

Erythrina-Alkaloide

Hoch effiziente Synthese des Erythrina- und B-Homoerythrina-Gerüsts über eine AlMe_3 -vermittelte Dominoreaktion**

Serry A. A. El Bialy, Holger Braun und Lutz F. Tietze*

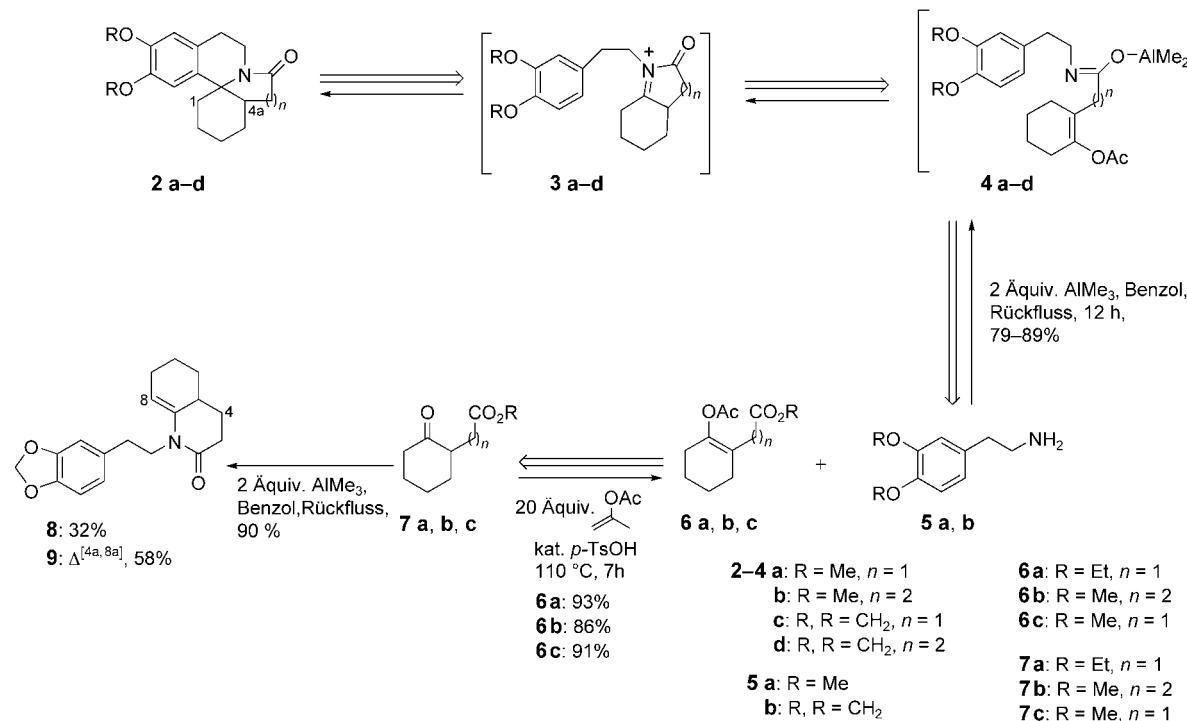
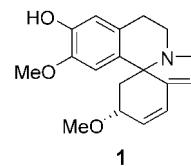
Professor Armin de Meijere zum 65. Geburtstag gewidmet

Die Entwicklung effizienter und umweltverträglicher Synthesemethoden ist eine wichtige Aufgabe der modernen Chemie. Hierbei hat sich das Dominokonzept als sehr erfolgreich erwiesen.^[1] Bei Dominoreaktionen werden Bindungen und neue Funktionalitäten aufgebaut, die in nachfolgenden Schritten unter identischen Bedingungen wiederum unter Bindungs- und Funktionalitätsbildung weiterreagieren. Je größer die Zahl der gebildeten Bindungen und je höher die Komplexität des Produkts ist, desto besser ist die Qualität einer Dominoreaktion. Zwar ist inzwischen eine Fülle von Zwei-Stufen-Dominoreaktionen bekannt, Drei-Stufen-Trans-

formationen sind jedoch eher die Ausnahme. Hier beschreiben wir eine neuartige Dominoreaktion zum Aufbau von drei Bindungen in aufeinander folgenden Schritten, die einen effizienten Zugang zum Gerüst der Erythrina- und B-Homoerythrina-Alkaloide ermöglicht.

Die Erythrina-Alkaloide^[2] wie Erysodin (1) sind eine weit verbreitete, strukturell interessante Naturstoffklasse mit ausgeprägter biologischer Aktivität.^[3] Zahlreiche Verbindungen dieser Familie zeigen Curare-ähnliche Wirkungen sowie hypotensive, sedative und ZNS-depressive Eigenschaften.^[4]

Die Retrosynthese des Gerüsts der Erythrina- und B-Homoerythrina-Alkaloide **2a** und **2b** im Rahmen des Dominokonzepts führt über die *N*-Acyliminium-^[5]ionen **3a** bzw. **3b** sowie die metallierten Amide **4a** bzw. **4b** zum Amin **5a** und den Cyclohexenderivaten **6a** bzw. **6b** (Schema 1). Hierbei sollten die intermediären *N*-Acyliminium-^[5]ionen **3** durch intramolekulare Addition eines Aluminiumkomplexes des primären Carbonsäureamids^[5] an die Enolacetat-Komponente von **4** mit anschließender Eliminie-



Schema 1. Retrosynthese und Synthese des Erythrina- und B-Homoerythrina-Gerüsts **2** sowie der Enamine **8** und **9**.

[*] Dr. S. A. A. El Bialy, Dipl.-Chem. H. Braun, Prof. Dr. L. F. Tietze
Institut für Organische und Biomolekulare Chemie
Georg-August-Universität Göttingen
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
Fax: (+49) 551-399-476
E-mail: ltietze@gwdg.de

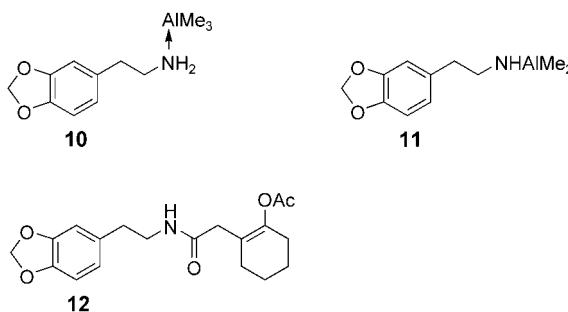
[**] Die Untersuchungen wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 416) und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. S.A.A.E.B. dankt der Alexander von Humboldt-Stiftung für ein Forschungsstipendium.

lung von Essigsäure zugänglich sein. Der Aluminiumkomplex würde *in situ* durch Reaktion des primären Amins **5** mit der Esterfunktion der Enolacetate **6** gebildet. Die erforderlichen Enolacetate **6a** und **6b** ließen sich einfach durch Umsetzen der bekannten Ketone^[6] **7a** und **7b** mit Isopropenylacetat in Gegenwart katalytischer Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure in 86 bzw. 93 % Ausbeute erhalten.

Zur Synthese von **2a** und **2c** wird das Amin **5a** bzw. **5b** mit Trimethylaluminium in Benzol versetzt, eine Stunde bei

20°C gerührt und nach Zugabe von **6a** fünf Stunden unter Rückfluss erhitzt.^[7] Nach der Aufarbeitung isoliert man **2a**^[8] in 79 bzw. **2c** in 82% Ausbeute. Analog werden durch die Reaktion von **5a** und **5b** mit **6b** in Gegenwart von Trimethylaluminium die Homoerythrina-Alkaloide **2b**^[9] und **2d** in 89 bzw. 85% Ausbeute erhalten. Beim Umsetzen der Ketocarbonsäureester **7a** und **7b** mit den Aminen **5a** bzw. **5b** und Trimethylaluminium erfolgt keine Cyclisierung zum Erythrina- bzw. Homoerythrina-Gerüst, sondern man erhält z. B. aus **5b** und **7b** die Enamine **8** und **9** in 32 bzw. 58% Ausbeute.

Online-NMR-Untersuchungen während der Reaktion eines Gemischs von **5b**, **6c** und AlMe_3 zeigen, dass bei 20°C aus **5b** mit AlMe_3 der Lewis-Säure-/Lewis-Basekomplex **10** gebildet wird (Schema 2); die Esterfunktion von **6c** wird nicht



Schema 2. Additionskomplexe **10** und **11** des Amins **5a** mit Trimethylaluminium und dem Carbonsäureamid **12**.

angegriffen. Beim Umsetzen von **6c** mit AlMe_3 ohne Zugabe des Amins **5b** wird dagegen bereits bei 20°C eine Transformation der Esterfunktion von **6c** beobachtet. Beim Erhitzen der Mischung aus **5b**, **6c** und AlMe_3 auf 70°C entsteht unter Methanentwicklung **11** (Schema 2), das nachfolgend sehr schnell mit der Estergruppe von **6c** reagiert. Beim Aufarbeiten der Reaktionsmischung nach einer Stunde kann unter anderem auch das Carbonsäureamid **12** isoliert werden (Schema 2), das jedoch beim Umsetzen mit AlMe_3 nicht zum gewünschten Produkt führt. Daraus schließen wir, dass bei der Dominoreaktion nicht das freie Carbonsäureamid **12**, sondern eine intermediär gebildete, metallierte Spezies (z. B. **4**) auftritt, die aber nicht beim Umsetzen von **12** mit AlMe_3 gebildet wird.

Die Bildung des Iminiumions **3** aus **4** scheint ebenfalls eine sehr schnell verlaufende Reaktion zu sein. So findet man im ^1H -NMR-Spektrum des Reaktionsgemischs bereits nach wenigen Minuten anstelle des Signals bei $\delta = 1.76$ ppm für den CH_3 -Rest der Enolacetatgruppe von **6c** ein Singulett bei $\delta = 1.13$ ppm, das einer R_2AlOAc -Gruppe zugeordnet werden kann. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des Dominoprozesses ist wahrscheinlich die elektrophile Substitution des Arens durch das Iminiumion **3**.

Die vorgestellte Dominoreaktion, in der drei Bindungen nacheinander in einem Reaktionsprozess gebildet werden, erlaubt den effizienten Aufbau des Erythrina- und B-Homoerythrina-Alkaloid-Gerüsts in guten Ausbeuten. Die erforderlichen Substrate sind einfach zugänglich und sollten

sich in vielfältiger Weise variieren lassen. Diese Methode sollte daher auch für die Wirkstoff-Forschung interessant sein.

Eingegangen am 9. April 2004

Stichwörter: Alkaloide · Amide · Dominoreaktionen · Iminiumionen · Lewis-Säuren

- [1] a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 134–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–132; b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; c) L. F. Tietze, A. Modi, *Med. Chem. Res.* **2000**, *20*, 301–322; d) L. F. Tietze, F. Haunert in *Stimulating Concepts in Chemistry* (Hrsg.: M. Shibasaki, J. F. Stoddart, F. Vögtle), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 39–64; e) H. Waldmann in *Organic Synthesis Highlights II* (Hrsg.: H. Waldmann), Wiley-VCH, Weinheim, **1995**, S. 193–202; f) G. Poli, G. Giambastiani, A. Heumann, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5959–5989.
- [2] a) A. Mondon, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 911–917; b) A. Mondon, *Tetrahedron* **1964**, *20*, 1729–1736; c) A. Mondon, K. F. Hansen, *Tetrahedron Lett.* **1960**, 5–8; d) A. Mondon, H. Nestler, *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 651–652; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 588–589; e) T. Sano, J. Toda, N. Kashiwaba, T. Oshima, Y. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 479–500; f) R. Ahmad-Schofield, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1478–1482; g) H. Ishibashi, T. Sato, M. Takahashi, M. Hayashi, M. Ikeda, *Heterocycles* **1988**, *27*, 2787–2790; h) B. Belleau, *Can. J. Chem.* **1957**, *35*, 651–662; i) V. Prelog, A. Langemann, O. Rodig, M. Terpmah, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1301–1310; j) S. Sugasawa, H. Yoshikawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1960**, *8*, 290–293; k) M. Müller, T. T. Grossnickle, V. Boekelheide, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3959–3963; l) Y. Tsuda, T. Sano, *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 3 (Hrsg.: A.-U. Rahman), Elsevier, Amsterdam, **1989**, S. 455–493; m) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. J. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207–222; n) M. E. Kuehne, W. G. Bornmann, W. H. Parsons, T. D. Spitzer, J. F. Blount, J. Zubietta, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3439–3450.
- [3] a) A. S. Chawla, V. K. Kapoor in *Handbook of Plant and Fungal Toxicants* (Hrsg.: J. F. D'Mello), CRC, London, **1997**, 37–49; b) D. S. Bhakuni, *J. Indian Chem. Soc.* **2002**, *79*, 203–210.
- [4] a) V. Boekelheide in *Alkaloids*, Vol. 7 (Hrsg.: R. H. F. Manske), Academic Press, New York, **1960**, S. 201–227; b) R. K. Hill in *Alkaloids*, Vol. 9 (Hrsg.: R. H. F. Manske), Academic Press, New York, **1967**, S. 483–515; c) S. F. Dyke, S. N. Quessy in *The Alkaloids*, Vol. 18 (Hrsg.: R. G. A. Rodrigo), Academic Press, New York, **1981**, S. 1–98; d) A. H. Jackson in *Chemistry and Biology of Isoquinoline Alkaloids* (Hrsg.: J. D. Phillipson, M. F. Margaret, M. H. Zenk), Springer, Berlin, **1985**, S. 62–78; e) A. S. Chawla, A. H. Jackson, *Nat. Prod. Rep.* **1984**, *1*, 371–373; f) A. S. Chawla, A. H. Jackson, *Nat. Prod. Rep.* **1986**, *3*, 355–364; g) K. W. Bentley, *Nat. Prod. Rep.* **1991**, *8*, 339–366; h) K. W. Bentley, *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 365–391; i) K. W. Bentley, *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 449–470; j) K. W. Bentley, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 555–576; k) K. W. Bentley, *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 419–441; l) M. Williams, J. Robinson, *J. Neurosci.* **1984**, *4*, 2906–2911; m) M. W. Decker, D. J. Anderson, J. D. Brioni, D. L. Donnelly, C. H. Roberts, A. B. Kang, M. O'Neill, S. Piattoni-Kaplan, Swanson, J. P. Sullivan, *Eur. J. Pharmacol.* **1995**, *280*, 79–89.
- [5] a) L. F. Tietze, P. L. Steck, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *22*, 4353–4356; b) A. Basha, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1465–1468.
- [6] G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. J. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207–222.

[7] Allgemeine Arbeitsvorschrift für die AlMe_3 -vermittelte Dominoreaktion: 1 Äquiv. einer 0.14 M Lösung des Amins **5** in Benzol wird bei 0 °C mit 2 Äquiv. einer 1.36 M AlMe_3 -Lösung in Benzol versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1 Äquiv. einer 0.14 M Lösung des Enolacetats **6** in Benzol wird 5 h in einem vorgeheizten Ölbad auf 80 °C erhitzt. Anschließend gibt man bei 0 °C 2 N HCl (5 mL mmol⁻¹) zu und röhrt 30 min bei dieser Temperatur. Nach der Phasentrennung wird viermal mit Essigester (10 mL mmol⁻¹) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Petrolether/Essigester = 1:1).

[8] **2a:** ¹H-NMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 6.83 (s, 1H; 13-H), 6.54 (s, 1H; 10-H), 4.11 (ddd, J = 13.2, 7.0, 3.2 Hz, 1H; 8-H_{eq}), 3.83 (s, 3H; OMe an C-12), 3.77 (s, 3H; OMe an C-11), 3.18 (ddd, 1H; J = 13.2, 9.8, 5.2 Hz, 8-H_{ax}), 2.93 (ddd, 1H; J = 16.4, 9.8, 7.0 Hz, 9-H_{eq}), 2.63 (ddd, 1H; J = 16.4, 5.2, 3.2 Hz, 9-H_{ax}), 2.60–2.52 (m, 1H; 4a-H), 2.36 (s, 1H; 5-H_a), 2.33 (d, 1H; J = 1.2 Hz, 5-H_b), 2.16–1.92 (m, 1H; 1-H_a), 1.93–1.80 (m, 2H; 4-H_a), 1.80–1.71 (m, 1H; 1-H_b), 1.74–1.60 (m, 2H; 2-H), 1.60–1.48 ppm (m, 2H; 3-H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 174.9 (C-6), 147.6 (C-12), 147.1 (C-11), 134.7 (C-13a), 125.6 (C-9a), 111.7 (C-10), 108.0 (C-13), 62.09 (C-13b), 55.99 (OMe an C-11), 55.67 (OMe an C-12), 37.51 (C4a), 36.46 (C-8), 35.74 (C-5), 34.67 (C-4), 27.02 (C-1, C-9), 20.63 (C-2), 20.20 ppm (C-3).

[9] **2b:** ¹H-NMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 6.70 (s, 1H; 14-H), 6.58 (s, 1H; 11-H), 4.79 (m, 1H; 9-H_a) 3.96 (s, 3H; OMe an C-12), 3.87 (s, 3H; OMe an C-13), 3.35–3.08 (m, 2H; 9-H_b, 10-H_a), 2.78–2.42 (m, 3H; 4a-H, 6-H, 10-H_b), 2.38–2.20 (m, 2H; 5-H), 1.98–1.72 (m, 3H; 1-H, 2-H_a), 1.71–1.42 ppm (m, 6H; 6-H, 4-H, 2-H_b, 3-H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 172.16 (C-7), 147.4 (C-12), 146.9 (C-13), 135.4 (C-14a), 126.84 (C-10a), 112.2 (C-14), 105.9 (C-11), 61.27 (C-14b), 55.96 (OMe an C-12), 55.43 (OMe an C-13), 40.47 (C-6), 35.75 (C-4a), 34.91 (C-9), 28.38 (C-5), 26.62 (C-10), 25.77 (C-4), 25.56 (C-1), 22.19 (C-2), 21.35 ppm (C-3).