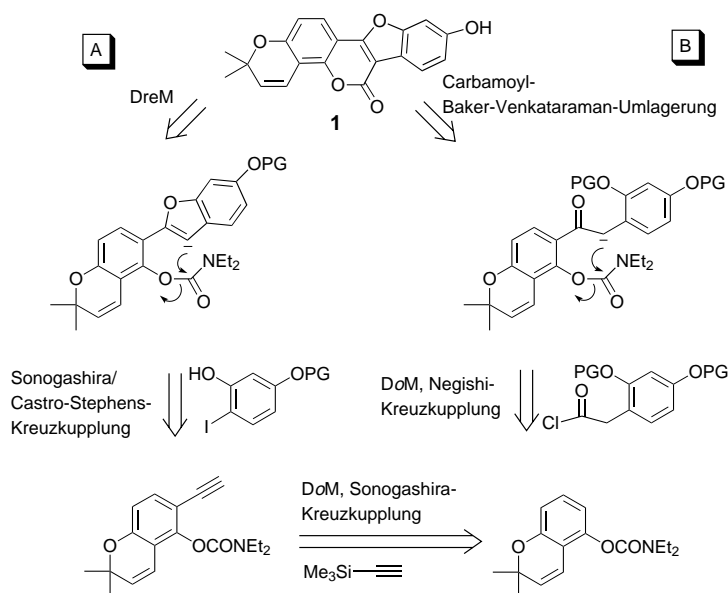


Zwei Totalsynthesen von Plicadin, dem mutmaßlichen Cumestan aus *Psoralea plicata*: Kombination von gezielten Metallierungen mit Übergangsmetall-katalysierten Kaskadenreaktionen**

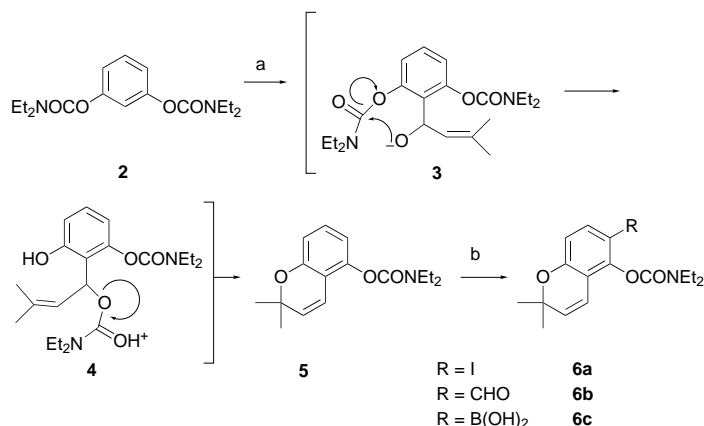
Brian A. Chauder, Alexey V. Kalinin,
Nicholas J. Taylor und Victor Snieckus*

Aus dem Heilkraut *Psorelia plicata* wurde 1991 der Naturstoff Plicadin isoliert,^[1] dem die Struktur **1**^[2] zugeordnet wurde. Die kompakte und sauerstoffreiche heterocyclische Struktur von **1** ist eine interessante präparative Herausforderung im Hinblick auf unsere gegenwärtigen Forschungsinteressen, die Synthese von Naturstoffen über Metallierungsstrategien („directed ortho/remote metalation“, DoM/DreM) und Übergangsmetall-katalysierte Kupplungen.^[3] Wir berichten hier über zwei Totalsynthesen von Plicadin, die auf folgenden Schlüsselschritten beruhen: a) einer Sequenz aus Sonogashira- und Castro-Stephens-Reaktion in Kombination mit DoM- und DreM-Schritten (Schema 1, Retrosynthese A) und b) einer Sequenz aus DoM, Negishi-Reaktion und Carbamoyl-Baker-Venkataraman-Umlagerung^[4] (Retrosynthese B). Wir weisen ferner auf gewisse Unstimmigkeiten hin, die sich beim Vergleich der physikalischen Daten des von uns synthetisierten Plicadins mit den Daten der aus *Psoralea plicata* isolierten Probe ergaben. Außer an der Entwicklung rationaler Cumestan-Synthesen, die sich von den bisher bekannten klassischen Synthesewegen für Cumestane^[2] deutlich unterscheiden, waren wir besonders an der Entwicklung neuer Synthesemethoden von potentiell allgemeiner Anwendbarkeit interessiert: a) einer regiospezifischen Synthese von Chromenen ohne Einbeziehung der Friedel-Crafts-Reaktion (**2**→**5**), b) einer Carbamat-gesteuerten Metallierung (**5**→**6**) sowie c) einer Kaskadenreaktion aus Metallierung, Sonogashira-Reaktion und Castro-Stephens-Reaktion (Schema 2).

Beide Synthesewege führen über das Chromencarbamat **5**, das in guter Ausbeute über eine Metallierung von Resorcin-dicarbamat **2** mit *t*BuLi und Umsetzung mit 3-Methyl-2-butenal sowie anschließende Essigsäure-katalysierte Cyclisierung erhalten wurde (Schema 2). Diese Eintopfreaktion wurde durch eine regiospezifische kooperative Metallierung (DoM)^[3a] ermöglicht, der eine intramolekulare Carbamoyl-



Schema 1. Retrosynthese und Strategien für die Totalsynthese von Plicadin **1**. PG = Schutzgruppe.



Schema 2. Synthese des Chromens **5** und dessen weitere Umsetzung nach Metallierung. a) 1.1 Äquiv. *t*BuLi, THF (0.5 M), -78°C , 30 min; dann 1.3 Äquiv. $\text{Me}_3\text{C}=\text{CHCHO}$, -78°C (15 min), 25°C (1 h); dann 3 Äquiv. HOAc, $0 \rightarrow 25^{\circ}\text{C}$, 1 h, 58%; b) 1.2 Äquiv. *s*BuLi, THF (0.25–0.5 M), -78°C , 1 h; für **6a**: 1.3 Äquiv. I_2 , $\rightarrow 25^{\circ}\text{C}$, 1 h, 82%; für **6b**: 4 Äquiv. DMF, $\rightarrow 25^{\circ}\text{C}$, 1 h, 85%; für **6c**: 3 Äquiv. $\text{B}(\text{OMe})_3$, $\rightarrow 25^{\circ}\text{C}$, 1 h, 100%.

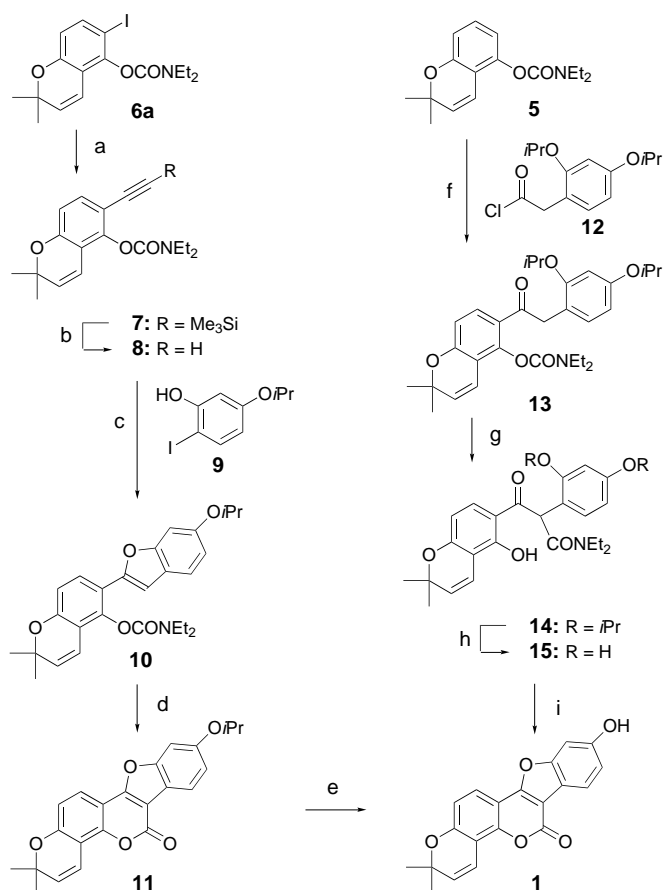
Wanderung (\rightarrow **4**) und ein Ringschluß (\rightarrow **5**) folgte. Durch klassische Strategien wie die elektrophile aromatische Substitution ist **5** nicht zugänglich.^[5]

Metallierung von **5** mit *s*BuLi und Umsetzung mit unterschiedlichen Elektrophilen lieferte regiospezifisch und in hohen Ausbeuten **6a**–**c**. **6a** reagiert über eine Sonogashira-Kupplung (Katalyse mit $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]/\text{CuI}$)^[6] zu **7**; dessen Desilylierung lieferte das Ethinylchromen **8** (Schema 3). Die Reaktion mit *o*-Iodphenol **9**^[7] (Katalyse mit $[\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2]/\text{CuI}$) ergab über die bekannte Sonogashira/Castro-Stephens-Sequenz^[8] das Benzofuranderivat **10** in akzeptabler Gesamtausbeute. Das Cumestan **11** konnte anschließend über eine Sequenz aus DreM, Carbamoyl-Wanderung und säure-katalysierte Cyclisierung^[3] in 84% Ausbeute aus **10** erhalten werden. Die Abspaltung der 2-Propyl-Schutzgruppe gelang mit BCl_3 .^[9] Somit konnte Plicadin **1** (Weg A) in sieben

[*] Prof. V. Snieckus,^[+] B. A. Chauder,^[+] A. V. Kalinin, N. J. Taylor
Guelph-Waterloo Centre for Graduate Work in Chemistry
University of Waterloo
Waterloo, ON, N2L 3G1 (Kanada)

[+] Derzeitige Adresse:
Department of Chemistry
Queen's University
Kingston, ON, K7L 3N6 (Kanada)
Fax: (+1) 613-533-2837
E-mail: snieckus@chem.queensu.ca

[**] Wir danken dem NSERC und Monsanto Canada für die Unterstützung unserer Forschung. Besonders danken wir Costa Metallinos für die Unterstützung bei der Röntgenstrukturanalyse von Plicadin. Thomas Hundsdoerf danken wir für die Übersetzung des Manuskripts ins Deutsche. A.V.K. dankt für ein Forschungsstipendium des NSERC und der NATO.



Scheme 3. Synthese von Plicadin **1**. a) 2 Äquiv. $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CH}$, 0.05 Äquiv. $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, 0.05 Äquiv. CuI , NEt_3/MeCN (4:1), 50°C , 2 h, 92 %; b) 0.1 Äquiv. K_2CO_3 , MeOH , 25°C , 3 h, 86 %; c) 1.1 Äquiv. **9**, 0.05 Äquiv. $[\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2]$, 0.05 Äquiv. CuI , DMF/NEt_3 (1:1), 80°C , 45 h, 44 %; d) 3.5 Äquiv. LDA , THF , 0°C , 15 min, dann HOAc , Rückfluß, 10 min, 84 %; e) 7.7 Äquiv. BCl_3 , CH_2Cl_2 (0.005 M), 25°C , 10 h, 50 %; f) 1.2 Äquiv. $s\text{BuLi}$, THF , -78°C , 1 h; 1.2 Äquiv. ZnCl_2 , -78°C , 15 min; 1.4 Äquiv. **12**, 0.05 Äquiv. $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, 0.1 Äquiv. DIBALH , Toluol , 0°C , 2 h, 25°C , 1 h, 74 %; g) 2.5 Äquiv. NaH , Toluol , Rückfluß, 2 h, 88 %; h) 5 Äquiv. BCl_3 , CH_2Cl_2 (0.05 M), $-78 \rightarrow -10^\circ\text{C}$, 1 h, dann MeOH bei -78°C , $\rightarrow 25^\circ\text{C}$, Aufarbeitung mit Rochell-Salz, 99 %; i) 2 Äquiv. PTSA , MeOH , Rückfluß, 6 h, 49 %. LDA =Lithiumdiisopropylamid, DIBALH =Diisobutylaluminiumhydrid, PTSA =*p*-Toluolsulfonsäure.

Schritten ausgehend von **2** in 6.8 % Gesamtausbeute hergestellt werden.

Die alternative Synthese (Weg B) wurde eingeleitet durch eine Negishi-Kupplung des Chromencarbamats **5** mit dem geschützten Säurechlorid **12**, das aus dem entsprechenden Acetophenon über die Willgerodt-Kindler-Reaktion zugänglich war.^[10] Das so erhaltene Keton **13** wurde durch die anschließende Carbamoyl-Baker-Venkataraman-Reaktion (unter Einwirkung von NaH) zum Amid **14** umgesetzt.^[4] Die anschließende Abspaltung der Schutzgruppen mit BCl_3 lieferte das Triphenol **15**. Durch Cyclisierung von **15** erhielten wir wieder Plicadin **1**, diesmal in fünf Stufen und in 20.5 % Gesamtausbeute ausgehend von **2**.

Ein Vergleich der physikalischen und spektroskopischen Daten von natürlichem und synthetischem Plicadin **1** ergab bezüglich der Schmelzpunkte und ^1H -NMR-Spektren einige Unstimmigkeiten: Ein Schmelzpunkt von 117°C ($\text{EtOH}/$

Benzol) wurde für Plicadin angegeben, während wir Sublimation bei 290°C feststellten. Mit Ausnahme der Aufspaltungsmuster für drei Signale im ^1H -NMR-Spektrum (Tabelle 1), deren Zuordnung möglicherweise vertauscht wurde, stimmen die Lagen der Signale und deren Kopplungskonstanten innerhalb der experimentellen Fehlergrenze mit den Litera-

Tabelle 1. ^1H -NMR-Daten für **1** und entsprechende Literaturdaten für Plicadin.^[a]

$\delta(\textbf{1})^{[b]}$	$\delta(\text{Plicadin})^{[c]}$
10.04 (s, 1 H)	— ^[d]
7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H)	7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H)
7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H)	7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H)
7.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H)	7.12 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H)
6.93 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1 H)*	7.00 (d, $J = 10$ Hz, 1 H)***
6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H)**	6.88 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1 H)*
6.78 (d, $J = 10$ Hz, 1 H)***	6.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H)**
5.94 (d, $J = 10$ Hz, 1 H)	5.81 (d, $J = 10$ Hz, 1 H)
1.44 (s, 6 H)	1.49 (s, 6 H)

[a] Die Sterne bezeichnen die unterschiedlich zugeordneten Daten. [b] 500 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$. [c] 400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$. [d] Nicht angegeben.

turdaten^[1] überein. Die Struktur der von uns synthetisierten Verbindung **1** konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden (Abbildung 1).^[11]

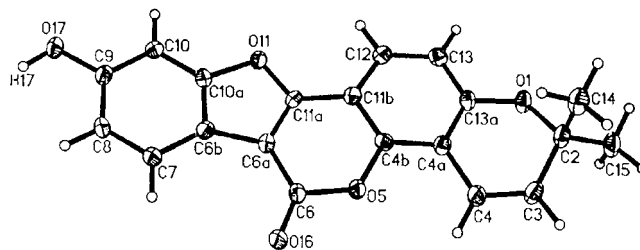


Abbildung 1. Struktur von **1** im Kristall.

Die Diskrepanzen bezüglich der Schmelzpunkte können von uns nicht erklärt werden und bedürfen der Aufklärung durch Ahmad, Malik und Mitarbeiter. Leider konnten wir keinen Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren vornehmen, da diese Daten in den Originalveröffentlichungen^[1, 12] nicht vorlagen. Somit bleibt die Struktur der aus *Psoralea plicata* isolierten Verbindung mit dem Namen Plicadin vorläufig ungewiß.

Wir haben hiermit zwei effiziente Synthesewege zu Plicadin vorgestellt. Die Synthesen bieten Fallbeispiele für DoM- und DreM-Reaktionen sowie Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen (Negishi-, Sonogashira- und Castro-Stephens-Reaktion), die Vorteile von Kaskadenreaktionen demonstrieren.

Experimentelles

5: Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von **2** (14.92 g, 48.2 mmol) in THF (100 mL) wurde eine $t\text{BuLi}$ -Lösung (34 mL, 57.5 mmol $\approx 1.71\text{M}$ in Pentan) über 1 h zugegeben, wobei die Temperatur unter -75°C gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 15 min gerührt, und 3-Methyl-2-butenal (6.3 mL, 65 mmol) wurde über 30 min zugegeben ($T < -74^\circ\text{C}$), danach wurde 1 h bei -78°C gerührt. Man erwärmte auf Raumtemperatur, rührte 1 h, kühlte auf 0°C und versetzte portionsweise mit AcOH (7.2 mL, 125 mmol) und dann mit einer gesättigten wäßrigen

NaCl-Lösung (100 mL) und rührte die Mischung noch 1 h bei Raumtemperatur. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 50 mL) extrahiert. Von den vereinigten organischen Phasen wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgetrennt. Restlicher Aldehyd wurde im Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Et₂O (150 mL) gelöst, über Na₂SO₄ getrocknet und an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Nach der Destillation erhielt man **5** (7.16 g, 54 %) als zähflüssiges, gelbliches Öl, Sdp. (Badtemperatur) 120–140 °C (0.1–0.25 Torr). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2977, 1722, 1638, 1611, 1460, 1418, 1277, 1225, 1156, 1116, 1060, 758 cm⁻¹; ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.47–3.37 (m, 4H), 1.43 (s, 6H), 1.29–1.17 (m, 6H); ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 153.8, 153.6, 147.1, 130.8, 128.5, 116.4, 114.7, 114.4, 113.3, 75.9, 42.2, 41.8, 27.8, 14.3, 13.3; EI-MS: *m/z* (%): 275 (26) [*M*⁺], 261 (18), 260 (46), 161 (22), 160 (25), 101 (15), 100 (100), 72 (40); EI-HR-MS: ber. für C₁₆H₂₁NO₃: 275.1521, gef.: 275.1523. (Die analoge Reaktion im 20-mmol-Maßstab und bei einer Konzentration von 0.2 M lieferte **5** in 58 % Ausbeute.)

6a: Zu einer gekühlten Lösung (–78 °C) von **5** (3.79 g, 13.73 mmol) in THF (30 mL) gab man über 1 h eine sBuLi-Lösung (12.9 mL, 16.48 mmol $\hat{=}$ 1.28 M in Cyclohexan), wobei die Temperatur unter –75 °C gehalten wurde. Man rührte 1 h bei –78 °C, gab eine Lösung von I₂ (4.53 g, 17.85 mmol) in THF (20 mL) zu, rührte 6 h bei Raumtemperatur und versetzte das Gemisch dann mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (5 mL). Man entfernte das THF im Vakuum, gab Et₂O (50 mL) und H₂O (20 mL) zu und trennte die organische Phase ab. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde Flash-chromatographisch (EtOAc/Hexan 3:17) gereinigt. Man erhielt **6a** (4.50 g, 82 %) als gelbes Öl. IR: $\tilde{\nu}$ = 2947, 1726, 1415, 1270, 1051 cm⁻¹; ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.17–1.35 (m, 6H), 1.40 (s, 6H), 3.36–3.49 (m, 4H), 5.62 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 153.7, 152.1, 147.0, 137.2, 131.4, 116.6, 116.5, 115.7, 80.1, 76.1, 42.1, 41.9, 27.6, 14.3, 13.1; EI-MS: *m/z* (%): 401 (75) [*M*⁺], 386 (70), 274 (75), 100 (100), 72 (97); EI-HR-MS: ber. für C₁₆H₂₀INO₃: 401.0489, gef.: 401.0494.

1: Eine Lösung von **15** (350 mg, 0.82 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat (313 mg, 1.65 mmol) in MeOH (30 mL) wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum auf ca. 10 mL eingeeengt. Man filtrierte, wusch den festen Rückstand mit kaltem MeOH (2 × 5 mL) nach und trocknete diesen im Vakuum. Man erhielt **1** (136 mg, 49 %) als gelb-grünlichen Feststoff. Nach Umkristallisieren erhielt man gelbe Kristalle. Schmp. (EtOH) 289–290 °C (subl.), Schmp. (EtOH/Benzol) 290 °C (subl.); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3379 (br), 1717, 1645, 1628, 1601 cm⁻¹; ¹³C-NMR (62.9 MHz, [D₆]DMSO): δ = 159.0, 157.2, 156.9, 156.0, 155.1, 148.4, 131.8, 121.2, 120.6, 114.3, 114.2, 114.0, 113.5, 109.1, 105.5, 102.5, 98.6, 77.4, 27.6; EI-MS: *m/z* (%): 334 (29) [*M*⁺], 320 (22), 319 (100), 318 (7), 160 (8); EI-HR-MS: ber. für C₂₀H₁₄O₅: 334.0841, gef.: 334.0854.

Eingegangen am 9. November 1998 [Z12637]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1435–1438

Stichwörter: Dominoreaktionen • Kreuzkupplungen • Lithierungen • Totalsynthesen • Umlagerungen

- [1] N. Rasool, A. Q. Khan, V. U. Ahmad, A. Malik, *Phytochemistry* **1991**, 30(8), 2803–2805.
- [2] Die Verbindung **1** gehört zur Klasse der pharmakologisch aktiven, natürlich vorkommenden Cumestane: a) W. Stadlbauer, T. Kappe, *Heterocycles* **1993**, 35, 1425–1440; b) J. D. Hepworth in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 4 (Hrsg.: A. R. Katritzky), Pergamon, New York, **1984**, S. 995–998; c) F. M. Dean in *The Total Synthesis of Natural Products*, Vol. 1 (Hrsg.: J. ApSimon), Wiley, New York, **1973**, S. 485–548; d) A. Mustafa in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 23 (Hrsg.: A. Weissberger), Wiley, New York, **1967**, S. 243–255.
- [3] a) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879–933; b) J.-M. Fu, M. J. Sharp, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5459–5462; c) X. Wang, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4879–4882; d) J.-M. Fu, B.-P. Zhao, M. J. Sharp, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1683–1685; e) J.-M. Fu, B.-P. Zhao, M. J. Sharp, V. Snieckus, *Can. J. Chem.* **1994**,

72, 227–236; f) W. Wang, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 424–426; g) Anwendungsbeispiele dieser Reaktion für die Synthese von Gilvocarcinen: C. A. James, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8149–8152; h) allgemeinere Anwendungen (Aryl-Furyl und Aryl-Thiophenyl) für die Synthese von Cumestanen: C. A. James, Dissertation, University of Waterloo (Kanada), **1998**.

- [4] Weitere Anwendungsbeispiele für die Synthese von 4-Hydroxycumarinen, die in der Regel nicht über klassische Friedel-Crafts- und Lewis-Säure-katalysierte Fries-Umlagerungen zugänglich sind: A. V. Kalinin, A. J. M. da Silva, C. C. Lopes, R. S. C. Lopes, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4995–4998; A. V. Kalinin, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4999–5002.
- [5] B. A. Chauder, C. C. Lopes, R. S. C. Lopes, A. J. M. da Silva, V. Snieckus, *Synthesis* **1998**, 279–282, zit. Lit.
- [6] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467–4470.
- [7] Synthese nach D. E. Janssen, C. V. Wilson, *Org. Synth. Coll. Vol. IV* **1963**, 547–549.
- [8] a) R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3313–3315; b) C. E. Castro, E. J. Gaughan, D. C. Owsley, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 4071–4078; c) für eine Übersicht von Pd-katalysierten Reaktionen, die zu Benzofuranen führen, siehe: R. C. Larock, E. D. Yum, M. J. Doty, K. K. C. Sham, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3270–3271.
- [9] Der Methylether von **11** lieferte nach Zugabe von BCl₃, Et₃Sn oder LiCl nicht das gewünschte Plicadin, statt dessen entstanden Gemische, was auf eine Öffnung des Chromen- und Lactonringes hinweist.
- [10] Synthese nach F. E. King, K. G. Neill, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4752–4756; siehe auch: J. O. Amupitan, *Synthesis* **1983**, 730, zit. Lit.
- [11] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-101777“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [12] Trotz mehrerer Kontaktaufnahmen zu den Autoren konnten wir keine Probe des aus dem Heilkraut isolierten Plicadins erhalten. Auch waren keine Kopien der Original-¹H-NMR-Spektren oder Angaben zu ¹³C-NMR-Daten von den Autoren erhältlich.

Erste direkte Synthese von Corrolen aus Pyrrol**

Zeev Gross,* Nitsa Galili und Irena Saltsman

In den letzten Jahren sind kernmodifizierte Porphyrine auf verstärktes Interesse gestoßen,^[1] hauptsächlich, weil sie in vielen Anwendungen den Porphyrinen überlegen sind, insbesondere als Reagentien für die photodynamische Therapie.^[2] Einige dieser Makrocyclen bilden mit Übergangsmetallen Komplexe, die wegen der veränderten Ligandenstruktur ganz andere Eigenschaften als die analogen Metalloporphyrine aufweisen. Die in dieser Hinsicht interessantesten Verbindungen

[*] Dr. Z. Gross, Dr. N. Galili, Dr. I. Saltsman
Department of Chemistry
Technion – Israel Institute of Technology
Haifa 32000 (Israel)
Fax: (+972) 4-823-3735
E-mail: chr10zg@tx.technion.ac.il

[**] Diese Arbeit wurde vom R. and M. Rochlin Research Fund (Z.G.) und vom Center for Absorption in Science des israelischen Ministeriums für Einwanderungsfragen (I.S.) gefördert.