

DISS. ETH Nr. 13329

Neuer Zugang zu den *Iboga*-Alkaloiden

ABHANDLUNG
zur Erlangung des Titels

DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von

CHRISTINE FRAUENFELDER

Dipl. Chem. ETH
geboren am 24. Februar 1970
von Henggart ZH

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. H.-J. Borschberg, Referent
Prof. Dr. D. Seebach, Korreferent

Zürich 1999

I ZUSAMMENFASSUNG

Die Familie der *Iboga*-Alkaloide umfasst über 60 strukturell eng verwandte Verbindungen. Interessanterweise kommen in der Natur Vertreter von beiden antipoden Serien vor. Einige einfache Strukturen wie Ibogain (**1**) und Ibogamin (**2**) sind schon synthetisiert worden. Ein effizienter Zugang zu den zahlreichen oxidierten Derivaten fehlt aber noch. In der vorliegenden Arbeit wird ein flexibler Zugang zu diesen biologisch höchst interessanten Alkaloiden aufgezeigt.

Retrosynthetisch lassen sich die *Iboga*-Alkaloide in Anlehnung an die Biosynthese in einen Isochinuclidin- und einen Indol-Baustein aufteilen. Der Isochinuclidin-Baustein wurde durch eine intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition aufgebaut. Dabei lässt sich die Konfiguration von drei Stereozentren festlegen und gleichzeitig ein Sauerstoffsubstituent am C(19) einführen.

Der dazu benötigte α -Methylenester **172** konnte durch eine *Claisen*-Umlagerung in vier Stufen oder durch eine *Wittig-Horner*-Synthese in 2 Stufen synthetisiert werden. Nach einer *Michael*-Addition von Cyanessigsäuremethylester an α -Methylenester **172** wurde das Nitril selektiv reduziert. Das resultierende Amin cyclisierte in situ zum Lactam **178**, welches in fünf Stufen in das Piperidinderivat **151** transformiert werden konnte.

Die Oxidation zum Nitron **149** erwies sich als schwieriger als erwartet. Eine Wolfram-katalysierte Wasserstoffperoxid-Oxidation war schlussendlich erfolgreich. Die nachfolgende 1,3-dipolare Cycloaddition zum Isochinuclidin **147**, gefolgt von einer reduktiven Spaltung mit Zink in Eisessig ergab den Isochinuclidin-Baustein **209** in guter Ausbeute.

Für den Aufbau des Indolteiles wurden verschiedene Varianten geprüft. Die Synthesen von *N*-Boc-2-(3-Brompropyl)-anilin (**156**), 2-(3'-Brompropyl)-nitrobenzol (**157**), *N*-Boc-1-(2-Aminophenyl)-prop-2-en-1-on (**159**) und *N*-(*p*-MBS)-3-indolylacetaldehyd (**227**) bereiteten keine Schwierigkeiten, ebensowenig die Kondensation dieser Bausteine mit dem Isochinuclidin **209**.

Der Ringschluss durch *ortho*-Metallierung von **229** scheiterte aber ebenso wie die *McMurry*-Kupplung des Lactams **242** zum Epiheyneanin (**68**).

Durch die Überführung von **248** in das Bromid **250** *via Hunsdiecker*-Reaktion mit anschließender *Friedel-Crafts*-Alkylierung, könnte der Ringschluss zum Epiheyneanin (**68**) doch noch gelingen.

Weitere Synthesestrategien zum Piperidinderivat **151** unter anderem *via* Derivatisierung von Malonester **258**, Oxim **301** oder des Hetero-*Diels-Alder*-Produktes **333** mussten mangels Erfolgs abgebrochen werden.

SUMMARY

The family of the *Iboga*-alkaloids comprises over sixty, structurally closely related members. Interestingly, representatives of both antipodal series are naturally occurring. Some of the simple structures like ibogaine (**1**) and ibogamine (**2**) have been synthesized before. So far, an efficient approach to the numerous oxidized members of this alkaloid family does not exist. The present thesis discloses a novel flexible approach to these biologically extremely interesting alkaloids.

Following their biosynthesis, the *Iboga*-alkaloids were retrosynthetically divided in an isoquinuclidine- and an indole-building block. The isoquinuclidine part was built up by an intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition. In this reaction, the stereochemical relations between three centers are defined and at the same time an oxygen substituent is positioned at center C(19).

The α -methylene ester **172** required for that purpose was synthesized via *Claisen*-rearrangement in four steps or via *Wittig-Horner*-synthesis in two steps. A *Michael*-addition of methyl cyanoacetate to α -methylene ester **172** was followed by the selective reduction of the nitrile and subsequent cyclisation to lactam **178**. Transformation of **178** into piperidine derivative **151** was accomplished in five steps.

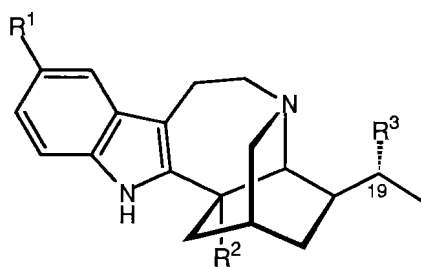
The oxidation of **151** to the nitron **149** proved to be more complicated than expected. A tungsten-catalyzed hydrogen peroxide oxidation was finally successful. The immediately following 1,3-dipolar cycloaddition to isoquinuclidine **147** and subsequent reductive cleavage with zinc in glacial acetic acid produced the isoquinuclidine building block **209** in good yield.

For the assembly of the indole part several possibilities have been considered. The synthesis of *N*-boc-2-(3-bromopropyl)-aniline (**156**), 2-(3'-bromopropyl)-nitrobenzene (**156**), *N*-Boc-1-(2-aminophenyl)-prop-2-en-1-one (**156**) and *N*-(*p*-MBS)-3-indolylacetaldehyd (**156**) caused no difficulties, neither did their condensation with isoquinuclidine **209**.

Ring-closure by *ortho*-metallation of **229** failed as well as a *McMurry*-coupling of lactam **242** to epiheyneanine (**68**).

Transformation of **248** to **250** by *Hunsdiecker*-reaction, followed by *Friedel-Crafts*-alkylation could still lead to a successful ring closure, resulting in epiheyneanine (**68**).

Several synthetic strategies leading to piperidine derivative **151** among others via derivatisation of malonic ester **258**, oxime **301** or Hetero-*Diels -Alder* product **333** had to be abandoned for lack of success.



- 1** R¹ = OMe, R² = R³ = H
2 R¹ = R² = R³ = H
68 R¹ = H, R² = COOMe, R³ = OH

