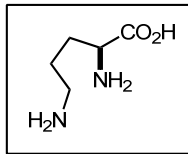


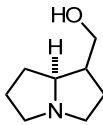
## Biosynthese von Alkaloiden

### Alkaloide (freie Basen reagieren alkalisch)

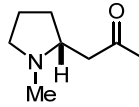
- Stickstoffhaltige Naturstoffe vorwiegend aus Pflanzen und Mikroorganismen
- ca. 10 000 Stück bekannt
- wirken oft bereits in kleinen Dosen auf den menschlichen Organismus (Heil-, Rausch- und Genussmittel)
- **Bsp.:** Strychnin als Rattengift (wird in Toten aber nur langsam abgebaut)
- nur wenige Aminosäuren dienen als Vorläufer von Alkaloiden
- zusätzliche Vielfalt durch Kombination mit Terpenen oder Polyketiden
- **Bsp.:** Alkaloide aus **Ornithin** (enthalten Pyrrolidin-Ringe)



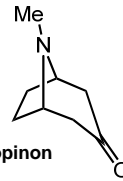
L-Ornithin



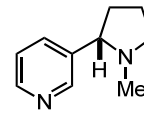
(-)-Trachelanthamidin  
(aus Pflanzenfamilie  
Senecionae, aus  
Goldregen, Orchideen)



Hygrin (in Blättern des  
Coca-Strauches)



Tropinon

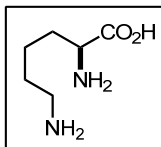


(-)-S-Nicotin  
(tödl. Dosis oral:  
40-60 mg)

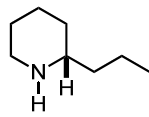
## Alkaloide aus Lysin

### Piperidin-, Pyridin- und Chinolizidin-Alkaloide aus L-Lysin

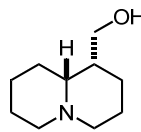
- enthalten Piperidin-Ringe (6-gliedrig)



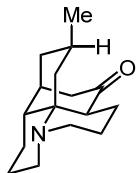
L-Lysin



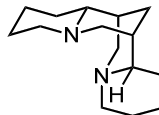
(+)-Coniin (aus dem  
Schierling, Lähmung der  
Muskeln)



(-)-Lupinin (aus Fabaceen-  
Gattungen, Hülsenfrüchtler)



Lycopodin (aus  
Bärlapp-Art, moderat  
giftig)

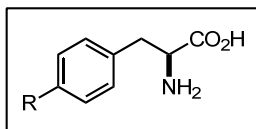


(-)-Sparteine [in Fabaceen-Gattungen  
(Lupinus), wirkt erregend auf glatte  
Muskulatur]

## Alkaloide aus Tyrosin und Phenylalanin

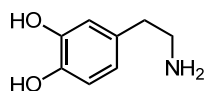
### Erkennungsmerkmal: $\beta$ -Phenylethylamin-Substruktur

- Alkaloide aus aromatischen Aminosäuren umfassen die größte Gruppe

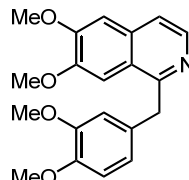


R = OH: Tyrosin

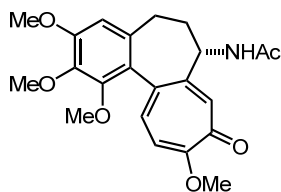
R = H: Phenylalanin



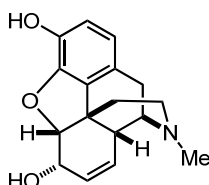
Dopamin (Neurotransmitter, Mangel: Parkinson, verengt die Gefäße)



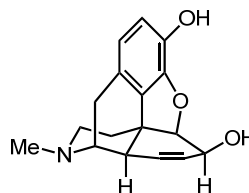
Papaverin (wirkt relaxierend auf glatte Muskulatur,



(-)-Colchicin [in der Herbstzeitlosen, hochwirksames Mitosegift (LD<sub>50</sub> = 20 mg)]



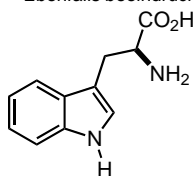
(-)-Morphin (aus Opium, starkes Schmerzmittel)



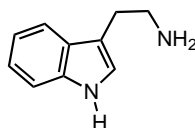
## Alkaloide aus Tryptophan

### Indol-Alkaloide

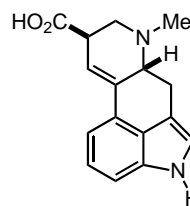
- Alkaloide aus Tryptophan, davon abgeleitete Alkaloide nennt man Indol-Alkaloide
- Ebenfalls beeindruckende strukturelle Vielfalt, oft in Kombination mit Terpenbausteinen



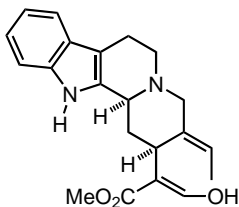
Tryptophan



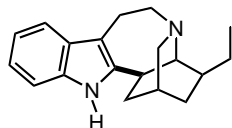
Tryptamin



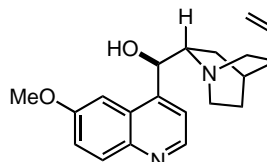
Lysergsäure [Mutterkorn-Alkaloid (Pilz)]



Geissoschizin (aus *Rauvolfia volkensii*)



Ibogamin (aus Iboga-Pflanze, halluzinogene Wirk., fördert Kraft u. Ausdauer, Pflanze der Götter)

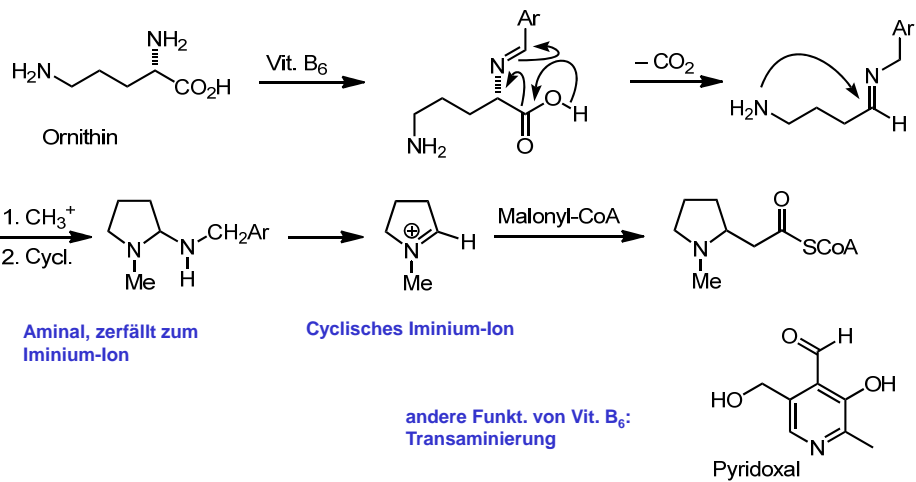


(-)-Chinin [Protoplasmagift, komplexiert DNA, Mittel gegen Malaria, sehr bitter (in Tonic Water), Dopingmittel bei Pferden]

## Ornithin als Ausgangsstoff – Kokain-Biosynthese

### Ornithin = Aminosäure im Harnstoff-Cyclus (aus Arginin od. Glutamat)

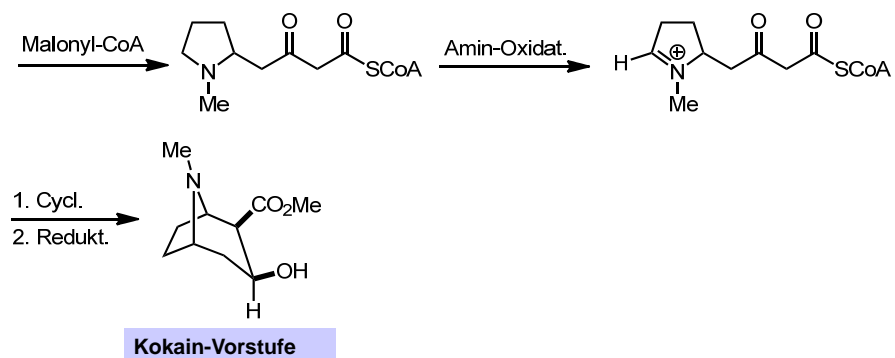
- Unmittelbarer Vorläufer für die Pyrrolidin-Alkaloide
- Lit.: Leete, E. *JACS* **1991**, *113*, 9286-9292
- **Harnstoff-Cyclus**: Entsorgung von  $\text{NH}_3$ , Carbamoylphosphat, Citrullin, Aspartat, Eliminierung von Fumarat zu Arginin, dann Hydrolyse zu Ornithin und Harnstoff



## Kokain-Biosynthese - 2

### Cyclisierung zum Iminium-Ion

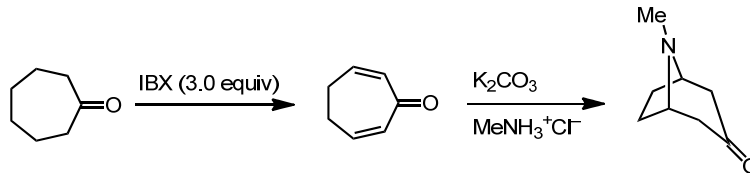
- Pyrrolidin-substituierter Ketoester wird nach dem Polyketid-Weg synthetisiert (2 Claisen-Kondensationen)



## Chemische Synthese von Tropinone

### 2 wichtige Strategien

- Robinson-Schöpf-Kondensation [Succinaldehyd + Methylamin + Acetoncarbonsäure (doppelte Mannich-Rkt.)]
- Cycloheptadienone + Methylamin (doppelte Michael-Addition)

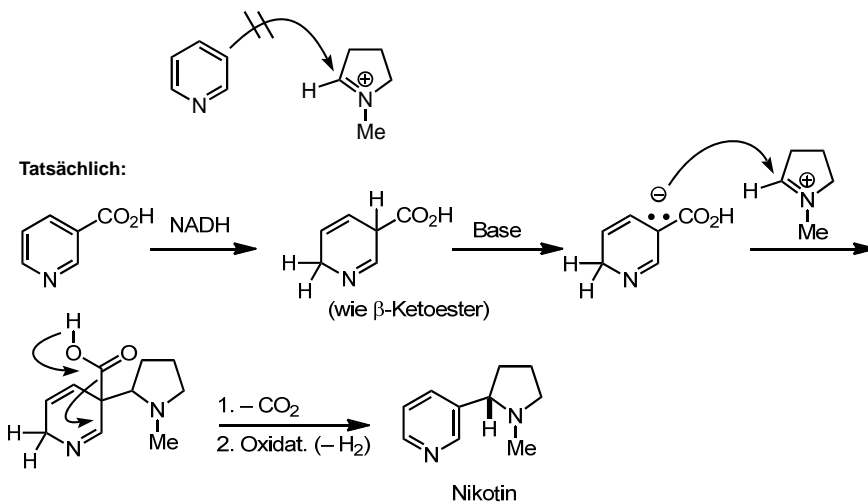


Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.: Iodine(V) Reagents in Organic Synthesis. Part 4. *o*-Iodoxybenzoic Acid as a Chemospecific Tool for Single Electron Transfer-Based Oxidation Processes. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2258.

## Ornithin als Ausgangsstoff – Nikotin-Biosynthese

### cyclisches Iminium-Ion + nucleophiles Pyridin (Dihydropyridin-Anion)

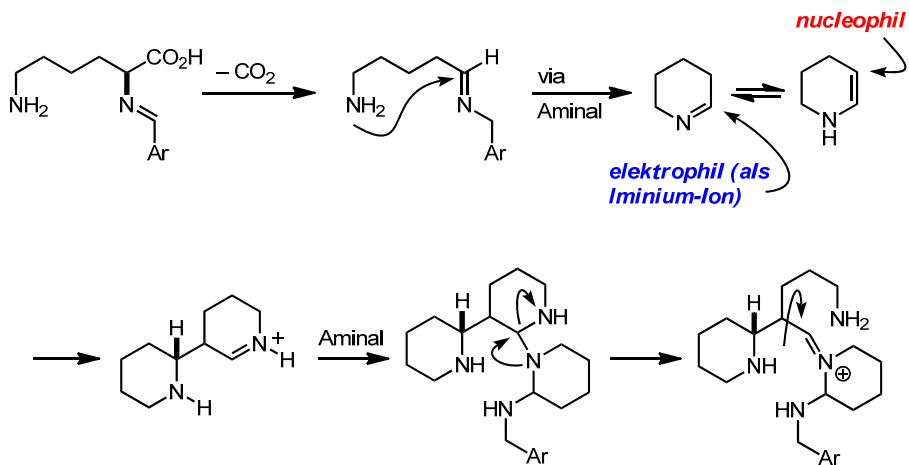
- Nikotin imd im Körper rasch metabolisiert, kleine Dosen: beschleunigte Atmung, große Dosen: Atemlähmung
- Formaler Angriff von Pyridin am Iminium-Ion geht nicht, da Pyridin nicht nucleophil genug ist:



## Lysin als Ausgangsstoff – Spartein-Biosynthese

### Iminium-Ionen + Enamine werden kombiniert

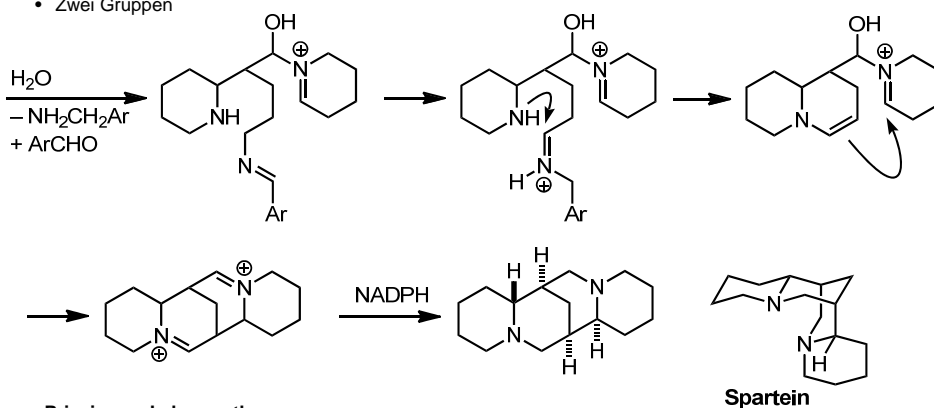
- Oft: Verwendung als chiraler Ligand in asymmetrischen Synthesen
- Lit.: Hoppe, D.; Hense, T.: Enantioselective Synthesis with Lithium/(-)-Sparteine Carbanion Pairs. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2376-2410; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282-2316



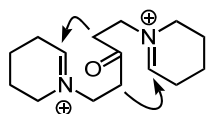
## Lysin als Ausgangsstoff – Spartein-Biosynthese

### Teil 2

- Zwei Gruppen



Prinzip von Laborsynthesen:

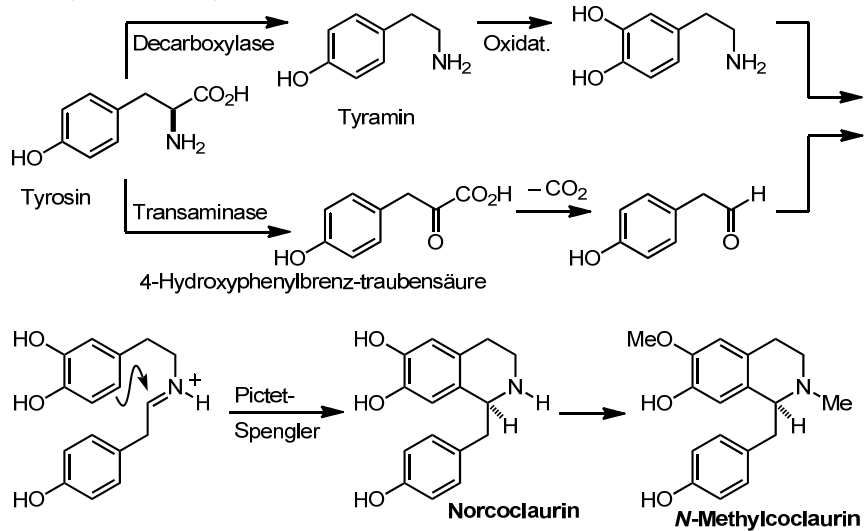


Sparteine

## Benzylisochinolin-Alkaloide – 1

**ebenfalls simples Prinzip (Kombination von 2 Bausteinen, oft aus einer gemeinsamen Vorstufe)**

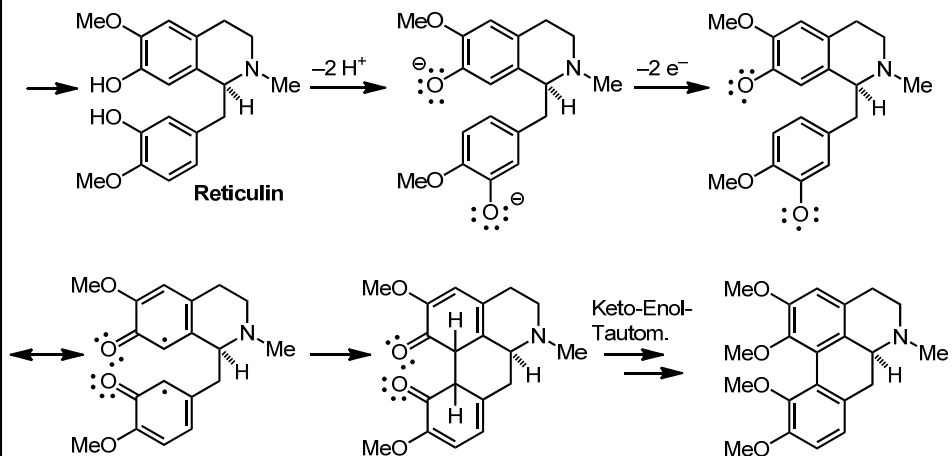
- entstehen im Prinzip aus 2 Molekülen Tyrosin
- Zu Beginn: Pictet-Spengler Reaktion



## Benzylisochinolin-Alkaloide – 2

**Reticulin als branching point**

- Viele Alkaloide werden ausgehend von Reticulin gebildet [Branching durch unterschiedliche oxidative Phenol-Kupplungen (Cytochrom P450; im Labor:  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ )]
- Bsp.: Aporphin-Alkaloide

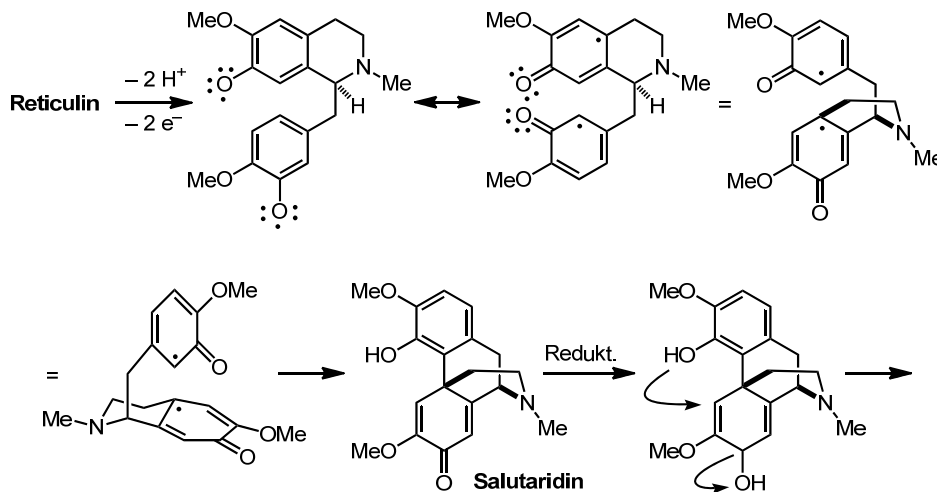


*ortho-ortho*-Produkt: **Glauicin** (wird in manchen Ländern als Hustenmittel verwendet)

## Morphin-Biosynthese – 1

### para-ortho-Kupplung

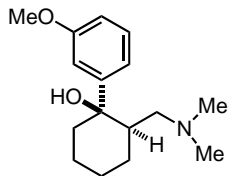
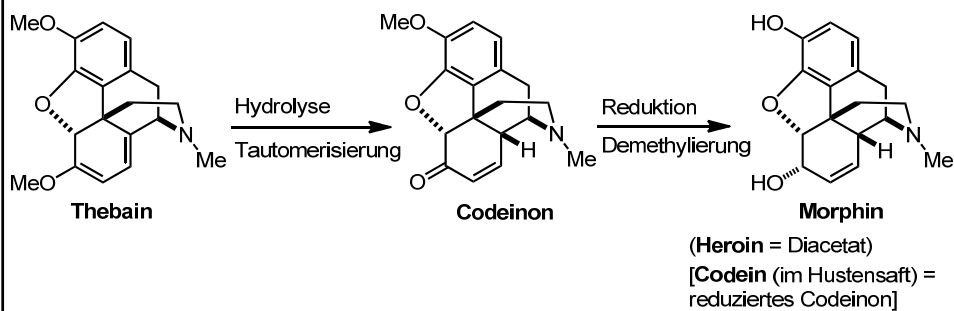
- ein ganz anderes Molekülgerüst erhält man durch *para-ortho*-Kupplung
- **Morphin-Alkaloide**



## Morphin-Biosynthese – 2

### Abschluss der Synthese

- Hydrolyse des Dienols zum Enon
- dann Reduktion und Demethylierung

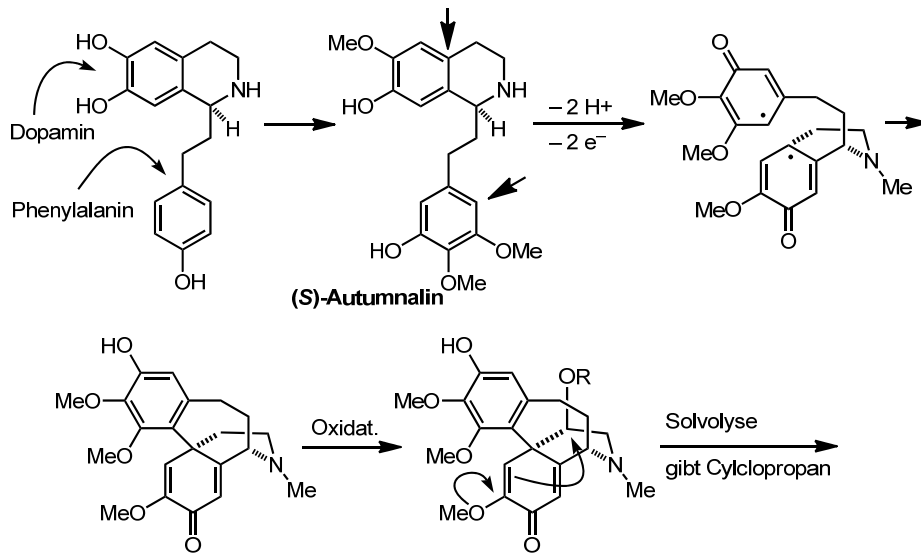


**Tramadol** (Grünenthal) ist ein schwacher  $\mu$ -Opioid Rezeptor-Agonist und ein Re-uptake-Inhibitor von Serotonin und Norepinephrin (= Noradrenalin)

## Colchicin-Biosynthese – 1

ebenfalls Pictet-Spengler und oxidative *p,p*-Biaryl-Kupplung

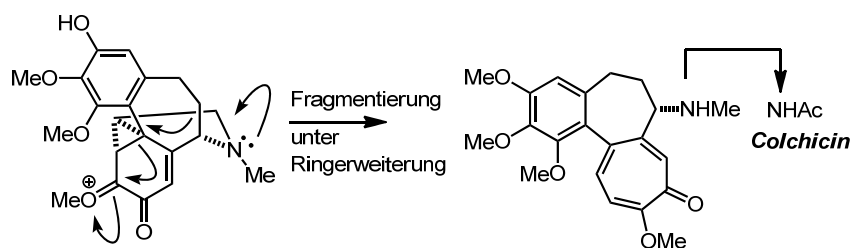
- Phenylalanin wird um eine Methylengruppe verlängert



## Colchicin-Biosynthese – 2

zweiter Siebenring durch Grob-Fragmentierung

- das Iminium-Ion reagiert mit Wasser unter Bildung von Formaldehyd und der NHMe-Gruppe

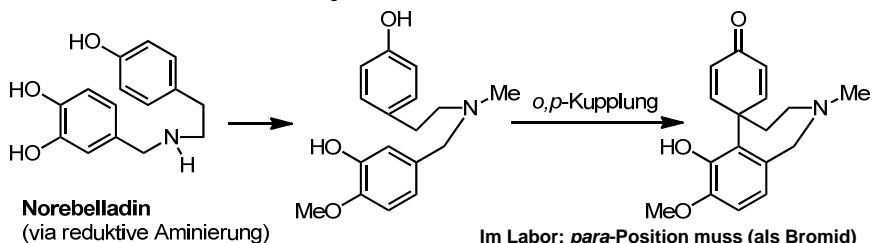




## Amaryllidacea-Alkaloide – 1

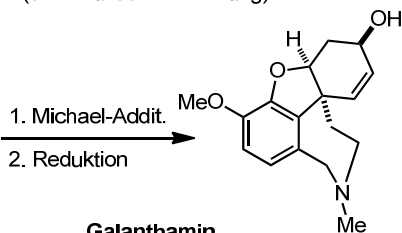
### Siebenring mit Stickstoff

- aus Pflanzen der Familie der Amaryllidaceae (Amaryllisgewächse, auch Narzissengewächse genannt, Bsp. Lilien)
- sehr viele Gerüste, alle aus einem gemeinsamen Vorläufer

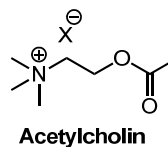


Im Labor: *para*-Position muss (als Bromid) geschützt werden

Lit.: Jordis, U. *Org. Proc. Res. Dev.* **1999**, 3, 425-431



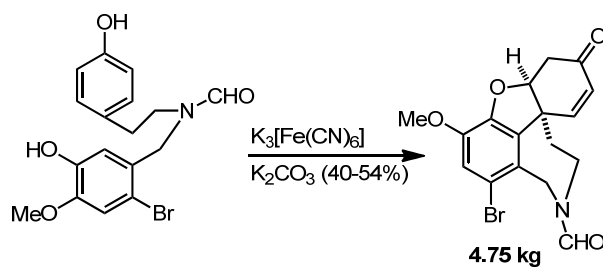
(in Österreich gegen Alzheimer zugelassen, wirkt als Acetylcholin-Esterase-Inhibitor)



## Amaryllidacea-Alkaloide – 2

Im Labor: *para*-Position muss (als Bromid) geschützt werden

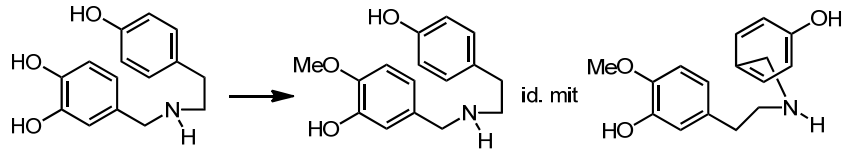
- Lit.: Jordis, U. *Org. Proc. Res. Dev.* **1999**, 3, 425-431



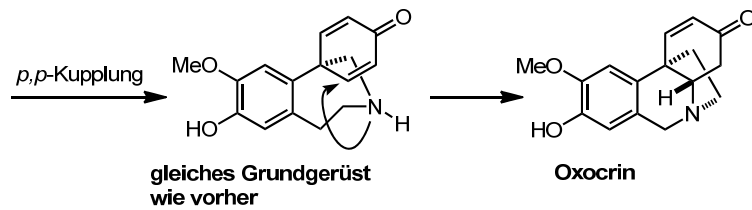
### Amaryllidacea-Alkaloide – 3

**Weitere Kupplungsvarianten**

- *p,p*-Kupplung



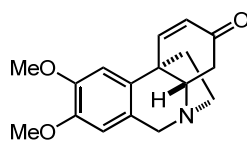
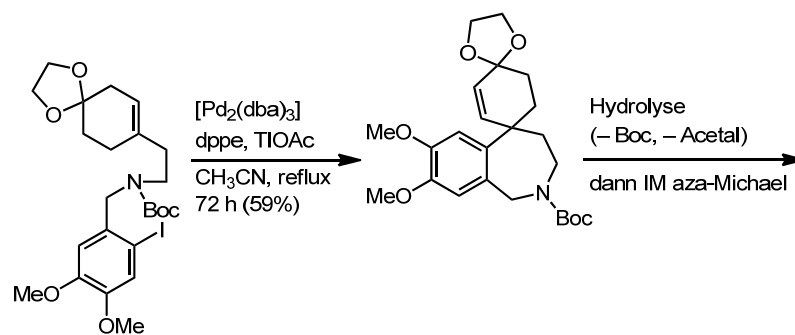
**Norebelladin**  
(via reduktive Aminierung)



### Amaryllidacea-Alkaloide – 4

**Laborsynthese z.B. durch intramolekulare Heck-Reaktion**

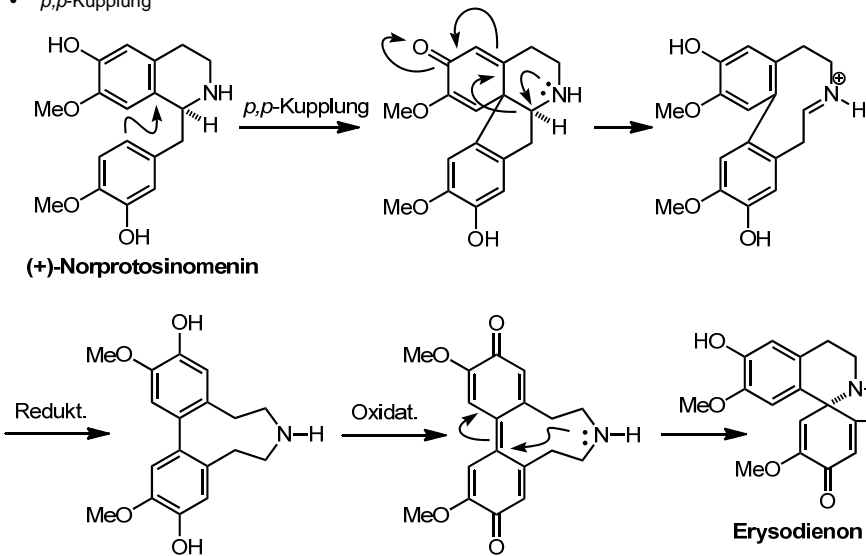
- Lit.: Guillou, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1845-1846



## Biosynthese der Erythrina-Alkaloide

### Korallenbäume (Erythrina), rote Blüten

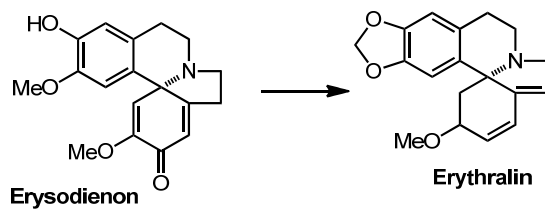
- *p,p*-Kupplung



## Biosynthese der Erythrina-Alkaloide – 2

### tetracyclische Alkaloide

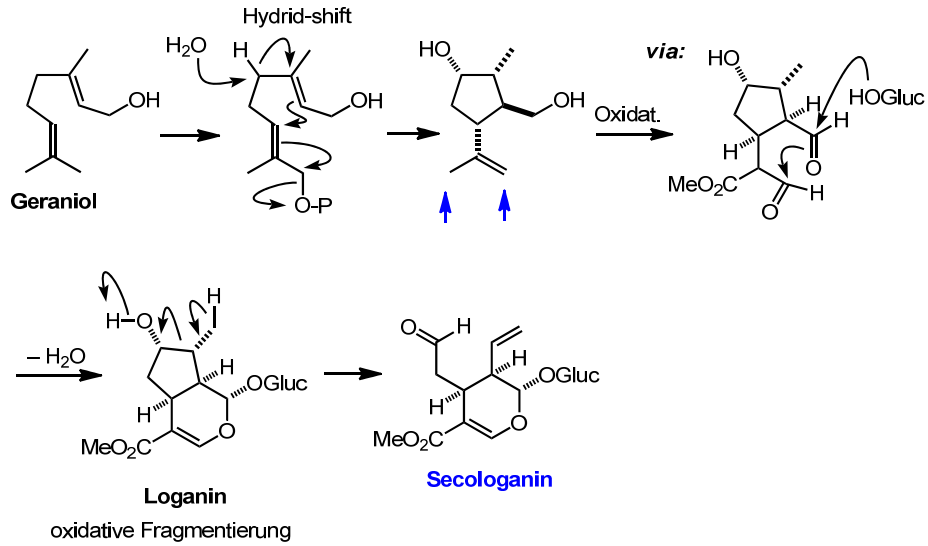
- teils giftig, manche besitzen offenbar angstlösende (beruhigende) Eigenschaften



## Indol-Alkaloide

ca. 1000 verschiedene Indol-Terpen-Alkaloide sind bekannt

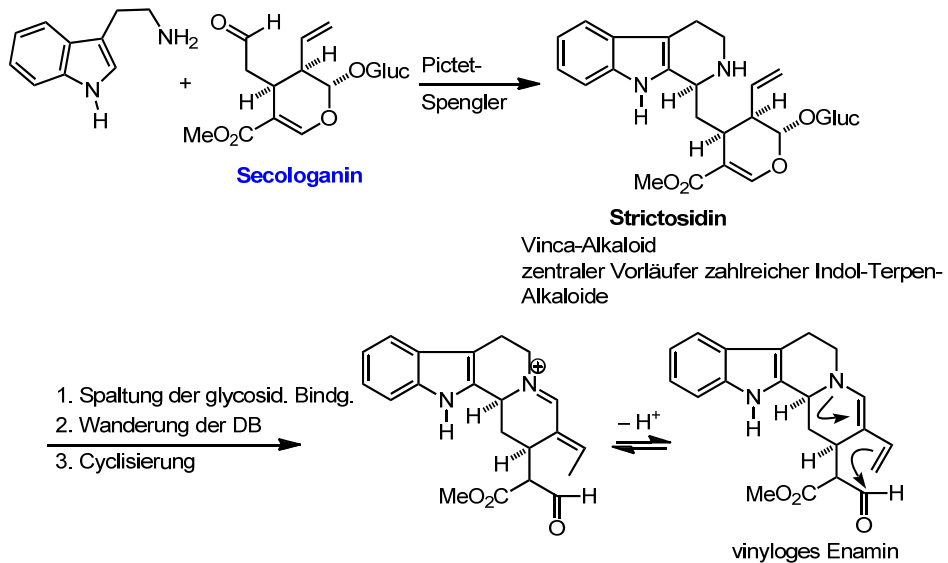
- Bausteine: Tryptamin + Secologanin (meistens)



## Indol-Alkaloide

Pictet-Spengler mit Secologanin und Folgereaktionen

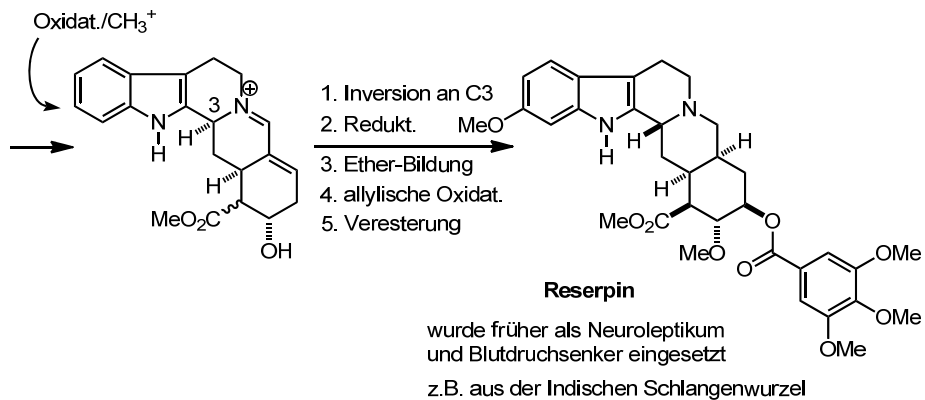
- Iminium-Ionen, Enamine werden oft als Zwischenstufen durchlaufen



## Indol-Alkaloide

### Verwendung der zweiten Aldehydfunktion im Secologanin

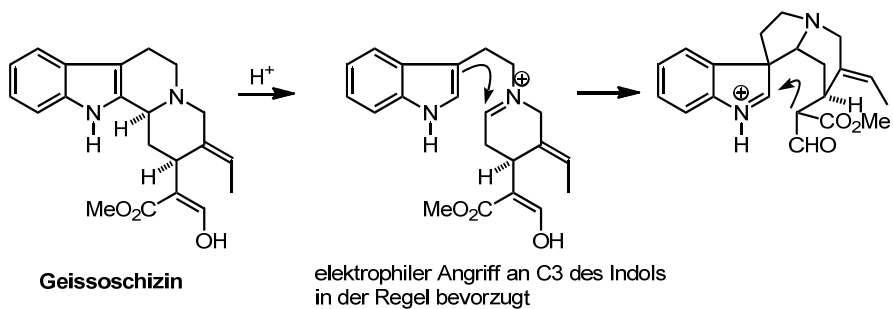
- Cyclisierung zum Iminium-Ion, dann Isomerisierung zum Enamin und Cyclisierung zur Reserpin-Vorstufe



## Indol-Alkaloide

### Geissoschizin, Strychnin

- Pictet-Spengler ist reversibel, Angriff des Iminium-Ions an C3 des Indolrings führt zu anderen Gerüsten

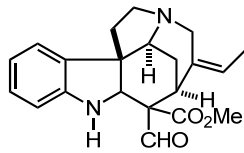


Bonjoch, J.; Solé, D.: Synthesis of Strychnine. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3455-3482.  
Cannon, J. S.; Overman, L. E.: Is There No End to the Total Syntheses of Strychnine? Lessons Learned in Strategy and Tactics in Total Synthesis. *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4362-4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4288-4311.

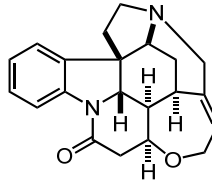
## Indol-Alkaloide

### insgesamt 7-Ringe

- ungewöhnlicher 7-Ring-Sauerstoff-Heterocyclus



Preakuammicin



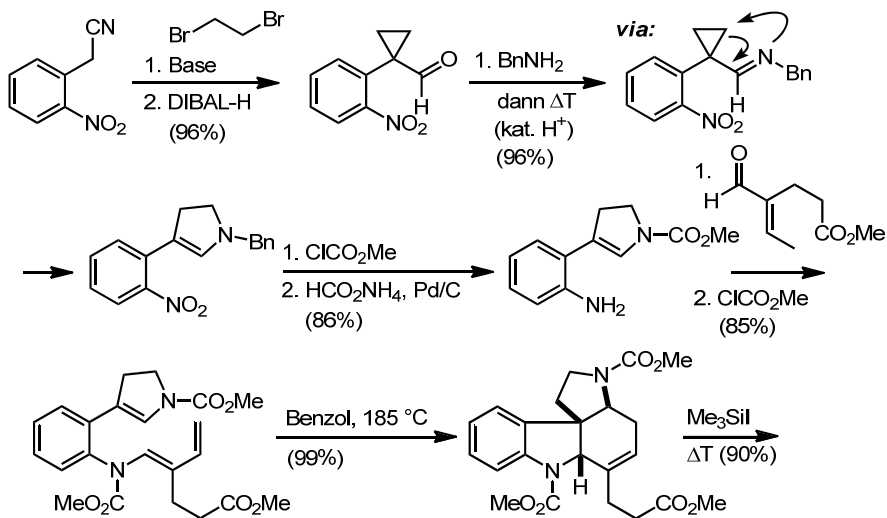
Strychnin

greift im Nervensystem am Rezeptor des inhibitorischen Neurotransmitters Glycin an im Samen der gewöhnlichen Brechnuss

## Strychnin-Synthese

### zahlreiche Synthesen sind bekannt

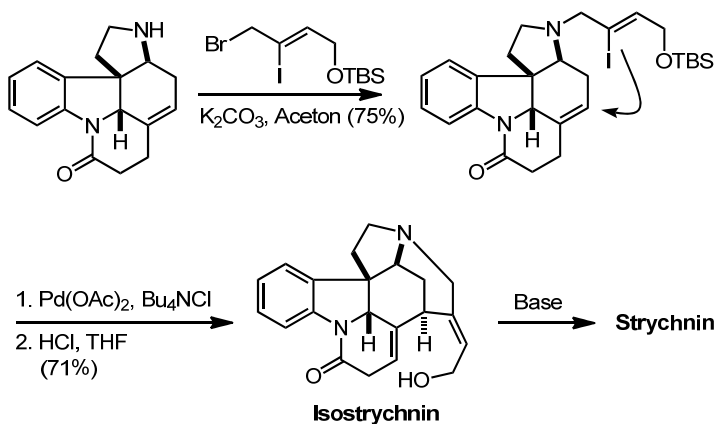
- am effektivsten: Synthese nach Rawal (10% Gesamtausbeute)
- Schlüsselschritte: Cyclopropan, Pyrrolin-Umlagerung, intramolekulare Diels-Alder-Reaktion



## Strychnin-Synthese – 2

### Schlüsselschritte

- Lactambildung, intramolekulare Heck-Kupplung, Isomerisierung der DB, dann oxa-Michael-Reaktion

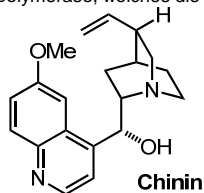


Rawal, V. H.; Michoud, C.; Monestel, R.: General strategy for the stereocontrolled synthesis of Strychnos alkaloids: a concise synthesis of ( $\pm$ )-dehydrotubifoline. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3030-3031  
Rawal, V. H.; Iwasa, S.: A Short, Stereocontrolled Synthesis of Strychnine. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2685-2686

## Chinin

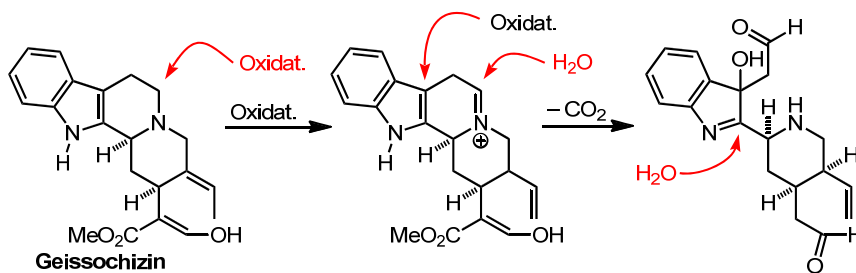
### Klasse der Cinchona-Alkaloide

- bis ca. 1940 praktisch das einzige Mittel gegen Malaria, toxisch gegenüber vielen Bakterien
- blockiert die Bildung des Enzyms Hämolymerase, welches die Erreger während ihrer Lebensphase in den roten Blutkörperchen benötigen
- rein isoliert 1820
- Synthese durch R. B. Woodward



### Biosynthese

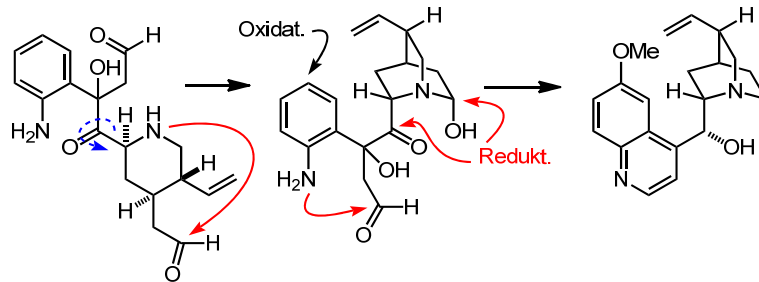
- zwar Chinolin-Ring, dennoch ein Indol-Alkaloid (via Strictosidin/Geissoschizin)
- Pyrrol-Ring wird oxidativ gespalten



## Chinin – 2

### Biosynthese continued

- Recyclisierung unter Einbeziehung der beiden Aldehyde



### Verwendung

- Bestandteil von Liganden für die asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless

Kaufman, T. S.; Rúveda, E. A.: The Quest for Quinine: Those Who Won the Battles and Those Who Won the War. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 876-907; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 854-885  
Seeman, J. I.: The Woodward-Doering/Rabe-Kindler Total Synthesis of Quinine: Setting the Record Straight. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1400-1435; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1378-1413

## Zusammenfassung / Alkaloid-Biosynthese

- Verwendung weniger, **bifunktionaler Grundbausteine**
- Entweder Pictet-Spengler Reaktion (via Iminium-Salz) gefolgt von
- **oxidativer Kupplung** (2 Komponenten, verschiedene Regioisomere an jedem Aromat möglich)
- oder reduktive Aminierung, gefolgt von einer oxidativen Kupplung
- Tryptophan (Indol) und Tyrosin (Phenol) als wichtige Edukte (Aminosäureteil + Aromat)
- Nutzung von **Umlagerungen** (Wagner-Meerwein)
- häufig Kombination mit Terpenbausteinen