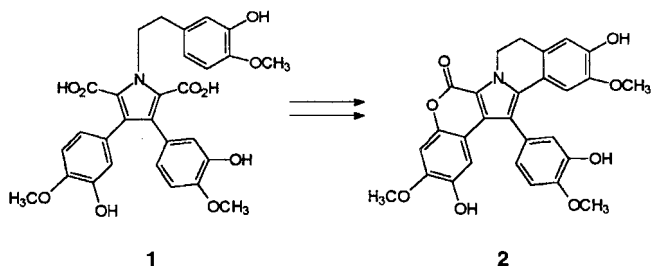


Biomimetische Synthese von Lamellarin-G-trimethylether**

Alexander Heim, Andreas Terpin und Wolfgang Steglich*

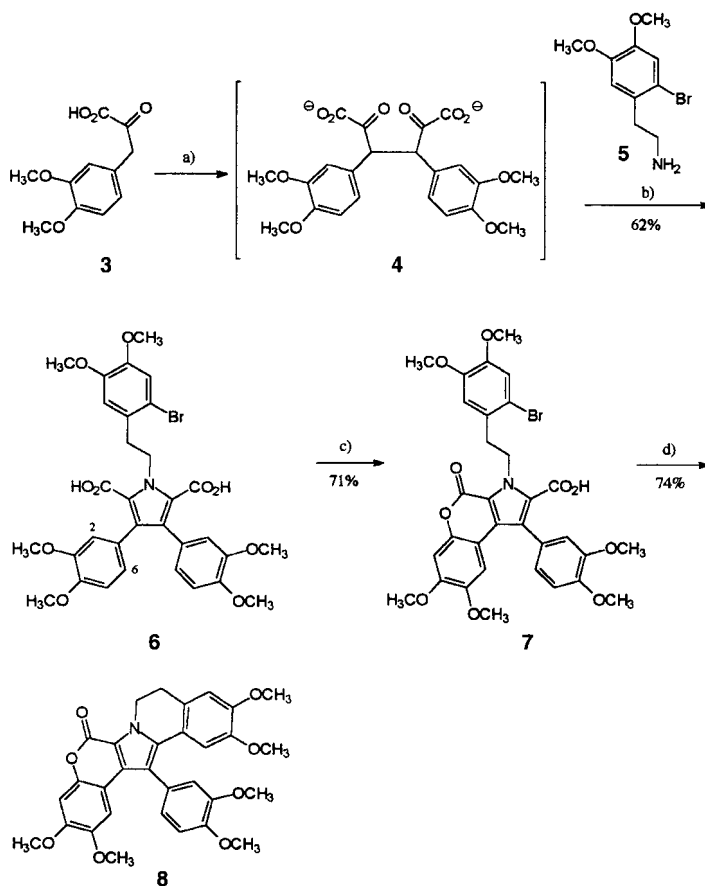
Lamellarin G **2** gehört zu einer Gruppe mariner Naturstoffe mit 5-Oxa-6b-azadibenzo[*a,i*]fluoren-6-on-Gerüst, von der bisher 16 Substanzen aus Ascidien und prosobranchen Mollusken bekannt sind.^[1] Einige dieser Verbindungen inhibieren die Zellteilung^[1a] oder haben cytotoxische^[1c] und immunmodulatorische Wirkungen.^[1c] Bisher wurde noch keine Synthese von Verbindungen dieses Typs publiziert.



Biogenetisch könnten die Lamellarine aus 3,4-Diaryl-1-(2-arylethyl)pyrrol-2,5-dicarbonsäuren (z. B. **1**) entstehen, wenn man für die Bildung des zusätzlichen Lacton- und Dihydropyridinrings eine oxidative Cyclisierung annimmt. Da Verbindungen vom Typ **1** leicht aus Arylbrenztraubensäuren zugänglich sind,^[2,3] haben wir die Umwandlung dieser Grundstruktur zur Lamellarin-Struktur untersucht. Schlüsselschritt für die Herstellung des Grundkörpers **6** ist die oxidative Kupplung zweier Moleküle **3**-(3,4-Dimethoxyphenyl)brenztraubensäure **3** zum 1,4-Diketon **4**, das nicht isoliert, sondern mit dem Phenylethylamin **5** direkt zur Pyrroldicarbonsäure **6** kondensiert wird (Schema 1).

Zur Bildung des Lactonrings wird die Dicarbonsäure **6** mit einem Äquivalent Blei(IV)acetat^[4] in siedendem Essigester umgesetzt. Interessanterweise entsteht dabei unter Angriff an C-6 ausschließlich das gewünschte Regioisomer **7** in 70% Ausbeute. Im Einklang mit dieser Struktur steht das ¹H-NMR-Spektrum mit den beiden Singulets ($\delta = 6.38$ und 6.61) für die Arenprotonen des Cumarinrings. Weiterhin fällt die für Lamellarine charakteristische Hochfeldverschiebung des Signals der Methoxygruppe ($\delta = 3.28$) auf, die in den Anisotropiekegel des benachbarten verdrehten Phenylrings ragt.^[1b] Die Verdrehung dieses Phenylrestes nach Bildung des Lactons dürfte die Cyclisierung zum Dilacton verhindern.

Der Aufbau des Lamellarin-Gerüsts wird durch eine Pd-katalysierte Heck-Cyclisierung abgeschlossen, die unter Abspaltung der Carboxygruppe abläuft und Lamellarin-G-trimethylether **8** in einer Ausbeute von 74% ergibt. Dies ist unseres Wissens das erste Beispiel für eine Heck-Reaktion, bei der nach der oxidativen Addition die Pd-Zwischenstufe unter CO₂-Abspaltung fragmentiert. Die Reaktion liefert das Cyclisierungsprodukt **8** in



Schema 1. Synthese von Lamellarin-G-trimethylether **8**: a) 1. -70°C , 2 Äquiv. *n*BuLi; 2. 0.5 Äquiv. I₂, $70^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$; b) Molekularsieb (4 Å) 12 h, RT; c) EtOAc, 1 Äquiv. Pb(OAc)₄, Rückfluß; d) CH₃CN, PPh₃, NEt₃, Pd(OAc)₂.

höherer Ausbeute als das durch vorherige Abspaltung der Carboxygruppe aus **7** erhaltene freie Pyrrol.

Die Synthese des Lamellarin-G-trimethylethers verläuft in drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 33%. Wir übertragen gegenwärtig unsere Methode auf weitere Lamellarine, darunter auch auf solche mit unsymmetrisch substituierten Arylresten. Da Lamellarine vom Typ **2** durch Dehydrierung mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ) leicht Dihydroisochinoline ergeben,^[1c] ist auch dieser Verbindungstyp nach unserer Methode zugänglich.

Experimentelles

6: 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)brenztraubensäure [**3**] (1.0 g, 4.46 mmol) wird in 80 mL absolutem THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Nach Zugabe von *n*BuLi (3.56 mL, 2 Äquiv., 2.5 M Lösung in Hexan) läßt man 20 min rühren und tropft dann eine Iodlösung (0.56 g, 2.23 mmol Iod in 20 mL THF) zu. Nachdem die Temperatur des Reaktionsgemisches 20°C erreicht hat, rührt man noch 1 h, gibt dann 2-(2-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)ethylammoniumbromid^[6] **5** (1.0 g, 2.93 mmol) zu und läßt mit Molekularsieb (4 Å) weitere 12 h rühren. Die trübe Lösung wird mit 2 N NaOH basisch gemacht, mit EtOAc gewaschen (3 \times 30 mL), mit konzentrierter HCl angesäuert (pH = 4) und mit EtOAc (3 \times 30 mL) extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phasen (Na₂SO₄) wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man kristallisiert das Rohprodukt aus Methanol um und erhält **6** (1.39 g, 62%) als gelbliche Flocken. Schmp. 201°C ; UV/Vis (CH₃OH): λ_{max} (qualitativ, nm) = 208, 288; ¹H-NMR (300.13 MHz, [D₆]DMSO): δ = 10.77 (s, br., 2H), 7.06 (s, 1H), 6.74 (d, ³J = 7.9 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.51 (m, 4H), 4.89 (t, ³J = 6.5 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 6H), 3.51 (s, 6H), 3.06 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H); ¹³C-NMR (75.47 MHz, [D₆]DMSO): δ = 162.66 (2 COOH), 148.56 (C-OCH₃), 148.37 (C-OCH₃), 147.50 (2 C-OCH₃), 147.44 (2 C-OCH₃), 129.48 (2 q. C), 129.26 (q. C), 127.18 (2 q. C), 124.77 (2 q. C), 122.80 (2 CH), 115.71 (q. C), 114.84 (2 CH), 113.82 (CH), 113.75 (CH), 110.88 (2 CH), 56.08 (OCH₃), 55.52 (OCH₃), 55.47 (2 OCH₃), 55.34 (2 OCH₃), 45.88 (N-CH₂), 37.57 (CH₂); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3412 (m, br.), 2998 (w), 2937 (m, br.), 1714 (s), 1671 (m), 1350

[*] Prof. Dr. W. Steglich, Dipl.-Chem. A. Heim, Dipl.-Chem. A. Terpin
Institut für Organische Chemie der Universität
Karlstraße 23, D-80333 München
Telefax: Int. + 89/5902604
E-mail: wos@org.chemie.uni-muenchen.de

[**] Alkaloids from Marine Organisms, 2. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 1. Mitteilung: Lit. [3].

(m), 1510 (m, br.), 1465 (m), 1440 (m), 1426 (m), 1385 (w), 1347 (m), 1256 (s), 1231 (m), 1218 (w), 1192 (m), 1165 (w), 1028 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 671 (0.63) [M^+ (^{81}Br)], 669 (0.59) [M^+ (^{79}Br)], 627 (2) [M^+ (^{81}Br) - CO_2], 625 (2) [M^+ (^{79}Br) - CO_2], 583 (10) [M^+ (^{81}Br) - 2 CO_2], 581 (10) [M^+ (^{79}Br) - 2 CO_2], 503 (29) [583 - Br], 502 (100) [581 - Br]; Elementaranalyse ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{NO}_{10}\text{Br}$ (670.51): C 57.32, H 4.81, N 2.08, Br 11.91; gef.: C 57.16, H 4.88, N 2.09, Br 11.88.

7: 6 (130 mg, 0.19 mmol) wird mit Blei(IV)acetat (84.2 mg, 0.19 mmol) in 40 mL absolutem EtOAc 1 h unter Rückfluß erhitzt, wobei sich die Lösung hellgelb färbt. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Bei unvollständiger Umsetzung wird weiteres $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ zugegeben und bis zur vollständigen Umsetzung erhitzt. Man läßt abkühlen, filtriert und versetzt mit 20proz. Citronensäure. Nach Trocknen (Na_2SO_4) und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 7 (90 mg, 71%) als gelbes Pulver. Schmp. 297 °C; UV/Vis (CH_3OH): λ_{max} (qualitativ, nm) = 206, 288, 326; $^1\text{H-NMR}$ (600.13 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 12.42 (s, br., 1H), 7.06 (d, 3J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.83 (d, 3J = 8.1 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.08 (t, 3J = 6.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.11 (d, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (150.92 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 174.66 (COOH), 161.64 (-COO-), 154.35 (C-OCO), 149.18 (C-OCH₃), 148.75 (C-OCH₃), 148.60 (C-OCH₃), 148.52 (C-OCH₃), 148.26 (C-OCH₃), 145.68 (C-OCH₃), 145.41 (q, C), 131.12 (q, C), 128.86 (q, C), 126.54 (q, C), 123.45 (CH), 122.58 (CH), 116.78 (q, C), 115.66 (q, C), 114.14 (q, C), 114.04 (CH), 114.00 (CH), 111.96 (CH), 109.07 (q, C), 104.49 (CH), 100.95 (CH), 56.09 (OCH₃), 56.05 (OCH₃), 55.86 (OCH₃), 55.74 (OCH₃), 55.46 (OCH₃), 55.00 (OCH₃), 46.14 (N-CH₂), 37.09 (CH₂); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3434 (m, br.), 2940 (w, br.), 1719 (s), 1665 (w), 1539 (m), 1510 (s), 1491 (m), 1464 (m), 1445 (m), 1406 (m), 1384 (w), 1258 (s), 1242 (m), 1221 (s), 1191 (m), 1158 (m), 1038 (m), 1025 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 669 (37) [M^+ (^{81}Br)], 668 (13) [M^+ (^{79}Br) + 1], 667 (38) [M^+ (^{79}Br)], 625 (18) [M^+ (^{81}Br) - CO_2], 624 (5) [M^+ (^{79}Br) + 1 - CO_2], 623 (15) [M^+ (^{79}Br) - CO_2], 589 (20) [M^+ (^{79}Br) + 1 - Br], 588 (13) [M^+ (^{79}Br) + 1 - Br], 545 (22) [589 - CO_2], 544 (60) [588 - CO_2], 543 (59) [M^+ (^{79}Br) - Br - CO_2], 518 (33), 517 (100) [545 - CO], 394 (18) [545 - $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2$]; MS-HR ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{NO}_{10}\text{Br}$: 667.1053; gef.: 667.1028.

8: 7 (30 mg, 0.044 mmol), Palladium(II)acetat (9.8 mg, 0.044 mmol), Triphenylphosphan (11.5 mg, 0.044 mmol) und Triethylamin (1.0 mL) werden mit Acetonitril (10.0 mL) im Druckrohr auf 150 °C erhitzt. Nach 5 h nimmt man die Lösung in 50 mL EtOAc auf, wäscht mit 20proz. Citronensäure, trocknet (Na_2SO_4) und dampft im Vakuum ein. Anschließend reinigt man chromatographisch (SiO_2 , Chloroform) und erhält das weiße, pulverige Produkt (17.7 mg, 74%). Schmp. 235 °C; UV/Vis (CHCl_3): λ_{max} (qualitativ, nm) = 244, 280, 316 (sh); $^1\text{H-NMR}$ (399.52 MHz, CDCl_3): δ = 7.12 (dd, 4J = 1.9, 3J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, 3J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (d, 3J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.78 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.13 (t, 3J = 6.7 Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100.58 MHz, CDCl_3): δ = 155.54 (-COO-), 149.79 (C-OCO), 149.01 (C-OCH₃), 148.88 (C-OCH₃), 148.83 (C-OCH₃), 147.51 (C-OCH₃), 146.11 (C-OCH₃), 145.52 (C-OCH₃), 135.92 (q, C), 128.17 (q, C), 128.02 (q, C), 126.62 (q, C), 123.62 (CH), 120.06 (q, C), 114.76 (q, C), 114.05 (CH), 113.77 (q, C), 111.93 (CH), 111.02 (CH), 110.31 (q, C), 108.71 (CH), 104.54 (CH), 100.55 (CH), 56.24 (OCH₃), 56.14 (OCH₃), 56.05 (OCH₃), 55.92 (OCH₃), 55.50 (OCH₃), 55.17 (OCH₃), 42.43 (N-CH₂), 28.71 (CH₂); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3440 (w, br.), 2980 (w, br.), 1707 (s), 1616 (w), 1610 (w), 1543 (m), 1514 (m), 1487 (m), 1465 (m), 1415 (s), 1339 (w), 1321 (w), 1272 (s), 1241 (s), 1215 (s), 1166 (s), 1152 (m), 1042 (m, br.), 1013 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 544 (30) [M^+ + 1], 543 (100) [M^+]; MS-HR ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{NO}_8$: 543.1893; gef.: 543.1897.

Eingegangen am 6. September 1996 [Z 9531]

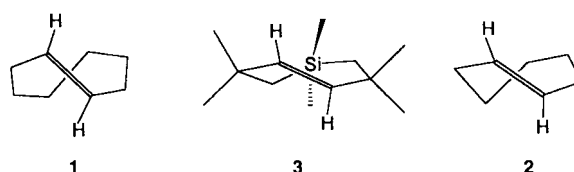
Stichworte: Alkaloide · Arene · Heck-Reaktionen · Naturstoffe · Synthesemethoden

- [1] a) R. J. Andersen, D. J. Faulkner, H. Cun-Heng, G. Van Duyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5492–5495; b) N. Lindquist, W. Fenical, G. D. Van Duyne, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4570–4574; c) A. R. Carroll, B. F. Bowden, J. C. Coll, *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 489–501; d) M. Köck, B. Reif, W. Fenical, C. Griesinger, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 363–366; B. Reif, M. Köck, R. Kerssebaum, H. Kang, W. Fenical, C. Griesinger, *J. Magn. Reson. Ser. A* **1996**, *118*, 282–5; e) S. Urban, R. J. Capon, *Aust. J. Chem.* **1996**, *49*, 711–713.
[2] Lycogalsäure-A-dimethylester: R. Fröde, C. Hinze, I. Josten, B. Schmidt, B. Steffan, W. Steglich, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1689–1690.
[3] Polycitrin A: A. Terpin, K. Polborn, W. Steglich, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9941–9944.
[4] D. I. Davies, C. Waring, *J. Chem. Soc.* **1967**, 1639–1642.
[5] Phenylbrenztraubensäure **3** wurde nach der klassischen Erlenmeyer-Azlacon-synthese hergestellt: E. Erlenmeyer, *Liebigs Ann. Chem.* **1893**, *275*, 1–20.
[6] J. Harley-Mason, *J. Chem. Soc.* **1953**, 200–202.

Ein stabiles Hetero-*trans*-cyclohepten**

Adolf Krebs*, Karl-Ingo Pforr, Walter Raffay, Bernd Thölke, Wilfried A. König*, Ingo Hardt und Roland Boese*

trans-Cycloocten **1** ist das kleinste unsubstituierte *trans*-Cycloalken, das bei Raumtemperatur beständig ist.^[1] Dagegen isomerisiert *trans*-Cyclohepten **2**, das bei niedrigen Temperaturen erzeugt und spektroskopisch sowie durch Abfangreaktionen nachgewiesen werden kann, bei Raumtemperatur schnell zu *cis*-Cyclohepten.^[2] Bei Raumtemperatur isolierbare *trans*-Cycloheptene können erhalten werden, wenn man eine CH_2 -Gruppe in **2** durch ein größeres Heteroatom ersetzt und damit die Ringspannung erniedrigt.^[3] Außerdem kann durch Einführung von vier Methylgruppen in α -Stellung zur Doppelbindung die Dimerisierungstendenz herabgesetzt^[3] und die Barriere der *trans*-*cis*-Isomerisierung erhöht werden.



Wir haben daher *trans*-1,1,3,3,6,6-Hexamethyl-1-sila-4-cyclohepten **3** auf folgendem Weg synthetisiert (Schema 1): Aus dem käuflichen Bromalkohol **4** wird mit $(\text{CH}_3)_2\text{SiCl}_2$ das Dibromsiloan **5** erhalten, dessen Umsetzung mit Lithium das Diol **6** liefert.^[4] Nach Oxidation zur Dicarbonsäure^[5] und deren Veresterung wird der Siebenring durch eine Acyloin-Kondensation geschlossen. Reduktion des silylierten Acyloins **7** mit LiAlH_4 führt zum *trans*-1,2-Diol **8**, während die direkte Reduktion des nicht silylierten Acyloins mit LiAlH_4 nur das entsprechende *cis*-Diol ergibt. Eine Corey-Winter-Eliminierung des Thiocarbonats **9** unter sorgfältig kontrollierten Bedingungen ergibt das *trans*-Cycloalken **3**.^[6]

Die Verbindung **3** ist bei Raumtemperatur flüssig, kristallisiert aber bei tiefen Temperaturen, so daß eine Röntgenstrukturanalyse bei –148 °C durchgeführt werden konnte.^[7] Im Kristall hat **3** C_1 -Symmetrie. Bemerkenswert ist der C=C–C-Diederwinkel von nur 130.97°; er ist um fast 9° kleiner als im entsprechenden carbocyclischen Achtring-Derivat, dem *trans*-3,3,8,8-Tetramethyl-1-cycloocten (139.68°);^[8] damit zeigt **3** von den bei Raumtemperatur isolierbaren nicht überbrückten *trans*-Cycloalkenen die stärkste Deformation der Doppelbindung. Dagegen unterscheiden sich die H–C=C–H-Diederwinkel an der Doppelbindung von **3** mit 173.1° wie auch die C=C–C-Winkel mit 121° nicht sehr von normalen Werten. Die C_1 -Symmetrie von **3** und die starke Verdrillung der Doppelbindung sind in Abbildung 1 gut zu erkennen. Die Länge der C–C-Doppelbindung ist trotz der hohen Ringspannung mit 133 pm normal, während die Si–C2 (C7-) (191 pm) und die C2–C3 (C6–C7)-Bindungen (156 pm) erheblich gedehnt sind. Ab-initio-Berechnungen von **3** mit dem Programm GAUSSIAN 92^[9] auf dem

* Prof. Dr. A. Krebs, Prof. Dr. W. A. König, Dr. K.-I. Pforr, Dipl.-Chem. W. Raffay, Dipl.-Chem. B. Thölke, Dr. I. Hardt
Institut für Organische Chemie der Universität
Martin-Luther-King-Platz 6, D-20146 Hamburg
Telefax: Int. +40/4123-2893

Prof. Dr. R. Boese

Institut für Anorganische Chemie der Universität-Gesamthochschule Universitätsstraße 5–7, D-45117 Essen

** Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.