , 1 h, 85 %. EE = Ethoxyethyl.

acyliert wurde. Die Ethoxygruppe von **42** wurde gegen eine aktivere Abgangsgruppe (Pivalat) ausgetauscht, es entstand **43**. Die entscheidende Bindungsbildung zwischen dem anomeren Zentrum und der  $\alpha$ -Methylen-Gruppe des Phenyllessigsäureesters erfolgte im Trimethylsilyl(TMS)-Ketenacetal, das aus **43** gebildet wurde. Die Cyclisierung trat bei der Umsetzung mit Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf) ein, wobei das gespannte Lacton **44** als einziges Diastereomer gebildet wurde. Der Schlüsselschritt der Claisen-Umlagerung wurde über den Enolsilylether von **44** durchgeführt, es wurde die Säure **45** erhalten. Dieser sehr kreative Ansatz liefert stereospezifisch einen signifikanten Teil des Kohlenstoff-Gerüsts von Gelsemin. Ferner enthält **45** bereits Funktionalitäten zum Aufbau der Oxindoleinheit an C7.

Im ersten Ansatz von Fukuyama et al. zur Synthese von Gelsemin<sup>[9]</sup> wurde die Spirooxindol-Funktionalität stereoselektiv über die Intermediate **50**, **53** und **54** eingeführt. Dieser Ansatz beruht auf Ergebnissen von Kondo et al.<sup>[15a]</sup> und Taber<sup>[15b]</sup> zur Gewinnung eines Vinylcyclopropan-Intermediats (Schema 5). Durch Addition des Dianions von Methylacetoacetat (**46**) an Sorbinaldehyd und durch Schutz des entstehenden Alkohols entstand der Ethoxyethylether **47**. Eine Diazotransfer-Reaktion nach Regitz mit **47** lieferte **48**, eine Kupfer-vermittelte Cyclopropanierung anschließend das bicyclische Keton **49**. Durch Reduktion von **49**, Acetylierung des gebildeten Alkohols, Hydrolyse des Ethoxyethylethers und Ozonolyse des Olefins wurde der Aldehyd **50** erhalten. Bei der Knoevenagel-artigen Kondensation von **50** mit 4-Iodoindol entstand ausschließlich das *Z*-Alkylidenindolin **51**, das thermodynamisch viel stabiler ist als das *E*-Isomer. Die Pfitzner-Moffatt-Oxidation des Alkohols **51** lieferte nach der Eliminierung von Essigsäure das Enon **52**, aus dem bei  $90^\circ\text{C}$  in einer Divinylcyclopropan-Cycloheptadien-Umlagerung das racemische Spirooxindol ( $\pm$ )-**53** gebildet wurde. Eine Deiodierung führte schließlich zum [3.2.1]-Bicyclus **54**, einem wichtigen Intermediat.

In einer Totalsynthese der zweiten Generation gelang Fukuyama et al. der stereospezifische Aufbau von (+)-Gelsemin.<sup>[10]</sup> Der Bicyclo[3.2.1]-Kern wurde wiederum durch eine Divinylcyclopropan-Umlagerung erhalten, Ausgangspunkt war aber das optisch aktive Intermediat **64**. Dieses wurde durch eine asymmetrische Diels-Alder-Reaktion mithilfe eines chiralen Auxiliars synthetisiert (Schema 6). Die Diels-Alder-Reaktion des Dienophils **55** mit 5-Dimethylsilylcyclopentadien (**56**) in Gegenwart von  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  lieferte das Addukt **57** als einziges Isomer. Die Konformation von **57** wurde durch eine kristallographische Analyse bestätigt. Das chirale Auxiliar wurde abgespalten, die Dimethylsilylgruppe zum Alkohol **59** oxidiert. Die Epoxidierung der Doppelbindung führte zu **60**. Der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester **61** wurde durch Schützen der Alkoholfunktion und anschließende Dehydrochlorierung erhalten. Die Umlagerung des *exo*-Epoxids wurde durch Umsetzung mit Bis(2,6-di-*tert*-butyl-4-methyl-

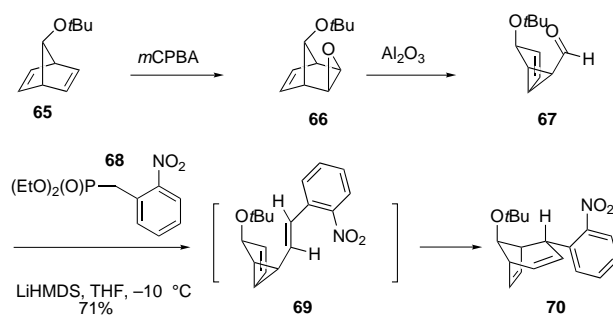
phenoxid)methylaluminium (MAD) bei  $-20^{\circ}\text{C}$  in Toluol durchgeführt und lieferte ausschließlich den epimeren  $\alpha$ -Methylester **62**. Bei der Kondensation dieses Aldehyds mit 4-Iodoxindol wurde nur das *Z*-Alkylidenindolinon **63** gebildet. Nach der Desilylierung und der Jones-Oxidation wurde eine Mischung aus dem Isomer **64** und dem Umlagerungsprodukt **53** erhalten. Die Mischung wurde auf  $90^{\circ}\text{C}$  erhitzt und lieferte **53** als enantiomerenreines Intermediat.

Unsere Synthese des Bicyclo[3.2.1]-Kerns begann mit dem Aldehyd **67** (Schema 7),<sup>[11]</sup> der durch regioselektive Epoxidierung des Norbornadiens **65** und anschließende Umlagerung des instabilen *exo*-Epoxids **66** zu **67** hergestellt wurde. Die Einführung einer *o*-Nitrobenzylidengruppe mit dem Phosphonat **68** führte zu **70** und verlief vermutlich über das Divinylcyclopropan **69**. Unsere Syntheseroute war einzigartig im Hinblick auf die geplante späte Einführung eines nur ein Kohlenstoffatom enthaltendes Fragments an C7.

### 2.3. Die Knüpfung der C5-C16-Bindung – die Ansätze von Hart, Speckamp und Cha

Eine dritte Strategie zum Aufbau des Gelsemin-Gerüsts war die Bildung der C5-C16-Bindung in den Totalsynthesen von Speckamp et al. und Hart et al. sowie im Modellversuch von Cha et al.

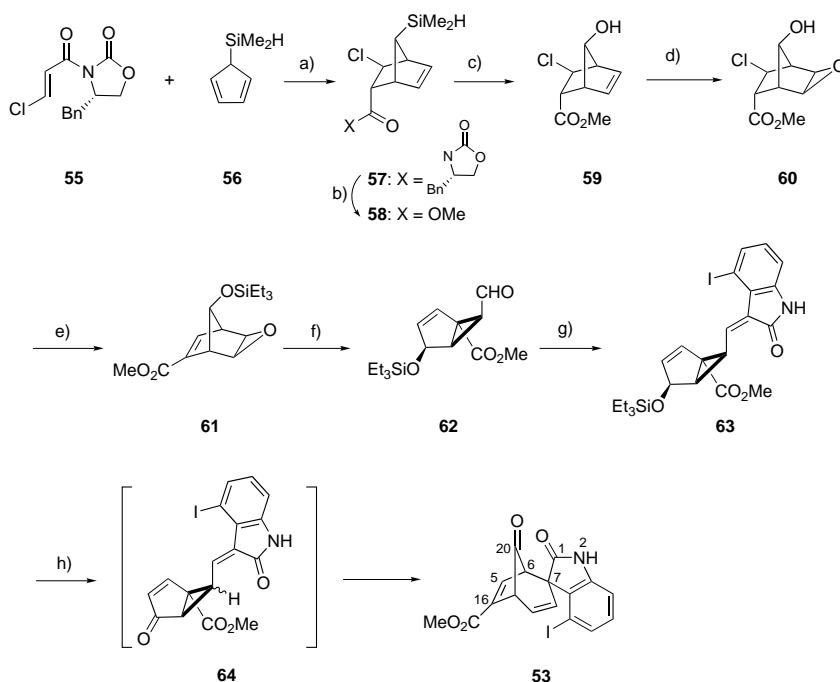
Der Schlüsselschritt bei der Syntheseroute von Speckamp et al. war eine intramolekulare *N*-Acyliminium-Cyclisierung (Schema 8), die der Cyclisierung in den Synthesen von



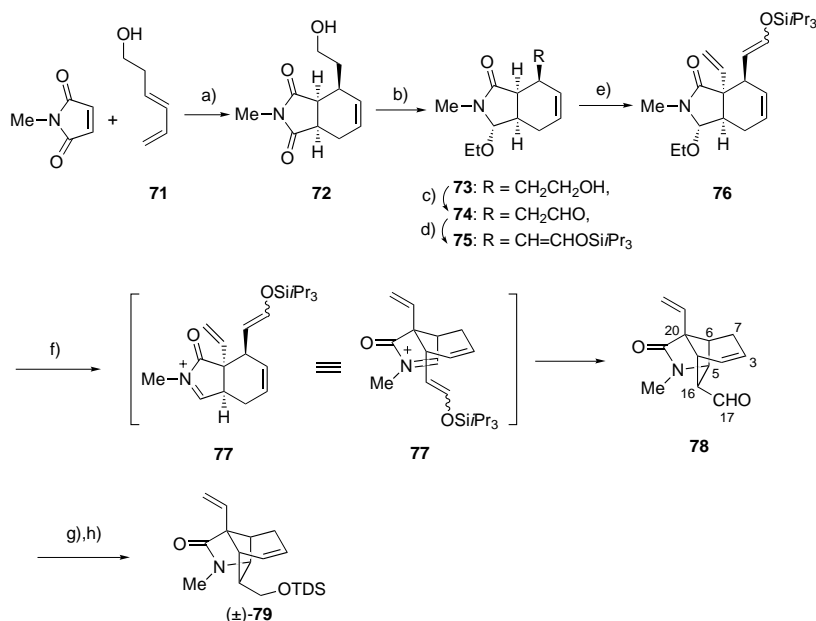
**Scheme 7.** Divinylcyclopropan-Umlagerung zum Bicyclo[3.2.1]-Gerüst nach Danishefsky et al.

Overman et al. und Johnson et al. ähnlich ist. Die Arbeitsgruppe um Speckamp schuf so allerdings die C5-C16-Bindung und nicht die C5-C6-Bindung.<sup>[16,17]</sup> Die Diels-Alder-Reaktion des Diens **71** mit *N*-Methylmaleimid lieferte nur das *endo*-Addukt **72**. Bei der regioselektiven partiellen Reduktion des Imids **72** wurde nach der Ethanolyse **73** als Hauptkomponente in einem komplexen Produktgemisch erhalten. Die Reinigung auf der Stufe des Aldehyds **74** verlief glatt. Aus **74** wurde ein untrennbares Gemisch (70:30) der *E*- und *Z*-Isomere des Silylenolethers **75** synthetisiert. Durch eine Aldolkondensation des Enolats von **75** mit 2-(Phenylseleno)ethanal wurde die quartäre Vinylgruppe eingeführt, die folgende Eliminierung von Mesylat aus dem Addukt lieferte **76**. Die Mannich-artige Cyclisierung von **76** verläuft vermutlich über das Acyliminium-Intermediat **77** – es wurde eine 70:30-Mischung aus **78** und seinem C16-Epimer erhalten. Diese Mischung wurde reduziert und umkristallisiert, der erhaltene reine Alkohol als Silylether ( $\pm$ )-**79** geschützt.

Im späteren Ansatz von Speckamp et al. zur asymmetrischen Synthese von (+)-Gelsemin<sup>[17]</sup> wurde optisch aktives **79** in einer modifizierten Reaktionsfolge (Schema 9) aus dem chiralen Pyrrolinon **80** hergestellt. Die Iodierung von **80** lieferte **81**, das in einer Stille- oder Sonogashira-Kupplung<sup>[18]</sup> zum Acetylen **82** umgesetzt wurde. Die Diels-Alder-Reaktion von **82** mit dem Dien **71** wies eine exzellente Selektivität auf, **83** wurde als einziges Isomer erhalten. Die Hydroxygruppe von **83** wurde silyliert; hierbei wurde hauptsächlich das *E*-Isomer des Silylenolethers **84** erhalten. Die Spaltung der *N*-Acetylgruppe, gefolgt von einer *N*-Methylierung führte zu **85** als reinem *E*-Isomer. Die *N*-Acyliminium-Cyclisierung von **85** gelang am besten durch Umsetzung mit Trimethylsilyltriflat (TMSOTf) und lieferte eine 4:1-Mischung der Aldehyde. Die Reduktion dieser Mischung führte zu einer 4:1-Mischung von **86** und **87**. Bei der baseninduzierten Desilylie-



**Scheme 6.** Asymmetrische Synthese des Bicyclo[3.2.1]-Kerns von Fukuyama et al. Bedingungen und Reagentien: a)  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 88 %. b) Kat.  $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{MeOH}$ , 99 %. c) 30 %  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{KF}$ ,  $\text{KHCO}_3$ ,  $\text{THF}/\text{MeOH}$ , 53 %. d)  $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ ,  $t\text{BuOOH}$ , Benzol, 100 %. e)  $\text{TESOTf}$ , 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 97 %;  $t\text{BuOK}$ , Benzol, 98 %. f) MAD, Toluol,  $-20^{\circ}\text{C}$ . g) 4-Iodoxindol, Kat. Piperidin,  $\text{MeOH}$ , 60 % über zwei Stufen. h) TBAF, THF, 87 %;  $\text{CrO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , Aceton; Toluol/ $\text{MeCN}$ ,  $90^{\circ}\text{C}$ , 83 %. TES = Triethylsilyl, MAD = Bis(2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenoxid)methylaluminium, TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid.

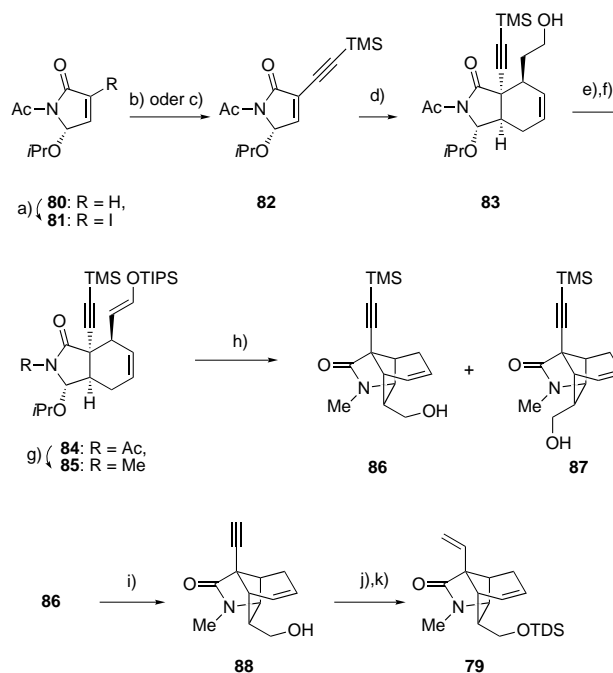


**Schema 8.** Syntheseweg von Speckamp et al. zum tricyclischen Gerüst durch Knüpfung einer C6-C15-Bindung. Bedingungen und Reagentien: a) Toluol, Rückfluss, 95%. b)  $\text{NaBH}_4$  im Überschuss, EtOH, Kat.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 0°C, 2 h; 6 N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in EtOH. c)  $\text{CrO}_3$ , Pyridin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4.5 h, 20°C, 44% über zwei Stufen. d) TIPSOTf,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , *E/Z* = 70:30, 100%. e) LDA, THF, -78°C,  $\text{PhSeCH}_2\text{CHO}$ ;  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 70%. f)  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 10°C, 10 min, 70% + 30% C16-Epimer von 78. g)  $\text{NaBH}_4$ , EtOH, 90%. h) TDSiCl, Imidazol, DMF. Ms = Methansulfonyl, TDS = Thexyldimethylsilyl, DMF = *N,N*-Dimethylformamid.

rung von **86** entstand **88**, das als Silylether geschützt wurde. Durch eine partielle Reduktion des Alkins wurde enantiomerenreines **79** zugänglich.

Bei der Synthese von Hart et al. wurde die Bildung der C5-C16-Bindung durch eine radikalische Cyclisierung erreicht.<sup>[8,19]</sup> Die Sequenz begann ebenfalls mit einer Diels-Alder-Reaktion von *N*-Methylmaleimid, diesmal wurde es mit Dien **89** zu **90** umgesetzt (Schema 10). Bei der sauren Hydrolyse des Silylenolethers und der Tetrahydropyran(THP)-Schutzgruppe in Gegenwart von 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol entstand das Ketal **91**. Dieses wurde unter den von Grieco et al. beschriebenen Bedingungen (*o*- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SeCN}$ , *n* $\text{Bu}_3\text{P}$ ;  $\text{H}_2\text{O}_2$ )<sup>[20]</sup> zu **92** dehydratisiert. Die partielle Reduktion des Imids **92**, die O-Alkylierung des gebildeten Alkohols und die Alkylierung des Lithiumenolats der Amidgruppe lieferte **93**. Die Ozonolyse der Vinylgruppe von **93** führte nach einer Wittig-Olefinierung zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **94** und ein Ethoxy-Thiophenoxy-Austausch zu **95**. Bei der Cyclisierung des freien Radikals von **96** – hierbei nimmt **96** eine wannenartige Konformation an, möglicherweise um eine Wechselwirkung zwischen dem Ketalrest und dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester zu vermeiden – wird schließlich der Tricyclus **97** mit der nicht gewünschten Konfiguration an C16 gebildet. Dieses Problem erwies sich aber als lösbar.

Der Ansatz von Cha et al. beinhaltet die Titan(II)-vermittelte Cyclisierung eines  $\omega$ -Vinylimids (Schema 11).<sup>[21]</sup> Diese Strategie ist komplementär zur nucleophilen Addition von Speckamp et al. an eine *N*-Acyliminium-Verbindung und zur radikalischen Cyclisierung eines Amidomethinyl- $\alpha$ -acylamins von Hart et al. Die Diels-Alder-Reaktion von *N*-Phenylmaleimid mit dem Dien **98** lieferte die Säure **99**, die hydriert und anschließend oxidativ zum  $\omega$ -Vinylimid **100** decarboxyliert wurde. Durch Umsetzung von **100** mit Cyclopentylmagnesiumchlorid im Überschuss in Gegenwart von 1.5 Äquivalenten  $\text{CITi}(\text{O}i\text{Pr})_3$  wurde nach Autoxidation und wässriger Aufarbeitung das gewünschte Cyclisierungsprodukt



**Schema 9.** Asymmetrische Synthese des tricyclischen Gerüsts von Speckamp et al. Bedingungen und Reagentien: a)  $\text{I}_2$ , Pyridin,  $\text{CCl}_4$ , 0°C bis RT, 68 h, 88%. b)  $\text{TMSCCSnBu}_3$ ,  $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$  (5%), DMF, RT, 15 min, 89%. c)  $\text{TMSCCCH}$ , CuI (10%),  $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$  (5%), Diisopropylamin (3 Äquiv.), THF, RT, 1 h, 91%. d) Kolben mit Ammoniak gespült, **71**, Hydrochinon (Spuren), Toluol, 100°C, 40 h, 93%. e) Dess-Martin-Periodonan,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0°C bis RT, 2 h. f) TIPSOTf,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0°C bis RT, 2 h. g)  $\text{Me}_2\text{NH}$  im Überschuss,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0°C bis RT, 2 h, 65% über drei Stufen;  $\text{MeI}$ , THF,  $\text{LiHMDS}$ , -78°C bis RT, 98%. h) TMSOTf,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -13°C, 25 min, 4:1-Mischung von **86** und **87**; dann  $\text{NaBH}_4$ , EtOH, 0°C, 66%. i)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, RT, 98%. j) TDSiCl, Imidazol, DMF, RT. k) Lindlar-Kat.,  $\text{H}_2$  (1 atm), Chinolin, EtOAc, 20 min, 99%. HMDS = Hexamethyldisilazanid.



**101** erhalten. Die *N*-Acylaminalgruppe wurde anschließend in zwei Stufen über **102** zum Lactam **103** reduziert.

## 2.4. Ein photochemischer Ansatz

Ein interessanter photochemischer Ansatz zum Aufbau des Bicyclo[3.2.1]-Gerüsts stammt von Penkett et al. (Schema 12).<sup>[22]</sup> Die Photolyse von 3-(Dimethylphenoxy)silylpropen (**104**) lieferte das gewünschte Photoaddukt **105**<sup>[23]</sup> als Hauptprodukt. Bei der Umsetzung von **105** mit *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) entstand **107**, vermutlich durch eine Fragmentierung des Epoxids **106**.

## 3. Strategien zur Einführung des quartären Zentrums C20 und zum Aufbau des Pyrrolidinrings

### 3.1. Die Knüpfung der C5-C6-Bindung – die Aza-Cope-Umlagerung von Overman

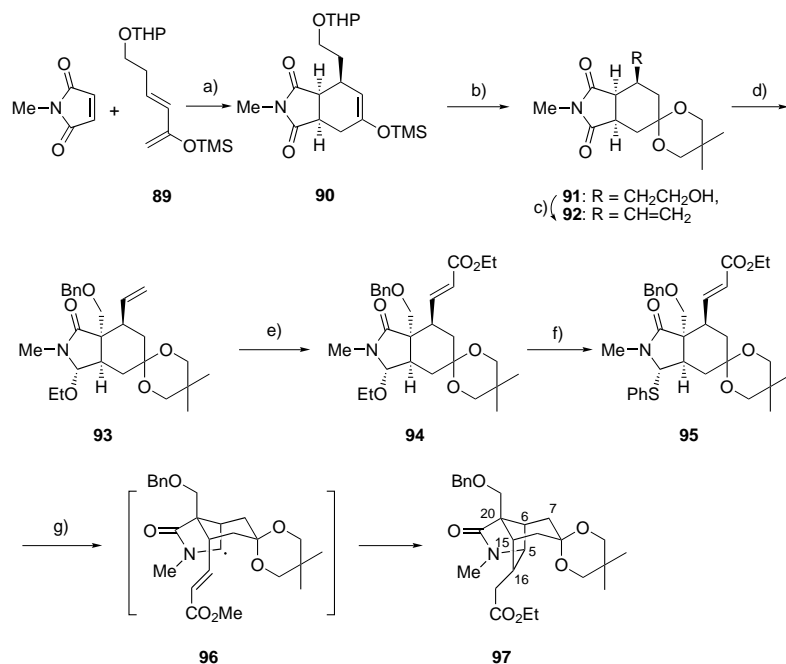
Eine der Herausforderungen bei allen Totalsynthesen von Gelsemin (**1**) ist der stereoselektive Aufbau des quartären Brückenkopfatoms C20 im Pyrrolidinring. Bei der Synthese von Overman et al. (Schema 2) wurde das quartäre Zentrum C20 durch eine Aza-Cope-Umlagerung eingeführt (**15**→**18**). Letztlich wurde die stereochemische Orientierung – die *cis*-Konfiguration von H15 und der Vinylgruppe an C20 – durch die anfängliche *endo*-Diels-Alder-Cycloaddition bestimmt. Bei der Bildung der C5-C6-Bindung über eine Mannich-Reaktion (**19**→**21**) entstand zugleich der Pyrrolidinring.

### 3.2. Die Knüpfung der C19-C20-Bindung – Aldolkondensation und Alkylierung

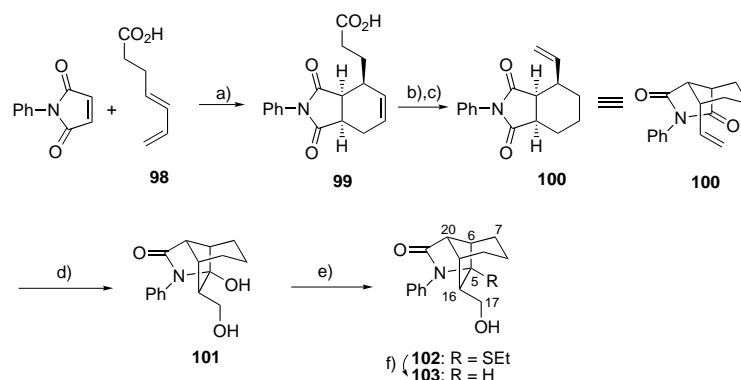
Die Strategien von Speckamp et al.<sup>[6,16]</sup> und Hart et al.<sup>[8,18]</sup> zum Aufbau des quartären Zentrums C20 und des Pyrrolidinrings von **1** sind sehr ähnlich. In beiden Fällen wurde die Pyrrolidineinheit aus *N*-Methylmaleimid synthetisiert. C20 wurde durch eine Aldolkondensation (Schema 8, **75**→**76**) oder eine Alkylierung (Schema 10, **92**→**93**) des Amidenolats erhalten. In beiden Fällen bestimmt die anfängliche relative Konfiguration von C5, C6 und C15 in den *endo*-Diels-Alder-Reaktionen die stereochemische Orientierung.

### 3.3. Die Knüpfung der C20-C21-Bindung – eine intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition

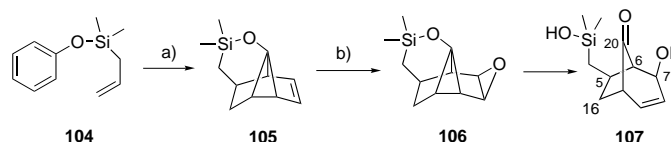
In der Synthese von Johnson et al.<sup>[7a]</sup> wurde die *cis*-Anordnung von H15 und der Vinylgruppe an C20 durch eine [2+2]-Photocycloaddition sichergestellt, die Vinylgruppe wurde danach als Tetrahydrofuranring maskiert (Schema 3, **27**→**28**). Als Äquivalent zum Pyrrolidinring wurde anschlie-



**Scheme 10.** Synthese des tricyclischen Gerüsts nach Hart et al. durch Knüpfung einer C5-C16-Bindung in einer radikalischen Cyclisierung. Bedingungen und Reagentien: a) Toluol, Rückfluss. b) TsOH, 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol, 39% über zwei Stufen. c) *o*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SeCN, *n*Bu<sub>3</sub>P, THF; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 79%. d) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, -23 °C; NaH, EtI, THF, 71%; LDA, THF, PhCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Cl, 96%. e) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH, dann Me<sub>2</sub>S, 76%; Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Et, 82%. f) PhSH, Kat. TsOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 76%. g) Kat. AIBN, Bu<sub>3</sub>SnH, Benzol, 64%.

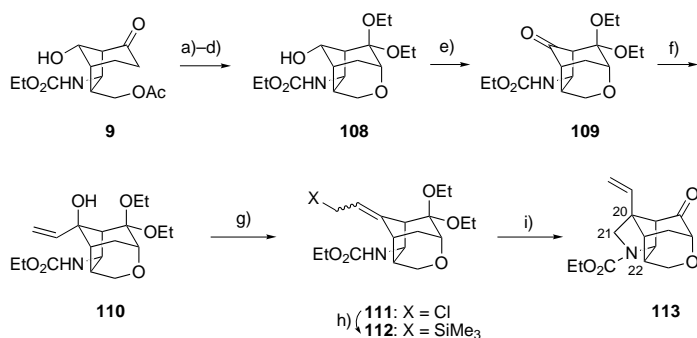


**Scheme 11.** Syntheseweg von Cha et al. zum tricyclischen Gerüst: Ti<sup>IV</sup>-vermittelte Cyclisierung von  $\omega$ -Vinylimiden. Bedingungen und Reagentien: a) NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 90%. b) H<sub>2</sub>, Pd/C. c) Pb(OAc)<sub>4</sub>, Cu(OAc)<sub>2</sub>, Pyridin, Chlorbenzol, 50%. d) *c*-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>MgCl, ClTi(OiPr)<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0 °C; dann O<sub>2</sub>, 42%. e) EtSH, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 85%. f) Raney-Nickel, H<sub>2</sub>, EtOH, 80%.



**Scheme 12.** Photochemischer Syntheseweg von Penkett et al. zum Bicyclo[3.2.1]-Gerüst. Bedingungen und Reagentien: a) *h* $\nu$ , 254 nm, Hexan, 38%. b) *m*CPBA, 56%.





**Schema 13.** Syntheseweg von Fleming et al. zum Aufbau des quartären Zentrums C20 und des Pyrrolidinrings. Bedingungen und Reagentien: a)  $\text{PhNMe}_3\text{Br}_3$ , b) DHP,  $\text{H}^+$ , c)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , d) PPTS, EtOH, 62 % über vier Stufen. e) PCC,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , 91 %. f)  $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ , 90 %. g)  $\text{SOCl}_2$ , 97 %. h)  $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{CuLi}$ , 84 %. i)  $(\text{CH}_2\text{O})_3$ ,  $\text{HCO}_2\text{H}$ , 85 %. DHP = Dihydropyran, PCC = Pyridiniumchlorchromat.

Bend ein Lactam mit einer Acyliminium-Mannich-Reaktion synthetisiert und dabei auch die C5-C6-Bindung geknüpft (35→36), ähnlich wie im Ansatz von Overman et al.

### 3.4. Die Synthese von Fleming

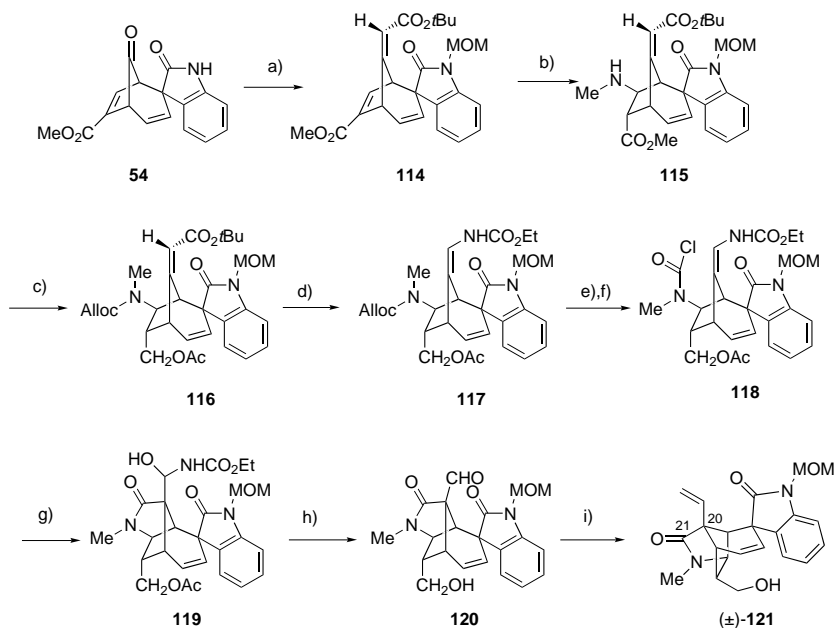
Im Modellversuch von Fleming et al. (Schema 13) wurde das vollständig funktionalisierte Bicyclo[3.2.1]octanon **9** bromiert und die Hydroxygruppe geschützt.<sup>[12]</sup> Bei der basischen Hydrolyse des Acetatrests wurde das Oxyanion freigesetzt, welches das Bromidion verdrängte; hierbei entstand der gewünschte Tetrahydropyranring. Bei der folgenden sauren Ethanolyse wurde die THP-Schutzgruppe entfernt, das Ketal **108** wurde gebildet. Die Oxidation von **108** lieferte das Keton **109**, das mit Vinylmagnesiumbromid zum tertiären Alkohol **110** umgesetzt wurde. Durch Chlorierung wurde **111** erhalten und daraus das Allylsilan **112** synthetisiert. Bei der Umsetzung von **112** mit Formaldehyd unter sauren Bedingungen entstand **113**, vermutlich über eine nucleophile Addition des Allylsilans an das *N*-Acyliminium-Intermediat. Das quartäre Zentrum C20 und die Pyrrolidineinheit wurden hier also durch die Knüpfung der Bindung C20–C21 erhalten.

### 3.5. Die Knüpfung der C20-C21-Bindung – der Ansatz von Fukuyama

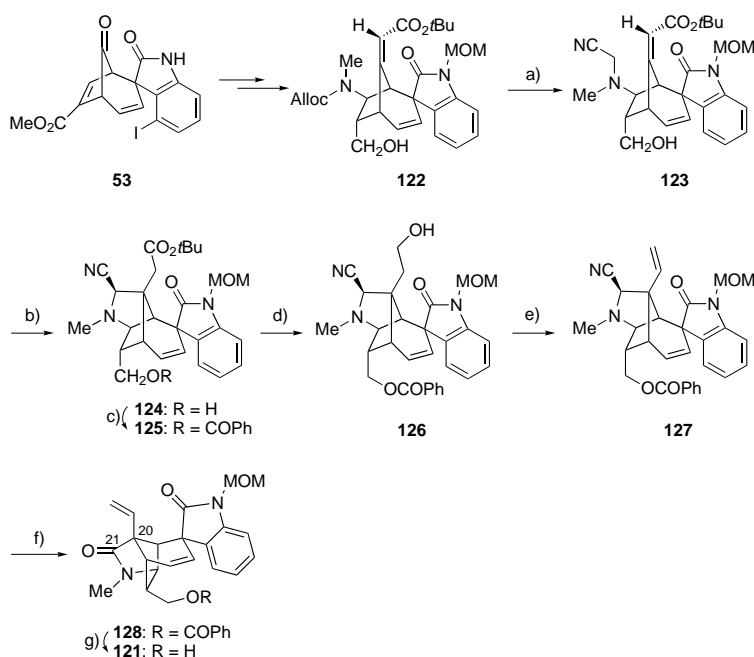
Auch Fukuyama et al. erhielten das quartäre Zentrum C20 und den Pyrrolidinring durch die Verknüpfung von C20 und C21 (Schema 14).<sup>[9]</sup> Die selektive Verlängerung der Ketogruppe am Brückenkopf war sehr schwierig, gelang aber

schließlich. Die Umsetzung von **54** mit  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2t\text{Bu}$  und nachfolgend der Schutz des Indolinon-Stickstoffatoms lieferte in einer Eintopfreaktion ein einziges Isomer von **114**. Die Michael-Addition von Methylamin trat dabei ausschließlich am  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Methylester und nicht am  $\alpha,\beta$ -ungesättigten *tert*-Butylester ein, sodass **115** gebildet wurde. Nach dem Schutz der Aminogruppe, der selektiven Reduktion der Methylestergruppe und der Acetylierung des gebildeten Alkohols wurde **116** erhalten. In einer klassischen Curtius-Umlagerung wurde der *tert*-Butylester von **116** zum Ethylurethan **117** umgesetzt. Nach Entschützen der Alloc-Gruppe von **117** wurde das Amin mit Phosgen zum Carbamoylchlorid **118** umgesetzt und dieses mit  $\text{AgOTf}$  und  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  zum Lactam **119** cyclisiert. Bei der sauren Hydrolyse des Urethanaminals **119** trat gleichzeitig die Hydrolyse des Acetats zum Aldehyd **120** ein. Die Einführung der Methylengruppe in den sterisch gehinderten Aldehyd gelang am besten durch Umsetzung mit dem Tebbe-Reagens, als Produkt wurde **121** erhalten.

In der späteren asymmetrischen Synthese von Gelsemin setzten Fukuyama et al. eine intramolekulare Michael-Addition zur Knüpfung der Bindung C20–C21 ein (Schema 15).<sup>[10]</sup> Optisch reines **53** wurde in ähnlicher Weise wie zuvor das Racemat zu **122** umgesetzt. Nach der Abspaltung der Alloc-Gruppe und der *N*-Cyanomethylierung wurde das Aminonitril **123** erhalten. Eine Michael-Addition bei der Umsetzung mit Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDs) lieferte das Pyr-



**Schema 14.** Syntheseweg von Fukuyama et al. zum Aufbau des quartären Zentrums C20 und des Pyrrolidinrings. Bedingungen und Reagentien: a)  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2t\text{Bu}$ , BuLi, THF, 65 °C, dann MOMCl,  $t\text{BuOK}$ , 23 °C, 70 %. b)  $\text{MeNH}_2$ , MeOH, 23 °C, 100 %. c)  $\text{ClCO}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ , Pyridin, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C;  $\text{LiBH}_4$ , Kat.  $\text{LiEt}_3\text{H}$ , THF, 23 °C;  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Pyridin, 73 %. d)  $\text{HCO}_2\text{H}$ , 23 °C, 79 %;  $\text{ClCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, 0 °C;  $n\text{Bu}_4\text{NN}_3$ ; Toluol, Kat.  $\text{Et}_3\text{N}$ , Rückfluss, dann EtOH, 23 °C, 76 %. e)  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ ,  $\text{PPh}_3$ , Pyrrolidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 23 °C. f)  $\text{COCl}_2$ , 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 95 %. g)  $\text{AgOTf}$ ,  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 45 °C, 15 min, 52 %. h) 3 N HCl, THF, 23 °C, 18 h. i)  $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ , THF, –40 bis 0 °C, 3 h, 65 %. MOM = Methoxymethyl, Alloc = Allyloxycarbonyl.



**Schema 15.** Zweiter Syntheseweg von Fukuyama et al. zum Aufbau des quartären Zentrums C20 und des Pyrrolidinrings. Bedingungen und Reagentien: a)  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ , Pyrrolidin, THF;  $\text{ICH}_2\text{CN}$ ,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , MeCN,  $60^\circ\text{C}$ , 78 %. b) KHMDS, THF,  $-78$  bis  $0^\circ\text{C}$ , 62 %. c)  $\text{PhCOCl}$ , Pyridin, Kat. DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 92 %. d)  $\text{HCO}_2\text{H}$ , 96 %;  $\text{ClCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{NEt}_3$ , THF, dann  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 80 %. e)  $o\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SeCN}$ ,  $\text{PBu}_3$ , THF;  $m\text{CPBA}$ , dann  $\text{NEt}_3$ , 97 %. f)  $m\text{CPBA}$ , THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , dann  $\text{NEt}_3$ , 83 %. g)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, 96 %.

rolidin **124**. Durch Schützen der Hydroxygruppe von **124** entstand das Benzoat **125**. Die Verlängerung der *tert*-Butoxycarbonylmethylgruppe zur Vinylgruppe gelang über den Alkohol **126**, der bei der chemoselektiven Reduktion eines gemischten Anhydrids gebildet wurde. **126** wurde dann, wie von Grieco et al.<sup>[20]</sup> beschrieben, zur Vinylverbindung **127** umgesetzt. Die Oxidation des Cyanopyrrolidins **127** mit *m*CPBA in einer Polonovsky-artigen Reaktion führte zu **128**, eine basische Hydrolyse anschließend zum Alkohol **121**.

### 3.6. Die Knüpfung der C5-N22-Bindung – Claisen-Umlagerung und Öffnung des Oxetanrings

Eine Lewisäure-katalysierte intramolekulare Verschiebung der Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung C5–O4 eines strategischen Oxetanrings war das Kernelement unseres Ansatzes zum Aufbau des Pyrrolidinrings von Gelsemin. Das quartäre Kohlenstoffatom C20 wurde in einer überraschend stereospezifischen Claisen-Umlagerung gebildet (Schema 16).<sup>[11a]</sup> Die Umsetzung von **70** mit  $\text{BH}_3\text{Cl}\cdot\text{DMS}$  gefolgt von einer oxidativen Aufarbeitung lieferte den C5- und den C16-Alkohol im Verhältnis 11:1. Die entfernte Doppelbindung hatte also die Richtung der Hydroborierung gesteuert. Diese Kontrolle war entscheidend für die Synthese des Oxetans mit der gewünschten regiochemischen Orientierung.<sup>[24]</sup> Die stereochemische Orientierung des Oxetanrings ergab sich aus einer Folge von  $\beta$ -Seitenadditionen an C5 und C16. Die Oxidation des C5-Alkohols aus der Hydroborierung lieferte das Keton **129**. Durch die Mannich-Reaktion des

Silylenolethers von **129**, anschließende Quaternisierung des Stickstoffatoms und baseninduzierte Eliminierung wurde das  $\alpha$ -Methylenketon **130** gebildet. Danach wurde eine  $\beta$ -Seitenaddition an die beiden  $\text{sp}^2$ -Zentren (C5 und C16) genutzt, und die Hydridanlagerung an C5 in einer Luche-Reaktion führte zu **131**. Die Hydroborierung von **131** trat ebenfalls auf der  $\beta$ -Seite ein, es wurde das Diol **132** gebildet. Aus diesem Intermediat wurde glatt das  $\alpha$ -Seiten-Oxetan **133** erhalten. Die Spaltung des *tert*-Butylethers **133** und eine Oxidation der entstehenden Hydroxygruppe von **134** lieferte das Keton **135**. Eine Emmons-artige Kondensation verlief mit guter Gesamtausbeute, allerdings wurde eine 3:2-Mischung der  $\beta,\beta$ -disubstituierten Stereoisomere **136a** und **136b** gebildet. Beide wurden zu den jeweiligen Allylalkoholen **137a** bzw. **137b** reduziert. Diese Isomere wurden getrennt mit Triethylorthoacetat umgesetzt. Bemerkenswerterweise entstand in beiden Fällen der gleiche  $\gamma,\delta$ -ungesättigte Ester **138** als einziges Produkt mit der korrekten Anordnung der  $\beta$ -Vinyl- und  $\alpha$ -Carboxymethylgruppen an C20.

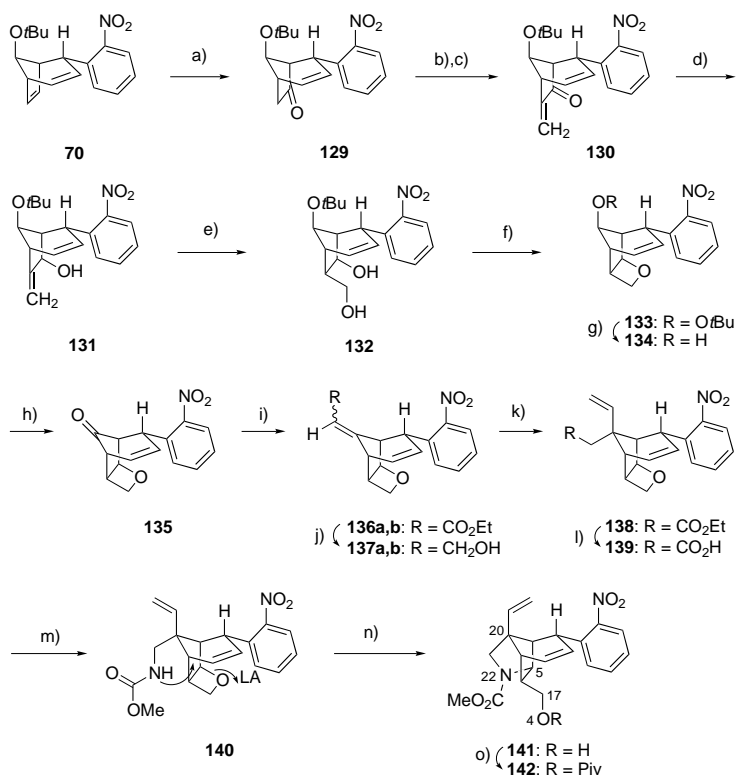
Ungeachtet der Ursache dieser Konvergenz eröffnete sich hier ein einfacher Zugang zu dem Schlüsselintermediat **138**. Durch alkalische Hydrolyse der Ethylestergruppe wurde die Säure **139** freigesetzt. Ein Curtius-Abbau, wie von Shiori et al. praktiziert,<sup>[25]</sup> lieferte das Urethan **140**. Wie erwartet wurde der robuste Oxetanring, der in der Reaktionsfolge ausgehend von Verbindung **133** unversehrt geblieben war, durch einen Angriff des Urethanstickstoffatoms unter Lewisäure-Aktivierung mit  $\text{BF}_3$ -Etherat geöffnet. Der erhaltene Alkohol **141** wurde als Pivalat **142** geschützt.

## 4. Strategien zur Einführung der Spirooxindoleinheit

### 4.1. Die Knüpfung der C7-C8-Bindung

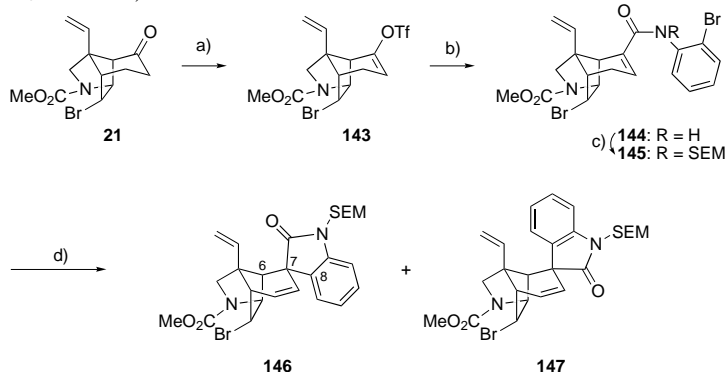
Ein Ansatz zum Aufbau der Spirooxindoleinheit, die Knüpfung der Bindung C7–C8 in einer intramolekularen Heck-Reaktion, wurde von Overman et al. und von Speckamp et al. durchgeführt. Durch eine radikalische Cyclisierung in den Synthesen von Hart et al. und Johnson et al. wurde das gleiche Ergebnis erzielt.

Pioniere bei der Anwendung der intramolekularen Heck-Reaktion auf die Synthesen komplexer Naturstoffe waren Overman und seine Mitarbeiter. Sie stellten das fortgeschrittene pentacyclische Intermediat **146** mit guter Diastereoselektivität her (Schema 17).<sup>[13b,26]</sup> **21** wurde zum Enoltriflat **143** umgesetzt und daraus in einer Palladium-gestützten Carboonylierung in Gegenwart von 2-Bromanilin **144** erhalten. Eine Alkylierung mit 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid (SEMCl) führte zu **145**. Die Diastereoselektivität der Heck-Reaktion von **145** wird durch Palladiumkatalysatoren, Additive und Lösungsmittel beeinflusst.<sup>[26]</sup> Unter den Bedingungen einer „ligandenfreien“ Heck-Reaktion ( $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ ,



**Scheme 16.** Unsere Strategie zum Aufbau des quartären Zentrums C20 und des Pyrrolidinrings. Bedingungen und Reagentien: a)  $\text{BH}_3\text{Cl}\cdot\text{DMS}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , dann  $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ , 77% + 7% des C16-Regioisomers; (COCl) $_2$ , DMSO,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 99%. b)  $\text{LiHMDS}$ , TESCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF,  $-78$  bis  $0^\circ\text{C}$ ; Eschenmoser-Salz,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 91%. c) MeI,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ ;  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 95%. d)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CeCl}_3\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , MeOH, 99%. e) 9-BBN-Dimer, THF;  $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ , 88%. f) MsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ;  $\text{NaHMDS}$ , THF,  $-78$  bis  $0^\circ\text{C}$ , 91%. g) TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 81%. h) (COCl) $_2$ , DMSO,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 81%. i) Triethylphosphonoacetat, NaH, THF,  $0^\circ\text{C}$ , 3:2, 92%. j) DIBALH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 88%. k)  $\text{CH}_3\text{C}(\text{OEt})_3$ , Kat. Propionsäure, Toluol, Rückfluss, 64%. l) NaOH/THF/EtOH, 86%. m) Diphenylphosphorylazid,  $\text{Et}_3\text{N}$ , Benzol,  $25^\circ\text{C}$  bis Rückfluss; MeOH, Rückfluss; 89%. n)  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78$  bis  $12^\circ\text{C}$ , 64%. o) PivCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 bis  $25^\circ\text{C}$ , 92%. Eschenmoser-Salz =  $(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}_2\text{I}$ , BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan.

$\text{Et}_3\text{N}$ , Toluol) wurde aus **145** ein 9:1-Verhältnis von **146** und



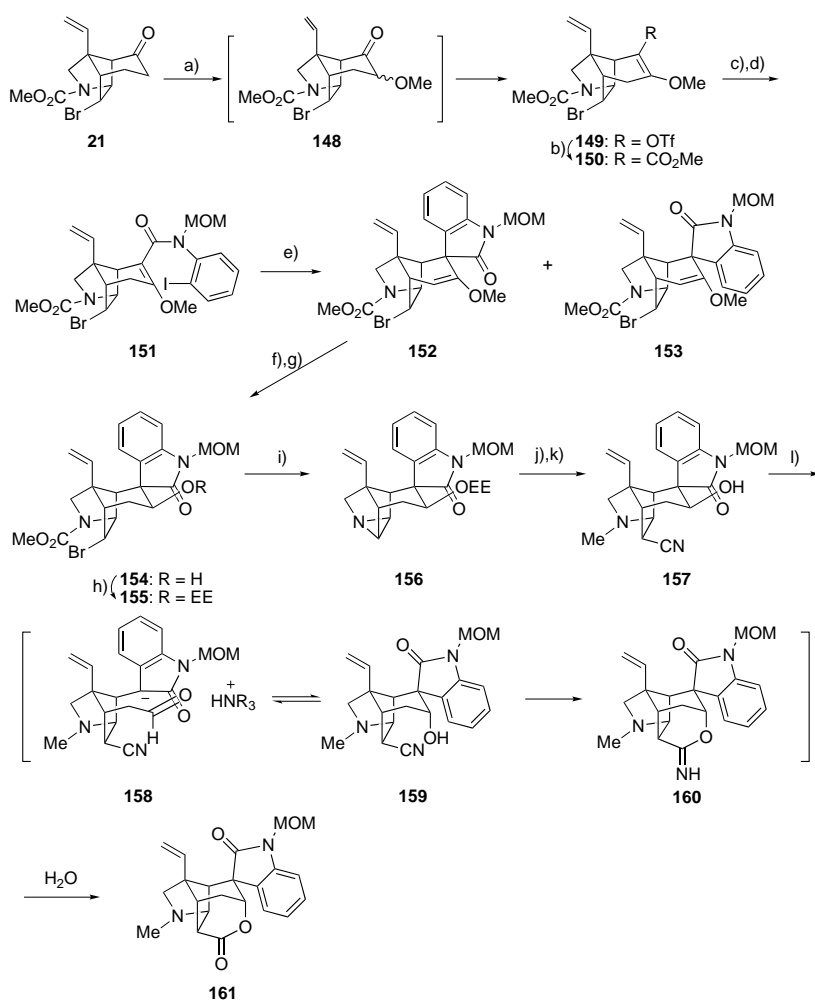
**Scheme 17.** Intramolekulare Heck-Reaktion von Overman et al. zum Aufbau der Oxindoleinheit. Bedingungen und Reagentien: a) LDA, PhNTf $_2$ , THF,  $-78$  bis  $0^\circ\text{C}$ , 100%. b) 1 Mol-%  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ , 2-Bromanilin, CO, 1 atm, DMF,  $80^\circ\text{C}$ , 79%. c) NaH, SEMCl, THF,  $23^\circ\text{C}$ . d) 10–20 Mol-%  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , Toluol,  $110^\circ\text{C}$ , 89–95% einer 89:11-Mischung aus **146** und **147**. SEM = 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl, dba = Dibenzylidenacetone.

**147** erhalten. Versuche zur Einführung der Hydroxygruppe an C17 für den weiteren Aufbau des Tetrahydropyranrings erwiesen sich aber als erfolglos.

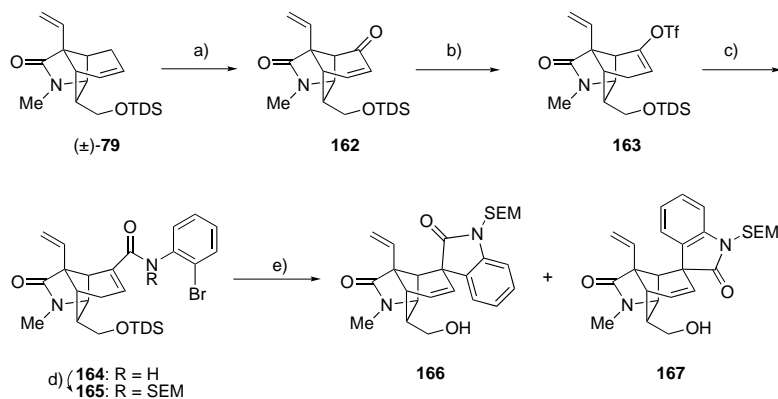
Overman und seine Mitarbeiter strebten anschließend die Einführung einer sauerstoffhaltigen funktionellen Gruppe an C3 an. Diese sollte zum Aufbau des Pyranrings genutzt werden (Schema 18).<sup>[11]</sup> Die Synthese wurde durch die Oxidation des Silylenolethers von **21** zum Methoxyketon **148** und anschließend zum Enoltriflat **149** realisiert. Die Palladium-katalysierte Carbonylierung von **149** in Gegenwart von Methanol lieferte den Methylester **150**. Dieser wurde mit dem Dimethylaluminiumamid-Derivat von Iodanilin gekuppelt. Das gebildete sekundäre Amid wurde als tertiäres Methoxymethyl(MOM)-Amid **151** geschützt. Die intramolekulare Heck-Reaktion von **151** war nicht einfach, da dieses Substrat einem tetrasubstituierten vinylogenen Carbamat entspricht. Unter kationischen Bedingungen ( $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$ ,  $\text{Ag}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF) verlief die Cyclisierung aber effizient, es wurde eine 13:1-Mischung aus **152** und **153** erhalten. Bezogen auf Gelsemin war das Hauptprodukt das „falsche“ Stereoisomer. Die Hydrolyse des Methylethers **152** und die Reduktion des gebildeten Ketons lieferte hauptsächlich den Alkohol **154** mit der äquatorial angeordneten OH-Gruppe. Die Alkoholfunktion in **154** wurde durch Überführung in **155** geschützt und dieses mit NaCN in DMSO zum Aziridin **156** umgesetzt. Durch Methylierung von **156** mit MeOTf, regioselektive Öffnung des gebildeten Aziridiniumsalzes an C16 mit NaCN und Entfernung der 1-Ethoxyethylgruppe wurde **157** erhalten.

Auf dieser Stufe wurde der Oxindolrest von **157** mit der nicht gewünschten Konfiguration am Spirokohlenstoffatom C20 mit Diazabicycloundecen (DBU) epimerisiert. Die Epimerisierung verläuft vermutlich über eine Retroaldol-Spaltung der C3-C7-Bindung unter Bildung des Intermediats **158**. Nach Rotation um die C6-C7- und C3-C14-Bindungen lieferte eine Aldolreaktion **159** mit umgekehrter Konfiguration der OH-Gruppe am C3 und epimerisiertem Oxindolrest. Bei der Addition dieser axialen Hydroxygruppe an die nahe Nitrilgruppe wurde das cyclische Imidat **160** gebildet, das zum Lacton **161** hydrolysiert wurde. Dieser Syntheseweg ist zwar lang, beinhaltet aber die elegante Umkehr der Konfiguration an C20.

Eine intramolekulare Heck-Reaktion wurde auch in der Totalsynthese von Speckamp et al. eingesetzt (Schema 19).<sup>[6]</sup> Die Oxidation von ( $\pm$ )-**79** in Allylstellung führte zum Enon **162**, das mit L-Selectride 1,4-selektiv reduziert wurde. Das entstehende Enolat wurde abgefangen, wodurch das Enoltriflat **163** gebildet wurde. Eine Palladium-katalysierte Carbonylierung von **163** in Gegenwart von 2-Bromanilin lieferte **164**, das mit SEMCl zu **165** umgesetzt wurde. Unter den „ligandenfreien“ Heck-



**Scheme 18.** Revidierte intramolekulare Heck-Reaktion von Overman et al. Bedingungen und Reagentien: a) KHMDS, Et<sub>3</sub>SiCl, THF, –78 °C; (PhIO)<sub>n</sub>, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78 bis 0 °C; KHMDS, Comins-Reagens, THF, –78 °C, 61 %. b) CO (3.5 bar), [PdCl<sub>2</sub>(dppf)]<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH, (nBu)<sub>3</sub>N, DMF, 80 °C, 94 %. c) 2-Iodanilin, Me<sub>3</sub>Al, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C bis RT, 91 %. d) NaH, MOMCl, THF, 86 %. e) [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]·CHCl<sub>3</sub>, Ag<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Et<sub>3</sub>N, THF, Rückfluss, 61–78 % von 152 und 153 (13:1). f) Konz. HCl, MeOH, RT, 98 %. g) (iBu)<sub>3</sub>Al, PhMe, –78 °C bis RT, 71 %. h) Ethylvinylether, PPTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 85 %. i) NaCN, Me<sub>2</sub>SO, 150 °C, 99 %. j) MeOTf, DTBMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; NaCN, Me<sub>2</sub>SO, 90 °C, 85 %. k) TsOH·H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH, RT, 99 %. l) DBU, PhMe, Rückfluss, 80 %. dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen, DTBMP = 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin, Comins-Reagens = Tf<sub>2</sub>NPh, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.



Bedingungen von Overman et al. [26] wurde **165** cyclisiert und zu einer 2:1-Mischung aus **166** und **167** desilyliert. Hauptprodukt war also das Diastereomer mit der „richtigen“ Konfiguration an C7 bezogen auf Gelsemin.

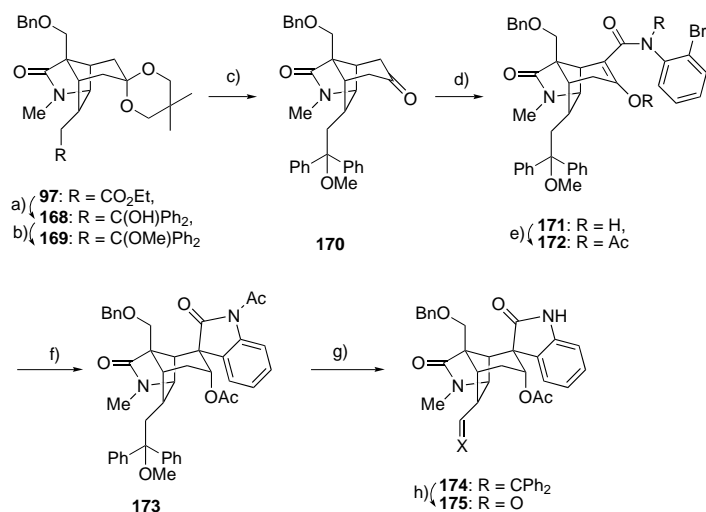
In der Totalsynthese von Hart et al. wurde das Oxindol mit einer radikalischen Cyclisierung aufgebaut, wobei die Bindung C7–C8 geknüpft wurde (Schema 20).<sup>[8a,b]</sup> Der Ester **97** wurde durch zweifache Addition des Grignard-Reagens zu **168** umgesetzt, aus dem durch anschließende O-Methylierung **169** erhalten wurde. Die Hydrolyse des Ketals lieferte das Keton **170**. Gemäß dem empirisch erhaltenem Ergebnis tritt die Enolisierung von **170** bevorzugt an C7 ein. Bei der Umsetzung mit *o*-Bromphenylisocyanat in Gegenwart von KH entstand **171**. Die Acetylierung von **171** sowohl am Sauerstoff- wie am Stickstoffatom führte zu **172**. Die Selektivität der Cyclisierung von **172** zu **173** über freie Radikale war gut. Bei der Eliminierung und anschließende Deacetylierung wurde **174** gebildet, das einer Ozonolyse unterworfen wurde. Die weitere Umsetzung des gebildeten Aldehyds **175** wird in Abschnitt 5.2. diskutiert.

Die radikalische Cyclisierung von Johnson et al. zum Oxindol begann mit der Bestrahlung einer Mischung der *N*-Alkylbenzotriazole **177** und **178**, die durch Kondensation von **37** mit Benzotriazol **176** erhalten wurden (Schema 21).<sup>[7b]</sup> Die Produkte **179** und **180** entstanden im Verhältnis 1:2. Das Nebenprodukt **179** konnte zu 21-Oxogelsemin (**2**) hydrolysiert werden. Die Reduktion von **2** mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH) lieferte Gelsemin.

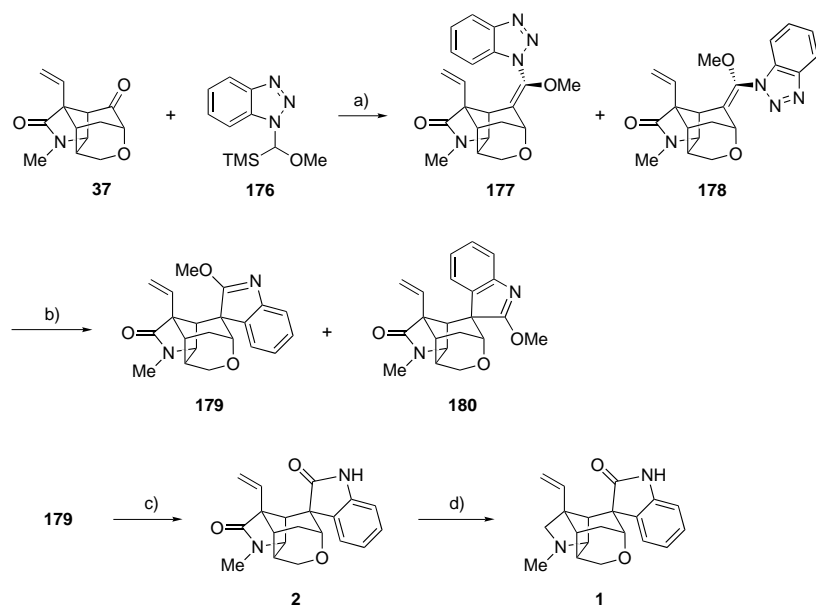
#### 4.2. Die Knüpfung der C6-C7-Bindung

Der Aufbau der Spirooxindoleinheit mit guter Stereoselektivität war eine der Hauptherausforderungen bei den Gelsemin-Synthesen. Fukuyama et al. haben dieses Problem sehr elegant gelöst (siehe Schema 5

**Scheme 19.** Intramolekulare Heck-Reaktion von Speckamp et al. zum Aufbau der Oxindoleinheit. Bedingungen und Reagentien: a) CrO<sub>3</sub>, 3,5-Dimethylpyrazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –30 °C. b) L-Selectride, THF, –78 °C, dann Tf<sub>2</sub>NPh, RT, 18 h, 65 %. c) Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, CO, 2-Bromanilin, DMF, RT, 24 h, 70 %. d) NaH, SEMCl, THF. e) [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>], Et<sub>3</sub>N, Toluol, Rückfluss, 4 h; Bu<sub>4</sub>NF, THF, RT, 60 % und 30 % von **167**. L-Selectride = Lithiumtri-*sec*-butylborhydrid.



**Scheme 20.** Radikalische Cyclisierung von Hart et al. zum Aufbau des Oxindols. Bedingungen und Reagentien: a) PhMgBr, 87%. b) NaH, DMSO, CH<sub>3</sub>I, 100%. c) TsOH, Aceton, 94%. d) NaH, KH, *o*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N=C=O, THF, 80%. e) Ac<sub>2</sub>O, DMAP, Et<sub>3</sub>N, DMF, 98%. f) Bn<sub>3</sub>SnH, Kat. AlBN, PhH, *hν*, 42% + insgesamt 16% C7-Isomere (9% α- + 7% β-Acetate). g) TsOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dann MeOH, 93%. h) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH, dann Me<sub>2</sub>S, 65%.



**Scheme 21.** Syntheseweg von Johnson et al. zum Oxindol. Bedingungen und Reagentien: a) LDA, 65%. b) *hν*, MeCN, Pyrex; Reinigung mit Kieselgel, 12% **179** + 24% **180**. c) HCl, H<sub>2</sub>O, THF. d) DIBALH, 63%.

und 6). Durch die Einführung des sperrigen Iod-Substituenten in das Oxindol-Gerüst wird die Konfiguration der Doppelbindung bei der Knoevenagel-Kondensation kontrolliert, es entstehen die Alkylidenindolinone **51** und **63**. Die anschließende Divinylcyclopropan-Umlagerung lieferte nur das Isomer mit der gewünschten Konfiguration. Das quartäre Zentrum C7 wurde in dieser Umlagerung also durch die Bildung der Bindung C6–C7 erhalten.

Auch im Modellversuch von Stork et al. wurde das quartäre Zentrum C7 durch die Verknüpfung von C6 und

C7 in einer stereospezifischen Claisen-Umlagerung gebildet (siehe Schema 4, **44**→**45**). Die Konfiguration an C7 wurde durch die radikalische *cis*-Cyclisierung von **38** zu **39** bestimmt. Die Säure **45** sollte mit bekannten Verfahren zum Oxindolrest umsetzbar sein.

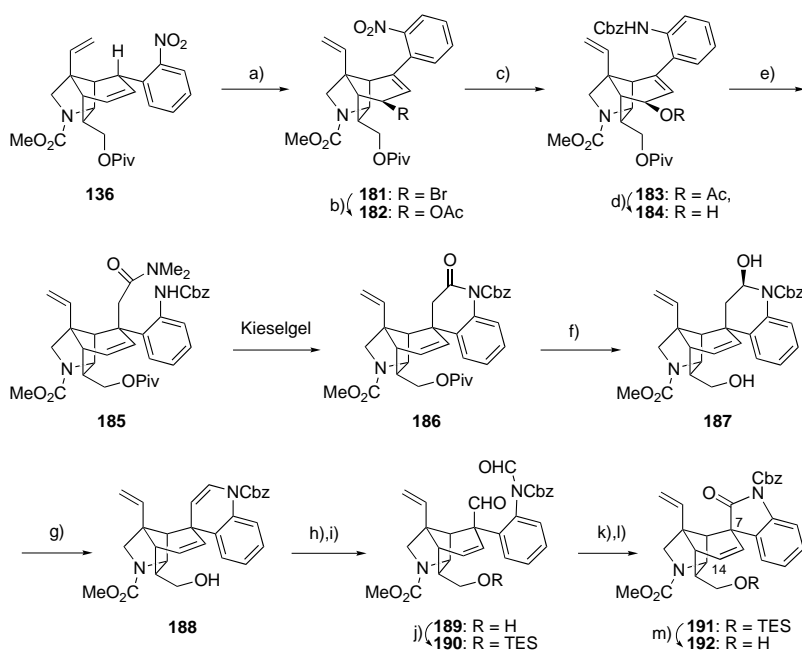
#### 4.3. Die Knüpfung der C1–C7-Bindung

Ein anderer strategischer Ansatz zum Aufbau des Spirooxindols ist die Bildung der Bindung C1–C7 in einer Eschenmoser-Claisen-Umlagerung. Dies war ein Schlüsselschritt in unserer Gelsemin-Synthese (Schema 22).<sup>[11b]</sup> Aus **136** entstand durch Bromierung **181**. Die Acetoxylierung von **181** mit AgOAc liefert **182**. Die Reaktion verläuft insgesamt unter Erhalt der Konfiguration, was die starke sterische Hinderung der α-Seite an C14 belegt. Die Nitrogruppe wurde zum Amin reduziert und dieses mit Benzyloxycarbonylchlorid (CbzCl) zu **183** geschützt. Durch Entschützen des Acetats wurde **184** erhalten.

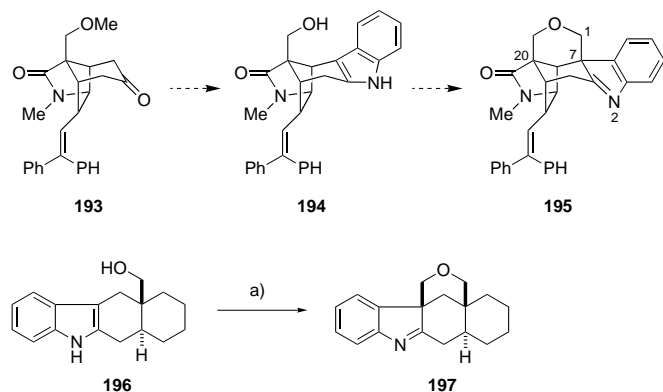
Die β-OH-Gruppe an C14 könnte auch zur Einführung eines nur ein Kohlenstoffatom enthaltendes Fragments an C7 durch suprafaciale Wanderung entlang der Allylgruppe genutzt werden. Trotz intensiver Bemühungen gelang dies jedoch nicht. Offenbar verhindern erhebliche sterische Wechselwirkungen selbst die intramolekulare Bildung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung. Die Eschenmoser-Amidacetal-Version der Claisen-Umlagerung verläuft allerdings wie gewünscht als [3,3]-Umlagerung.<sup>[27]</sup> Aus **184** wurde so **185** gebildet, das bei der Chromatographie an Kieselgel zum Lactam **186** cyclisierte.

Die Reaktionsfolge zur Verengung des sechsgliedrigen Lactamrings zu einem fünfgliedrigen Spiroanilid begann mit der Reduktion von **186** zum Aminoal **187**. Die Dehydratisierung von **187** lieferte das Enamid **188**. Dessen Dihydroxylierung über die elektronenreichere Enamid-Doppelbindung führte zu einem Trihydroxy-Intermediat, das dann oxidativ gespalten wurde. Hierbei wurde **189** mit der wichtigen β-ständigen Aldehydgruppe an C7 in 45% Ausbeute erhalten. Das Schützen der Hydroxygruppe von **189** führte zum Silylether **190**. Bei der Methanolyse von **190** trat eine N-Deformylierung und gleichzeitig ein Ringschluss zum cyclischen Hemiaminal ein. Letzteres wurde anschließend zu **191** oxidiert. Die Desilylierung von **191** lieferte **192**. Die stark gehinderte freie Hydroxymethylgruppe – ursprünglich entstanden bei der intramolekularen Oxetan-Ringöffnung – auf der α-Seite von **192** war nun richtig positioniert, um nach der Aktivierung der benachbarten Doppelbindung die Cyclisierung zum Tetrahydropyran einleiten zu können.

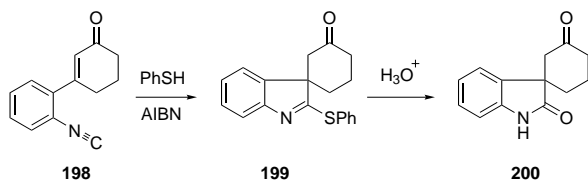
In einem frühen Ansatz von Hart et al. zum Aufbau des Oxindols wurde die Alkoxy-methylierung von Indol durch die Knüpfung der C1–C7-Bindung vorgeschlagen (Schema 23).<sup>[28]</sup> Eine Fischer-Indolisierung von **193** sollte **194** liefern, mit dem eine Alkoxy-methylierung zu **195** möglich sein könnte. Die Alkoxy-methylierung verlief bei der Modellverbindung **196** in



**Schema 22.** Unser Syntheseweg zur Oxindoleinheit. Bedingungen und Reagentien: a) NBS, AIBN,  $h\nu$ ,  $\text{CCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 55 bis 60°C, 60% bezogen auf tatsächlich umgesetztes Edukt. b)  $\text{AgOAc}$ ,  $\text{HOAc}$ , 52%. c) Zinkstaub,  $\text{THF}/\text{HOAc}$ ;  $\text{CbzCl}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 94% über zwei Stufen. d)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , 90%. e)  $\text{CH}_3\text{C}(\text{OMe})_2\text{NMe}_2$ , *m*-Xylol, 45%. f)  $\text{DI-BALH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ . g)  $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Rückfluss, 50% über zwei Stufen. h)  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{THF}$ ,  $-25^\circ\text{C}$ ;  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (aq.). i)  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ , 45%. j)  $\text{TESOTf}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 80%. k)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ . l)  $\text{TPAP}$ ,  $\text{NMO}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4 Å MS, 50% über zwei Stufen. m)  $\text{TBAF}/\text{HOAc}$  1:1,  $\text{THF}$ , 80%. Cbz = Benzyloxycarbonyl, NBS = *N*-Bromsuccinimid, TPAP = Tetrapropylammoniumperruthenat, NMO = 4-Methylmorpholin-*N*-oxid.



**Schema 23.** Modellversuch von Hart et al. zur Alkoxymethylierung von Indolen. Bedingungen und Reagentien: a)  $(\text{MeO})_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{EtAlCl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$  bis RT, 59%.



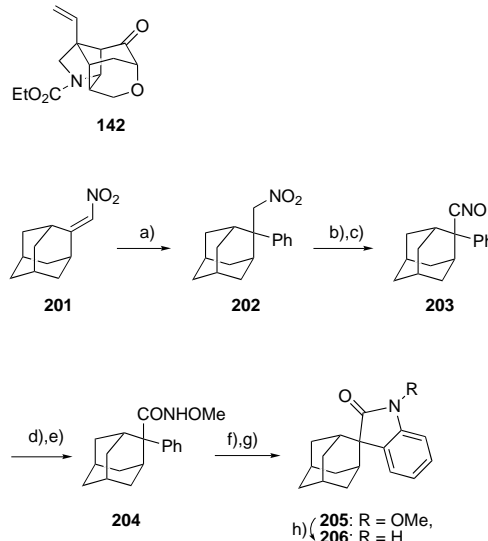
**Schema 24.** Modellversuch von Fukuyama et al. zur radikalisch initiierten Aryl-Isonitril-Cyclisierung zum Spirooxindol.

der Tat glatt zu **197**, schlug bei dem komplizierteren Substrat **194** aber fehl.

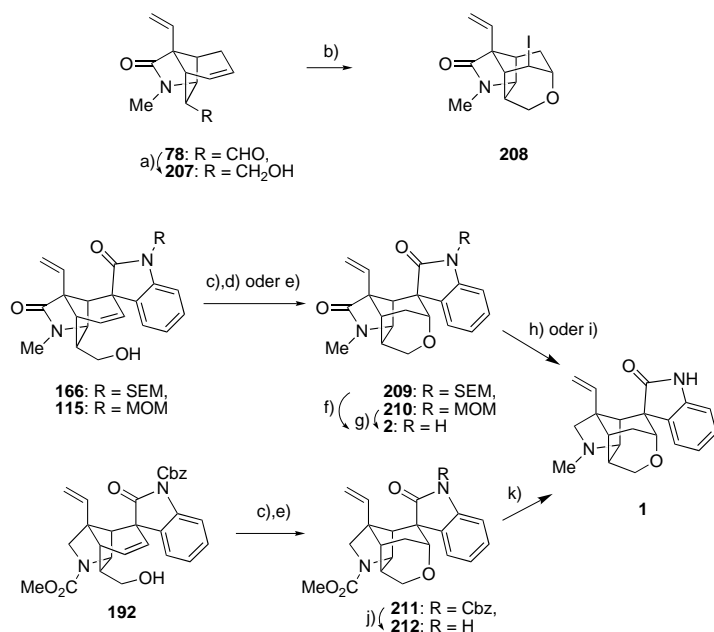
Die Knüpfung der Bindung C1–C7 wurde auch von Fukuyama et al. durch eine radikalisch initiierte Aryl-Isonitril-Cyclisierung zum Oxindol vollzogen (Schema 24).<sup>[29,30]</sup> In einem Modellversuch trat beim Zusammengeben von **198**, Thiophenol und 2,2'-Azobis(isobutyronitril) (AIBN) glatt die Cyclisierung zu **199** ein. Dieses Thioimidat wurde dann zum Oxindol **200** hydrolysiert. Die Übertragung dieses Ansatzes auf fortgeschrittenere Intermediate zur Gelseminsynthese scheiterte.

#### 4.4. Der Modellversuch von Fleming

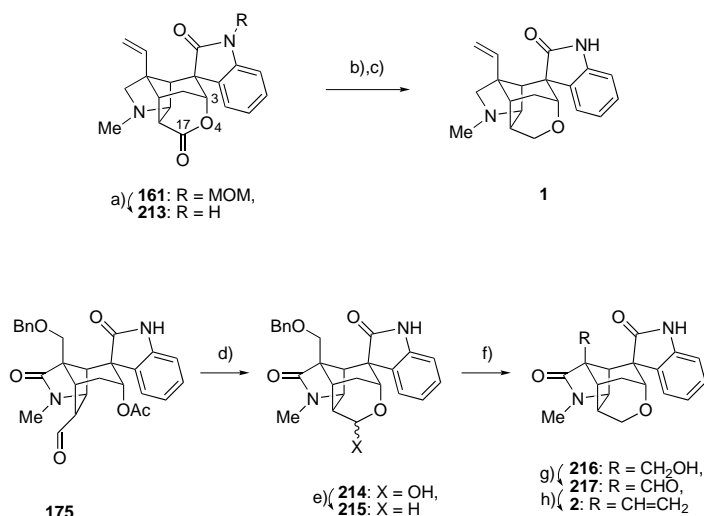
Im Verlauf ihrer Arbeiten zur Gelseminsynthese entwickelten Fleming und Mitarbeiter im Hinblick auf das quartäre Zentrum C7 mehrere neuartige Oxindolsynthesen.<sup>[31]</sup> Die in Schema 25 gezeigte Syntheseroute erwies sich als besonders nützlich. Die Zugabe von  $\text{Ph}_3\text{Al}$  zur  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Nitroverbindung **201**, die aus Adamantanon hergestellt wurde, ergab **202**. Die Dehydratisierung von **202** führte zum gehinderten Nitriloxid **203**, das hydratisiert und zum Methylhydroxamat **204** umgesetzt wurde. Nach der Chlorierung von **204** und der Cyclisierung des gebildeten *N*-Chlorhydroxamats mit  $\text{Ag}^+$ -Ionen als Lewisäure wurde das *N*-Methoxyoxindol **205** erhalten, das zum Oxindol **206** reduziert wurde. Leider ließ sich dieses Verfahren nicht auf die Synthese von Gelsemin ausgehend von **142** übertragen.



**Schema 25.** Modellversuch zur Oxindol-Synthese von Fleming et al. Bedingungen und Reagentien: a)  $\text{Ph}_3\text{Al}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 91%. b)  $\text{NaOMe}$ . c)  $\text{AcCl}$ . d)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , Aceton,  $75^\circ\text{C}$ . e)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeI}$ , 69% über vier Stufen. f)  $\text{tBuOCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, unter Lichtausschluss. g)  $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , Rückfluss, 85% über zwei Stufen. h)  $\text{Na}/\text{Hg}$ ,  $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$  1:1,  $0^\circ\text{C}$ , 100%.



**Scheme 26.** Durch Oxymercurierung zum Tetrahydropyranring - die Synthesewege von Speckamp et al., Fukuyama et al. und Danishefsky et al. Bedingungen und Reagentien: a) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 70%. b) I<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 20 °C, 5 d, 49%. c) Hg(OTf)<sub>2</sub>, *N,N*-Dimethylanilin, CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 60–90%. d) NaBH<sub>4</sub>, NaOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, EtOH, 80%. e) NaBH<sub>4</sub>, NaOH, BnEt<sub>3</sub>NCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O, 60%. f) Bu<sub>4</sub>NF, THF, Molekularsieb 4 Å, Rückfluss, 4 h, 90%. g) TMSCl, NaI, CH<sub>3</sub>CN; NEt<sub>3</sub>, MeOH, 63%. h) AlH<sub>3</sub>, THF, –65 bis 0 °C, 4 h, 50%. i) DIBALH, Toluol, 82–90%. j) 10% NaOH, THF, 91%. k) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 0 bis 25 °C, 81%. Bn = Benzyl.



**Scheme 27.** Synthesewege von Overman et al. und Hart et al. zum Tetrahydropyran. Bedingungen und Reagentien: a) Konz. HCl, (MeOCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 55 °C; (*i*Pr)<sub>2</sub>NEt, MeOH, 55 °C, 90%. b) (*i*Bu)<sub>2</sub>AlH, Toluol, 0 °C bis RT; Et<sub>3</sub>SiH, TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Rückfluss, 65% über zwei Stufen. d) HCl, H<sub>2</sub>O, DME, 48 °C, 16 h, 65%. e) Et<sub>3</sub>SiH, TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 83%. f) BBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 95%. g) Dess-Martin-Periodinan, 71%. h) [Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub>], 87%. DME = 1,2-Dimethoxyethan.

## 5. Strategien zum Aufbau des Tetrahydropyranrings

### 5.1. Die Knüpfung der C3-O4-Bindung

Bei den meisten Gelseminsynthesen wird der Tetrahydropyranring durch die Verknüpfung von C3 und O4 aufgebaut (Schema 3, **28**→**29**; Schema 13, **9**→**108**; Schema 26, **207**→**208**).

In den Totalsynthesen von Speckamp et al. und Fukuyama et al. sowie in unserer eigenen wurde eine Oxymercurierung durchgeführt (Schema 26). Die Arbeitsgruppe um Speckamp setzte den Alkohol **166** mit Hg(OTf)<sub>2</sub>·*N,N*-Dimethylanilin um und demercurierte das Produkt anschließend reaktiv zum Tetrahydropyran **209**. Die Desilylierung von **209** führte zu **2**, das zu Gelsemin reduziert wurde. Fukuyama et al. gingen ähnlich vor, setzten aber andere Schutzgruppen ein (**115**→**210**→**2**→**1**). Unsere Synthese verlief nicht über **2** – stattdessen wurde in der Schlussphase das Methylcarbammat **212** zu Gelsemin reduziert.

### 5.2. Die Knüpfung der O4-C17-Bindung

Eine andere Strategie zum Aufbau des Tetrahydropyranrings nutzt die Bildung von Lactonen oder Hemiacetalen zur Bildung einer Bindung zwischen O4 und C17. Dieses Konzept wurde in den Schlussphasen der Totalsynthesen von Overman et al. und Hart et al. umgesetzt (Schema 27). Bei Overman et al. wurde das Lacton in zwei Stufen zur Tetrahydropyraneinheit von Gelsemin reduziert. Bei der Synthese von Hart et al. wurde Verbindung **175**, die das C16 mit der nicht gewünschten Konfiguration enthält und durch radikalische *N*-Acylamin-Cyclisierung hergestellt wurde, durch Hemiacetal-Bildung unter sauren Bedingungen epimerisiert (**175**→**214**). Die Reduktion des Hemiacetals **214** lieferte das Tetrahydropyran **215**. Anschließend wurde die Benzyloxymethylgruppe an C20 von **215** durch klassische Reaktionen zu **2** umgesetzt.

## 6. Zusammenfassung

Die teilvollendeten und abgeschlossenen Reaktionsfolgen zur Totalsynthese von Gelsemin enthielten viele intellektuelle Herausforderungen, deren Lösungen zu wichtigen Erkenntnissen in der organischen Synthese führten. Die hier zusammengefassten Untersuchungen belegen nicht nur die Durchschlagskraft klassischer Syntheseverfahren. Sie zeigen auch, dass ein sorgfältig ausgesuchtes Zielmolekül wie **1** die Entwicklung neuartiger Reaktionen und Erkenntnisse über Molekülarchitekturen stimulieren kann. Totalsynthesen bleiben also ein wertvolles Medium zur Steigerung unserer Faszination für die Chemie, während wir ihre Geheimnisse nach und nach enthüllen.



Unsere Arbeiten wurden von den National Institutes of Health gefördert (grant HL25848). H.L. dankt dem NIH Cancer Pharmacology Training Grant (T32-CA62948) für ein Postdoktorandenstipendium und der Texaco Foundation für ihre Unterstützung. S.J.D. dankt für die Verleihung eines Pfizer Awards für kreatives Arbeiten in der Organischen Synthese.

Eingegangen am 5. Juni 2002 [A00538]

Übersetzt von Dr. Jürgen Eckwert, Seeheim-Jugenheim

- [1] J. E. Saxton in *The Alkaloids*, Vol. 8 (Hrsg.: R. H. F. Manske), Academic Press, New York, **1965**, S. 93–117.
- [2] a) H. Conroy, J. K. Chakrabarti, *Tetrahedron Lett.* **1959**, 4, 6–13; b) F. M. Lovell, R. Pepinsky, A. J. C. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **1959**, 4, 1–5.
- [3] Z.-J. Liu, R.-R. Lu in *The Alkaloids*, Vol. 33 (Hrsg.: R. H. F. Manske), Academic Press, New York, **1988**, S. 83–140.
- [4] A. Madin, C. J. O'Donnell, T. Oh, D. W. Old, L. E. Overman, M. J. Sharp, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3110–3112; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2934–2936.
- [5] a) J. T. Link, L. E. Overman, *CHEMTECH* **1998**, 28, 19; b) L. E. Overman, J. T. Link in *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 231–270.
- [6] N. J. Newcombe, F. Ya, R. J. Vijn, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 767–768.
- [7] a) Z. Sheikh, R. W. Steel, A. S. Tasker, A. P. Johnson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 763–764; b) J. K. Dutton, R. W. Steel, A. S. Tasker, V. Popsavin, A. P. Johnson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 765–766.
- [8] a) S. Atarashi, J.-K. Choi, D.-C. Ha, D. J. Hart, D. Kuzmich, C.-S. Lee, S. Ramesh, S. C. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6226–6241; b) D. Kuzmich, S. C. Wu, D.-C. Ha, C.-S. Lee, S. Ramesh, S. Atarashi, J.-K. Choi, D. J. Hart, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6943–6944.
- [9] T. Fukuyama, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7426–7427.
- [10] S. Yokoshima, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4239–4241; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4073–4075.
- [11] a) F. W. Ng, H. Lin, Q. Tan, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 545–548; b) H. Lin, F. W. Ng, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 549–551.
- [12] C. Clarke, I. Fleming, J. M. D. Fortunak, P. T. Gallagher, M. C. Honan, A. Mann, C. O. Nübling, P. R. Raithby, J. J. Wolff, *Tetrahedron* **1988**, 44, 3931–3944.
- [13] a) W. G. Earley, E. J. Jacobsen, G. P. Meier, T. Oh, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3781–3784; b) W. G. Earley, T. Oh, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3785–3788.
- [14] G. Stork, M. E. Krafft, S. A. Biller, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1035–1038.
- [15] a) K. Kondo, T. Umemoto, K. Yato, D. Tunemoto, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 3927–3930; b) D. F. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3513–3514.
- [16] a) R. J. Vijn, H. Hiemstra, J. J. Kok, M. Knotter, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1987**, 43, 5019–5030; b) H. Hiemstra, R. J. Vijn, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3882–3884.
- [17] J. Dijkink, J.-C. Cintrat, W. N. Speckamp, H. Hiemstra, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5919–5922.
- [18] Siehe Zitat 20 in Lit. [17].
- [19] J.-K. Choi, D.-C. Ha, D. J. Hart, C.-S. Lee, S. Ramesh, S. Wu, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 279–290.
- [20] P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1485–1486.
- [21] M. J. Sung, C.-W. Lee, J. K. Cha, *Synlett* **1999**, 561–562.
- [22] A. G. Avent, P. W. Byrne, C. S. Penkett, *Org. Lett.* **1999**, 1, 2073–2075.
- [23] P. A. Wender, L. Siggel, J. M. Nuss, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 645.
- [24] F. W. Ng, P. Chiu, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 767–770.
- [25] Siehe Zitat 19 in Lit. [11a].
- [26] A. Madin, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4859–4862.
- [27] Siehe Zitat 11 in Lit. [11b].
- [28] D. J. Hart, S. C. Wu, *Heterocycles* **1993**, 35, 135–138.
- [29] T. Fukuyama, G. Liu, *Pure Appl. Chem.* **1997**, 69, 501–505.
- [30] H. Tokuyama, T. Yamashita, M. T. Reding, Y. Kaburagi, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3791–3792.
- [31] a) I. Fleming, M. A. Loreto, I. H. M. Wallace, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 349–359; b) I. Fleming, R. C. Moses, M. Tercel, J. Ziv, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 617–626.