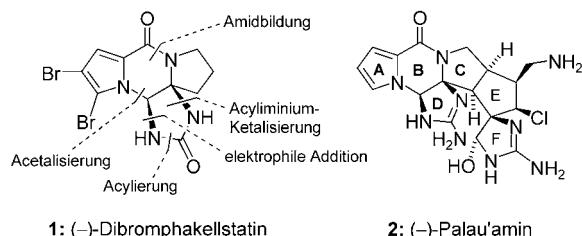


### Totalsynthese des marinen Naturstoffs *rac*-Dibromphakellstatin\*\*

Delphine E. N. Jacquot, Michael Zöllinger und Thomas Lindel\*

Professor Rolf Huisgen gewidmet

Die Pyrrol-Imidazol-Alkaloide aus Meeresschwämmen bilden eine Familie von über 100 Naturstoffen.<sup>[1]</sup> In wichtiger ökologischer Funktion dienen einige von ihnen der chemischen Abwehr von Fischen,<sup>[2]</sup> von Bakterienbefall oder Korallenbewuchs.<sup>[3]</sup> Außerdem gibt es interessante pharmakologische Aktivitäten der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide, unter denen die Cytotoxizität von Dibromphakellstatin (**1**) und die immunsuppressive Wirkung von Palau'amin (**2**) hervorzuheben sind (Abbildung 1).

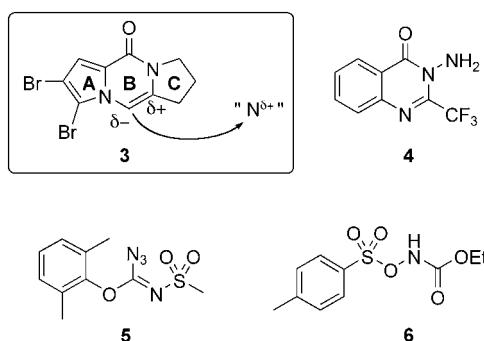


**Abbildung 1.** Strategie zur Totalsynthese des marinen Naturstoffs Dibromphakellstatin (**1**).

Bis heute wurden die Pyrrol-Imidazol-Alkaloide nur in Schwammzellen gefunden, aber nicht in mit diesen assoziierten Mikroorganismen.<sup>[3]</sup> Ihre Totalsynthese ist für eine weitere biologische Einordnung notwendig.<sup>[4]</sup> Dies gilt insbesondere für Dibromphakellstatin (**1**), von dem nur 31 mg aus 170 kg *Phakellia mauritiana* isoliert werden konnten.<sup>[5]</sup> Verbindung **1** hat mit Palau'amin (**2**) den ABCD-Tetracyclus gemeinsam.<sup>[6]</sup> In einer wegweisenden Publikation berichteten Büchi und Foley über die biomimetische Synthese des Guanidin-Analogons *rac*-Dibromphakellin.<sup>[7]</sup> Eine ähnliche Synthese von *rac*-Dibromphakellstatin (*rac*-**1**) wurde 20 Jahre später von Horne et al. verwirklicht.<sup>[8]</sup> Kürzlich beschrieben

Romo et al. die erste enantioselektive Synthese von *ent*-**1** über mehr als 15 Stufen.<sup>[9]</sup>

Uns gelang nun eine neuartige, fünfstufige Synthese von *rac*-Dibromphakellstatin (*rac*-**1**) ausgehend von L-Prolinol. Der Schlüsselschritt der Synthese besteht im direkten Aufbau von Ring D ausgehend vom gut zugänglichen unsymmetrischen Dipyrrolopyrazinon **3**<sup>[10]</sup> (Abbildung 2) durch Umsetzung mit in situ erzeugtem Ethoxycarbonylnitren.



**Abbildung 2.** Funktionalisierung des Tricyclus **3** mit N-Elektrephilen.

Der Tricyclus **3** weist eine elektronenreiche Enamid-Doppelbindung zwischen C10 und C10a auf, die in einer Modellstudie mit dem *N*-Aminochinolinon **4**<sup>[11]</sup> in Gegenwart von Pb(OAc)<sub>4</sub> zum trisubstituierten Hydrazid **7** reagiert (Schema 1). Die *trans*-Konfiguration des in Anwesenheit von Wasser erhaltenen Hydroxyanalogs **8** wurde durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt.<sup>[12]</sup> Es war jedoch nicht möglich, das Hydrazid **7** mit SmI<sub>2</sub> oder Na/NH<sub>3</sub> zu reduzieren. Versuche, Verbindung **7** in Gegenwart von NaH zu acetylieren, um die Reduktion der N-N-Bindung zu erleichtern,<sup>[13]</sup> lieferten das Dipyrroloimidazolon **9** durch Kontraktion von Ring B (Schema 1).

Wir untersuchten also die Reaktivität von aus den Verbindungen **5** und **6** freigesetzten Nitrenen (Abbildung 2) gegenüber dem tricyclischen Enamid **3**.<sup>[14,15]</sup> Verbindung **5** würde ein Isoharnstoff-Nitren freisetzen, das zunächst als Elektrophil mit C10 reagieren und nachfolgend durch einen nucleophilen Angriff des zweiten Stickstoffatoms den Ring D zum Tetracyclus schließen könnte. Achtstündige Thermolyse des Azids **5** in Dioxan in Gegenwart von **3** lieferte als Hauptprodukt jedoch den Alkenylisoharnstoff **11**, der wahrscheinlich über das Intermediat **10** entstanden war (Schema 1).

Zusätzlich wurde **11** noch von einem weniger polaren Produkt **12** begleitet, dessen Struktur durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden konnte (Abbildung 3).<sup>[12]</sup>

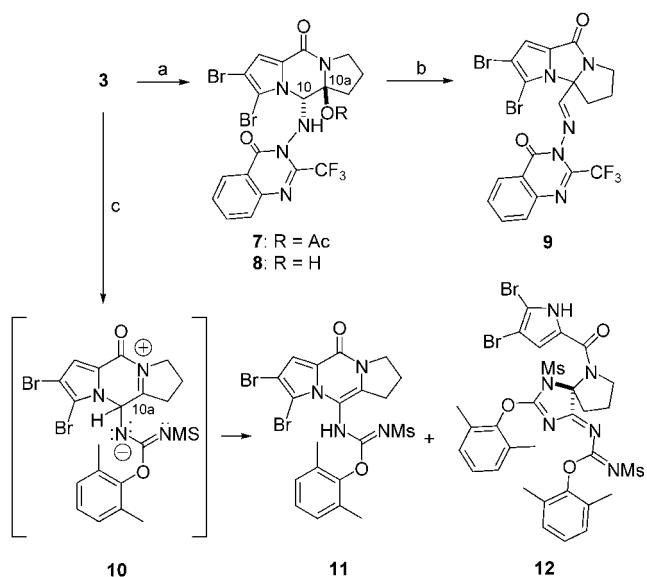
In diesem Fall wurden zwei Äquivalente des Nitrens eingebaut und der Imidazolinon-Ring geschlossen. Allerdings verlief die Cyclisierung zu Ring D auf Kosten der Öffnung von Ring B. Der erhaltene Spirocyclus **12** weist ein ACD-Ringsystem auf. Als Intermediat kann ein Orthoamid unter Beteiligung des Pyrrol-Stickstoffatoms diskutiert werden, das Spannung abbaut, indem es unter Ringöffnung zur Amidin-Teilstruktur von **12** reagiert. Wir haben schon früher ein ähnliches ACD-spiro-Hydantoin aus einer offenkettigen Vorstufe erhalten.<sup>[16]</sup>

[\*] Dr. D. E. N. Jacquot,<sup>[+]</sup> Dipl.-Chem. M. Zöllinger, Prof. Dr. T. Lindel  
Department Chemie und Biochemie  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Butenandtstraße 5–13, 81377 München (Deutschland)  
Fax: (+49) 89-2180-77734  
E-mail: thomas.lindel@cup.uni-muenchen.de

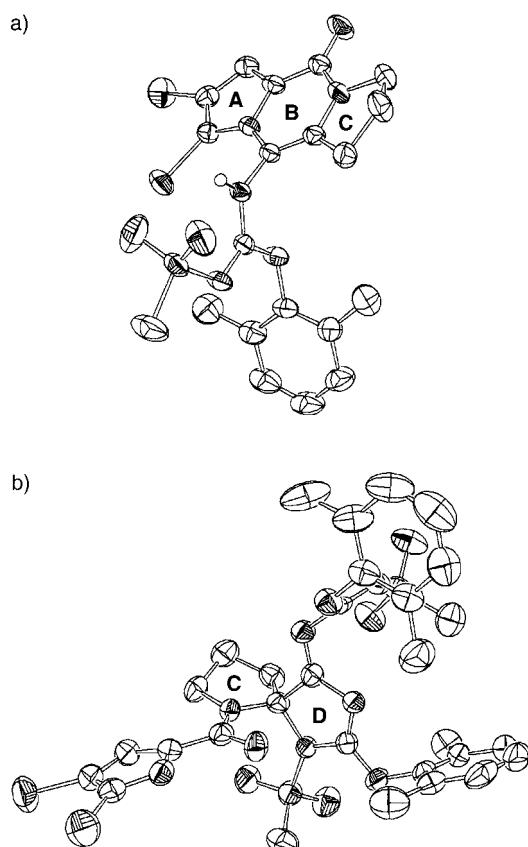
[+] Aktuelle Adresse:  
Department of Chemistry  
University of Pennsylvania  
Philadelphia, PA 19104 (USA)

[\*\*] Wir danken Herrn Dr. Kurt Polborn und Herrn Dr. Peter Mayer für Kristallstrukturanalysen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



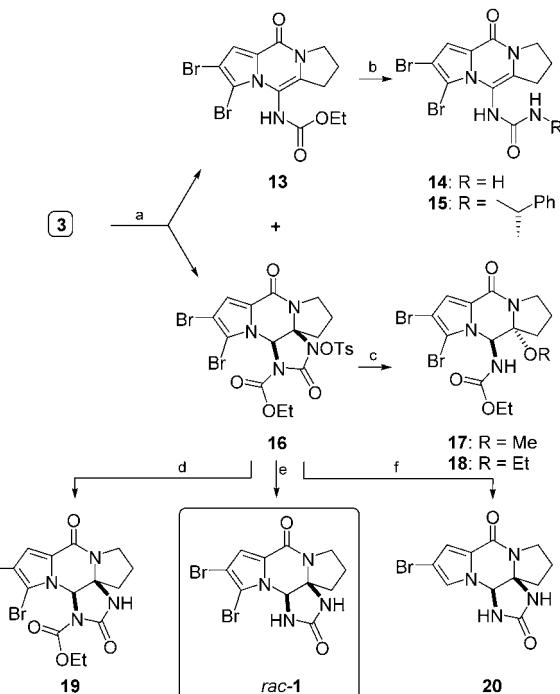
**Schema 1.** Angriff von N-Elektrophilen an der C10-C10a-Doppelbindung des Dipyrrolopyrazinons 3. a)  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0 \rightarrow 23^\circ\text{C}$ , 24 h, 58%. b)  $\text{NaH}$ , THF,  $23^\circ\text{C}$ ; dann Rückfluss, 48 h; 35%. c) 5, Dioxan, Rückfluss, 8 h. 11: 35%; 12: 10%. Ms = Methansulfonyl.



**Abbildung 3.** ORTEP-Darstellungen der Strukturen von 11 (a) und 12 (b) im Kristall (50%-Ellipsoide, Wasserstoffatome weggelassen).<sup>[12]</sup>

Durch Umsetzung des Tricyclus 3 mit Ethyl-N-tosyloxycarbamat (6) in Gegenwart von Calciumoxid<sup>[17]</sup> erhielten wir schließlich den gewünschten ABCD-Tetracyclus. Dabei bil-

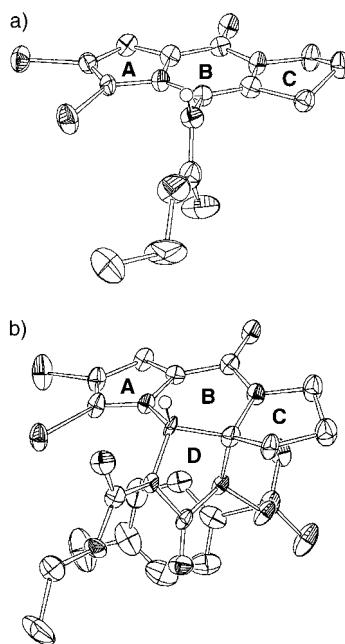
dete sich zunächst das Nitren durch  $\alpha$ -Eliminierung des Tosylats.<sup>[14]</sup> Als eines der Produkte wurde das Alkenylcarbamid **13** erhalten und auch durch Röntgenstrukturanalyse charakterisiert (Schema 2, Abbildung 4).<sup>[12]</sup>



**Schema 2.** Zweistufige Synthese von *rac*-1 ausgehend vom Tricyclus 3:  
a) 6 (7 Äquiv.),  $\text{CaO}$  (7 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $23^\circ\text{C}$ , 24 h, chromatographische Trennung: 13 (20%) und 16 (25%). b) 14: 25%  $\text{NH}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , geschlossenes Reaktionsgefäß,  $120^\circ\text{C}$ , 12 h, 46%; 15: (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin, *N*-Methyl-3-pyrrolidinon, geschlossenes Reaktionsgefäß,  $150^\circ\text{C}$ , 2 h, 51%. c) 5 N  $\text{NaOH}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $23^\circ\text{C}$ , 16 h; dann Chromatographie mit RP-18,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ : 17 (34%) und 18 (15%). d)  $\text{Sml}_2$  (2.5 Äquiv.),  $\text{THF}$ ,  $23^\circ\text{C}$ , 15 min, 95%. e)  $\text{Sml}_2$  (5 Äquiv.),  $\text{THF}$ ,  $23^\circ\text{C}$ , 36 h; dann  $\text{MeOH}$ ,  $23^\circ\text{C}$ , 12 h, 76%. f)  $\text{Sml}_2$  (7.5 Äquiv.),  $\text{THF}$ ,  $23^\circ\text{C}$ , 36 h; dann  $\text{MeOH}$ ,  $23^\circ\text{C}$ , 12 h, 50%. Ts = Tosyl = Toluolsulfonyl.

Zur Überführung in den Alkenylharnstoff **14** wurde **13** mit wässriger Ammoniaklösung in Methanol im geschlossenen Reaktionsgefäß 12 h auf  $120^\circ\text{C}$  erhitzt. Das chirale Analogon **15** wurde analog mit (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin erhalten. Wir hofften nun, Ring D unter sauren Bedingungen cyclisieren zu können, was jedoch, wie auch im Fall des Isoharnstoffs **11**, weder für **14** noch für **15** gelang. Kishi et al. hatten über einen derartigen Aufbau eines Imidazolinonrings im Rahmen der Totalsynthese von Saxitoxin berichtet.<sup>[18]</sup>

Wir fanden aber noch ein weiteres Produkt (25%), das den gewünschten Tetracyclus enthielt (Schema 2). Die Konstitution des cyclischen Harnstoffderivats **16** ergab sich aus dem HMBC-Kreuzsignal für das Proton 10-H und das Ethoxycarbonyl-Kohlenstoffatom und wurde durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt (Abbildung 4). Die Tosyloxy-Gruppe ist an 10a-N gebunden. Möglicherweise wurden das Alkenylcarbamid **13** und der Tetracyclus **16** über ein gemeinsames Acyliminium-Intermediat nach elektrophilem Angriff des Nitrens auf C10 gebildet. Die Deprotonierung des Intermediats würde direkt zu **13** führen, während der Einbau einer zweiten Tosyloxy carbamoyl-Gruppe und Elimi-



**Abbildung 4.** ORTEP-Darstellungen der Strukturen von **13** (a) und **16** (b) im Kristall (50%-Ellipsoide, Wasserstoffatome weggelassen).<sup>[12]</sup>

nierung von Ethanol für die Bildung von **16** notwendig wäre. Der zweite Angriff auf das ABC-System erfolgt von derselben Seite wie die Knüpfung der ersten C-N-Bindung an C10, der Mechanismus ist jedoch noch unklar.<sup>[19]</sup>

Parallel zu unseren Arbeiten berichteten Pellacani et al. über die direkte Bildung verwandter cyclischer Harnstoffderivate ausgehend vom *tert*-Butyl-Analogon des Urethans **6**.<sup>[20]</sup> Interesanterweise erhielten sie cyclische Harnstoffderivate, die keine Tosyloxy-, dafür aber Butoxy-Gruppen enthielten. Vermutlich verläuft diese Reaktion über eine vorgelagerte, Lossen-artige Umlagerung bei der *tert*-Butoxyisocyanat gebildet wird.<sup>[21]</sup>

Ethanolysen des Carbamats führte nach Aufarbeitung mit Methanol zu den geöffneten Carbamaten **17** und **18**. Samariumdiiodid<sup>[22]</sup> erwies sich schließlich als Schlüssel zur Entschützung von **16** unter Bildung von *rac*-Dibromphakellstatin (**rac-1**). Die selektive Abspaltung der Tosyloxy-Gruppe unter Erhalt der Bromsubstituenten gelang durch Umsetzung von **16** mit 2.5 Äquivalenten SmI<sub>2</sub> (Schema 2). Überraschenderweise führte die Verwendung von 5.0 Äquivalenten SmI<sub>2</sub> unter kompletter Entschützung des Imidazolinonrings zum Naturstoff **rac-1**. Die Umsetzung von **16** mit 7.5 Äquivalenten SmI<sub>2</sub> machte auch Monobromphakellstatin (**20**) zugänglich. Über die Reduktion von Carbamaten mit SmI<sub>2</sub> wurde bisher nur wenig berichtet.<sup>[23]</sup>

Ausgehend von L-Prolinol wurde die Totalsynthese von *rac*-Dibromphakellstatin (**rac-1**) in nur fünf Stufen und mit einer Gesamtausbeute von 8% erreicht.<sup>[24]</sup> Schlüsselschritte der Synthese sind die neuartige, direkte Anellierung des Imidazolinonrings an das Dipyrrolopyrazinon **3** über Nitren-Zwischenstufen sowie die Entschützung beider Stickstoffatome des Tetracyclus **16** in einem Schritt mit SmI<sub>2</sub>.

Eingegangen am 8. Oktober 2004,  
veränderte Fassung am 3. Dezember 2004  
Online veröffentlicht am 4. März 2005

**Stichwörter:** Alkaloide · Imidazolinone · Nitrene · Samariumdiiodid · Totalsynthesen

- [1] Übersicht: A. Al-Mourabit, P. Potier, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 237–243.
- [2] a) B. Chanas, J. R. Pawlik, T. Lindel, W. Fenical, *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* **1997**, 208, 185–196; b) T. Lindel, H. Hoffmann, M. Hochgürtel, J. R. Pawlik, *J. Chem. Ecol.* **2000**, 26, 1477–1496.
- [3] E. Richelle-Maurer, M. J. De Kluijver, S. Feio, S. Gaudêncio, H. Gaspar, R. Gomez, R. Tavares, G. Van de Vyver, R. W. M. Van Soest, *Biochem. Syst. Ecol.* **2003**, 31, 1073–1091.
- [4] Übersicht: H. Hoffmann, T. Lindel, *Synthesis* **2003**, 1753–1783.
- [5] G. R. Pettit, J. McNulty, D. L. Herald, D. L. Doubek, J. C. Chapuis, J. M. Schmidt, L. P. Tackett, M. R. Boyd, *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 180–183.
- [6] a) R. B. Kinnel, H.-P. Gehrken, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3376–3377; b) R. B. Kinnel, H.-P. Gehrken, R. Swali, G. Skoropowski, P. J. Scheuer, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3281–3286.
- [7] L. H. Foley, G. Büchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1776–1777.
- [8] K. J. Wiese, K. Yakushijin, D. A. Horne, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5135–5136.
- [9] K. G. Poullennec, D. Romo, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6344–6345.
- [10] D. E. N. Jacquot, H. Hoffmann, K. Polborn, T. Lindel, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3699–3702.
- [11] a) R. S. Atkinson, M. P. Coogan, C. L. Cornell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 157–166; b) R. S. Atkinson, M. J. Grimshire, B. J. Kelly, *Tetrahedron* **1989**, 45, 2875–2886.
- [12] CCDC-252068 (**8**), CCDC-252066 (**11**), CCDC-252067 (**12**), CCDC-252090 (**13**) und CCDC-252091 (**16**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.
- [13] L. Horner, M. Jordan, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 1505–1517.
- [14] W. Lwowski, T. J. Maricich, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1200–1202.
- [15] A. Subbaraj, S. Rao, W. Lwowski, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3945–3952.
- [16] T. Lindel, H. Hoffmann, *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 1525–1528.
- [17] M. Barani, S. Fioravanti, L. Pellacani, P. A. Tardella, *Tetrahedron* **1994**, 50, 3829–3834.
- [18] H. Tanino, T. Nakata, T. Kaneko, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 2818–2819.
- [19] Wir isolierten auch ein Produkt mit zwei Ethoxycarbonylamino-Gruppen an C10, das durch Reaktion von **13** mit einem weiteren Äquivalent Tosyloxycarbamat gebildet wurde.
- [20] S. Fioravanti, F. Marchetti, A. Morreale, L. Pellacani, P. A. Tardella, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1019–1021.
- [21] S. Hanessian, S. Johnstone, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5896–5903.
- [22] Übersichten: a) H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, 59, 10351–10372; b) D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3371–3403.
- [23] C. Exon, T. Gallagher, P. Magnus, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4739–4749.
- [24] Während der Begutachtung dieses Manuskripts erschien eine alternative Totalsynthese von *rac*-Dibromphakellstatin (**8** Stufen, 2% Gesamtausbeute): R. Chung, E. Yu, C. D. Incarvito, D. J. Austin, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3881–3884.