



Palladium-katalysierte enantioselektive Synthese des Frosch-Alkaloids Epibatidin

Jan C. Namyslo, Maike Weigert und Dieter E. Kaufmann*

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Clausthal, Leibnizstr. 6, D-38678 Clausthal-Zellerfeld

Überblick

Das analgetisch hoch wirksame Spurenalkaloid Epibatidin (1) des ecuadorianischen Baumsteigerfrosches *epipedobates tricolor*^[1], das von J. W. Daly bereits in den Jahren 1974 und 1976 aus der Haut dieses Frosches im Mikrogramm-Maßstab erhalten worden war^[2], aber erst im Jahre 1993 nach Fortentwicklung der analytischen Methoden strukturell charakterisiert werden konnte^[1], läßt sich in einer Pd(0)-katalysierten reduktiven HECK-Reaktion^[3-5] (vgl. Schema 2) unter Verwendung verschiedener P,P-, P,N- bzw. As,N-Liganden 2 - 7 darstellen. Mit dem Aminosäurederivat Ms-ProDPAs (7) gelingt dieses in 92% chemischer Ausbeute^[6]. Eine optische Induktion mit Enantiomerenüberschüssen bis zu 81% wird bei verringerter chemischer Ausbeute mit chiralen P,P- Liganden wie Noyori's BINAP (2)^[7] erreicht (vgl. Tab. 1 und Schema 3).

Der als Pfeilgiftfrosch verwendete Baumsteigerfrosch *epipedobates tricolor* findet sich mit unterschiedlicher Morphologie in verschiedenen Höhenlagen im Südwesten Ecuadors^[8]. Sein Spurenalkaloid Epibatidin (1) zeigt eine enorme physiologische Aktivität. Es weist eine ausgeprägte analgetische Wirkung auf: Die schmerzstillenden Eigenschaften übertreffen die des Morphins um das 200fache, dabei weist Epibatidin aufgrund eines anderen Wirkmechanismus kein Suchtpotential auf. Es bindet nicht an den Opiat-Rezeptor, sondern an nicotinerge Acetylcholin-Rezeptoren^[9] (vgl. Abb. 2).

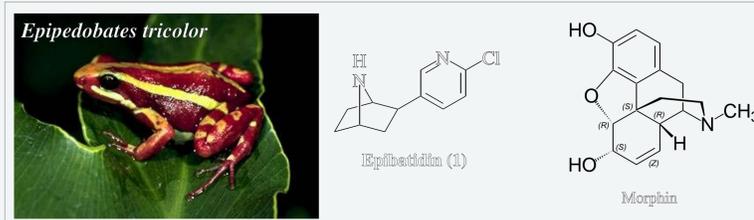
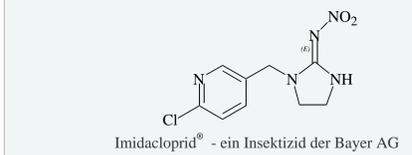
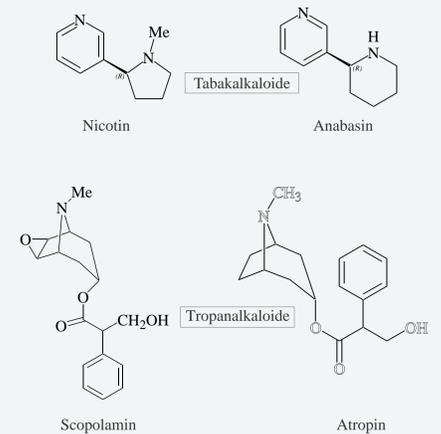


Abb. 1

Der pharmazeutischen Anwendung steht die darüber hinaus vorhandene hohe Toxizität dieses Naturstoffes entgegen. Seine einzigartige Struktur und das Bestreben, anwendbare Analoga zu entwickeln, führten seit dem Jahre 1993 zu zahlreichen Veröffentlichungen auf synthesechemischem Gebiet wie auch im Bereich physiologischer Forschung.

Im Oktober 2001 sind 438 Publikationen bekannt, davon haben 44 Artikel Review-Charakter.

Strukturell verwandte Alkaloide



Schema 1

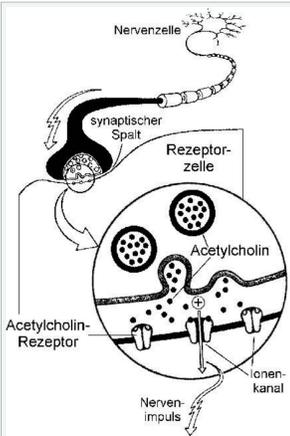
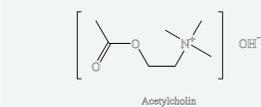


Abb. 2

Ebenso wie Acetylcholin binden auch Epibatidin und vergleichbare Strukturen (siehe Schema 1) an den nicotineren Acetylcholinrezeptor (nAChR).

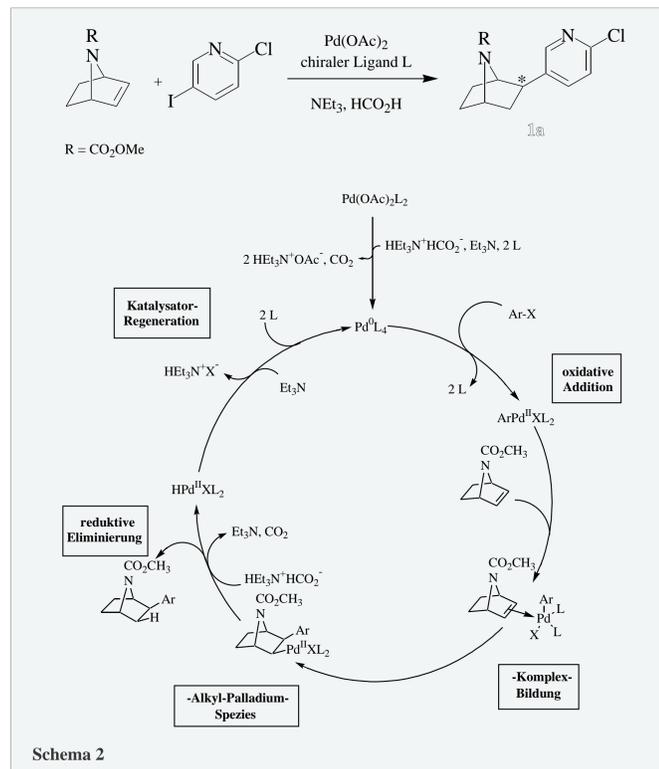


Die Bindungsstellen sind sog. -Untereinheiten, in der 4 hydrophobe Abschnitte um eine zentrale Pore angeordnet sind, die als Kationen-Kanal wirkt.

Wird an 2 -Untereinheiten der Agonist Epibatidin anstelle von Acetylcholin gebunden, so bleibt dieser Kanal geöffnet. Da gegenüber Epibatidin und vergleichbaren "Giften" die andernfalls eingreifende Acetylcholinesterase inaktiv ist, resultiert eine permanente Erregung der Nervenzelle, was nach kurzer Zeit zum Tode des vergifteten Individuums führt.

Die Synthese des Epibatidins (1) oder seines weniger toxischen N-Carboxymethylderivates gelingt in aprotischen Lösungsmitteln bei 65°C mit nullwertigen Palladiumspezies, die *in situ* gebildet und durch Liganden mit Stickstoff-, Phosphor- und/oder Arsen-Donorzentrum stabilisiert werden. Das Katalysatorsystem, eingesetzt werden üblicherweise 5 mol%, addiert dabei den eingesetzten (Hetero)-Arylsubstituenten und ein Hydridanion an die Doppelbindung des eingesetzten Alkens; man spricht von einer Hydro(hetero)arylierung. Aus [2.2.1]bicyclischen Alkenen bildet sich ausschließlich die entsprechende *exo*-(Het)-Arylverbindung (vgl. Schema 2)^[6-9].

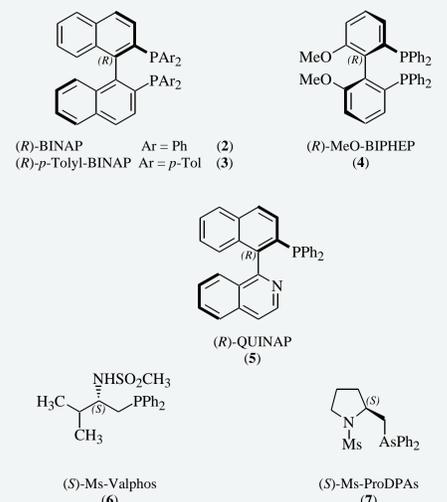
Setzt man geeignete optisch aktive Liganden ein (vgl. Schema 3), so lassen sich bisher Enantiomerenüberschüsse bis nahezu 81% e.e. erreichen (vgl. Tab. 1). Da die hohen optischen Ausbeuten jedoch noch nicht in den Fällen erzielt werden konnten, in denen auch gute chemische Ausbeuten resultierten, besteht weiterer Bedarf, effiziente Liganden maßzuschneidern. Dabei zeichnet sich die besondere Leistungsfähigkeit Arsen-haltiger Donormoleküle ab^[5]. Ein Hauptaugenmerk bei der weiteren Forschung liegt auf einer möglichen Vorhersage der Effizienz eines bestimmten chiralen Rückgrats der Liganden hinsichtlich der genannten und weiterer enantioselektiver Hydro(hetero)arylierungen. So ist beispielsweise zu ermitteln, ob atropisomere Biphenyl- bzw. Binaphthyl-Liganden, Aminosäure-derivate oder strukturell gänzlich andere Ligandentypen hohe Enantioselektivitäten ermöglichen.



Schema 2

P,P- und P,N-Liganden:

Atropisomere und Aminosäurederivate



Schema 3

Tab 1. Enantioselektive Hydro(hetero)arylierung zum N-Carboxymethyl-geschützten Epibatidin (1a)

Ligand	LM	Reaktionsdauer [d]	chemische Ausbeute [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
(R)-BINAP (2)	DMSO	5	49	71.8 - 73.2
	DMF	5	47	79.2 - 81.4
	THF	5	53	80.6 - 80.9
(R)-p-Tol-BINAP (3)	DMSO	5	42	56.5 - 57.8
(S)-MeO-BIPHEP (4)	DMSO	4	11	37.1 - 39.7
(R)-QUINAP (5)	DMSO	4	66	14.5 - 16.3
(S)-Ms-Valphos (6)	DMSO	4	46	43.4
(S)-Ms-ProDPAs (7)	DMSO	0.3	66	7.9 - 10.9

^[a] Chemische Ausbeuten beziehen sich auf die isolierte Produktausbeute.

^[b] Die Enantiomerenüberschüsse wurden mittels chiraler GC bestimmt.

Literaturangaben

- a) T. F. Spande, H. M. Garraffo, M. W. Edwards, H. J. C. Yeh, L. Pannell, J. W. Daly, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3475-3478.
b) J. W. Daly, *J. Nat. Proc.* **1998**, *61*, 162-172.
- J. W. Daly, *The Alkaloids* **1997**, *50*, 141-169.
- a) A. Arcadi, F. Marinelli, S. Cacchi, E. Bernocchi, G. Ortari, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *368*, 249-256.
b) R. C. Larock, P. L. Johnson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1368-1370.
c) S. Sakuraba, T. Okada, T. Morimoto, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 927-933.
- S. C. Clayton, A. C. Regan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7493-7496.
- a) J. C. Namyslo, D. E. Kaufmann, *Chemische Berichte/Recueil* **1997**, *130*, 1327-1331.
b) A. Otten, J. C. Namyslo, M. Stoermer, D. E. Kaufmann, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1997-2001.
c) J. C. Namyslo, D. E. Kaufmann, *Synlett* **1999**, 114-116.
d) J. C. Namyslo, D. E. Kaufmann, *Synlett* **1999**, 804-806.
- J. C. Namyslo, *Dissertation*, TU Clausthal, **1998**.
- a) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934.
b) H. Takaya, S. Akutagawa, R. Noyori, *Org. Synth.* **1988**, *67*, 20-32 und zitierte Literatur.
- a) J. W. Daly, H. M. Garraffo, T. F. Spande, M. W. Decker, J. P. Sullivan, M. Williams, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 131-135.
b) http://hylaweb.com/david/E_Tricolor_morph.html
- a) B. Badio, J. W. Daly, *Mol. Pharmacol.* **1994**, *45*, 563-569.
b) C. Qian, T. Li, T. Y. Shen, L. Libertine-Garahan, J. Eckman, T. Biftu, S. Ip, *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, *250*, R13-R14.