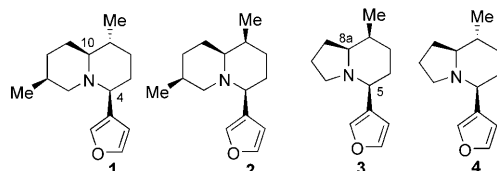


Stereoselektive Synthese enantiomerenreiner Nupharamin-Alkaloide aus dem Castoreum (Bibergeil)**

Alexander Stoye, Gabriele Quandt, Björn Brunnhöfer, Elissavet Kapatsina, Julia Baron, André Fischer, Markus Weymann und Horst Kunz*

Castoreum („Bibergeil“), die getrockneten Duftdrüsen des kanadischen Bibers (*Castor fiber* L.), gehörte einst zu den wertvollsten tierischen Duftstoffen in der Parfümindustrie,^[1,2] ist heute aber nur noch in homöopathischen Zubereitungen zugelassen. Es enthält eine Reihe von Stickstoffbasen,^[3] die eigentlich als Furanesquiterpene einzuordnen sind, traditionell aber zu den Alkaloiden gerechnet werden.^[4] Sie haben ein Chinolizidin- oder Indolizidin-Grundgerüst und werden unter dem Begriff Nuphar-Alkaloide zusammengefasst. Eine Minderkomponente, deren Gehalt < 0.0002 % beträgt, ist ein 5-(3'-Furyl)-8-methylindolizidin, dessen Konstitution mithilfe massenspektrometrischer Analysen aufgeklärt wurde.^[1] Seine relative und absolute Konfiguration sind bis heute unbekannt.

Alle bekannten Chinolizidine aus dem Castoreum sind an den Kohlenstoffatomen C-4 und C-10 *S*-konfiguriert. (–)-Desoxynupharidin (**1**) und sein Epimer (–)-1-*epi*-Desoxynupharidin (**2**) sind beide in den Duftdrüsen des Bibers enthalten. Auf Grundlage dieser Tatsache kommen für das natürliche 5-(3'-Furyl)-8-methylindolizidin die Diastereomere **3** und **4** in Frage. Für **4** sind bereits zwei enantioselektive Totalsynthesen beschrieben worden,^[5,6] das Nupharamin **3** hingegen konnte bisher noch nicht enantioselektiv hergestellt werden.

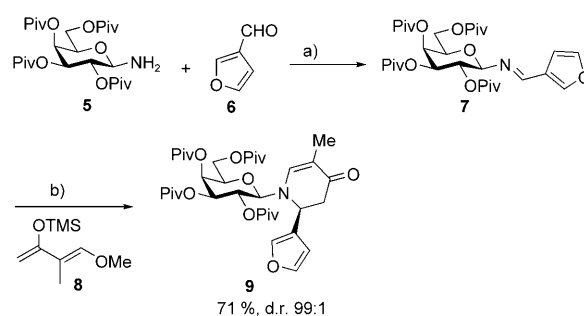


Wir beschreiben hier enantioselektive Totalsynthesen von **3** und **4**. Zur Kontrolle der relativen und absoluten Konfiguration wird das Galactosylamin **5**^[7] als chirales Auxiliär verwendet. Um den Schlüsselbaustein *N*-Galactosyldidehydropiperidinon zu erhalten, wird Furan-3-carbaldehyd (**6**) mit **5** in siedendem 2-Propanol zum *N*-Galactosylimin **7** umgesetzt.

[*] A. Stoye, G. Quandt, Dr. B. Brunnhöfer, E. Kapatsina, J. Baron, A. Fischer, Dr. M. Weymann, Prof. Dr. H. Kunz
Institut für Organische Chemie
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz (Deutschland)
Fax: (+49) 6131-39-24786
E-Mail: hokunz@uni-mainz.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. B.B. und M.W. danken für ein Forschungsstipendium des Fonds der Chemischen Industrie.

Dieses reagiert in einer von Zinkchlorid katalysierten, hochstereoselektiven Domino-Mannich-Michael-Reaktion^[8] mit dem methylsubstituierten Danishefsky-Dien **8**^[9] und ergibt nach saurer Aufarbeitung das Piperidinon **9** (Schema 1). Die Abschirmung der *Re*-Seite des Imins durch die anspruchsvolle 2-Pivaloyloxygruppe des Auxiliars bewirkt eine selektive Bildung des stereogenen Zentrums im Heterocyclus.^[8,10,11]

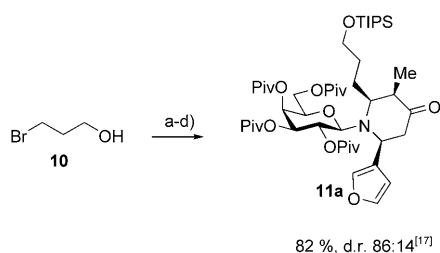


Schema 1. Diastereoselektive Synthese von **9**: a) HOAc (kat.), *i*PrOH, 80 °C, 45 min; b) ZnCl₂, **8**, THF, –78 → –30 °C, 72 h, dann 1 N HCl. Piv = Pivaloyl (2,2,2-Trimethylacetyl), TMS = Trimethylsilyl.

Die *O*-geschützte Alkylseitenkette^[12] wird durch konjugierte Addition einer Organokupferverbindung eingeführt. Die besten Ergebnisse wurden mit dem „Komplexreagens“ RCu·BF₃ (R = (CH₂)₃OTIPS) erzielt.^[13] Dieses wird aus der entsprechenden Grignard-Verbindung durch Transmetallierung mit CuBr·SMe₂ hergestellt. Die Addition der Organokupferverbindung erfolgt, unterstützt durch die abschirmende 2-Pivaloyloxygruppe, in hoher Ausbeute diastereoselektiv *cis* zum Furylsubstituenten (Schema 2). Das gebildete Enolat wird bei tiefen Temperaturen erstaunlich stereoselektiv protoniert, sodass als Hauptprodukt das all-*cis*-Isomer **11a** entsteht (Schema 3). Auch die Protonierung wird durch das Kohlenhydrat kontrolliert, das wegen des *exo*-anomeren Effekts und der sterischen Abstoßung zwischen der eingeführten Seitenkette und dem 2-Pivaloyloxysubstituenten die Sesselkonformation **11** begünstigt. Das Diastereomer **11b** ist die

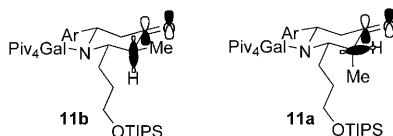


Schema 2. Rotamere des *N*-Galactosyldidehydropiperidinons **9**.



Schema 3. Diastereoselektive 1,4-Addition und Protonierung. a) TIPS-Cl, Imidazol, CH_2Cl_2 , 20 h, quant.; b) Mg, THF, RT, 2 h; c) $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$, THF, $-65 \rightarrow -50^\circ\text{C}$, 1 h; d) $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, THF, -78°C , **9**, 15 h, 82%. TIPS = Triisopropylsilyl.

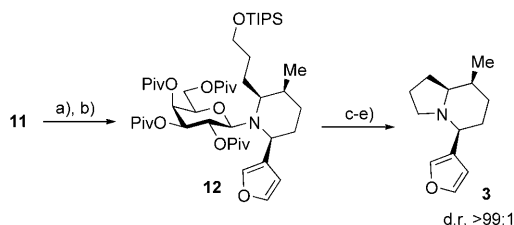
stärkere CH-Säure, da hier die C-H- σ -Bindung parallel zu den π^* -Orbitallappen der C=O-Bindung ist. Beim gebildeten Diastereomer **11a** liegt die C-H-Bindung dagegen in der σ -Ebene der Carbonylgruppe (Schema 4). Experimentell wird so verfahren, dass die Protonenquelle tropfenweise zum Enolat gegeben wird, weshalb das Enolat stets im Überschuss vorliegt. Ein Protonenaustausch zwischen Enolat und Protonierungsprodukt ist durchweg möglich.



Schema 4. Orbitalüberlappungen der möglichen Protonierungsprodukte. Piv_4Gal = 2,3,4,6-Tetra-O-pivaloylgalactosylamin, Ar = 3-Furyl.

Hat sich **11a** gebildet, findet wegen dessen verminderter CH-Acidität keine Rückführung in das Enolat statt. Das Kohlenhydrat-Auxiliar ermöglicht so die Kontrolle über die relative und absolute Konfiguration dreier Stereozentren. Im weiteren Verlauf wird **11a** mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) regioselektiv deprotoniert und das gebildete Enolat mit 5-Chlor-[N,N-bis(trifluormethylsulfonyl)amino]pyridin (5ClPyrNTf_2)^[14] zum Enoltriflat abgefangen. Dessen katalytische Hydrierung über Palladium auf Aktivkohle ergibt den desoxygenierten Heterocyclus **12** (Schema 5).

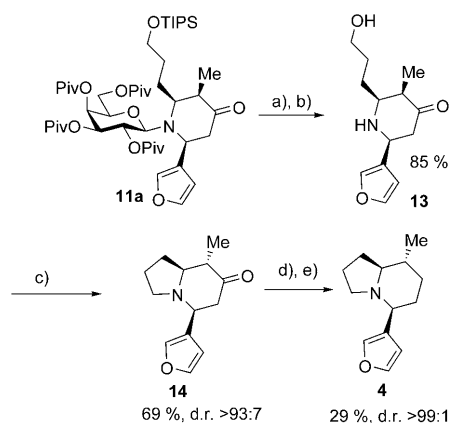
Die Abspaltung der Silylschutzgruppe, die Überführung des Alkohols in das entsprechende Chlorid mit Triphenyl-



Schema 5. Desoxygenierung des Piperidinons **11a**. a) 1.1 Äquiv. LDA, THF, -78°C , 2 h, dann 5ClPyrNTf_2 , 3.5 h, 65%; b) 20 Mol-% Pd/C, H_2 , MeOH, RT, 4.5 h, 70%; c) TBAF, THF, RT, 4 h, 91%; d) PPh_3 , NCS, CH_2Cl_2 , $-40 \rightarrow 25^\circ\text{C}$, 4 h, RT, 69%; e) 1 N HCl, MeOH, RT, 18 h, dann Na_2CO_3 , EtOH, Rückfluss, 1.5 h, 60%. NCS = N-Chlorsuccinimid, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

phosphin/N-Chlorsuccinimid,^[15] die saure Abspaltung des Auxiliars und die anschließende Cyclisierung zum Indolizidin **3** schließen die enantioselektive Synthese des Alkaloids ab.^[16] Die Trennung der Diastereomere (d.r. 86:14^[17]) gelingt durch Säulenchromatographie an basischem Aluminiumoxid. Der spezifische Drehwert der freien Base **3** beträgt $[\alpha]_D^{23} = -57.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3), der des Hydrochlorids $[\alpha]_D^{23} = -21.1$ ($c = 0.5$, CHCl_3).

Aus dem Keton **11a** ist auch das diastereomere Nuphar-amin **4** enantioselektiv zugänglich. Dafür wird zunächst mit TBAF die Silylschutzgruppe, anschließend mit HCl/MeOH das Auxiliar abgespalten. Der entstehende Aminoalkohol **13** wird in das Bromid überführt,^[15] das unter basischen Bedingungen zum Indolizidinon **14** cyclisiert (Schema 6). Dabei



Schema 6. a) TBAF, THF, RT, 1.5 h, 85%; b) 1 N HCl, MeOH, RT, 18 h, quant.; c) PPh_3 , NBS, CH_2Cl_2 , RT, 1.5 h, dann NEt_3 , 20 h, RT, 69%; d) LDA, THF, -78°C , 1 h, dann 5ClPyrNTf_2 , 2 h; e) Pd/C, H_2 , 2 h, MeOH, RT, 29% über 2 Stufen. NBS = N-Bromsuccinimid.

tritt, nun in Abwesenheit des Kohlenhydratteils, an C-8 eine Konfigurationsumkehr zum thermodynamisch stabileren *cis-trans*-Isomer ein (Diastereomerenverhältnis >93:7). Zur Desoxygenierung wird nach regio- und diastereoselektiver Deprotonierung mit LDA und Abfangen des Enolats das Enoltriflat gebildet. Dessen katalytische Hydrierung über Palladium auf Aktivkohle ergibt das Nuphar-Alkaloid **4** (Schema 6).^[18]

Sein spezifischer Drehwert $[\alpha]_D^{25} = -94.5$ ($c = 0.35$, CHCl_3) liegt im Bereich des von Barluenga et al. berichteten Wertes von $[\alpha]_D^{20} = -99.0$ ($c = 1.3$, CH_2Cl_2).^[5] Die Struktur des erstmals synthetisierten all-*cis*-Nuphar-amin-Enantiomers **3** wird insbesondere durch ^1H - ^1H -NOESY-NMR-Signale zwischen der axialen 8-Methylgruppe ($\delta = 1.05$ ppm) und den axialen Protonen in 1- ($\delta = 1.65$ ppm) und 6-Position ($\delta = 1.80$ ppm) belegt. Beim *cis-trans*-Nuphar-amin **4** zeigt die äquatoriale 8-Methylgruppe ($\delta = 0.90$ ppm) dagegen nur ^1H - ^1H -NOESY-Kontakte zu den beiden Protonen in 7-Position ($\delta = 1.79$ und 1.09 ppm). Das EI-Massenspektrum (70 eV) des all-*cis*-Enantiomers **3** ist, auch im Fragmentierungsmuster, identisch mit dem des Naturstoffs,^[1] während im EI-MS-Spektrum des Epimers **4** einige Fragmente (z.B. bei $m/z = 191.1$, 176.9, 149.9) nicht auftreten.

Unter Verwendung des gleichen Galactosyl-Auxiliars wurden enantioselektiv zwei Diastereomere von 5-(3'-Furyl)-8-methylindolizidin totalsynthetisch erhalten. Das *N*-Galactosyl-Auxiliar bewirkt dabei eine hohe Stereo- und Regio-selektivität in den Schlüsselschritten. Das all-*cis*-Furylindolizidin **3** ist geruchlos, das 8-Epimer **4** hat einen schwachen, aminartig dumpfen Geruch. Die Reichweite dieser Strategie zur enantioselektiven Totalsynthese ermöglicht es, auch die jeweiligen Enantiomere der Indolizidin-Alkaloide herzustellen, indem man das quasi-enantiomere D-Arabinosyl-Auxiliar verwendet.^[19]

Experimentelles

Synthese von 11: In einer Argonatmosphäre versetzt man 1.28 g (52.7 mmol) Magnesiumspäne in 20 mL wasser- und sauerstofffreiem THF 0.44 mL (5.0 mmol) mit 1,2-Dibromethan und rührt 1 h bei Raumtemperatur. Um entstandenes MgBr₂ zu entfernen, wird THF mit einer Spritze entfernt, und das Magnesium wird zweimal mit je 15 mL THF gewaschen. Man gibt 30 mL frisches THF und 9.15 g (31.0 mmol) des *O*-TIPS-geschützten Halogenalkohols **10** hinzu und rührt die Reaktionsmischung 2 h bei Raumtemperatur. Die erhaltene graubraune, klare Grignard-Lösung gibt man bei –65 °C binnen 1 h zu einer Suspension von 6.37 g (31.0 mmol) CuBr·SMe₂ in 70 mL THF. Schon während der Zugabe verfärbt sich die trübe Lösung von fast Farblos über Gelb nach Orange. Die Mischung wird innerhalb von ca. 1 h auf –54 bis –50 °C aufgetaut, wobei sich die Farbe unter Bildung der Organokupferverbindung zuerst nach Grau, dann nach Braun ändert. Ist dieser Farbwechsel vollständig, wird der Ansatz auf –78 °C abgekühlt und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von 4.2 mL (38.0 mmol) BF₃·OEt₂ und 15 min Rühren wird unter kräftigem Rühren eine Lösung von 3.0 g (4.44 mmol) Furyl-piperidinon **9** in 90 mL THF tropfenweise über eine Kanüle zugegeben (1.5 h). Etwa 30 min nach beendeter Zugabe versetzt man erneut mit 4.2 mL (38.0 mmol) BF₃·OEt₂ und rührt weitere 15 h bei –78 °C. Das graubraune Reaktionsgemisch wird bei dieser Temperatur binnen 1 h mit 53 mL einer Mischung aus konz. Ammoniaklösung und ges. NH₄Cl-Lösung (1:1) versetzt. Ist die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt, verdünnt man mit 400 mL Diethylether. Die organische Phase wird abgetrennt und mit einer Mischung aus konz. NH₄OH-Lösung und ges. NH₄Cl-Lösung (1:1) gewaschen (4 × 80 mL), bis die Blaufärbung vollständig verschwunden ist. Anschließend werden die vereinigten wässrigen Phasen zweimal mit je 100 mL Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 250 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mit Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 17:1). Ausb.: 3.26 g (82 %); farbloses Öl; Diastereomerenverhältnis 86:14^[17] (¹H-NMR); *R*_f = 0.34 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1); [α]_D²⁵ = –22.6 (*c* = 1.0, CHCl₃).

Eingegangen am 17. November 2008

Online veröffentlicht am 6. Februar 2009

Stichwörter: Asymmetrische Synthese · Chirale Auxiliare · Dominoreaktionen · Indolizidine · Terpenoide

[1] B. Maurer, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 1169.

[2] E. Lederer in *Fortschr. der Chemie org. Naturstoffe*, Bd. 6 (Hrsg.: L. Zechmeister), Springer, Wien, **1950**, S. 87, 112.

[3] a) J. T. Wróbel in *The Alkaloids*, Vol. 9 (Hrsg.: R. H. F. Manske), Academic Press, New York, **1967**, S. 441–465; b) J. T. Wróbel in

The Alkaloids, Vol. 16 (Hrsg.: R. H. F. Manske), Academic Press, New York, **1977**, S. 181.

[4] E. Breitmaier in *Alkaloide*, Teubner, Stuttgart/Leipzig/Wiesbaden, **2002**, S. 45.

[5] J. Barluenga, F. Aznar, C. Ribas, C. Valdés, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3736–3740.

[6] F. A. Davis, M. Santhanaraman, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4222–4226.

[7] H. Kunz, W. Sager, D. Schanzenbach, M. Decker, *Ann. Chem.* **1991**, 649–654.

[8] a) H. Kunz, W. Pfrengle, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1041–1042; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1067–1068; b) M. Weymann, W. Pfrengle, D. Schollmeyer, H. Kunz, *Synthesis* **1997**, 1151–1160; c) M. Weymann, M. Schultz-Kukula, S. Knauer, H. Kunz, *Monatsh. Chem.* **2002**, 133, 571–587; d) M. Weymann, M. Schultz-Kukula, H. Kunz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7835–7838.

[9] a) S. Danishefsky, C.-F. Yan, R. K. Singh, R. B. Gammill, P. M. McCurry, Jr., N. Fritsch, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 7001–7008; b) D. L. J. Clive, R. J. Bergstra, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4976; c) O. Diels, K. Pflaume, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, 49, 158; d) S. Sugawara, S. I. Yamada, M. Harahashi, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1951**, 71, 1345.

[10] E. Klegraf, S. Knauer, H. Kunz, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2685–2688; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2623–2626.

[11] S. Knauer, B. Kranke, L. Krause, H. Kunz, *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 1739.

[12] J. Clayden, F. E. Knowles, I. R. Baldwin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2412–2413.

[13] Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 945; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 947.

[14] a) D. L. Comins, A. Dehghani, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6299–6302; b) D. L. Comins, D. H. LaMunyon, X. Chen, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8182–8187.

[15] a) L. Horner, H. Oediger, H. Hoffmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1959**, 626, 26–34; b) S. Yamaguchi, N. Tsuchida, M. Miyazawa, Y. Hirai, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7505–7511; c) J. C. Liermann, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4526–4531.

[16] Spektroskopische Daten von **3**: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35–7.31 (m, 2H, Furyl-5, Furyl-2), 6.43 (s_{br}, 1H, Furyl-4), 2.91–2.82 (m, 2H, H-5_{ax}, H-3_{ax}), 2.15–2.06 (m, 1H, H-8_{ax}), 1.97–1.89 (m, 1H, H-8_{eq}), 1.88–1.75 (m, 2H, H-3_{beq}, H-6_{ax}), 1.71–1.53 (m, 6H, H-7_{ab}, H-1_{ab}, H-2_{ab}), 1.52–1.45 (m, 1H, H-6_{eq}), 1.04 ppm (d, ³J = 7.0, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 142.58 (Furyl-5), 139.06 (Furyl-2), 128.70 (Furyl-3), 109.71 (Furyl-4), 67.54 (C-8a), 60.91 (C-5), 53.40 (C-3), 32.14 (C-1), 29.42 (C-8), 28.92 (C-6), 26.84 (C-7), 20.06 (C-2), 12.19 ppm (CH₃); ESI-MS (pos.): 206.16 ([M+H]⁺, ber. 206.15); HR-ESI-MS (pos.): 206.1552 ([M+H]⁺, ber. 206.1545).

[17] Bei Zugabe des Protonierungsreagens bei –95 °C konnte das Diastereomerenverhältnis bis auf > 93:7 gesteigert werden.

[18] Spektroskopische Daten von **4**: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 (m, 2H, Furyl-5, Furyl-2), 6.47 (s_{br}, 1H, Furyl-4), 2.99–2.78 (m, 2H, H-3_a, H-5), 2.01–1.90 (m, 2H, H-1_a, H-3_b), 1.84–1.70 (m, 3H, H-7_a, H-6_{ab}), 1.68–1.55 (m, 3H, H-2_{ab}, H-8a), 1.54–1.36 (m, 2H, H-1_b, H-8), 1.14–1.01 (m, 1H, H-7_b), 0.91 (d, ³J = 6.5, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 142.75 (Furyl-5), 139.38 (Furyl-2), 128.01 (Furyl-3), 109.73 (Furyl-4), 71.50 (C-8a), 59.81 (C-5), 53.09 (C-3), 36.25 (C-8), 33.99 (C-6), 33.83 (C-7), 28.97 (C-1), 20.03 (C-2), 18.82 ppm (CH₃); ESI-MS (pos.): 206.16 ([M+H]⁺, ber. 206.15); HR-ESI-MS (pos.): 206.1539 ([M+H]⁺, ber. 206.1545).

[19] B. Kranke, D. Hebrault, M. Schultz-Kukula, H. Kunz, *Synlett* **2004**, 671–674.