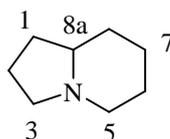


## 4. Indolizidin-Alkaloide

Das Indolizidin-Gerüst ist als Strukturelement in vielen Alkaloiden<sup>1</sup> enthalten. Bei einer elektronischen Substruktursuche über das Beilstein Informationssystem<sup>2</sup> wurden in der Datenbank von **1997**, welche insgesamt 7331140 Verbindungen enthält, allein 14720 Verbindungen gefunden die das Indolizidin-Gerüst beinhalten.

Nummerierung des  
Indolizidin (Octahydroindolizin) Gerüsts  
gemäß IUPAC



Die Indolizidine sind in der Natur weitverbreitet, so sind sie in verschiedenen Pflanzen und im Tierreich beispielsweise im Hautsekret der sogenannten Pfeilgiftfrösche identifiziert worden.

Aus den Immergrün-Gewächsen *Vinca rosea* lassen sich z.B. die dimeren Vinca-Alkaloide (Vincristin, Vindesin, Vinblastin) extrahieren, welche als Cytostatica in der klinischen Therapie große Bedeutung besitzen<sup>3</sup>. Neben diesen in der Medizin etablierten Verbindungen sind hunderte von einfach aufgebauten Indolizidin-Alkaloiden bekannt, welche auf unterschiedlichste Weise substituiert sein können. Die meisten Indolizidin-Alkaloide sind stark toxisch, wobei die spezifische pharmakologische Wirkung nur von einigen bekannt ist.

### 4.1 Indolizidin-Alkaloide im Tierreich

Zu den besser untersuchten Alkaloiden gehören u.a. die Indolizidine der tropischen Giftfrösche *Dendrobatidae* (Baumsteiger)<sup>4</sup>, in deren Hautdrüsensekret hochgiftige Indolizidine enthalten sind. Bis heute sind bereits ca. 200 *Dendrobatidae*-Indolizidine<sup>5</sup> entdeckt worden (Pumiliotoxine, Gephyrotoxine).<sup>6</sup> Diese „Pfeilgifte“<sup>7</sup> werden von verschiedenen Indianerstämmen mittel- und südamerikanischer Länder für Jagd- und

<sup>1</sup> *Dictionary of Alkaloids*, London Chapman & Hall **1989**, 37, 462, 505., 890; Habermehl, *Gifftiere u. ihre Waffen*, Berlin: Springer **1983**, 105

<sup>2</sup> Recherchiert mit der Crossfire Server Software vom Beilstein Institut für Literatur der organischen Chemie

<sup>3</sup> Review: *Pharm. Unserer Zeit* **1990**, 19, 257

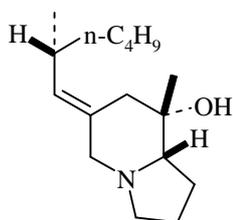
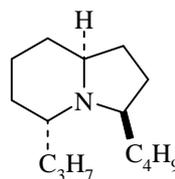
<sup>4</sup> J.W. Daly, T.F. Spande in "Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives" Vol. 4, Editor: S.W. Pelletier, John Wiley and Sons **1986**, New York, S. 1-274

<sup>5</sup> L.E. Overman, A.S. Franklin, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 505

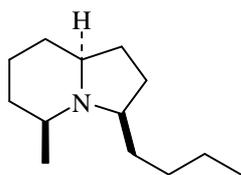
<sup>6</sup> (±)-GPT 223 AB: A. Brandi, F. Cordero, C. Querci, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1748; (+)-GPT 195 B: N. Yamazaki, C. Kibayahsi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1396

<sup>7</sup> *Toxicon* **1984**, 22, 905

Kriegszwecke auf die Pfeilspitzen gebracht. Sie besitzen eine hohe pharmakologische Wirkung auf Muskulatur und Nerven, da sie hemmend auf die neuromuskuläre Reizleitung wirken. Aufgrund ihrer kardiotonischen Wirkung sind sie von besonderem pharmakologischen Interesse. Von Overman<sup>1</sup> und Mitarbeitern wurden eine Vielzahl diastereo- und enantioselektiver Pumiliotoxin Synthesen veröffentlicht.

Pumiliotoxin **251D**Gephyrotoxin **223 AB**

Die *Monomorin*-Indolizidine<sup>2, 3</sup> stellen eine weitere Gruppe von bekannten Indolizidinen dar, welche in verschiedenen Arten von Ameisen vorkommen und von diesen als Pheromone oder Lähmungsgifte zum Beutefang eingesetzt werden.

Monomorin **I**

<sup>1</sup> L.E. Overman, K.L. Bell, F. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4192; A.G. Schultz, P.J. McCloskey, J.J. Court, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6493; N.A. Lebel, n. Balasubramanian, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3363 und B.M. Trost, T.S. Scalan, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 4988; D.N.A. Fox, D. Lathbury, M.F. Mahon, K.C. Molloy, T. Gallagher, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2652; M. Yasuda, T. Yamashita, T. Matsumoto, K. Shima, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3669; P.A. Grieco, D.T. Parker, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3658; T. Tokuyama, N. Nishimori, A. Shimada, M.W. Edwards, J. W. Daly, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 643; M. Bonin, J. Royer, D.S. Grierson, H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1569; L.E. Overman, M.J. Sharp *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 901

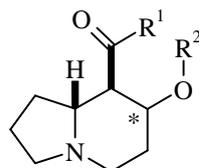
<sup>2</sup> (±)-Monomorin I: C.W. Jefford; Q. Tang, A. Zaslona, *Helv. Chem. Acta.* **1989**, *72*, 1749; (+)-Monomorin I: N. Yamazaki, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *54*, 4088; (±)-Monomorin I: Y. Watanabe, H. Iida, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4088

<sup>3</sup> T.H. Jones, *J. Nat. Prod. (Lloydia)* **1990**, *53*, 375

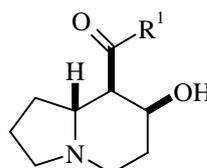
## 4.2 Indolizidin-Alkaloide aus Pflanzen

Für die pflanzlichen Indolizidine existieren im Vergleich zu den tierischen Indolizidinen nur wenig Synthesen.

Eine Vielzahl an Indolizidinen konnte in den Extrakten der in Indien und Neu Guinea beheimateten Ölfruchtgewächse *Elaeocarpaceae* identifiziert werden, so z.B. das **Elaeokanin C**, über dessen genaue pharmakologische Wirkung bisher nichts bekannt ist.<sup>1</sup>

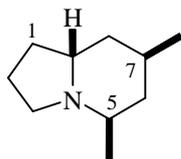


Grundstruktur der Elaeocarpus  
Indolizidine. R<sup>1</sup> = Alkyl, Aryl  
R<sup>2</sup> = H, Alkyl



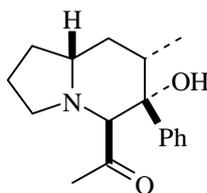
Elaeokanin C

Auch aus Orchideen-Arten, welche auf Neu Guinea beheimatet sind, konnten einfache Indolizidine extrahiert werden. *Dendroprimin*<sup>2</sup>, *Crepidamin* und das Dimere *Dendrocrepin* sind an C-5, C-6, und C-7 Position substituiert<sup>3</sup>. Über ihre pharmakologische Wirkung ist nichts bekannt. Eine asymmetrische Synthese dieser Verbindungen wurde bisher noch nicht durchgeführt.

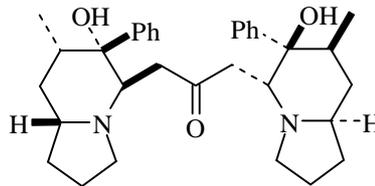


72

Dendroprimin



Crepidamin



Dendrocrepin

<sup>1</sup> T. Shoro, Y. Matsumura, K. Zuchida, K. Tsubata, A. Makino, *J. Org. Chem* **1989**, *54*, 300; J.J. Tufariello, Sk. Asrof Ali, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7114

<sup>2</sup> *Dictionary of natural Products* (First Edition), Chapman & Hall Chemical Database, London, **1994**, 1156, 1346, 4278; *Dictionary of Alkaloids*, London, Chapman & Hall, **1989**, 4278; *Encyclopedia of the Alkaloids*, Glasby Plenum Press, New York, **1975**, 443; *Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie*, Springer Verlag, Frankfurt a. M., **1983**, E V 20/4, 437

<sup>3</sup> M. Elander, K. Leander, J. Rosenblom, E. Ruusa, *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 5

#### 4.2.1 Entdeckung und Charakterisierung des (-)-Dendroprimins (72)



**Bild 1** *Dendrobium primulinum* Lindleyi<sup>1</sup>

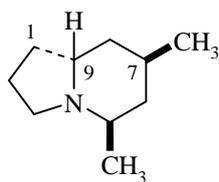
Bei Untersuchungen über *Orchidaceae*-Alkaloide fanden die schwedischen Chemiker Lüning und Leander<sup>2</sup> 1965 in *Dendrobium primulinum* Lindleyi (**Bild 1**) ein 5,7-Dimethyloctahydroindolizidin (**Abb. 1-17**). Aus 6 kg der frischen Pflanzen, mit 20 l Methanol extrahiert, wurden nach etlichen Reinigungsschritten schließlich „einige ml“ eines gelben Öls gewonnen, welches dann durch präparative GC in zwei Hauptkomponenten zerlegt wurde. Die Konstitution des Indolizidins konnte durch Elementar-Analyse, UV-, IR-, MS- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie belegt werden.

---

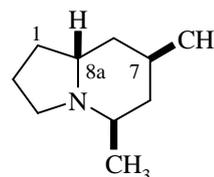
<sup>1</sup> Bildkopie mit freundlicher Genehmigung des Archivs des Botanischen Gartens in Berlin Dahlem

<sup>2</sup> B. Lüning, K. Leander, *Acta Chem. Scand.* **1965**, *19*, 1607

Um die relative Konfiguration des Indolizidins zu bestimmen, synthetisierten Lüning und Lundin<sup>1</sup> später die vier möglichen Racemate und untersuchten sie mittels IR- und NMR-Spektroskopie. Durch Vergleich der dargestellten Racemate mit der Substanzprobe aus der Orchidee zeigte sich, daß die Pflanze das 5,7-*cis*-9-*trans*-5,7-Dimethyloctahydroindolizidin **72**, das (-)-*Dendroprimin* beinhaltet.

**72**

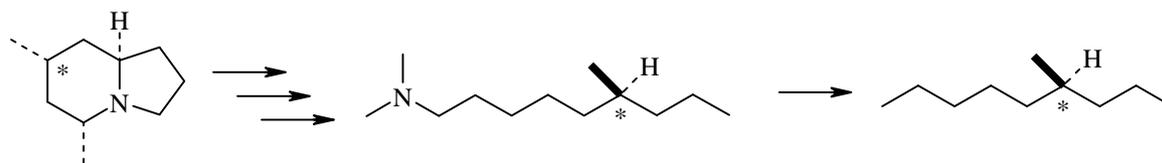
Bezeichnung nach Lüning<sup>1</sup>  
5,7-*cis*-9-*trans*-5,7-Dimethyl-  
octahydroindolizidin

**72**

Nomenklatur nach IUPAC:  
(5*R*,7*S*,8*aR*)-5,7-Dimethyl-  
octahydro-indolizidin

**Abb. 1-17** Das Alkaloid **72** „(-)-*Dendroprimin*“ aus *Dendrobium primulinum* Lindleyi (*Orchidaceae*)

Blomquist et al.<sup>2</sup> bestimmten 1972 die absolute Konfiguration von (-)-*Dendroprimin*. Nach dreimaligen Hofmann Abbau erhielten sie (+)-4-Methylnonan, dessen absolute Konfiguration durch Vergleich mit CD-Spektren von Verbindungen bekannter Konfiguration als die 4*S* Konfiguration bestimmt werden konnte.

(-)-*Dendroprimin* **72**(+) -4*S*-Methylnonan

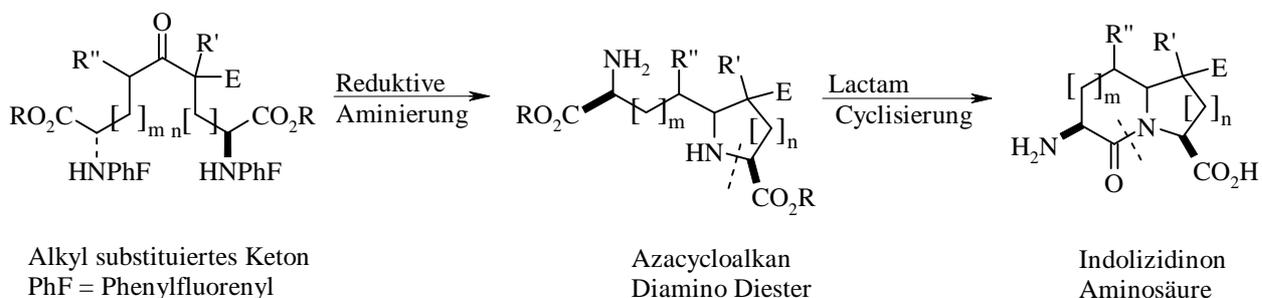
<sup>1</sup> B. Lüning, C. Lundin, *Acta Chem. Scand.* **1967**, 21, 2136

<sup>2</sup> L. Blomquist, K. Leander, B. Lünig, J. Rosenblom, *Acta Chem. Scand.* **1972**, 26, 3203

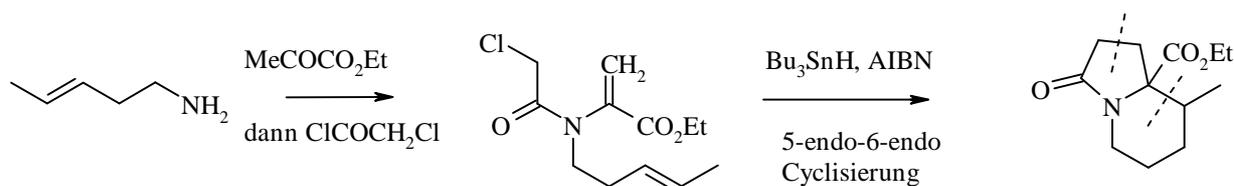
### 4.3 Literaturbekannte Strategien zum Aufbau des Indolizidin-Gerüsts

Die Synthese des bicyclischen Indolizidin-Gerüsts wird in der Regel durch Cyclisierung von offenkettigen Verbindungen erreicht. Oftmals ist einer der beiden Cyclen des Produkts schon in der Ausgangssubstanz vorhanden, so wird (*L*)-Prolin **1** häufig als chirales Startmaterial eingesetzt. Die Ringschlußreaktionen, welche zum Indolizidin-Gerüst führen, stehen dabei fast immer am Ende der Synthese. Die Konfiguration der Indolizidinseitenketten wird meist vor der Cyclisierung aufgebaut.

So gelang W.D. Lubell<sup>1</sup> der Aufbau von Indolizidin-Aminosäuren durch zweifache Cyclisierung offenkettiger, alkylsubstituierter Ketone. Die erste Cyclisierung wird durch eine reduktive Aminierung und die zweite durch eine Veresterung zum Lactam bewirkt. Die erreichten Diastereoselektivitäten liegen dabei in einem Bereich von 1:1 bis 1:8.



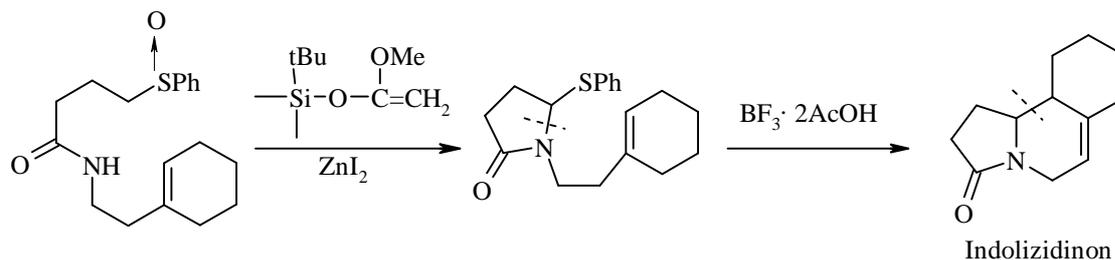
A.F. Parsons<sup>2</sup> gelingt der Aufbau des Indolizidin-Gerüsts ebenfalls durch eine zweifache Cyclisierung. Die von ihm durchgeführte Tandem Radikal Cyclisierung wurde bisher lediglich racemisch an Modellsystemen verwirklicht.



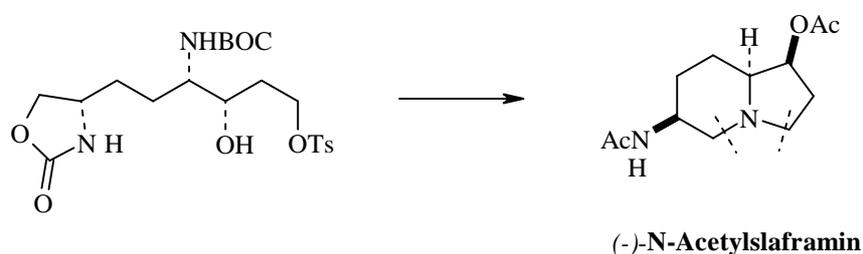
<sup>1</sup> F. Gosselin, W.D. Lubell, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7463;  
 F. Polyak, W. D. Lubell, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5937

<sup>2</sup> S.R. Baker, A.F. Parsons, J.-F. Pons, M. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7197

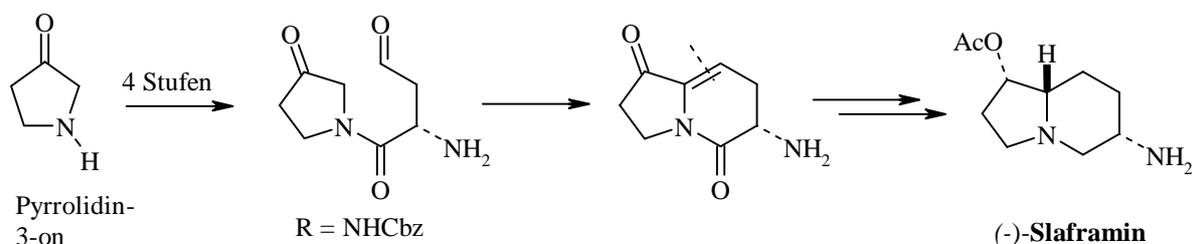
Padwa<sup>1</sup> konnte die doppelte Cyclisierung zum Indolizidinon durch eine Pummerer-Mannich-Reaktionsfolge verwirklichen.



Das (-)-**N-Acetylslafamin** konnte enantioselektiv von S.H. Kang<sup>2</sup> durch zweifache Cyclisierung aus einer offenkettigen Verbindung gewonnen werden.



T. Gallagher<sup>3</sup> und Mitarbeiter konnten den Sechsring des (-)-**Slafamin** durch eine intramolekulare Aldol-Kondensation generieren. Die Synthese führt den Fünfring über das Pyrrolidin-3-on als Ausgangsverbindung ein.



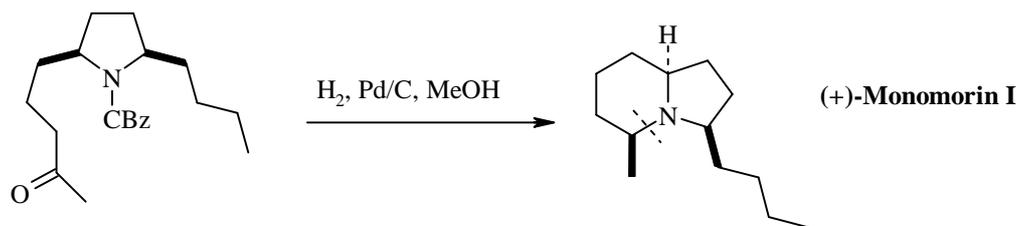
Die enantioselektive Cyclisierung zum Indolizidin-Sechsrings des (+)-**Monomorin I** konnte durch eine reduktive Aminierung von Yamazaki und Kibayashi<sup>4</sup> verwirklicht werden.

<sup>1</sup> A. Padwa, A.G. Waterson, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8585

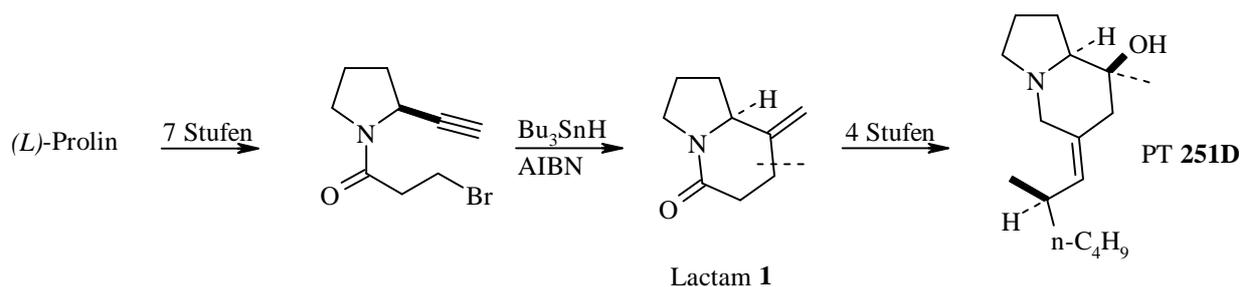
<sup>2</sup> S.H. Kang, J.S. Kim, J.-H. Youn, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9047

<sup>3</sup> R.A. Stockman, P. Szeto, S. H.J. Thompson, M.S. Hadley, D.C. Lathbury, T. Gallagher, *Synlett* **1996**, 853

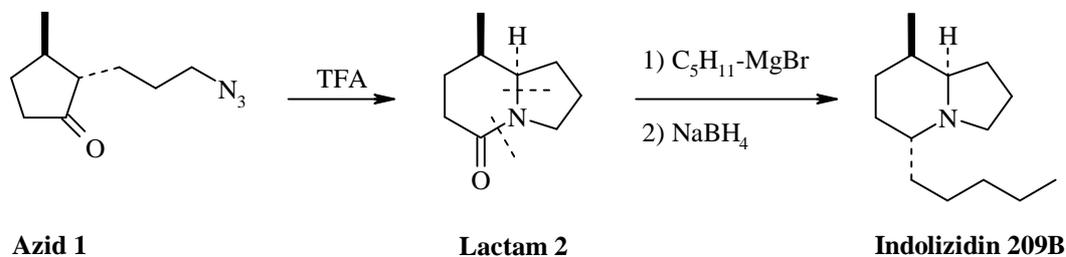
<sup>4</sup> N. Yamazaki, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 54, 4088



Ausgehend von (*L*)-Prolin konnten Cossy<sup>1</sup> et al. das Pumiliotoxin **251D** enantioselectiv synthetisieren. Die Cyclisierung zum Sechsrings wird durch eine radikalische C-C-Knüpfung erreicht (**Lactam 1**).



Das (-)-Indolizidin **209b** wurde von J. Aube<sup>2</sup> in elf Syntheseschritten enantioselectiv dargestellt. Die Schlüsselreaktion ist die Bildung des bicyclischen **Lactams 2** durch eine intramolekulare Schmidt-Reaktion aus dem **Azid 1**:



<sup>1</sup> J. Cossy, M. Cases, D.G. Pardo, *Synlett* **1996**, 909

<sup>2</sup> J. Aube, P. Rafferty, G.L. Milligan, *Heterocycles* **1993**, 35, 1141; R.P. Polniaszek, S.E. Belmont, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4688