

Biomimetische Synthese von Alkaloiden

**Vortrag im Rahmen des Seminars zum
organisch-chemischen Praktikum für Fortgeschrittene
Sommersemester 2007**

Florian Bittner

21.05.2007

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Alkaloide	3
Biomimetische Synthese	3
Histrionicotoxin und Pumiliotoxin.....	4
Vinblastin	7
Colchicin	10
Literatur	13

Alkaloide^{1,2,3}

Unter Alkaloiden wurden früher in Pflanzen vorkommende Basen verstanden. Heutzutage bezeichnet man als Alkaloide stickstoffhaltige organische Verbindungen natürlicher Herkunft mit mehr oder weniger ausgeprägter Basizität.

Viele Alkaloide enthalten Stickstoff-Heterocyclen, es sind aber auch offenkettige Alkaloide bekannt. Sie verfügen, im Gegensatz zu z.B. Steroiden, über keine einheitliche Grundstruktur.

Von den mehr als 15.000 bekannten Alkaloiden ist ein Großteil pflanzlicher Herkunft. Da sie oftmals Komponenten von Abwehrmechanismen darstellen, haben viele Alkaloide eine toxische Wirkung insbesondere auf das zentrale Nervensystem, sie können auf den menschlichen Organismus z.B. beruhigend, anregend, gefäßverengend, gefäßerweiternd, krampflösend, schmerzbetäubend oder psychoaktiv wirken. Daraus ergibt sich eine große Anzahl therapeutischer Anwendungen.

Die Nomenklatur der Alkaloide basiert zum einen auf Trivialnamen, zum anderen auf systematischen oder semisystematischen Namen. Die Trivialnamen sind häufig von der Pflanze, dem Tier oder dem Pilz abgeleitet, aus dem das Alkaloid isoliert wurde. Semisystematische Namen basieren auf festgelegten Grundstrukturen, die einen speziellen Namen erhalten haben.

Biomimetische Synthese⁴

In der biomimetischen Synthese wird der Versuch unternommen, biogenetische Synthesen nachzuahmen, also Synthesen oder Teilsynthesen so durchzuführen, wie sie in der Natur stattfinden.

Hierbei werden vielfach neuartige Reaktionen entdeckt, die von den etablierten Reaktionen abweichen und so den Weg zu neuartigen Produkten und Methoden ebnen.

Die biomimetische Synthese kann einerseits von bereits bewiesenen biogenetischen Pfaden ausgehen und versuchen, diese im Labor zu verwirklichen, andererseits können Reaktionen durchgeführt werden, von denen vermutet wird, dass sie den biogenetischen Abläufen entsprechen. Im zweiten Fall kann das Gelingen solcher Reaktionen Hinweis, aber kein Beweis, für die Richtigkeit des gemutmaßten Reaktionspfades sein.

Oftmals ist es sinnvoll, nur Teile einer Synthese biomimetisch durchzuführen, etwa wenn Zwischenprodukte auf herkömmlichem Weg einfach und günstig erhältlich sind, während die komplette biomimetische Synthese aufwändig wäre.

Histrionicotoxin und Pumiliotoxin

Aus den Hautabwehrsekreten südamerikanischer Pfeilgiftfrösche wurden die Alkaloide Histrionicotoxin (1) und Pumiliotoxin C (2) isoliert (Abb. 1). Histrionicotoxine sind Spiropiperidine mit schwacher Toxizität, die den mit dem Acetylcholinrezeptor verbundenen Ionenkanal blockieren. Pumiliotoxin C-Alkaloide sind Hydrochinoline, die wenig toxisch sind. Sie wirken auf Nicotin-Rezeptoren sowie Natrium- und Kalium-Ionenkanäle.^{3,5}

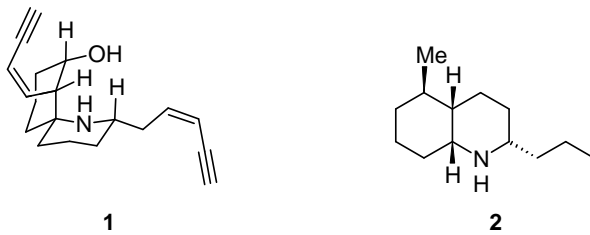


Abb. 1: Histrionicotoxin (1) und Pumiliotoxin C (2)

Als gemeinsame Ausgangsverbindungen für diese Verbindungen werden Polycarbonylverbindungen der Form 3 angenommen. Abhängig von der Faltung des Moleküls können über eine Aldolkondensation, eine reduktive Aminierung und anschließende Cyclisierung die beiden Grundgerüste gebildet werden (Abb. 2).^{4,6}

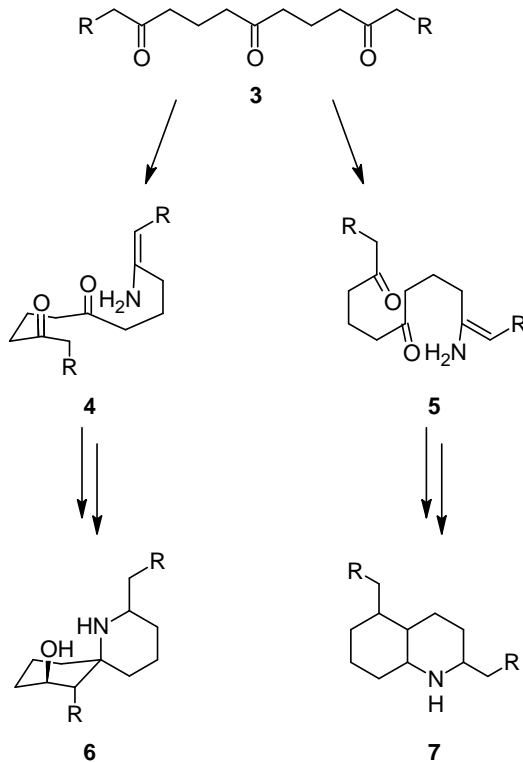


Abb. 2: Schema des vermuteten biogenetischen Reaktionspfades

Zur Nachahmung dieses Reaktionsweges wird zunächst das Triketal **8** dargestellt. Hierzu wird das Lithiumdithian **9** aus 2-Pentyl-1,3-dithian (**10**) dargestellt. Mit dem Lithiumdithian **9** wird das Dichlorid **11** zweifach alkyliert, so dass das Triketal **8** entsteht. Nach Hydrolyse von Triketal **8** mit Glyoxylsäure wird das Triketon **12** erhalten (Abb. 3).^{4,6}

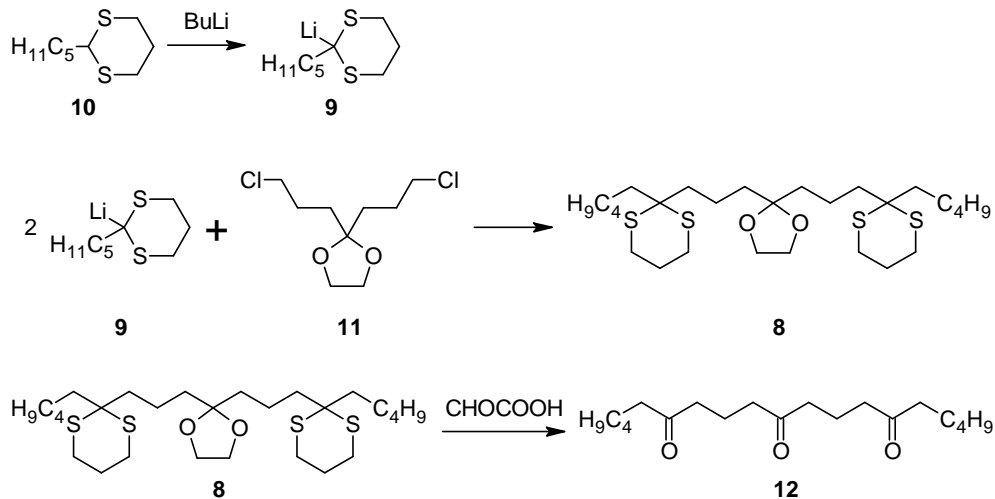


Abb. 3: Darstellung der Polycarbonylverbindung

In einer intramolekularen Aldol-Kondensation werden aus dem Triketon **12** zwei verschiedene Cyclohexenone **13** und **14** gebildet, abhängig davon ob sich das endständige Enol **15** oder das zentrale Enol **16** bildet (Abb. 4).^{4,6}

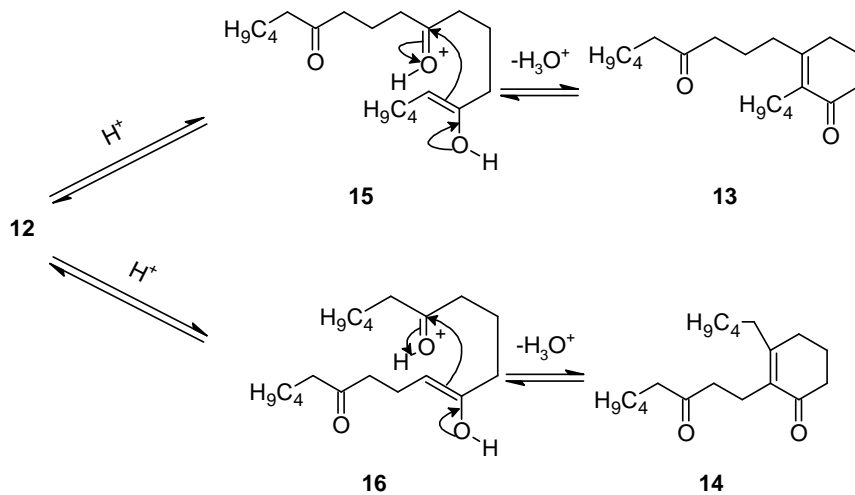


Abb. 4: Aldol-Kondensation

Die Cyclohexenone **13** und **14** bilden sich in diesem Fall in einem 1:1 Verhältnis.^{4,6,8}

Das Isomerengemisch von **13** und **14** wird einer reduktiven Aminierung mit Ammoniumacetat und Natriumcyanoborhydrid unterzogen (Abb. 5). Aus Cyclohexenon **13** wird dabei das Amin **17** gebildet, aus dem Cyclohexenon **14** entsteht das Amin **18**. Aus dem Amin **18** bildet sich bei der Aufarbeitung spontan das Hydrochinolin **19**, dessen Grundgerüst dem von **2** (Abb. 1, Seite 4) entspricht. Das Hydrochinolin **19** kann leicht chromatographisch vom Amin **17** getrennt werden.^{4,6}

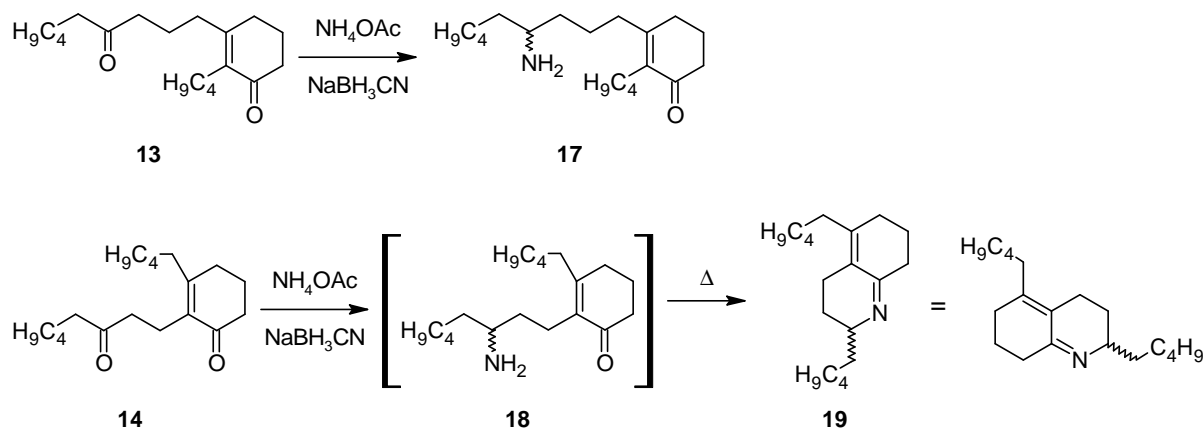


Abb. 5: Reduktive Aminierung des Isomerengemischs

Amin **17** wird in Anwesenheit von Ethylenglycol und *p*-Toluolsulfonsäure in einer intramolekularen Michael-Reaktion durch Spirocyclisierung in das Keton **21** überführt (Abb. 6). Durch die Ketalbildung mit dem unkonjugierten Keton **21** wird das Gleichgewicht der Michael-Reaktion in Richtung Produkt verschoben. Durch saure Hydrolyse des Ketals **22** entsteht Keton **23**, welches das Grundgerüst von **1** (Abb. 1, Seite 4) trägt.^{4,6,7}

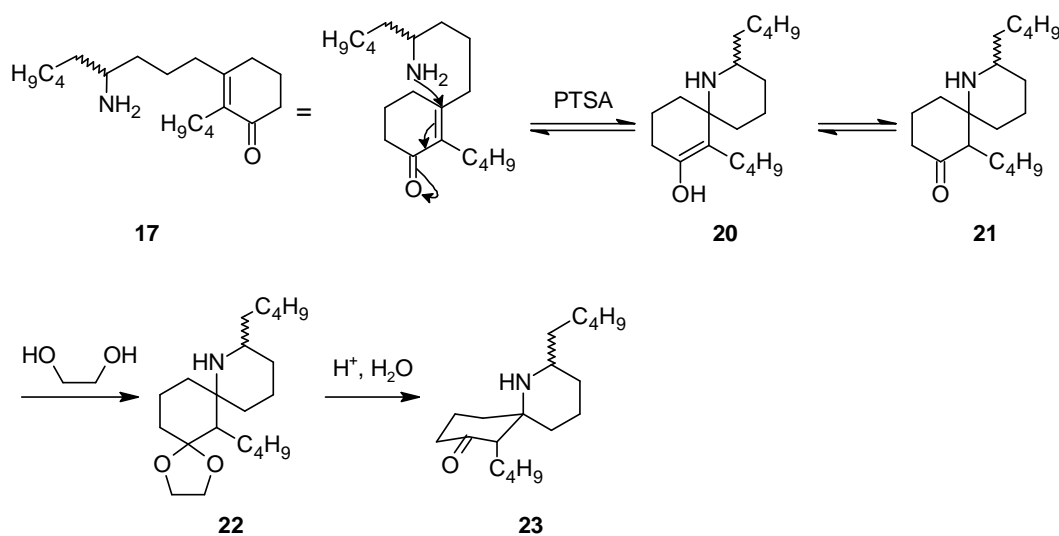


Abb. 6: Spirocyclisierung

Vinblastin

Eine wichtige Klasse von Alkaloiden bilden die Indolalkaloide. An der enaminartigen Doppelbindung der Indolderivate (**24**) finden leicht elektrophile Angriffe statt, die zu elektrophilen *3H*-Indolen (**26**, $R^2=H$) führen. Diese können durch Deprotonierung wieder in Nucleophile der Form **25** überführt werden. Die Protonierung von *3H*-Indolen (**26**) erhöht deren Elektrophilie (Abb. 7).^{4,8}

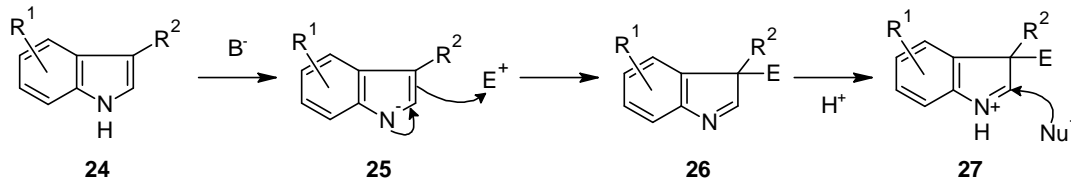


Abb. 7: Indolderivate als Nucleophile und Elektrophile

Die hohe Elektronendonorkapazität von Indolderivaten wird bei der biomimetischen Synthese von Vinblastin (**28**) ausgenutzt.

Das aus einem tropischen Strauch isolierte Indolalkaloid Vinblastin (**28**) (Abb. 8) verfügt über Zellwachstum und Zellteilung hemmende Wirkung, die u.a. zur Behandlung von Leukämie eingesetzt wird. Da dieser Wirkstoff nur in sehr geringer Konzentration in der Pflanze vorkommt, ist eine Gewinnung hieraus schwierig.¹

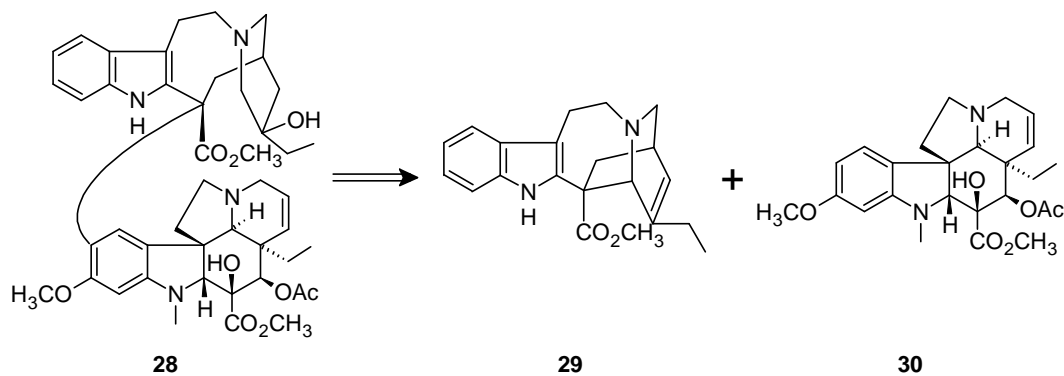


Abb. 8: Retrosynthese von Vinblastin (**28**)

Vinblastin (**28**) ist ein Dimer, das aus Catharanthin (**29**) und Vindolin (**30**) zusammengesetzt ist (Abb. 8). Mehrere Jahre scheiterte die Synthese der Verbindung daran, dass das erhaltene Vinblastin in dem Chiralitätszentrum, das die beiden Molekülhälften verbindet, die falsche Konfiguration aufwies und somit biologisch inaktiv war.

Eine Synthese, die nun das Vinblastin mit der natürlichen Konfiguration bildet, lehnt sich an den vermuteten biogenetischen Weg an und basiert auf einer modifizierten Polonovski-

Reaktion. In einer Polonovski-Reaktion (Abb. 9) kommt es unter Einwirkung eines Säureanhydrids auf ein Aminoxid **32** zu einer Eliminierung oder zu einer Fragmentierung. Das Aminoxid **32** wird durch Oxidation eines Amins **31** mit Wasserstoffperoxid oder einer Peroxosäure erhalten.^{3,4,9,10}

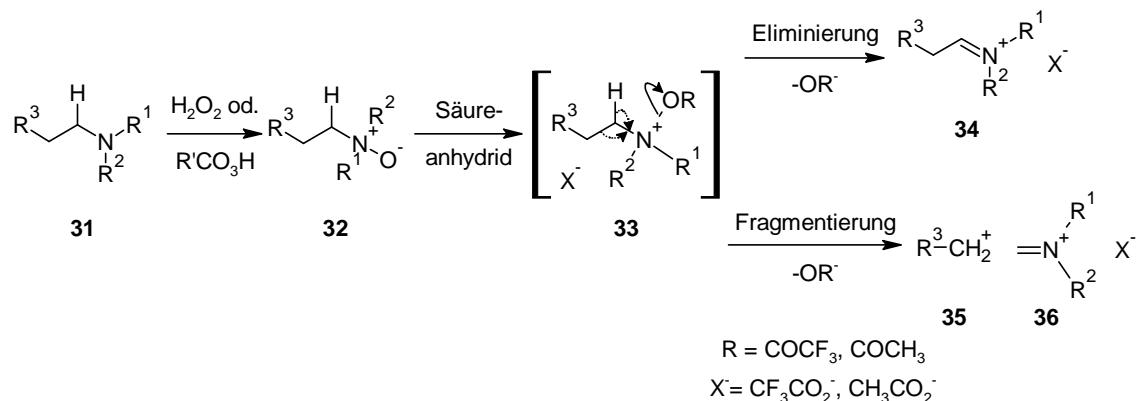


Abb. 9: Polonovski-Reaktion

Das Aminoxid **37** von Catharanthin (**29**) wird durch Einwirkung von *p*-Nitroperbenzoesäure gebildet (Abb. 10).⁹

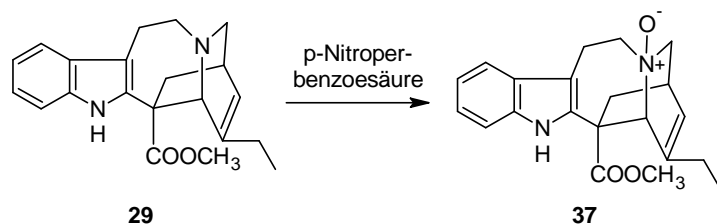


Abb. 10: Bildung des Aminoxids von Catharanthin

Unter Einwirkung von Trifluoressigsäureanhydrid entsteht das acylierte Intermediat **38**, das unter Spaltung der C(16)-C(21)-Bindung in das Iminiumsalz **39** übergeht (Abb. 11).^{4,9}

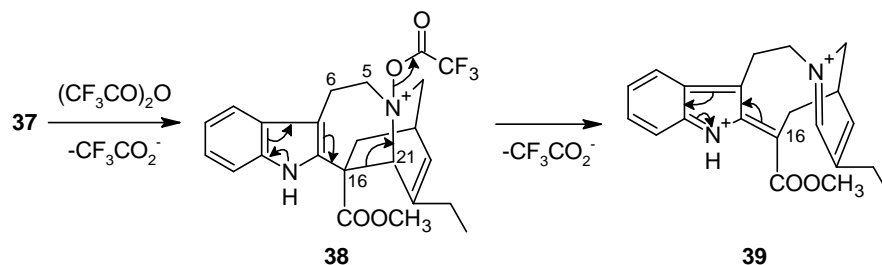


Abb. 11: Fragmentierung des Aminoxids

Die ebenfalls mögliche Spaltung der C(5)-C(6)-Bindung findet nur zu einem kleinen Teil statt.⁹

Das elektrophile Iminiumsals **39** wird in der Folge vom elektronenreichen aromatischen Ring des Vindolins (**30**, Seite 7) am C(16)-Kohlenstoffatom angegriffen, das Iminiumsals **40** entsteht (Abb. 12). ¹H-NMR-Untersuchungen haben ergeben, dass die Verknüpfung am C(10)-Kohlenstoffatom des Vindolins stattfindet. Die Reduktion mit Natriumborhydrid ergibt Anhydrovinblastin (**41**). Das Verhältnis des Produkts mit der natürlichen *S*-Konfiguration an C(16) zum Diastereomer beträgt 4.2:1.^{4,9}

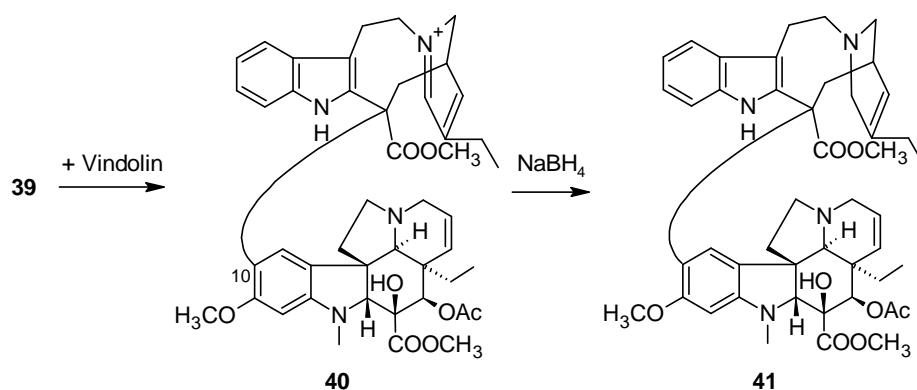


Abb. 12: Kupplung mit Vindolin

Colchicin

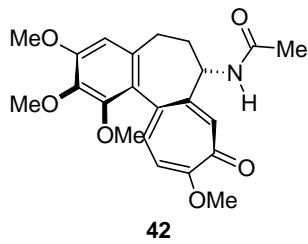


Abb. 13: Das natürliche Colchicin

Colchicin (**42**) ist ein Alkaloid mit exocyclischem Stickstoffatom. Als N-Alkylacetamid ist Colchicin schwach NH-sauer. Das Molekül verfügt über Atropisomerie, d.h. die beiden äußeren Ringe sind nicht in einer Ebene angeordnet. Beim natürlich vorkommenden (-)-(a*R*,7*S*)-Colchicin (**42**) sind die Ringe im Uhrzeigersinn angeordnet (Abb. 13).

Colchicin ist stark toxisch, früher wurde es zur Behandlung von Gicht verwendet.^{1,2}

Die regioselektive Synthese von Colchicin gelang durch Anwendung des vermuteten biomimetischen Reaktionsweges am Ende der Synthese.

Aus dem leicht erhältlichen Phenol **43** wird durch Oxidation mit Blei(IV)-acetat das Acetat **44** regioselektiv gebildet. Unter Einwirkung von Trifluoressigsäure cyclisiert Acetat **44** zum Phenol **45** (Abb. 14).^{4,11}

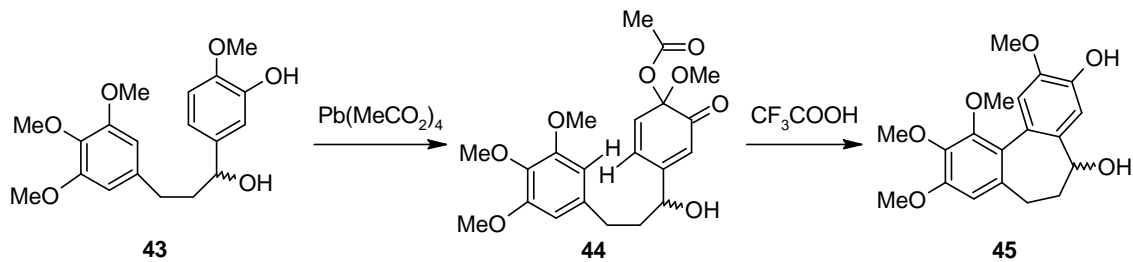


Abb. 14: Ringschluss nach Oxidation mit Blei(IV)-acetat

Eine weitere Oxidation erfolgt mit Thallium(III)-nitrat in Methanol und führt zum Cyclohexadienon **46** (Abb. 15).^{4,11}

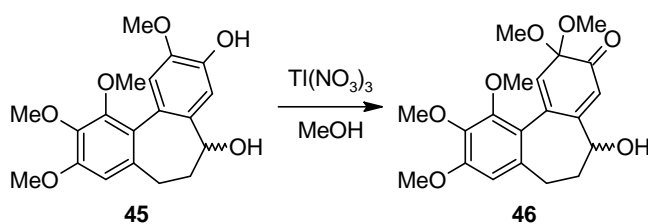


Abb. 15: Oxidation

Der eigentliche biomimetische Schritt besteht nun in einer Cyclopropanierung von Cyclohexadienon **46** mit Dimethylsulfoxoniummethylid (Abb. 16), die zur Ringvergrößerung führt (Abb. 17)^{4,11}

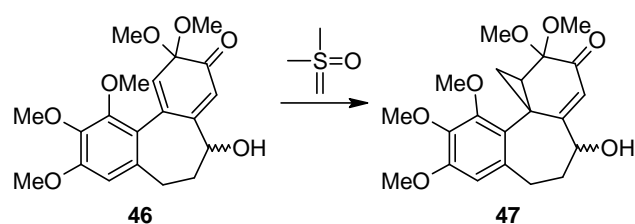


Abb. 16: Cyclopropanierung

Dies geschieht unter Einwirkung von Trifluoressigsäure auf das Cyclopropan **47**, durch anschließende Deprotonierung entsteht 7-hydroxydesacetamidocolchicin (**50**) (Abb. 17).^{4,11}

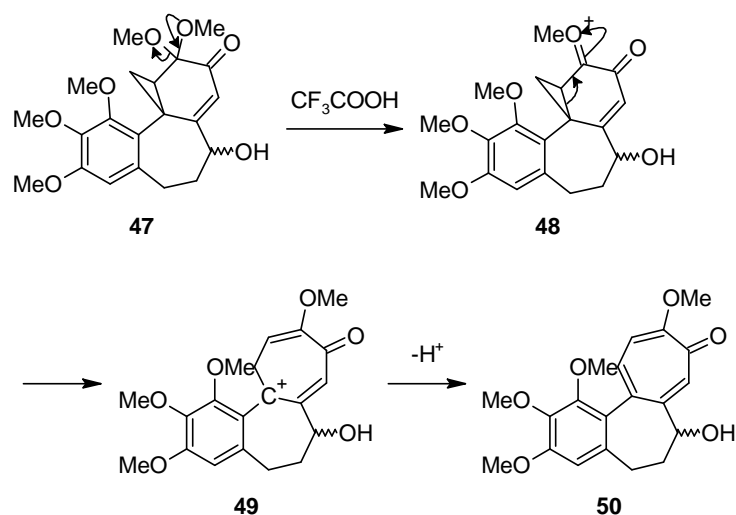


Abb. 17: Ringerweiterung

Der Alkohol **50** wird mit klassischen Methoden in das Amid Colchicin umgewandelt (Abb. 18, Seite 12). Dazu wird die Hydroxylgruppe mesyliert, das Mesylat **51** wird mit Natriumazid in die Azido-Verbindung **52** überführt. **52** wird palladiumkatalysiert mit Wasserstoff zum Amin **53** reduziert und anschließend mit Essigsäureanhydrid acetyliert, woraus ein racemisches Gemisch von Cholchicin (**54**) resultiert.^{4,11}

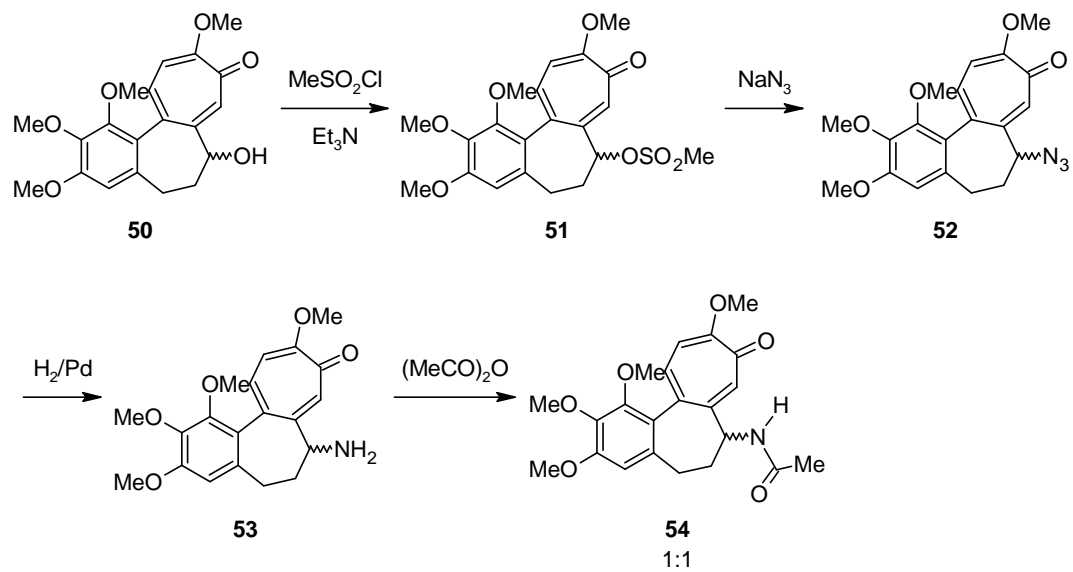


Abb. 18: Einführung der Amidfunktion

Literatur

1. E. Breitmaier: *Alkaloide*, 2., neu bearb. Aufl., Teubner, Stuttgart **2002**, 9, 57, 79.
2. M. Hesse: *Alkaloide*, Helvetica Chimica Acta, Zürich **2000**, 1-9, 77-79.
3. Römpp Online, Version 2.13, www.roempp.com, Stichworte: „Alkaloide“, „Polonovski-Reaktion“, „Pumiliotoxine“.
4. U. Scholz, E. Winterfeldt, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 349-366.
5. G. Habermehl, P.E. Hammann, H.C. Krebs: *Naturstoffchemie*, 2., völlig neu bearb. Aufl., Springer, Berlin **2002**, 143, 174.
6. M. Glanzmann *et al.*, *Tetrahedron* **1982**, 38, 2805-2810.
7. T.A. Bryson, C.A. Wilson, *Synth. Comm.* **1976**, 6, 521-526.
8. J. Clayden *et al.*, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford **2001**, 691-692, 1169-1170.
9. N. Langlois *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 7017.
10. F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Organische Chemie: Ein weiterführendes Lehrbuch*, Wiley VCH, Weinheim **1995**, 1084-1086.
11. M.G. Banwell *et al.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 974-975.