

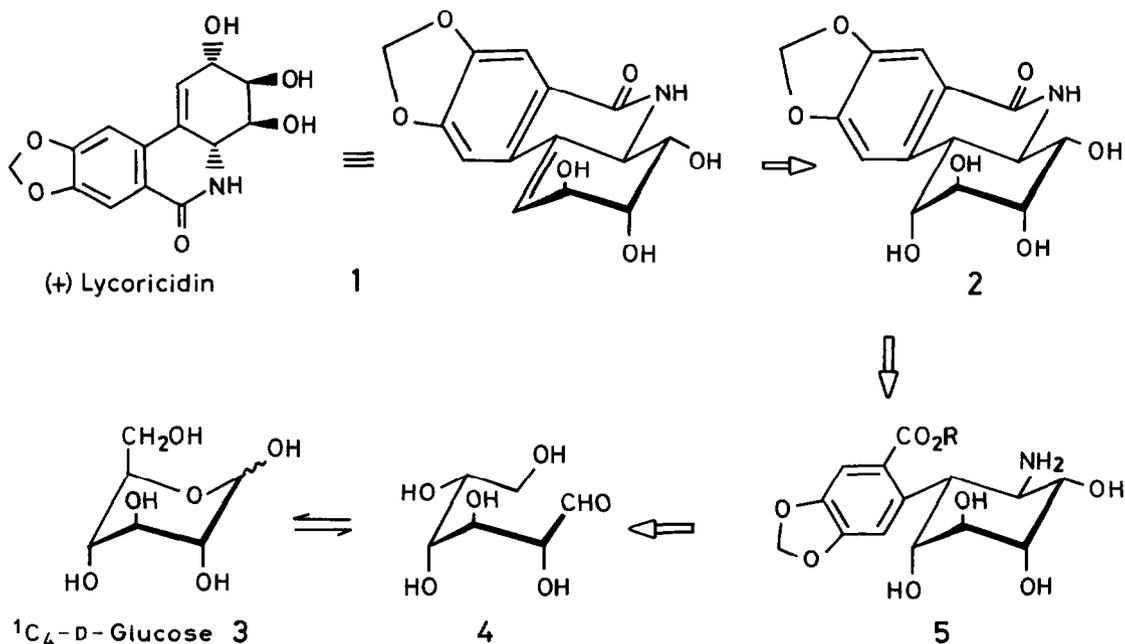
CHIRALE SYNTHESE VON (+)-LYCORICIDIN ¹⁾

Hans Paulsen* und Matthias Stubbe

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg
 D-2000 Hamburg 13, Bundesrepublik Deutschland

The synthesis of (+)-lycoricidine from D-glucose is described. Addition of the carbanion 11 to the nitroolefine 10 yields the adduct 12 + 13, from which crystalline lactone 16 with muco-configuration in the cyclitol-ring can be isolated after hydrolysis and cyclization. Rearrangement to the lactam 17 and elimination yields the (+)-lycoricidine.

Zwiebelextrakte von Amaryllidaceen weisen, wie lange bekannt ist, eine Tumor-hemmende Wirkung auf ²⁾. Diese biologische Wirkung geht nicht vom Lycorin, dem Hauptalkaloid der Amaryllidaceen aus ³⁾. Biologisch aktiv sind zwei in geringerer Menge in diesem Pflanzenarten vorkommende Substanzen, das Narciclasin und Lycoricidin ^{4,5)}. Das Lycoricidin besitzt die Struktur 1, wenn man davon ausgeht, daß es die gleiche absolute Konfiguration wie das Narciclasin hat, für das die absolute Konfiguration festgelegt wurde ⁶⁾. Vom Lycoricidin liegt bisher eine Synthese vor, die zum racemischen (±)-Lycoricidin



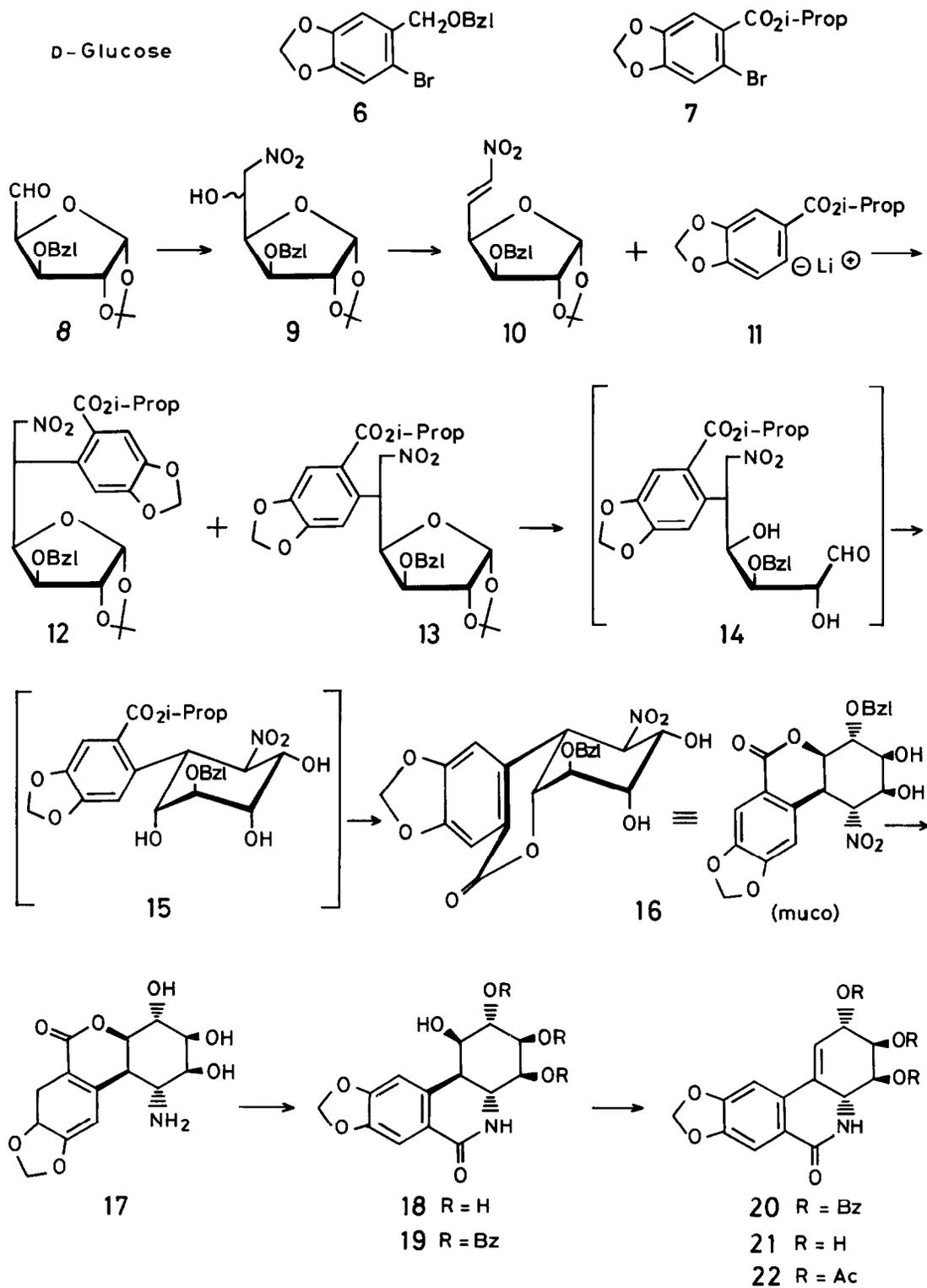
führt⁷⁾. Narciclasin war bisher nicht zu synthetisieren. Wir legen jetzt eine Synthese des natürlichen (+)-Lycoricidin vor, die D-Glucose als chirale Ausgangssubstanz benutzt.

Zur Entwicklung der Synthese ergeben sich die folgenden retrosynthetischen Betrachtungen. Das (+)-Lycoricidin 1 kann auch in der abgebildeten, sterischen Formel geschrieben werden. Hydroxyliert man die Doppelbindung in 1, so gelangt man zu 2. Eine trans-Eliminierung von 2 zu 1 dürfte sicherlich möglich sein. Öffnet man den Lactam-Ring in 2, so gelangt man zu 5. Diese Verbindung enthält einen verzweigten Amino-Inosit mit einer aromatischen Seitenkette, der in richtiger Konfiguration zu synthetisieren wäre. Schreibt man von der D-Glucose ihre ⁴C₁-Form 3 in offener Form 4, so ist erkennbar, daß drei chirale Zentren von 4 mit 5 übereinstimmen, von denen zwei in gewünschter Weise auch im (+)-Lycoricidin 1 vorhanden sind. Aufgabe der Synthese wäre es somit, in 4 den Ring in gewünschter Weise zum Amino-Cyclit zu schließen und am C-5 die aromatische Seitenkette einzuführen. Aus dem so erhaltenen 5 sollte 1 zugänglich sein. Eine ähnliche Strategie wird von Yoshimura⁸⁾ zur Synthese verzweigter Nitrocyclitole angewendet.

Ausgangsprodukt der Synthese ist der Aldehyd 8, der aus 1,2;5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose leicht in nahezu quantitativer Ausbeute zugänglich ist. In bekannter Weise wird Nitromethan addiert zu 9 und eliminiert zum Nitroolefin 10⁹⁾. In 10 sollte an die Doppelbindung am C-5 eine Addition von Carbanionen erfolgen, um hier die aromatische Seitenkette einzuführen.

Von den aus Piperonal dargestellten Derivaten konnten am günstigsten die Bromide 6 und 7 durch Umsetzung mit Butyllithium in die entsprechenden Carbanionen überführt werden. Da das Carbanion von 6 sich als stabiler erwies, wurden hiermit zunächst alle Additions-Reaktionen und die anschließende Cyclisierung erprobt. Hieraus ergab sich, daß der geplante Syntheseweg prinzipiell möglich war. Die eigentliche Synthese wurde dann mit dem empfindlichen Carbanion 11, das aus 7 erhältlich ist, durchgeführt.

Die Umsetzung von 10 mit 11 bei -110° C liefert in 77 % Ausbeute ein Gemisch aus ido-Komponente 12 und gluco-Produkt 13, das nicht getrennt werden kann und in dem 12 nur wenig überwiegt. Von Interesse ist das gluco-Produkt 13, da hieraus bei anschließender Cyclisierung ein Inosit der muco-Konfiguration zu erwarten ist. Das Gemisch 12 + 13 wird zur Abspaltung der Isopropyliden-Gruppen mit 50 %iger Essigsäure behandelt. Die anschließende Cyclisierung erfolgt mit Natriumhydrogencarbonat in Methanol. Das aus 13 gebildete Zwischenprodukt 14 liefert hierbei zunächst 15. Dieses Cyclisierungsprodukt ist jedoch nicht zu isolieren, da unter den Reaktionsbedingungen ebenfalls der Isopropylester gespalten wird und sich das Lacton 16 bildet, das direkt aus dem Reaktionsgemisch auskristallisiert. Die Ausbeute an 16, bezogen auf das Gemisch 12 + 13, beträgt 34 %. Der Inosit-Teil von 16 besitzt die muco-Konfiguration. Dies geht aus der Analyse des ¹H-NMR-Spektrums hervor. Es



wurden die folgenden Daten gefunden: $\delta = 4.86$ (t, 1-H), 4.44 (ddd, 2-H), 4.32 (ddd, 3-H), 4.10 (t, 4-H), 3.99 (t, 4a-H), 3.69 (dd, 10b-H); $J_{1,2} = 10.2$, $J_{2,3} = 3.3$, $J_{3,4} = 2.8$, $J_{4,4a} = 2.7$, $J_{4a,10b} = 5.2$, $J_{1,10b} = 11.5$ Hz. Die Kopplungen sprechen für die muco-Konfiguration.

Durch katalytische Hydrierung von 16 wird die Nitrogruppe reduziert und gleichzeitig der Benzylether gespalten. Man gelangt zum Amin 17. Eine Umlagerung des Lactons 17 in das Lactam 18 gelingt durch Erhitzen mit Kaliumcarbonat in absol. Methanol. 18 ist in 72 % Ausbeute, bezogen auf 16, zu isolieren.

Eine partielle Benzoylierung von 18 ist mit 3.0 Mol Benzoylchlorid in Pyridin und Dimethylaminopyridin bei 0° C möglich. Man erhält das Tribenzoat 19, in dem die zur Verzweigungsstelle benachbarte Hydroxylgruppe unsubstituiert ist. Durch Behandlung von 19 mit Thionylchlorid in Toluol/Pyridin ist unter Eliminierung die Doppelbindung in gewünschter Weise einzuführen. Man erhält 20 in 70 %. Die Lage der Doppelbindung folgt aus dem ¹³C-NMR-Spektrum: $\delta = 51.16$ (C-4a), 68.98, 69.39, 72.25 (C-2, C-3, C-4), 117.52 (C-1), 134.54 (C-10b). Diese Werte sprechen für eine korrekte Lage der Doppelbindung.

Durch Entblockierung von 20 mit Ammoniak/Methanol erhält man das freie (+)-Lycoricidin 1. Es zeigt die optische Drehung von $[\alpha]_D^{20} + 180^\circ$, $c = 0.45$ in Pyridin. Durch Acetylierung von 1 erhält man das Triacetat 21. Dieses konnte mit dem Naturprodukt verglichen werden: Schmp. 236 - 237° C, $[\alpha]_D^{20} + 214^\circ$, $c = 0.45$ in CHCl₃; Naturprodukt¹⁰⁾: Schmp. 238 - 239° C, $[\alpha]_D^{20} + 201^\circ$, $c = 0.45$ in CHCl₃. Auch die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren des synthetischen Produktes 21 stimmen mit denen des Naturproduktes überein.

Die aus der Cyclisierung von 12 gebildeten Produkte konnten nicht direkt aus der Mutterlauge von 16 gewonnen werden. Wird das Produktgemisch jedoch hydriert zu Amino-Verbindungen, die unmittelbar mit Kaliumcarbonat in Methanol zum Lactam umgewandelt wurden, so erhielt man zwei Produkte, die im Inosit-Teil scyllo- und myo-Konfiguration besitzen. Damit stehen zwei weitere interessante Isomeren dieser Substanzklasse zur Verfügung.

Literatur

- 1) VII. Mitteilung über 'Cyclit-Reaktionen'. VI. Mittel.: H. Paulsen und F.R. Heiker, *Carbohydr. Res.* 102, 83 (1982).
- 2) R. Hegener, *Chemotaxonomie der Pflanzen*, 1. Aufl., Bd. 2, S. 57 Birkhäuser, Basel und Stuttgart 1963.
- 3) R. Fitzgerald, J.L. Hartwell und J. Leiter, *J. Nat. Cancer Inst.* 20, 763 (1958).
- 4) T. Okamoto, Y. Torii und Y. Isogai, *Chem. Pharm. Bull.* 16, 1860 (1968).
- 5) A. Mondon und K. Krohn, *Chem. Ber.* 108, 445 (1975).
- 6) G. Fuganti und M. Mazza, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1972, 239.
- 7) S. Ohta und S. Kimoto, *Chem. Pharm. Bull.* 24, 2977 (1976).
- 8) M. Funabashi und J. Yoshimura, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1979, 1425.
- 9) T. Jida, M. Funabashi und J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 46, 3203 (1973).
- 10) Prof. Dr. A. Mondon, Kiel, danken wir für die Überlassung von Vergleichssubstanz.

(Received in Germany 17 May 1982)