

Aristotelia-Alkaloide: Synthetische und Biomimetische Studien

Hans-Jürg Borschberg*

Abstract. A review on the the results of our efforts to provide synthetic access to some of the rare *Aristotelia* alkaloids is presented. We demonstrate that our original biomimetic approach can be applied successfully to some of the more elaborate representatives of this natural-product family as well. In the course of our investigations, several alkaloid structures that had been proposed a few years ago by other research groups were revised. In all these cases, the newly proposed structures have been established by unambiguous syntheses. At the same time, this account provides information concerning our latest, as yet unpublished results.

1. Einleitung

Die Familie der *Aristotelia*-Alkaloide umfasst gegenwärtig ca. 40 Vertreter, die alle in den 70er- und 80er-Jahren aus *Aristotelia*-Pflanzen isoliert und deren Struktur aufgeklärt worden sind (für eine Übersicht s. [1]). Mit Ausnahme der drei nachstehend präsentierten Metaboliten (+)-Aristotelin ((+)-**1**) [2], (–)-Peduncularin ((–)-**2**) [3] und (–)-Ariston ((–)-**3**) [4], die in grösseren Mengen vorkommen, ist die Konzentration dieser Naturstoffe in natürlichen Quellen sehr gering und liegt im ppm-Bereich, bezogen auf das Trockengewicht der Pflanzen. Darin dürfte der Hauptgrund dafür liegen, dass die *Aristotelia*-Alkaloide bisher nur ansatzweise auf ihre pharmakologische Wirkung hin untersucht worden sind [1].

Das auffällige gemeinsame Strukturmerkmal aller Vertreter dieser Alkaloid-Klasse (mit Ausnahme von **2** und zwei weiteren Metaboliten, auf die weiter unten eingegangen wird) ist das Vorliegen einer intakten, nicht umgelagerten Monoterpen-Untereinheit; das heisst, dass sie sich nicht

von seco-Loganin ableiten, wie dies für die überwiegende Mehrzahl der Monoterpen-Indolalkaloide der Fall ist.

Von Bick *et al.* [5] stammt der in *Schema 1* dargestellte plausible Biogenese-Vorschlag, welcher später in Zusammenarbeit mit Hesse und Mitarbeitern leicht modifiziert worden ist [6]:

Das durch Cyclisierung von Linalyl-, bzw. Neryl-pyrophosphat (**5**) entstehende (*S*)- α -Terpinyl-Kation (**I**) wird von Tryptamin (**4**) nucleophil abgefangen und liefert (*S*)- α -Terpinyltryptamin ((–)-**6**) [7]. Damit weitere Ringschlüsse erfolgen können, muss diese Verbindung zunächst zum entsprechenden Imin (–)-**7** [7] dehydriert werden.

Eine anschliessende, durch Protonierung der Schiffschen Base eingeleitete Cyclisierung führt zur zentralen Zwischenstufe **II**, die sich *via* Proton-Abspaltung zu den Alkaloiden (+)-Makomakin ((+)-**8**) [11] bzw. (–)-Hobartin ((–)-**9**) [12] stabilisieren kann. Andererseits kann das elektrophile Zentrum C(17) dieser Zwischenstufe von der Indol-Einheit angegriffen werden. Höchstwahrscheinlich geht dieser Angriff von der nuc-



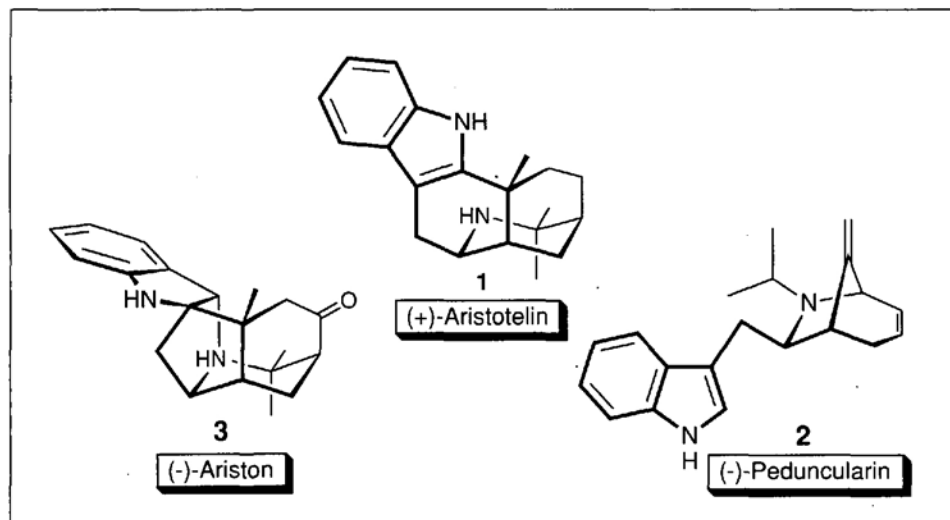
Hans-Jürg Borschberg: Geboren 1947 in Zürich studierte von 1966–1970 an der Abteilung für Chemie an der ETH-Zürich. Die anschliessende Promotionsarbeit unter der Leitung von Prof. D. Arigoni (ETH-Zürich) hatte die Aufklärung der Biogenese des Diterpenglycosids Sordarin zum Thema. Die Jahre 1975–77 verbrachte er bei Prof. P. Deslongchamps (Université de Sherbrooke, P.Q., Canada), wo er an der Totalsynthese von Ryanodin mitarbeitete und sich mit der Umsetzung von Carbonyl-oxiden mit Ketonen befasste. Seit seiner Rückkehr an die ETH-Zürich beschäftigt er sich vor allem mit der Naturstoffsynthese, sowie mit mechanistischen Untersuchungen über den Verlauf der reduktiven Öffnung von α -Cyclopropyl-ketonen. Er habilitierte 1988 und ist seit April 1989 Privatdozent an der Abteilung IV der ETH-Zürich (Lehrgebiet: Synthetische organische Chemie).

leophilsten Stelle des Indols, dem C(3), aus, wodurch die spiro-Indolenin-Verbindung (+)-Aristoserratenin ((+)-**10**) [13][14] entsteht, welche über eine säurekatalysierte 1,2-Umlagerung schliesslich das Leitalkaloid (+)-Aristotelin ((+)-**1**) liefert.

2. Biomimetische Synthesen von (–)-Hobartin und (+)-Aristotelin

Fasziniert von der Ästhetik der Struktur **1** und von der Effizienz und Eleganz, mit der die Natur dieses pentacyclische Gerüst aufbaut, haben wir vor einiger Zeit den Versuch unternommen, die in *Schema 1* skizzierten Umwandlungen *in vitro* nachzuvollziehen [16]. Vom Standpunkt des Synthetikers aus erschien es allerdings zweckmässiger, die zentrale Verbindung (–)-**7** nicht *via* Dehydrierung von (–)-**6**, sondern durch Kondensation von (*S*)- α -Terpinylamin ((–)-**11**) und (Indol-3-yl)acetaldehyd (**12**) herzustellen (*Schema 2*).

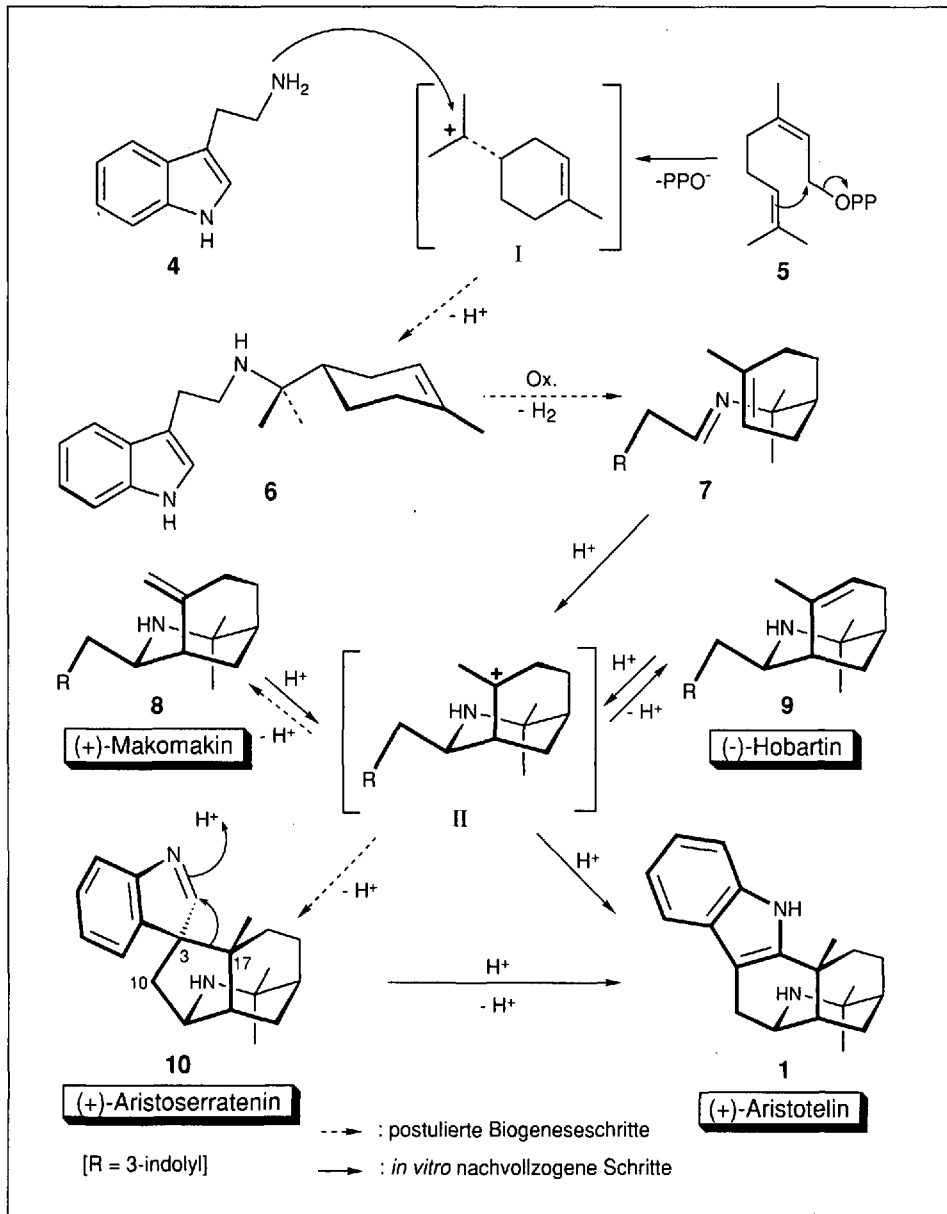
Der benötigte Baustein (–)-**11** wurde auf dem in *Schema 3* gezeigten Weg in optisch reiner Form zugänglich gemacht [8]: die (C=C)-Bindung von käuflichem (*S*)- α -



*Korrespondenz: PD Dr. H.-J. Borschberg**
Laboratorium für Organische Chemie der
Eidgenössischen Technischen Hochschule
ETH Zentrum
Universitätsstrasse 16, CH-8092 Zürich

** Preis des Schweiz. Chemiker-Verbandes

Schema 1.



Terpeneol ((-)-13) wurde mittels Bromierung geschützt und der entstandene Dibromo-alkohol 14 in das entsprechende Dibromo-azid 15 übergeführt. Eine anschliessende Behandlung mit LiAlH₄ führte in einer Operation sowohl zur Reduktion der N₃-Gruppe, als auch zu reduktiver Dehalogenierung und lieferte (-)-11 in reiner Form und in guter Ausbeute.

Während die Kondensation der beiden Bausteine (-)-11 und 12 zum Imin (-)-7 problemlos verlief (s. Schema 4), bereitete dessen anschliessende, biomimetische Cyclisierung zu (-)-Hobartin (9) anfänglich grosse Schwierigkeiten. Als Methode der Wahl erwies sich schliesslich das von Speckamp und Hiemstra [21] für die Cyclisierung von N-Acyliminen entwickelte Verfahren: 16 h Stehenlassen in absolut H₂O-freier HCOOH. Unter diesen Bedingungen cyclisiert die sehr labile Zwischenstufe (-)-7 in 60–70% Ausbeute zu optisch reinem (-)-Hobartin (9). Bemerkenswert ist die hohe Selektivität dieses Reaktionsschrittes: dass ausschliesslich das thermodynamisch stabilere Produkt mit *exo*-konfigurierter Seitenkette gebildet wird, war aufgrund der Resultate umfangreicher Modellstudien zwar zu erwarten (offenbar wird bevorzugt ein Sessel-Übergangszustand eines (*E*)-Aldiminium-Ions durchlaufen, s. [8] und dort zitierte Lit.), nicht aber die ausschliessliche Bildung des Produkts mit endocyclisch angeordneter (C=C)-Bindung [22].

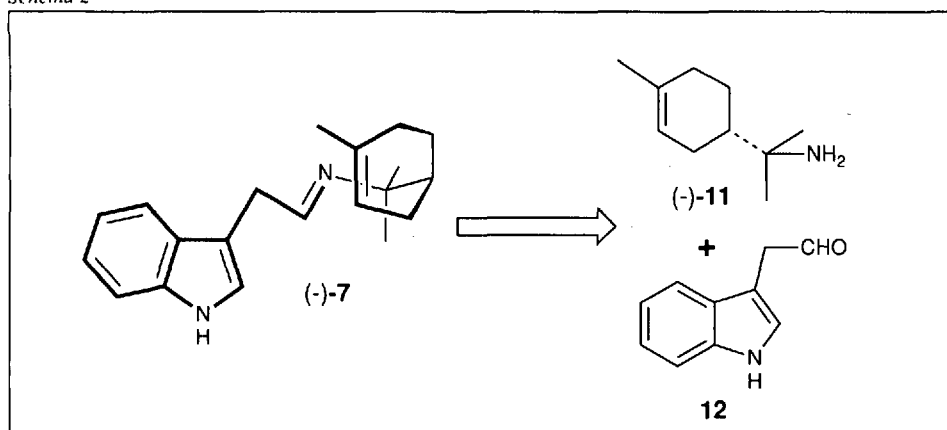
Zur Erhärtung der durch diese Synthese festgelegten absoluten Konfiguration von (-)-Hobartin (9) wurde ein Teil des gewonnenen Materials nach einer Vorschrift von Lévy und Mitarbeitern [17] durch mehrstündiges Kochen in 20% HCl in (+)-Aristotelin (1) übergeführt. Dabei isolierten wir neben 70% des erwarteten Cyclisierungproduktes (+)-1 auch 11% eines wesentlich unpolaren Nebenproduktes, dessen Entstehung sowohl Lévy und Mitarbeitern [17], als auch Stevens und Kenney [18] entgangen war.

Eine eingehende Analyse der NMR-Spektren dieser 'Neohobartin' genannten Verbindung führte zum bislang unwidersprochenen Strukturvorschlag 16 (Schema 4) [23].

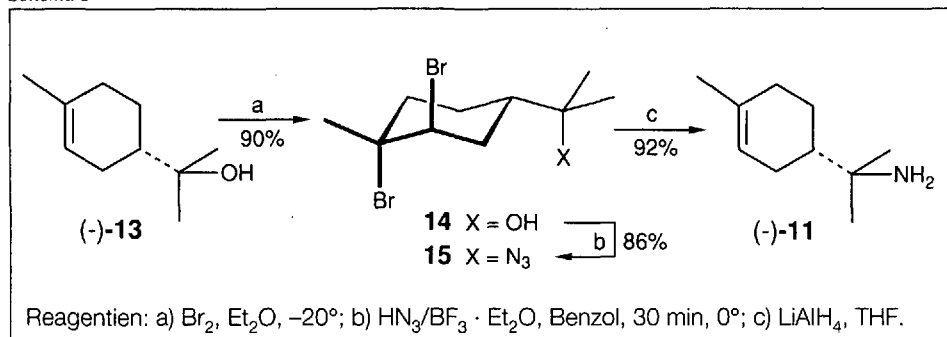
Neben den bisher erwähnten Metaboliten, die alle auf dem gleichen Oxydationsniveau stehen, ist eine ganze Reihe von höher oxydierten Aristotelia-Alkaloiden isoliert worden (für eine kompakte Darstellung s. Fig. 1). Im Falle des Aristotelin-Gerüsts sind C(3), C(10) und C(11) aufgrund ihrer inhärenten Reaktivität grundsätzlich auf dem Indolalkaloid-Niveau oxydativ angreifbar (diese Tatsache ist von anderen Arbeitsgruppen teilweise für partialsynthetische Zwecke ausgenützt worden). Dagegen sind C(15), C(19) und C(20) nicht aktiviert, was zur Folge hat, dass entsprechende Funktionalitäten schon in eine Synthese-Vorstufe eingebettet werden müssen.

Folgende Gründe haben uns bewogen, diesbezügliche Arbeiten in Angriff zu nehmen:

Schema 2



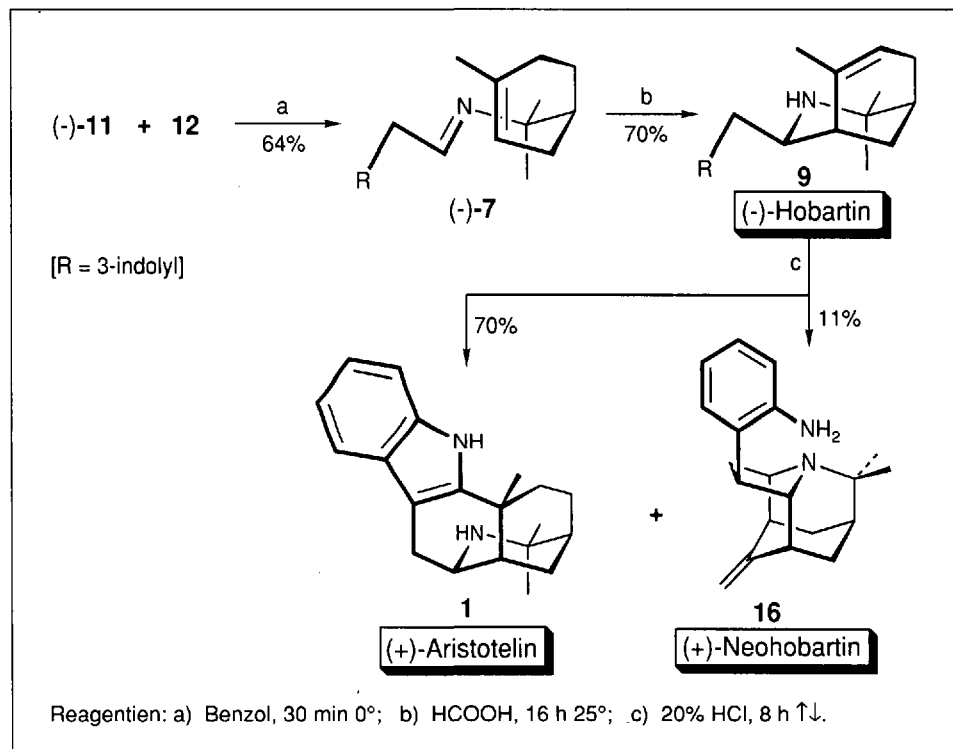
Schema 3



- Der Wert einer allgemeinen Synthesemethode lässt sich erst schlüssig beurteilen, wenn sie nicht nur am denkbar einfachsten, sondern auch an komplexeren Systemen überprüft worden ist.
- Die geringe Konzentration der meisten *Aristolelia*-Alkaloide in natürlichen Quellen verhinderte bislang in vielen Fällen eine vollständige Charakterisierung und Konfigurationsbestimmung, sowie ein Screening ihrer pharmakologischen Eigenschaften. Es liegt offensichtlich am Naturstoff-Synthetiker diese Lücken zu schliessen.
- Beim Studium der relevanten Literatur sind uns – zurückhaltend ausgedrückt – einige Ungereimtheiten aufgefallen. Die nachstehenden Abschnitte werden belegen, wie angebracht diese Skepsis war.

Im Folgenden werden der Reihe nach die Ergebnisse zusammengefasst, die wir auf dem Weg zu *Aristolelia*-Alkaloiden erzielt haben, die an C(15), C(19) und C(20) oxidiert sind.

Schema 4



3. Synthese von Alkaloiden, die an C(15) funktionalisiert sind

Ein erstes Projekt in Bezug auf die Herstellung von funktionalisierten *Aristolelia*-Alkaloiden wurde von Burkard [24] in Angriff genommen und hatte primär die Synthese von Aristoserratin (18) [25] (Schema 5) zum Ziel. Eine retrosynthetische Analyse gemäss unserer allgemeinen Synthesestrategie führt über die entsprechende Hydroxy-Verbindung 17 zurück zu 15-Hydroxyhobartin (19) und *via* das Imin 20 schliesslich zum schon bekannten Baustein 12, sowie zum Amino-alkohol 21.

Der benötigte Monoterpen-Baustein wurde im Rahmen von zwei Diplomarbeiten [26] auf dem in Schema 6 skizzierten Weg zugänglich gemacht [27]. Eine gekreuzte, TiCl₄-katalysierte Aldol-Kondensation von Aceton mit dem Silyl-enol-ether von 3-Methylcyclohexenon nach Mukaiyama und Mitarbeitern [28] lieferte das Monoterpen (±)-22 in 80% Ausbeute. Die anschliessende

Schema 5

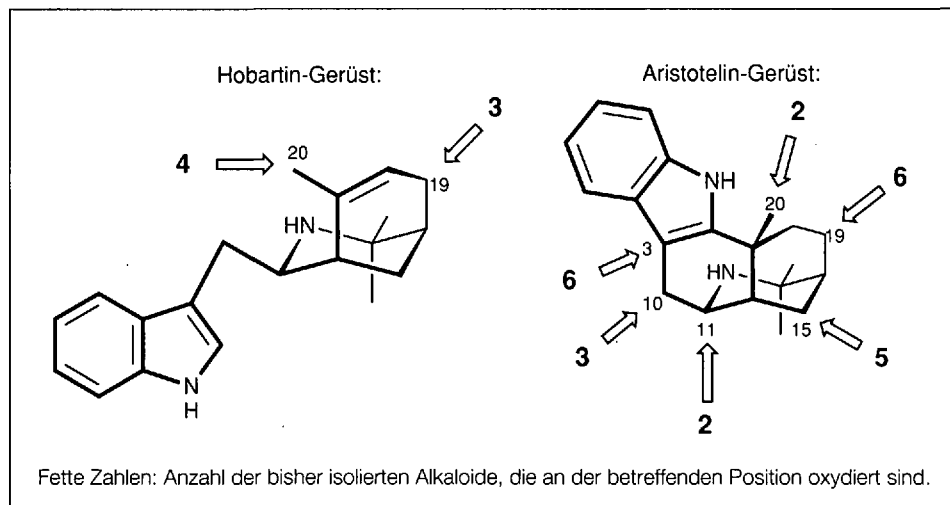
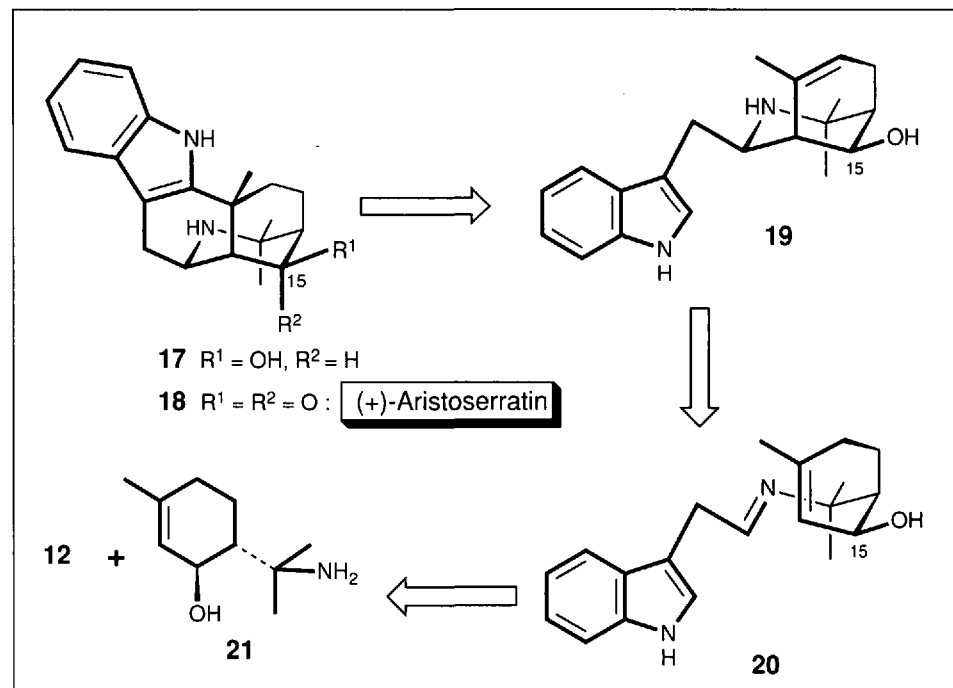


Fig. 1. Auf höherem Oxydationsniveau stehende *Aristolelia*-Alkaloide

Reduktion zum *trans*-Diol (±)-23 gestaltete sich als recht problematisch, und als beste Methode entpuppte sich eine Behandlung mit LiAlH₄, die im wesentlichen ein (1:1)-Gemisch des erwünschten Produkts und des entsprechenden *cis*-Diols lieferte.

Im Laufe dieser Arbeiten zeigte sich, dass sämtliche der spärlichen Angaben, die in der Literatur über die relative Konfiguration dieser Verbindungen und ihrer Derivate zu finden waren, unzutreffend sind. Es gelang zwar jeweils beide optischen Antipoden von den beiden diastereoisomeren Diolen darzustellen [31], aber da das zur Anwendung gelangende Verfahren recht aufwendig ist, wurden alle in diesem Abschnitt diskutierten Umsetzungen mit racemischen Materialien durchgeführt.

Die *sec*-OH-Gruppe der Verbindung 23 wurde selektiv blockiert und der entstande-

ne Benzyl-ether **24** wurde mit dem Indolgeschützten Aldehyd **28** in H₂O-freier HCOOH umgesetzt. Aus dem resultierenden komplexen Reaktionsgemisch konnten neben 12% der erwünschten Ziel-Verbindung **29** noch 10% des entsprechenden For-

miats **30**, sowie 8% des Amins **31** (Diastereoisomergemisch am C(11)) isoliert werden [24]. Da die (unerwünschte) Bildung dieses Verbindungstyps über die Zwischenstufen **III** und **IV** erfolgen dürfte, hofften wir durch den Einsatz des weniger

nucleophilen 2,6-Difluorbenzyl-Derivats **25** die Entstehung von **31** zu unterdrücken. Tatsächlich stieg dank dieser Modifizierung die Ausbeute der Kondensation/Cyclisations-Sequenz auf 34% an **32** [29].

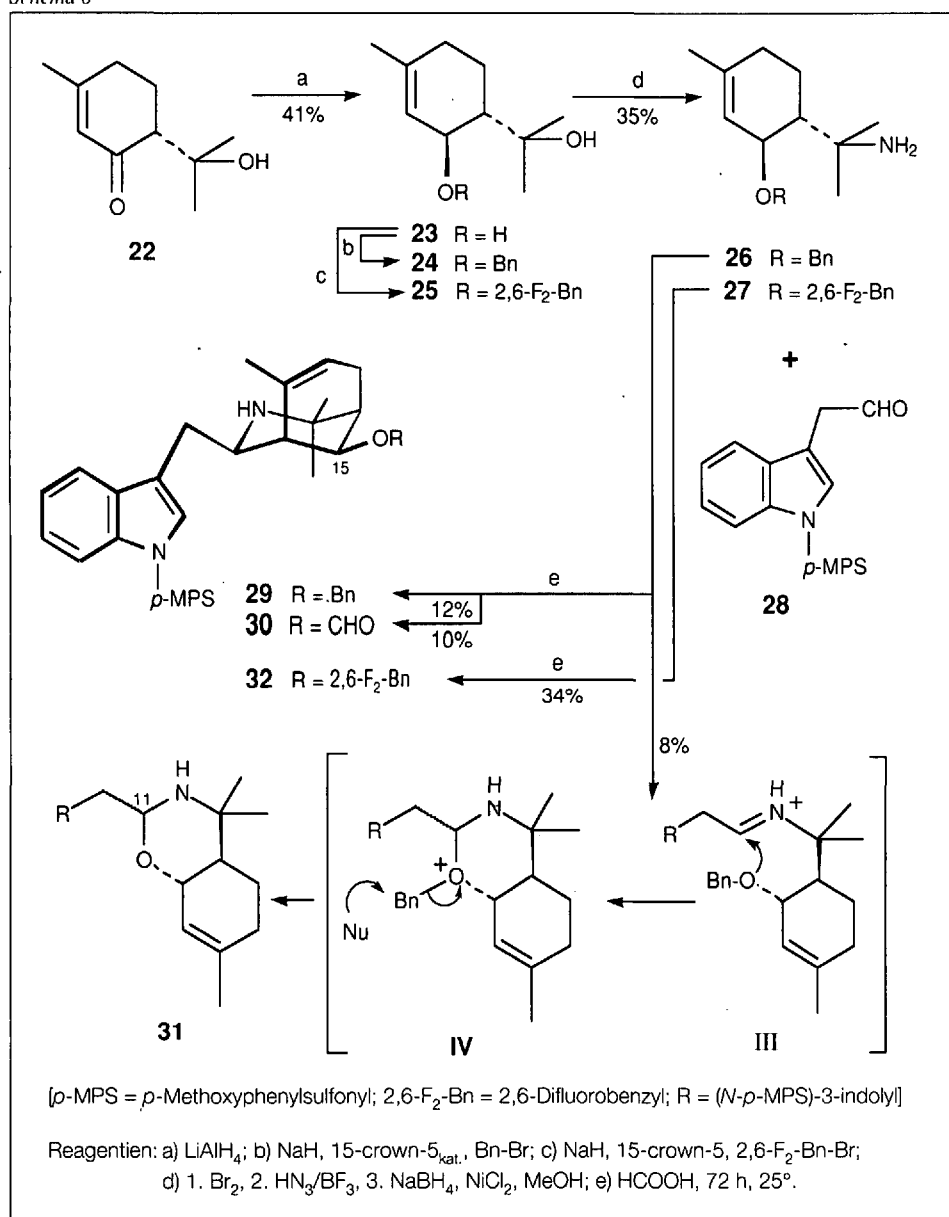
Ausgehend von **32** wurde das bisher in natürlichen Quellen noch nicht nachgewiesene *anti*-Hobartin-15-ol (**34**) (Schema 7) durch Birch-Reduktion mit Ca in flüssigem NH₃ hergestellt. Nachdem sich **34** als zu wenig robust für die anschließende Überführung in das pentacyclische Aristotelin-Gerüst erwiesen hatte, wurde **32** mittels Behandlung mit 6% Na/Hg in MeOH in die einfach geschützte Verbindung **33** übergeführt, welche anschliessend durch 50 h Kochen in konz. HCl in 38% Ausbeute zu *anti*-Aristotelin-15-ol (**17**) cyclisiert wurde. Die Synthese von racemischem Aristoserratin (**18**) wurde durch eine Oxydation mittels DMSO/Ac₂O abgeschlossen [30].

Der Hauptgrund, weshalb wir die 15-Hydroxy-Serie in Angriff genommen hatten, war jedoch folgender: es gibt innerhalb der *Aristotelia*-Alkaloide zwei Vertreter, die auf den ersten Blick nicht so recht in das geradlinige Biogenese-Schema von Bick und Hesse passen, nämlich Aristomakin (**37**) und dessen Trisnor-Analoges Aristomakinin (**36**) (Schema 8). Beide Metaboliten sind in geringen Mengen von Bick und Hai aus *Aristotelia serrata* isoliert und in ihrer Struktur aufgeklärt worden [31]. Die Autoren ermittelten die Konstitutionsformeln aufgrund der NMR-Spektren und postulierten die in Schema 8 dargestellte relative und absolute Konfiguration der beiden Alkaloide, indem sie davon ausgingen, dass beide in einem engen biogenetischen Zusammenhang mit den übrigen Vertretern der *Aristotelia*-Familie stehen. Die *O*-protonierte oder phosphorylierte Form der Verbindung **34** besitzt nämlich stereoelektronisch perfekt angeordnete Bindungen, um eine *Grob*-Fragmentierung [32] zum Iminium-Salz **VII** einzugehen. Diese Zwischenstufe wird anschliessend zu Aristomakinin (**36**) hydrolysiert oder enzymatisch, zum Beispiel mit Hilfe von NADPH, zu Aristomakin (**37**) reduziert.

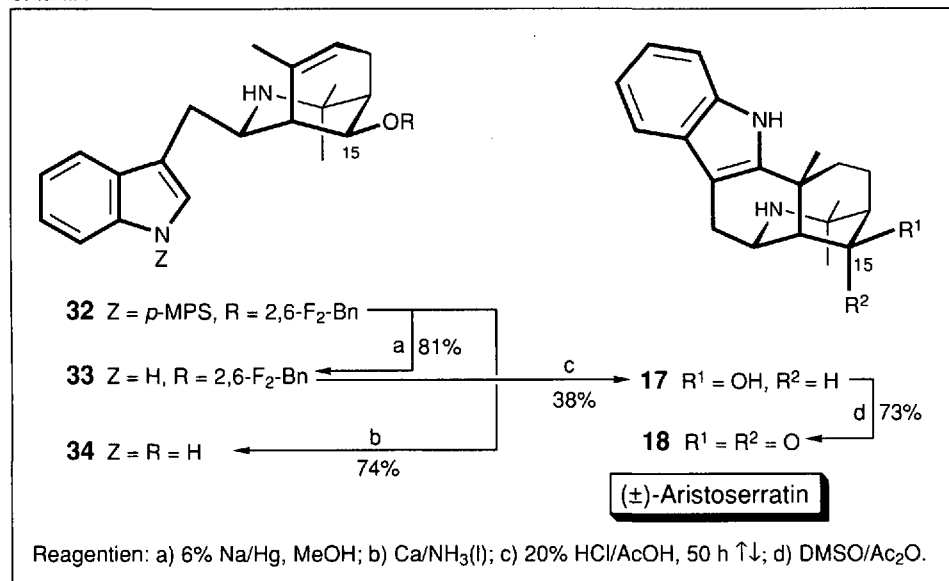
Nachdem sich die benötigte Verbindung **34** nunmehr als synthetisch zugänglich erwiesen hatte, waren wir in der Lage, dieses von Bick und Hai postulierte Biogenese-Schema *in vitro* zu überprüfen oder zumindest zu simulieren. Zu diesem Zweck wurde **34** in das entsprechende Methansulfonat **35** übergeführt, welches nicht isoliert, sondern sofort unter sehr milden Bedingungen in einem gepufferten Medium solvolysiert wurde [33]. Als einziges Produkt isolierten wir racemisches Aristomakinin (**36**), welches über eine reduktive Aminierung in (\pm)-Aristomakin (**37**) umgewandelt wurde. Es gelang nachträglich auch den Schritt **VII** \rightarrow **37** zu imitieren, indem die Solvolyse von **35** in Gegenwart eines grossen Überschusses an NaBH₃CN durchgeführt wurde [33].

Die erfolgreiche experimentelle Realisierung dieses Teilprogramms erhärtete ei-

Schema 6



Schema 7



nerseits die von *Bick und Hai* [31] vorgenommene, nicht unumstrittene Konfigurationsbestimmung (für eine eingehendere Diskussion s. [33]) und stützt zugleich deren Hypothese bezüglich der Biogenese der Alkaloide **36** und **37**.

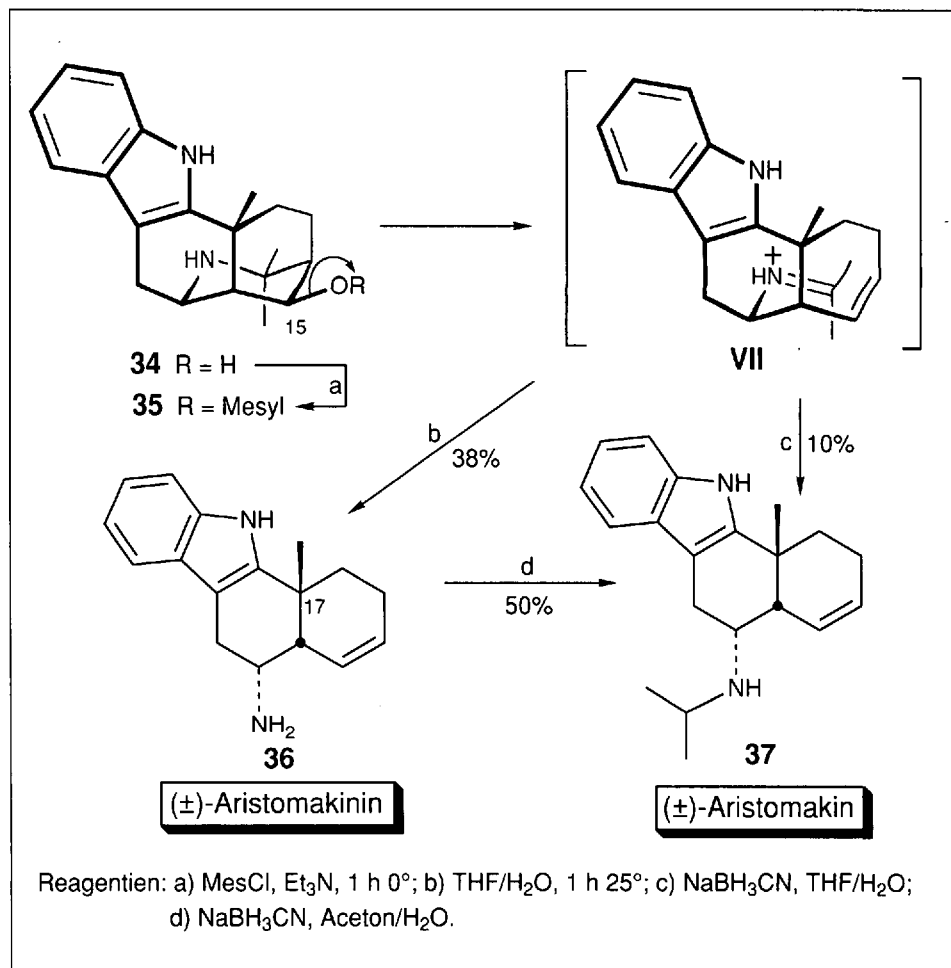
4. Synthese von Verbindungen, die an C(19) funktionalisiert sind

Neben dem hexacyclischen Metaboliten (+)-Ariston (**3**) sind weitere *Aristolelia*-Alkaloide isoliert worden, welche an C(19) oxydiert sind und die als dessen biogenetische Vorläufer angesehen werden können [34], z.B. (+)-Aristolasicol (**38**) (Schema 9), welches neulich von einer französischen Arbeitsgruppe aus *Aristolelia australasica* isoliert und dessen Struktur mittels spektroskopischer Methoden in aufgekält wurde [15][35]. Eine retrosynthetische Analyse dieses Naturstoffs gemäss unserer allgemeinen Strategie führt über *exo*-19-Hydroxyhobartin (**39**) zum Imin **40**, welches seinerseits auf den schon beschriebenen Baustein **28**, sowie auf *trans*-5-Hydroxy- α -terpinylamin (**41**) zurückgeführt werden kann.

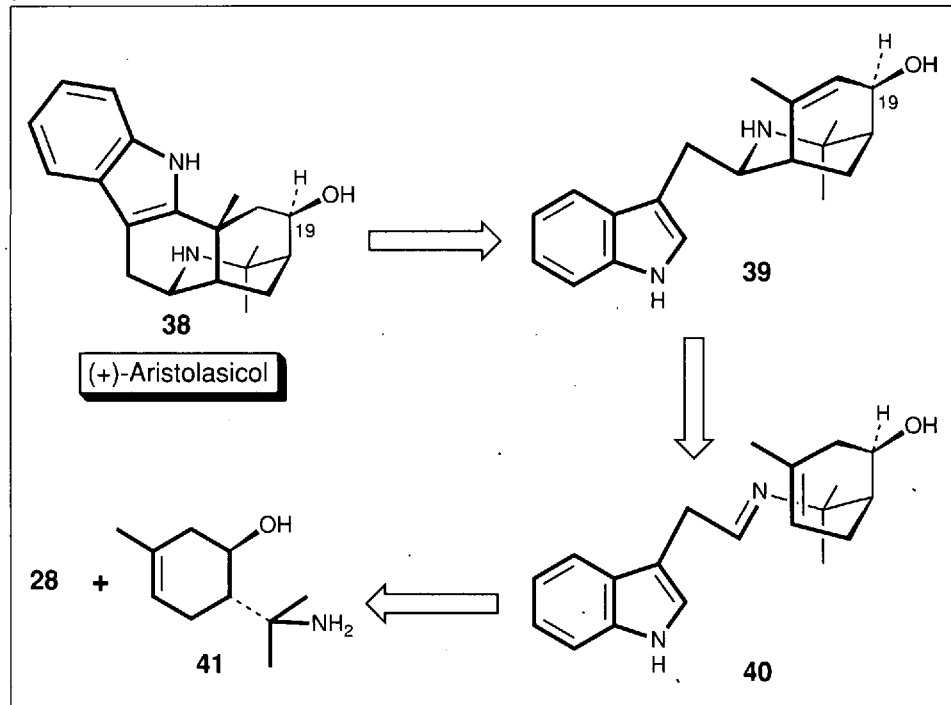
Die geschützte Form des benötigten Monoterpen-Bausteins **48** wurde auf dem in Schema 10 gezeigten Weg in g-Mengen zugänglich gemacht [36]. Eine *Diels-Alder*-Reaktion zwischen Isopren (**42**) und (*E*)- β -Acetoxyacrylsäure-methylester (**43**) ergab in Übereinstimmung mit entsprechenden Literaturangaben [37] ein untrennbares (3:1)-Gemisch der beiden Regioisomeren **44** und **45**. Dieses wurde mit einem Überschuss MeMgI und anschliessend mit 2,6-Difluorobenzyl-bromid und Base umgesetzt, wonach ein (3:1)-Gemisch von **46** und **47** resultierte. Auch in diesem Fall erwies sich die Einführung der 2,6-Difluorobenzyl-Gruppe als segensreich, konnte doch das gewünschte Isomere **46** problemlos durch einfaches Auskristallisieren in reiner Form abgetrennt werden [38]. Die Kondensation/Cyclisation-Sequenz zwischen diesem Baustein und der Indol-Komponente **28** verlief problemlos und lieferte in 51% Ausbeute doppelt geschütztes *exo*-19-Hydroxyhobartin (**49**), aus welchem das freie Alkaloid **39** durch Behandlung mit Lithium di(*tert*-Butyl)bi-phenyl [39] gewonnen werden konnte.

Wird **49** unter milden Bedingungen mit BF₃·Et₂O umgesetzt, so entsteht als Hauptprodukt das Dien **50**, welches sich in praktisch quantitativer Ausbeute in (\pm)-Sorellin (**51**) überführen liess [36]. Unter schärferen Bedingungen entsteht bevorzugt Indolgeschütztes $\Delta^{18,19}$ -Dehydroaristolelin (**52**), dessen Struktur mittels einer zweistufigen Überführung in racemisches Aristotelin (\pm -**1**) festgelegt wurde. Es zeigte sich im Laufe dieser Untersuchungen, dass sich **52** bei längeren Reaktionszeiten langsam, aber vollständig in ein stark fluoreszierendes Isomeres umwandelt, für welches aufgrund seiner NMR-Daten die Struktur **55** vorgeschlagen wurde. Diese Hypothese wurde

Schema 8



Schema 9

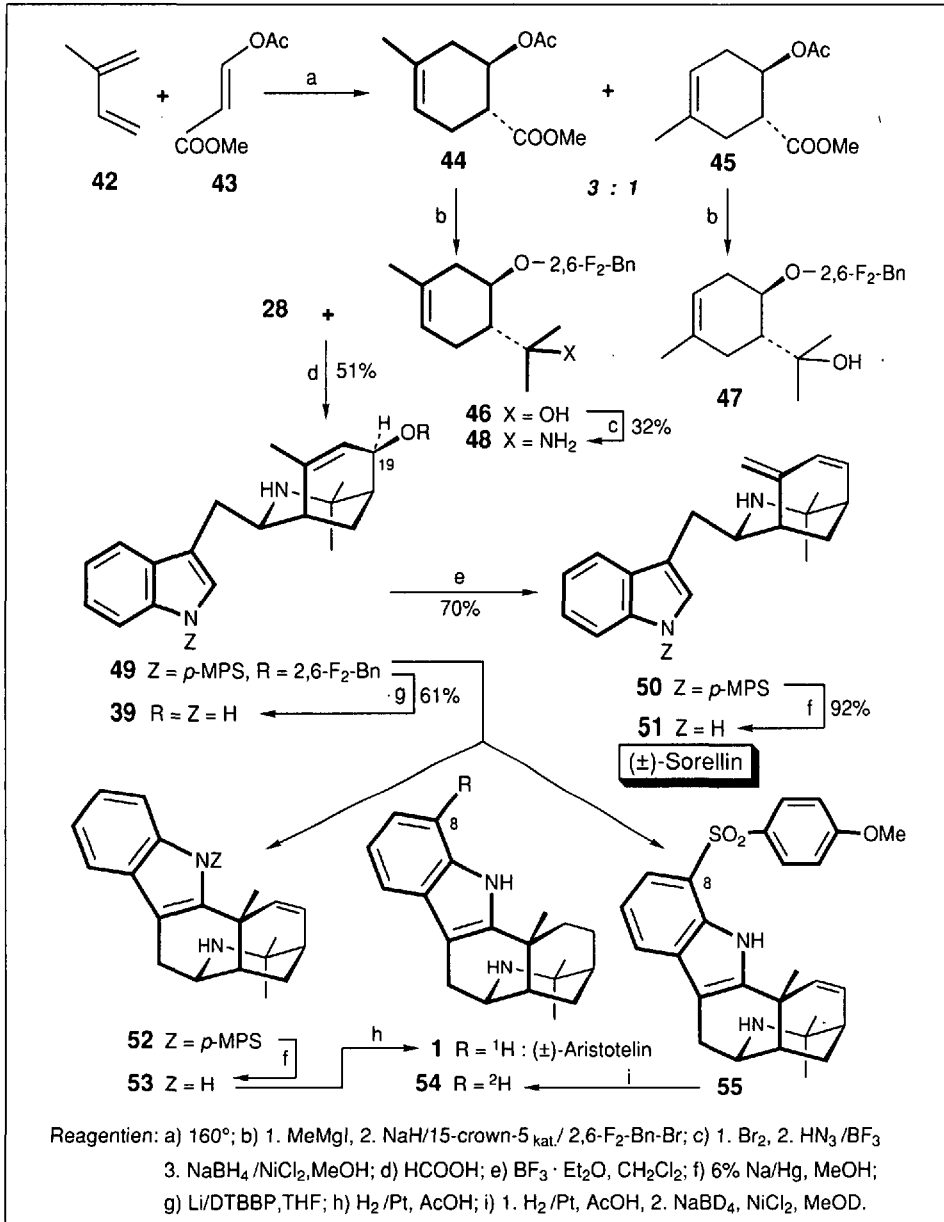


erhärtert, indem zunächst die (C=C)-Bindung herausreduziert und dann das entstandene Zwischenprodukt mit deuteriertem Raney-Ni behandelt wurde. Danach erwies sich das isolierte Aristotelin-Präparat **54** als zu 90% an C(8) deuteriert [24][36]. 'Cross-over'-Experimente [40] mit Gemischen von doppelt und unmarkiertem *N*-Tosyltetrahydrocarbazol als Modell-Verbindung ergaben

Hinweise darauf, dass diese neuartige Sulfonyl-Wanderung nicht auf das System **52** beschränkt ist und dass sie höchstwahrscheinlich intramolekular verläuft [41].

Die Oxydation von *exo*-Hobartin-15-ol (**39**) zum Naturstoff Serratenon (**57**) [42] (Schema 11) bereitete zunächst einige Schwierigkeiten. Als Methode der Wahl stellte sich schliesslich das zweistufige

Schema 10



Procedere von Binkley [43] heraus, welches in einer Photolyse des entsprechenden Pyruvats besteht. Das dabei in 73% Ausbeute entstandene racemische Serratenon ((±)-57) wurde anschließend durch Behandlung mit BF₃ · Et₂O in CH₂Cl₂ in Aristotelin-19-on (58) übergeführt.

Die Strukturformel 58 ist neulich von Husson und Mitarbeitern für das Alkaloid Aristolasicon vorgeschlagen worden [15]. Ein Vergleich der aliphatischen Bereiche der ¹H-NMR-Spektren von synthetischem (±)-58 und natürlichem (-)-Aristolasicon [35] zeigt jedoch in aller Deutlichkeit, dass es sich um zwei verschiedene Verbindungen handeln muss (s. Fig. 2).

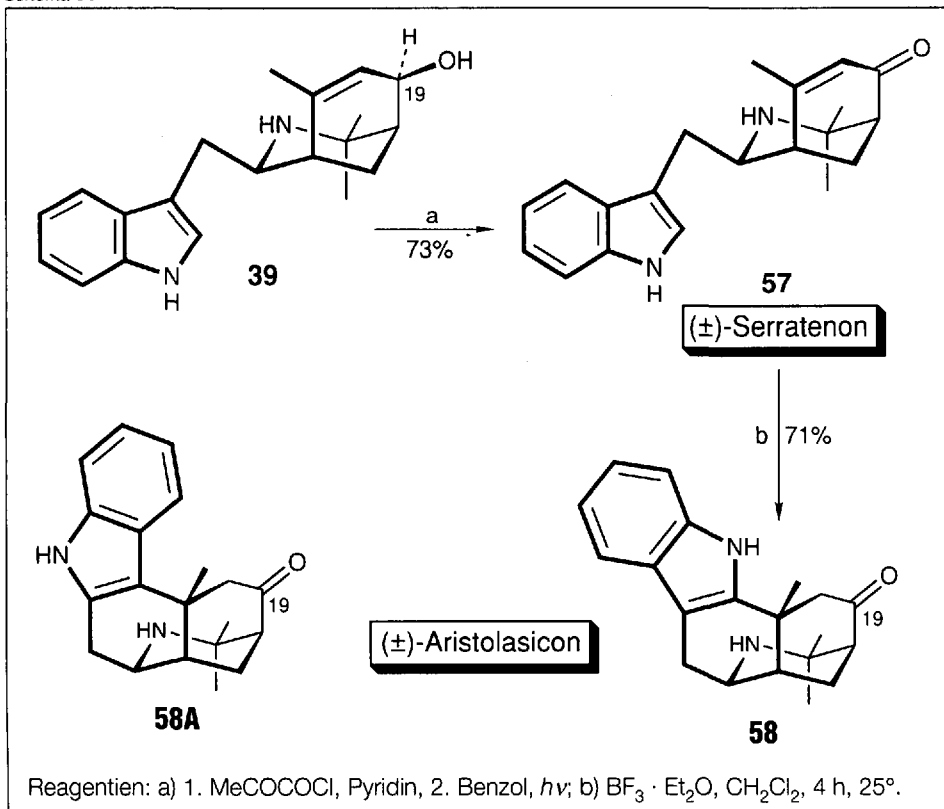
Damit stellen sich zwei Fragen: 1) Welcher der beiden Verbindungen kommt wirklich die Formel 58 zu? 2) Wie ist die Struktur des anderen Isomeren? Die erste Frage lässt sich relativ einfach beantworten: der in Schema 11 dargestellte Syntheseweg ist so geradlinig und effizient, dass wir eigentlich nie daran gezweifelt haben, dass unserem synthetischen Präparat tatsächlich die Struktur 58 zukommt. Diese Annahme liess sich erhärten durch eine Gegenüberstellung einiger relevanter NMR-Daten mit denen der Referenzverbindung Aristotelin (1; s. Fig. 3), dessen Struktur durch zwei unabhängige Röntgen-Analysen eindeutig festgelegt worden ist [44][45], sowie durch NOE-Experimente an 58 [36].

Diese Gegenüberstellung lieferte auch den Schlüssel zur Beantwortung der zweiten Frage: Im ¹³C-NMR-Spektrum von Aristolasicon erscheint C(2) gegenüber allen anderen Verbindungen mit Aristotelin-Gerüst um ca. 13–15 ppm Hochfeld-verschoben, während C(3) um etwa den gleichen Betrag entschirmt ist. Diese Diskrepanzen lassen sich am einfachsten durch die Annahme erklären, dass bei Aristolasicon der Indol-Teil um 180° gedreht ist. Dies führt zum neuen Struktur-Vorschlag 58A (Schema 11; Fig. 3), bei dem C(2) nunmehr von einer CH₂-Gruppe (CH₂(10)) flankiert ist, während C(3) jetzt dem quaternären C(17) benachbart ist.

Die hypothetische Struktur 58A wurde kürzlich durch die in Schema 12 skizzierte Totalsynthese bewiesen [46], wobei wir einmal mehr auf unsere bewährte Strategie zurückgegriffen haben. Dabei diente diesmal allerdings logischerweise nicht 28, sondern Indol-geschützter (Indol-2-yl)acetaldehyd (62) [47] als Baustein, welcher auf dem in Schema 12 gezeigten Weg synthetisiert wurde: N-[(p-Methoxyphenyl)sulfonyl]indol (60) wurde an C(2) lithiiert, mit CuBr · Me₂S transmetalliert und mit 3,3-Dimethylallylbromid alkyliert. Eine anschließende Ozonolyse führte in guter Gesamtausbeute zum kristallinen Aldehyd 62 [47].

Die Kondensation/Cyclisation-Sequenz zwischen 62 und (±)-48 verlief sehr zufriedenstellend und lieferte (±)-63, welches in einer Operation zweifach geschützt wurde. Das entstandene exo-19-Hydroxyallohobartin ((±)-64) [48] wurde mit Pyridinium-

Schema 11



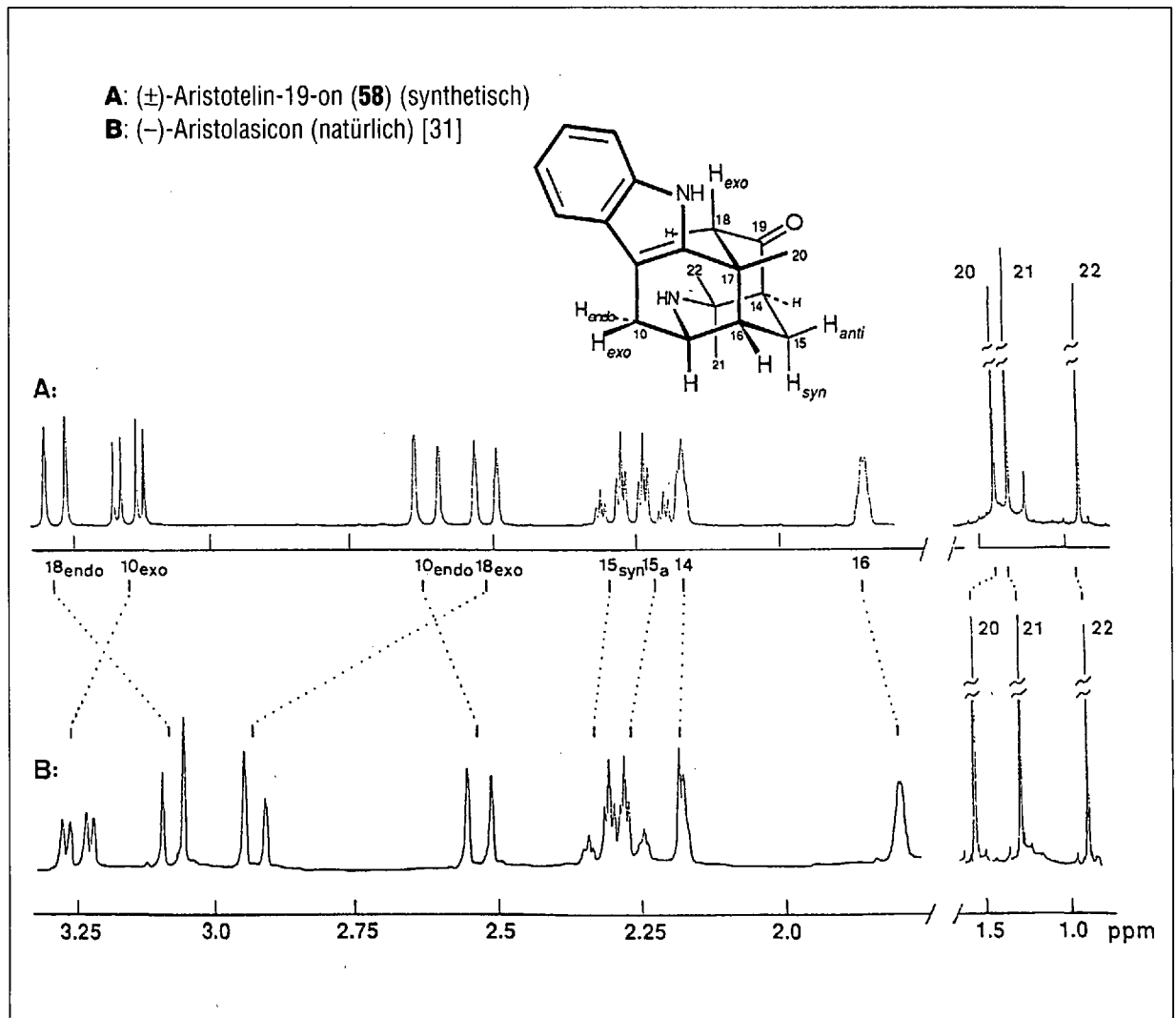


Fig. 2. Vergleich der Hochfeldausschnitte der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von synthetischem (\pm)-**58** und von natürlichem (+)-Aristolasicon

chlorochromat (PCC) auf Alox [49] zu Alloserratenon (\pm)-**65**) oxydiert, welches in Analogie zur normalen Serie mit BF_3 zu racemischem Aristolasicon (\pm)-**58A**) cyclisiert wurde [46]. Die Spektren des erhaltenen Produkts erwiesen sich als innerhalb der Fehlergrenzen deckungsgleich mit denen von natürlichem Aristolasicon [35], womit die revidierte Strukturformel **58A** nunmehr als gesichert betrachtet werden kann. Zudem wurde im nachhinein natürliches Aristolasicon einer Röntgen-Strukturanalyse unterzogen, welche den Vorschlag **58A** vollumfänglich bestätigte [50].

Eine kritische Durchsicht der NMR-Parameter aller bisher bekannt gewordenen *Aristolelia*-Alkaloide ergab, dass neben Aristolasicon (**58A**) ein weiterer Metabolit existiert, der die selben charakteristischen Abweichungen vom Standardmuster aufweist. Es handelt sich hierbei um ein ebenfalls pentacyclisches Isomeres von Aristotelin (**1**), für welches *Husson* und Mitarbeiter [15] den Namen 'épi-11 aristotéline' vorgeschlagen haben [51], weil sie davon ausgingen, dass dieses Alkaloid die Struktur **66** (*Schema 13*) besitzt, und zwar mit folgender Begründung [15] (der Übersichtlichkeit halber wurden die Substanznummern und Lokanten so abgeändert, dass sie mit denjenigen korrelieren, die im vorliegenden Artikel zur Anwendung gelangen):

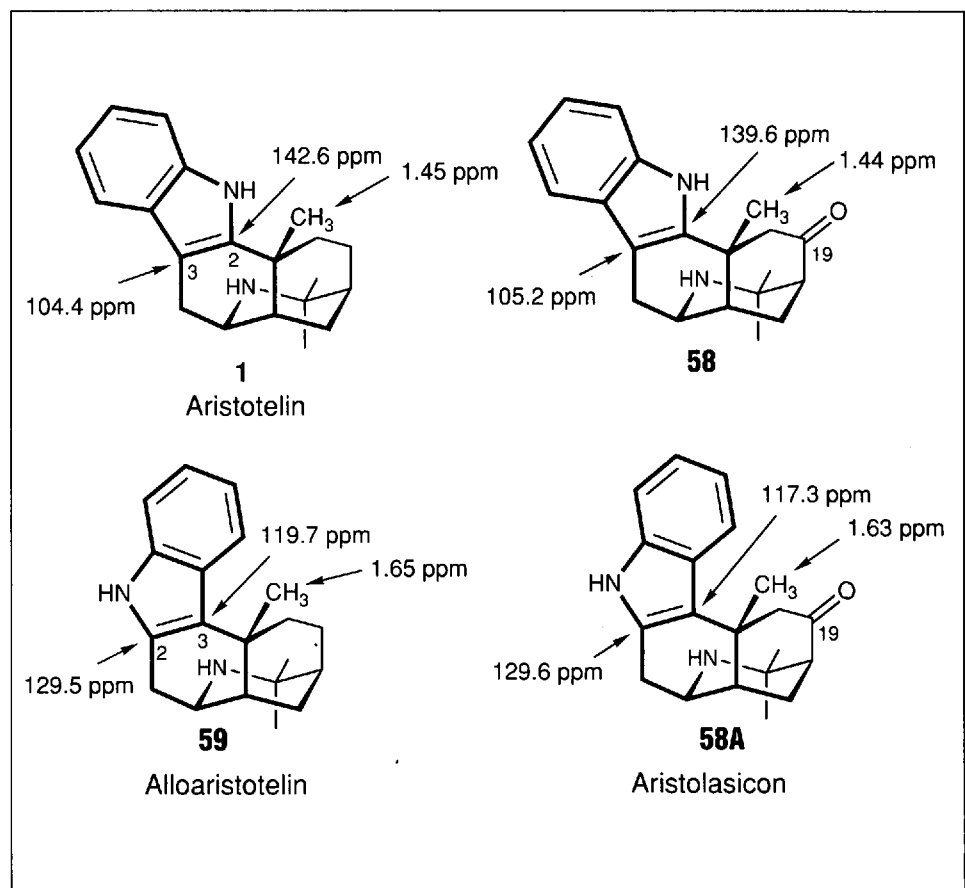
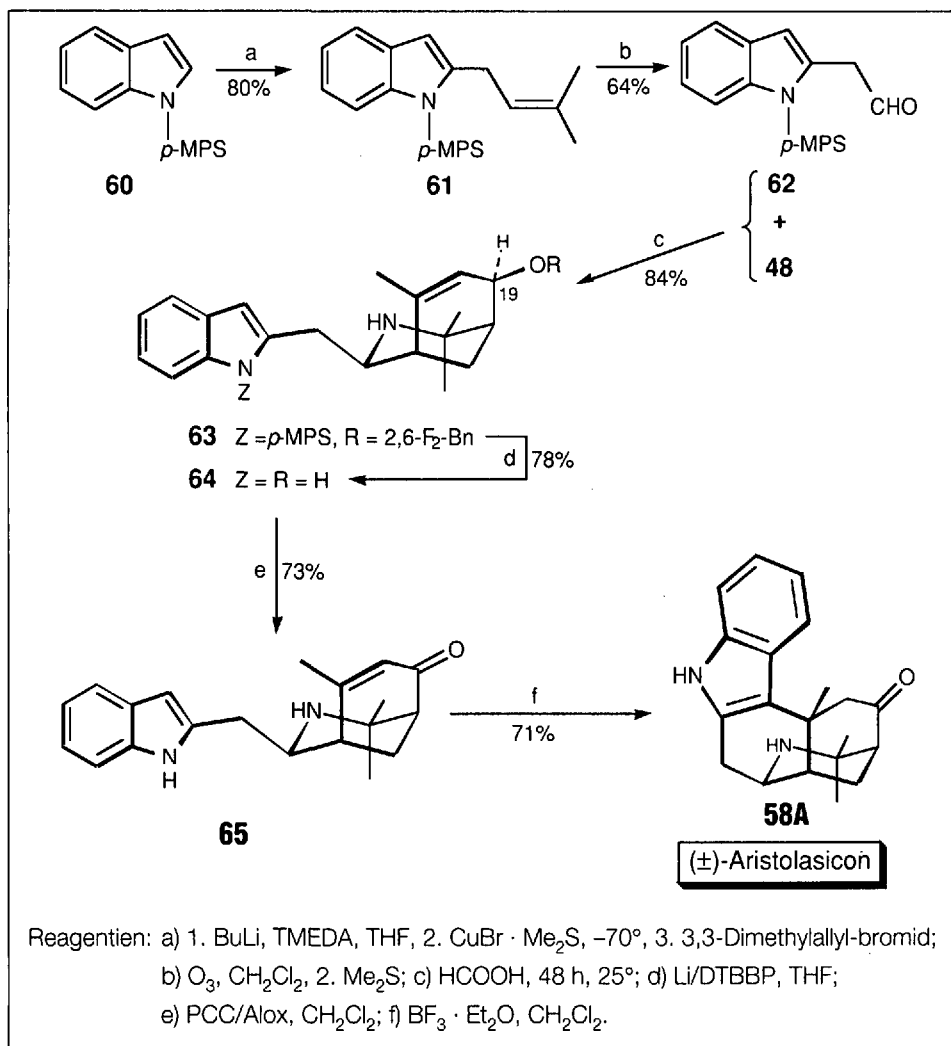


Fig. 3. Ausgewählte NMR-Daten von Aristotelin (**1**) und Alloaristolatin (**59**), sowie von deren 19-Oxo-Derivaten **58** und **58A**

Schema 12



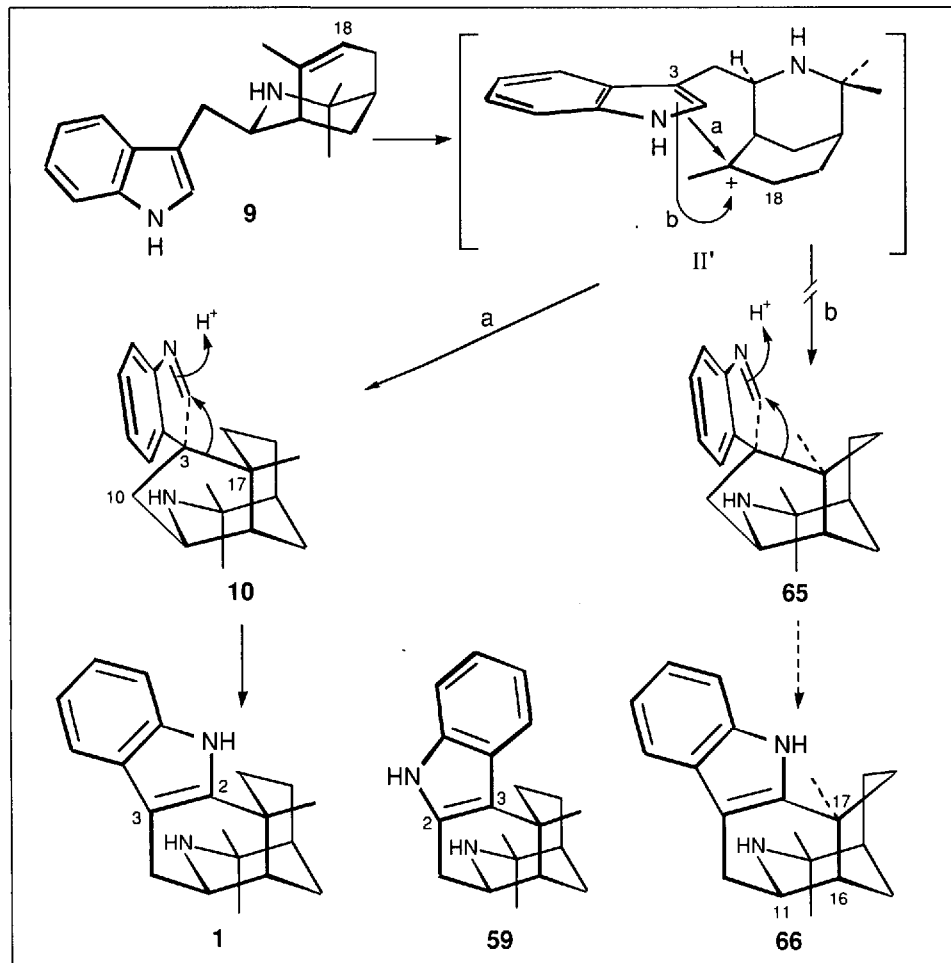
«Le spectre UV ... présente une grande ressemblance avec celui de l'aristoléline (1). Les mêmes fragmentations observées en spectrométrie de masse pour 1 et 66 suggèrent que ce sont des stéréoisomères [13]. Cette hypothèse est corroborée par la comparaison des spectres de RMN de ¹H et de ¹³C des deux alcaloïdes. La constante de couplage entre les protons H-11 et H-16 (*J* = 3 Hz) de 66 montre que la jonction de cycle est *cis* comme pour l'aristoléline (1) (*J* = 2 Hz). Cette configuration est d'ailleurs imposée au cours des étapes de la biogénèse. La formation de l'aristoléline (1) à partir de la makomakine (8) permet d'envisager une autre cyclisation par la face a de la molécule. Ces considérations biogénétiques liées aux caractéristiques spectrales de l'alcaloïde 66 permettent donc de lui assigner la structure de l'épi-17 aristoléline.»

Eigentlich wäre vorauszusagen, dass die NMR-Spektren einer Verbindung der Struktur 66 im aromatischen Bereich gut mit den Werten der Referenz-Verbindung Aristotelin (1) korrelieren sollten, während für den aliphatischen Bereich signifikante Abweichungen zu erwarten wären. In Tat und Wahrheit ist jedoch das genaue Gegenteil der Fall (s. [36] Tab. 3, sowie [52]: Tab. 1 und 2). Zudem wäre eine Verbindung, auf die die Formel 66 zutrifft, äusserst stark gespannt und noch gespannter wäre die entsprechende biogenetische Vorstufe 65, die auf dem von Husson in Betracht gezogenen Biogenese-Weg b (Schema 13) durchlaufen werden müsste, handelt es sich doch hierbei um ein *trans*-Hydrindan-System, bei dem die Ringe über zwei *trans*-diaxiale Bindungen verknüpft sind!

Nachdem die Struktur von Aristolasicon (58A) nunmehr definitiv feststand, war offensichtlich, dass das Alkaloid '17-épi aristoléline' in Tat und Wahrheit identisch mit 19-Desoxoaristolason (59) ist und konsequenterweise zu 'Alloaristoléline' umbenannt werden muss [24][36]. Wir versuchten in der Folge den neuen Struktur-Vorschlag 59 mit Hilfe einer Totalsynthese zu beweisen. Die wohl geradlinigste Retrosynthese gemäss unserem allgemeinen Konzept führt zurück zu den beiden schon bekannten Bausteinen (*S*)- α -Terpinylamin ((-)-11), sowie zu 62 (Schema 14).

Die übliche Kondensation/Cyclisation-Sequenz ergab in 68% Ausbeute das erwartete Indol-geschützte Allohobartin (-)-67, aus welchem das freie Alkaloid (-)-68 via reduktive Entfernung der Schutzgruppe hergestellt wurde [47]. Überraschenderweise zeigte es sich, dass die für die effiziente Cyclisierung von (-)-Hobartin ((-)-9) zu (+)-Aristotelin ((+)-1) verwendeten Bedingungen (cf. Schema 4) im Falle von Allohobartin ((-)-67) nicht zum gewünschten Alloaristoléline (59) führten, denn als einziges Produkt eines entsprechenden Ansatzes wurde lediglich die isomere *N*-cyclische Verbindung (+)-69 in 2.5% Ausbeute isoliert [47][53]. Auch der Einsatz von anderen Brønsted-Säuren führte nicht zum Ziel: eine Behandlung mit 48% aq. HBF₄ ergab z.B. wiederum (+)-69 (23% Ausbeute, neben 43% Edukt), während eine Umsetzung mit H₂O-freier CF₃COOH leicht zu 3-(Trifluoracetyl)allohobartin ((+)-71) führte [52]. Nachdem

Schema 13



auch eine Behandlung mit der Lewis-Säure $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ nicht zu **59**, sondern mittels einer Friedel-Crafts-Reaktion in 86% Ausbeute zu 3-Ethylallohobartin ((-)-**70**) geführt hatte, wurden die Versuche in dieser Reihe abgebrochen.

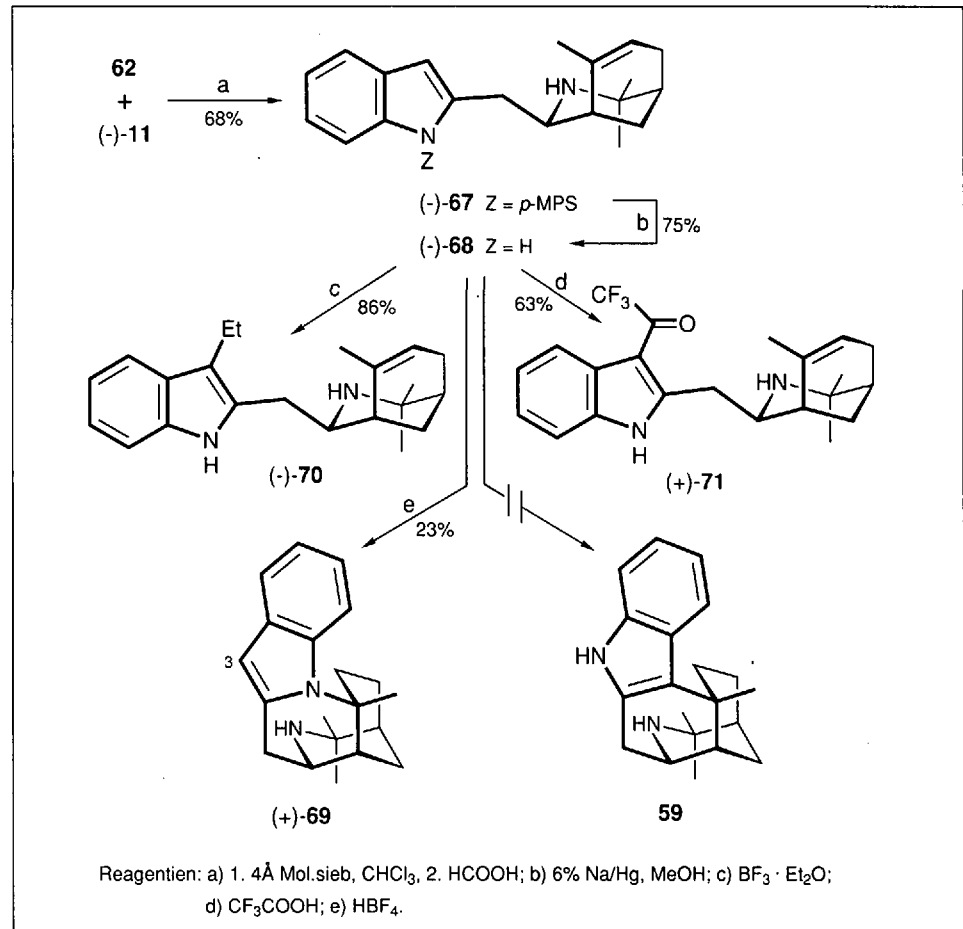
Inspiziert von Ergebnissen, die wir vorgängig in der normalen Serie erzielt hatten (cf. Schema 10), behandelten wir racemisches, doppelt geschütztes *exo*-Allohobartin-19-ol ((±)-**63**) mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in CH_2Cl_2 . Glücklicherweise zeigte es sich diesmal, dass sich die früher gewonnenen Erkenntnisse praktisch vollumfänglich auf die allo-Reihe übertragen liessen (s. Schema 15). So entstand Indol-geschütztes $\Delta^{18,19}$ -Dehydroalloaristotelin ((±)-**72**) als Hauptprodukt neben wenig der analogen entschützten Verbindung (±)-**73** und geschütztem (±)-Allosorellin ((±)-**74**). Freies $\Delta^{18,19}$ -Dehydroalloaristotelin ((±)-**73**) konnte in grösseren Mengen zugänglich gemacht werden, indem entweder die Schutzgruppe von (±)-**72** reaktiv entfernt, oder aber das Edukt (±)-**63** mit 20% HCl behandelt wurde, wonach die Zielverbindung direkt in 70% Ausbeute anfiel. Eine anschliessende Hydrierung über Pt ergab schliesslich in nahezu quantitativer Ausbeute *rac*-Alloaristotelin ((±)-**59**), dessen spektroskopische Daten mit denen von natürlichem 'épi-17 aristotéline' [51] übereinstimmten [35].

Noch offen ist die Frage, wie die Verbindungen der allo-Reihe in der Natur entstehen. Es wird gegenwärtig untersucht, ob sich (+)-Aristotelin ((+)-**1**) *in vitro* in Alloaristotelin (**59**) umwandeln lässt.

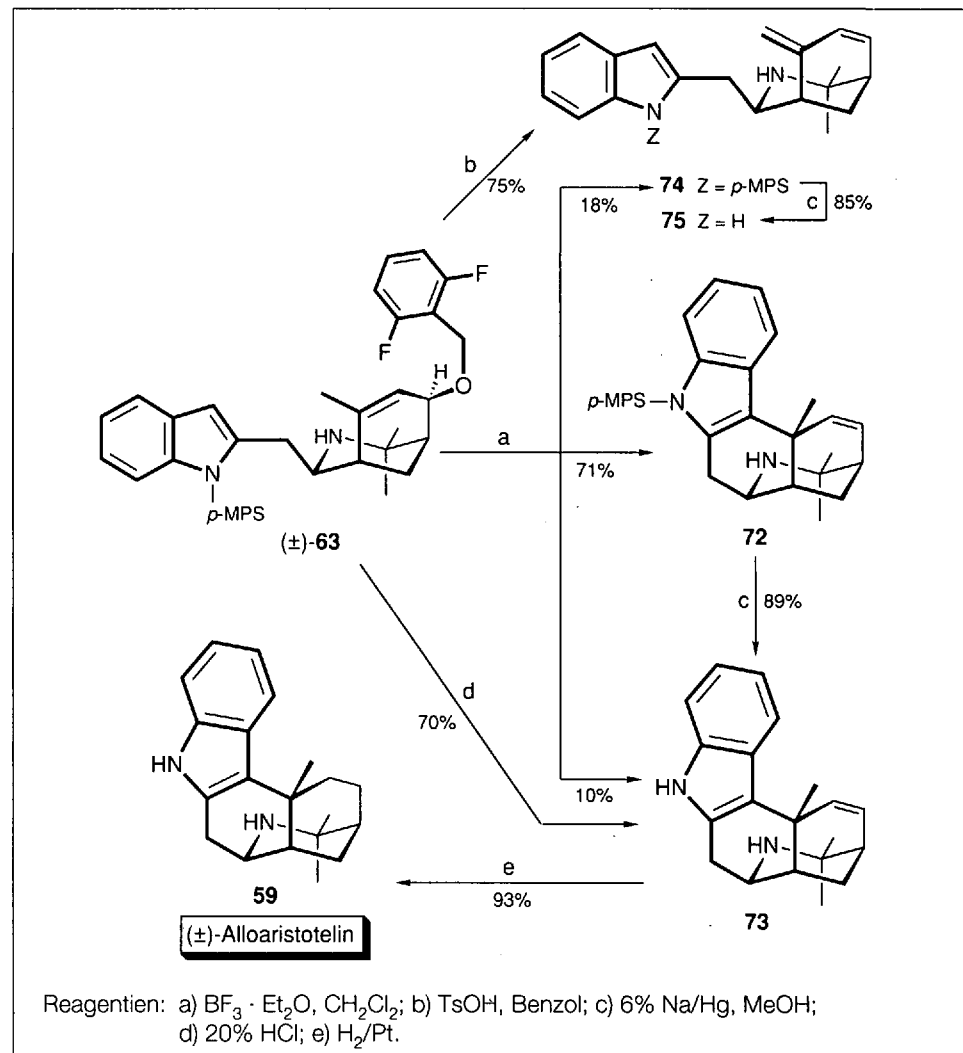
5. Synthese von Verbindungen, die an C(20) funktionalisiert sind

Ausgangspunkt für unser Interesse an *Aristolelia*-Alkaloiden, die an C(20) funktionalisiert sind, war eine retrosynthetische Analyse des ungewöhnlichen Metaboliten (+)-Aristofrucosin ((+)-**76**) (Schema 16), welcher zuvor von Bick und Mitarbeitern aus *A. fruticosa* isoliert und in seiner Struktur aufgeklärt worden war [54]. Wird diese Verbindung als N(12),C(18)-Dehydromakomakin betrachtet, erscheint es als am naheliegendsten, die kritische (N-C)-Bindung gegen Ende der Synthese mittels einer intramolekularen S_N -Reaktion zu schliessen. Die Herstellung des entsprechenden Zwischenprodukts **77** gemäss unserer allgemeinen Strategie dürfte jedoch auf erhebliche Schwierigkeiten stossen, denn die benötigte Imin-Vorstufe müsste mit einer dirigierenden Me_3Si -Gruppe [55] an C(20) versehen werden, um die sonst immer bevorzugte Bildung des Hobartin-Gerüsts (mit endocyclischer C=C-Bindung) zu vermeiden. Aber selbst wenn der entsprechende Vorläufer **79** mit vertretbarem Aufwand zugänglich gemacht werden könnte, ist ungewiss, ob beim geplanten Schritt **78** → **77** statt der erwünschten Cyclisierung nicht bevorzugt eine Protodesilylierung ablaufen würde.

Schema 14



Schema 15



Wir haben deshalb den in der rechten Hälfte des Schemas 16 dargelegten alternativen Synthesepfad verfolgt, der frei von diesen Ungewissheiten ist. Danach würde die kritische (C–N)-Bindung ebenfalls am Schluss der Synthese, aber diesmal mittels eines S_Ni' -Prozesses geschlossen. Das dazu benötigte, an C(20) funktionalisierte Hobartin-Derivat **80** sollte sich problemlos über

81 und **82** herstellen lassen, wobei letzteres ausgehend von optisch aktivem, käuflichem (*S*)-Perillaalkohol ((–)-**83**) zugänglich sein müsste.

Der benötigte Monoterpen-Baustein wurde von Beerli [56] auf dem in Schema 17 gezeigten Weg zugänglich gemacht [57].

Das Ausgangsmaterial (–)-**83** wurde zuerst benzyliert und anschliessend mit

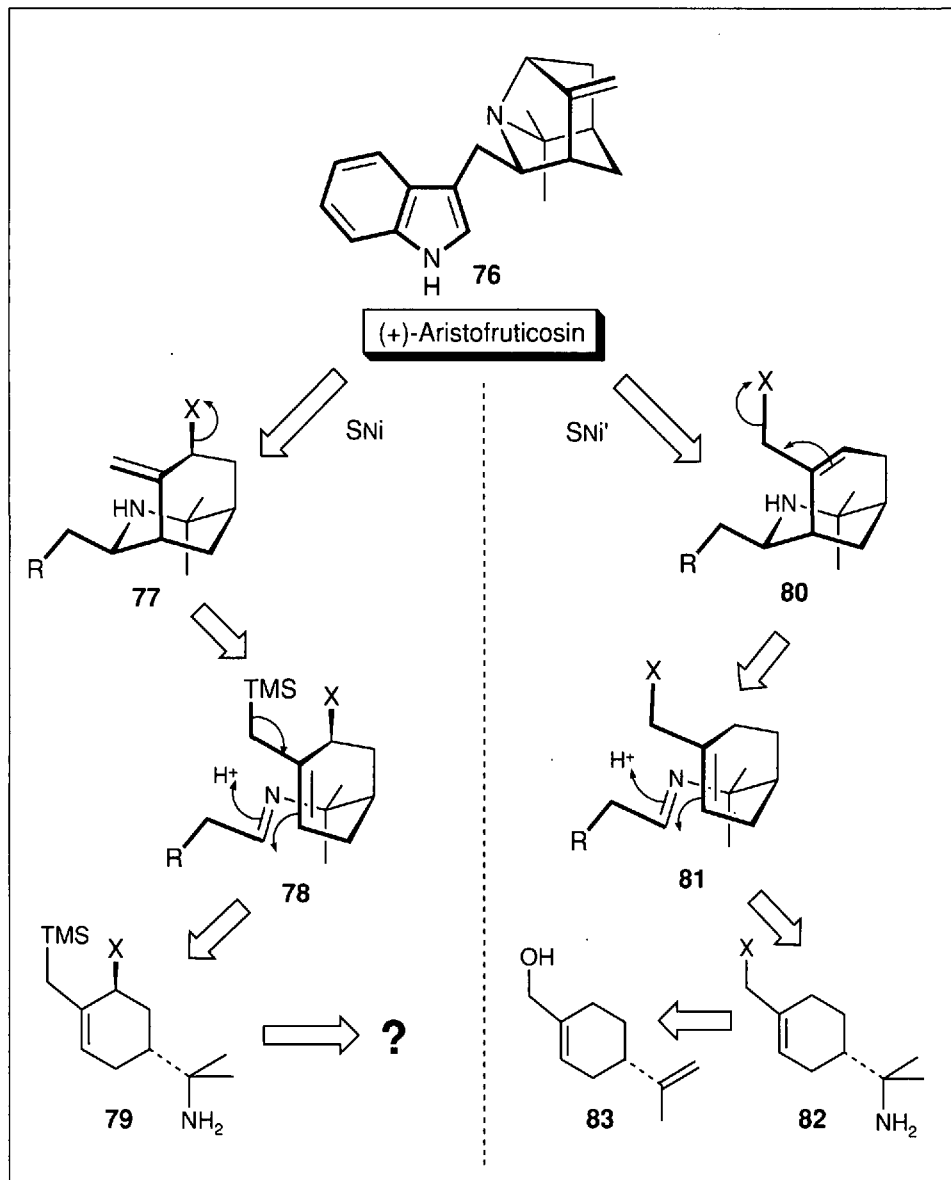
Hg(OAc)₂ regioselektiv [58] zu (–)-**85** umgewandelt. Das daraus auf die übliche Art und Weise hergestellte Azid **86** wurde entweder direkt in den kristallinen Aminoalkohol (–)-**88** umgewandelt oder chemoselektiv mittels NaHTe in EtOH [60] zum Aminobenzoat (–)-**87** reduziert.

Es stellte sich in der Folge heraus, dass diese beiden Monoterpenamine wohl mit dem geschützten (Indol-3-yl)acetaldehyd **28** zu den erwarteten Iminen **90**, bzw. **91** (Schema 18) umgesetzt werden können, dass aber diese Zwischenstufen unter den bewährten Cyclisationsbedingungen nicht zu den entsprechenden Hobartin-Derivaten abreagieren [61]. Da sterische Gründe höchstwahrscheinlich nicht für das Scheitern des Ringschlusses verantwortlich gemacht werden können (s. weiter unten), nehmen wir an, dass die hohe Elektronegativität der O-Substituenten am C(20) die Nucleophilie der (C=C)-Bindung soweit herabsetzen, bzw. ein intermediäres Carbenium-Ion am C(17) derart destabilisieren, dass Konkurrenzreaktionen, die zur Zerstörung der empfindlichen Imine führen, Überhand nehmen.

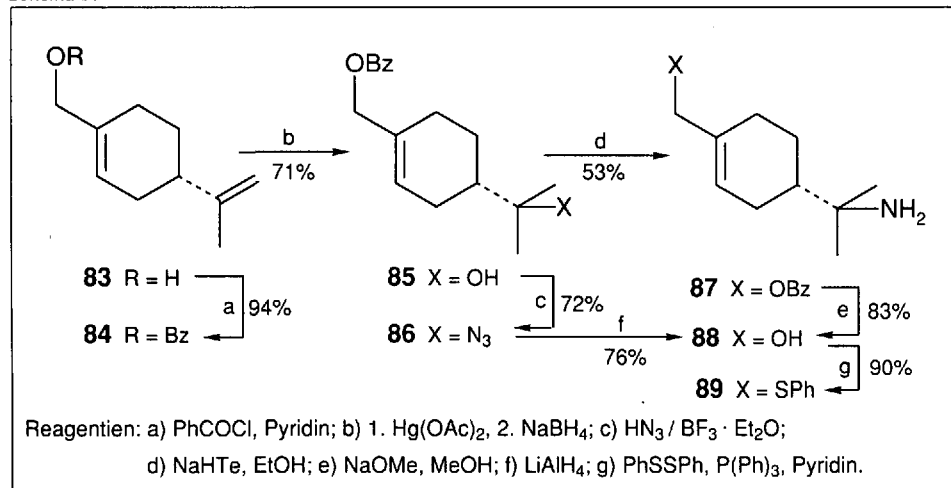
Die Konsequenz dieser Lagebeurteilung war die, dass die O-Substituenten der Monoterpen-Komponente gegen die weniger elektronegative PhS-Gruppe ausgetauscht wurden. Für die dadurch nötig gewordene Transformation gelangte die Methode von Nakagawa und Hata [62] zur Anwendung, welche sich als total chemoselektiv erwies und den erforderlichen Baustein (–)-**89** (Schema 17) in 90% Ausbeute lieferte. Erfreulicherweise stellte es sich heraus, dass nunmehr das entsprechende Imin **92** leicht in über 50% Ausbeute zum Indol-geschützten, an C(20) funktionalisierten Hobartin-Derivat (+)-**93** cyclisierte. Die PhS-Gruppe wurde durch Alkylierung mit 2,6-Difluorobenzyl-bromid in Gegenwart von AgBF₄ [63] und 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin in das Zwischenprodukt **VIII** umgewandelt, welches *in situ* auf die vorausgeplante S_Ni' -artige Weise zu Indol-geschütztem (+)-Aristofrucosin (**94**) cyclisierte. Zum freien Alkaloid (+)-**76** gelangten wir wie üblich über eine Behandlung mit 6% Na/Hg in MeOH [64]. Diese Totalsynthese, die mit einer Gesamtausbeute von ca. 15% verläuft, legte die bis anhin unbekannt absolute Konfiguration dieses Metaboliten im Sinne der Formel **76** (Schema 18) fest [57].

Im Laufe von unlängst durchgeführten Versuchen zeigte sich, dass die Zwischenstufe (+)-**93** sehr vielseitig verwendbar ist [65]. Zunächst wurde das Sulfoxid **95** (Schema 19) ((2:1)-Gemisch von Diastereoisomeren) hergestellt, in der Absicht mittels einer Pummerer-Reaktion [66] zum Aldehyd **99** zu gelangen und daraus den Naturstoff (+)-Hobartin-20-ol ((+)-**100**) [35] zu gewinnen. Das Sulfoxid-Gemisch **95** erwies sich jedoch als relativ instabil und zerfiel schon bei Raumtemperatur langsam zu einem einheitlichen Produkt, bei dem es sich laut seinen spektroskopischen Daten um Indol-geschütztes *endo*-Makomakin-18-ol (**96**)

Schema 16



Schema 17



handeln musste. Diese Umlagerung liess sich durch 12 h Kochen von **95** in Toluol präparativ nutzen. Bei der Umsetzung des gleichen Edukts in einem heissen (AcOH/Ac₂O)-Gemisch wurde nicht das erwartete *Pummerer*-Produkt **99** isoliert, sondern das *endo*-Acetat **97** (78%), welches in zwei Stufen in optisch reines (+)-Sorellin ((+)-**51**) übergeführt wurde [65].

Offenbar ist die [2,3]-sigmatrope Umlagerung der Allylsulfoxid-Gruppierung der bevorzugte Reaktionsmodus der Verbindung **95** [67]. Nachdem solche Umlagerungen meist in Gegenwart eines externen Thiophils durchgeführt werden, behandelten wir das gleiche Eduktgemisch **95** mit Trimethylphosphit in Toluol. Zu unserem Erstaunen verlief unter diesen Bedingungen die Umsetzung nicht mehr einheitlich, sondern lieferte ein Gemisch der Verbindungen **94**, **96** und **98**.

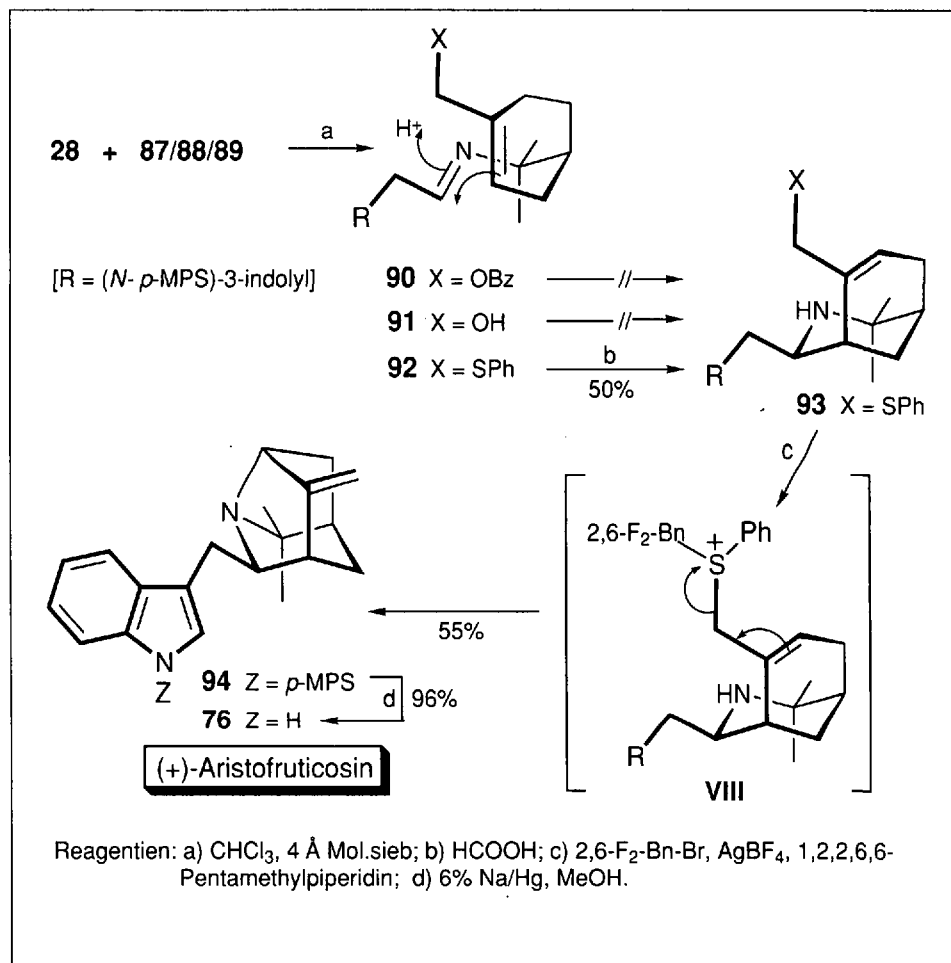
Eine mögliche Deutung dieses überraschenden Befunds ist in *Schema 20* wiedergegeben [68]: das Sulfoxid-Gemisch **95** steht offensichtlich im thermodynamischen Gleichgewicht mit den beiden diastereoisomeren Sulfensäure-estern **101** und **102**, welche somit am C(18) epimerisierbar sind. Bei Abwesenheit von Phosphit agiert die aliphatische sekundäre Aminogruppe der *endo*-konfigurierten Zwischenstufe **101** offenbar als internes Thiophil [69], wobei zunächst, wahrscheinlich auf irreversible Weise, das Sulfensäure-amid **103** entsteht, welches beim Aufarbeiten zu **96** hydrolysiert wird. Dieser Reaktionsmodus steht dem *exo*-Isomeren **102** nicht zur Verfügung. Durch die Reaktion **101** → **103** wird **101** laufend dem Gleichgewicht entzogen, was schliesslich zur alleinigen Bildung von **96** führt. In Gegenwart eines externen Thiophils werden die Sulfensäure-ester **101** und **102** offenbar unter kinetischer Kontrolle gequench und das unter diesen Bedingungen beobachtete Produktverhältnis (76+98)/**96** dürfte folgedessen das Mengenverhältnis der beiden miteinander im Gleichgewicht stehenden Zwischenprodukte **102** und **101** widerspiegeln.

Es gelang uns vor kurzem, doch noch auf dem in *Schema 21* skizzierten Weg zum Alkaloid 20-Hydroxyhobartin ((+)-**100**) zu gelangen [70]. Eine Behandlung des leicht zugänglichen *endo*-Alkohols **96** mit SOCl₂ liefert in 70% Ausbeute das allyl-umgelagerte Chlorid **104** neben 30% an Indolgeschütztem (+)-Sorellin ((+)-**50**). Das erhaltene Rohgemisch wurde ohne Reinigung mit KOAc in MeCN in Gegenwart einer katalytischen Menge von Dicyclohexyl-18-crown-6 zum Acetat **105** umgesetzt, welches nach Verseifung und reduktiver Entfernung der Schutzgruppe in sehr guter Gesamtausbeute Hobartin-20-ol (**100**) lieferte, dessen Identität mit dem Naturstoff gegenwärtig überprüft wird. Wir versuchen nunmehr daraus den Aldehyd **107** herzustellen, um davon ausgehend das Alkaloid (+)-Aristolasen ((+)-**108**) [15] *via* eine Aldol-Kondensation zu gewinnen [71].

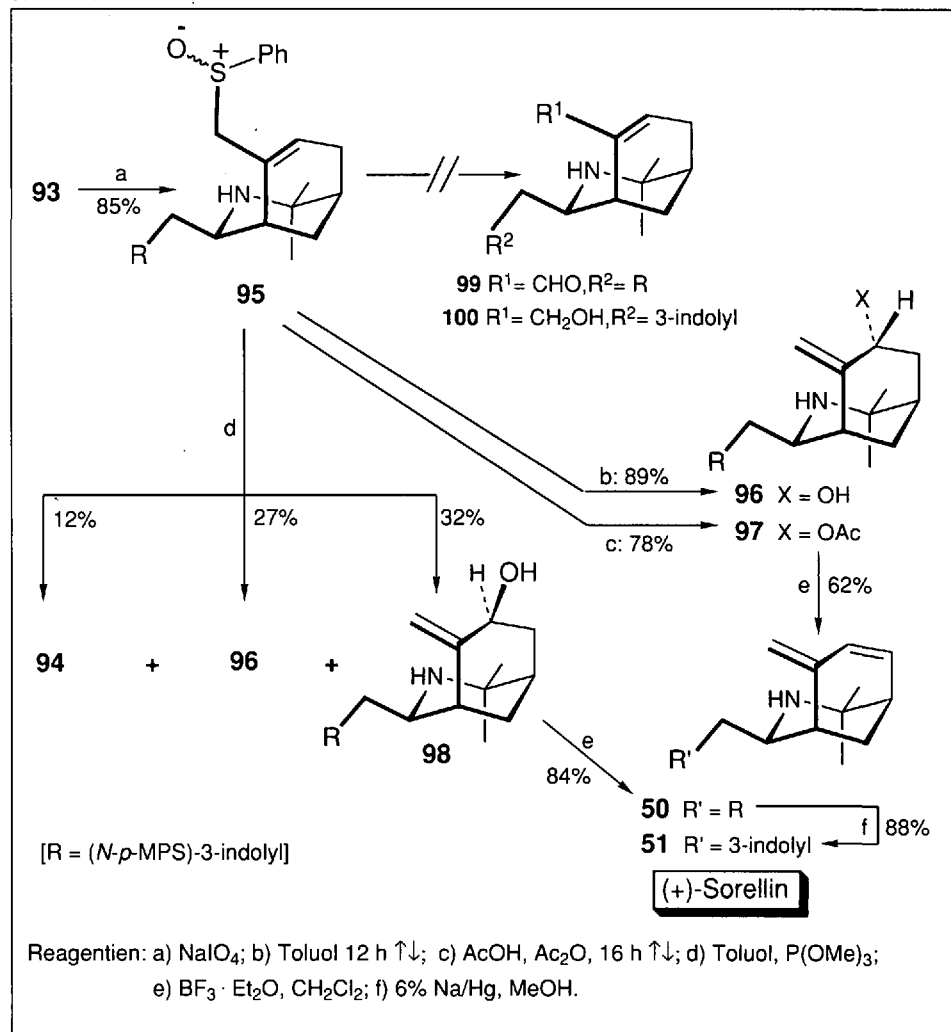
6. Ausblick

In diesem Übersichtsartikel versuchten wir zu zeigen, dass es mit unserer Synthesestrategie möglich ist, praktisch alle *Aristolida*-Alkaloide synthetisch zugänglich zu

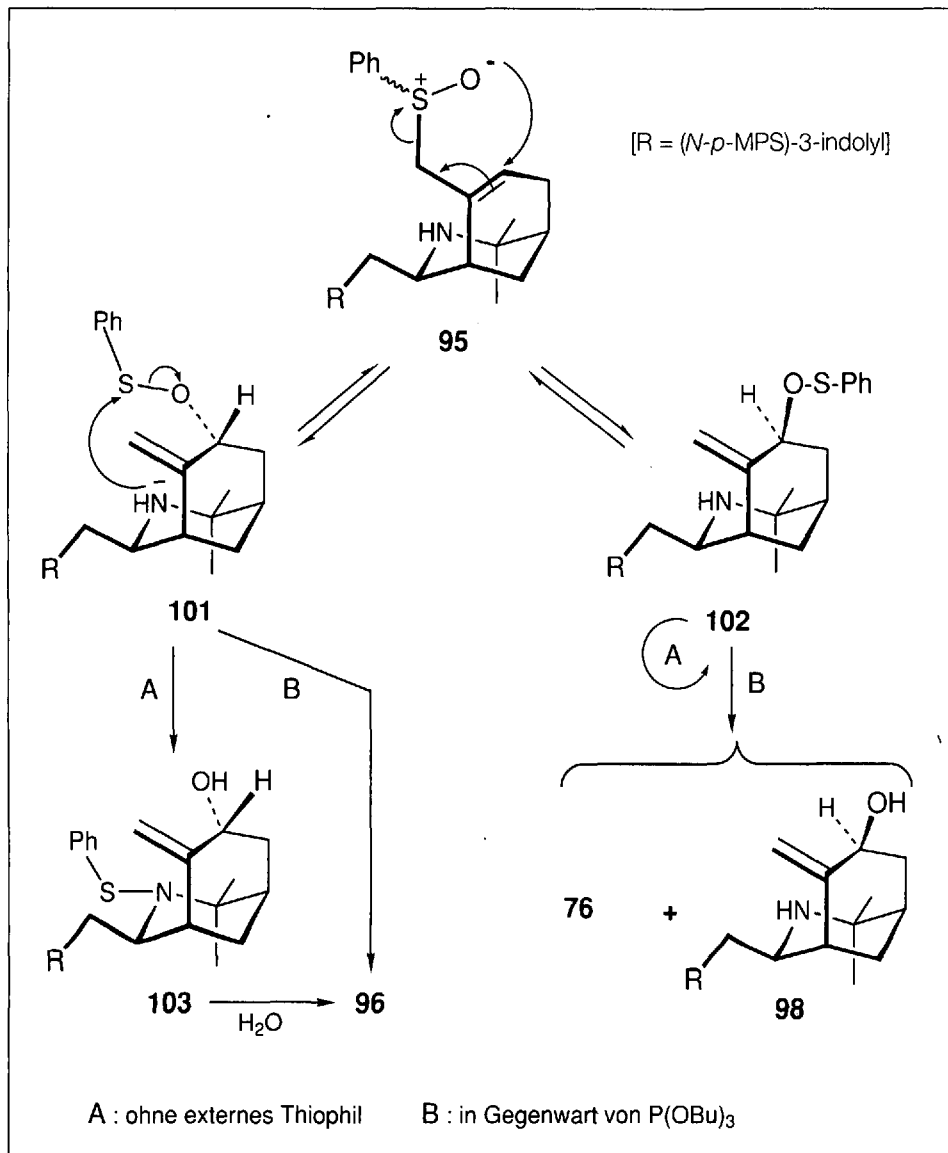
Schema 18



Schema 19



Schema 20



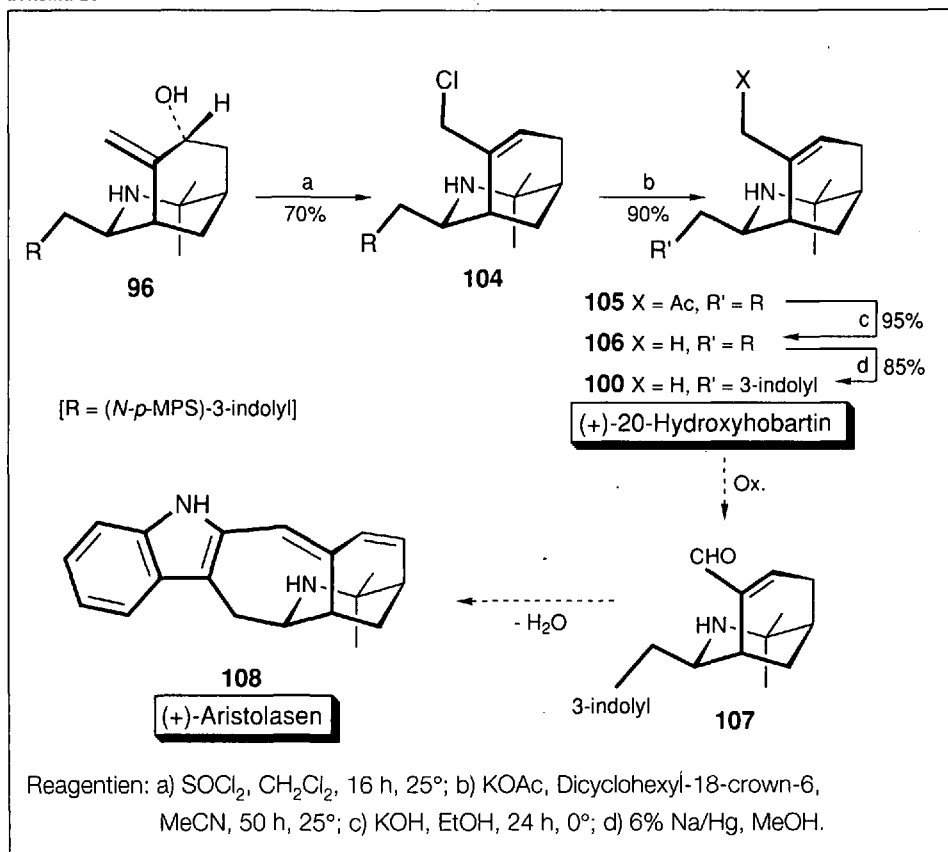
machen. Die so erhaltenen Inhaltstoffe über-
 treffen in den meisten Fällen die bisher aus
 natürlichen Quellen isolierten Pflanzenbasen
 in Bezug auf Reinheit und Menge, so-
 dass nunmehr eine Evaluation ihrer pharma-
 kologischen Eigenschaften in Angriff ge-
 nommen werden kann. Trotz den bis anhin
 erzielten Erfolgen gibt es auf diesem Gebiet
 noch etliche ungelöste Probleme, so z.B. die
 Synthese von optisch aktiven Vertretern der
 19-Hydroxy-Serie, ein Teilproblem, auf dem
 wir schon einige Anfängerfolge erzielt ha-
 ben [72] und das wir weiter bearbeiten wer-
 den.

Die Struktur des hexacyclischen Vertre-
 ters (-)-Ariston ((-)-3) stellt für den Syn-
 thetiker die vielleicht grösste Herausforde-
 rung innerhalb dieses Arbeitsgebiets dar;
 nicht zuletzt deshalb beschäftigen wir uns
 gegenwärtig mit einem biomimetischen Zu-
 gang zu diesem Metaboliten.

Dass ich die im vorliegenden Artikel dargestellten
 Resultate präsentieren kann, verdanke ich der tatkräftigen
 und loyalen Mitarbeit einer ganzen Reihe von
 begabten und äusserst motivierten jungen Chemikern,
 deren Namen in den Referenzen aufgelistet sind, und
 ohne deren experimentelles Geschick wir nie über das
 Anfangsstadium dieser Arbeiten hinausgekommen
 wären. Ich danke auch meinem Lehrer und Förderer,
 Herrn Prof. D. Arigoni, für seine Unterstützung und das
 Vertrauen, das er mir stets entgegengebracht hat. Nicht
 zuletzt danke ich dem Schweizerischen Nationalfonds
 zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und dem
 Stipendienfonds zur Unterstützung von Doktoranden
 auf dem Gebiete der Chemie für die grosszügige
 finanzielle Förderung meiner Projekte.

Eingegangen am 23. September 1991

Schema 21



- [1] I.R.C. Bick, M.A. Hai, in 'The Alkaloids', Ed. A. Brossi, Academic Press, New York, 1985, Vol. XXIV, Chapt. 3.
- [2] B.F. Anderson, G.B. Robertson, H.P. Avey, W.G. Donovan, I.R.C. Bick, J.B. Bremner, A.J.T. Finney, N.W. Preston, R.T. Gallagher, G.B. Russell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 511.
- [3] H.-P. Ros, R. Kyburz, N.W. Preston, R.T. Gallagher, I.R.C. Bick, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 481.
- [4] V. Zabel, W.H. Watson, M. Bittner, M. Silva, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2842.
- [5] I.R.C. Bick, M.A. Hai, N.W. Preston, *Heterocycles* **1979**, 12, 1563.
- [6] R. Kyburz, E. Schöpp, I.R.C. Bick, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 2555.
- [7] Diese Verbindung ist von uns in optisch reiner Form synthetisiert, bisher aber noch nicht in natürlichen Quellen nachgewiesen worden [8]. Die einzigen Alkaloide, die dieses einfache tricyclische Gerüst aufweisen, sind Fruticosonin [9] und Fruticosolin [10].
- [8] T. Darbre, C. Nussbaumer, H.-J. Borschberg, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1040.
- [9] N. Chaichit, B.M. Gatehouse, I.R.C. Bick, M.A. Hai, N.W. Preston, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 874.
- [10] M.A. Hai, I.R.C. Bick, *Indian J. Chem., Sect. B* **29**, **1990**, 6, 586.
- [11] I.R.C. Bick, M.A. Hai, *Heterocycles* **1981**, 16, 1301.
- [12] R. Kyburz, E. Schöpp, I.R.C. Bick, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2539.
- [13] M.A. Hai, N.W. Preston, H.-P. Husson, C. Kan-Fan, I.R.C. Bick, *Tetrahedron* **1984**, 40, 4359.

- [14] Auch die am C(3) epimere Verbindung ist isoliert worden, und zwar aus *Aristolelia australasica* [15].
- [15] C. Kan-Fan, J.-C. Quirion, I.R.C. Bick, H.P. Husson, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1651.
- [16] Von anderen Arbeitsgruppen sind alternative Synthese-Strategien entwickelt worden, auf die in der vorliegenden Arbeit nicht näher eingegangen wird: Synthese von (+)-**8**, (±)-**9** und (+)-**1**: Lévy und Mitarbeiter [17] sowie Stevens und Kenney [18]; Synthese von (+)-**8**, (-)-**9** und (+)-**1**: Gribble und Barden [19]; Synthese von (-)-**3**: Speckamp und Mitarbeiter [20]; Synthese von (±)-Fruticosonin: Bick und Mitarbeiter [9].
- [17] C. Mirand, G. Massiot, J. Lévy, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4169.
- [18] R.V. Stevens, P.M. Kenney, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 384.
- [19] G.W. Gribble, T.C. Barden, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5900.
- [20] W.J. Klaver, H. Hiemstra, W.N. Speckamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2588.
- [21] W.N. Speckamp, H. Hiemstra, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367.
- [22] Im Gegensatz zu Modellversuchen, bei denen immer Olefin-Gemische entstanden, liess sich auch im Rohprodukt dieses Cyclisierungsansatzes keine Spur des Doppelbindungsisomeren Makomakin (**8**) nachweisen.
- [23] H.-J. Borschberg, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1878.
- [24] S. Burkard, Dissertation ETH Zürich, Nr. 9175, 1990.
- [25] M.A. Hai, N.W. Preston, R. Kyburz, E. Schöpp, I.R.C. Bick, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2130.
- [26] a) S. Burkard, Diplomarbeit, ETH Zürich, 1984; b) M. Looser, Diplomarbeit, ETH Zürich, 1985.
- [27] S. Burkard, M. Looser, H.-J. Borschberg, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 209.
- [28] K. Banno, K. Narasaka, T. Mukaiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503.
- [29] S. Burkard, H.-J. Borschberg, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 254.
- [30] J.D. Albright, L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4214.
- [31] I.R.C. Bick, M.A. Hai, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 3275.
- [32] a) C.A. Grob, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 543; b) T. Kiguchi, T. Naito, I. Ninomiya, *Heterocycles* **1987**, *26*, 1747.
- [33] S. Burkard, H.-J. Borschberg, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 298.
- [34] M. Bittner, M. Silva, E.M. Gopalakrishna, W.H. Watson, V. Zabel, S.A. Matlin, P.G. Sammes, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 79.
- [35] J.C. Quirion, Thèse, Université de Paris-Sud, Centre d'Orsay, 1986.
- [36] S. Burkard, H.-J. Borschberg, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 275.
- [37] H. Minato, I. Horibe, *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 2131.
- [38] Wir haben im Laufe unserer Untersuchungen immer wieder die Erfahrung gemacht, dass sich 2,6-Difluorbenzyl-ether, ganz im Gegensatz zu den entsprechenden unsubstituierten Benzyl-ethern (!), durch eine ausgeprägte Kristallisationsfreudigkeit auszeichnen.
- [39] P.K. Freeman, L.L. Hutchinson, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1849.
- [40] L. Tenud, S. Farooq, J. Scibl, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 2059.
- [41] a) C. Richter, Diplomarbeit, ETH Zürich, 1990; b) M. Voser, Diplomarbeit, ETH Zürich, 1991.
- [42] I.R.C. Bick, M.A. Hai, N.W. Preston, *Heterocycles* **1983**, *20*, 667.
- [43] R.W. Binkley, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1216.
- [44] B.F. Anderson, G.B. Robertson, H.P. Avey, W.G. Donovan, I.R.C. Bick, J.B. Bremner, A.J.T. Finney, N.W. Preston, R.T. Gallagher, G.B. Russell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 511.
- [45] W.H. Watson, V. Zabel, M. Silva, M. Bittner, *Cryst. Struct. Commun.* **1982**, *11*, 141.
- [46] R. Güller, M. Dobler, H.-J. Borschberg, *Helv. Chim. Acta*, **1991**, *74*, **.
- [47] M. Dobler, Diplomarbeit, ETH Zürich, 1990.
- [48] Wir haben vorgeschlagen alle *Aristolelia*-Alkaloide, welche sich *formal* von 2-(Indol-2-yl)ethylamin ableiten, mit dem Präfix 'allo' zu kennzeichnen [36].
- [49] Y.-S. Cheng, W.-L. Liu, S.-H. Chen, *Synthesis* **1980**, 223.
- [50] H.-P. Husson, persönliche Mitteilung (CNRS, Institut de Chimie des Substances Naturelles, Avenue de la Terrasse, F-91198 Gif sur Yvette).
- [51] Unglücklicherweise haben die französischen Autoren nicht die von Bick und Hesse eingeführte biogenetische Numerierung verwendet, an die wir uns im vorliegenden Artikel halten. Gemäss dieser Nomenklatur müsste die angesprochene Verbindung 'épi-17 aristotéline' benannt werden.
- [52] R. Güller, H.-J. Borschberg, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1643.
- [53] Es stellte sich nachträglich heraus, dass sich Alloaristolelin (**59**) – im Gegensatz zu Aristotelin (**1**) – unter den verwendeten Reaktionsbedingungen (20% HCl, 8 h Rückfluss) vollständig zersetzt (R. Güller, H.-J. Borschberg, unveröffentlichte Resultate).
- [54] I.R.C. Bick, M.A. Hai, N.W. Preston, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 3355.
- [55] T.H. Chan, I. Fleming, *Synthesis* **1979**, 761.
- [56] R. Beerli, Diplomarbeit, ETH Zürich, 1988.
- [57] R. Beerli, H.-J. Borschberg, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 110.
- [58] Für ähnlich gelagerte Präzedenzfälle s. [59].
- [59] a) H.C. Brown, P.J. Geoghegan, G.J. Lynch, J.T. Kurek, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1941; b) M. Bambagiotti, E.F. Vincieri, S.A. Coran, *ibid.* **1974**, *39*, 680.
- [60] H. Suzuki, K. Takaoka, *Chem. Lett.* **1984**, 1733.
- [61] Unser 'know-how' bezüglich dieser Cyclisierung ist inzwischen soweit angewachsen, dass uns die Entstehung von auch nur 5% der erwarteten Hobartin-Derivate mit Sicherheit nicht entgangen wäre.
- [62] I. Nakagawa, T. Hata, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1409.
- [63] V. Franzen, H.-J. Schmidt, C. Hertz, *Chem. Ber.* **1961**, 2942.
- [64] R.J. Sundberg, J.D. Bloom, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4836.
- [65] a) W.K. Weissmahr, Diplomarbeit, ETH Zürich, 1991; b) R. Beerli, M. Dobler, H.-J. Borschberg, unveröffentlichte Resultate.
- [66] Für Übersichten s. T. Numata, *J. Synth. Org. Chem.* **1978**, *36*, 845; S. Oae, T. Numata, T. Yoshimura, 'The Chemistry of the Sulfonium Group', Eds. S. Patai und C.J.M. Stirling, Wiley, New York, 1981, Part 2, S. 576.
- [67] Für eine Übersicht s. D.A. Evans, G.C. Andrews, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 147.
- [68] Die nachstehende Deutung stammt in ihren Grundzügen von Prof. A. Vasella, Universität Zürich, dem an dieser Stelle herzlich für anregende Diskussionen gedankt sei.
- [69] Für einen ähnlich gelagerten Präzedenzfall s. R.W. Hoffmann, 'Organic Sulfur Chemistry', Eds. R.K. Freidlina und A.E. Skorova, Pergamon Press, Oxford, 1981, S. 69.
- [70] M. Dobler, H.-J. Borschberg, unveröffentlichte Resultate.
- [71] Ein Dihydro-Derivat von **110** wurde erstmals von Weissmahr [65a] hergestellt.
- [72] a) K. Roten, Diplomarbeit, ETH Zürich, 1990; b) G. Koch, Diplomarbeit, ETH Zürich, 1991.