

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.^[1] In wichtiger ökologischer Funktion dienen einige von ihnen der chemischen Abwehr von Fischen,^[2] von Bakterienbefall oder Korallenbewuchs.^[3] 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).

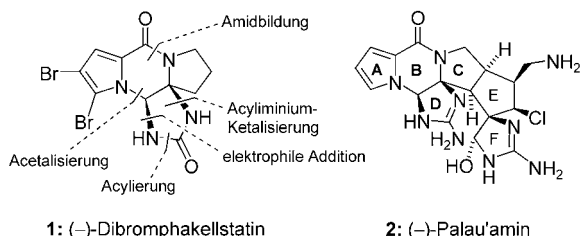


Abbildung 1. Strategie zur Totalsynthese des marinen Naturstoffs Dibromphakellstatin (**1**).

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

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

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**^[10] (Abbildung 2) durch Umsetzung mit in situ erzeugtem Ethoxycarbonylnitren.

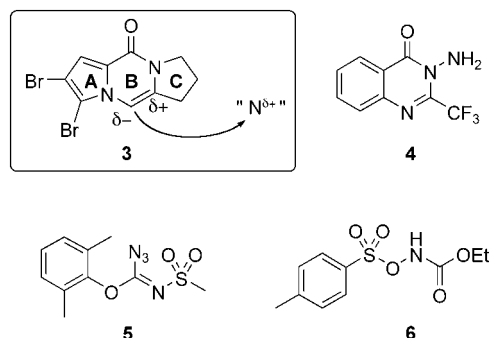


Abbildung 2. Funktionalisierung des Tricyclus **3** mit N-Elektrophilen.

Der Tricyclus **3** weist eine elektronenreiche Enamid-Doppelbindung zwischen C10 und C10a auf, die in einer Modellstudie mit dem *N*-Aminochinazolinon **4**^[11] in Gegenwart von Pb(OAc)₄ zum trisubstituierten Hydrazid **7** reagiert (Schema 1). Die *trans*-Konfiguration des in Anwesenheit von Wasser erhaltenen Hydroxyanalogons **8** wurde durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt.^[12] Es war jedoch nicht möglich, das Hydrazid **7** mit SmI₂ oder Na/NH₃ zu reduzieren. Versuche, Verbindung **7** in Gegenwart von NaH zu acetylieren, um die Reduktion der N-N-Bindung zu erleichtern,^[13] lieferten das Dipyrroloimidazon **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**.^[14,15] 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).^[12]

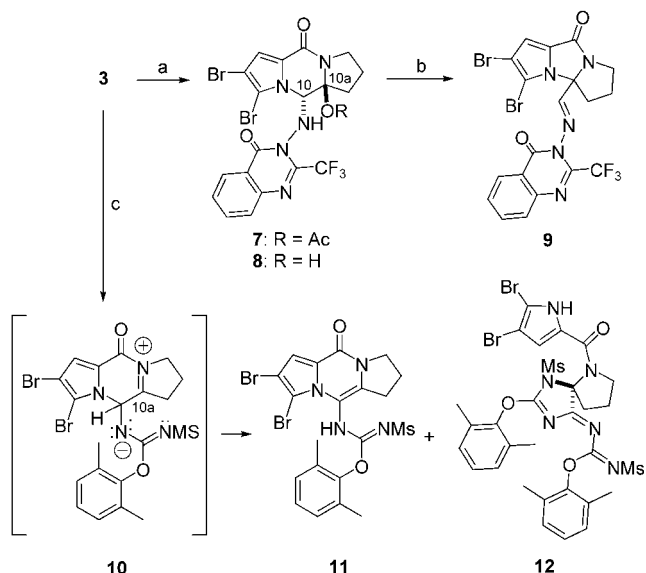
In diesem Fall wurden zwei Äquivalente des Nitrens eingebaut und der Imidazolinon-Ring geschlossen. Allerdings verlief die Cyclisierung zu Ring D auf Kosten der Öffnung von Ring B. Der erhaltene Spirocyclus **12** weist ein ACD-Ringsystem auf. Als Intermediat kann ein Orthoamid unter Beteiligung des 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.^[16]

[*] Dr. D. E. N. Jacquot,^[†] 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) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 , $0 \rightarrow 23^\circ\text{C}$, 24 h, 58%. b) NaH, THF, 23°C ; dann Rückfluss, 48 h; 35%. c) **5**, Dioxan, Rückfluss, 8 h. **11**: 35%; **12**: 10%. Ms = Methansulfonyl.

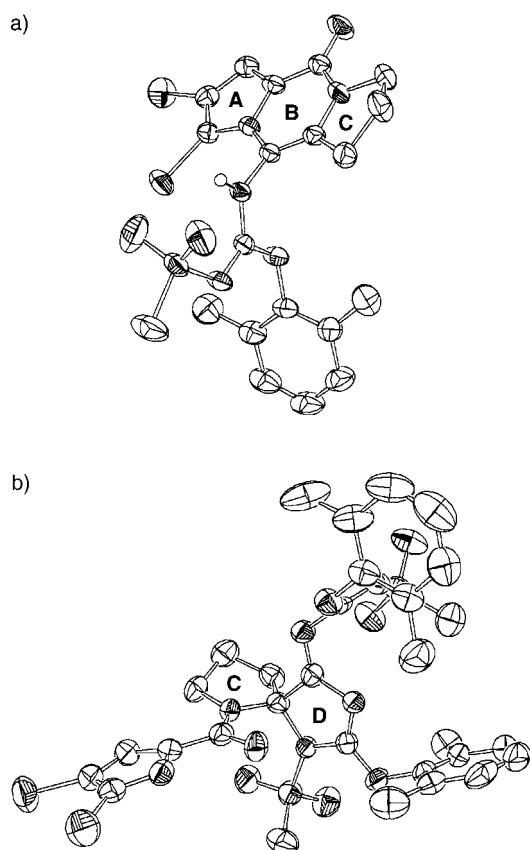
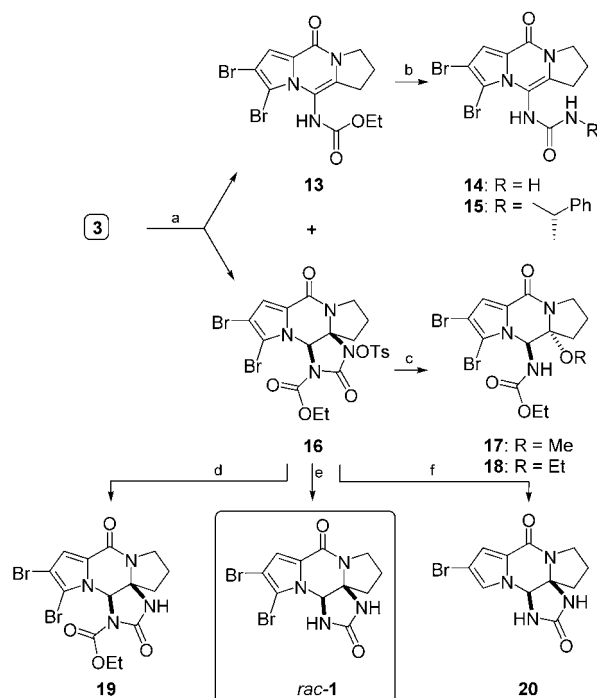


Abbildung 3. ORTEP-Darstellungen der Strukturen von **11** (a) und **12** (b) im Kristall (50%-Ellipsoide, Wasserstoffatome weggelassen).^[12]

Durch Umsetzung des Tricyclus **3** mit Ethyl-*N*-tosyloxycarboxamat (**6**) in Gegenwart von Calciumoxid^[17] erhielten wir schließlich den gewünschten ABCD-Tetracyclus. Dabei bil-

dete sich zunächst das Nitren durch α -Eliminierung des Tosylats.^[14] Als eines der Produkte wurde das Alkenylcarboxamat **13** erhalten und auch durch Röntgenstrukturanalyse charakterisiert (Schema 2, Abbildung 4).^[12]



Schema 2. Zweistufige Synthese von *rac*-**1** ausgehend vom Tricyclus **3**: a) **6** (7 Äquiv.), CaO (7 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 23°C , 24 h, chromatographische Trennung: **13** (20%) und **16** (25%). b) **14**: 25% NH_3 , MeOH, geschlossenes Reaktionsgefäß, 120°C , 12 h, 46%; **15**: (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin, *N*-Methyl-3-pyrrolidinon, geschlossenes Reaktionsgefäß, 150°C , 2 h, 51%. c) 5 n NaOH, EtOH, 23°C , 16 h; dann Chromatographie mit RP-18, MeOH, H_2O : **17** (34%) und **18** (15%). d) Sml_2 (2.5 Äquiv.), THF, 23°C , 15 min, 95%. e) Sml_2 (5 Äquiv.), THF, 23°C , 36 h; dann MeOH, 23°C , 12 h, 76%. f) Sml_2 (7.5 Äquiv.), THF, 23°C , 36 h; dann MeOH, 23°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°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.^[18]

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 Alkenylcarboxamat **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 Tosyloxycarbamoyl-Gruppe und Elimi-

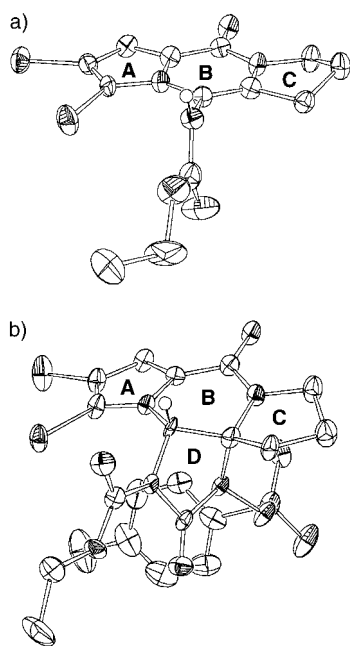


Abbildung 4. ORTEP-Darstellungen der Strukturen von **13** (a) und **16** (b) im Kristall (50%-Ellipsoide, Wasserstoffatome weggelassen).^[12]

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.^[19]

Parallel zu unseren Arbeiten berichteten Pellacani et al. über die direkte Bildung verwandter cyclischer Harnstoffderivate ausgehend vom *tert*-Butyl-Analogon des Urethans **6**.^[20] Interessanterweise 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.^[21]

Ethanolyse des Carbamats führte nach Aufarbeitung mit Methanol zu den geöffneten Carbamaten **17** und **18**. Samariumdiodid^[22] 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 SmI₂ (Schema 2). Überraschenderweise führte die Verwendung von 5.0 Äquivalenten SmI₂ unter kompletter Entschützung des Imidazolinonrings zum Naturstoff *rac*-**1**. Die Umsetzung von **16** mit 7.5 Äquivalenten SmI₂ machte auch Monobromphakellstatin (**20**) zugänglich. Über die Reduktion von Carbamaten mit SmI₂ wurde bisher nur wenig berichtet.^[23]

Ausgehend von L-Prolinol wurde die Totalsynthese von *rac*-Dibromphakellstatin (*rac*-**1**) in nur fünf Stufen und mit einer Gesamtausbeute von 8 % erreicht.^[24] 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 SmI₂.

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

Stichwörter: Alkaloide · Imidazolinone · Nitrene · Samariumdiodid · 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 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 Tosyloxycarbat 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.