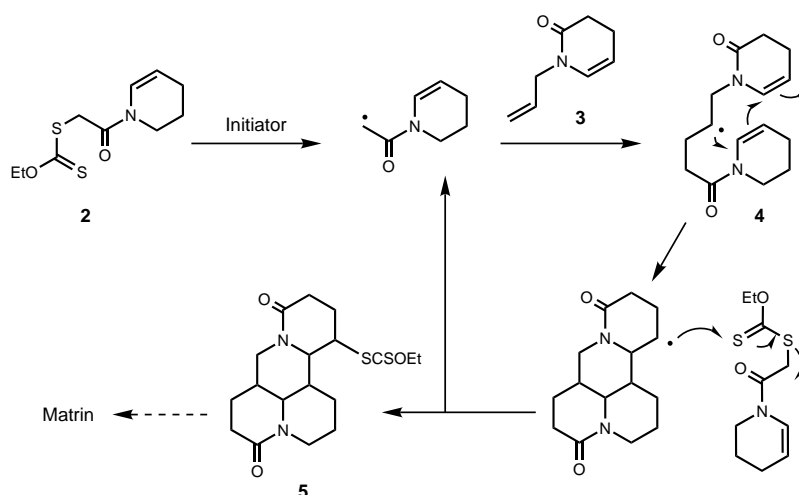


## Eine einfache Synthese von ( $\pm$ )-Matrin\*\*

Laurent Boiteau, Jean Boivin, Annie Liard, Béatrice Quiclet-Sire und Samir Z. Zard\*

Matrin **1** ist das Hauptalkaloid von *Sophora flavescens* Ait. und gehört zu einer Familie von etwa zwei Dutzend Verbindungen mit dem gleichen tetracyclischen Grundgerüst (Abb. 1).<sup>[1]</sup> Einige dieser Verbindungen wie Allomatin, Sophoridin und Darvasamin unterscheiden sich von Matrin nur in der relativen Konfiguration an den Brückenkopfatom, andere enthalten eine oder mehrere Doppelbindungen (Leontalbin, Sophoramin) oder eine OH-Gruppe (Sophoranol oder 5 $\alpha$ -Hydroxymatrin). Matrin wurden antiulcerogene und cancerostatische Eigenschaften zugesprochen, doch weiß man nur wenig über diese biologischen Wirkungen.<sup>[1]</sup> Wir beschreiben hier eine kurze, konvergente



Schema 1. Radikal-Kaskadenreaktion zum einstufigen Aufbau des Matringerüsts.

beruht dagegen auf dem Aufbau des tetracyclischen Gerüsts durch zwei aufeinanderfolgende Radicalcyclisierungen. Der Ringschluß radikalischer Intermediate zu sechsgliedrigen Ringen ist gewöhnlich langsamer und schwieriger zu erreichen als der zu fünfgliedrigen Ringen.<sup>[3]</sup> Frühere Arbeiten von Beckwith et al.<sup>[4]</sup> zu einfacheren bicyclischen Perhydrochinolizidinen ergaben, daß in Konkurrenz zur gewünschten Cyclisierung eine vorzeitige Reduktion eintreten kann, wenn das Radikal aus Tributylstannan erzeugt wurde; zudem war eine langsame Zugabe des Stannans mit einer Mikrodosierpumpe notwendig. Wir hofften, diese Unzulänglichkeiten durch eine Erzeugung der dann auch langlebigeren Radikale mit dem Xanthogenat-Transferprozeß zu vermeiden.<sup>[5]</sup>

Die direkte Route zu Matrin schien anfänglich die radikalische Kaskadenreaktion ausgehend von den beiden relativ niedrig substituierten Substraten **2** und **3** zu sein – genau wie in Schema 1 skizziert. **2** und **3** wurden in einer Voruntersuchung synthetisiert und mit geringem Erfolg getestet: weder die Regiochemie (das aus dem Xanthogenat **2** erhaltene Radikal **4** greift nicht selektiv die endständige Doppelbindung in **3** an und scheint sogar mit der Doppelbindung im Vorläufer **2** zu reagieren) noch die relative Konfiguration konnten kontrolliert werden. Stets wurden komplexe Produktgemische erhalten. Selbst wenn wir diese Schwierigkeiten bewältigt hätten, wäre immer noch das Lactam in Ring A des Addukts **5** selektiv zu reduzieren gewesen, ohne das Lactam in Ring D zu beeinflussen. Angesichts der Ähnlichkeit der beiden Lactame wäre das nur schwer gelungen. Nach einigen weiteren Vorversuchen fanden wir eine bessere Route, mit der die meisten der genannten Probleme gelöst wurden.

Zunächst wurde die Olefinkomponente **7** synthetisiert. Die beiden geminalen Methoxycarbonylgruppen sollten die Carbonylgruppe des Lactams gegen eine Reduktion im weiteren Verlauf der Synthese schützen und für eine gewisse sterische Hinderung und verminderte Angreifbarkeit der endocyclischen Doppelbindung sorgen. Die Synthese gelang problemlos (Schema 2): Die Umsetzung des Anions von Dimethylmalonat mit käuflichem Allylisocyanat gab sauber das Amid **6**. Die Reaktion von Malonatanionen mit Isocyanaten wurde durch Dieckmann et al. schon Anfang des Jahrhunderts

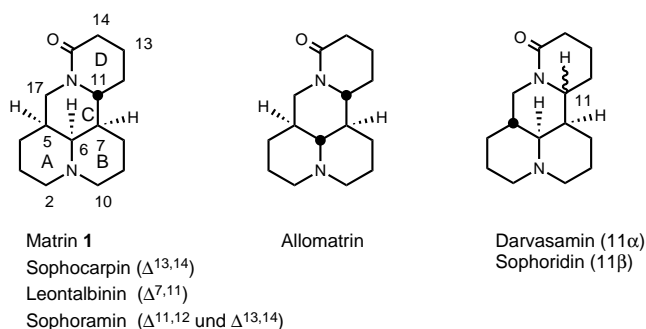


Abb. 1. Einige Alkaloide aus der Familie der Matrine.

Synthese von ( $\pm$ )-Matrin mit einer Radikal-Kaskadenreaktion eines Xanthogenats als Schlüsselschritt.

Die drei bereits bekannten Totalsynthesen von Matrin<sup>[2]</sup> bedienen sich der traditionellen ionischen Chemie, die jüngste von Chen et al.<sup>[2a]</sup> fußt auf einer biomimetischen Konzeption und enthält als zentralen Schritt eine elegante intramolekulare Mannich-Reaktion. Unser in Schema 1 gezeigter Ansatz

[\*] Dr. S. Z. Zard,<sup>[+]</sup> A. Liard, Dr. B. Quiclet-Sire

Institut de Chimie des Substances Naturelles

F-91198 Gif-Sur-Yvette (Frankreich)

Fax: (+ 33) 1 69 07 72 47

Dr. L. Boiteau, Dr. J. Boivin

Laboratoire de Synthèse Organique associé au CNRS

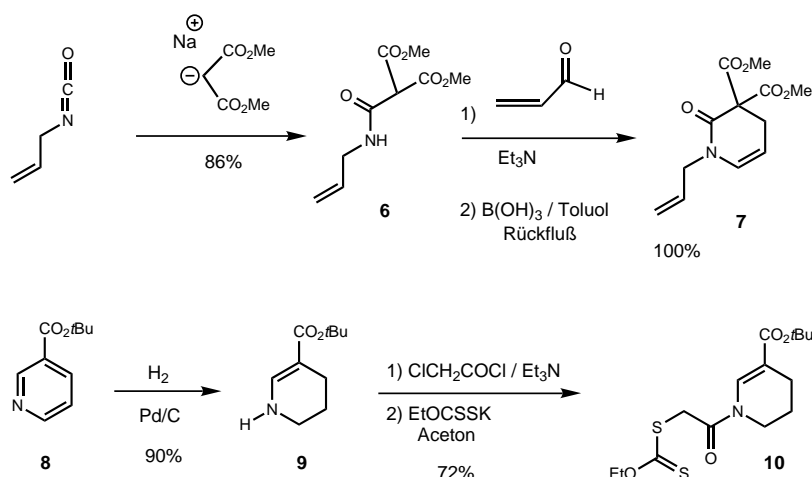
Ecole Polytechnique

F-91128 Palaiseau Cedex (Frankreich)

Fax: (+ 33) 1 69 33 30 10

[+] Unter beiden Adressen zu erreichen

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Ecole Polytechnique Foundation und dem französischen Erziehungsministerium gefördert (finanzielle Unterstützung L. B. und A. L.). Wir danken Thierry Prangé für die Kristallstrukturanalyse einer der Modellverbindungen, über die wir separat berichten werden, und Dr. Michel Levart für viele GC-MS-Analysen.



Schema 2. Synthese der Vorläufer **7** und **10** für die Kaskaden-Radikalreaktion.

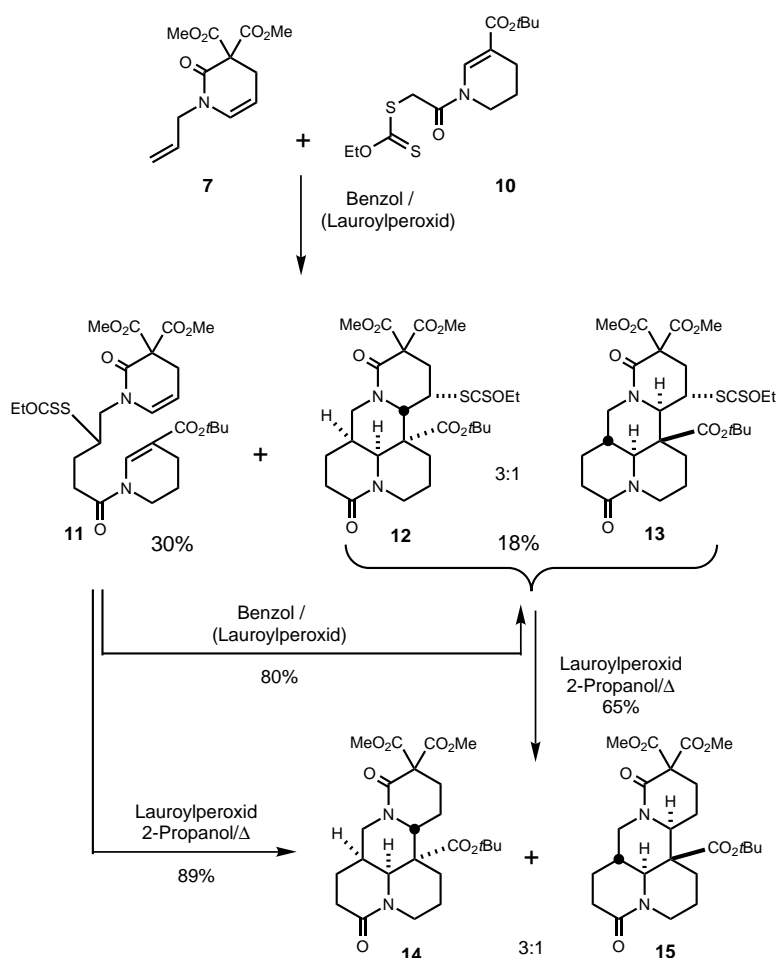
untersucht,<sup>[6a]</sup> aber trotz der offensichtlichen Bedeutung seither nur vereinzelt angewendet.<sup>[6b]</sup> Die Michael-Addition von **6** und Acrolein ging in Gegenwart von Triethylamin glatt vonstatten, das intermediär gebildete Aminoal wurde ohne weitere Reinigung durch Erhitzen mit Borsäure in Toluol in 86% Gesamtausbeute zum gewünschten cyclischen Enamid **7** dehydratisiert. Die zweite Komponente, das Xanthogenat **10**, war ebenso einfach in 64% Gesamtausbeute aus dem *tert*-Butylnicotinat **8** durch katalytische Hydrierung zum Enamin **9**,<sup>[7]</sup> Chloracetylierung und Reaktion mit Kaliummethylxanthogenat in Aceton erhältlich (Schema 2).

Wir untersuchten nun den Schlüsselschritt, die Radikalcyclisierung. Erhitzen einer Mischung von **7** (3 Äquiv.) und **10** (1 Äquiv.) in Benzol (0.3 M an **10**) in Anwesenheit von wenig Lauroylperoxid als Radikalkettenreaktionsstarter lieferte drei Hauptprodukte: die beiden tetracyclischen Derivate **12** und **13** in einer Ausbeute von zusammen 18% (im Verhältnis 3:1 zugunsten von **12** mit der relativen Konfiguration von Matrin, **13** hat das Allomatrin-gerüst) und das bicyclische Intermediat **11** (30%). **11** entsteht durch die Übertragung einer Xanthogenatgruppe auf das bei der ersten Addition gebildete Radikal (Schema 3). 15–20% des Ausgangsxanthogenats **10** wurden zurückgewonnen, die korrigierte Ausbeute an Addukten ist also etwas höher. **11** ist selbst wieder ein Xanthogenat, das durch erneute Zugabe von Lauroylperoxid in 80% Ausbeute in das Gemisch aus **12** und **13** umgewandelt werden kann. Dies ist ein großer Vorteil der Xanthogenat-Transfermethode: das Radikal, das die ansonsten wenig ergiebige Cyclisierung eingeht, kann immer wieder neu erzeugt werden. Beim Organozinnhydrid-Prozeß ist die Reduktion des Radikals durch das Stannan dagegen schnell und irreversibel.

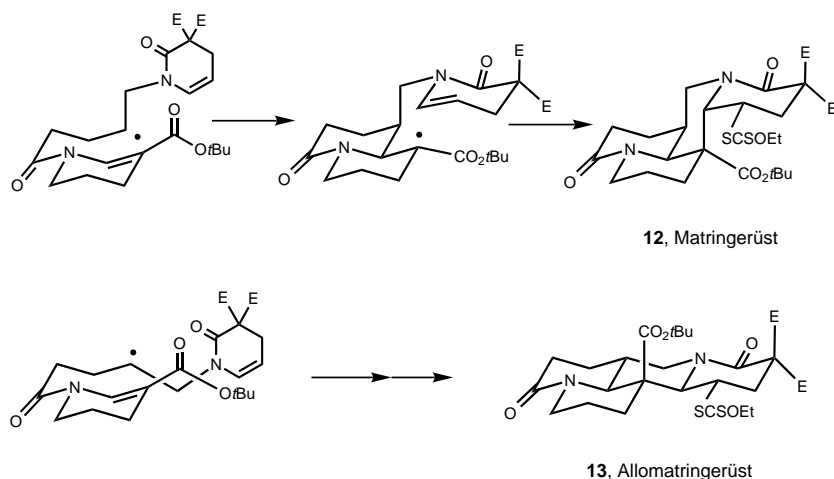
Vier neue Bindungen (einschließlich der sehr schwierigen *intermolekularen* C-C-Verknüp-

fung) und fünf benachbarte chirale Zentren wurden also in einem Schritt mit akzeptabler Ausbeute und zufriedenstellender Stereoselektivität erhalten. Diese Cyclisierung ist die erste mit dem in Schema 4 gezeigten Ergebnis. Der Übergangszustand mit der pseudo-axialen Anordnung der Seitenkette ist sterisch etwas weniger belastet als die Alternative mit der pseudo-äquatorialen Konformation, obwohl letztere schließlich zur thermodynamisch stabileren Allomatrinstruktur führt. Die Energiedifferenz zwischen den beiden Übergangszuständen muß gering sein, weil das Isomerenverhältnis nur 3:1 beträgt. Die relativen Konfigurationen wurden, besonders in Bezug auf ein Modelladdukt, dessen Struktur in Kristall ermittelt wurde, NMR-spektroskopisch bestimmt und schließlich durch die Umwandlung in Matrin bestätigt. Die Übertragung des Xanthogenatrests im letzten Schritt verläuft reversibel und liefert das am wenigsten gehinderte, thermodynamisch stabilere Produkt mit äquatorialer Anordnung des Xanthogenatrests an C-12.

Obgleich die reduktive Spaltung des Xanthogenatrests auch mit Tributylstannan<sup>[8]</sup> oder „Nickelborhydrid“ (in situ

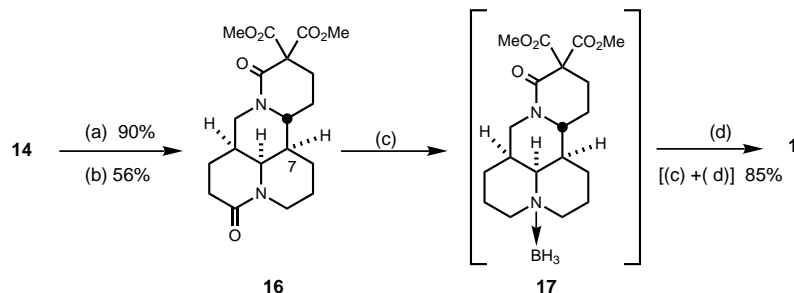


Schema 3. Radikalischer Schlüsselschritt und reduktive Abspaltung des Xanthogenatrests.



Schema 4. Stereochemie der radikalischen Cyclisierung.

aus  $\text{NiCl}_2$  und  $\text{NaBH}_4$  erzeugt)<sup>[9]</sup> möglich ist, entschieden wir uns für die Kombination Lauroylperoxid und Isopropylalkohol.<sup>[10]</sup> Die portionsweise Zugabe von Lauroylperoxid (insgesamt 1.3 Moläquiv.) zu einer siedenden Lösung des Gemischs der tetracyclischen Addukte **12** und **13** lieferte die Derivate **14** und **15** in 65% Ausbeute, wiederum im Verhältnis 3:1 (Schema 3). Der Vorteil dieses Verfahrens ist, daß die H-Atom-Übertragung von Isopropylalkohol relativ langsam ist. Setzt man also das acyclische Intermediat **11** den gleichen Reaktionsbedingungen aus, erhält man **14** und **15** direkt und in ausgezeichnete Ausbeute (89%, Schema 5).



Schema 5. Die letzten Syntheseschritte: a)  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; b)  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; *N*-Hydroxy-4-methylthiazolinthion,  $\text{Et}_3\text{N}$ ; *tert*-Dodecanthiol, Cyclohexan (Rückfluß, kat. Azobisisobutyronitril); c)  $\text{Me}_2\text{S} \cdot \text{BH}_3$ , THF; d) 2 M HCl (Rückfluß).

Die chromatographische Trennung von **14** und **15** ist einfacher als die der Xanthogenat-Vorläufer und wurde in präparativem Maßstab vorgenommen. In den letzten Reaktionsschritten wurden die funktionellen Hilfsgruppen von **14** entfernt. Mit Trifluoressigsäure wurde die *tert*-Butylestergruppe an C-7 in 90% Ausbeute selektiv abgespalten. Die Carboxygruppe wurde anschließend reduktiv nach der Estermethode von Barton et al.<sup>[11]</sup> entfernt und **16** in einer Gesamtausbeute von 56% gebildet. Die Anlagerung des H-Atoms vom Thiol erfolgte nicht unerwartet auf der am wenigsten gehinderten konvexen Seite (Schema 4). Zuletzt wurde das Lactam in Ring A sauber mit  $\text{Me}_2\text{S} \cdot \text{BH}_3$  in THF reduziert, das Lactam in Ring D wurde dabei durch die beiden benachbarten Estergruppen wirkungsvoll geschützt.

Das entstehende rohe tertiäre Amin, das sich als Borankomplex **17** isolieren ließ, wurde dann mit verdünnter Salzsäure hydrolysiert, wobei auch der geminale Diester decarboxyliert wurde. ( $\pm$ )-Matrin wurde als Hydrochlorid in einer Gesamtausbeute von 85% erhalten. Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren (400 MHz) der freien Base in deuteriertem Benzol stimmten mit den von Chen et al.<sup>[2a]</sup> beschriebenen überein.

Die hier vorgestellte kurze, konvergente Synthese von Matrin demonstriert die Nützlichkeit der Xanthogenat-vermittelten Radikal-Kaskadenreaktion. Prinzipiell kann durch einen Austausch des *tert*-Butylesterrests durch sterisch anspruchsvollere Gruppen die Selektivität

gesteigert werden, bei Verwendung eines chiralen Amids könnte sogar eine asymmetrische Synthese von Matrin und verwandten Stoffen möglich sein.<sup>[12]</sup>

Eingegangen am 10. November 1997 [Z 11131]

**Stichwörter:** Cyclisierungen • Kaskadenreaktionen • Matrin • Naturstoffe • Radikalreaktionen

- [1] K. A. Aslanov, Y. K. Kushmuradov, S. Sadykov, *Alkaloids* **1987**, 31, 117–192, zit. Lit.
- [2] a) J. Chen, L. J. Browne, N. C. Gonnella, L. Chugaev, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 905–907; b) S. Okuda, M. Yoshimoto, K. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1966**, 14, 275; c) L. Mandell, K. P. Singh, J. T. Gresham, W. J. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5234–5236.
- [3] D. P. Curran in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg. B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 715–831; *Synthesis* **1988**, 417–439 und 489–513.
- [4] a) A. L. J. Beckwith, S. W. Westwood, *Tetrahedron* **1989**, 45, 5269–5282; b) A. L. J. Beckwith, S. P. Joseph, R. T. A. Mayadunne, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4198–4199.
- [5] Übersicht: S. Z. Zard, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 724–737; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 672–685.
- [6] a) W. Dieckmann, J. Hoppe, R. Stein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 4627–4638; b) J. H. Saunders, R. J. Slocombe, *Chem. Rev.* **1948**, 48, 203–218.
- [7] E. Wenkert, K. G. Dave, F. Haglid, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5461–5467.
- [8] D. H. R. Barton, D. Crich, A. Löbberding, S. Z. Zard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 646–647; *Tetrahedron* **1986**, 42, 2329–2338.
- [9] R. Paul, P. Buisson, N. Joseph, *Compt. Rend.* **1951**, 232, 627; R. B. Boar, D. W. Hawkins, J. F. McGhie, D. H. R. Barton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1973**, 654–657; J. Boivin, C. Tailhan, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5874–5876.
- [10] A. Liard, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5495–5498.
- [11] a) D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 939–941; b) D. Crich, L. Quintero, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1413–1432; D. H. R. Barton, *Half a Century of Free Radical Chemistry*, Cambridge Univ. Press, Cambridge, **1993**, S. 46–147.
- [12] a) D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, **1996**; D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 296–304.