

# Gruppenseminar Naturstoffchemie

## Vorlesung

(für Diplomchemie und Life Science im 5. Semester)

## Institut für Organische Chemie

## Leibniz Universität Hannover (Germany)

*verantwortlich:*

Prof. Dr. A. Kirschning

unter Mitarbeit von

Bettina Carstensen und Stefan Schlabe

### *Literatur*

1. „Naturstoffchemie - Eine Einführung“ Autoren: Habermehl, Hammann  
Verlag: Springer-Lehrbuch, ISBN 3-540-11002-X
2. Alkaloide  
Autor: E. Breitmaier, Verlag: Teubner Studienbücher
3. Medicinal Natural Products A Biosynthetic Approach  
Autor: Paul M. Dewick, Verlag: Wiley
4. Biosynthesis of Secondary Metabolites  
Autor: Richard B. Herbert Verlag: Chapman und Hall
5. Classics in total synthesis I und II, ISBN 3-527-29231-4  
Autoren: K. C. Nicolaou, und Mitarbeiter Verlag: VCH, ISBN 3-527-29231-4
6. ROEMPP online, Thieme Verlag enthält alle Bände des „alten ROEMPP“, auch den Naturstoffband.  
Der ROEMPP online ist in der Universität und am IOC (über Website des Instituts) verfügbar.

## Konzept

Die Vorlesung soll einen Einstieg in eine Naturstoffklasse geben, die zu den Sekundärmetaboliten gezählt werden. Die strukturelle Vielfalt, die Biosynthesewege und Strategien der chemischen Synthese werden für die Alkaloide diskutiert. Dabei wird versucht, Synthesestrategien der Natur mit denen von Synthesechemikern bewertend zu vergleichen.

## Lernziele

Die Vorlesung soll Studierenden helfen, die scheinbar strukturelle Komplexität von Naturstoffen zu rationalisieren, wiederkehrende Bauprinzipien zu erkennen um schließlich die „Furcht“ vor komplexen Strukturen zu verlieren. Es ist gewünscht, dass Studierende zum Ende der Vorlesung sowohl biosynthetische als auch retrosynthetische/synthetische Vorschläge für unbekannte Alkaloide machen können.

## Synopsis

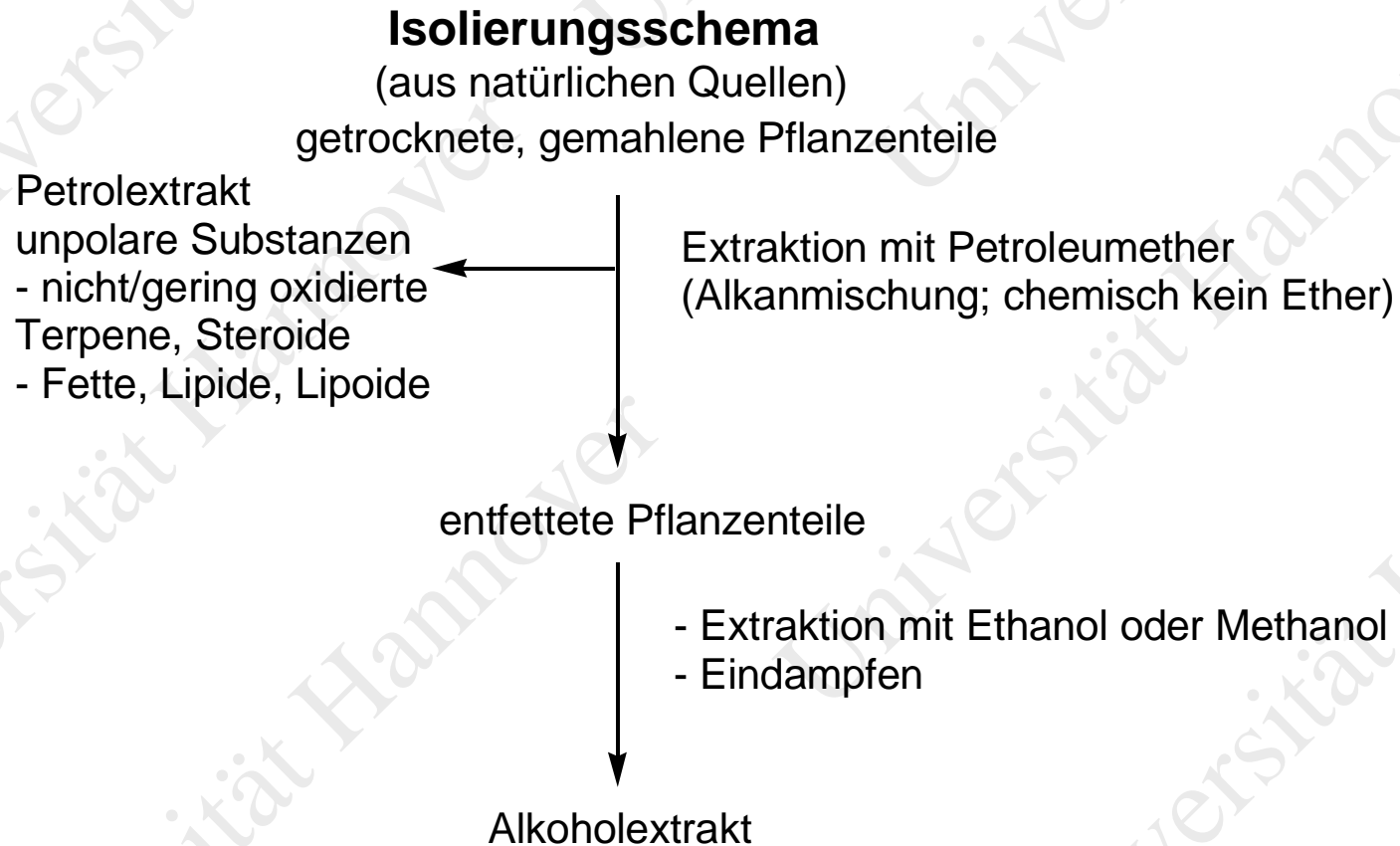
1. Alkaloide
  - 1.1 Strukturen
  - 1.2 Biosynthesen
  - 1.3 Synthesen (organische Stickstoffchemie)

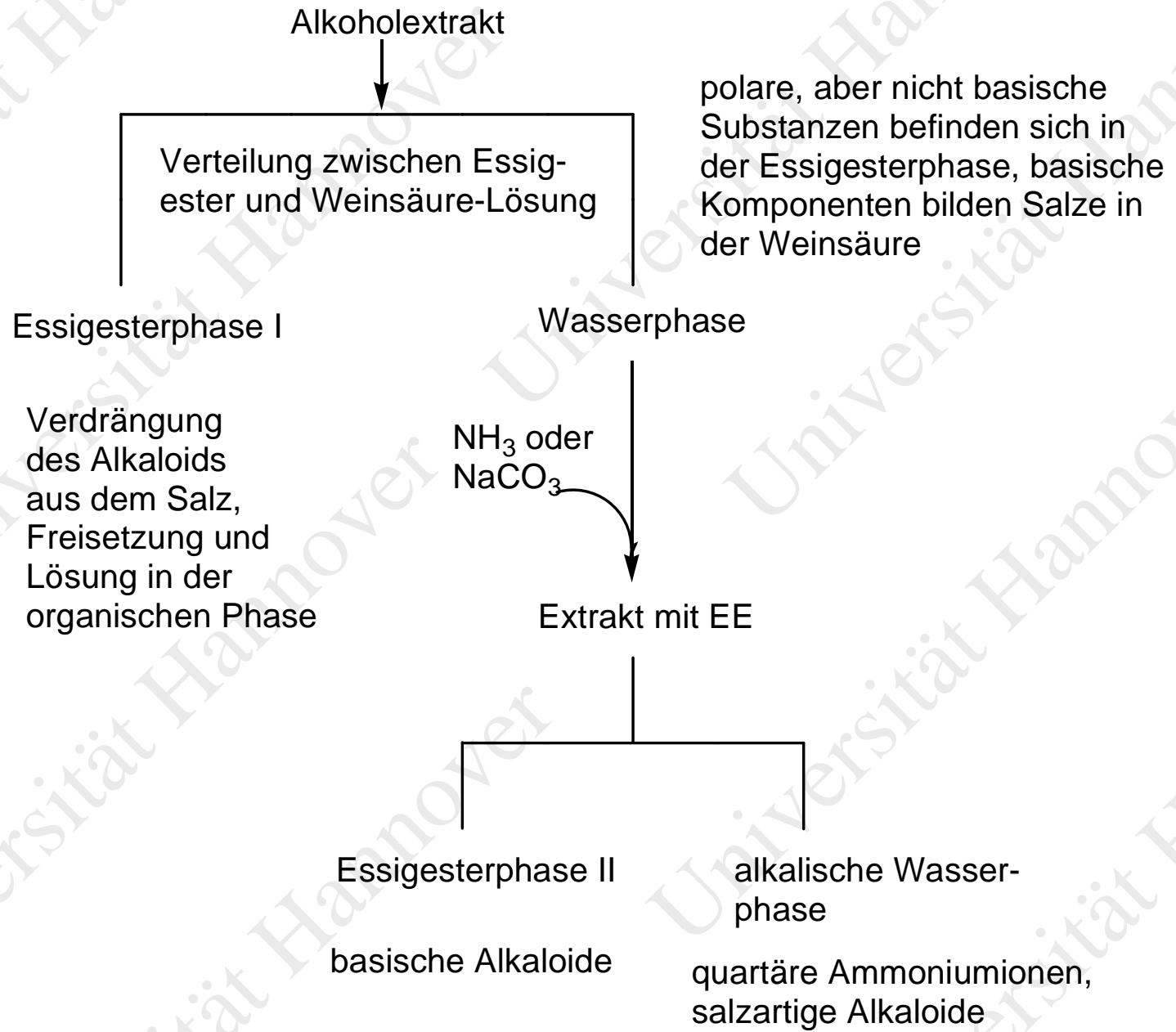
Die Vorlesung baut auf die Vorlesung Naturstoffchemie II (für den Bachelor Studiengang Life Science auf, die Coenzyme, Aminosäurechemie und Terpene behandelt.

# Alkaloide

- Inhaltsstoffe aus Pflanzen, Pilzen und Mikroorganismen.
- Älteste medizinisch genutzte Substanzen überhaupt aufgrund ihrer stark physiologischen Wirkung

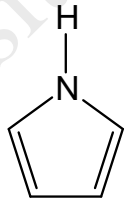
Viele Alkaloide haben Einflüsse auf das zentrale Nervensystem höherer Säugetiere. Oft dienen sie den Pflanzen, die weder Fluchtmöglichkeiten besitzen noch ein Immunsystem aufweisen, dazu, sich vor Fraßfeinden durch Abschreckung mit Hilfe eines bitteren Geschmackes zu schützen.



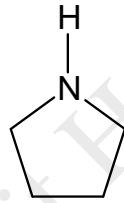


## 4.1 Strukturen der Alkaloide

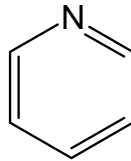
### Grundgerüste der Alkaloide



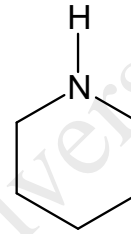
Pyrrol



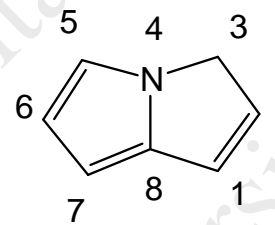
Pyrrolidin



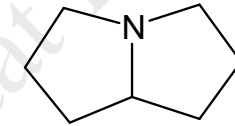
Pyridin



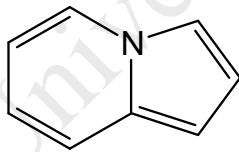
Piperidin



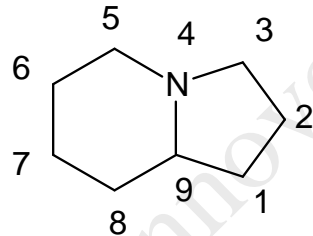
3H-Pyrrrolizin



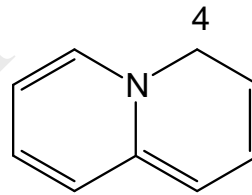
Pyrrolizidin



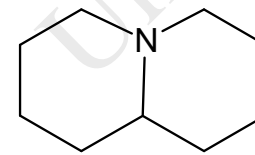
Indolizin



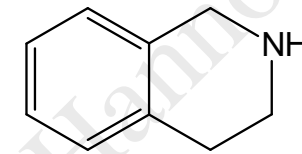
Indolizidin



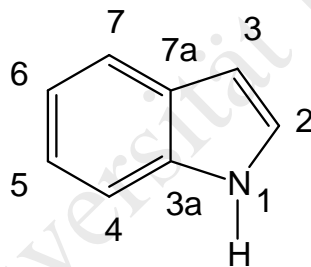
4H-Chinolizin



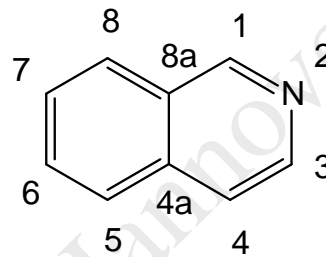
Chinolizidin



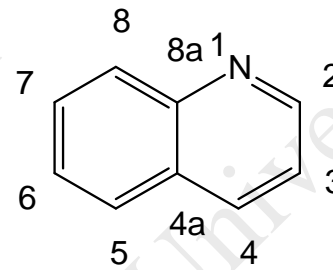
1,2,3,4-Tetrahydrochinolin



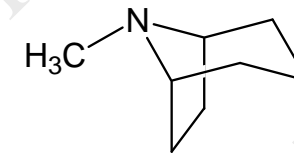
Indol



Isochinolin

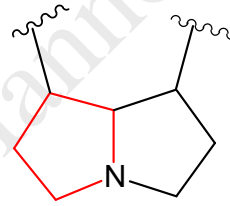
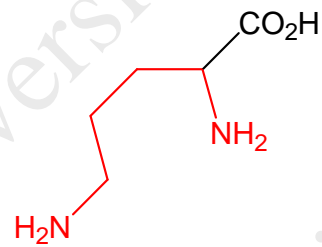


Chinolin

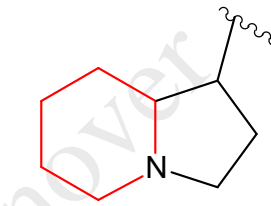
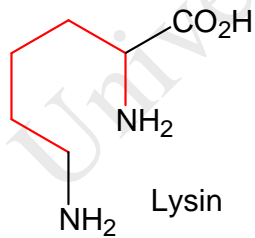


Tropan

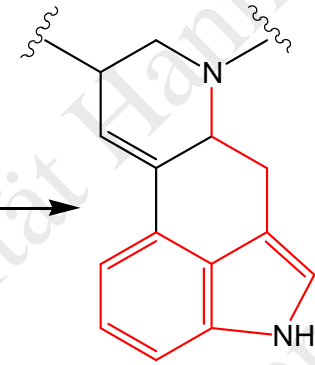
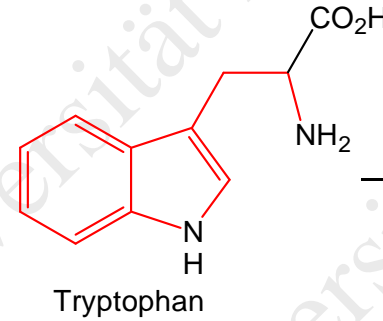
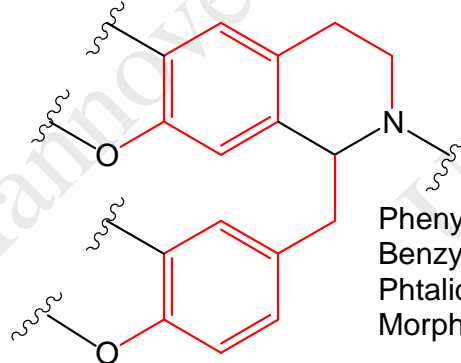
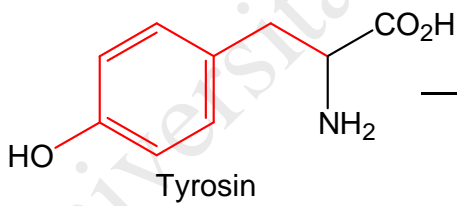
# Biogenetische Herkunft Aminosäuren als Vorläufer für Alkaloide



L-Ornithin



Lysin

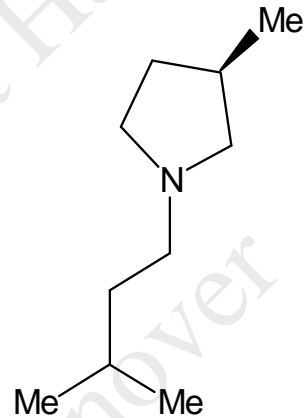


- Tetrahydro-β-carbolin
- Ergolin
- Chinolin
- Tryptamin
- Dihydroindol
- Monterpenindol
- Carbazol
- β-Carbolin

Alkaloide werden nicht nur nach ihren *N*-haltigen Heterozyklen-Gerüsten benannt, sondern oft auch nach ihrer Herkunft, z. B. Mutterkornalkaloide, zu denen auch die Lysergsäure gehört. Verbindungen aus einem Isolat einer Naturstoffquelle sind oftmals chemisch ähnlich. Aber man findet auch, wie bei den Lupinenalkaloiden, chemische und biochemische Diversität.

## Klassifizierung von Alkaloiden (Beispiele)

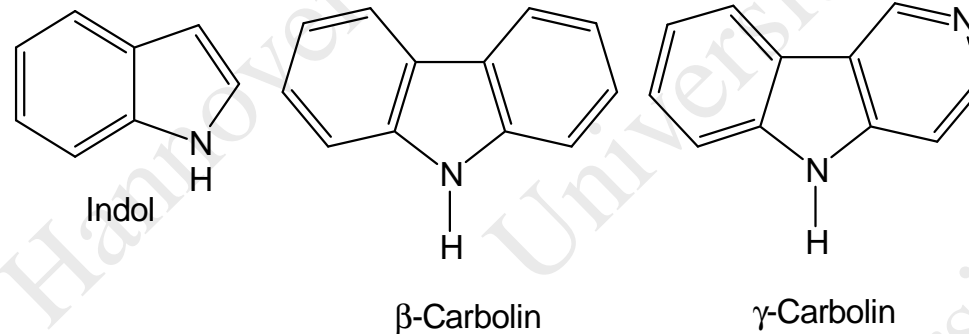
### 1. Pyrrolidinalkaloide



3-Methylpyrrolidin-Derivat

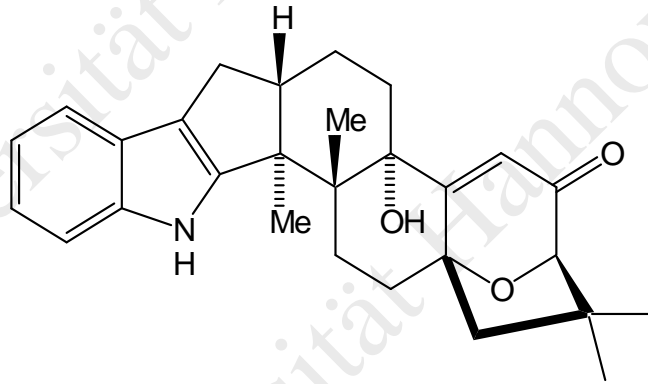
Giftdrüsensekret von Sklavenhalterameisen. Insekten haben nur in ungewöhnlichen Fällen Biosynthesewege von Alkaloiden. Oftmals werden Bestandteile der pflanzlichen Nahrung modifiziert.

### 2. Indolalkaloide



a) einfache Indolalkaloide

Paspalinin (Ergot-Pilze)

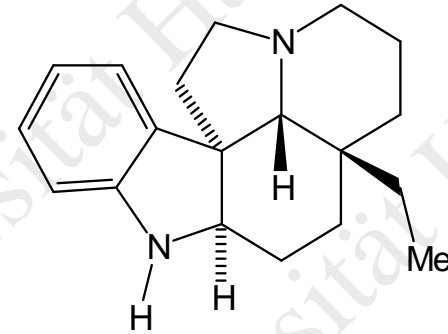


Der Pilz befällt Weidegräser in Australien und in den Vereinigten Staaten. Sobald der Pilz auf den Gräsern auftaucht, führt dieses Alkaloid zum verbreiteten Tod von Wiederkäuern.

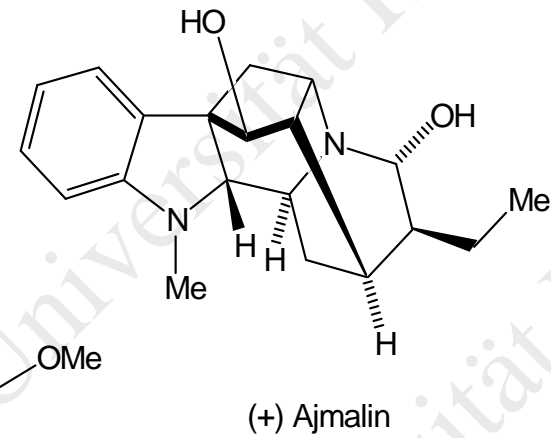
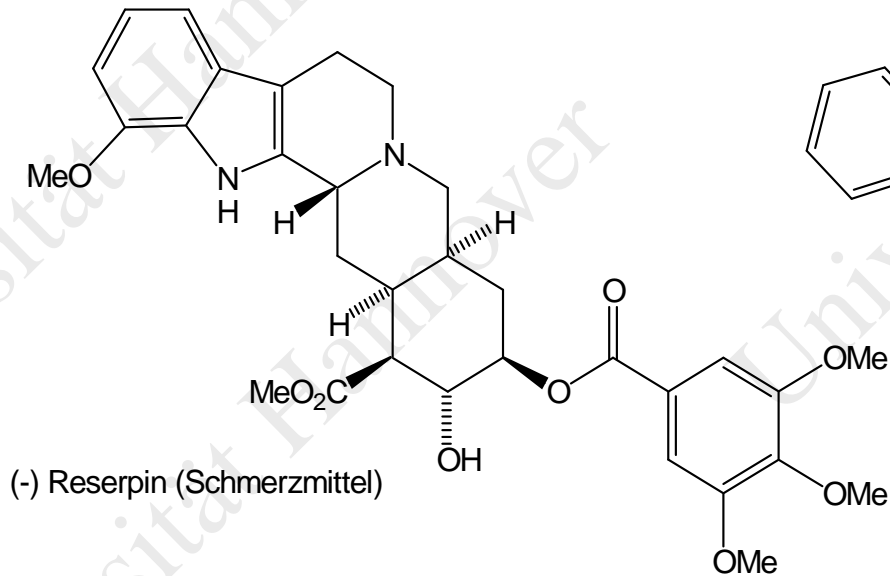
b) Indolalkaloide mit Carbazol Grundgerüst

8

Aspidospermidin

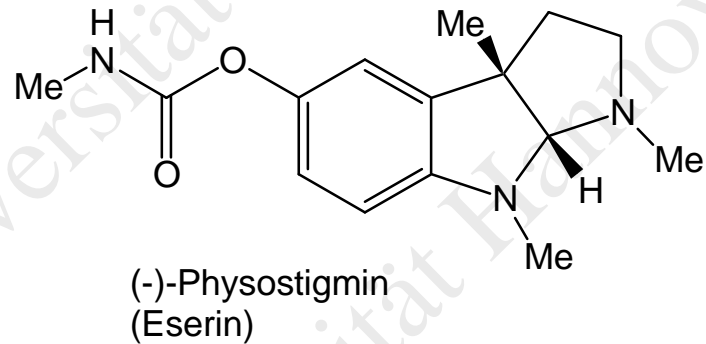


c) Alkaloide mit  $\beta$ -Carbolin-Grundgerüst

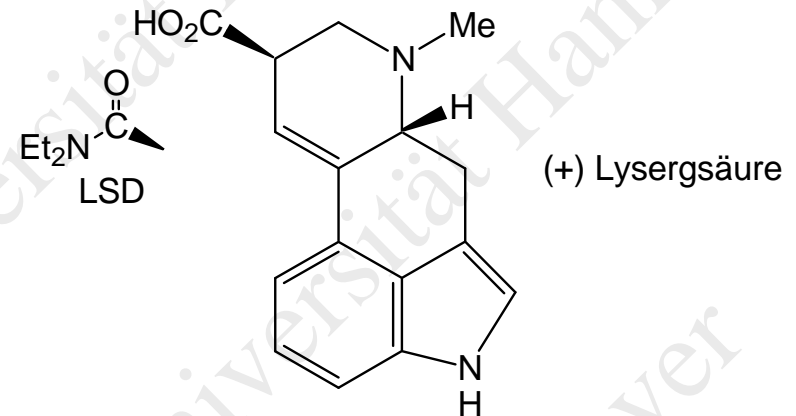




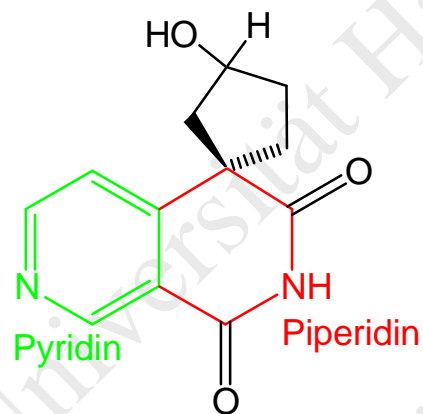
d) Indolalkaloide mit Pyrrolo-Indol-Gerüst



e) Mutterkornalkaloide (siehe auch Enleitung)



### 3. Piperidin - Alkaloide

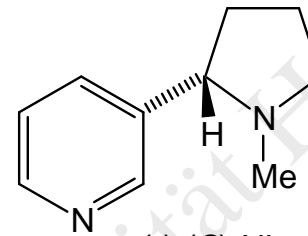


(+)-Sesbanin

- aus dem Samen einer Leguminosen-Gattung, die im Süden der USA wächst
- wirkt als Gift gegenüber wiederkäuenden Weidetieren
- absolute Konfiguration wurde nicht beschrieben
- der Drehwinkel sagt nichts über die Konfiguration aus

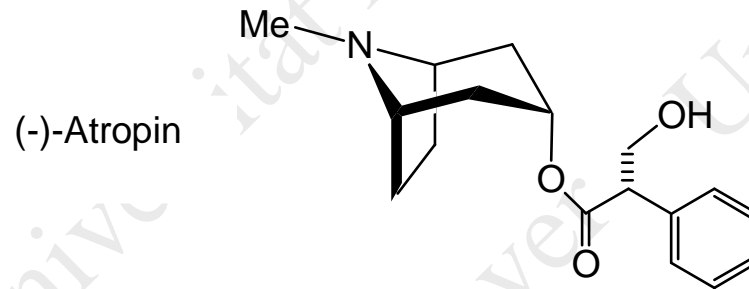
#### 4. Pyridin – Alkaloide (Gruppe der Tabakalkaloide)

10

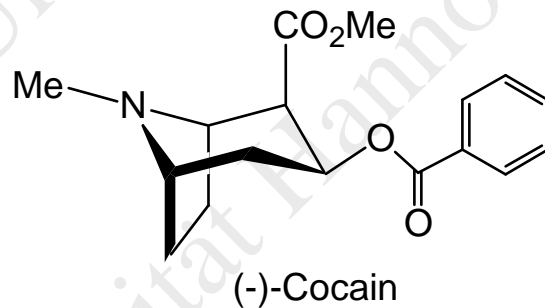


(-)-(S)-Nicotin  
(1-Methyl-2-(3-pyridyl)-pyrrolidin)

#### 5. Tropan – Alkaloide (siehe Einleitung)



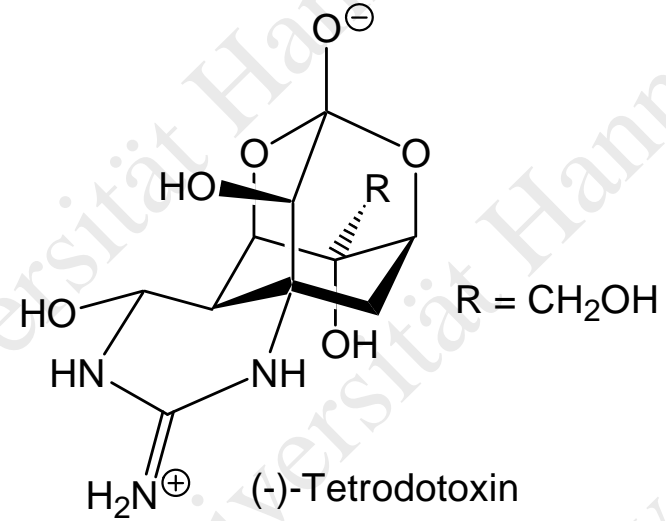
- Gift der Tollkirsche
- Verwendung in der Augenmedizin zur Erweiterung der Pupille
- Gegengift bei Kreislaufschocks (im Militär bei Gasangriffen)



- aus den Blättern des südamerikanischen Coca – Strauches (*Erythoxylum Coca*)
- wurde bei den Indios benutzt, z. B. bei der Nachrichtenübermittlung, einer gefährlichen Aufgabe in den Anden. Für die langen Wege durch das große Andenreich wurden den Boten Cocablätter mitgegeben, damit sie unter dem geringeren Luftdruck mit geringerem Sauerstoffpartialdruck leistungsfähiger (euphorischer) blieben.

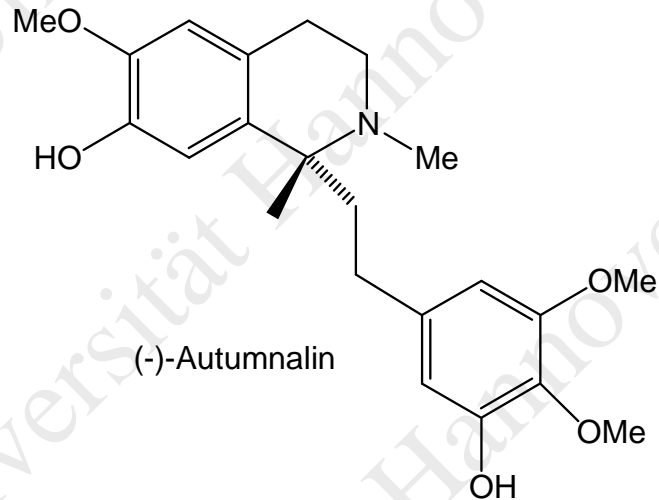
## 6. Guanidin - Alkaloide

- Gift in den Ovarien und anderen Eingeweiden der Kugelfische (*Tetraodontiae*)
- Kugelfisch ist Delikatesse (*Fugu*) bei sachgerechter Zubereitung durch lizenzierte Köche
- Herkunft wahrscheinlich bakteriell oder andere marine Mikroorganismen

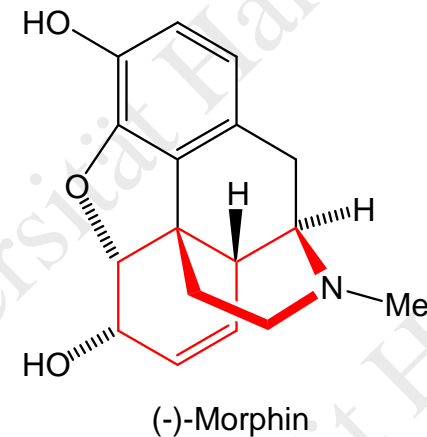


## 7. Isochinolin – Alkaloide

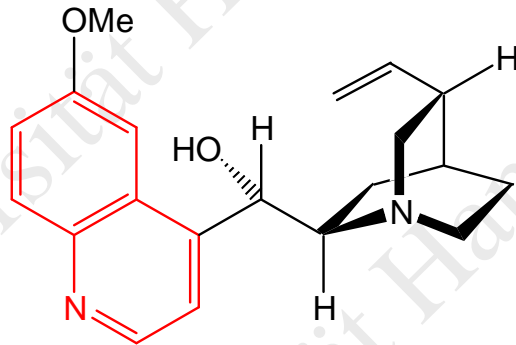
(siehe auch Einleitung; dort andere graphische Darstellung für Morphin)



aus der Pflanze Schlafmohn  
(*Papaver somniferum*)



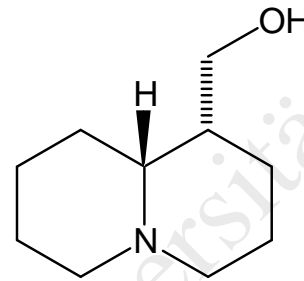
## 8. Chinolin - Alkaloide



(-)-Chinin

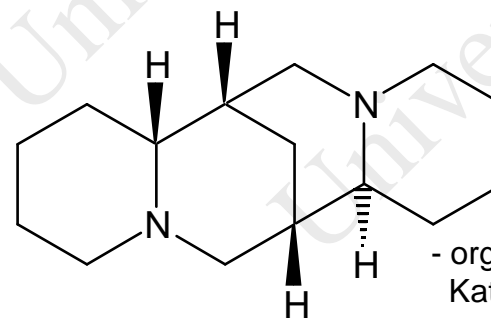
- aus zahlreichen Arten der Gattung *Cinchona* (Stamm-, Zweig- und Wurzelrinden)
- Tonic water
- chirales Hilfsmittel bei Sharpless-Dihydroxylierungen (siehe auch Vorlesung „Stereochemie und stereoselektive Synthese“)
- Ältestes Anti-Malariamittel

## 9. Chinolizidin - Alkaloide



(-)-Lupinin

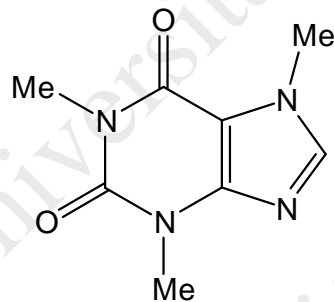
- Gift des Goldregens (*Laburnum anagyroides*)



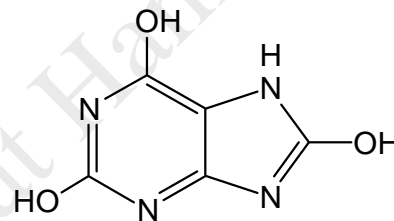
(+)-Sparteine

- organische Base zur Komplexierung von Kationen, chirales Hilfsmittel  $\Rightarrow$  enantioselektive Synthese (siehe Vorlesung „Stereochemie und stereoselektive Synthese“)

## 10. Purin - Basen



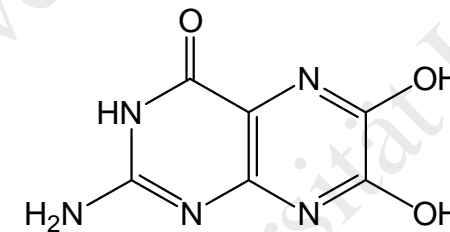
Coffein



Harnsäure

## 11. Pteridine

- farbige Alkaloide die in Schmetterlingsflügeln anzutreffen sind (leuchtende Farben in rot, gelb, blau)



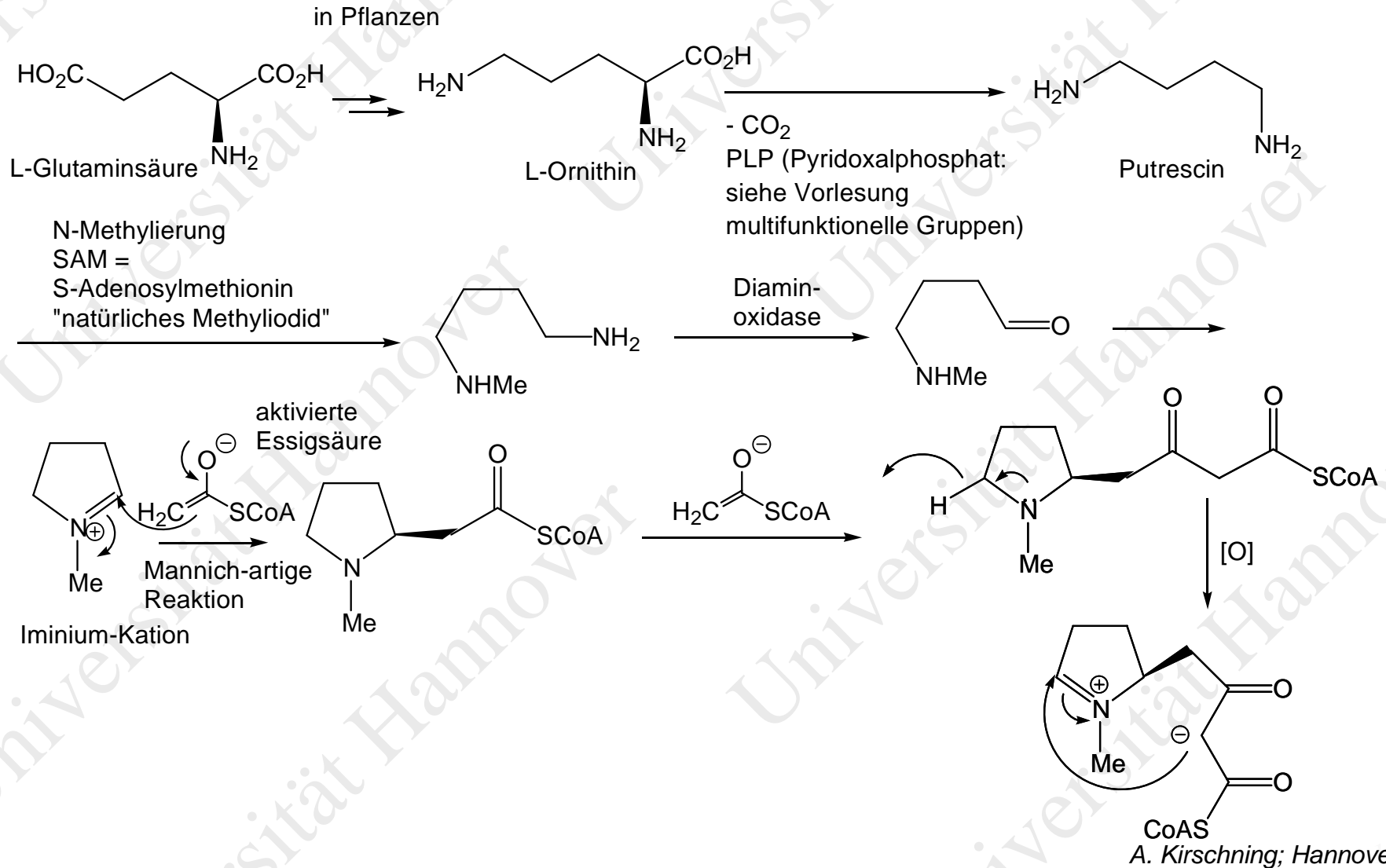
Leucopterin

## 4.2 Biosynthese

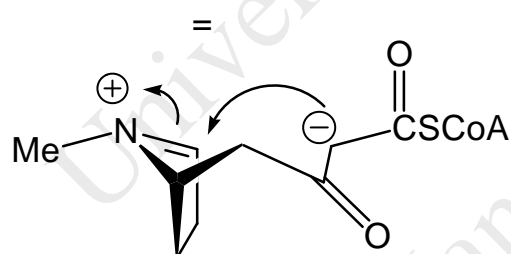
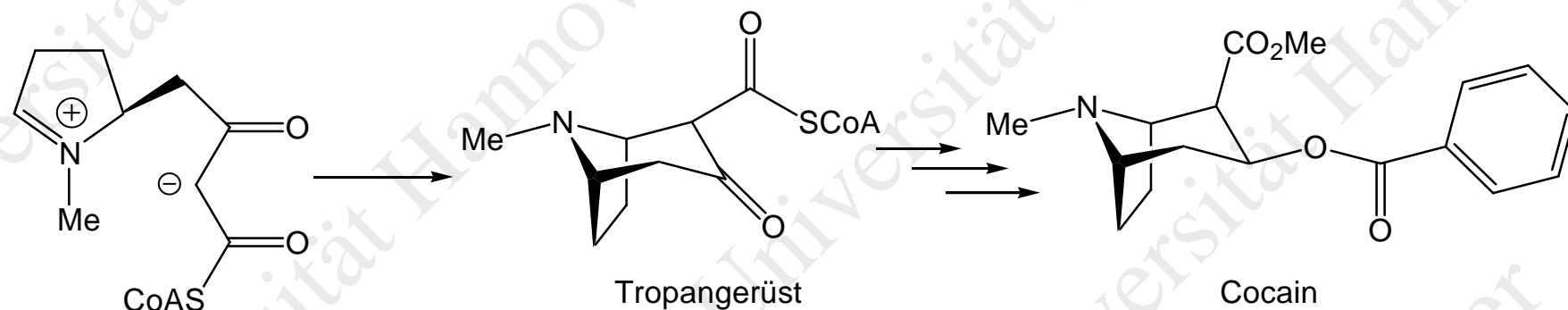
13

Bei der Biosynthese von Alkaloiden dienen überwiegend Aminosäuren als Vorläufer. Daran schließen sich häufig Ringschlüsse (z. B. für Lysin und Ornithin) an, wobei Pyrrole und Piperidine gebildet werden. Die meisten Indolalkaloide stammen aus aromatischen Aminosäuren, die für den Menschen essentiell sind.

### 1. Beispiel: Tropane aus L-Glutaminsäure



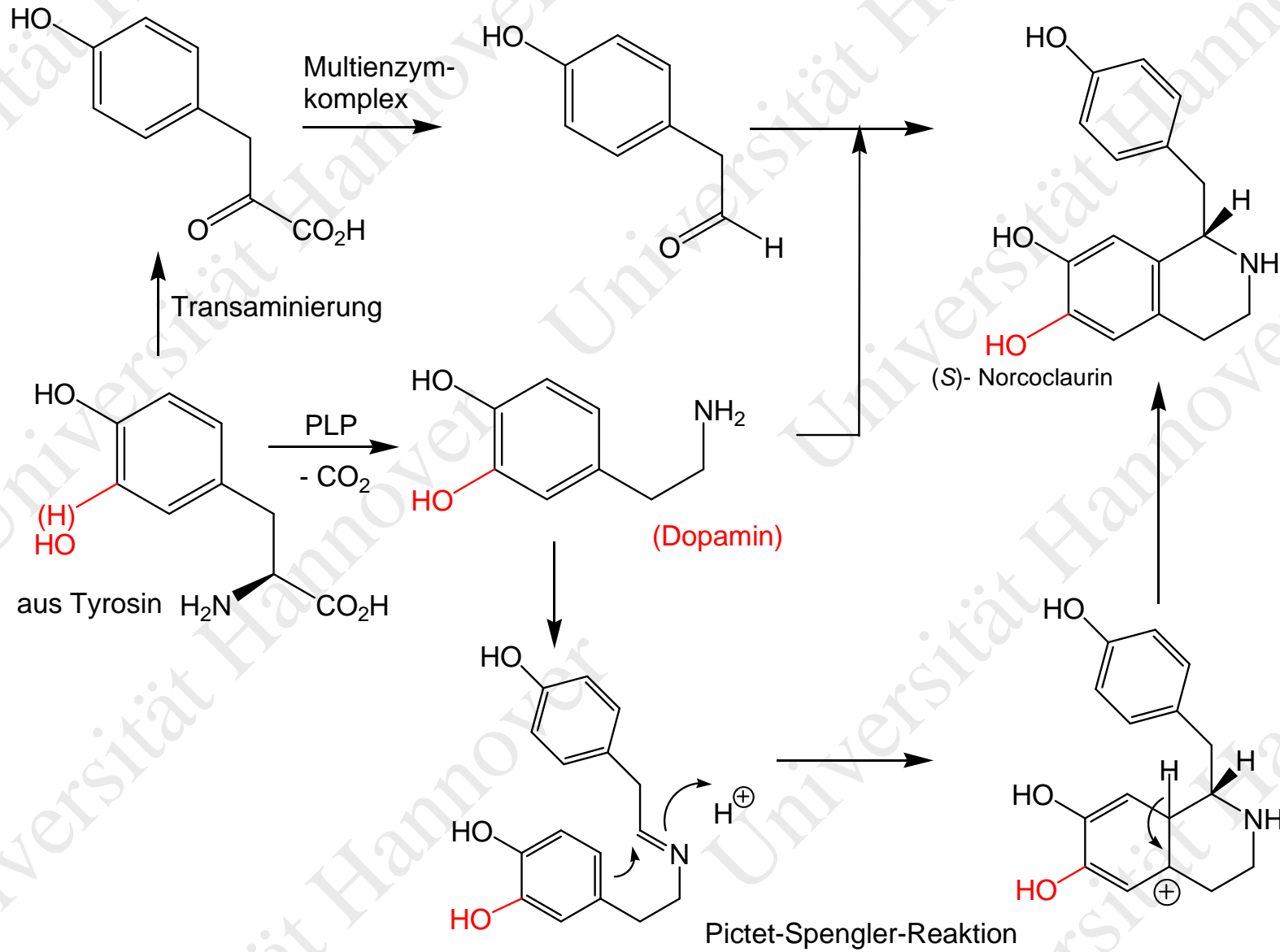
Fortsetzung:



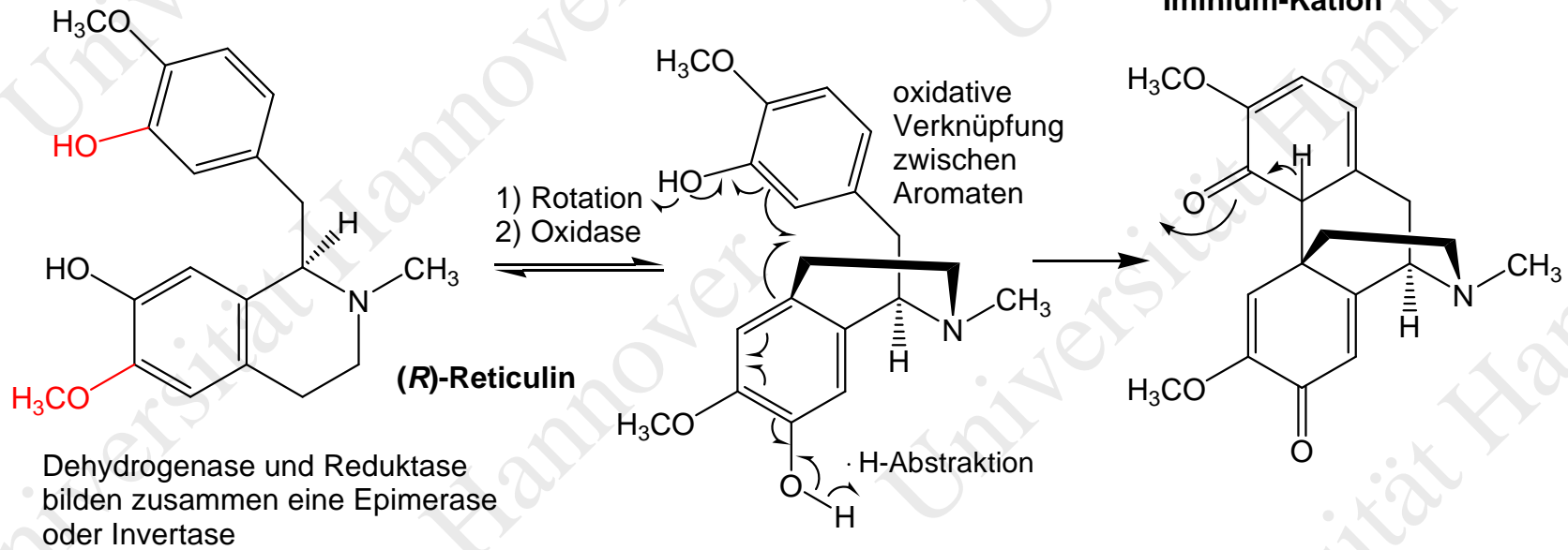
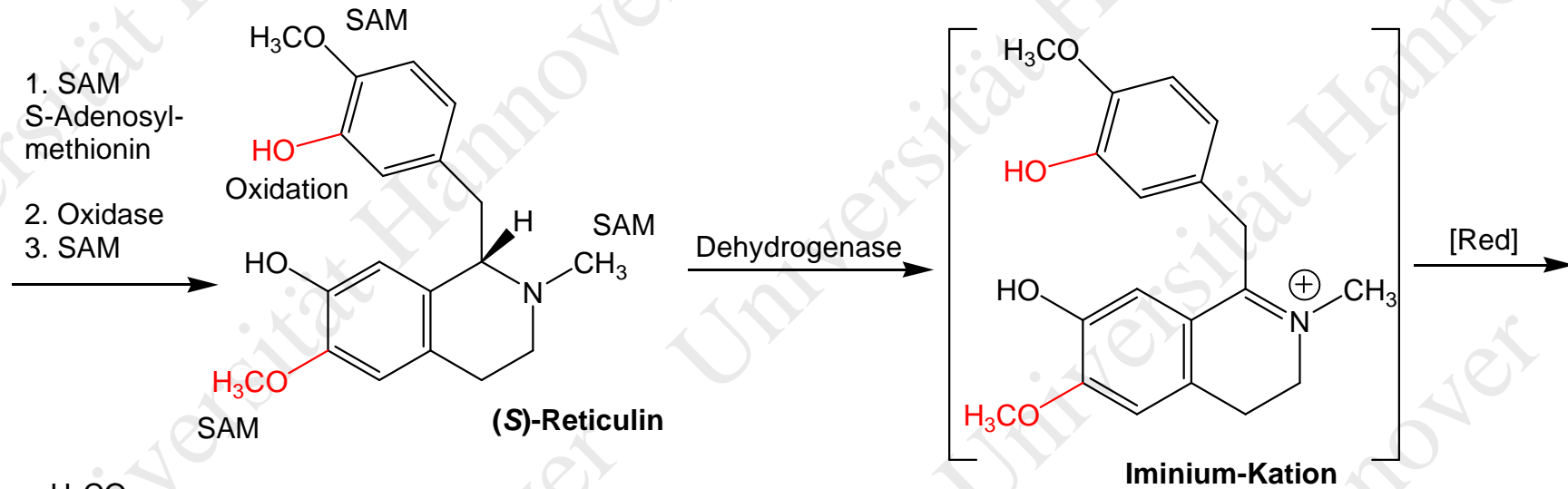
Synthesechemiker hätten mit einigen Biosyntheseschritten im Laboralltag Schwierigkeiten, so etwa mit der oxidativen Umwandlung einer Aminogruppe in eine Aldehydfunktion, mit der decarboxylierenden Wirkung von Pyridoxalphosphat und mit oxidativen Ringschluss.

## 2. Beispiel: Biosynthesen von Isochinolin-Alkaloide

15

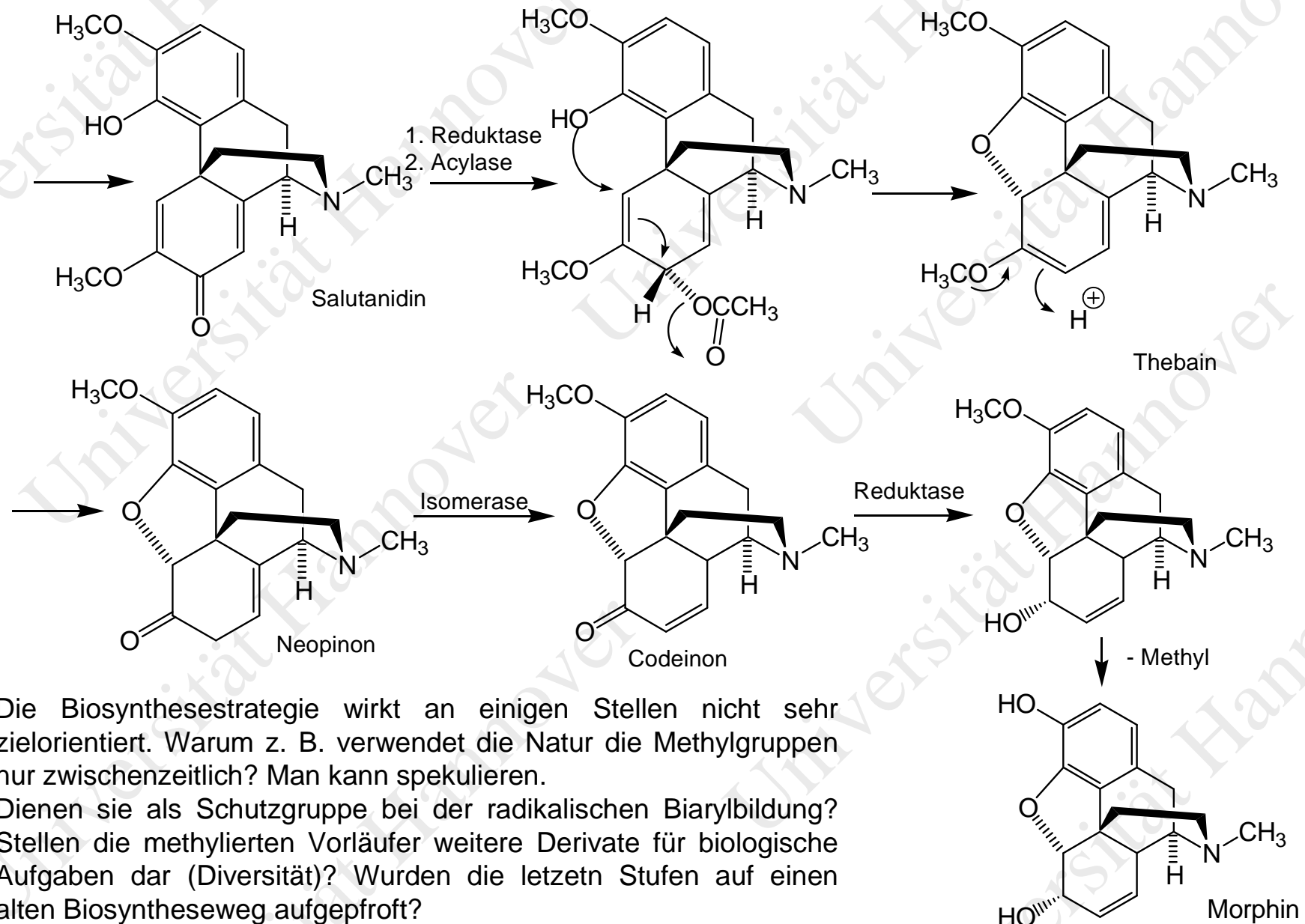


Fortsetzung





Fortsetzung

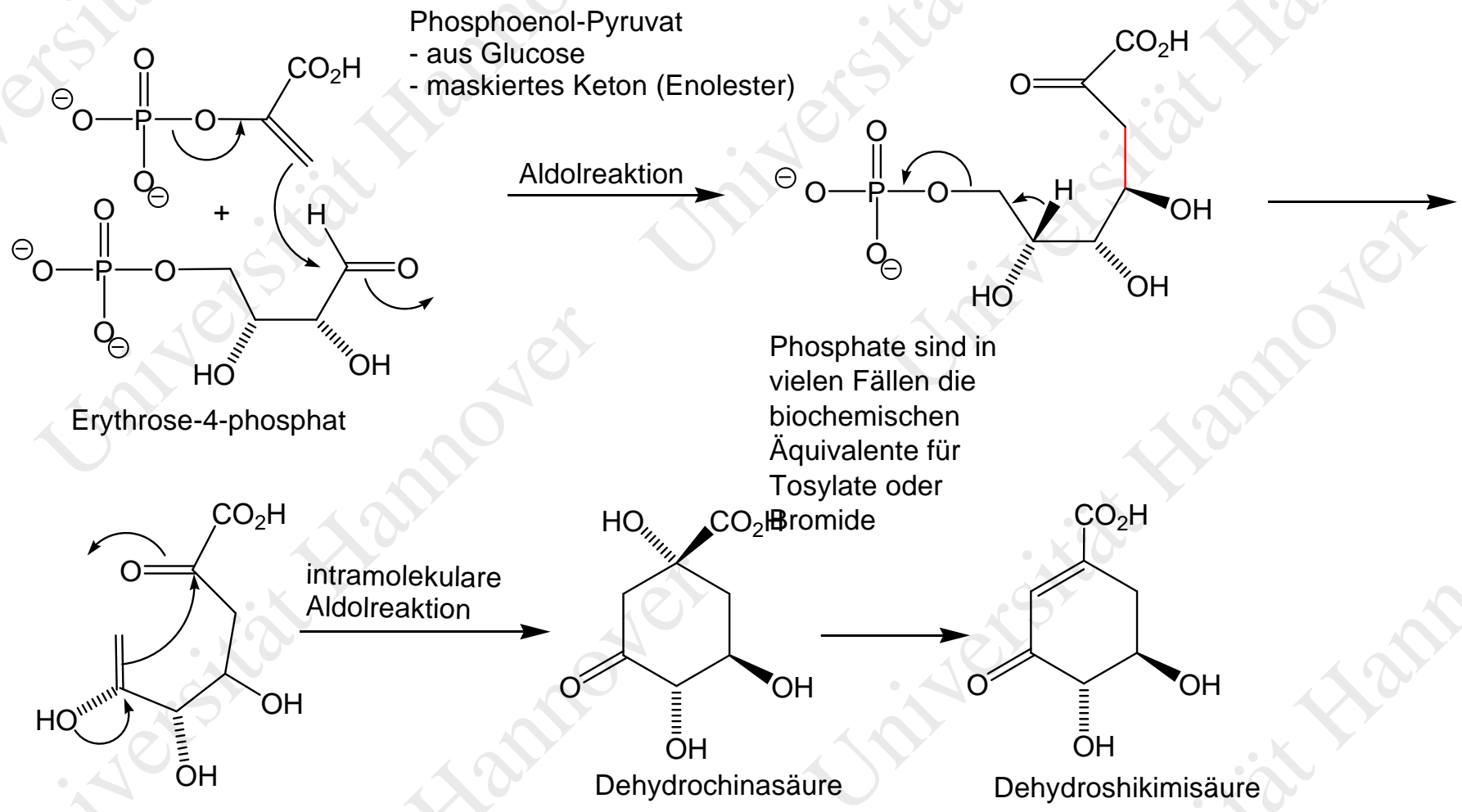


Die Biosynthesestrategie wirkt an einigen Stellen nicht sehr zielorientiert. Warum z. B. verwendet die Natur die Methylgruppen nur zwischenzeitlich? Man kann spekulieren.

Dienen sie als Schutzgruppe bei der radikalischen Biarylbildung? Stellen die methylierten Vorläufer weitere Derivate für biologische Aufgaben dar (Diversität)? Wurden die letzten Stufen auf einen alten Biosyntheseweg aufgepfropft?

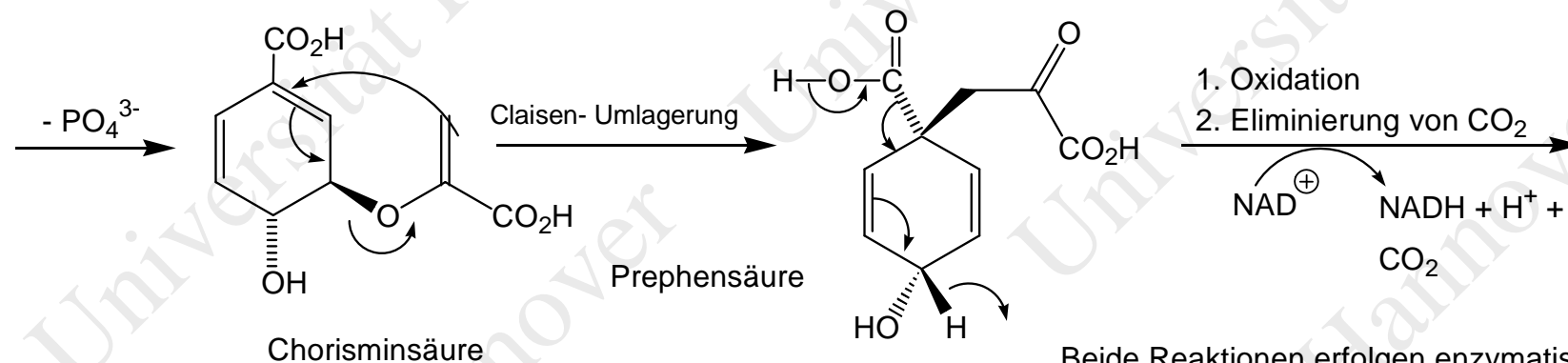
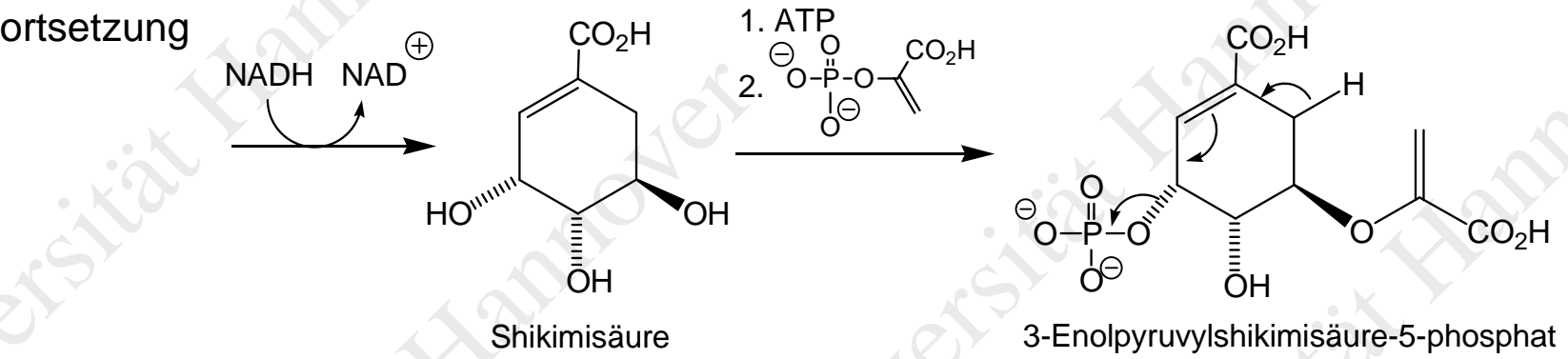
# Der Shikimisäure – Biosyntheseweg

## Biosynthese aromatischer Aminosäuren

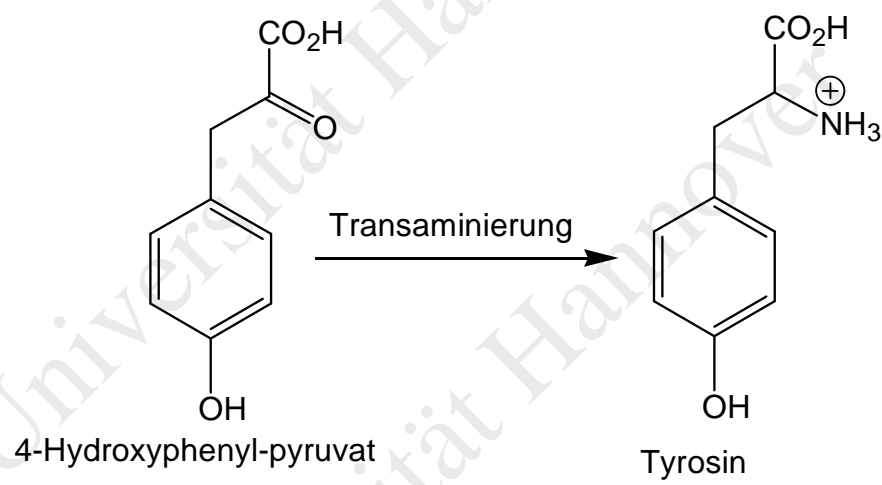


Fortsetzung

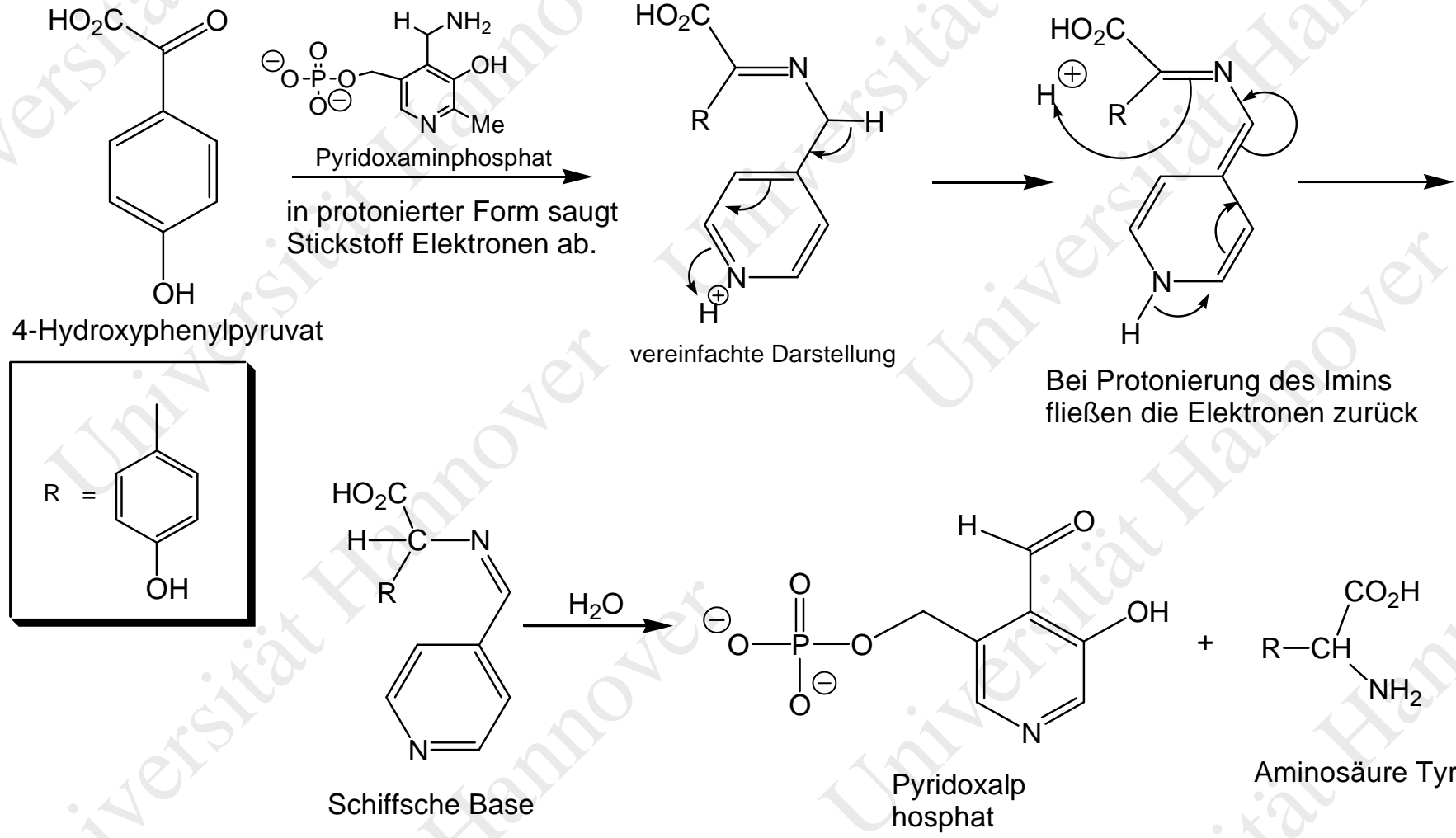
19

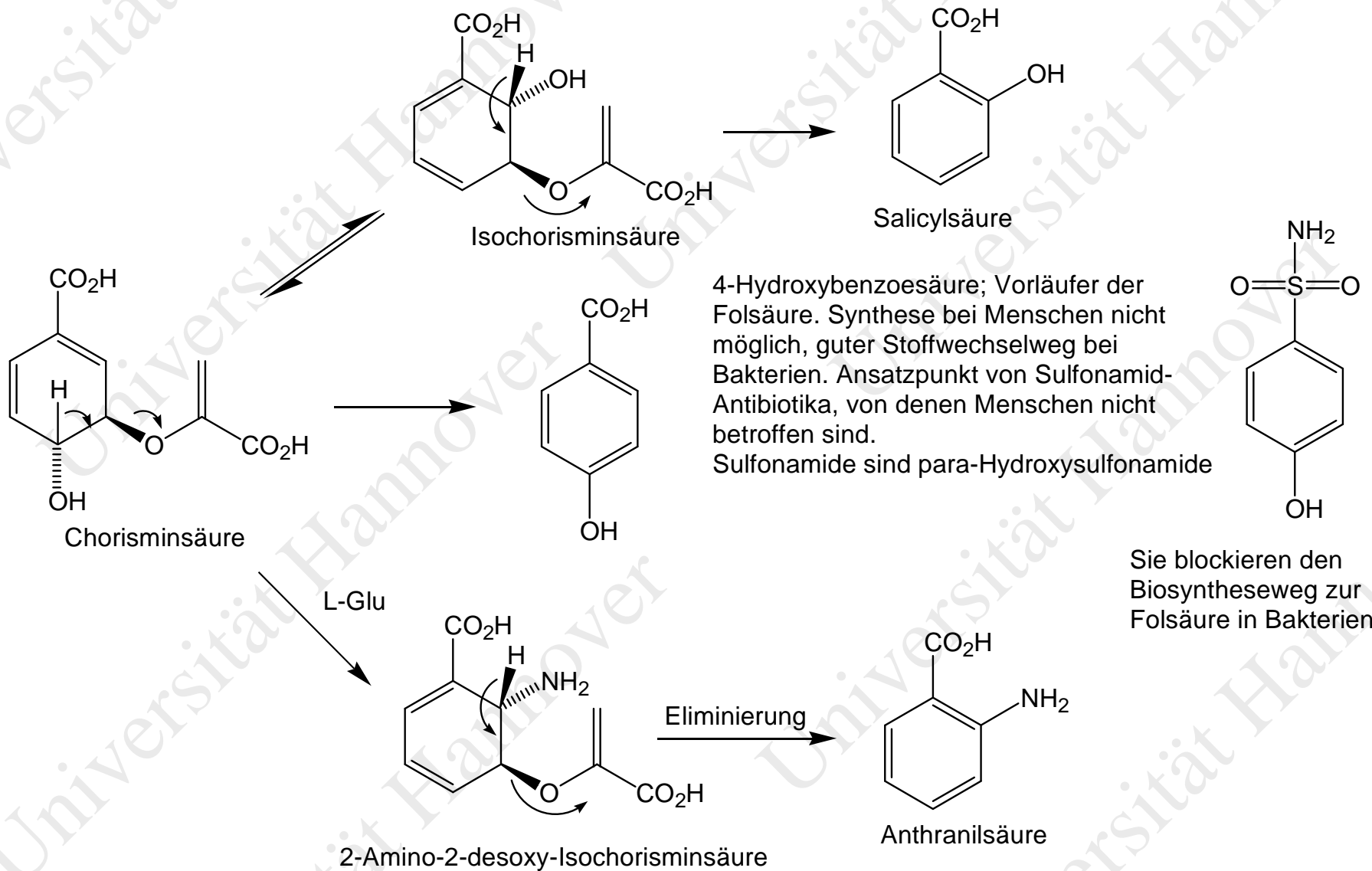


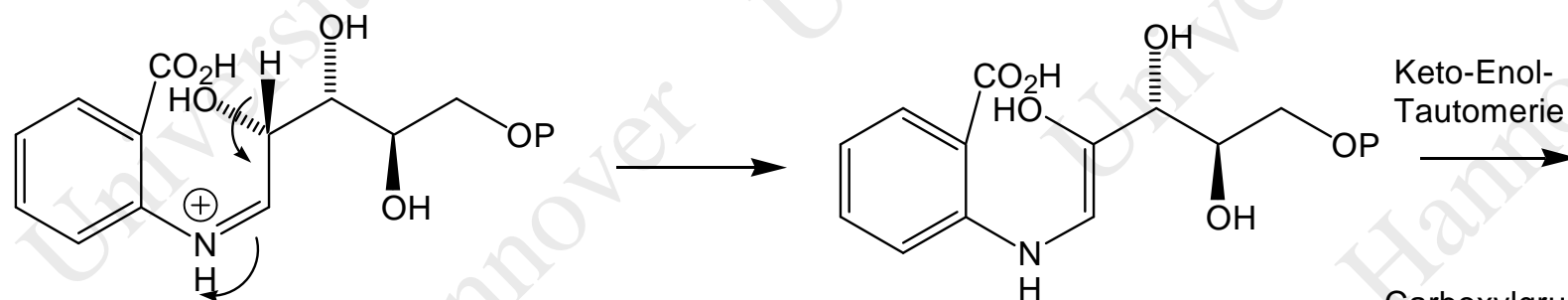
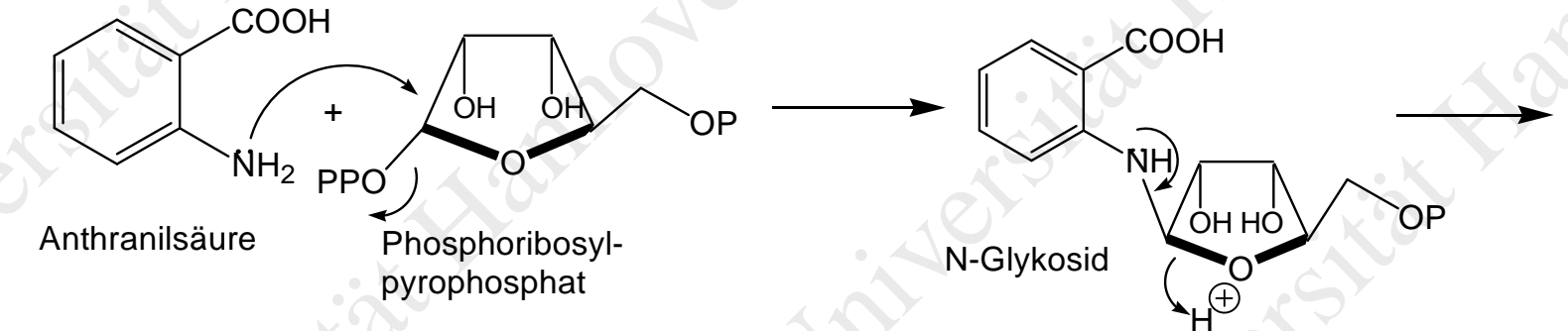
Beide Reaktionen erfolgen enzymatisch mit Hilfe der Prephenic-Säure-Dehydrogenase



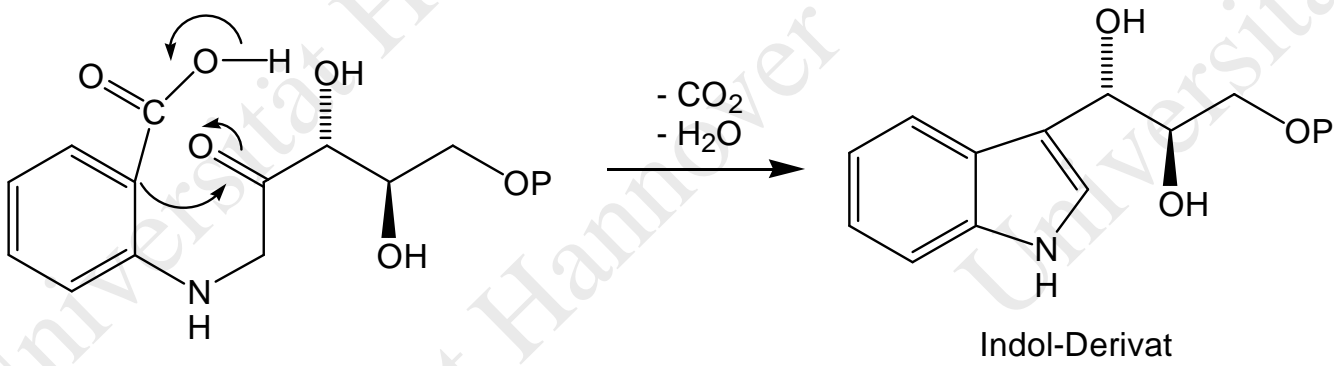
# Mechanismus der Transaminierung





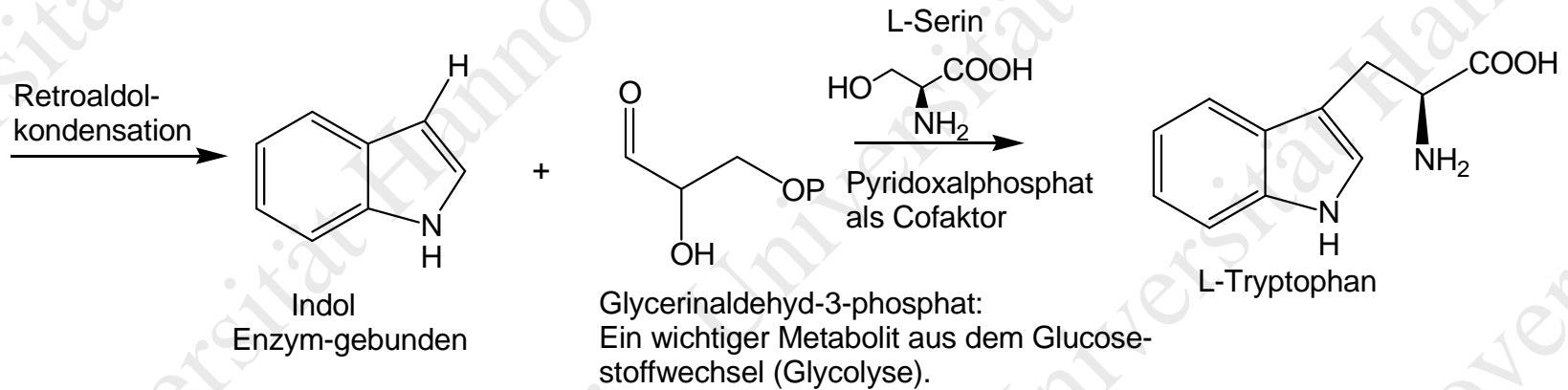


Stickstoffanalogon der aktivierten Carbonylgruppe

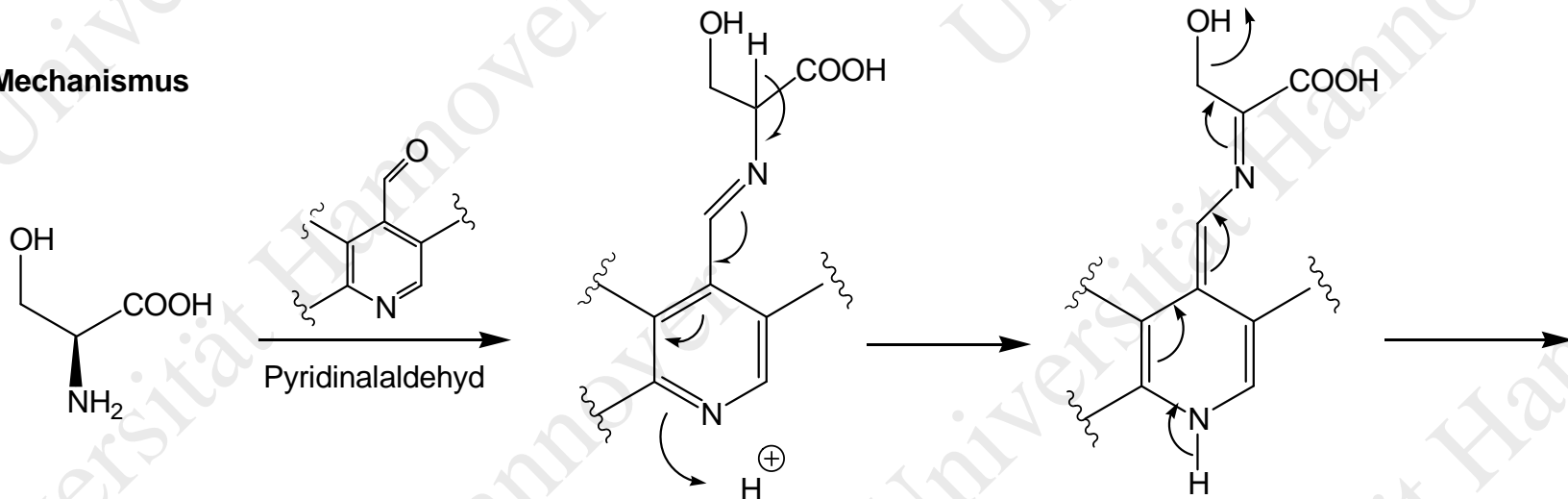


Carboxylgruppe wird von der Natur häufig benutzt, um sie als CO<sub>2</sub> abzuspalten. Zwischenzeitlich würde Carbanion gebildet (zu reaktiv); daher wird mit COOH intermediär ein nukleophiles Zentrum erzeugt

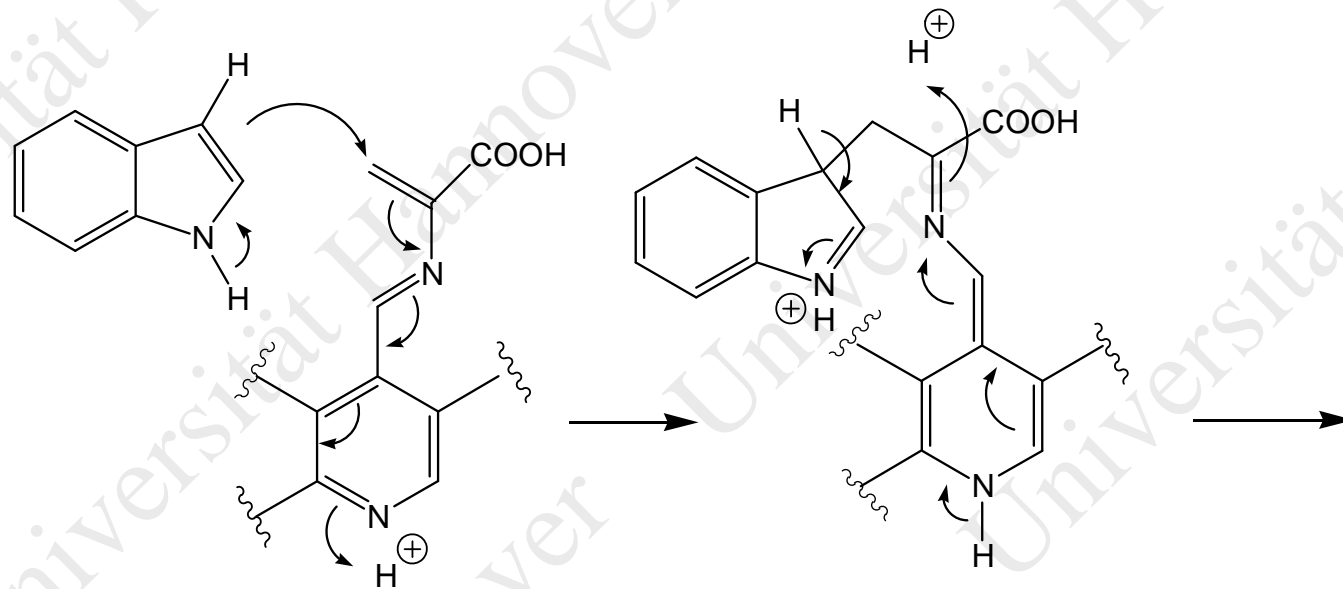
Fortsetzung



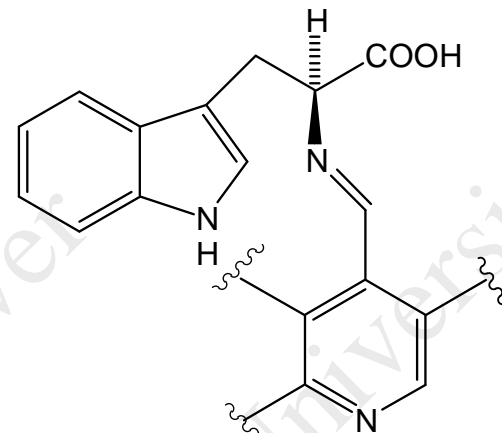
Mechanismus



## Fortsetzung zum Mechanismus



Michael-Reaktion



nach Hydrolyse werden obige  
Produkte erhalten

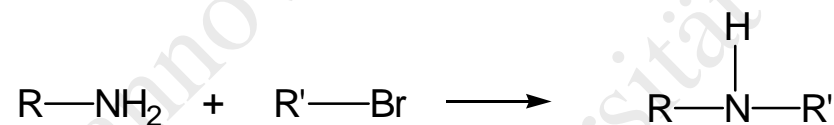


## 4.3 Synthesen von Alkaloiden

25

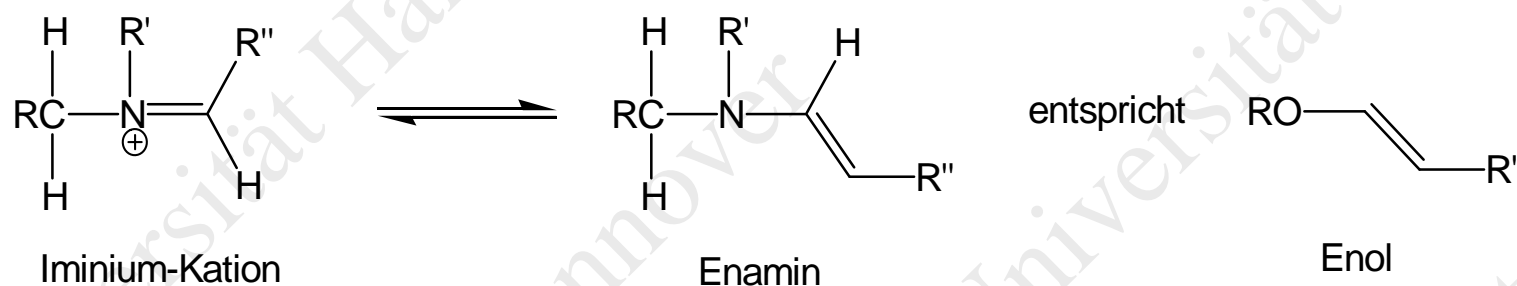
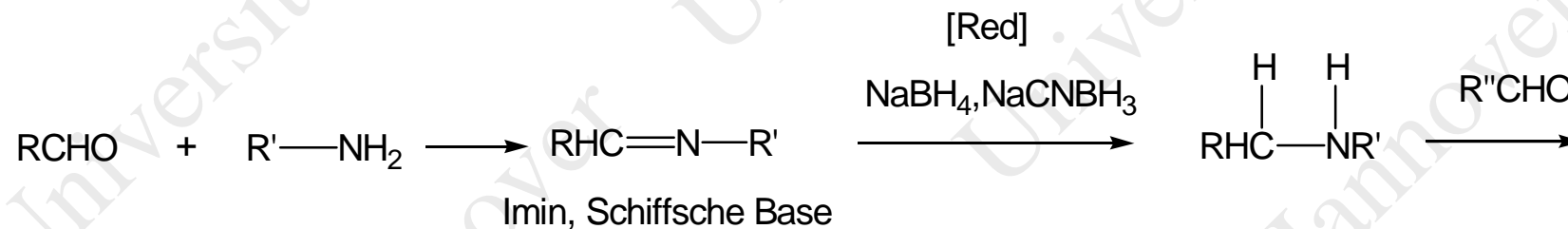
Grundlegende Transformationen in der Organostickstoffchemie  
(siehe auch Vorlesung: Chemie multifunktioneller Verbindungen)

### 1. Alkylierung

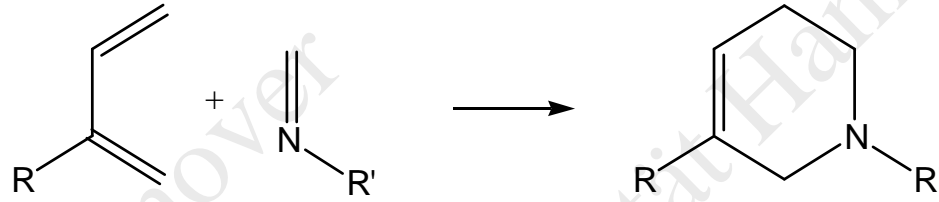


Problem: Mehrfach-Alkylierung

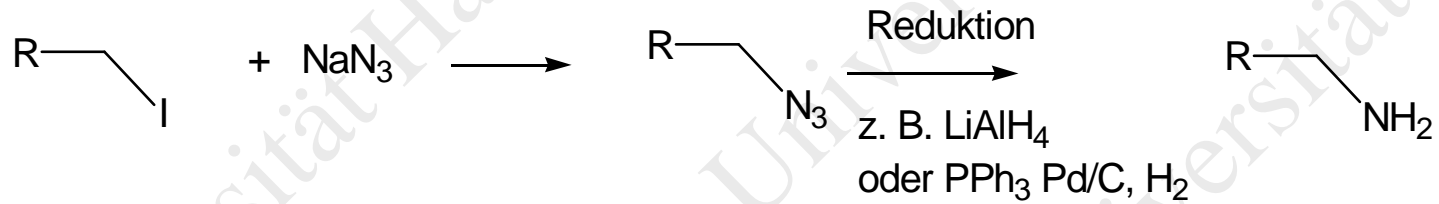
### 2. Kondensationen



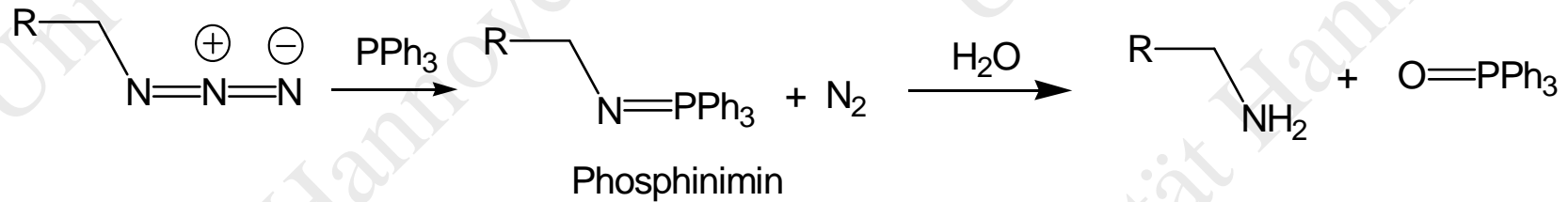
## 3. Cycloadditionen



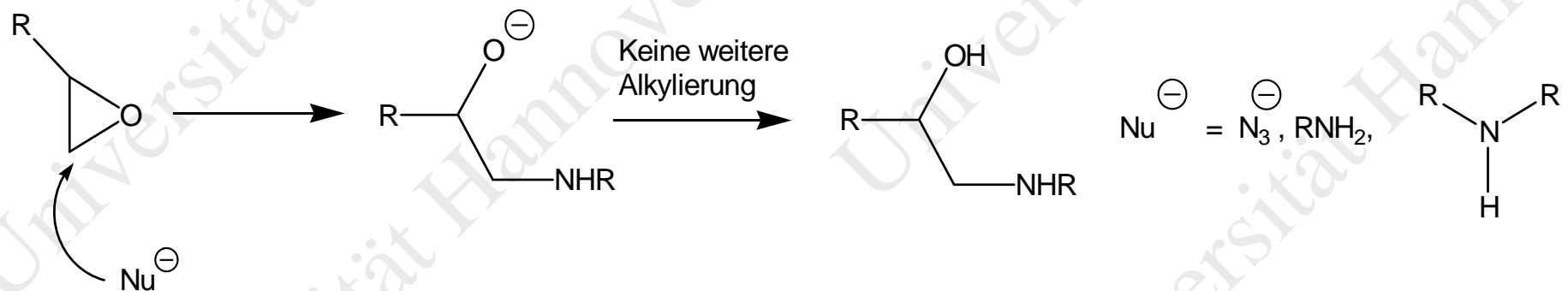
## 4. Azide



## Staudinger-Reaktion



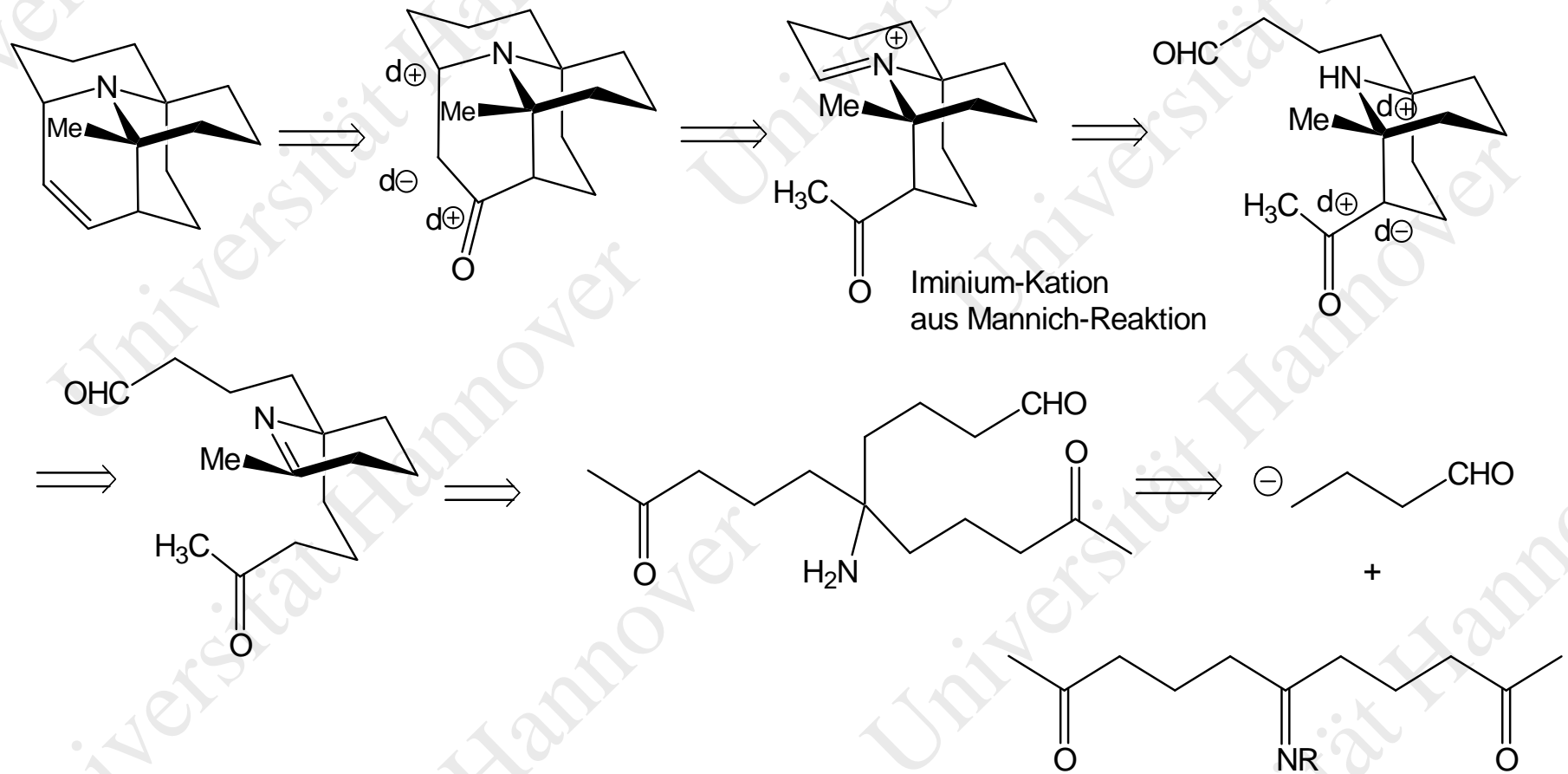
## 5. Öffnung von Oxiranen



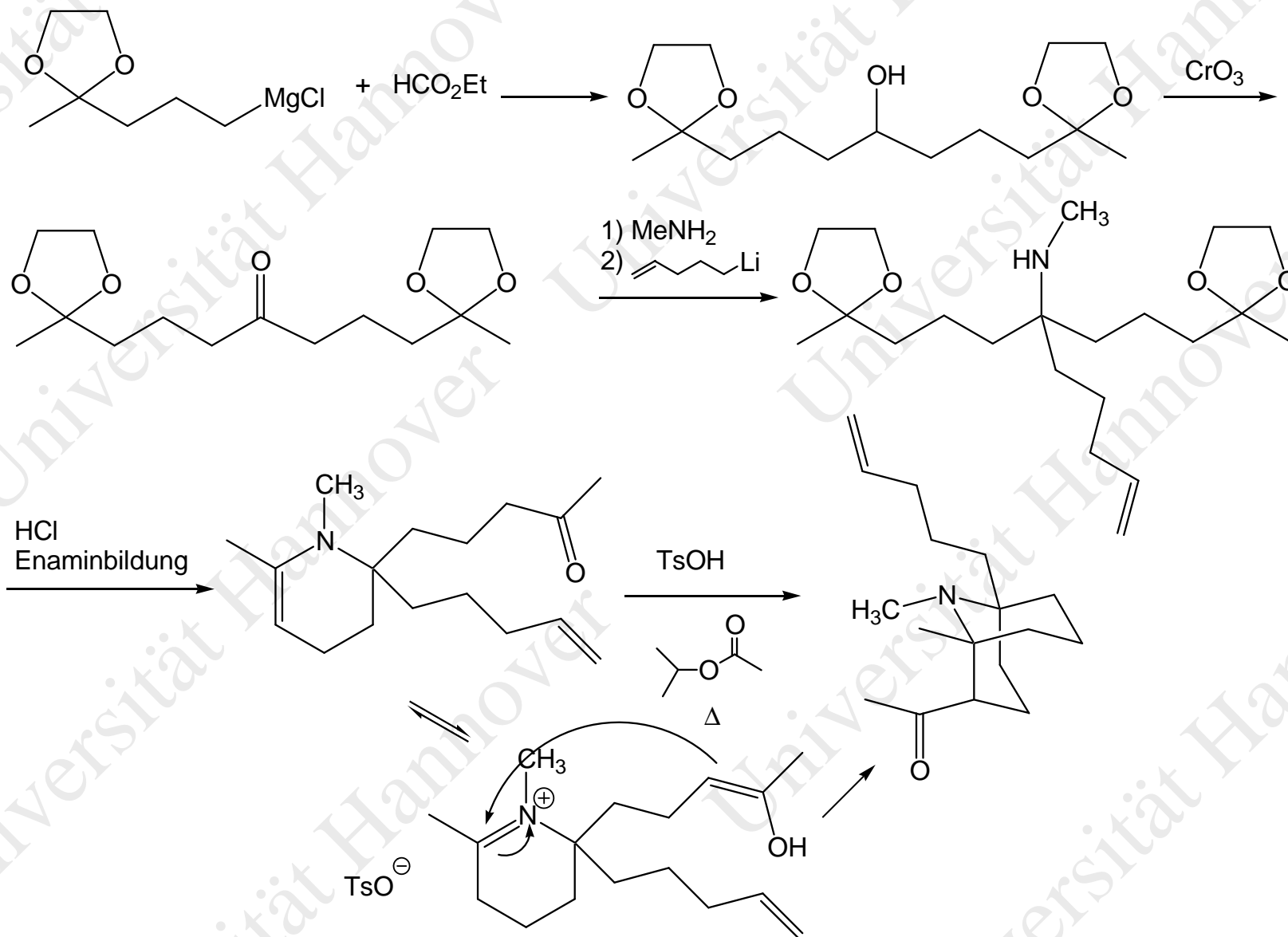
# Totalsynthese von Parantherin (aus *Paranthera corymbosa*)

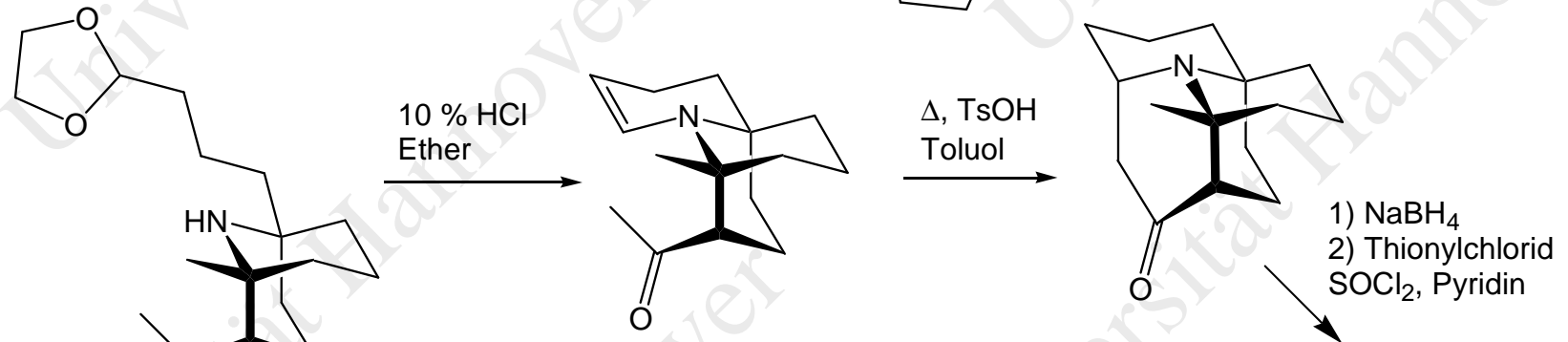
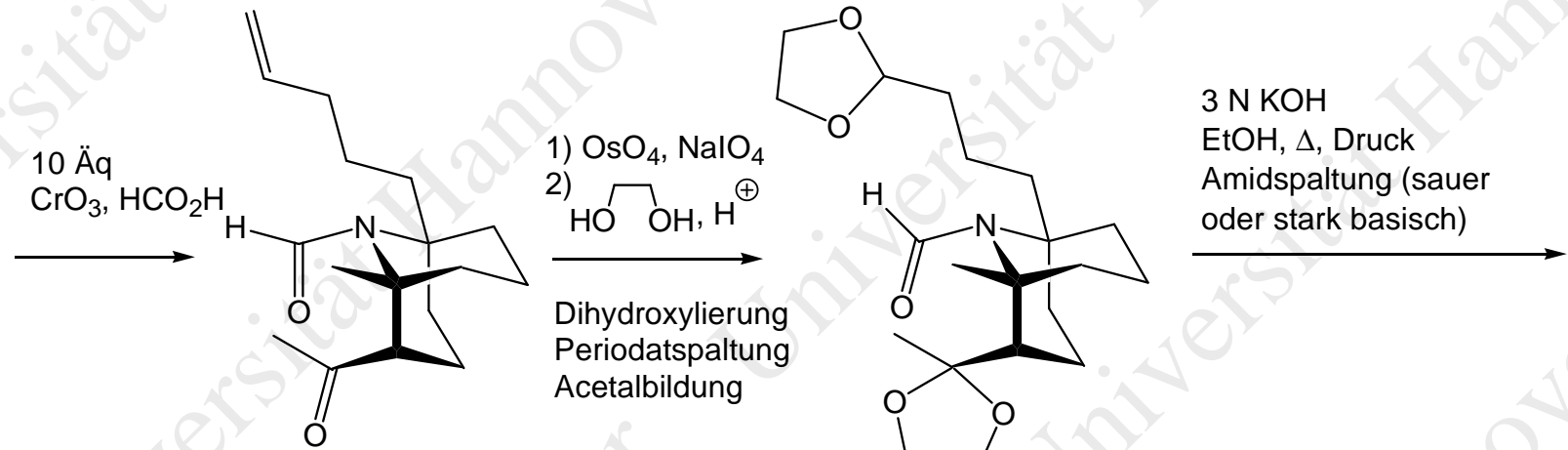
*J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6516

Retrosynthese

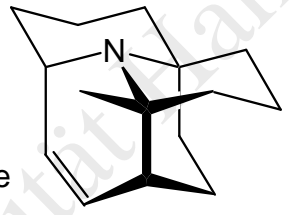


Synthese von Parantherin (Corey *et al.*)





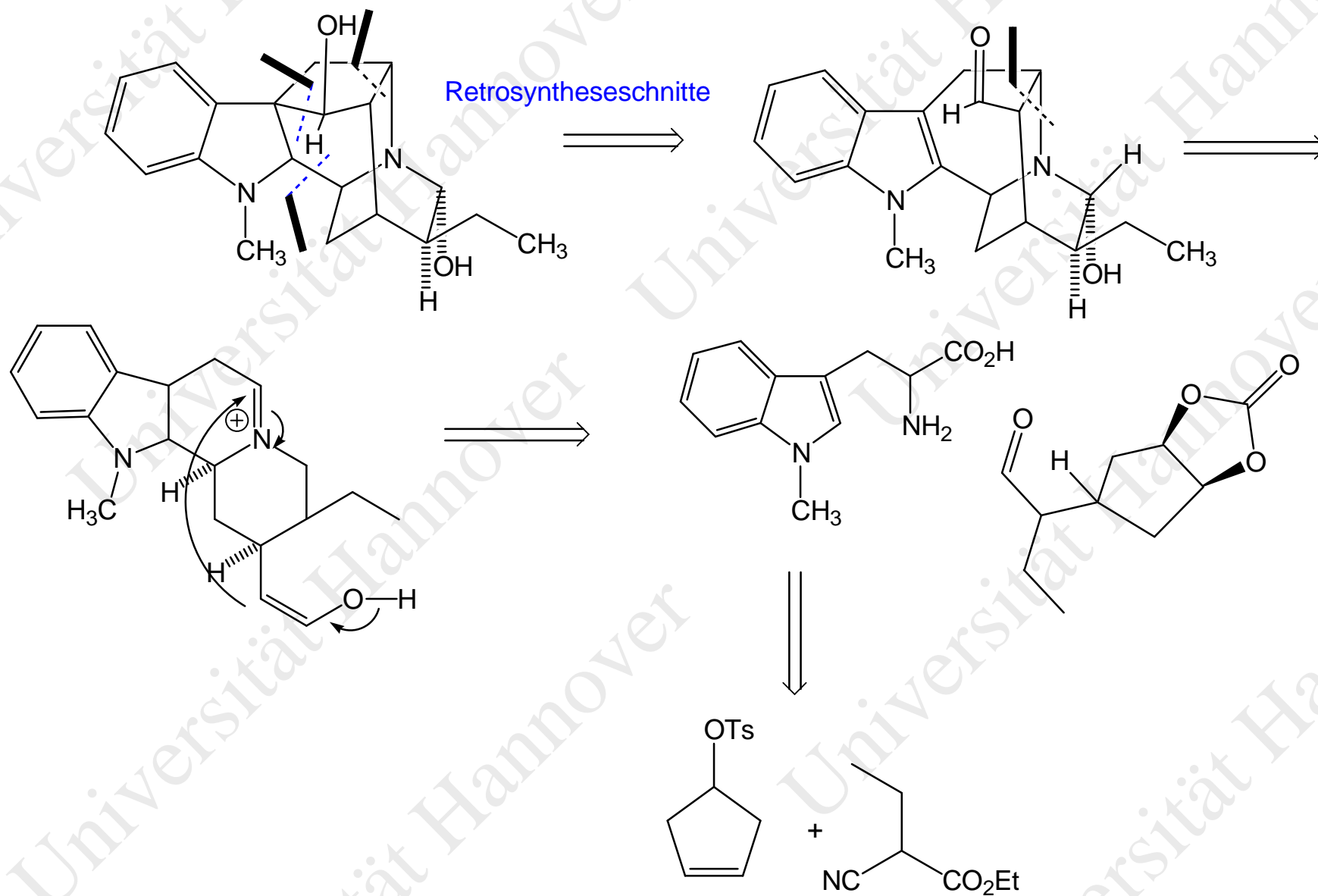
Eliminierung erfolgt  
nicht in die andere  
Richtung (Bredt'sche  
Regel)



Parantherin

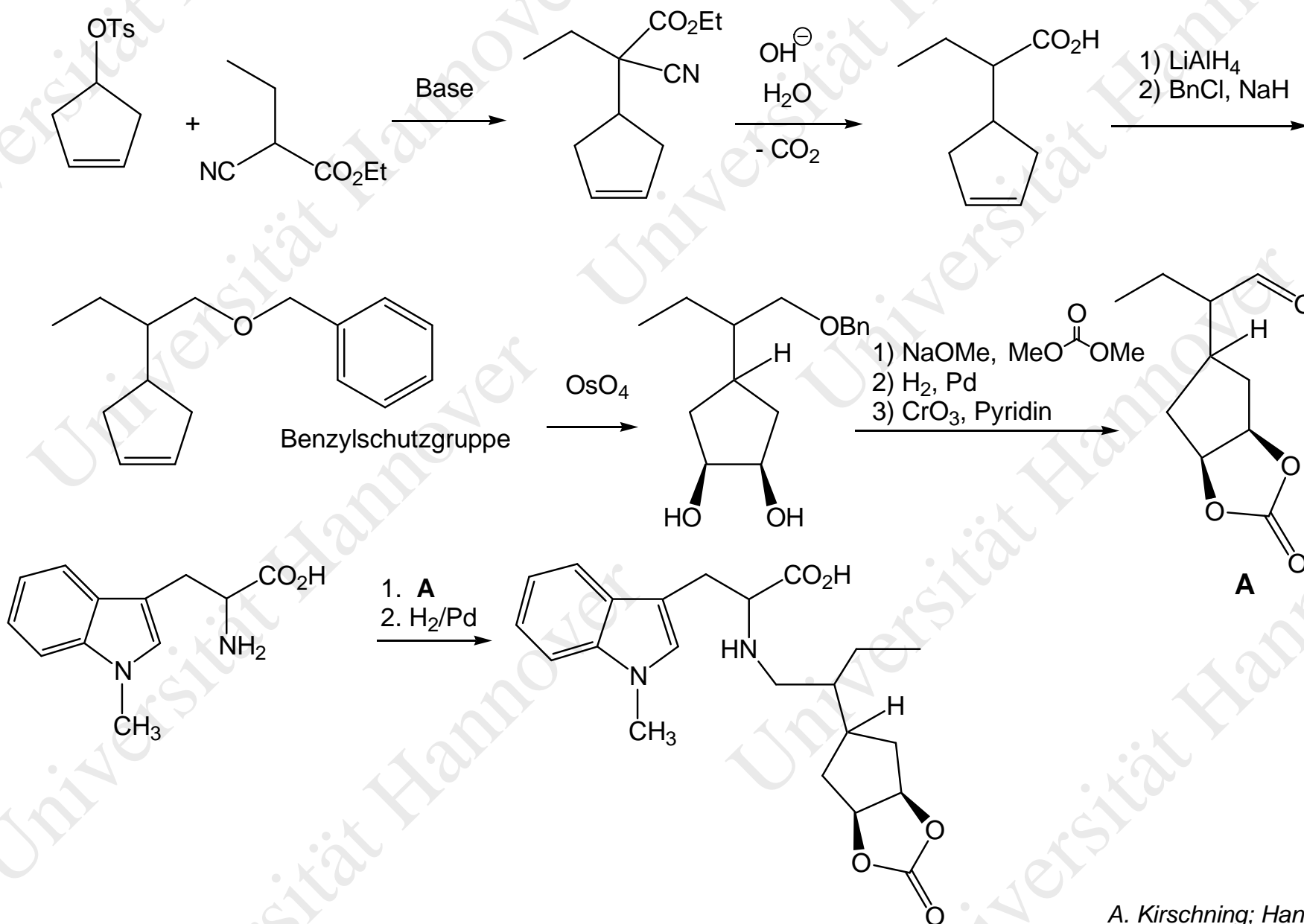
# Totalsynthese von Ajmalin

## Retrosynthese

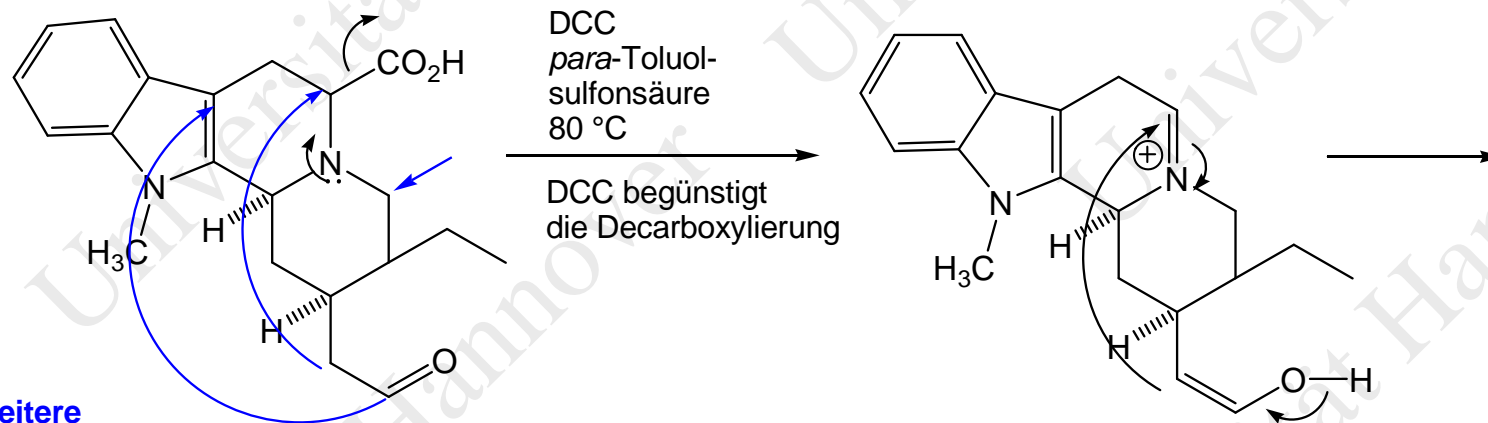
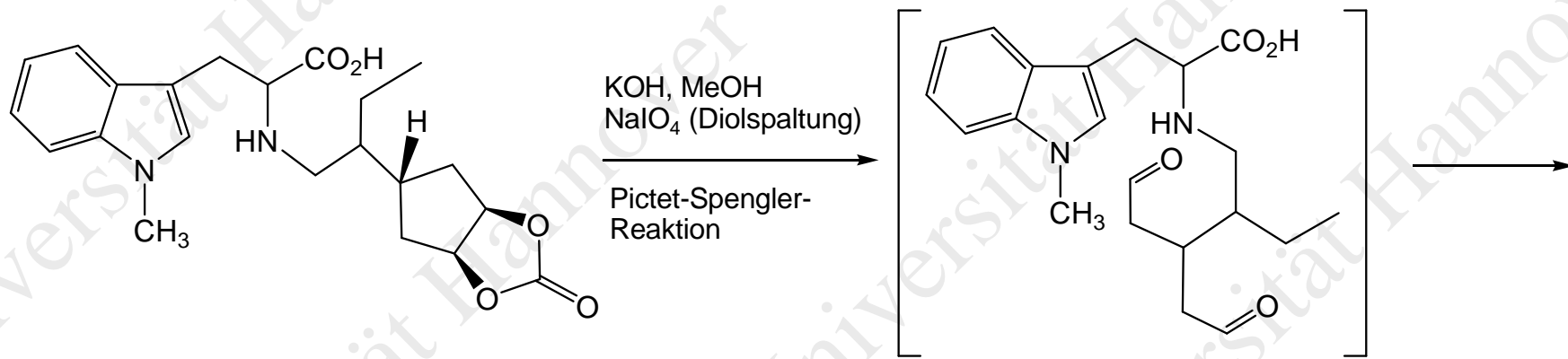


## Totalsynthese von Ajmalin

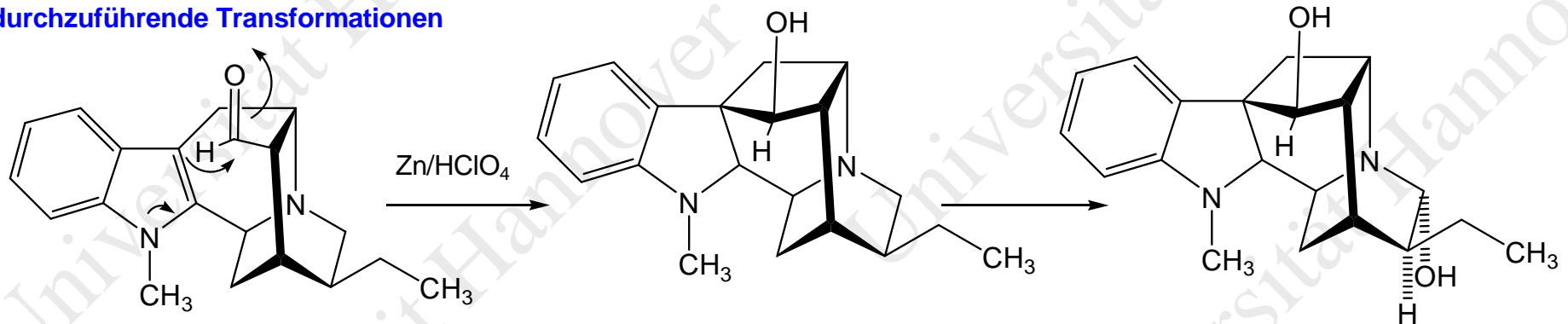
## Synthese



Fortsetzung



Weitere durchzuführende Transformationen





## Totalsynthese von Yohimbin ( $\beta$ -Carbolin-Alkaloid)

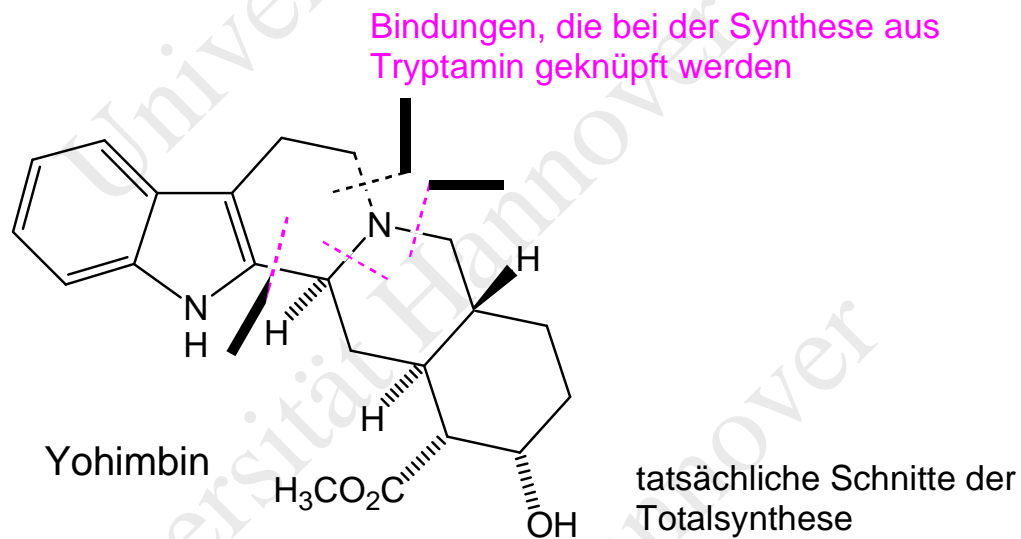
Inhaltsstoff aus *Euphorbiaceae* (Wolfsmilchgewächse)

Carbolin: Indol mit Sechsring mit Stickstoffatom in  $\alpha$ -Stellung zum Indol = Tryptamin

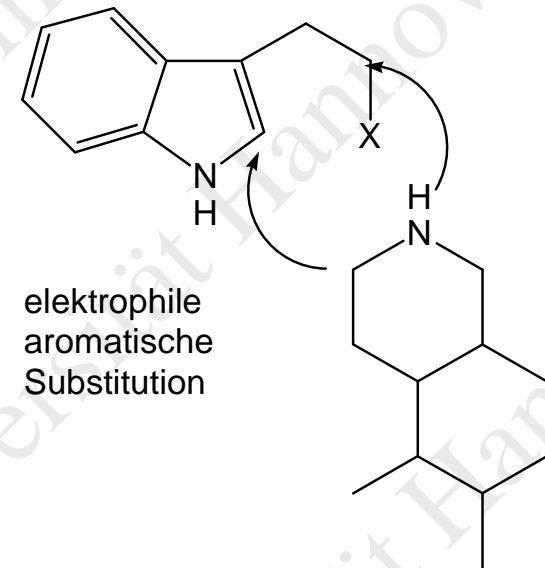
*Physiologische Wirkungen:*

- Antihypertonikum
- $\alpha_2$ -Adrenorezeptorblocker

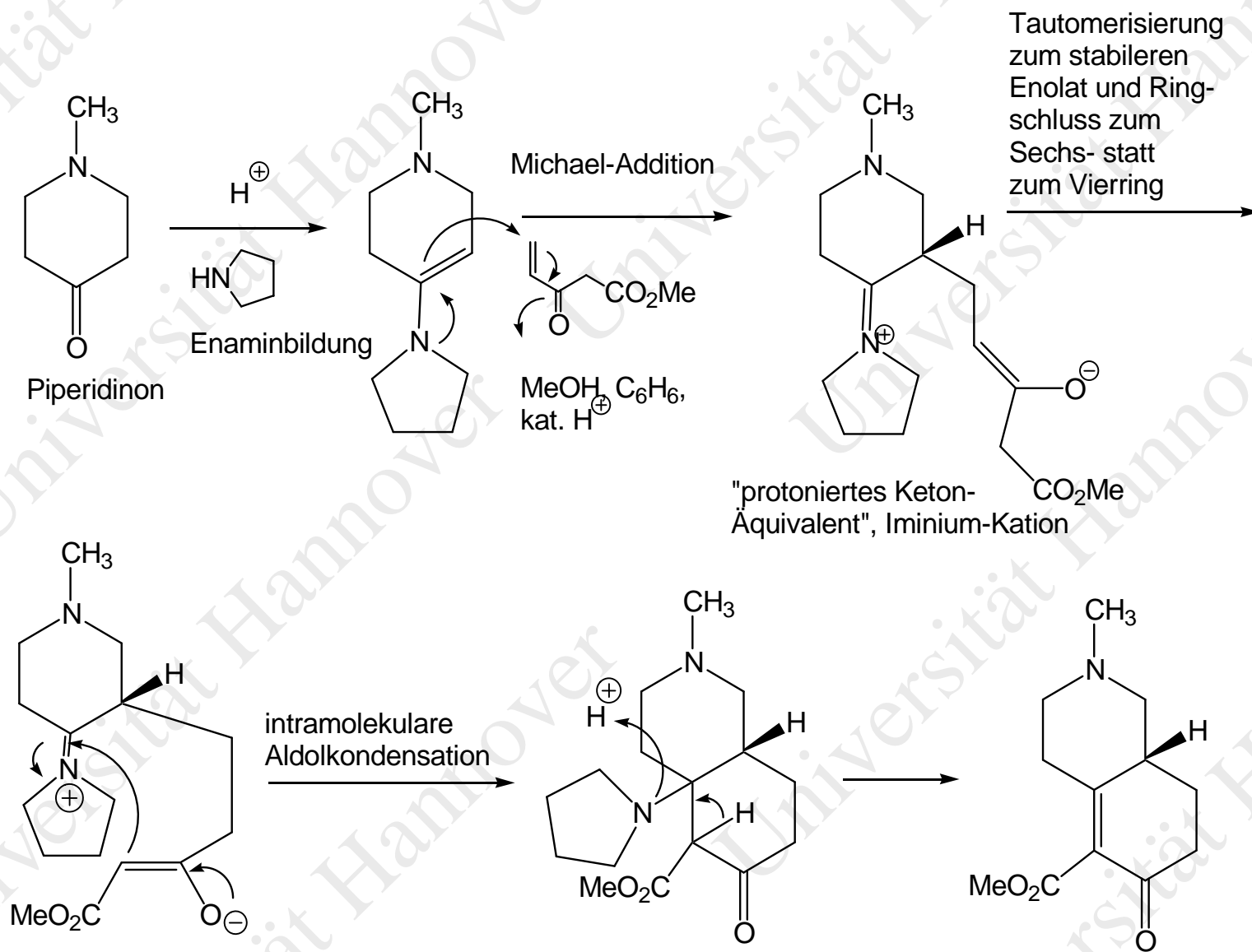
Aphrodisiakum (in größeren Mengen)

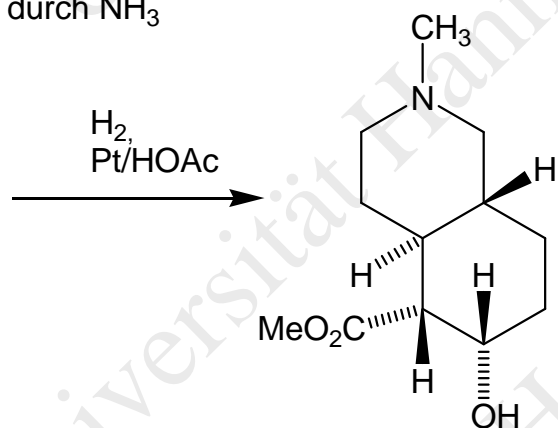
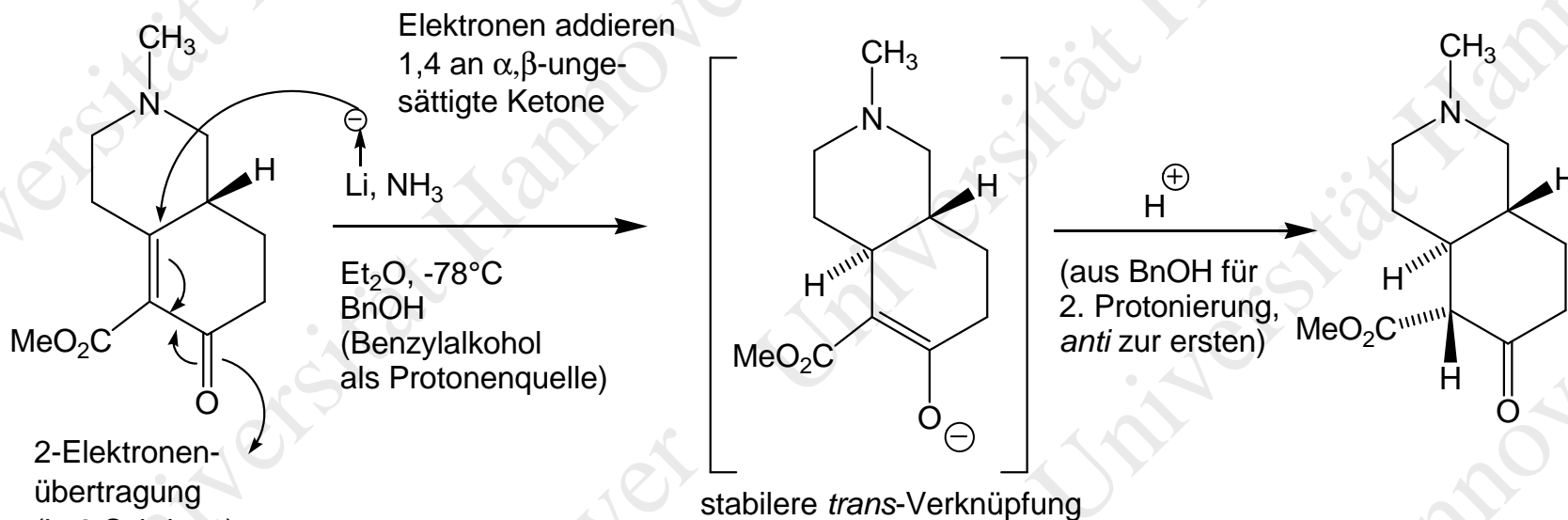


Alkylierung oder Kondensation

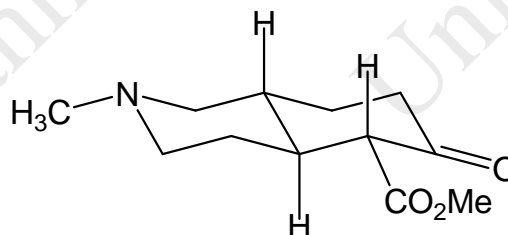


Totalsynthese nach Storck et al. (*J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5109)



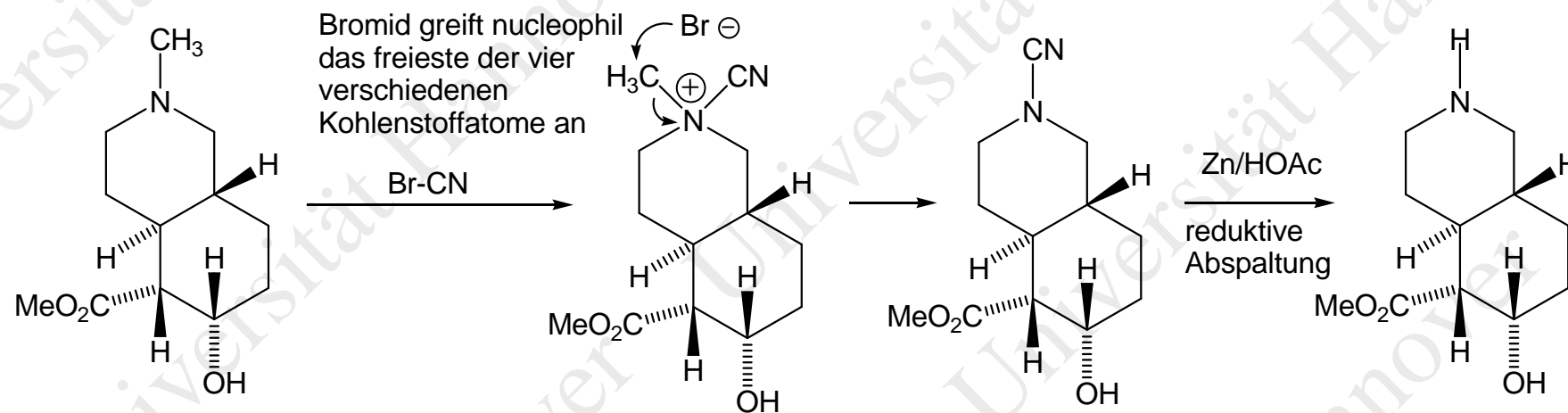


Wasserstoff nähert sich von oben ( $\beta$ ),  
Platin ist in katalytischen Hydrierungen  
aktiver als Palladium (Pd reduziert C=C,  
nicht aber C=O), die Essigsäure aktiviert  
die Carbonylgruppe durch Protonierung,  
trotzdem benutzen Storck et al. mit Platin  
ein ungewöhnliches Reduktionsmittel für  
C=O.



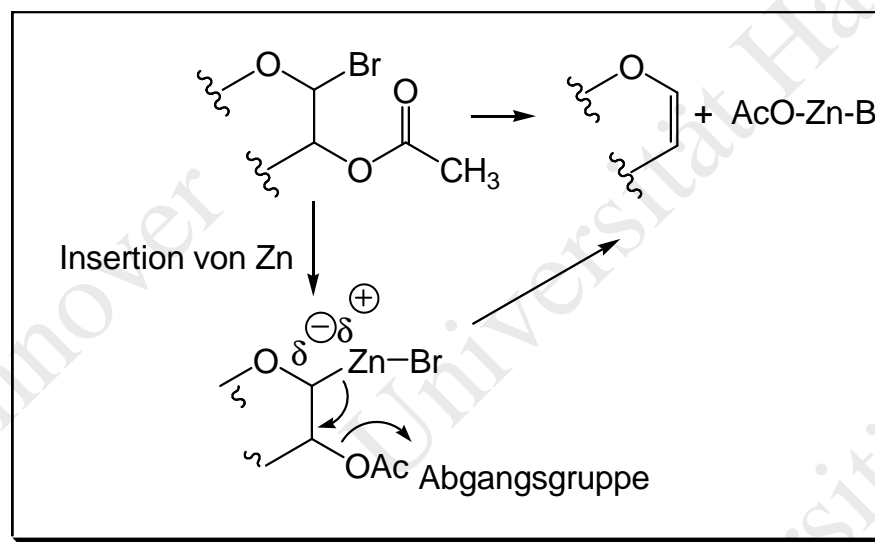
Hauptstereoisomer ist *trans*-konfiguriert  
*trans*-Stellung der H-Atome ermöglicht  
Sesselkonformation beider Ringe

Fortsetzung



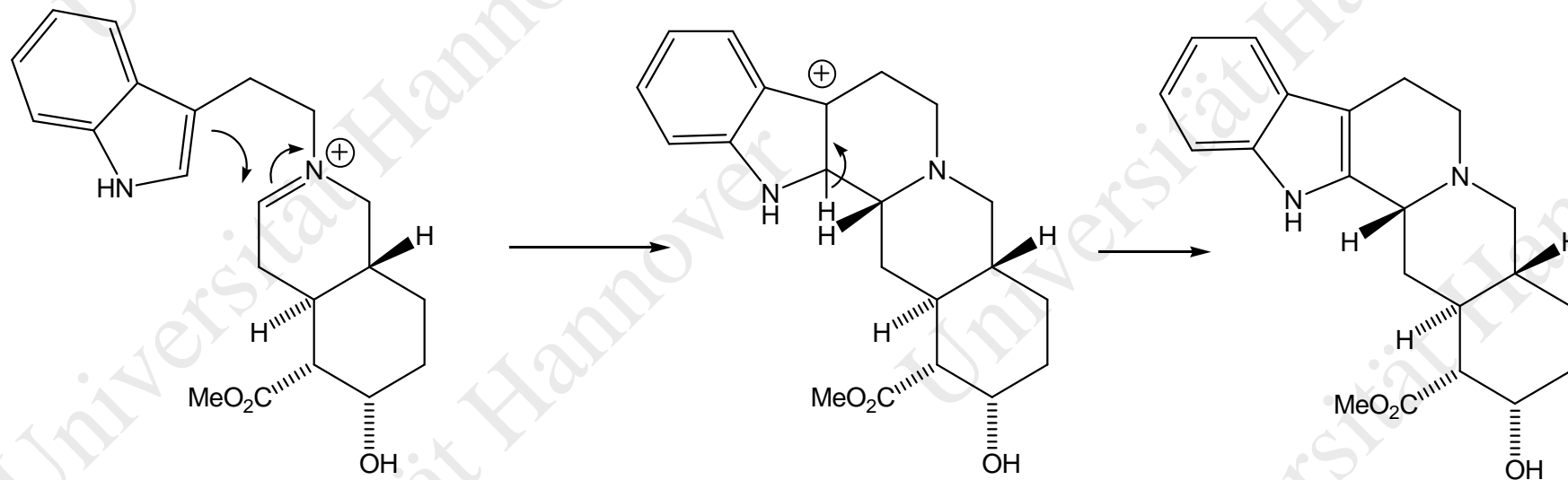
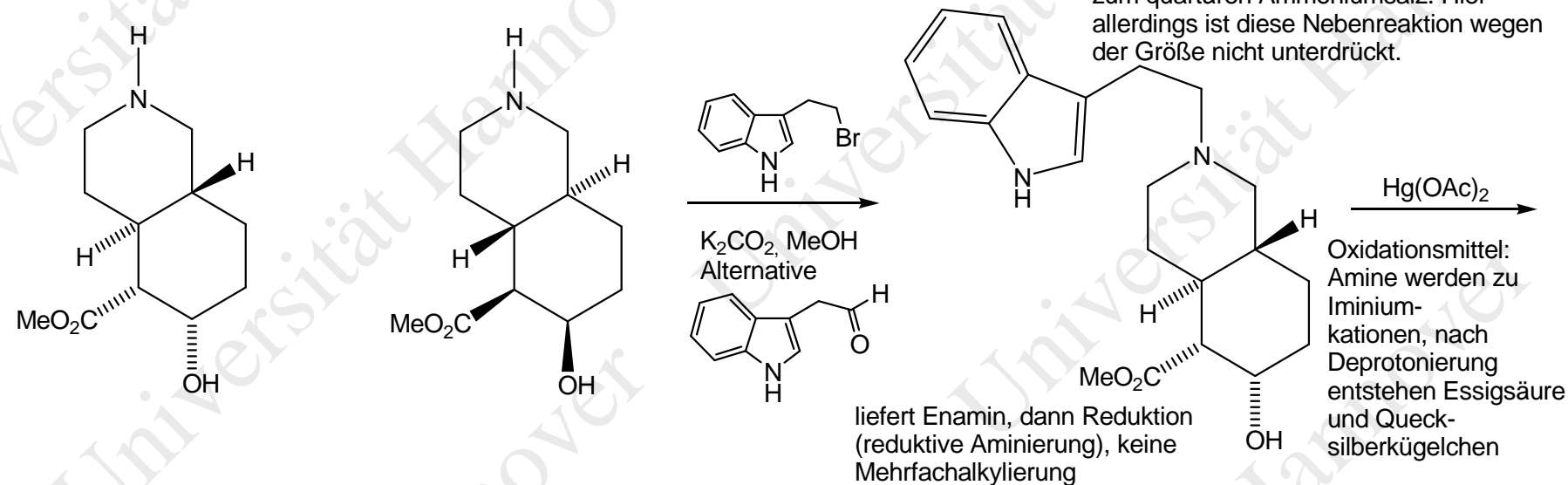
wird in der Peptidchemie benutzt (Edman-Abbau); Schutzgruppenchemie für Stickstoff war noch wenig stark entwickelt, Die Methylgruppe ist die schlechteste denkbare Schutzgruppe (heute Boc oder Z).

reduktive Abspaltung mit Zink (auch für  $\alpha$ -Acyloxybromiden bekannt)

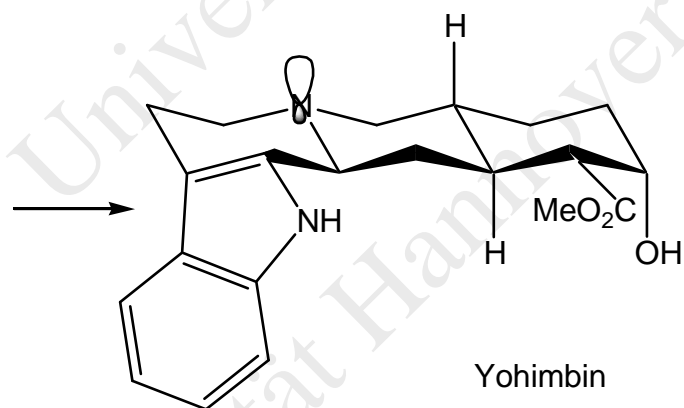
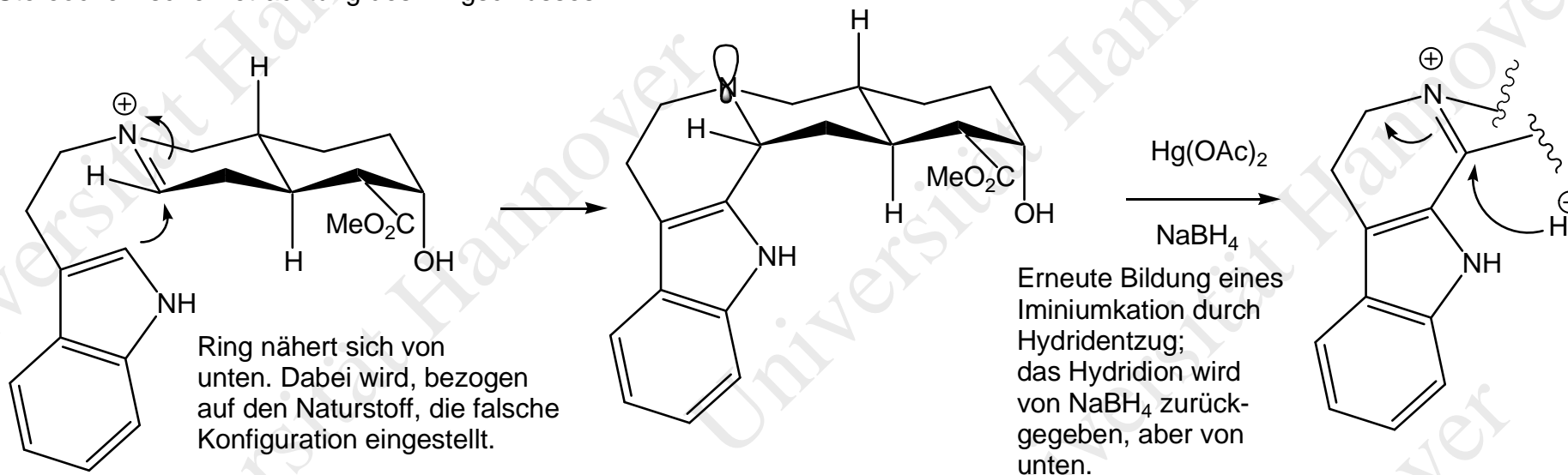


Auch wenn die letzte Reaktionssequenz mit ausgeprägter Diastereoselektivität verlief, muss betont werden, dass natürlich ein racemisches Gemisch generiert wurde, da bis zu diesem Punkt keine chiralen "Hilfen" genutzt wurden.

Alkylierung des Stickstoffs schwierig, es erfolgt leicht doppelte Alkylierung bis hin zum quartären Ammoniumsalz. Hier allerdings ist diese Nebenreaktion wegen der Größe nicht unterdrückt.

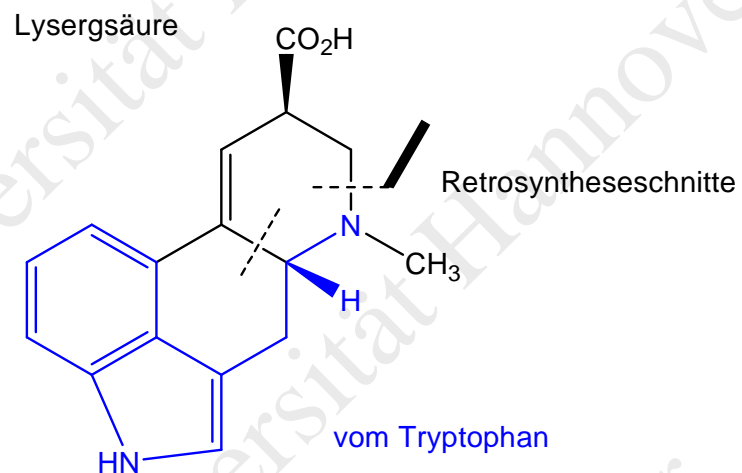


Stereochemische Betrachtung des Ringschlusses

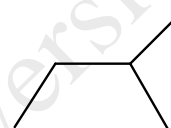


alle Ringe stehen äquatorial, thermodynamischer Druck in Richtung dieses Produktes.

# Totalsynthese von Lysergsäure



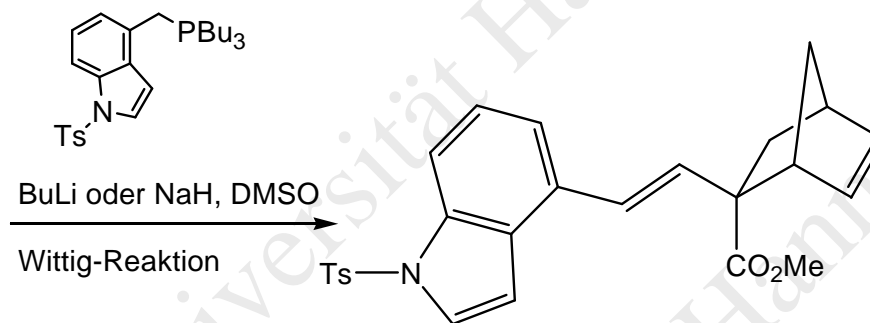
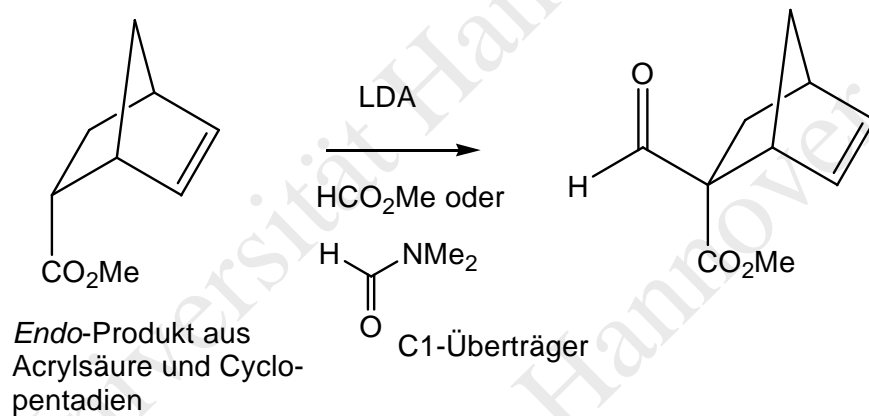
Woher stammt der 2. Ring ?



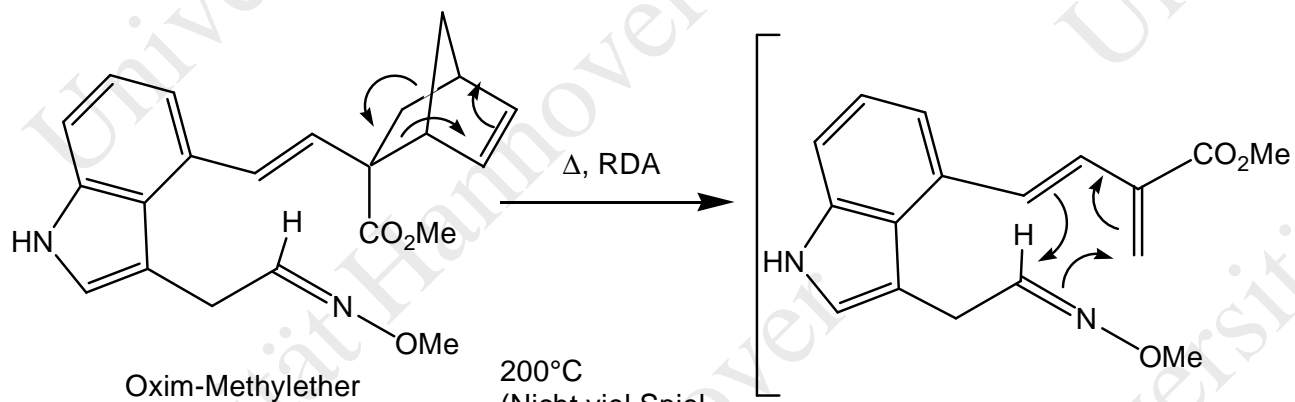
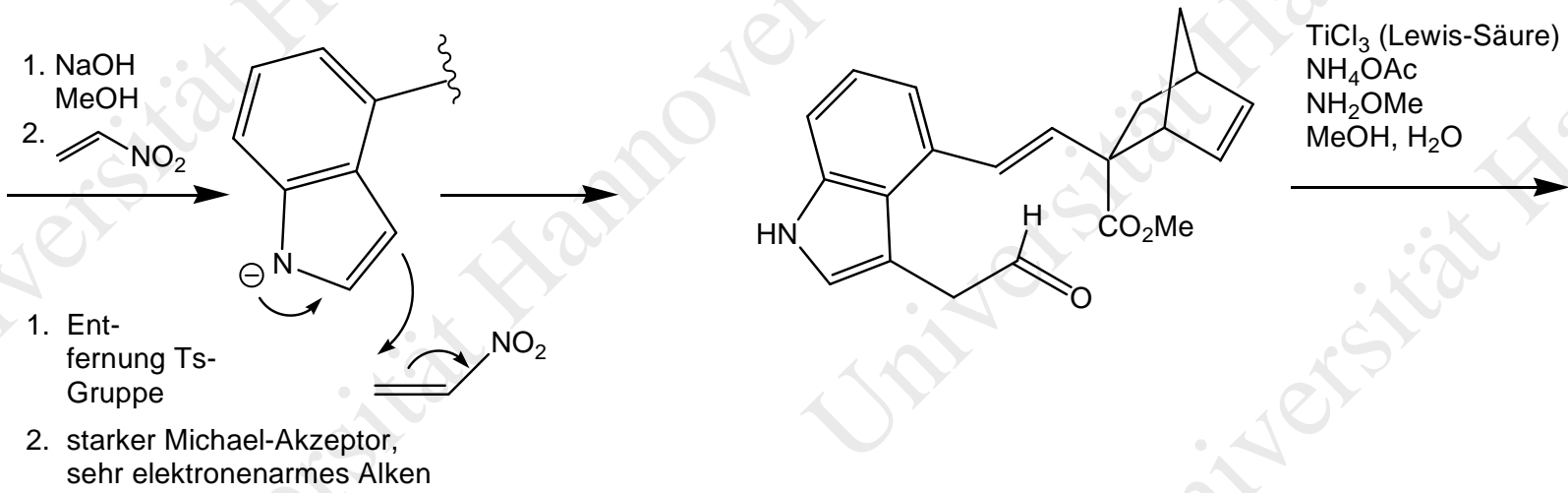
5 C: halbe Einheit Monoterpene.

Zwei Wege der Naturstoffsynthese überkreuzen sich.

## Totalsynthese

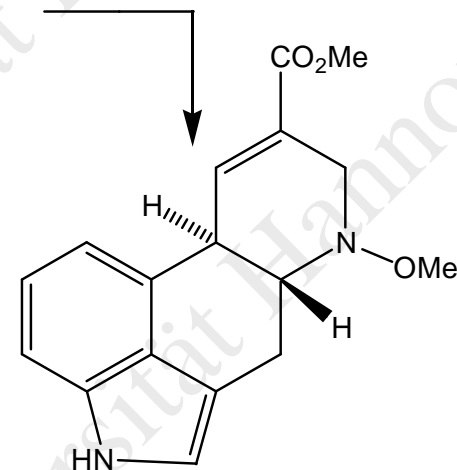


bevorzugt *E*-Produkt, da Ylid durch Aromaten stabilisiert ist.



200°C  
(Nicht viel Spiel-  
raum bis zur Ester-  
pyrolyse; viel Teer als  
Nebenprodukt;  
Bedingungen für RDA stets  
drastischer als DA, sonst würde  
sie nicht so gut funktionieren)

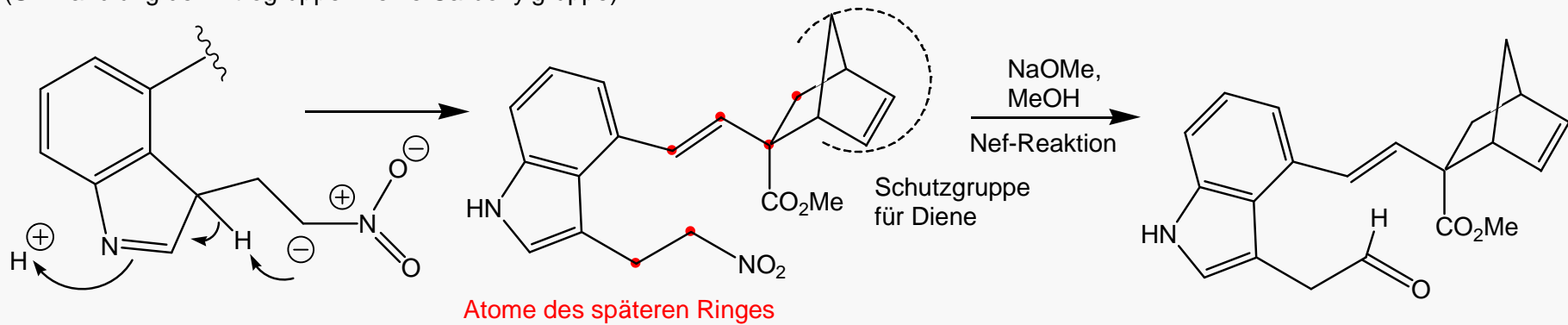
Schlüsselschritt  
Diels-Alder-Reaktion:  
1. Hetero-DA  
2. intramolekular  
3. inverser Elektronen  
bedarf





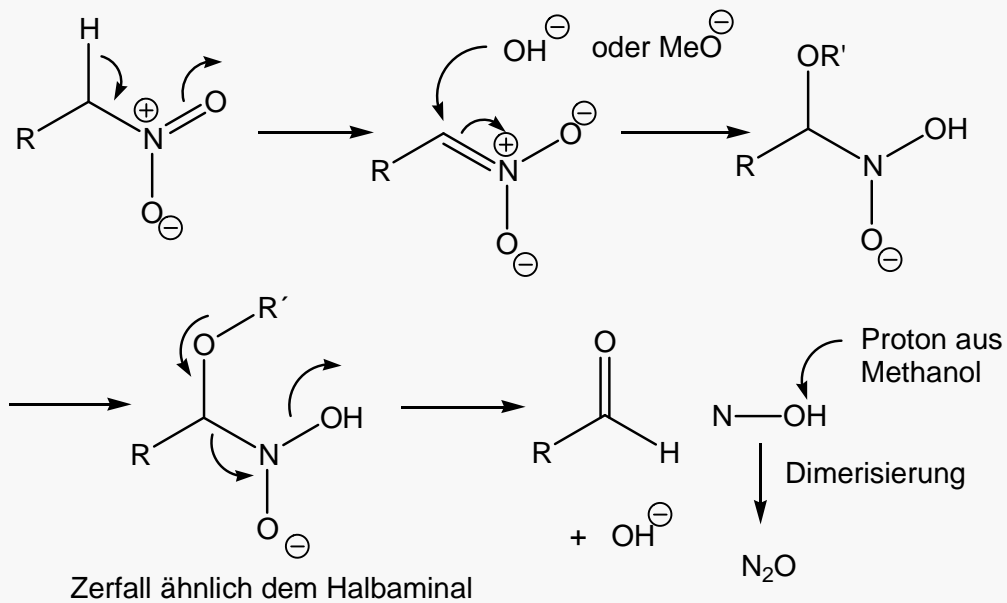
## Weiterer Reaktionsmechanismus und Nef-Reaktion

(Umwandlung der Nitrogruppe in eine Carbonylgruppe)

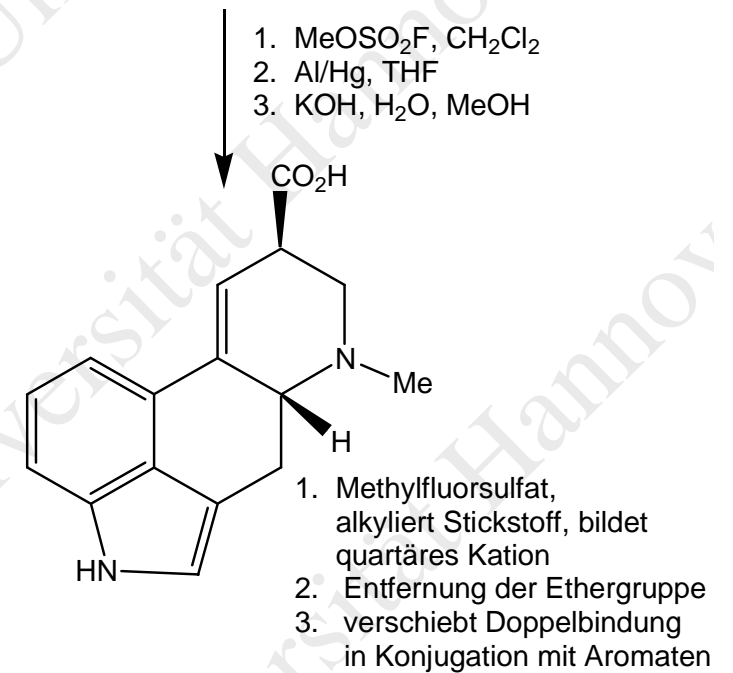


## Reaktionsmechanismus der Nef-Reaktion

(Umwandlung der Nitrogruppe in eine Carbonylgruppe)



weiter von Vorseite



# Totalsynthese von Morphin (nach Mulzer et al.)

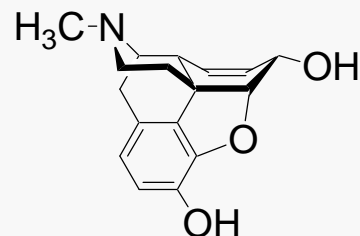
## Retrosynthetische Analyse

Im Zentrum der Mulzer'schen retrosynthetischen Analyse steht die Vorstellung eines Phenatren-Derivats als Corestruktur.

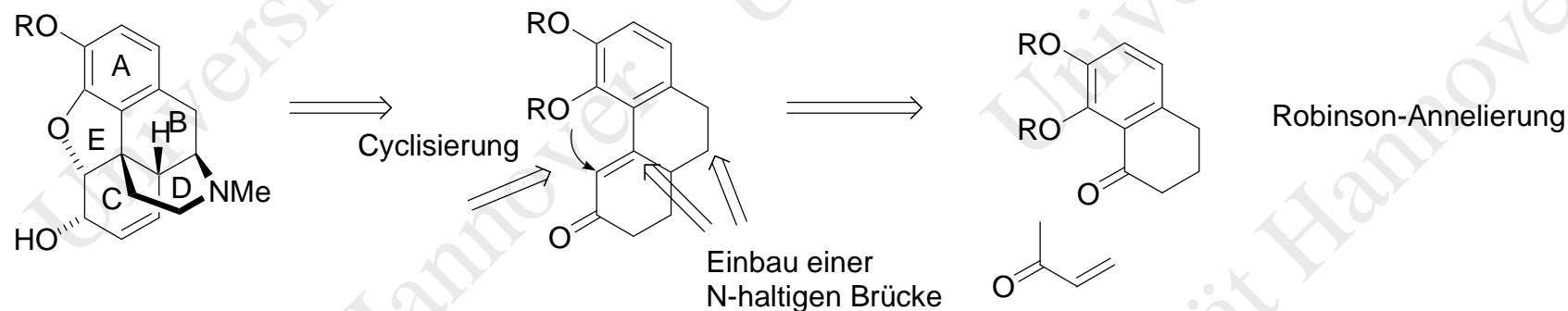
## Opiumalkaloide

R= H (-)-Morphin

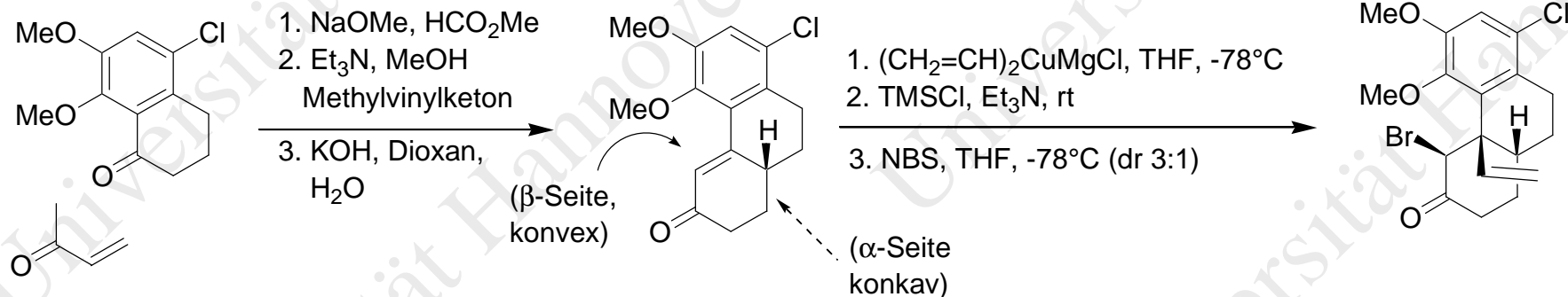
R= Me (-) Codein



(Alles eine Frage der (An)sicht!  
Die retrosynthetische Analyse kann durch eingebürgerte Darstellungen von Naturstoffen maßgeblich beeinflusst werden)

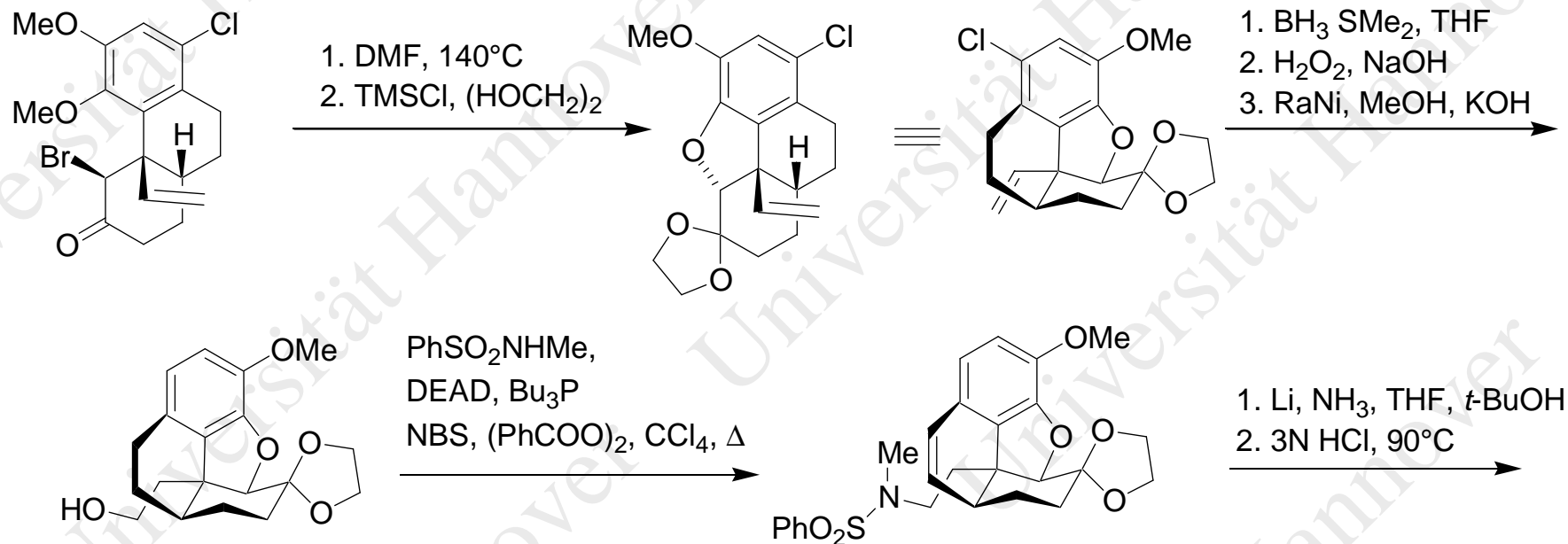


## Synthese



J. Mulzer, G. Dürner, D. Trauner, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 3046-3048.

A. Kirschning; Hannover



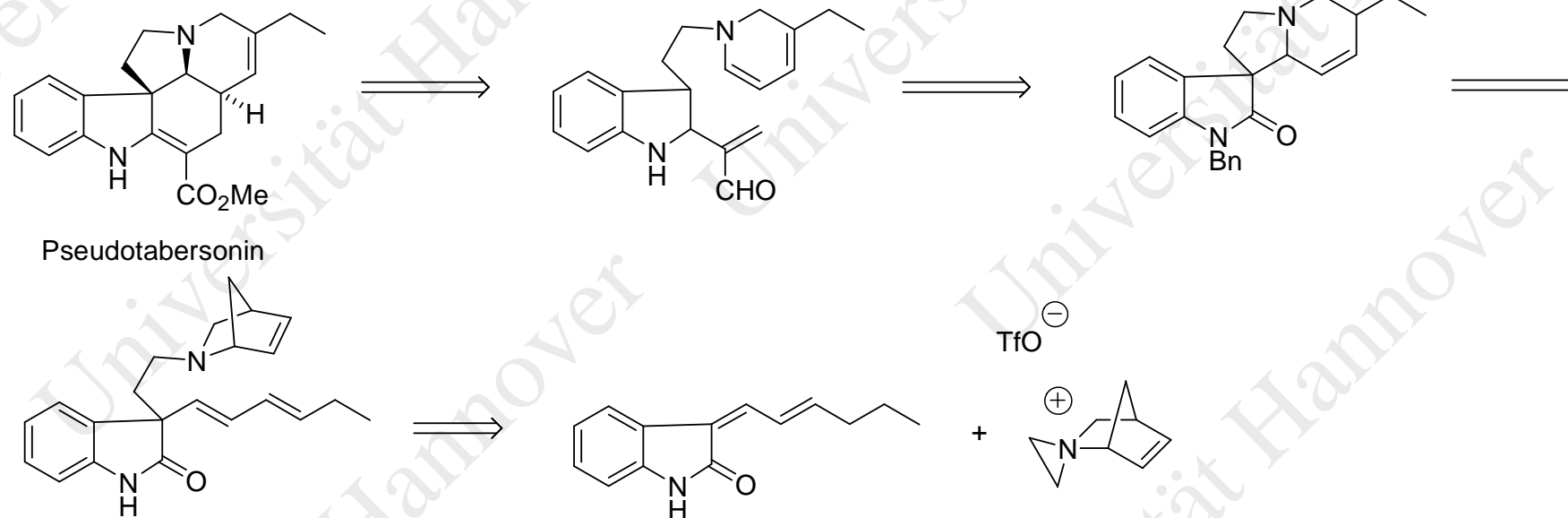
Desulfonierung mit Lithium liefert ein N-Radikal (wahrscheinlicher als Anion), das den Ringschluss nach Angriff auf die Styroldoppelbindung einleitet. Die Sulfongruppe besitzt aber zuvor die Rolle der Azidifizierung von NH, was bedeutsam für die Mitsunobu-Reaktion ist sowie Schutz vor NBS-vermittelter Oxidation der Stickstofffunktion.

Die Synthese ist hoch stereokontrolliert. Das erste stereogene Zentrum beeinflusst alle im Folgenden etablierten stereogenen Zentren. Es werden dabei die stark reduzierten Freiheitsgrade von Polzyklen ausgenutzt.

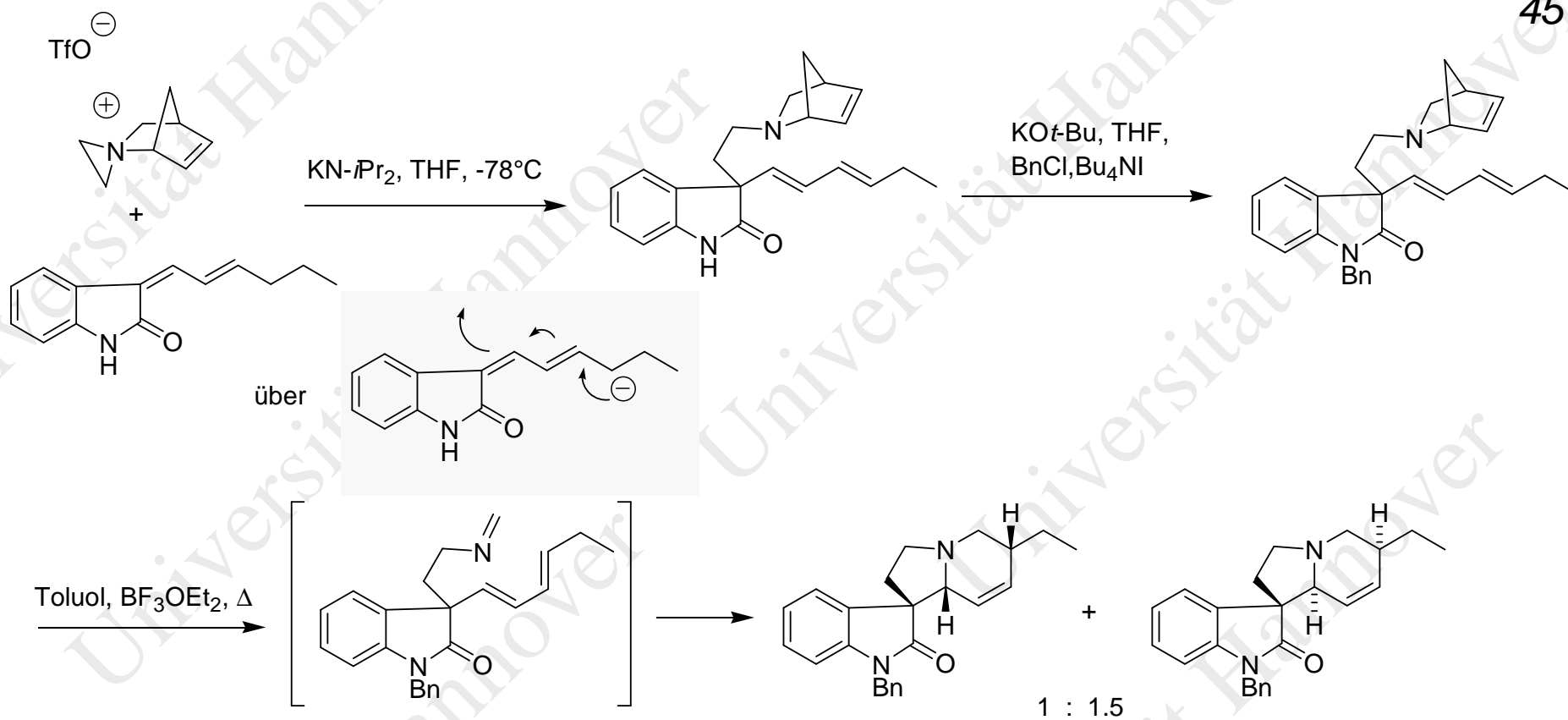
# Totalsynthese von Pseudotabersonin (nach Grieco et al.)

44

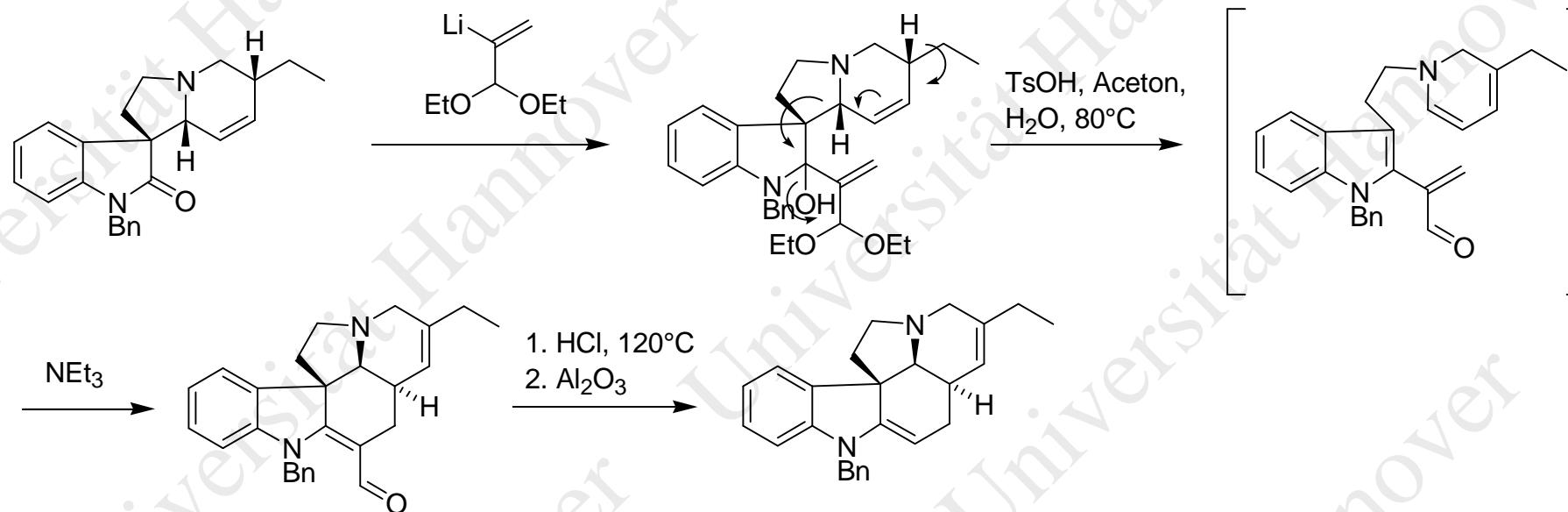
W. A. Carroll, P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1164.



Die gewählte Synthesestrategie baut auf diverse Varianten der Diels-Alder Reaktion. Außerdem ist zu Beginn die regioselektive Umsetzung eines „ausgedehnten“ Enolats mit einem Spiroaziridinium Salz geplant.



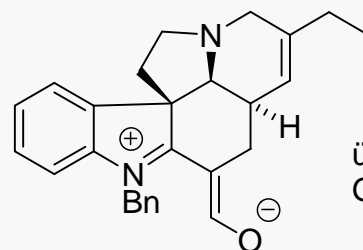
Der Schlüsselschritt im ersten Teil der Synthese ist die Tandem Retro-Diels-Alder intramolekulare Aza-Diels-Alder Reaktion. Das Produkt dieser Sequenz fällt als Gemisch zweier Diastereomere an.



läßt sich nicht in  
die Carbonsäure  
überführen

Mögliche Begründung:

Elektronendruck  
durch Aminofunktion



übertrieben dargestellte  
Grenzform

Keine der gängigen Oxidationsverfahren gelang, so dass eine Decarbonylierung vorgenommen werden musste, um dann das fehlende C-Atom in der richtige Oxidationszahl erneut einzuführen.

