

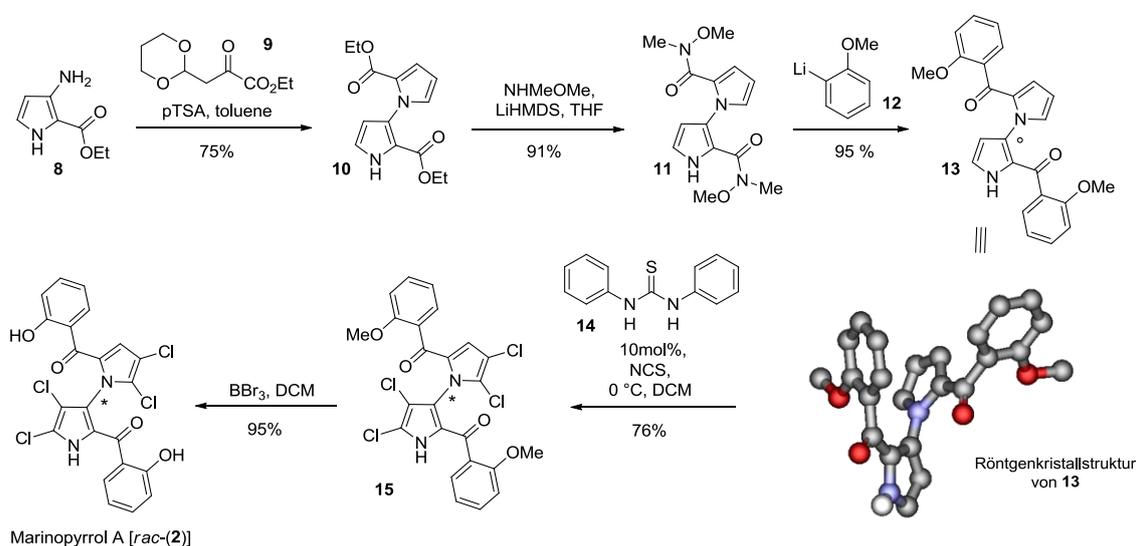


interessanten antibiotischen Eigenschaften gemeinsam mit der außergewöhnlichen Struktur von **2** und **3**, machen die Marinopyrrole zu attraktiven Zielverbindungen, nicht nur für biologische und medizinische Studien, sondern auch für die Naturstofftotalsynthese. Letzteres ist sichtbar in bis dato vier synthetischen Zugängen zu **2** und **3**, wenn auch nur in racemischer Form,<sup>[6]</sup> wobei entweder eine Paal-Knorr Kondensation oder eine Cu-vermittelte *N*-Arylierung im Schlüsselschritt verwendet wurde.

### Organokatalytische Darstellung von Marinopyrrol A (**2**) in racemischer Form

Die AG Gulder ist generell an der Etablierung milder und selektiver, katalytischer Methoden zur Bildung von Kohlenstoff-Halogen-Bindungen sowie der Anwendung dieser Methoden in der effektiven Synthese medizinisch relevanter Zielverbindungen interessiert.<sup>[7]</sup> Eingebunden in dieses Thema ist die Entwicklung eines ersten, atropselektiven Zugangs zu den halogenierten *N,C*-verknüpften Bipyrrolen **2** und **3**. Der Aufbau der *N,C*-Achse und die Einführung der axialen Chiralität in **2** soll dabei in getrennten Schritten bewerkstelligt werden, wobei letzteres mittels einer organokatalytischen, atropselektiven Chlorierung des konfigurativ labilen Bipyrrols **13** unter den Bedingungen einer dynamisch kinetischen Racematspaltung ablaufen soll. Als Katalysatoren wurden Verbindungen wie (Thio)harnstoff-Derivate gewählt, die Wasserstoffbrückenbindungen zu den Carbonylgruppen in **13** aufbauen können und somit eine bevorzugte Atropkonfiguration der Biarylachse in **13** einstellen. Diese wird dann durch Einführung der Chlorsubstituenten fixiert.

Um das Bindungsverhalten sowie den Einfluss solcher Organokatalysatoren auf die aromatische Chlorierung von **13** zu untersuchen, wurde zunächst ein schneller Zugang zu Bipyrrol **13** benötigt (Schema 1).



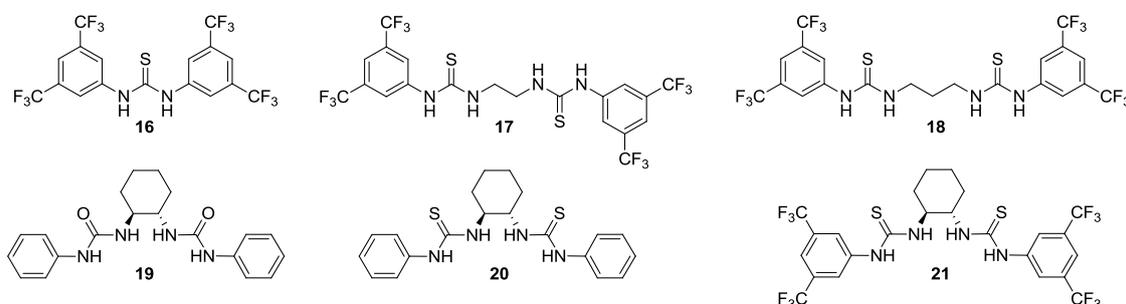
**Schema 1.** Darstellung von Marinopyrrol (**2**) in racemischer Form.

Ausgehend von Aminopyrrol **8** und dem  $\alpha$ -Ketoester **9** gelang die Installation des zweiten Pyrrolrings unter gleichzeitigem Aufbau der konfigurativ labilen *N,C*-Biarylachse in guten 75%. Nach Umwandlung der Estergruppe in **10** in das Weinreb-Amid **11** gefolgt von Addition des Lithiumorganyls **12** wurde das Schlüsselintermediat **13** in nur drei Stufen und in einer

Gesamtausbeute von 69% dargestellt. Die Effizienz dieser sehr kurzen Route zu **13** zeigte sich u.a. darin, dass **13** in vergleichbaren Ausbeuten auch im Gramm-Maßstab zugänglich war. Im nächsten Schritt wurde die aromatische Chlorierung von **13** mit NCS getestet. Dabei zeigte sich, dass der Zusatz von Thiocarbanilid **14** als Katalysator (10 mol%) eine erhebliche Beschleunigung der Reaktion bewirkte. So wurde *O*-Methylmarinopyrrol (**15**) in 76% Ausbeute (16h, 0°C) unter diesen katalytischen Bedingungen isoliert, wohingegen die Umsetzung von **13** unter identischen Reaktionsbedingungen, aber ohne **14** nach 2 Tage das tetrachlorierte Produkt **15** in nur 35% lieferte. Entfernen der *O*-Methylgruppe unter Lewis-sauren Bedingungen finalisierte die Darstellung von Marinopyrrol (**2**), in der bis dato kürzesten Reaktionssequenz (fünf Stufen, 50% Gesamtausbeute).

### Bindungsstudien verschiedener (Thio)harnstoff-Derivate mit Bipyrrrol **13**

Bei der Analyse der Röntgenkristallstruktur von **13** zeigte sich, dass die beiden Carbonylgruppen in benzylicher Position in eine Raumrichtung deuten, wodurch sie die idealen Ankerpunkte für einen Katalysator gebunden an das Substrat **13** über Wasserstoffbrückenbindungen sind. Aufbauend auf den so erhaltenen Strukturinformationen, wurden Katalysatoren wie z.B. **16** - **21** ausgewählt (achirale wie auch chirale Elemente tragend), die ein bis zwei (Thio)urea-Einheiten aufwiesen und sich an den *N*-Substituenten unterschieden (Abbildung 2). Mit Hilfe dieser Verbindungen **16** - **21** sollte das grundsätzliche Bindungsverhalten zwischen dem Bipyrrrol **13** und den (Thio)harnstoff-Katalysatoren studiert werden. Das Hauptaugenmerk lag in diesen Experimenten auf der Fragestellung, ob es gelingt beide Carbonylgruppen in **13** gleichzeitig mittels Wasserstoffbrückenbindungen zu komplexieren.



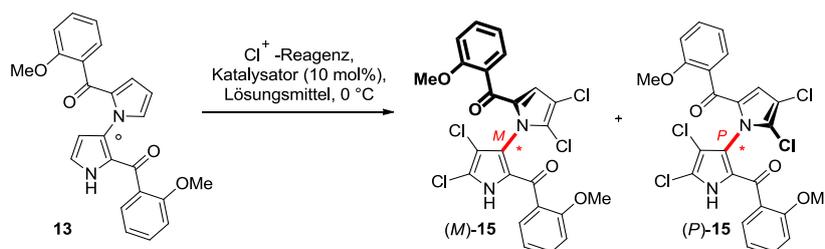
**Abbildung 2.** Auswahl an als Katalysatoren eingesetzten (Thio)harnstoff-Derivaten.

NMR-Titrationsexperimente zeigten dabei, dass sowohl elektronenziehende Gruppen, wie z.B.  $\text{CF}_3$ , an den *N*-Phenylresten gemeinsam mit der Verwendung von Thiourea-Derivaten entscheidend für die Ausbildung von nicht kovalenten Wechselwirkungen zwischen den Carbonylgruppen in **13** und den *N-H* Funktionen der putativen Katalysatoren sind. Verbindungen, deren Linker zwischen den beiden Thioharnstoff-Funktionalitäten zwei Kohlenstoffatome aufweisen, wie z.B. in **17** und **21**, zeigten die besten Bindungsaffinitäten für beide Ketogruppen und besitzen somit die optimale Katalysatorgrundstruktur.

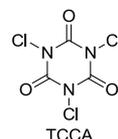
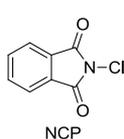
## Stereoselektive aromatische Chlorierung von Bipyrrrol **13**

Mit den Informationen aus der Strukturanalyse und den Bindungsstudien in Händen wurde im nächsten Schritt die Umsetzung von Bipyrrrol **13** unter Einsatz der Harnstoff-abgeleiteten Katalysatoren (10 mol%) erprobt (Tabelle 1).

**Tabelle 1.** Ausgewählte Beispiele zur Optimierung der Reaktionsbedingungen für die aromatische Chlorierung von **13**.



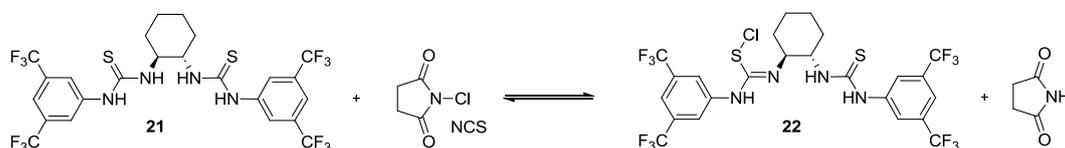
	Cl <sup>+</sup>	Katalysator (10 mol%)	Lösungsmittel	Ausbeute	ee
1	NCS	<b>14</b>	DCM	76 %	-
2	NCS	<b>19</b>	DCM	-	-
3	NCS	<b>20</b>	DCM	76 %	-
4	NCS	<b>21</b>	DCM	74 %	4 %
5	NCS	<b>21</b>	CHCl <sub>3</sub>	72 %	2 %
6	NCS	<b>21</b>	Toluol	39 %	4 %
7	NCS	<b>21</b>	MeCN	63 %	-
8	NCP	<b>21</b>	DCM	41 %	-
9	TCCA	<b>21</b>	DCM	54 %	6 %



Dabei wurden die Ergebnisse aus den NMR-Titrationsexperimenten bestätigt. So lieferten die am schlechtesten bindenden, chiralen Verbindungen **19** und **20** unter den Standardbedingungen (DCM, 0 °C) kein oder nur racemisches tetrachloriertes Produkt **15** (Eintrag 2 und 3). Setzt man jedoch das Thiourea-Derivat **21**, das als erfolgversprechendster Kandidat aus den obigen Studien hervorgegangen war, in katalytischen Mengen der Reaktion zu, so wurde *O*-Methylmarinopyrrol A (**15**) in einer guten Ausbeute von 74% und mit 4% ee zugunsten des *M*-Atropisomers isoliert (Eintrag 3). Ausgehend von diesem Ergebnis wurde dann versucht die Reaktionsbedingungen hinsichtlich des Enantiomerenüberschusses zu optimieren. Dabei zeigte sich, dass in polar, aprotischen Lösungsmittel die besten Ergebnisse erzielt werden konnten. Verwendete man reine Kohlenwasserstoffe, so wurde die Bildung von **15** zwar mit vergleichbaren ee's zur Verwendung von DCM beobachtet, allerdings bei sehr viel geringeren chemischen Ausbeuten von z.B. 39% (Toluol, Eintrag 6). Lewis-basische Lösungsmittel, wie z.B. MeCN (Eintrag 7), ergaben ebenfalls **15** (63%), jedoch als racemisches Gemisch. Ein Wechsel des elektrophilen Halogenierungsreagenzes von NCS zu *N*-Chlorphthalimid (NCP, Eintrag 8) oder Trichlorcyanursäure (TCCA, Eintrag 9) führte insgesamt zu einer Verringerung

der chemischen Ausbeute, wobei bei Verwendung von TCCA eine Steigerung des Enantiomerenüberschusses auf 6% zu verzeichnen war.

Die mit **21** erzielten, geringen Enantiomerenüberschüsse bei der Bildung von *O*-Methylmarinopyrrol A (**15**) lassen sich darauf zurückführen, dass NCS ebenfalls in der Lage ist mit **21** zu reagieren, wodurch die Schwefel-Chlor-Verbindung **22** gebildet wird (Schema 2). In **22** ist das Chloratom gegenüber eines nukleophilen Angriffes durch das Bipyrrol **13** zwar aktiviert, was an der erhöhten Umsetzungsrate im Vergleich zur Reaktion ohne Katalysator zu sehen ist (vgl. Tabelle 1), allerdings ist diese S,Cl-Gruppe nicht mehr in der Lage Wasserstoffbrückenbindungen mit **13** auszubilden. Das angedachte Prinzip der Fixierung einer axialen Konformation von **13** mittels **21** als molekulare Zange ist somit nicht mehr möglich. Das Intermediat **22** kann nur noch als in-situ gebildetes chirales Chlorierungsreagenz fungieren. Aufbauend auf diesen Ergebnissen werden zurzeit Arbeiten zum Design und zur Darstellung von komplexeren, multifunktionalen Katalysatorensystemen durchgeführt, die sowohl Cl<sup>+</sup>-aktivierende wie auch C=O-koordinierende Gruppen tragen.



**Schema 2.** Mögliche Reaktion von NCS mit dem Katalysator **21**.

## Zusammenfassung und Ausblick

Insgesamt gelang es uns mit dem durch die Max-Buchner-Forschungstiftung geförderten Projekt eine effiziente Synthese zu racemischen Marinopyrrol A (**15**) zu etablieren, die einen sehr milden Tetrachlorinierungsschritt enthält. Die durchgeführten Strukturanalysen des konfigurativ labilen Bipyrrols **13** gemeinsam mit den Bindungsstudien zwischen **13** und unterschiedlichen Katalysatorensystemen **16** – **21** gaben Einblick in die grundsätzlichen strukturellen Anforderungen des in einer enantioselektiven Chlorierung mittels dynamisch, kinetischer Racematspaltung, einzusetzenden Katalysators. Dies ebnete den Weg für erste Untersuchungen zur Entwicklung einer atropselektiven Chlorierungsmethodik. Die dabei erhaltenen geringen Enantioselektivitäten sind auf die Umsetzung einer der beiden Bindungsstellen in **21** mit dem elektrophilen Cl-Atom im NCS zurückzuführen. Die Erarbeitung und Erprobung eines Katalysatorensystems der zweiten Generation ist gerade Gegenstand unserer Forschungsarbeiten.

Die hier zusammengefassten Ergebnisse werden in Kürze zur Publikation eingereicht.

## Literatur

- [1] a) M. A. Fischbach, C. T. Walsh, *Science* **2009**, 325, 1089-1093; b) Editorial, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, 9, 663.
- [2] WHO, Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance 2014, <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
- [3] a) H. Rahman, B. Austin, W. J. Mitchell, P. C. Morris, D. J. Jamieson, D. R. Adams, A. M. Spragg, M. Schweizer, *Mar. Drugs* **2010**, 8, 498-518; b) F. B. von Nussbaum, M.; Hinzen, B.; Weigand, S.; Häbich, D., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 5072-5129.

- 
- [4] D. L. J. Clive, P. Cheng, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5067-5078.
- [5] a) N. M. Haste, C. C. Hughes, D. N. Tran, W. Fenical, P. R. Jensen, V. Nizet, M. E. Hensler, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 3305-3312; b) C. C. Hughes, C. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3240-3250; c) C. C. Hughes, A. Prieto-Davo, P. R. Jensen, W. Fenical, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 629-631.
- [6] a) P. Cheng, D. L. J. Clive, S. Fernandopulle, Z. Chen, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 558-560; b) K. C. Nicolaou, N. L. Simmons, J. S. Chen, N. M. Haste, V. Nizet, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2041-2043; c) C. Cheng, L. Pan, Y. Chen, H. Song, Y. Qin, R. Li, *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 541-547; d) A. A. Kanakis, V. Sarli, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4872-4875.
- [7] a) D. C. Fabry, M. Stodulski, S. Hoerner, T. Gulder, *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 10834-10838; b) M. Stodulski, A. Goetzinger, S. V. Kohlhepp, T. Gulder, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3435-3438.