

Stromausbeute: 70%. Nitrobenzolumsatz: 65%. Da keine H₂-Entwicklung zu beobachten war, müssen noch andere Produkte entstanden sein.

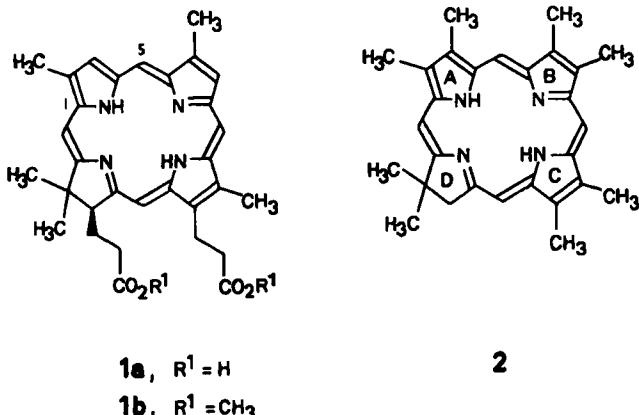
Eingegangen am 22. April,
in veränderter Fassung am 5. Juni 1985 [Z 1273]

- [1] T.-L. Ho, *Synthesis* 1979, 1.
- [2] E. Knecht, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 36 (1903) 166; E. Knecht, E. Hibbert, *ibid.* 40 (1907) 3819.
- [3] J. E. McMurry, *Acc. Chem. Res.* 16 (1983) 405.
- [4] a) M. Noel, P. N. Anantharaman, H. V. K. Udupa, *J. Appl. Electrochem.* 12 (1982) 291; b) H. Pütter, H. Roos, DOS 3300865 (1983), BASF AG; vgl. *Chem. Abstr.* 99 (1983) 112953 p.
- [5] G. Milazzo, S. Caroli: *Tables of Standard Electrode Potentials*, Wiley, New York 1978.
- [6] G. S. Forbes, L. P. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* 46 (1924) 385.
- [7] F. Beck, H. Schulz, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 88 (1984) 155.
- [8] N. D. Tomashow, R. M. Altowskii, M. Ya. Kushnerew, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 141 (1961) 913.
- [9] D. Laser, M. Yaniv, S. Gottesfeld, *J. Electrochem. Soc.* 125 (1978) 358.
- [10] C. K. Dyer, J. S. L. Leach, *Electrochim. Acta* 23 (1978) 1387.
- [11] O. R. Camara, C. P. de Pauli, M. C. Giordano, *Electrochim. Acta* 29 (1984) 1111.
- [12] F. Beck, H. Schulz, *Electrochim. Acta* 29 (1984) 1569.
- [13] H. B. Beer, DDR-Pat. 55223 (Priorität 12. Mai 1965); Belg. Pat. 710551 (Februar 1967).
- [14] R. Kötz, H. J. Lewerenz, P. Brüesch, S. Stucki, *J. Electroanal. Chem.* 150 (1983) 209.
- [15] F. Beck, W. Gabriel, *J. Electroanal. Chem.* 182 (1985) 355.
- [16] M. Fleischmann, K. Korinek, D. Fletcher, *J. Electroanal. Chem.* 31 (1971) 39.
- [17] K. Kaulen, H. Schäfer, *Tetrahedron* 38 (1982) 3299.
- [18] E. J. Kelly, H. R. Bronstein, *J. Electrochem. Soc.* 131 (1984) 2232.

Totalsynthese von (\pm)-Bonellin-dimethylester*

Von Franz-Peter Montforts* und Ulrich M. Schwartz
Professor Albert Eschenmoser zum 60. Geburtstag
gewidmet

Bonellin **1a** oder ent-**1a**^[1] ist das grüne, geschlechtsdifferenzierende Pigment von *Bonellia viridis*, einem im Mittelmeer verbreiteten Meerestier^[2]. Zunächst geschlechtsdifferente Larven, die mit den grünen, Bonellin enthaltenden Körperwänden des Weibchens in Berührung kommen, entwickeln sich zu 1–3 mm langen Männchen. Aus Larven ohne Bonellinkontakt entstehen die größeren Weibchen (15 cm). Die ungewöhnliche biologische Aktivität sowie in



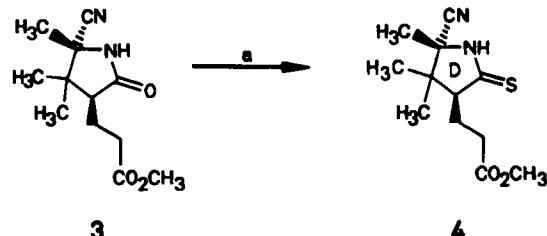
[*] Priv.-Doz. Dr. F.-P. Montforts, Dipl.-Chem. U. M. Schwartz
Institut für Organische Chemie der Universität
Niederurseler Hang, D-6000 Frankfurt am Main 50

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Prof. A. Eschenmoser und Prof. G. Quinkert danken wir für Diskussionsbeiträge.

vitro beobachtete Antitumor-Eigenschaften^[3] weisen Bonellin als attraktives Synthesenziele aus. Während unserer Untersuchungen wurde kürzlich in einem anderen Laboratorium racemischer Bonellin-dimethylester **rac-1b** auf photochemischem Wege synthetisiert^[4].

Aus vier monocyclischen Bausteinen – **4**, **7**, **9** und **10** – sowie dem selektiv spaltbaren Malonester **13** gelang uns der Aufbau von Bonellin-dimethylester **rac-1b** in Anlehnung an eine Modellsynthese^[5] des Chlorins **2**.

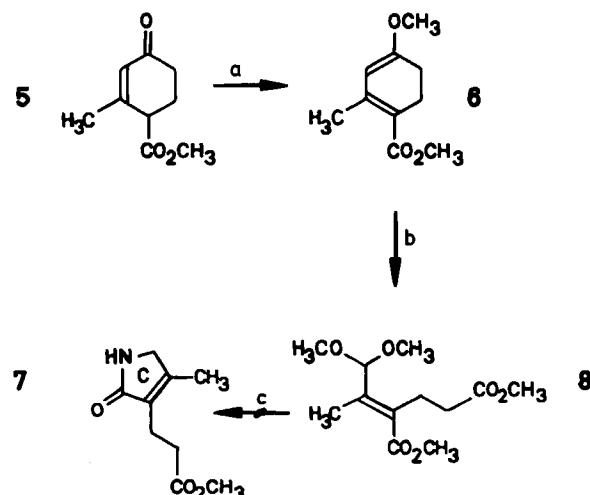
Da Ring D von Bonellin **1a** oder ent-**1a** mit Ring C von Vitamin B₁₂ konstitutionell identisch ist, lag es nahe, vom Lactam **3**^[6] – einem Baustein aus den Vitamin-B₁₂-Synthesen von Woodward^[7] und Eschenmoser^[8] – auszugehen. **3** wird in sein Thioanalogon **4** überführt (Schema 1).



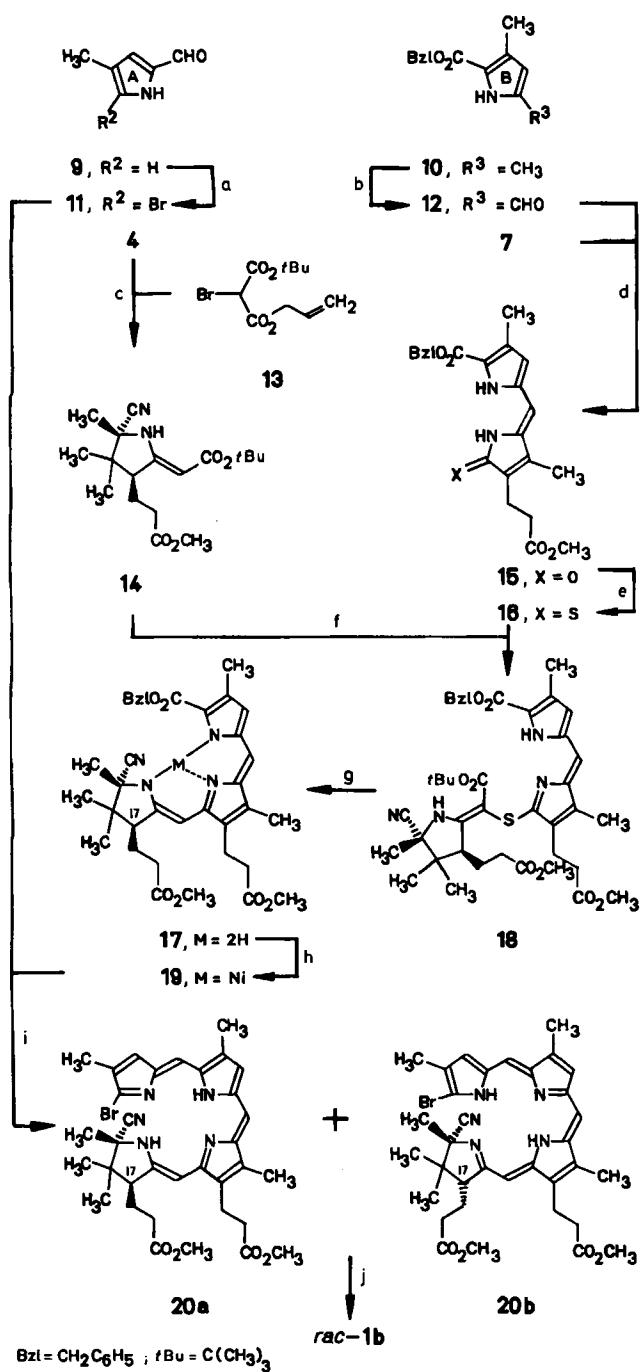
Schema 1. a) 1.1 Äquiv. 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2λ⁵,4λ⁵-dithiadiphosphetan-2,4-dithion („Lawesson-Reagens“), Tetrahydrofuran (THF), Rückfluß (Rfl.), 30 min (87% kristallines **4**).

Für das Ring-C-Dihydropyrrolon **7**^[9] ließ sich ausgehend vom Hagemann-Ester **5** ein neuer Zugang eröffnen. Selektive Ozonolyse des Enolethers **6** erzeugt die gewünschte Propionsäureseitenkette und eine (geschützte) Aldehydfunktion. Die Aldehydgruppe und die Estergruppe an der Doppelbindung in **8** ermöglichen den Einbau von Stickstoff zum fünfgliedrigen Heterocyclus **7** (Schema 2).

Bleitetetraacetat in Chloroform (essentiell) oxidiert das Methylpyrrol **10**^[10] zum Ring-B-Pyrrolcarbaldehyd **12**.



Schema 2. a) 5 Äquiv. HC(OCH₃)₃, *p*-Toluolsulfinsäure (TsOH), katalytische Menge, Benzol, Rfl., 2.5 h (71% **6**). – b) 1) O₃/O₂, CH₂Cl₂, 1.5 Äquiv. CH₃OH, –80°C; 1.5 Äquiv. CH₃SCH₃, Raumtemperatur (RT), 3 h. 2) 2 Äquiv. HC(OCH₃)₃, TsOH, katalytische Menge, RT, 12 h (73% **8**). – c) 1) Raney-Nickel, H₂, CH₃OH, RT, 4.5 h. 2) 60proz. HClO₄, katalytische Menge, CH₃CN, H₂O, RT, 2.5 h, roh weiterverarbeitet. 3) NH₃, CH₃OH (gesättigt), 2 Äquiv. NH₄Cl, RT, 4.5 h, roh weiterverarbeitet. 4) CH₃COOH, Rfl., 5.5 h (37% kristallines **7**).



Der Ring-A-Baustein 11 wird durch selektiv verlaufende Bromierung des α -unsubstituierten Pyrrolcarbaldehyds 9^[11] erhalten.

Durch Sulfidkontraktion und anschließende Pd-katalysierte Esterspaltung^[12] werden das Thiolactam 4 und der Malonester 13^[13] epimerisierungsfrei in das vinylogue Urethan 14 überführt. Das Dihydropyrrolon 7 und der Ring-B-Aldehyd 12 reagieren unter Basekatalyse^[14] zur B-C-Komponente 15, die danach in das Thiolactam 16 umgewandelt wird. „Bromierende Kupplung“ bildet aus 14 und 16 einen schwefelüberbrückten A-B-C-Tricyclus 18, der durch säureinduzierte Sulfidkontraktion nach Rasetti et al.^[15] unter Verlust der *tert*-Butylestergruppe in das CC-verknüpfte Produkt 17 übergeht.

Die Komplexierung von 17 mit Nickel zu 19 stabilisiert den Chromophor gegenüber Luftoxidation und ermöglicht die leichte Trennung der C-17-Epimere, deren Bildung unter stark sauren Bedingungen unvermeidbar ist. Für präparative Zwecke ist die Trennung jedoch nicht erforderlich: Die säurekatalysierte Anknüpfung von 11 (Ring A) bewirkt ebenfalls Epimerisierung an C-17.

Das Gemisch aus Secochlorin 20a und seinem C-17-Epimer 20b cyclisiert basekatalysiert in Gegenwart von Zink(II), das einen Templateffekt ausübt und sich leicht acidolytisch aus dem Chlorinsystem entfernen lässt, zu racemischem Bonellin-dimethylester *rac*-1b.

Die Bildung von enantiomerenreinem 1b oder *ent*-1b sollte unter Epimerisierung vermeidendem Cyclisierungsbedingungen aus den reinen Secochlorinen 20a bzw. 20b möglich sein, deren Trennung noch aussteht.

Eingegangen am 13. Mai 1985 [Z 1299]

- [1] Die absolute Konfiguration von Bonellin konnte noch nicht ermittelt werden; vgl. [2].
- [2] J. A. Ballantine, A. F. Psaila, A. Pelter, P. Murray-Rust, V. Ferrito, P. Schembri, V. Jaccarini, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1980, 1080.
- [3] R. F. Nigrelli, M. S. Stempien, G. D. Ruggieri, V. R. Liguori, J. T. Cecil, *Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 26 (1976) 1197.
- [4] C. J. Dutton, C. J. R. Fookes, A. R. Battersby, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 1237.
- [5] a) F.-P. Montforts, *Angew. Chem.* 93 (1981) 795; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 778; b) F.-P. Montforts, U. M. Schwartz, *Liebigs Ann. Chem.* 1985, 1228.
- [6] Enantiomerenreines Lactam 3 ist aus (+)-Campher [7] und aus einem durch Racematspaltung gewonnenen Baustein [8d] erhalten worden. Wir danken Prof. A. Eschenmoser für eine aus (+)-Campher dargestellte Vorstufe für 3.
- [7] R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* 17 (1968) 519; 25 (1971) 283.
- [8] a) A. Eschenmoser, *Pure Appl. Chem. Suppl.*, 23. Int. Congress Pure Appl. Chem., Boston, USA, Vol. 2 (1971) 69; b) *Naturwissenschaften* 61 (1974) 513; c) A. Eschenmoser, C. E. Winter, *Science* 196 (1977) 1410; d) P. Dubs, *Dissertation*, ETH Zürich No. 4297, Juris Verlag, Zürich 1969.
- [9] Andere Synthese von 5: H. Plieninger, J. Kurze, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 680 (1964) 60; vgl. auch [4].
- [10] Hergestellt nach G. K. Kleinspehn, *J. Am. Chem. Soc.* 77 (1955) 1546.
- [11] G. M. Badger, R. L. N. Harris, R. A. Jones, *Aust. J. Chem.* 17 (1964) 1002; Umwandlung von 12 in 9: F.-P. Montforts, U. M. Schwartz, noch unveröffentlicht.
- [12] H. Kunz, H. Waldmann, *Angew. Chem.* 96 (1984) 49; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 71.
- [13] Hergestellt durch Veresterung von Malonsäure-mono-*tert*-butylester mit Allylalkohol und anschließende Bromierung des Anions.
- [14] Die besten Ergebnisse erzielte man mit 2-*tert*-Butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-1,3-diaza-2*S*⁺-phosphacyclohexan als Base. Wir danken Dr. R. Schwesinger (Freiburg) für eine Probe der Base vor Publikation seiner Ergebnisse.
- [15] a) S. Ofner, V. Rasetti, B. Zehnder, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 1431; b) V. Rasetti, *Dissertation*, ETH Zürich No. 6462, Juris Verlag, Zürich 1979.

Schema 3. a) 1.1 Äquiv. Br_2 , 2 Äquiv. Pyridin, CH_2Cl_2 , -45°C (77% kristallines 11). - b) 1) 2.5 Äquiv. Bleitetraacetat, CHCl_3 , Rfl., 210 h . 2) 2.5 n währ. HCl , RT, 6 h (71% kristallines 12). - c) 1) 1 Äquiv. 4 + 1.1 Äquiv. 13, 1.2 Äquiv. Diazabicycloundecen (DBU), CH_3CN , 0°C , 20 min (Kupplung). 2) $\text{P}(\text{OC}_6\text{H}_5)_3$, 80°C , 2 h (Entschwefelung). 3) 5.1 Äquiv. Piperidin, $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}]_2\text{Pd}$, katalytische Menge, THF, Argon, RT, 2 h (76% kristallines 14). - d) 1.1 Äquiv. Base [14], Benzol, Rfl., 10 h (88% kristallines 15). - e) 1.1 Äquiv. „Lawesson-Reagens“, THF, Rfl., 30 min (90% kristallines 16). - f) 14 + 1.1 Äquiv. *N*-Bromsuccinimid, CH_2Cl_2 , RT, 20 min; + 0.92 Äquiv. 16, 4 Äquiv. DBU, CH_3CN , RT, 40 min (Produkt 18 nach chromatographischer Reinigung weiter umgesetzt). - g) 7.6 Äquiv. $\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN})_3$, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, Benzol, Rfl., 25 min (Produkt 17 roh weiterverarbeitet). - h) 20 Äquiv. $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 70 Äquiv. Natriumacetat, CH_2Cl_2 , CH_3OH , RT, 1 h (Ausbeuten bezogen auf 16: 57% Epimerengemisch, kristallin; 21% 19 und 18% C-17-Epimer von 19, kristallin). - i) 19 + C-17-Epimer, Pd/C , Wasserstoff, MeOH , RT, 1 h; + 2.5 Äquiv. 11, 15 Äquiv. TsOH , CHCl_3 , Rfl., 15 min (Produkt 20a + 20b nach Chromatographie weiter umgesetzt). - j) 1) 2.5 Äquiv. $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$, Kalium-*tert*-butylalkohol, *tert*-Butylalkohol, Rfl. 1 h; 2) CH_2N_2 , Ether, RT (Ausbeute bezogen auf 19 + C-17-Epimer: 42% kristallines rac-1b).