

Stichwörter: Arine · Cyclotrimerisierungen · Palladium · Triphenylene

- [1] a) S. J. McLain, R. R. Schrock, P. R. Sharp, M. R. Churchill, W. J. Youngs, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 263–265; b) M. A. Bennett, T. W. Hambley, N. K. Roberts, G. B. Robertson, *Organometallics* **1985**, *4*, 1992–2000; c) S. L. Buchwald, B. T. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7411–7414; d) M. A. Bennett, H. P. Schwemlein, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1349; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1296–1320; e) J. F. Hartwig, R. G. Bergman, R. A. Andersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3404–3418; f) J. Cámpora, S. L. Buchwald, *Organometallics* **1993**, *12*, 4182–4187; g) K. Mashima, Y. Tanaka, A. Nakamura, *Organometallics* **1995**, *14*, 5642–5651.
- [2] „Transition Metal Alkyne Complexes: Zirconium-Benzene Complexes“: S. L. Buchwald, R. D. Broene in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 771–784, zit. Lit.
- [3] M. A. Bennett, E. Wenger, *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 1029–1042, zit. Lit.
- [4] a) „Transition Metal Alkyne Complexes: Transition Metal-Catalyzed Cyclotrimerization“: D. B. Grotjahn in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 741–770; b) N. E. Schore, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1081–1119; c) K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 525; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 539–556.
- [5] a) S. Chandrasekhar, *Liq. Cryst.* **1993**, *14*, 3–14; b) N. Boden, R. S. Bushby, J. Clements, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5920–5931.
- [6] a) P. T. Wright, I. Gillies, J. D. Kilburn, *Synthesis* **1997**, 1007–1009; b) S. Kumar, M. Manickam, *Chem. Commun.* **1997**, 1615–1616.
- [7] a) C. M. Buess, D. D. Lawson, *Chem. Rev.* **1960**, *60*, 313–330; b) K. D. Bartle, H. Heaney, D. W. Jones, P. Lees, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 3289–3296.
- [8] H. Heaney, P. Lees, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 3049–3052.
- [9] T. L. Gilchrist, F. J. Graveling, C. W. Rees, *J. Chem. Soc.* **1971**, 977–980.
- [10] G. Dyker, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 117; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 103–105.
- [11] a) R. W. Hoffmann, *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*, Academic Press, New York, **1967**; b) H. Hart in *The Chemistry of Functional Groups, Suppl. C2: The Chemistry of Triple-Bonded Functional Groups* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, Chichester, **1994**, S. 1017–1134.
- [12] Y. Himeshima, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1983**, 1211–1214.
- [13] In unserem Labor nach folgender Methode hergestellt: „Palladium in Organic Synthesis“: L. S. Hegedus in *Organometallics in Synthesis: A Manual* (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley, **1994**. Käufliches Material ergab geringere Ausbeuten.
- [14] a) L. S. Meriwether, E. C. Colthup, G. W. Kinnerly, R. N. Reusch, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 5155–5163; b) Y. Wakatsuki, O. Nomura, K. Kitaura, K. Morokuma, H. Yamazaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1907–1912.
- [15] a) N. Boden, R. J. Bushby, A. N. Cammidge, S. Duckworth, G. Headcock, *J. Mater. Chem.* **1997**, *7*, 601–605; b) K. Praefcke, A. Ekkert, D. Blunk, *Liq. Cryst.* **1997**, *22*, 113–119.
- [16] Triphenylen und die substituierten Derivate ergaben korrekte analytische und spektroskopische Daten. **3**: Schmp. 194 °C (Lit. [6a]: 198 °C). **7**: ¹H-NMR ([D₈]THF): δ = 8.42 (t, *J* = 10.3 Hz, 6H); MS: *m/z* (%): 336 (100), 168 (16); HR-MS: ber. für C₁₈H₆F₆: 336.0374, gef.: 336.0364. **11**: Schmp. 188 °C; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9.04 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.97 (s, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 158.2, 157.9, 157.0, 133.0, 132.6, 131.9, 127.3, 127.0, 126.8, 121.1, 118.8, 118.4, 118.1, 115.9, 115.0, 110.4, 108.7, 108.5, 56.1, 55.8, 55.7; MS: *m/z* (%): 318 (100), 303 (25), 288 (15); HR-MS: ber. für C₂₁H₁₈O₃: 318.1256, gef.: 318.1268. **12**: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9.00 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 3H), 7.48 (t, *J* = 8.2 Hz, 3H), 7.14 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 3H), 4.02 (s, 9H); MS: *m/z* (%): 318 (100), 303 (22), 288 (30).

Untersuchungen zur Hypothese der Manzaminalkloid-Biosynthese**

Jack E. Baldwin,* Timothy D. W. Claridge, Andrew J. Culshaw, Florian A. Heupel, Victor Lee, David R. Spring, Roger C. Whitehead, Robert J. Boughtflower, Ian M. Mutton und Richard J. Upton

Im vergangenen Jahrzehnt hat es einen Aufschwung bei der Entdeckung biologisch aktiver Naturstoffe aus Meeres-schwämmen gegeben.^[1] Anders als bei Landpflanzen und mikrobiellen Systemen ist über die Biosynthese von Schwamm-metaboliten nur wenig bekannt.^[2] Eine Gruppe cytotoxischer Schwammetaboliten, die in jüngster Zeit das Interesse der Organiker geweckt hat, ist die der Manzaminalkaloide. Als erstes Beispiel wurde 1986 Manzamin A **1** (Abb. 1) von Higa

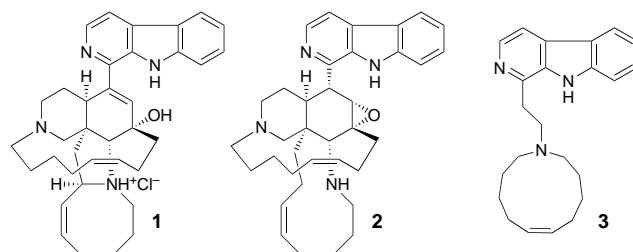


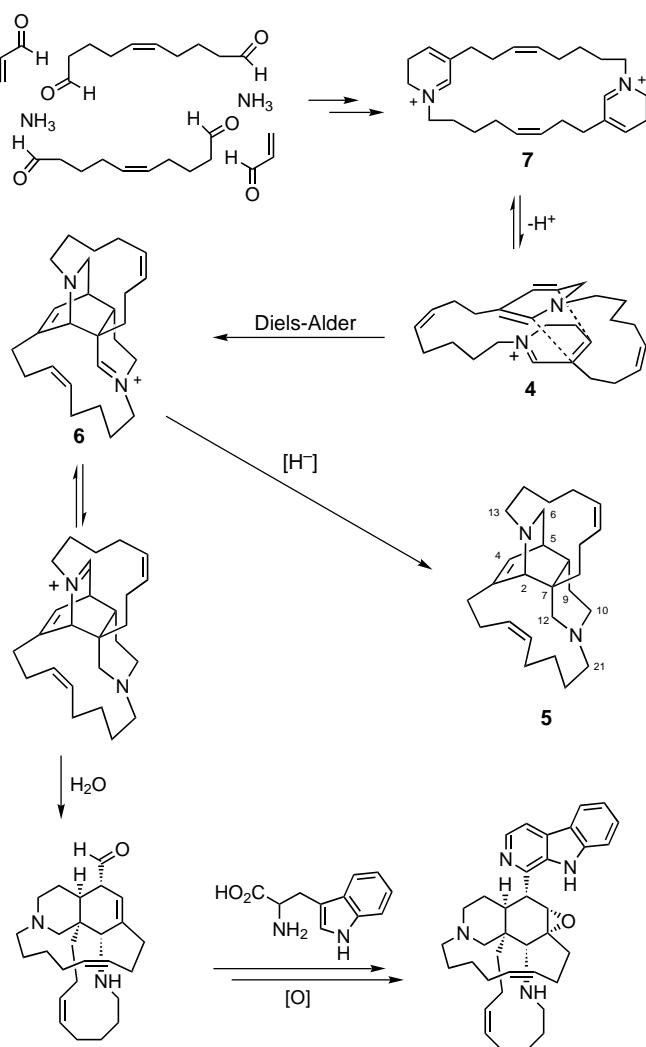
Abb. 1. Strukturvergleich der Manzamine A **1**, B **2** und C **3**.

et al. isoliert^[3] und kürzlich erstmalig synthetisiert.^[12] Die völlig neuartige Struktur ließ die Autoren zu dem Schluß kommen, daß „no obvious biogenetic path“ vorstellbar sei, der zu **1** führen würde. Aus derselben Schwammspezies wurden später die Manzamine B **2** und C **3** isoliert.^[4]

1992 stellten wir eine Hypothese zur Biogenese der Manzamine vor.^[5] Wir schlugen vor, daß jede Struktur auf vier verschiedene Bausteine zurückgeführt werden könne: Ammoniak, eine C₁₀-Einheit (einen symmetrischen Dialdehyd), eine C₃-Einheit (ein Acroleinäquivalent) sowie Tryptophan, wie in Schema 1 für Manzamin B **2** dargestellt. Der

[*] Prof. J. E. Baldwin, Dr. T. D. W. Claridge, Dr. A. J. Culshaw, Dr. F. A. Heupel, Dr. V. Lee, D. R. Spring, Dr. R. C. Whitehead
The Dyson Perrins Laboratory
University of Oxford
South Parks Road, Oxford OX1 3QY (Großbritannien)
Fax: (+44) 1865-275 632
E-mail: jack.baldwin@chem.ox.ac.uk
R. J. Boughtflower, I. M. Mutton, Dr. R. J. Upton
Glaxo Wellcome Research and Development
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (Großbritannien)

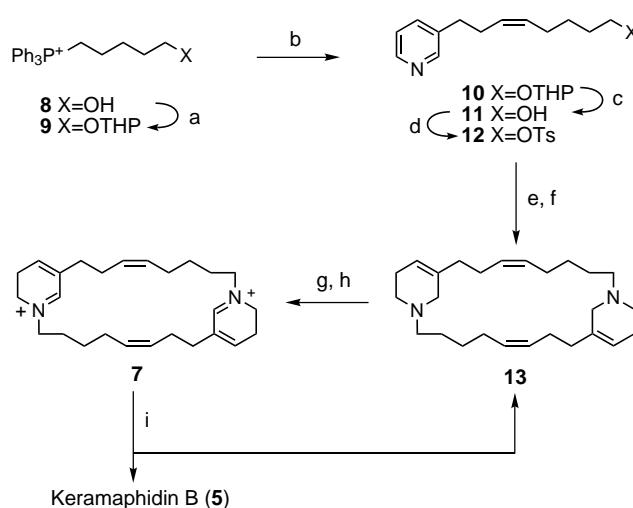
[**] Diese Arbeit wurde vom EPSRC (A.J.C. und D.R.S.) und vom Rhodes Trust (F.A.H.) unterstützt. Wir danken Prof. Raymond J. Andersen (Department of Chemistry, University of British Columbia, Kanada) und Prof. Jun'ichi Kobayashi (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Japan) für ihre großzügigen Spenden an Keramaphidin B sowie dem massenspektrometrischen Dienst des EPSRC (Swansea) für die Messung der hochauflösten Massenspektren.

Schema 1. Eine Hypothese der Biosynthese von Manzaminalkaloiden.^[5]

Schlüsselschritt des vorgeschlagenen Weges ist die intramolekulare *endo*-Diels-Alder-Cycloaddition des Bisdihydropyridins **4**.^[6] Bis heute ist nicht bekannt, ob eine „Diels-Alderase“ existiert.^[7]

Seit der Veröffentlichung der Hypothese ist weltweit eine große Zahl an Manzaminen und verwandten Alkaloiden aus verschiedenen Schwammspezies isoliert worden.^[8] Trotz fehlender experimenteller Beweise wurde der Vorschlag wiederholt verwendet, um die biogenetische Herkunft dieser Naturstoffe zu erklären. Eines dieser Alkaloide ist Keramaphidin B **5** (Schema 1), das von den Arbeitsgruppen um Kobayashi und Andersen unabhängig voneinander isoliert wurde.^[9] Strukturell betrachtet ist **5** lediglich die reduzierte Form des vorgeschlagenen Cycloadduktes **6**. Wir berichten hier über die biomimetische Synthese von **5**, dem ersten chemischen *in vitro*-Beweis für unseren Vorschlag.

Eine Synthese von **7** ist bereits publiziert.^[6e] Wir hielten die beschriebene Route jedoch wegen der Instabilität eines Zwischenproduktes und geringer Ausbeuten für unbefriedigend (7% Gesamtausbeute). Inzwischen modifizierten wir die Synthese (Schema 2) mit signifikanten Verbesserungen (37% Gesamtausbeute). Das Hydroxyphosphoniumsalz **8**



Schema 2. Synthese des Bisdihydropyridins **7**. Reagenzien und Bedingungen: a) 1.5 Äquiv. 3,4-Dihydro-2H-pyran, 0.01 Äquiv. Pyridinium-*p*-tolusulfonat, CH_2Cl_2 , 15 h, 93%; b) 1.2 Äquiv. Kaliumhexamethyldisilazid, THF, -78°C bis RT, 1 h, dann 3-(3-Pyridyl)propanal, -78°C bis RT, 2 h, 83% ($Z/E \approx 99/1$); c) 3 M HCl, MeOH, 3 h, 94%; d) 1.5 Äquiv. *p*-Toluolsulfonylchlorid, 2 Äquiv. Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , 3 h, 95%; e) 1.2 Äquiv. NaI, 2-Butanon, Δ , 192 h; f) 3 Äquiv. NaBH₄, MeOH, -78°C bis RT, 0.5 h, 56% über 2 Stufen; g) 2 Äquiv. *m*CPBA, CH_2Cl_2 , 0°C , 98%; h) 4 Äquiv. Trifluoressigsäureanhydrid, CH_2Cl_2 , 100%; i) MeOH/1 M aq. TRIS-Puffer (1/1; pH 7.3; TRIS = Tris(hydroxymethyl)aminomethan), 1 h, dann 3 Äquiv. NaBH₄, MeOH, -78°C bis RT, 0.5 h, 0.2–0.3%.

wurde als Tetrahydropyranyl(THP)-derivat **9** geschützt (93%). Das Olefin **10** wurde aus dem Ylid, das aus **9** und 3-(3-Pyridyl)propanal entstand, in 83% Ausbeute erhalten. Die saure Abspaltung der THP-Schutzgruppe führte zum Alkohol **11** (94%), der nach Umsetzung mit *p*-Toluolsulfonylchlorid zum Tosylat **12** reagierte (95%). In einer Eintopf-Finkelstein-Reaktion wurde durch langsames Hinzufügen von **12** zu einer Mischung aus NaI und 2-Butanon unter Rückfluß die Dimerisierung unter Makrocyclisierung erreicht. Das Rohprodukt wurde mit Natriumborhydrid reduziert und lieferte das Bistetrahydropyridin **13** in 56% Ausbeute über die letzten beiden Stufen. Die Oxidation von **13** mit 3-Chlorperbenzoësäure (*m*CPBA) gab diastereomere *N*-Oxide (98%), deren Behandlung mit Trifluoressigsäureanhydrid zum Bisdihydropyridin **7** führte (100%).

Es wurde schließlich herausgefunden, daß nach Auflösen von **7** in einem Puffer in Methanol/Wasser und anschließender Reduktion mit Natriumborhydrid eine geringe, jedoch nachweisbare Menge an Keramaphidin B **5** neben einer komplexen Produktmischung gebildet wird. Nach einer umfangreichen chromatographischen Reinigung wurden 0.2–0.3% **5** isoliert.^[10] Das synthetische Material wurde mit LC-MS, NMR und durch Mischen des synthetischen mit dem natürlichen Material identifiziert (Abb. 2). Das Hauptprodukt (60–85%) der Reduktion war das wiederverwertbare Bistetrahydropyridin **13**. Es ging aus der Disproportionierung von **4** hervor, die zu einer Mischung aus Tetrahydropyridin und Pyridiniumsalz führte. Diese wurde anschließend zu **13** reduziert.^[11]

Wir haben damit die chemische Durchführbarkeit unseres theoretischen Vorschlags zur Biosynthese der Manzaminalkaloide bewiesen. Die niedrige Ausbeute an Keramaphidin B

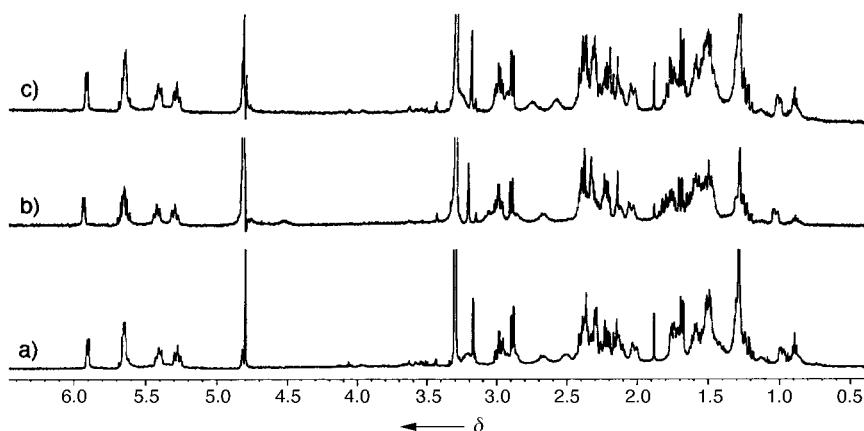


Abb. 2. ^1H -NMR-Mischungsexperiment von **5** (500 MHz, CD_3OD): a) synthetisches Material; b) natürliches Material in ähnlicher Konzentration; c) 1:1-Mischung aus synthetischem und natürlichem Material.

5 spiegelt die bevorzugte Disproportionierung von **4** und die schwierige Reinigung wider. Eine „Diels-Alderase“, die die konformative Flexibilität des Substrates einschränken könnte, würde nicht nur die Entropieänderung in Richtung des Übergangszustands verringern, sondern ebenfalls die Disproportionierung verhindern.

Eingegangen am 28. April 1998 [Z11786]

Stichwörter: Alkaloide • Biomimetische Synthesen • Biosynthese • Diels-Alder-Reaktionen • Manzamin

- [1] D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 259–302, zit. Lit.; C. A. Bewley, D. J. Faulkner, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2280–2297; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2162–2178.
- [2] M. J. Garson, *Nat. Prod. Rep.* **1989**, *6*, 143–170.
- [3] R. Sakai, T. Higa, C. W. Jefford, G. Bernardinelli, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6404–6405.
- [4] R. Sakai, S. Kohimoto, T. Higa, C. W. Jefford, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5493–5496.
- [5] J. E. Baldwin, R. C. Whitehead, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2059–2062.
- [6] Frühere Modellstudien: a) J. E. Baldwin, T. D. W. Claridge, F. A. Heupel, R. C. Whitehead, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7829–7832; b) L. Gil, A. Gateau-Olesker, C. Marazano, B. C. Das, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 707–710; c) L. Gil, A. Gateau-Olesker, Y.-S. Wong, L. Chernatova, C. Marazano, B. C. Das, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2059–2062; d) L. Gil, X. Bauchere, M.-T. Martin, C. Marazano, B. C. Das, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6231–6234; e) J. E. Baldwin, T. D. W. Claridge, A. J. Culshaw, F. A. Heupel, S. Smrcková, R. C. Whitehead, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6919–6922; f) J. E. Baldwin, L. Bischoff, T. D. W. Claridge, F. A. Heupel, D. R. Spring, R. C. Whitehead, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2271–2290.
- [7] S. Laschat, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 313–315; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 289–291.
- [8] Übersichtsartikel: a) R. J. Andersen, R. W. M. Van Soest, F. Kong in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Vol. 10 (Hrsg.: S. W. Pelletier), Pergamon, London, **1996**, S. 302–352; b) M. Tsuda, J. Kobayashi, *Heterocycles* **1997**, *46*, 765–794; c) N. Matzanke, R. J. Gregg, S. M. Weinreb, *Org. Prep. Proced. Int.* **1998**, *30*, 1–51; neuere Beispiele: d) J. Kobayashi, D. Watanabe, N. Kawasaki, M. Tsuda, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9236–9239; e) Y. Guo, E. Trivellone, G. Scognamiglio, G. Cimino, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 541–550; f) F. Kong, E. I. Graziani, R. J. Andersen, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 267–271; g) M. Tsuda, D. Watanabe, J. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1207–1210; h) D. Watanabe, M. Tsuda, J. Kobayashi, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 689–692; i) R. J. Clark, K. L. Field, R. D. Charan, M. J. Garson, I. M.

Brereton, A. C. Willis, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8811–8826; neuerer Übersichtsartikel zur Totalsynthese von Manzaminalkaloiden: j) E. Magnier, Y. Langlois, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6201–6258.

- [9] a) J. Kobayashi, M. Tsuda, N. Kawasaki, K. Matsumoto, T. Adachi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4383–4386; b) F. Kong, R. J. Andersen, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2895–2906.

[10] ^1H -NMR (750 MHz, CD_3OD , 50 °C): δ = 0.93 (1H, ddd, J = 12, 4.5, 1.5 Hz; C(8)H), 1.21 (1H, qd, J = 14, 4 Hz; C(9)H), 1.36–1.40 (1H, m; C(14)H), 1.42–1.63 (8H, m; C(14)H', C(15)H₂, C(16)H, C(22)H, C(23)H₂ und C(9)H'), 1.67 (1H, dd, J = 9, 2.5 Hz; C(6)H), 1.69–1.76 (4H, m; C(20)H₂, C(19)H und C(22)H'), 1.99 (1H, br. d, J = 13 Hz; C(24)H), 2.08 (1H, d, J = 11.5 Hz; C(12)H), 2.09–2.12 (1H, m; C(27)H), 2.20 (1H, ddd, J = 12.5, 5.5, 1.5 Hz; C(13)H), 2.20–2.28 (2H, m; C(5)H und C(24)H'), 2.30–2.42 (7H, m; C(28)H₂, C(27)H', C(19)H', C(16)H', C(21)H und C(12)H'), 2.69–2.71 (1H, m; C(10)H), 2.78 (1H, br.t, J = 13 Hz; C(10)H'), 2.87 (1H, dd, J = 9, 2 Hz; C(6)H'), 2.95 (1H, td, J = 12.5, 5 Hz; C(13)H'), 3.03–3.06 (1H, m; C(21)H'), 3.11 (1H, s; C(2)H), 5.25 (1H, pseudo t, J = 10.5 Hz; C(25)H), 5.38 (1H, pseudo t, J = 10 Hz; C(26)H), 5.60–5.66 (2H, m; C(17)H und C(18)H), 5.86 (1H, d, J = 6 Hz; C(4)H); diastereotope Protonen werden mit H und H' bezeichnet, wobei H' das im tieferen Feld gelegene Proton symbolisiert; ^{13}C -NMR (188.7 MHz, CD_3OD): δ = 21.32 (C22), 21.68 (C19), 23.80 (C16), 26.10 (C24), 26.53 (C27), 27.12 (C9), 27.50 (C14, C15 und C23), 37.81 (C28), 38.99 (C5), 42.10 (C20), 44.62 (C8), 48.77 (C10), 50.94 (C12), 54.48 (C6), 55.15 (C13), 57.04 (C21), 65.04 (C2), 124.52 (C4), 131.27 (C18), 132.59 (C25), 132.60 (C17), 133.33 (C26), 142.94 (C3); nur klar vom Rauschen unterscheidbare Signale sowie solche, die mit HMQC-Experimenten zurückverfolgt werden konnten, sind aufgeführt; m/z (APCI): 381 [MH⁺, 100%]; HR-MS: gef.: 381.3270, ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_2$ [MH⁺]: 381.3270.

- [11] Die Reaktion von **7** in Pufferlösung wurde ^1H -NMR-spektroskopisch verfolgt. Zum Zeitpunkt der Zugabe von NaBH_4 waren sämtliche **7** zuzuordnenden Signale fast verschwunden. Daher kann die überwiegende Menge von **13** nicht aus der Reduktion von **7** entstanden sein.

- [12] J. D. Winkler, J. M. Axtell, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6425–6426.

Ein neuer Weg zu Heterosilsesquioxan-Gerüsten**

Frank J. Feher,* Daravong Soulivong, Frank Nguyen und Joseph W. Ziller

Unvollständig kondensierte Silsesquioxane wie **1** und **2**^[1,2] sind vielseitige Vorstufen für eine breite Palette von Si/O- und Si/O/M-Gerüsten. Eine Vielfalt von Heterosilsesquioxanen lässt sich durch Reaktionen herstellen, bei denen Si-OH-Gruppen in neue Siloxan- (Si-O-Si) oder Heterosiloxanbrück-

[*] Prof. F. J. Feher, Dr. D. Soulivong, Dr. F. Nguyen, Dr. J. W. Ziller
Department of Chemistry, University of California at Irvine
Irvine, CA 92697 (USA)
Fax: (+1) 714-824-2657
E-mail: ffeher@uci.edu

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (USA), vom Phillips Laboratory (Edwards AFB) und vom Los Alamos National Laboratory gefördert.