

Totalsynthesen von Prodigiosinen

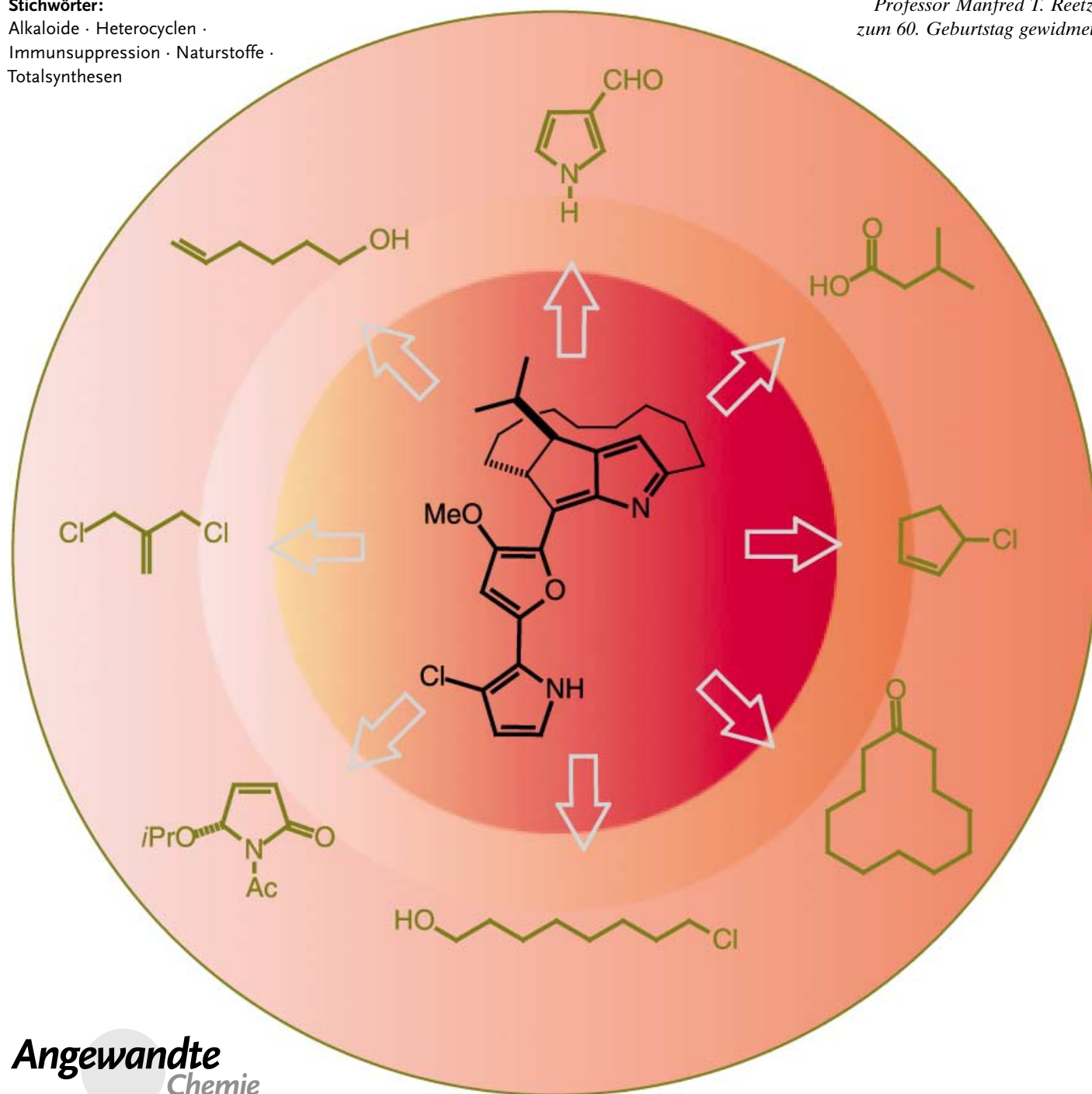
# Chemie und Biologie des Roseophilins und der Prodigiosin-Alkaloide: 2500 Jahre im Überblick

Alois Fürstner\*

**Stichwörter:**

Alkaloide · Heterocyclen ·  
Immunsuppression · Naturstoffe ·  
Totalsynthesen

Professor Manfred T. Reetz  
zum 60. Geburtstag gewidmet



**D**ie Pyrrolalkaloide der Prodigiosin-Familie haben ein ungewöhnliches Kapitel der Alkaloidchemie geschrieben. Aufgrund ihrer charakteristischen roten Farbe können Kolonien der Prodigiosin-produzierenden Gram-negativen Bakterien Blutstropfen zum Verwechseln ähneln. Dies hat in der Vergangenheit offenbar für Verwirrung gesorgt und dürfte wohl zahlreiche scheinbar „wunder-same“ Ereignisse erklären. Seitdem jedoch der Schritt vom Aber-glauben zur Naturwissenschaft vollzogen ist, ziehen die Prodigiosine wegen ihrer vielversprechenden physiologischen Eigenschaften einige Aufmerksamkeit auf sich. Besonders relevant sind in diesem Zusammen-hang ihre immunsuppressiven Wirkungen, zumal In-vivo-Studien einen synergetischen Effekt bei gemeinsamer Verabreichung mit den klinisch eingesetzten Medikamenten Cyclosporin A und FK 506 nachweisen. Des Weiteren wird in diesem Aufsatz die Chemie des mit den Prodigiosinen nahe verwandten, strukturell ungewöhnlichen Alkaloids Roseophilin zusammengefasst, eines cytotoxischen Natur-stoffs, der in den letzten Jahren Gegenstand zahlreicher innovativer Totalsynthesen war.

## 1. Ein historischer Exkurs

Nutzung und Missbrauch von Alkaloiden begleiten die Menschheit von Beginn an.<sup>[1]</sup> Allerdings ist es selten, dass historische Ereignisse auf die Wirkung einzelner Naturstoffe zurückgeführt werden können. Eine solche Ausnahme bilden die von einer beschränkten Zahl an Eubakterien und Actinomyceten der Gattungen *Serratia* und *Streptomyces* produzierten roten Pigmente. Wachsen diese beinahe ubiquitär vorkommenden Mikroorganismen auf sehr stärkehaltigen Medien, können auffällige rote Kolonien entstehen, die bei der Reifung dickflüssig werden und dann in Farbe und Aussehen Blutstropfen zum Verwechseln ähneln. In der historischen Literatur finden sich zahllose Beispiele für das „Bluten“ von Brot und anderen Lebensmitteln.<sup>[2,3]</sup> Einer der ältesten bezeugten Fälle reicht zurück in das Jahr 322 v. Chr., als die Truppen Alexanders des Großen die Stadt Tyrus belagerten. Soldaten beobachteten, dass Brot beim Zerteilen aus dem Inneren zu „bluten“ begann. Dies wurde vom herbeigerufenen königlichen Seher als ein gutes Omen gewertet, wonach Blut über die belagerte Stadt kommen würde, und diente somit wohl auch als Legitimation für das furchtbare, diesmal aber leider echte Blutbad, das Alexanders Armee kurz darauf unter den Bewohnern der Stadt anrichtete.<sup>[4]</sup>

Besonders häufig finden sich Erwähnungen „blutender“ Lebensmittel im Allgemeinen und „blutender“ Hostien im Speziellen während des Europäischen Mittelalters. Dabei mag es nicht verwundern, dass selbst die höchsten geistigen Autoritäten jener Zeit sich verführen ließen, in solchen „Wundern“<sup>[5]</sup> einen scheinbar physischen Beleg für das zentrale Dogma der christlichen Eucharistie zu sehen, wonach sich während der Messe die geweihte Hostie in den Leib Christi verwandelt. Der wohl berühmteste Fall ist das „Wunder von Bolsena“, das sich 1263 in der Kirche der

## Aus dem Inhalt

1. Ein historischer Exkurs	3707
2. Struktur und biologische Eigenschaften der Prodigiosine	3709
3. Biosynthese der Prodigiosine	3711
4. Ausgewählte Totalsynthesen von Prodigiosin-Derivaten	3712
5. Roseophilin	3717
6. Zusammenfassung und Ausblick	3724

Heiligen Christina in Bolsena, einer italienischen Kleinstadt nördlich von Rom, ereignet hat. Als ein von Glaubenszweifeln geplagter Priester während einer Pilgerreise nach Rom die Heilige Messe feierte, bemerkte er, dass Blut von der geweihten Hostie tropfte. Papst Urban IV hat die Echtheit dieses Wunders rasch bestätigt und zu seiner Erinnerung das Fronleichnamfest in den christlichen Kalender eingeführt, das bis heute in einigen westeuropäischen Ländern ein arbeitsfreier Feiertag ist. Natürlich fällt es uns heute als Kindern eines wissenschaftlichen Zeitalters schwer, unsere Kenntnisse über Mikrobiologie und Chemie für einen Moment auszublenden; dennoch mag uns ein naiver Blick auf Abbildung 1 im Urteil über unsere Vorväter milder stimmen,



**Abbildung 1.** Agarplatte mit roten Kolonien von *Serratia marcescens*.

[\*] Prof. Dr. A. Fürstner  
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung  
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim/Ruhr (Deutschland)  
Fax: (+49) 208-306-2994  
E-mail: fuerstner@mpi-muelheim.mpg.de

wenn man sich vorstellt, es handelte sich dabei um eine Hostie und nicht um eine Agarplatte. Jedenfalls gab das Ereignis in Bolsena Anlass für den Neubau der wunderbaren Kathedrale in der nahe gelegenen Stadt Orvieto im damals gerade aufkommenden Stil der italienischen Frühgotik. Dort werden bis heute die Erinnerungsstücke an dieses Wunder als Reliquien aufbewahrt. Auch wählte Raffael 1508 diese Geschichte zum Thema seines berühmten Freskos „Die Messe von Bolsena“, das die päpstlichen Privatgemächer von Julius II im Vatikan schmückt. Abbildung 2 zeigt einen Ausschnitt aus diesem Werk, das ohne Zweifel in kompositorischer Hinsicht sowie im Kolorit einen Höhepunkt im überaus reichen Œuvre dieses Meisters bildet.



Abbildung 2. Raffaels Fresko „Die Messe von Bolsena“ im Vatikan.



Alois Fürstner, 1962 in Österreich geboren, studierte Chemie an der Technischen Universität Graz und promovierte dort 1987 (Prof. H. Weidmann). Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei Prof. Oppolzer in Genf habilitierte er sich 1992 in Graz und nahm 1993 eine Stelle als Arbeitsgruppenleiter am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an. Seit 1998 ist er dort Direktor und apl. Professor an der Universität Dortmund. Seine Arbeiten wurden unter anderem mit dem Leibniz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1999), dem Thieme-IUPAC-Preis (2000) und dem Arthur C. Cope Scholar Award der ACS (2002) ausgezeichnet.

Viele ähnliche Fälle „blutender Hostien“ durchziehen die Geschichte des alten Europa. Obgleich an dieser Stelle keine auch nur annähernd vollständige Übersicht geboten werden soll,<sup>[2]</sup> darf dennoch nicht unerwähnt bleiben, dass solche Ereignisse nicht nur religiöse Interpretationen fanden, sondern auch als Vorwand für blutige Racheakte dienten. So wurden vielerorts Juden beschuldigt, geweihte Hostien gestohlen und missbraucht zu haben, was einem fanatisierten Mob über Jahrhunderte als willkommene Gelegenheit diente, um die wahren Motive für die von ihm veranstalteten Pogrome zu verschleiern.<sup>[2]</sup>

Natürlich kann im Nachhinein kein endgültiger Beweis erbracht werden, dass all diese historischen Begebenheiten auf *Serratia marcescens* und verwandte Bakterienstämme zurückzuführen sind, doch scheint kein anderer Mikroorganismus so leicht zu Verwechslungen mit Blut zu führen.<sup>[6]</sup> Für diese Annahme sprechen auch zahlreiche Fälle aus späteren und scheinbar aufgeklärteren Epochen (bis in das 20. Jahrhundert hinein!). Es sei an dieser Stelle lediglich an eine Begebenheit erinnert, die sich in Norditalien im Jahr 1819 zutrug, da sie in letzter Konsequenz zu einem großen Fortschritt im Bereich der Mikrobiologie führte. Wieder war eine fanatische Öffentlichkeit schnell zum Urteil gelangt, dass das wiederholte Auftreten blutender Lebensmittel nur durch Hexerei verursacht sein könne, als es drei Wissenschaftlern unabhängig und beinahe gleichzeitig gelang, den Schleier des Aberglaubens zu lüften (auch wenn es dabei unter ihnen zum Streit um die wissenschaftliche Priorität für ihre Entdeckung gekommen ist).<sup>[2]</sup> So gelang dem Botaniker Pietro Melo, dem Pharmazeuten Bartolomeo Bizio sowie dem Mediziner Vincenzo Sette der Nachweis, dass dieses Phänomen ursächlich durch Fermentation eines Keimes hervorgerufen wurde. Auch wenn sie irrtümlicherweise einen Pilz und kein Bakterium als Verursacher sahen, stellen ihre Untersuchungen ein frühes Beispiel einer systematischen mikrobiologischen Untersuchung aus der Prä-Pasteur-Ära dar. Sie konnten nicht nur den Weg der Übertragung der roten Farbe von einem Medium zum anderen aufzeigen, sondern versuchten auch, den Mikroorganismus durch mikroskopische Studien zu charakterisieren, wiesen den Einfluss von Feuchtigkeit und Temperatur auf sein Wachstum nach und führten sogar Versuche aus, wie sich unterschiedliche Chemikalien (Kampfer, Schwefel, Zigarrenrauch) auf das Wachstum von „*Serratia marcescens*“ auswirkten. Dieser von Bizio gewählte Name hat sich gegen spätere Namensvorschläge durchgesetzt, die meist auf die unbestreitbare Verstrickung des Bakteriums in die oben diskutierten historischen und scheinbar „wunderbaren“ Ereignisse hinweisen sollten („*Micrococcus prodigiosus*“, von prodigiosus (lat.) = wundersam, wunderbar).

Während die Arbeiten von Bizio und Sette später weitgehend in Vergessenheit gerieten, wurde *S. marcescens* zu einem beliebten Studienobjekt der Mikrobiologen und brachte es sogar zu einiger Popularität als scheinbar harmloses Bakterium, das sich für Demonstrationsversuche im Hörsaal eignet. Erst in den letzten Jahrzehnten wurde erkannt, dass *Serratia*-Stämme einiges Gefährdungspotenzial bergen und als opportunistische Bakterien den Verlauf von Hirnhaut- und Lungenentzündungen, Wundinfektionen, Erkrankungen des Harnwegs usw. erheblich verschlimmern



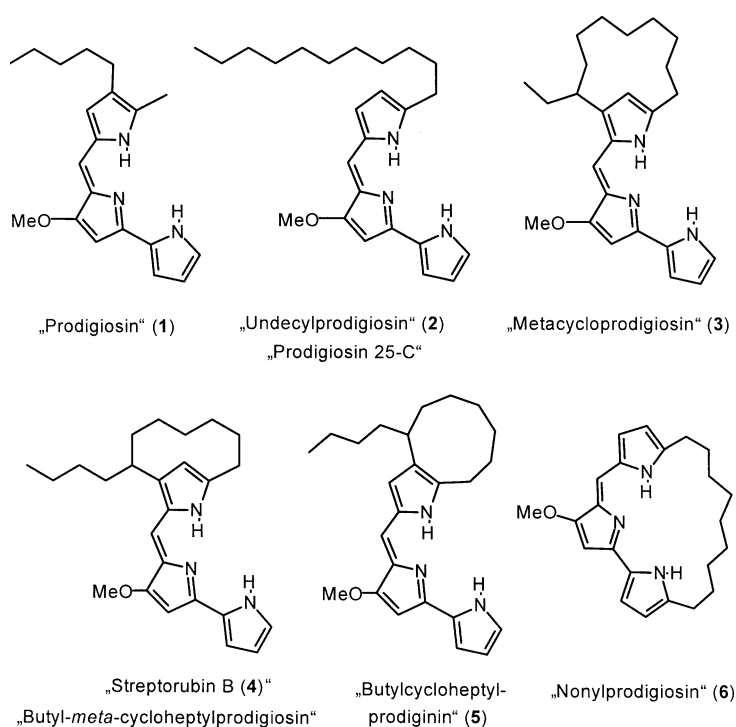
können.<sup>[7]</sup> Chronisch Kranke oder geschwächte Patienten, z. B. kurz nach einer Operation, sind für Infektionen besonders anfällig, die sich aufgrund der erstaunlichen Antibiotikaresistenz von *S. marcescens* und seiner Verwandten nur schwer therapieren lassen.<sup>[2b,7]</sup>

## 2. Struktur und biologische Eigenschaften der Prodigosine

Schon Bizio und Sette haben versucht, den charakteristischen roten Farbstoff aus *Serratia*-Stämmen zu isolieren und für kommerzielle Zwecke zu nutzen. Dies scheiterte aber an der mangelnden Lichtechtheit dieser Substanz.<sup>[2]</sup> Erst in den Sechzigerjahren des 20. Jahrhunderts konnte die chemische Konstitution von „Prodigosin“ als dem wichtigsten Sekundärmetaboliten von *S. marcescens* eindeutig nachgewiesen werden, damals noch durch Totalsynthese (siehe unten).<sup>[8]</sup> Die raschen Fortschritte im Bereich der Trenntechnik und Spektroskopie haben zudem schnell klar gemacht, dass „Prodigosin“ (1) eine ganze Reihe strukturell naher Verwandter hat, deren stets gleichbleibendes Pyrrolylpyrromethen-Chromophor („Prodiginin“) lediglich unterschiedliche Alkylgruppen trägt.<sup>[9]</sup> Diese sind häufig zu großen oder mittleren Ringen geschlossen, wie die in Schema 1 dargestellten Beispiele zeigen. Dabei ist die historisch gewachsene Nomenklatur dieser Verbindungen höchst inkonsistent, sodass der Ausdruck „Prodigosin“ heute lediglich als Sammelbezeichnung verwendet werden sollte.

Diese Pyrrolalkaloide weisen eine überaus vielfältige biologische Aktivität gegen Bakterien, Protozoen und pathogene Pilze auf. Trotz einiger Versuche, ihr Anwendungsprofil zu optimieren, scheint das therapeutische Fenster für Anwendungen als Antibiotika in der Humanmedizin jedoch zu eng zu sein, da bei effektiven Dosierungen ihre systemische Toxizität nicht mehr vernachlässigt werden kann.<sup>[10,15]</sup> Vielversprechender scheint ihre Wirkung gegen *Plasmodium falciparum*, den Erreger der Malaria beim Menschen, da hierbei die wirksame Dosis etwa zwei Zehnerpotenzen unter der Toxizitätsschwelle liegt ( $IC_{50}$  von 3:  $5 \times 10^{-3} \mu\text{g mL}^{-1}$ ).<sup>[11,12]</sup>

Prodigosine führen bei vielen menschlichen Krebszelllinien zum programmierten Zelltod (Apoptose), während nichtmaligne Zellen wenig betroffen werden.<sup>[13,14]</sup> Sie zeigen beachtliche Cytotoxizität gegen P388-Mäuse-Leukämie-Zellen ( $IC_{50}$   $3.7 \times 10^{-4} \mu\text{g mL}^{-1}$ )<sup>[15]</sup> sowie gegen menschliche Melanom- und Leberkrebszelllinien.<sup>[16]</sup> Eine jüngst veröffentlichte In-vivo-Studie an nackten Mäusen weist auch auf vielversprechendes Potenzial zur Behandlung von hepatozellulärem Karzinom hin, für das es bis heute keine Behandlung gibt.<sup>[13]</sup> Allerdings ist bisher nicht klar, wieweit die Cytotoxizität der Prodigosine auf ihre DNA-schädigenden Wirkungen (siehe unten), ihre Fähigkeit zur Intercalation in doppelsträngige DNA,<sup>[17]</sup> ihre inhibierende Wirkung auf die Isozyme der Proteinkinase-C-Familie<sup>[18]</sup> oder einfach auf ihre Fähigkeit zurückzuführen ist, den pH-Wert von Zellorganellen durch  $H^+/Cl^-$ -Symport zu ändern.<sup>[19–21]</sup> Der in Abbildung 3 gezeigte Vergleich zwischen unbehandelten (Bild A) und mit Prodigosin inkubierten Baby-Hamster-Nierenzellen (BHK-Zellen) (Bild B) macht diesen Effekt durch Anfärben der



Schema 1. Repräsentative Mitglieder der Prodigosin-Familie.

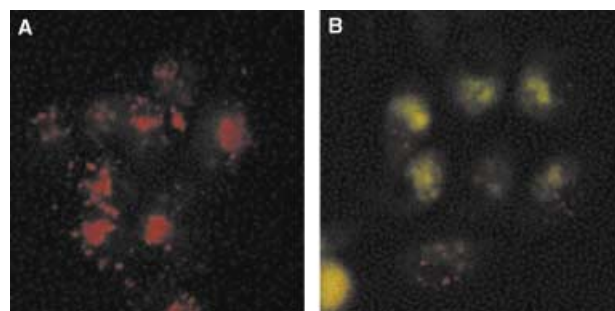
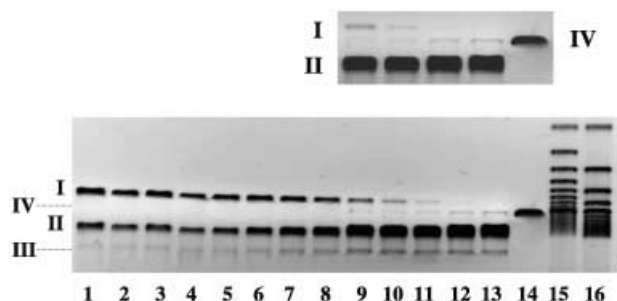


Abbildung 3. Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme von BHK-Zellen, angefärbt mit Acridinorange: A) ohne weitere Vorbehandlung, B) nach 30-minütiger Vorbehandlung mit Prodigosin (1;  $10 \mu\text{M}$ ).

Vakuolen mit Acridinorange sichtbar. Wie zu ersehen, führt Prodigosin zur Neutralisation dieser an sich sauren Zellkompartimente, was eine Unterbrechung des Zellzyklus und letztlich Apoptose zur Folge hat. Der  $H^+/Cl^-$ -Symport resultiert aus der Tatsache, dass das bei Protonierung der basischen Azafulvengruppe des Prodigosins gebildete Ionenpaar ausreichend eng und stabil ist, um beim Passieren des lipophilen Kations durch Membranen das Gegenion (hier Chlorid) mitzutransportieren. Allerdings konnte keine direkte Korrelation zwischen dem  $pK_B$ -Wert verschiedener Prodigosinderivate und ihrer jeweiligen Cytotoxizität gegen HL-60-Leukämie-Zellen aufgestellt werden.<sup>[21]</sup>

Hingegen gibt es beachtliche Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Cytotoxizität und den DNA-schädigenden Wirkungen einzelner Prodigosine. In Gegenwart

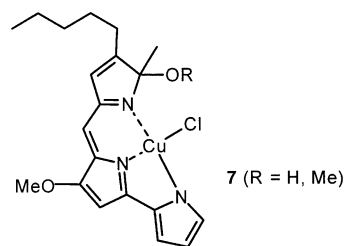
geeigneter Metallkationen, insbesondere von  $\text{Cu}^{\text{II}}$ , sind diese Pyrrolalkaloide in der Lage, Einzel- und sogar Doppelstrangbruch zu verursachen. (Abbildung 4).<sup>[22,23]</sup> Der oxidative Stress resultiert dabei aus einer Kaskade, die durch eine metallinduzierte Oxidation des elektronenreichen Pyrrolylpyrromethen-Chromophors zum entsprechenden  $\pi$ -Radikal-kation ausgelöst wird. In weiterer Folge kommt es zur



**Abbildung 4.** Agarose-Gel-Elektrophorese-Experiment zum Nachweis des durch Nonylprodigiosin (**6**) in Gegenwart von  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  bewirkten Strangbruchs von scDNA bei steigender Inkubationszeit. Spur 1: plasmidische scDNA ohne weitere Vorbehandlung; Spur 2: DNA +  $\text{Cu}^{\text{II}}$  (Kontrollexperiment); Spur 3: DNA + **6** (Kontrollexperiment); Spuren 4–13: DNA + **6** +  $\text{Cu}^{\text{II}}$  nach folgenden Inkubationszeiten [min]: 0 (Spur 4), 5 (5), 10 (6), 15 (7), 20 (8), 30 (9), 45 (10), 60 (11), 90 (12), 120 (13); Spur 14: durch Schneiden der scDNA mit der Endonuclease XhoI hergestellte lineare DNA; Spur 15: DNA-Marker (500 Basenpaare); Spur 16: DNA-Marker (1000 Basenpaare). Der Einschub zeigt einen Ausschnitt aus Spuren 10–14 bei stärkerer Vergrößerung.

Aktivierung von Sauerstoff und zur Bildung von  $\text{H}_2\text{O}_2$  als dem eigentlichen DNA-schädigenden Agens.<sup>[23,24]</sup> Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SARs) und elektrochemische Messungen belegen, dass jedwede Modifikation am Prodigiosin, die entweder die Fähigkeit zur Komplexbildung von Metallkationen oder das Oxidationspotential des Chromophors verändert, nicht nur die DNA-schädigende Wirkung, sondern auch die Cytotoxizität deutlich herabsetzt.<sup>[23,25,26]</sup> So gehen beim Entfernen der Methoxygruppe an C6<sup>[15]</sup> oder beim Ersatz einzelner Pyrrolringe durch andere (hetero)aromatische Ringe sowohl die „Kupfernuclease“-artige Wirkung als auch die Cytotoxizität weitgehend verloren.<sup>[19,23]</sup>

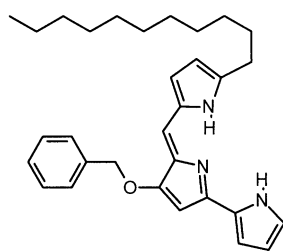
Eine unlängst veröffentlichte kristallographische Studie hat die Grundannahmen dieses Szenarios bestätigt. So gelang es Manderville und Mitarbeitern, Kristalle aus Prodigiosin und  $\text{Cu}^{\text{II}}$  im Verhältnis 1:1 zu züchten, die einige Besonderheiten aufweisen.<sup>[27]</sup> Wie zu erwarten, sind alle drei N-Atome des Liganden an der Komplexbildung des Kations in einer verzerrt quadratisch-planaren Anordnung beteiligt; bemerkenswerterweise liegt jedoch der C-Pyrrolring im Komplexverband (**7**) oxidiert vor und wurde beim Züchten der Kristalle durch ein externes Nucleophil (Wasser oder Methanol aus dem Medium) angegriffen. Im Unterschied dazu enthält der analoge  $\text{Zn}^{\text{II}}$ -Komplex zwei Prodigiosinmoleküle in der Ligandensphäre des Metalls, von denen jedes nur über jeweils zwei N-Atome an das Zentralatom gebunden ist. Diese Befunde bestätigen sowohl die besondere Wirksamkeit von Kupferionen als auch die Annahmen bezüglich der



Elementarschritte, die zum oxidativen Abbau von DNA führen.

Die mit Abstand attraktivste Eigenschaft von Pyrrolalkaloiden dieses Typs ist jedoch ihre immunsuppressive Wirkung, die sie bei nichttoxischen Dosen entfalten. Ihre Effizienz wurde in mehreren unabhängigen Studien an Tiermodellen nachgewiesen.<sup>[28,29]</sup> Trotz einer relativ steilen Abhängigkeit der Wirkung von der verabreichten Dosis wird die Vermehrung von Lymphozyten durch **1** bereits bei nanomolaren Konzentrationen massiv unterdrückt ( $\text{IC}_{50}$  3–8  $\text{ng mL}^{-1}$ ). Der  $\text{EC}_{50}$ -Wert in Mäusen liegt bei 1.5  $\text{mg kg}^{-1}$  bei einer Verabreichungsdauer von 6 Tagen, während systemische Toxizität erst ab einer Konzentration von 4  $\text{mg kg}^{-1}$  beobachtet wurde.<sup>[30]</sup> Obwohl dieses therapeutische Fenster für eine direkte klinische Anwendung immer noch zu eng sein dürfte, bilden die Prodigiosine eine vielversprechende neue Leitstruktur bei der Suche nach immunsuppressiven Medikamenten.<sup>[31]</sup> Besonders ermutigend ist hierbei die Feststellung, dass der Wirkmechanismus von **1** und seinen Derivaten sich von dem der klinisch verwendeten Präparate Cyclosporin und FK 506 unterscheidet, die beide Inhibitoren des Calcineurins sind und die Proliferation von T-Zellen in der frühen  $\text{G}_1$ -Phase des Zellzyklus unterbrechen. Als Konsequenz der komplementären Wirkungsweise beobachtet man synergetische Effekte auf das Immunsystem, wenn z. B. **1** gemeinsam mit Cyclosporin oder FK 506 verabreicht wird,<sup>[29,32]</sup> die standardmäßig zur Behandlung von Patienten nach Organtransplantation dienen.<sup>[33,34]</sup>

Die immunsuppressiven Eigenschaften der Prodigiosine resultieren aus ihrer Fähigkeit, die Blastogenese von T-Zellen und die Antikörperbildung zu inhibieren, ohne schädigend auf die Lymphorgane zu wirken.<sup>[35–37]</sup> Zahlreiche Studien haben die selektive Wirkung auf die Concanavalin-stimulierte Proliferation von T-Zellen im Vergleich zu der durch Lipopolysaccharide stimulierten B-Zellen-Proliferation experimentell nachgewiesen.<sup>[38,39]</sup> Auch wenn es noch keine völlige Übereinstimmung darüber gibt, worin die Ursachen für diese Selektivität liegen, bestätigen jüngste Arbeiten das Vorliegen definierter molekularer Rezeptoren. Dabei dürfte die Inhibierung der Phosphorylierung und – damit einhergehend – der Aktivierung der cytoplasmatischen Janus-Tyrosinkinase (JAK-3) der entscheidende molekulare Schalter sein.<sup>[35,40]</sup> JAK-3 ist ein Schlüsselenzym der Interleukin (IL-2)-Signaltransduktions-Kaskade und scheint mit der Immunantwort in Säugetieren eng verknüpft. In ersten medizinisch-chemischen Studien ist es bereits gelungen, diesen Effekt zu optimieren und mit dem einfachen Prodigiosinderivat PNU-156804 (**8**) eine Substanz zu entwickeln, deren therapeutischer Index den der Stammverbindung Undecylprodigiosin

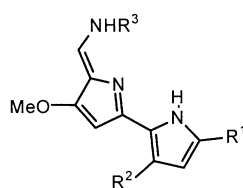


8 (PNU-156804)

(2) etwa um den Faktor 3 übertrifft.<sup>[31,32,36]</sup> In-vivo-Studien an herztransplantierten Ratten belegten die dosisabhängige Wirksamkeit von PNU-156804 bei oraler Gabe. Dabei wurde auch der bereits erwähnte synergetische Effekt beobachtet, wenn zugleich Cyclosporin verabreicht wurde. Die mittlere Überlebensdauer der Versuchstiere stieg auf  $85 \pm 27.4$  Tage bei Behandlung mit einer Kombination aus  $40 \text{ mg kg}^{-1}$  PNU-156804 und  $5 \text{ mg kg}^{-1}$  Cyclosporin A. Zum Vergleich lag die Überlebensdauer von nichttherapierten Tieren bei lediglich  $6.3 \pm 0.5$  Tagen, bei  $10.3 \pm 1.5$  Tagen bei Behandlung mit  $40 \text{ mg kg}^{-1}$  PNU-156804 allein sowie bei  $46.6 \pm 30.2$  Tagen bei Verabreichung von  $5 \text{ mg kg}^{-1}$  Cyclosporin A als einzigem immunsuppressiven Agens.<sup>[29]</sup>

Obgleich viele der oben erwähnten Aspekte noch einer genaueren Untersuchung bedürfen, machen die zurzeit verfügbaren Daten klar, dass die immunsuppressiven Eigenschaften der Prodigosine zum einen und ihre Cytotoxizität zum anderen auf jeweils unterschiedlichen Wirkmechanismen beruhen. Daher sollte es möglich sein, diese physiologischen Eigenschaften bei der Suche nach klinisch relevanten Medikamenten in noch höherem Maß zu entkoppeln als bisher.

Die Familie der Tambjamine (9) umfasst die strukturell nächsten Verwandten der Prodigosine (Schema 2, Tabelle 1). In ihnen ist formal einer der Pyrrolringe durch ein acyclisches Enamin-Motiv ersetzt. Während die Prodigosine in den meisten Fällen aus terrestrischen Mikroorganismen isoliert



Tambjamine (9)

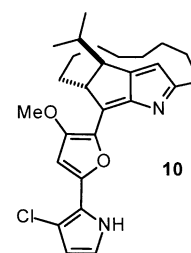
**Schema 2.** Allgemeine Struktur der Tambjamine (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Ausgewählte Mitglieder der Tambjamine-Familie.

Tambjamine	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
A	H	H	H
B	Br	H	H
C	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
D	H	Br	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
E	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
J	Br	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

worden sind,<sup>[41]</sup> stammen die meisten Tambjamine aus marinen Quellen wie diversen Nacktschnecken und Seescheiden,<sup>[42]</sup> wenngleich ein Vertreter auch in einer *Streptomyces*-Art gefunden wurde.<sup>[43]</sup> Ihre biologische Funktion liegt wahrscheinlich in der chemischen Abwehr von Fressfeinden. Obwohl ihre physiologischen Wirkungen in der Regel etwas schwächer ausfallen als die der tripyrrolischen Alkaloide der Prodigosin-Reihe, so zeigen sie qualitativ ähnliche Kupfer-nuclease-Aktivität gegen DNA, sind ebenso in der Lage in DNA zu intercalieren,<sup>[17]</sup> verfügen über bemerkenswerte Cytotoxizitäten<sup>[16,17,19]</sup> und inhibieren das Wachstum des Ehrlich-Karzinoms in vivo.<sup>[43]</sup>

Ein weiterer mit den Prodigosinen verwandter Naturstoff ist das strukturell bisher einmalige Alkaloid Roseophilin (10), das aus Kulturen von *Streptomyces gri-seoviridis* gewonnen wurde.<sup>[44]</sup> Es weist ein gespanntes makrocyclisches Skelett auf, in das ein für die charakteristische rote Farbe maßgebliches heterocyclisches Chromophor eingebettet ist. Im Unterschied zu den Verbindungen 1–9 ist im Roseophilin der Methoxypyrrol-Ring durch ein Methoxyfuran ersetzt, wenngleich auch hier ein charakteristisches Azafulven-Motiv auftritt. Roseophilin zeigt Cytotoxizität gegen menschliche K562-Leukämie- und KB-Hautkrebszelllinien im submikromolaren Konzentrationsbereich.<sup>[16]</sup> Anders als die Prodigosine ist es jedoch nicht in der Lage, DNA unter oxidativen Bedingungen zu schädigen.<sup>[23]</sup> Demnach muss seine Cytotoxizität auf einen bislang unbekannten Wirkmechanismus zurückgehen. Das Spektrum interessanter physiologischer Eigenschaften gepaart mit einer keinesfalls trivialen Topologie haben diese Verbindung zu einem vielbeachteten Zielmolekül für Totalsynthesen werden lassen (siehe Abschnitt 5).



10

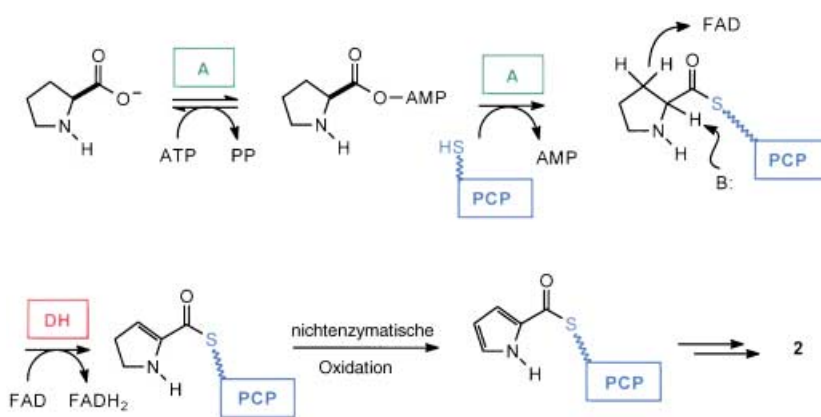
### 3. Biosynthese der Prodigosine

Durch Fütterungsexperimente konnte bereits früh gezeigt werden, dass Undecylprodigosin (2) und seine Analoga aus Prolin, Glycin, Serin und mehreren Acetateinheiten aufgebaut werden. Die Methylgruppe des Ethersubstituenten an C6 stammt aus Methionin (Schema 3). Der Biosyntheseweg ist konvergent und umfasst auf einer späten Stufe die Kondensation von 2-Undecylpyrrol (11) mit 4-Methoxy-2,2'-bipyrrol-5-carbaldehyd (12). Daran kann sich eine oxidative Cyclisierung des so gebildeten 2 (oder seiner Homologen) anschließen, was zu den makrocyclischen Prodigosinderivaten führt.<sup>[45]</sup> Demnach unterscheidet sich die Biosynthese der Prodigosine grundsätzlich von jener der tetrapyrrolischen Naturstoffe der Porphyrin- und Corrin-Serie, die bekanntlich von  $\delta$ -Aminolevulinäure abstammen. Vielmehr scheint ein bislang unbekannter Weg zu Pyrrolderivaten beschritten zu werden, der auf der Oxidation von Prolin beruht.

Neuere Untersuchungen haben diese Vermutung bestätigt. So konnte mittlerweile der gesamte für die Biosynthese der Prodigosine maßgebliche Gencluster geklont und über-

exprimiert werden.<sup>[46,47]</sup> Auch wurden Details der biochemischen Regulation der Prodigiosin-Produktion in *Streptomyces*-Stämmen erhalten, von der seit langem bekannt war, dass sie wachstumsphasenabhängig verläuft.<sup>[48]</sup> Kürzlich wurde der gesamte, aus 23 Genen bestehende und in 4 Transkriptionseinheiten gegliederte „red“-Biosynthesecluster sequenziert.<sup>[49,50]</sup> Von fünf Ausnahmen abgesehen, konnte die Funktion aller Gene eindeutig bestimmt und so der gesamte Biosyntheseweg im Detail aufgeklärt werden.<sup>[51,52]</sup>

Da diese Untersuchungen erst kürzlich ausführlich beschrieben worden sind,<sup>[50–52]</sup> soll es an dieser Stelle genügen, auf einige besonders markante Aspekte einzugehen. So sei erwähnt, dass die bereits früher vermutete Oxidation von Prolin zu Pyrrolen mechanistisch aufgeklärt wurde (Schema 4).<sup>[52]</sup> Sie beginnt mit der enzymatischen Aktivierung von Prolin als L-Prolyl-AMP, der sich eine Übertragung des Aminosäure-



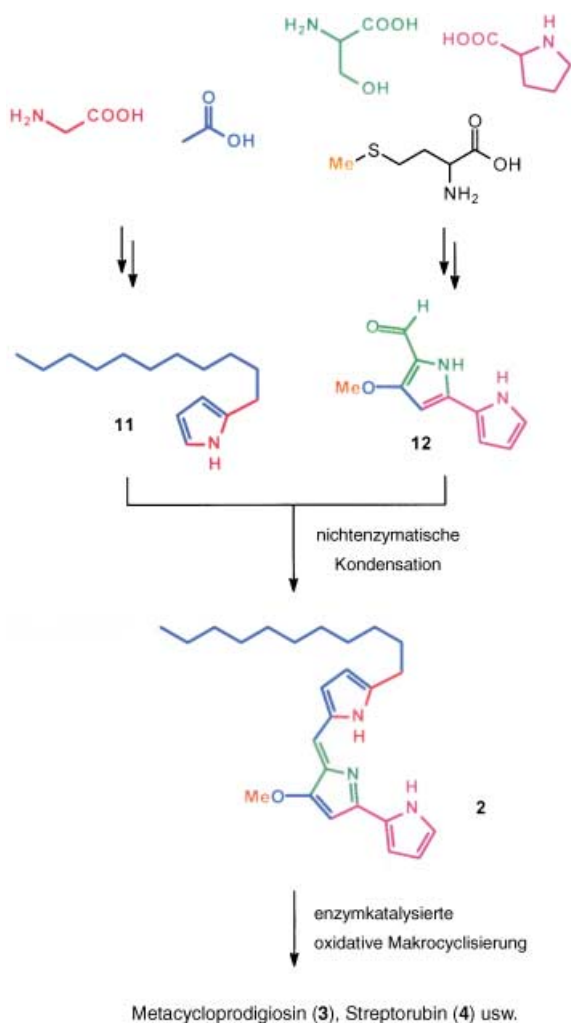
**Schema 4.** Biosyntheseweg für die Bildung des A-Rings der Prodigiosine aus L-Prolin; A = L-Prolyl-AMP-Ligase, PCP = Peptidyl-Trägerprotein, DH = Homologe der Acetyl-CoA-Dehydrogenase.

restes auf eine Thiofunktion eines Peptidyl-Trägerproteins (peptidyl carrier protein, PCP) anschließt. Der dabei gebildete peptidische Thioester wird durch ein Flavoprotein zunächst zu einem  $\Delta^2$ -Dehydroprolylthioester als Primärprodukt oxidiert, das rasch durch nichtenzymatische Oxidation in den aromatischen Heterocyclus überführt wird. Diese Abfolge stellt einen zuvor unbekannten Biosyntheseweg von Pyrrolderivaten dar, der auch bei einer Reihe anderer, strukturell vollkommen verschiedener Naturstoffe beschritten wird.<sup>[52]</sup>

Wie eingangs erwähnt, besteht ein später Schritt der Biosynthese in der Kondensation von 2-Undecylpyrrol (**11**) mit dem parallel dazu produzierten Aldehyd **12** unter Bildung des tiefroten Azafulvenchromophors des Naturstoffs (siehe Schema 3). Dieser entscheidende Schritt benötigt wahrscheinlich kein spezifisches Enzym, sondern wird in vivo durch allgemeine Säurekatalyse bewirkt.<sup>[51,53]</sup> Demgegenüber ist es gelungen, mit dem Enzym „RedG“ eine nicht-Häm-abhängige, eisenhaltige Dioxygenase zu identifizieren, die molekularen Sauerstoff bindet und aktiviert. Es wird vermutet, dass dieses Enzym die formale Zweielektronenoxidation katalysiert, die Undecylprodigiosin (**2**) regioselektiv zum Pyrrolophan **4** cyclisiert.<sup>[51,54]</sup> Die übrigen, aus verschiedenen Actinomycetes-Arten isolierten makrocyclischen Prodigiosine entstehen vermutlich unter der Einwirkung von „RedG“-Homologen, die im Oxidationsschritt andere Regiospezifitäten aufweisen. Enzyme dieses Typs könnten daher ein gewisses Potenzial für die selektive Funktionalisierung von Kohlenwasserstoffen haben.

#### 4. Ausgewählte Totalsynthesen von Prodigiosin-Derivaten

Auch wenn die Klonierung des Genclusters und die Entschlüsselung des Biosyntheseweges einen vielversprechenden Rahmen für ein rationales „Bio-Engineering“ neuer Prodigiosine mit verbesserten immunsuppressiven oder cytotoxischen Eigenschaften bieten könnte, verdanken wir unseren heutigen Kenntnisstand zu Struktur-Aktivitäts-



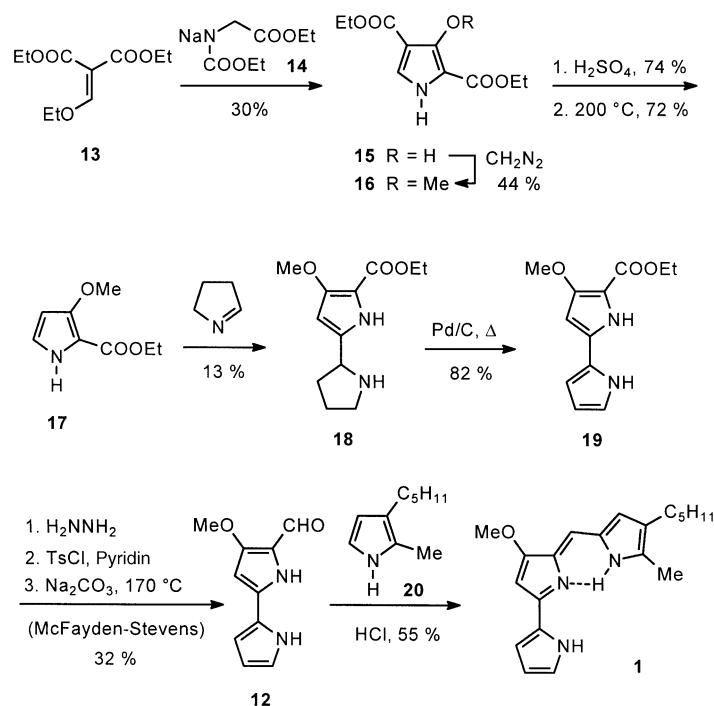
**Schema 3.** Biosynthese von Undecylprodigiosin (**2**) und seiner makrocyclischen Analoga.

Beziehungen dieser Alkaloide ausschließlich chemischen Synthesen. Wie aus den im Anschluss diskutierten Beispielen hervorgeht, illustrieren diese Arbeiten zugleich den im Verlauf der letzten Jahrzehnte erzielten methodischen Fortschritt im Bereich der Heterocyclenchemie und der Makrocyclisierungsreaktionen.

#### 4.1. Synthesen mit „biomimetischem“ Kondensationsschritt

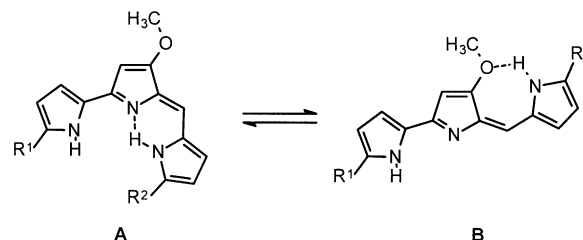
Die erste Totalsynthese von „Prodigosin“ (**1**) gelang Rapoport und Holden zu Beginn der Sechzigerjahre des zwanzigsten Jahrhunderts.<sup>[8]</sup> Sie beruht auf der Bildung des zentralen Azafulven-Motivs durch Kondensation von 2-Methyl-3-pentylpyrrol (**20**) mit dem Aldehyd **12**, was dem letzten Schritt der Biosynthese von **1** entspricht.

Die Synthese begann mit der Kondensation des Natriumsalzes von Ethyl-*N*-ethoxycarbonylglycinat (**14**) mit Ethoxymethylenmalonsäurediethylester (**13**), die zu Hydroxypyrrol-2,4-dicarbonsäurediethylester (**15**) führt (Scheme 5). Anschließend O-Alkylierung mit Diazomethan gefolgt von einer selektiven Hydrolyse der etwas reaktiveren Estergruppe an C4 des Heterocyclus **16** und Decarboxylierung der so gebildeten Säure lieferte Verbindung **17**, die mit  $\Delta^1$ -Pyrrolin unter Bildung von **18** kondensiert wurde; dieser Schritt verlief allerdings nur mit sehr geringer Ausbeute. Anschließend Dehydrierung des Pyrrolidinrings von **18** mit Pd auf Kohle ergab das Dipyrrol **19**, das durch sukzessives Behandeln mit Hydrazin, Tosylchlorid in Pyridin und Thermolyse in Gegenwart von  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  zum Aldehyd **12** reduziert wurde (McFayden-Stevens-Reduktion). Dieser wurde anschließend in einer säurekatalysierten Kondensation mit Pyrrol **20** umgesetzt, was zum gewünschten Prodigosin (**1**)



**Scheme 5.** Totalsynthese von Prodigosin (**1**) nach Rapoport und Holden.<sup>[8]</sup>

führte. Während in der Veröffentlichung von Rapoport und Holden der C-Ring als Azafulveneinheit angesehen wurde,<sup>[8]</sup> lassen neuere kristallographische Untersuchungen darauf schließen, dass die Struktur solcher Alkaloide generell wohl besser durch das Tautomer beschrieben wird, bei dem der zentrale B-Ring das basische Stickstoffatom enthält.<sup>[39,55,56]</sup> Dabei ist zu beachten, dass Prodigosine zumindest in Lösung in Form der beiden stabilen Isomere **A** und **B** vorliegen können, wobei die Lage des Gleichgewichts im Wesentlichen durch den pH-Wert des Mediums, d.h. durch den Protonierungsgrad des basischen N-Atoms bestimmt wird (Schema 6). Damit geht eine *E,Z*-Isomerisierung der exocyclischen Doppelbindung der Azafulven-Substruktur einher.



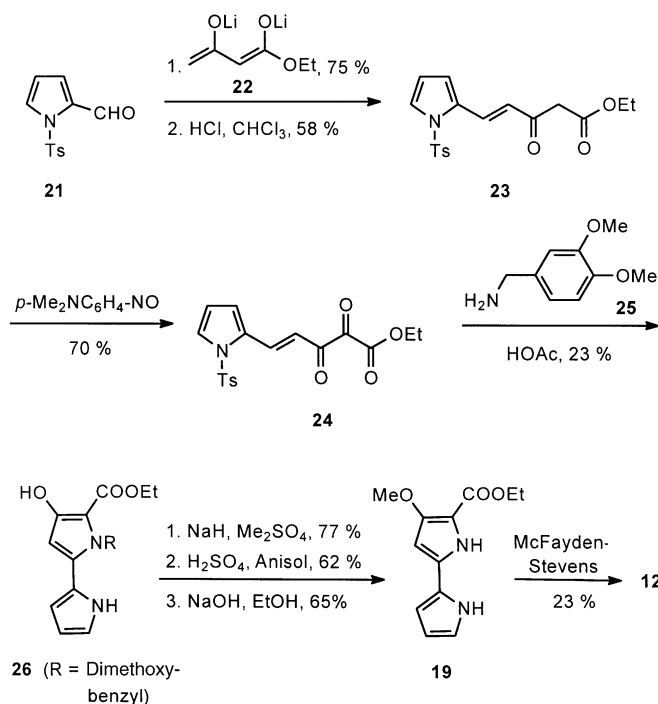
**Scheme 6.** Ein vom Protonierungsgrad abhängiges Gleichgewicht zweier Prodigosin-Isomere.

Trotz der offensichtlichen Mängel dieser Route präsentierten Rapoport und Holden mit dieser Arbeit nicht nur die erste Totalsynthese eines Prodigosinderivats, sondern lieferten zugleich auch den endgültigen Strukturbeweis für diesen Naturstoff. Viele nachfolgende Studien nahmen auf diese klassische Lösung Bezug, besonders was den biomimetischen Kondensationsschritt zur Bildung des Azafulvens betrifft. An den präparativen Verbesserungen lässt sich zugleich der Fortschritt der Heterocyclenchemie ablesen.

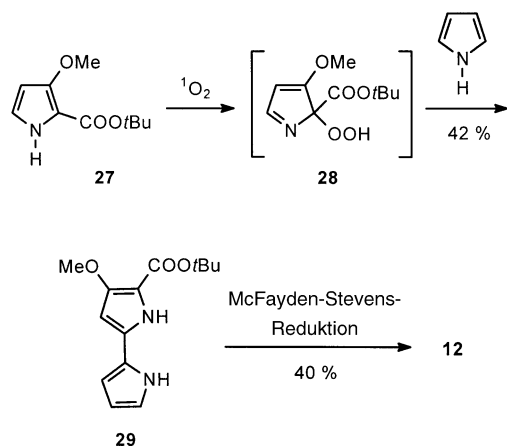
So haben Wasserman und Mitarbeiter gleich zwei Wege zum zentralen Dipyrrolaldehyd **12** entwickelt, von denen einer auf der Cyclisierung der vicinalen Tricarbonylverbindung **24** (Schema 7),<sup>[57]</sup> der andere auf der Oxidation des Pyrrolcarbonsäureesters **27** mit Singulett-Sauerstoff beruht (Schema 8).<sup>[58]</sup> Allerdings blieben die erzielten Gesamtausbeuten in beiden Fällen gering, nicht zuletzt wegen der unzureichenden Effizienz der abschließenden McMurry-Stevens-Reduktion. Dennoch gelang es Wasserman und Mitarbeitern, mit dem so erzeugten Material durch Kondensation mit diversen Pyrrolbausteinen die Synthese von Prodigosin (**1**), Undecylprodigosin (**2**), Metacycloprodigosin (**3**) und zahlreichen Analoga erfolgreich zu Ende zu führen.<sup>[58–61]</sup>

Einen alternativen Zugang zum Bipyrrolaldehyd **12** beschrieben Boger und Patel im Zuge ihrer Untersuchungen der Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Prodigosin-Alkaloiden (Schema 9).<sup>[15]</sup> So lieferte eine Diels-Alder-Reaktion „mit inversem Elektronenbedarf“ des 1,2,4,5-Tetrazins **30** mit 1,1-Dimethoxyethen in ausgezeichnete Ausbeute das Cycloadditionsprodukt **31**, das durch Behandeln mit Zinkstaub in Essigsäure zum Pyrroldicarboxylat **32** reduziert





**Schema 7.** Synthese des Bipyrrrolaldehyds **12** über eine Tricarbonylverbindung.<sup>[57]</sup>

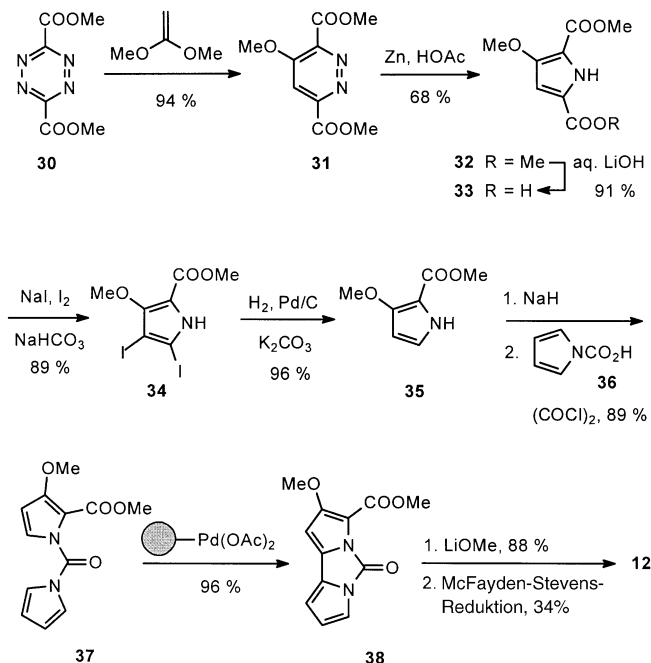


**Schema 8.** Oxidative Route zum Bipyrrrolaldehyd **12**.<sup>[58]</sup>

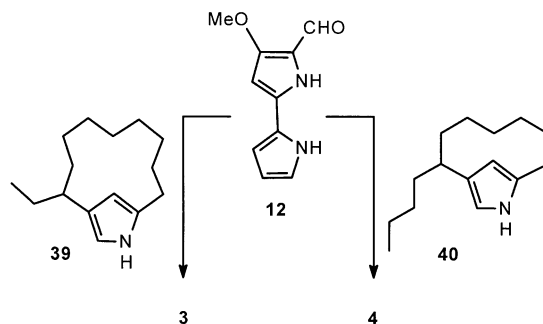
wurde. Selektive Hydrolyse der sterisch besser zugänglichen und zugleich elektrophileren Estergruppe an C5 ermöglichte die anschließende Decarboxylierung der Säure **33** in Gegenwart von Iod zum Diiodid **34**, während eine thermische Decarboxylierung dieser Verbindung versagte. Hydrogenolyse von **34** ergab Pyrrol **35**, das mit **36** zum gemischten Harnstoff **37** kondensiert werden konnte. Dieser wurde in einer intramolekularen oxidativen Kupplung in Gegenwart stöchiometrischer Mengen von trägergebundenem  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  umgesetzt. Nach Hydrolyse des so erzeugten cyclischen Bipyrrrolderivats **38** führte eine abermals nur mit unbefriedigenden Ausbeuten verlaufende McFayden-Stevens-Reduktion zum gewünschten Aldehyd **12**. Damit gelang die Synthese von Prodigiosin (**1**) und mehrerer nichtnatürlicher

Analoga, mit deren Hilfe erste Einblicke in die für die Cytotoxizität und antibakterielle Wirksamkeit dieser Verbindungen ausschlaggebenden Strukturelemente gewonnen werden konnten (siehe oben).<sup>[15]</sup>

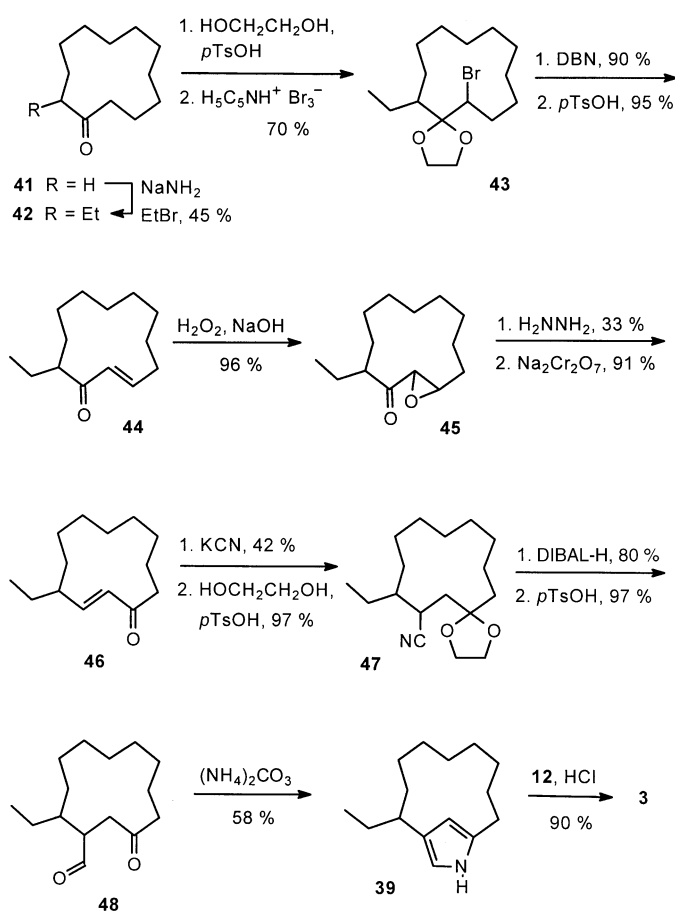
Diese Beispiele verdeutlichen die allgemeine Anwendbarkeit der säurekatalysierten Bildung des Pyrrolylpyrromethen-Chromophors der Prodigiosine aus Aldehyd **12** und geeigneten aromatischen Reaktionspartnern. Daher reduzieren sich die Probleme bei der Totalsynthese der makrocyclischen Naturstoffe Metacycloprodigosin (**3**) oder Streptorubin B (**4**) im Wesentlichen auf die effiziente Bildung der entsprechenden Bausteine **39** bzw. **40** (Schema 10). Wiederum waren es Wasserman und Mitarbeiter, die mit der in Schema 11 gezeigten Route als Erste Zugang zu solchen gespannten *meta*-Pyrrolophanen gewinnen konnten.<sup>[60b]</sup> Dazu wurde Cyclododecanon (**41**) zunächst durch eine Reihe konventioneller Schritte in das bromierte Derivat **43** überführt. Anschließend baseninduzierte Eliminierung von HBr und Hydrolyse des Acetals lieferte Enon **44** mit ausgezeich-



**Schema 9.** Synthese des Bipyrrrolaldehyds **12** nach Boger und Patel.<sup>[15]</sup>



**Schema 10.** Weitere biomimetische Kondensationsreaktionen des Bipyrrrolaldehyds **12**.

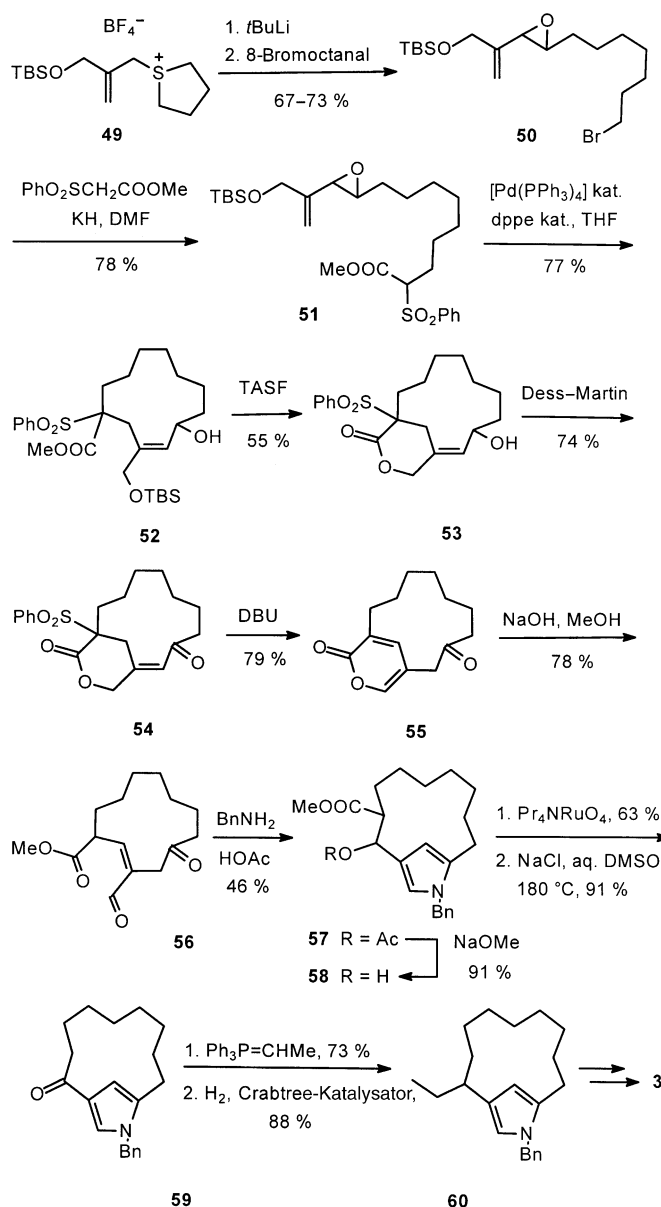


**Schema 11.** Die Synthese von Metacycloprodigiosin (**3**) nach Wasserman und Mitarbeitern.<sup>[60b]</sup> DBN = 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, DIBAL = Diisobutylaluminiumhydrid.

neter Ausbeute. Diese Verbindung wurde durch stufenweise Carbonyltransponierung umgesetzt, die über eine Epoxidierung der Doppelbindung und Fragmentierung des Tosylhydrazons des so gebildeten Epoxyketons verlief. Letztere lieferte allerdings nur 33 % des gewünschten allylischen Alkohols. Nach dessen Oxidation zum Enon **46** wurde eine 1,4-Addition von Cyanid ausgeführt, an die sich konventionelle Schutzgruppenmanipulationen und die Adaptierung des Oxidationsmusters anschlossen. Der so erhaltene Ketoaldehyd **48** wurde in einer Paal-Knorr-Pyrrolsynthese mit Ammoniumcarbonat zu dem gewünschten *meta*-Pyrrolophan **39** umgesetzt. Wie erwartet, ließ sich dieses in Gegenwart von HCl glatt mit dem Bipyrrrolaldehyd **12** zu Metacycloprodigiosin (**3**) kondensieren, das in Form eines tiefroten Feststoffs anfiel.<sup>[60b]</sup>

Die Schwierigkeiten mit einigen vermeintlich einfachen Umsetzungen im Zug dieser Synthese luden zur Entwicklung alternativer Strategien ein. So hat unsere Arbeitsgruppe zwei komplementäre Zugänge zu den *meta*-Pyrrolophan-Einheiten von Metacycloprodigiosin (**3**) und dem damit nahe verwandten Streptorubin B (**4**) vorgeschlagen, die auf das Potenzial Übergangsmetall-katalysierter C-C-Kupplungen zurückgreifen.<sup>[62,63]</sup> Die Synthese von **3** begann mit der Addition des aus dem gut verfügbaren bifunktionellen Bau-

stein **49** zugänglichen Schwefelylids an 8-Bromooctanal (Schema 12). Anschließend wurde das Bromid im so gebildeten Produkt **50** mit Phenylsulfonylessigsäuremethylester alkyliert. Regioselektive Aktivierung der Vinyloxydeinheit in Gegenwart katalytischer Mengen an Pd<sup>0</sup> führte zur Bildung des hochfunktionalisierten 12-Rings **52** durch intramolekulare Tsuji-Trost-Reaktion. Entschützen der OTBS-Gruppe führte wegen der Nähe des freiwerdenden primären Alkohols zur spontanen Bildung von Lacton **53**. Oxidation der verbliebenen Hydroxy-Gruppe (**53**→**54**) und baseninduzierte Eliminierung des Sulfons lieferten unter Doppelbindungsverschiebung das *meta*-verbrückte  $\alpha$ -Pyron **55**, das den zu bildenden Pyrrolring codiert.<sup>[62]</sup>

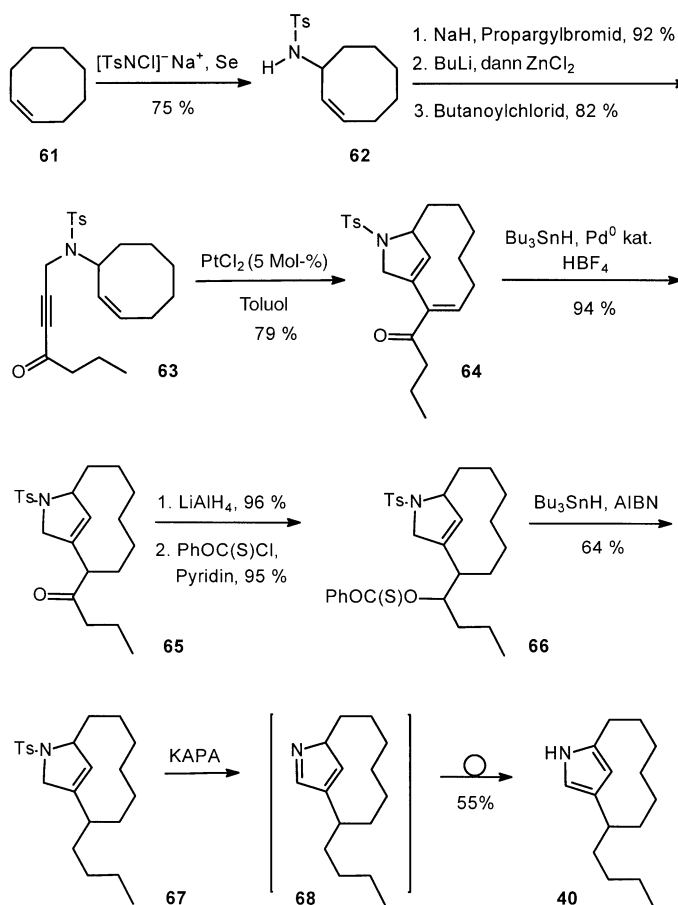


**Schema 12.** Die Synthese von Metacycloprodigiosin (**3**) nach Fürstner und Krause.<sup>[62]</sup> TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, dppe = 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan, TASF = Tris(diethylamino)sulfonium-difluorotrimethylsilicat, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, DMSO = Dimethylsulfoxid.

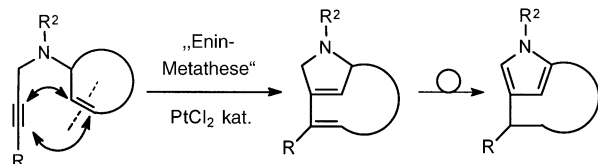
Diese Umwandlung eines Heterocyclus in einen anderen begann mit der Hydrolyse des Lactons unter Freisetzung der Tricarbonylverbindung **56**, die durch Paal-Knorr-Cyclisierung zum Pyrrol **57** umgesetzt wurde. Entschützung und Oxidation der verbliebenen Hydroxy-Gruppe gefolgt von einer thermischen Decarboxylierung des gebildeten  $\beta$ -Ketoesters ergaben Keton **59**, das nicht nur zur Synthese von Metacycloprodigiosin (**3**) (über Verbindung **60**), sondern darüber hinaus auch als Plattform zur Herstellung einer Reihe von Derivaten diente, die sich in ihrer jeweiligen Seitenkette vom Naturstoff unterscheiden.<sup>[62]</sup>

Eine noch unkonventionellere Pyrrolsynthese wurde für die Synthese von Streptorubin B (**4**) entwickelt.<sup>[63]</sup> Sie beruht auf einer  $\text{PtCl}_2$ -katalysierten Skelettlagerung eines Enins zu einem bicyclischen Dien; anschließende Verschiebung der Doppelbindungen führt zum aromatischen Heterocyclus (Schema 13). Das als Substrat für die avisierte Ringerweiterung benötigte Enin **63** konnte aus billigem Cycloocten **61** durch allylische Aminierung, N-Alkylierung des so gebildeten Sulfonamids **62** mit Propargylbromid und Acylierung des terminalen Alkins einfach hergestellt werden (Schema 14).

Verbindung **63** geht beim Erhitzen mit katalytischen Mengen an  $\text{PtCl}_2$  in der Tat eine glatte Skelettlagerung ein, die das bicyclische Produkt **64** in guter Ausbeute auch im größeren Maßstab zugänglich macht. So einfach diese atomökonomische Reaktion experimentell auszuführen ist, ergibt sie dennoch einen erheblichen Zuwachs an molekularer Komplexität: Formal werden die olefinische Einheit des Substrats gebrochen und zwei neue C-C-Bindungen geknüpft – unter gleichzeitiger Erweiterung des bestehenden Rings und Bildung eines Brückenkopf-Alkens. Ausführliche



**Schema 14.** Die Synthese des makrocyclischen Segments von Streptorubin B (**4**) nach Fürstner et al.<sup>[63]</sup> AIBN = 2,2'-Azobisisobutyronitril, KAPA = Kaliumsalz von 1,3-Diaminopropan.



**Schema 13.** Konzept einer neuen Pyrrolsynthese durch  $\text{Pt}^{\text{II}}$ -katalysierte formale Enin-Metathese.<sup>[63]</sup>

mechanistische Untersuchungen lassen darauf schließen, dass diese *formale* Enin-Metathese über „nichtklassische“ Carbokationen als reaktive Zwischenstufen verläuft und wohl als eine komplexe Wagner-Meerwein-Umlagerung aufzufassen ist.<sup>[63]</sup> Auf der Grundlage dieser mechanistischen Erkenntnisse konnte der Reaktionstyp in der Folge auf eine Reihe neuartiger Umsetzungen erweitert werden.<sup>[64,65]</sup> Außerdem sei bereits an dieser Stelle erwähnt, dass Trost und Doherty dieses Konzept der  $\text{PtCl}_2$ -katalysierten Enin-Metathese später auch für eine formale Totalsynthese von Roseophilin nutzten (siehe Abschnitt 5.5).<sup>[66]</sup>

Verbindung **64** wurde anschließend durch die in Schema 14 gezeigte Reaktionsfolge in die heterocyclische Kernstruktur von Streptorubin B überführt. Die entscheidenden

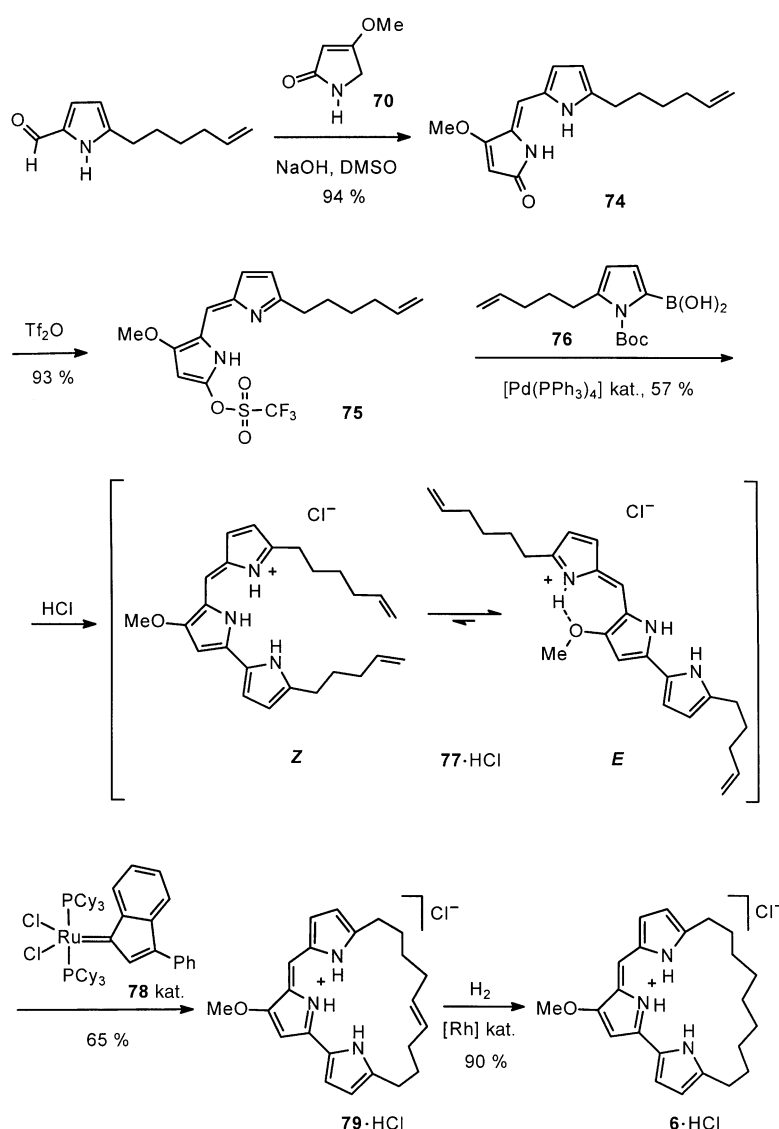
Schritte sind eine Palladium-katalysierte Reduktion des Enons (**64**→**65**), eine radikalische Desoxygenierung (**65**→**66**→**67**) und eine baseninduzierte Eliminierung unter Entschützung und Aromatisierung des heterocyclischen Rings. Durch diese Sequenz konnte der für die Synthese von Streptorubin B entscheidende Baustein **40** aus Cycloocten in lediglich neun Stufen mit einer Gesamtausbeute von ca. 16 % hergestellt werden.<sup>[63]</sup>

## 4.2. Synthesen von Prodigiosinderivaten durch Kreuzkupplungen

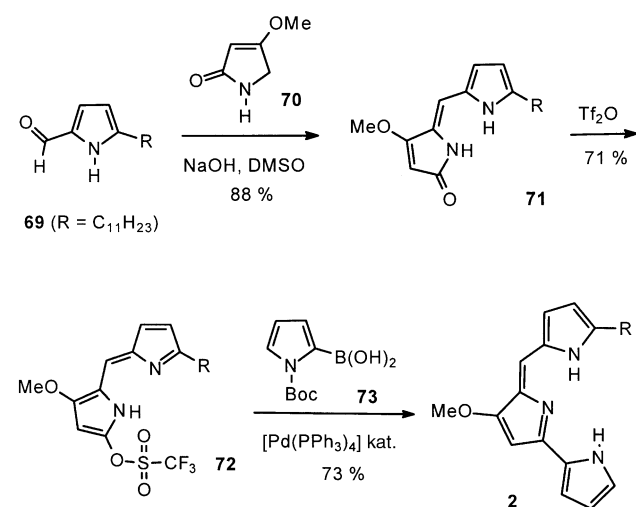
Trotz der breiten Anwendbarkeit der säurekatalysierten Kondensation zur Bildung des Pyrrolylpyromethen-Chromophors der Prodigiosine leidet diese Strategie unter der immer noch unzureichenden Verfügbarkeit des dafür benötigten bipyrrrolischen Aldehyds **12**. Eine flexible und auch im größeren Maßstab ausführbare Alternative zu diesem „biomimetischen“ Weg haben D'Alessio et al. als Teil ihrer Untersuchungen der Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Prodigiosinen und der Optimierung ihrer immunsuppressiven Eigenschaften entwickelt.<sup>[36,67]</sup> Sie beruht auf einer Suzuki-Kreuzkupplung zum Aufbau der Bipyrrrol-Achse und ist in Schema 15 am Beispiel der Stammverbindung Undecylprodigiosin (**2**) gezeigt.

Vilsmeier-Haak-Formylierung von 2-Undecylpyrrol (**11**) ergab den Aldehyd **69**, der in hoher Ausbeute mit dem kommerziellen Pyrrolinon **70** zum Enlactam **71** kondensiert wurde. Überführung in das entsprechende Triflat **72** durch Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid ergab den elektrophilen Reaktionspartner für die nachfolgende Palladium-katalysierte Kreuzkupplung mit der durch Orthometallierung leicht zugänglichen *N*-Boc-Pyrrol-2-boronsäure (**73**, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl). Diese Suzuki-Reaktion lieferte in einem Schritt das gewünschte Produkt **2**, da unter den basischen Bedingungen gleichzeitig die *N*-Boc-Schutzgruppe abgespalten wird. Diese Strategie erwies sich als außerordentlich flexibel und fand zur Herstellung einer Vielzahl von Prodigosinderivaten Anwendung, unter denen PNU-156804 (**8**) wegen seiner verbesserten immunsuppressiven Eigenschaften und der geringen Cytotoxizität für weitergehende biologische Studien ausgewählt wurde (siehe Abschnitt 2).<sup>[36]</sup>

Die von unserer Arbeitsgruppe beschriebene Totalsynthese des makrocyclischen Prodigosins **6** („Nonylprodigosin“) nutzte ein ähnliches Konzept zur Herstellung des entscheidenden Dien-Derivats **77** (Schema 16).<sup>[55]</sup> Zwar dominiert nach Protonierung von **77** das für die anschließende Ringbildung ungeeignete *E*-Isomer, der verwendete Metathesekatalysator **78**<sup>[68,69]</sup> ist aber in der Lage, das nur in sehr geringer Konzentration vorliegende *Z*-Isomer zu cyclisieren, dabei das Gleichgewicht stetig zu verschieben und so die Ringschlussmetathese produktiv werden zu lassen. Hydrierung des erhaltenen Cycloalkens **79** in Gegenwart des Wilkinson-Katalysators vervollständigte die erste Totalsynthese dieses relativ anspruchsvollen Zielmoleküls.<sup>[55]</sup> Konsequentes Ausnutzen der dieser Route inhärenten Flexibilität führte überdies zu einer Reihe nichtnatürlicher Derivate, in denen eine Pyrroleinheit des Naturstoffs durch andere aromatische Ringe ersetzt und/oder die Länge der aliphatischen Kette variiert wurde.<sup>[23,39]</sup> Mit ihrer Hilfe konnten die für die DNA-



Schema 16. Totalsynthese von Nonylprodigosin (**6**) nach Fürstner et al.<sup>[55]</sup>



Schema 15. Die Synthese von Undecylprodigosin (**2**) nach D'Alessio et al.<sup>[36,67]</sup>

spaltenden Eigenschaften, den  $H^+/Cl^-$ -Symport und die Proliferation von Milz-Zelllinien maßgeblichen Strukturmerkmale der Prodigosine genau bestimmt werden.<sup>[23,39]</sup>

## 5. Roseophilin

### 5.1. Totalsynthese nach Fürstner

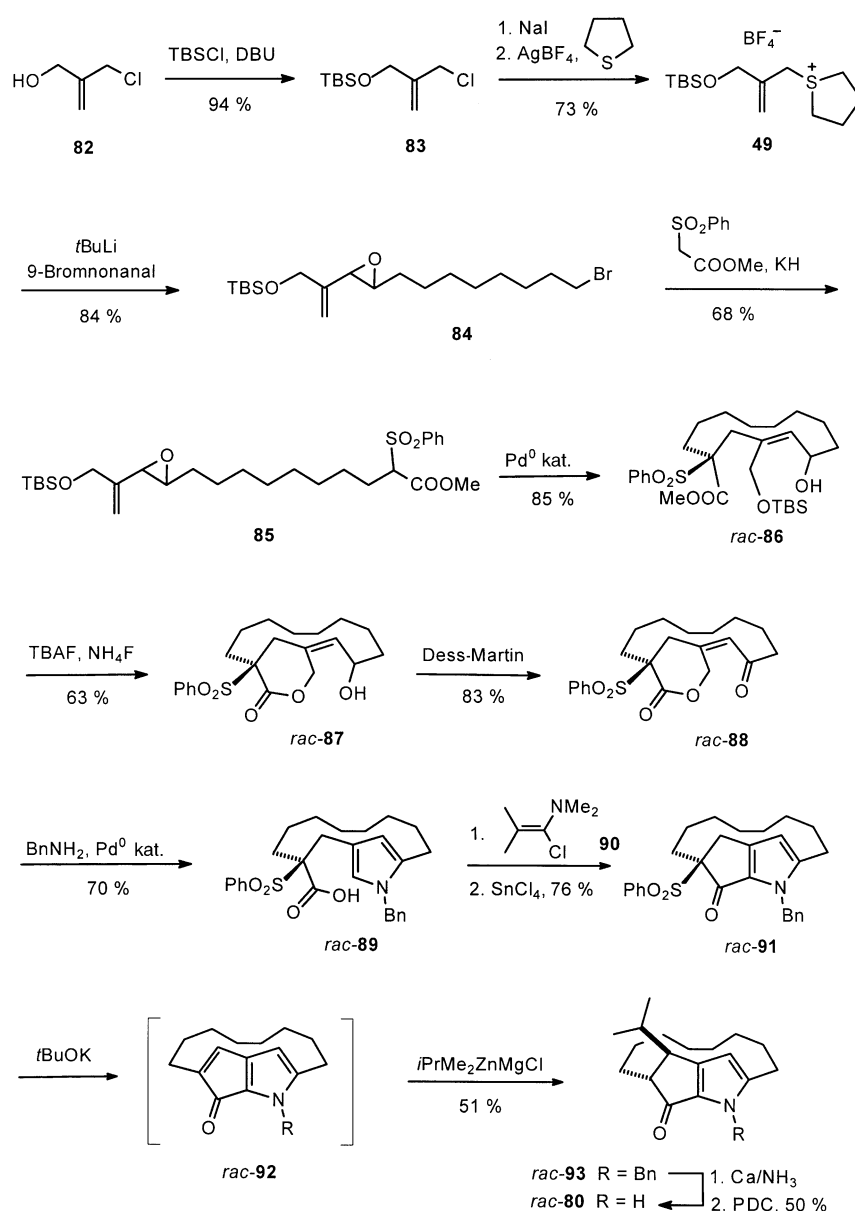
Roseophilin (**10**), ein aus *Streptomyces griseoviridis* isoliertes makrocyclisches Pigment,<sup>[44]</sup> hat sowohl aufgrund seiner vielversprechenden Cytotoxizität als auch wegen seiner einmaligen Topologie viel Aufmerksamkeit auf sich gezogen, wie die in den letzten Jahren rasch wachsende Zahl an Partial- und Totalsynthesen dieses Alkaloids belegt.<sup>[70–80]</sup> Trotz der offensichtlichen Verwandtschaft fehlt ihm jedoch die Kupfernuclease-Aktivität der Prodigosine.<sup>[23]</sup> Außerdem stellt Roseophilin einen äußerst seltenen Fall dar, bei dem das nichtnatürliche Enantiomer eine um den Faktor 2–10 höhere



Cytotoxizität gegen einige Krebszelllinien aufweist als der Naturstoff.<sup>[16,72]</sup>

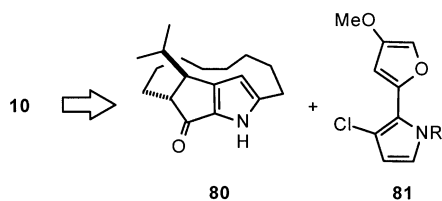
Alle bisher bekannten Zugänge zu **10** beruhen auf der retrosynthetischen Zerlegung an der Azafulven-Einheit und sehen die Kondensation des makrotricyclischen Ketons **80** mit dem heterocyclischen Segment **81** vor (Schema 17). Fürstner und Weintritt gelang es als Ersten, diesen Plan in die Tat umzusetzen.<sup>[70]</sup> Sie beschränkten dabei eine hochintegrierte, auf der Organopalladiumchemie beruhende Route zum zentralen Baustein **80**. Aus strategischen Gründen sollte zunächst der Makrocyclus geschlossen werden, während die der Struktur innewohnende Spannung erst durch die nachfolgende kinetisch begünstigte Bildung der fünfgliedrigen Ringe aufgebaut wurde (Schema 18). Dazu wurde zunächst der gut verfügbare Alkohol **82** in zwei einfachen Schritten in das Sulfoniumsalz **49** überführt. Das daraus durch Deprotonierung mit *t*BuLi freigesetzte Schwefelylid reagiert mit 9-Bromnonanal unter Bildung des Vinyl-epoxids **84**, das sich selektiv am Bromterminus mit Phenylsulfonylessigsäuremethylester unter Bildung von Verbindung **85** alkylieren ließ. Wird diese in verdünnter Lösung mit katalytischen Mengen an [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] zur Reaktion gebracht, bildet sich daraus der gewünschte 13-gliedrige Ring in hervorragenden Ausbeuten. Diese Umsetzung erklärt sich durch eine chemo- und regioselektive Aktivierung der Vinyl-epoxid-Einheit von **85** durch das Übergangsmetall, ohne dass der ebenfalls allylische Silylether in Nachbarschaft angegriffen würde; das dabei intermediär freigesetzte Alkoxid deprotoniert den terminalen  $\beta$ -Sulfonylester, der dann als Nucleophil die  $\pi$ -Allylpalladiumzwischenstufe am sterisch weniger gehinderten Ende anzugreifen vermag und so den gewünschten 13-gliedrigen Ring **86** schließt.

Das in **86** vorliegende Muster funktioneller Gruppen eignet sich ideal zum Aufbau der beiden noch fehlenden Fünfringe. Wegen der räumlichen Nähe von Ester und



**Schema 18.** Totalsynthese von Roseophilin nach Fürstner und Weintritt: Herstellung des makrotricyclischen Segments.<sup>[70]</sup> TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, PDC = Pyridiniumdichromat.

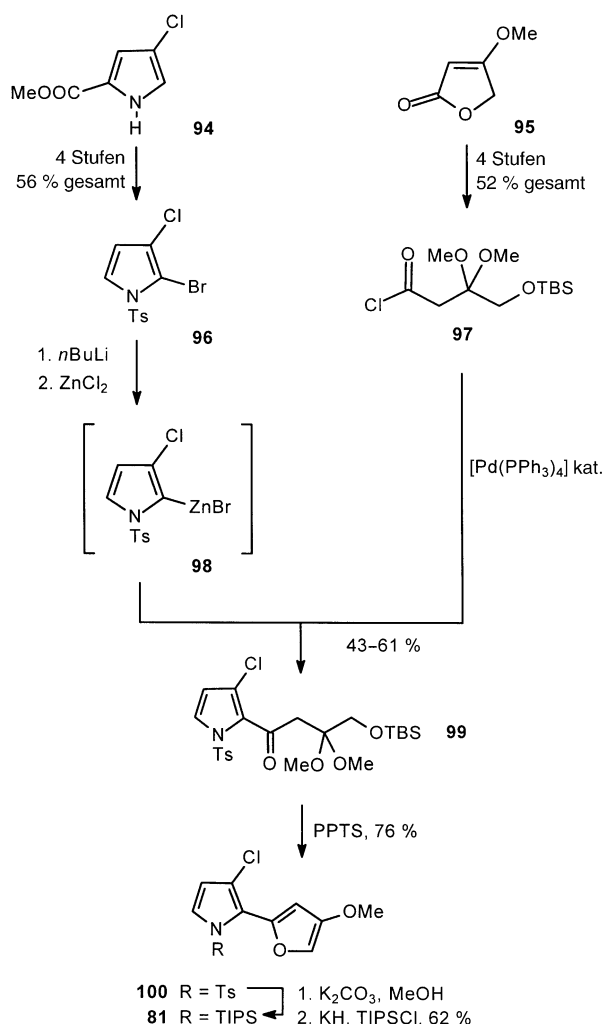
Silylether kommt es beim Behandeln von **86** mit TBAF/NH<sub>4</sub>F spontan zur Bildung des entsprechenden allylischen Lactons **87**, das anschließend wiederum mithilfe von Pd<sup>0</sup> aktiviert werden kann. Zuvor wurde die Hydroxy-Gruppe in das entsprechende Keton **88** überführt, das sich mit Benzylamin als externem Nucleophil in Gegenwart von [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] zum *meta*-überbrückten Pyrrolderivat **89** umsetzte. Die bei dieser neuartigen Pyrrolsynthese freiwerdende Carbonsäureeinheit diente ihrerseits im nächsten Schritt zum Aufbau des tricyclischen Gerüsts und trug damit zur Atomökonomie der gesamten Synthese bei. Dazu musste lediglich **89** durch Behandeln mit dem Chlorenamin **90** in das entsprechende Säurechlorid überführt werden, das sich im Zuge einer intramolekularen Friedel-Crafts-Acylierung der aktivierten 2-Position des Heterocyclus effizient zum gewünschten Produkt **91** umsetzte.



**Schema 17.** Retrosynthetische Analyse von Roseophilin (**10**).

Die nun noch verbliebene Sulfongruppe diente zur Einführung der fehlenden Isopropylseitenkette an der *benachbarten* Position. Wird nämlich **91** mit einem Überschuss an *t*BuOK und *i*PrMe<sub>2</sub>ZnMgCl umgesetzt, folgt die diastereoselektive Bildung des gewünschten Produkts **93**. Diese höchst unkonventionelle Transformation beginnt wahrscheinlich mit der Deprotonierung der benzyliken Position in **91**, was zur Eliminierung von PhSO<sub>2</sub>K führt; das im Reaktionsgemisch vorliegende Zinkat ist seinerseits in der Lage, das so in situ erzeugte, hoch gespannte, planar-chirale und formal antiaromatische „Enon“ **92** von der sterisch weniger abgeschirmten *exo*-Seite anzugreifen. Das dabei entstehende Enolat wird während der Aufarbeitung ebenfalls ausschließlich von der *exo*-Seite her protoniert, da die rigide Ansakette die andere  $\pi$ -Seite abschirmt. Abschließende Debenzylierung von **93** lieferte den gewünschten Makrotricyclus **80**.

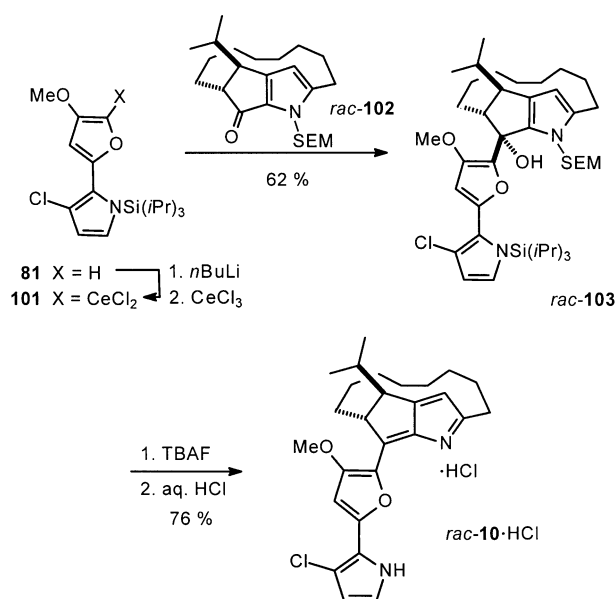
Die Synthese des scheinbar einfacheren heteroaromatischen Segments **81** sollte keinesfalls unterschätzt werden. Die letztlich erfolgreiche Route (Schema 19) begann mit der Überführung der Substrate **94** und **95** in die polyfunktionalisierten Bausteine **96** bzw. **97**.<sup>[70,80]</sup> Ein chemoselektiver



**Schema 19.** Totalsynthese von Roseophilin nach Fürstner und Weintritt: Herstellung des heterocyclischen Segments.<sup>[70]</sup> PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat, TIPS = Triisopropylsilyl.

Metall-Halogen-Austausch in **96** gefolgt von der Transmetallierung der erzeugten Organolithiumverbindung mit ZnCl<sub>2</sub> führte zu **98** als dem nucleophilen Partner für eine nachfolgende Palladium-katalysierte Kreuzkupplung mit dem Säurechlorid **97**. Wird das dabei erhaltene Keton **99** mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat behandelt, so cyclisiert es zum entsprechenden Methoxyfuran **100**. Diese Umsetzung verläuft über die Abspaltung der TBS-Gruppe gefolgt von einer spontanen Bildung und Dehydratisierung des dadurch gebildeten Halbacetals zum aromatischen Ring.

Die Vervollständigung der Totalsynthese (Schema 20) begann mit der Metallierung des heterocyclischen Fragments **81**. Dazu war es aber essenziell, die *N*-Tosyl-Gruppe durch eine sterisch anspruchsvolle TIPS-Einheit zu ersetzen, da nur



**Schema 20.** Vervollständigung der ersten Totalsynthese von *rac*-**10** nach Fürstner und Weintritt.<sup>[70]</sup> SEM = Silylethoxymethyl.

so die regioselektive Deprotonierung an der 2-Position des Furans gewährleistet werden konnte. Die primär erzeugte Organolithium-Verbindung wurde in das weniger basische, aber hoch nucleophile Organo-Cer-Derivat **101** überführt, das mit dem makrocyclischen Baustein **102** zum tertiären Alkohol **103** reagierte. Abspaltung der Silylgruppen gefolgt von einer säurekatalysierten Dehydratisierung führte zum Azafulven und komplettierte auf diese Weise die erste Totalsynthese von Roseophilin (**10**) in racemischer Form.<sup>[70]</sup>

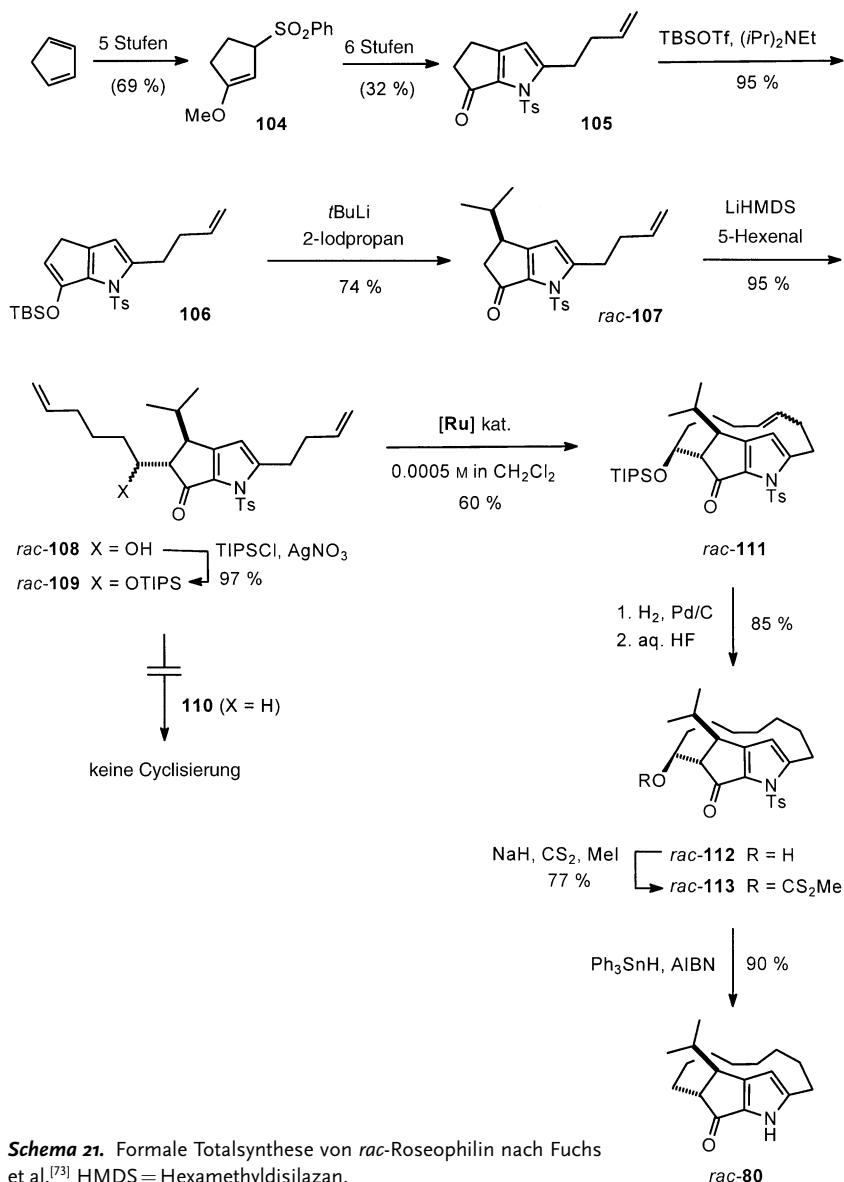
Alle anderen bis dato bekannten Totalsynthesen dieses Naturstoffs folgen diesen abschließenden Schritten mit nur geringfügigen Variationen.<sup>[71,72]</sup> Außerdem sei an dieser Stelle erwähnt, dass das als Substrat genutzte Sulfoniumsalz **49** ein wertvoller und vielseitiger Baustein für die Heterocyclenchemie allgemein ist. So diente es unter anderem als Ausgangsmaterial einer weiteren Synthese von **10** (siehe Schema 23, Abschnitt 5.2)<sup>[74]</sup> und fand auch beim bereits früher diskutierten Zugang zu Metacycloprodigiosin (**3**) Verwendung (siehe Schema 12).<sup>[62]</sup> Außerdem ermöglichte es die ersten

Totalsynthesen der biologisch aktiven Furanoterpene Ircinin-4 und Cristatssäure.<sup>[81]</sup>

## 5.2. Formale Totalsynthesen von Roseophilin durch Ringschlussmetathese

Die im letzten Jahrzehnt drastisch gestiegene Bedeutung der Ringschluss-Olefinmetathese (RCM)<sup>[82]</sup> für die organische Synthese lässt sich gut an den verschiedenen Zugängen zum Roseophilin (**10**) ablesen. Da die RCM eine im Wesentlichen entropisch getriebene Umsetzung ist, lassen sich hohe enthalpische Barrieren damit in der Regel nicht überwinden. Soll RCM zur Synthese gespannter Produkte angewendet werden, müssen daher die Substrate in einer die Cyclisierung begünstigenden Konformation präorganisiert werden, während sich flexible Ringe auch ohne diese Vorkehrung schließen lassen.

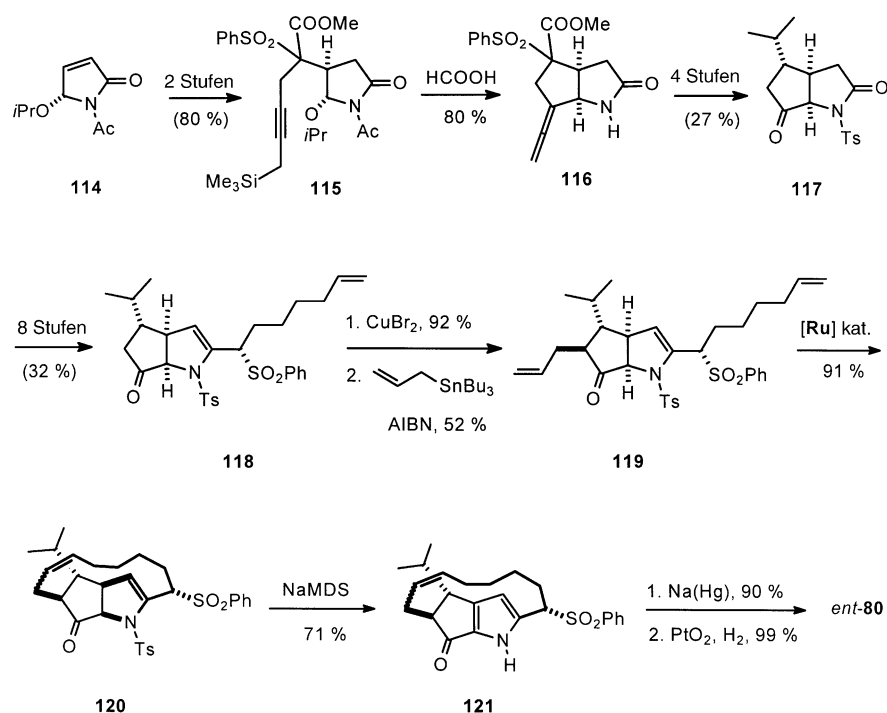
Dies zeigt sich deutlich an dem von Fuchs et al. gewählten Zugang zum makrotricyclischen Fragment.<sup>[73]</sup> Ausgehend von Cyclopentadien wurde die Metathesestufe wie in Schema 21 gezeigt aufgebaut. Dabei diente das  $\gamma$ -Methoxyallylsulfon **104** als zentraler Baustein für die Anellierung des pyrrolischen Rings. Überführung des so gebildeten Ketons **105** in den Silylenolether **106**, der zum entsprechenden Allylanion deprotoniert und mit 2-Iodpropan alkyliert wurde, ergab Verbindung *rac*-**107**. Diese wurde in einer Aldolreaktion mit 5-Hexenal unter Bildung von **108** als Gemisch der beiden Diastereomere am neugebildeten chiralen Zentrum umgesetzt. Erst nachdem der konformative Freiraum dieser Verbindung durch Anbringen einer sterisch anspruchsvollen Triisopropylsilylgruppe an der freien Hydroxyfunktion massiv eingeschränkt worden war, gelang die Makrocyclisierung durch RCM in Gegenwart des Grubbs-Katalysators  $[(PCy_3)_2Cl_2Ru=CHPh]$  („ $[Ru]^{[83]}$ “ bei hoher Verdünnung. Interessanterweise cyclisiert dabei nur ein Diastereomer von **109**. Darin spiegelt sich offenbar der dirigistische Effekt der OTIPS-Gruppe wider, die je nach Konfiguration des Stereozentrums, an dem sie sich befindet, die olefinischen Seitenketten entweder in eine für den Ringschluss günstige oder aber sehr ungünstige Orientierung bringt. Diese Interpretation ist im Einklang mit der Tatsache, dass sich Verbindung **110** ( $X = H$ ), der die raumerfüllende OTIPS-Gruppe gänzlich fehlt, überhaupt nicht cyclisieren ließ. Abschließende Hydrierung der Doppelbindung im Cycloalken **111**, Überführung von **112** in das entsprechende Xanthat **113** und Reaktion mit Triphenylzinnhydrid (was



Schema 21. Formale Totalsynthese von *rac*-Roseophilin nach Fuchs et al.<sup>[73]</sup> HMDS = Hexamethyldisilazan.

neben der Desoxygenierung auch zur Abspaltung der *N*-Tosyl-Gruppe führte) lieferte den gewünschten Makrotricyclus **80** in racemischer Form.<sup>[73]</sup>

Auch der von Hiemstra et al. beschrittene Weg zu enantiomerenreinem *ent*-**80**, das sich später als Antipode zum Naturstoff herausstellen sollte, beruht auf einer konformativen Präorganisation der Cyclisierungsvorstufe (Schema 22).<sup>[75]</sup> Dazu wurde das in enantiomerenreiner Form gut verfügbare Substrat **114** in das Propargylsilan **115** überführt, das unter sauren Bedingungen ein Acyliminium-Ion freisetzt, das zum Allen **116** cyclisiert. Das daraus abgeleitete Sulfon **118** wurde regioselektiv bromiert und unter radikalischen Bedingungen mit Allylstannan zum Dien **119** als Substrat für die Metathesereaktion umgesetzt. Wird es mit katalytischen Mengen des Grubbs-Katalysators  $[Ru]^{[83]}$  zur Reaktion gebracht, findet eine glatte Cyclisierung unter Bildung des Cycloalkens **120** statt, das als *E,Z*-Gemisch mit



**Scheme 22.** Formale Totalsynthese von *ent*-Roseophilin nach Hiemstra et al.<sup>[75]</sup>

91 % Ausbeute anfiel. Die bemerkenswerte Effizienz dieser Makrocyclisierung wurde auf die günstigen konformativen Verhältnisse im Substrat zurückgeführt, die sich aus seiner konkaven Form sowie aus dem Vorhandensein der sterisch anspruchsvollen Sulfongruppierung ableiten; beide Strukturelemente sorgen dafür, dass die reagierenden Alkene in räumlicher Nachbarschaft gehalten werden. An diesen Schritt schloss sich die Aromatisierung des Heterocyclus durch Behandeln von **120** mit NaMDS an. Reduktive Spaltung der Sulfoneinheit in **121** mit Natriumamalgam und Hydrierung der verbleibenden Doppelbindung schlossen diese formale Totalsynthese ab.<sup>[75]</sup>

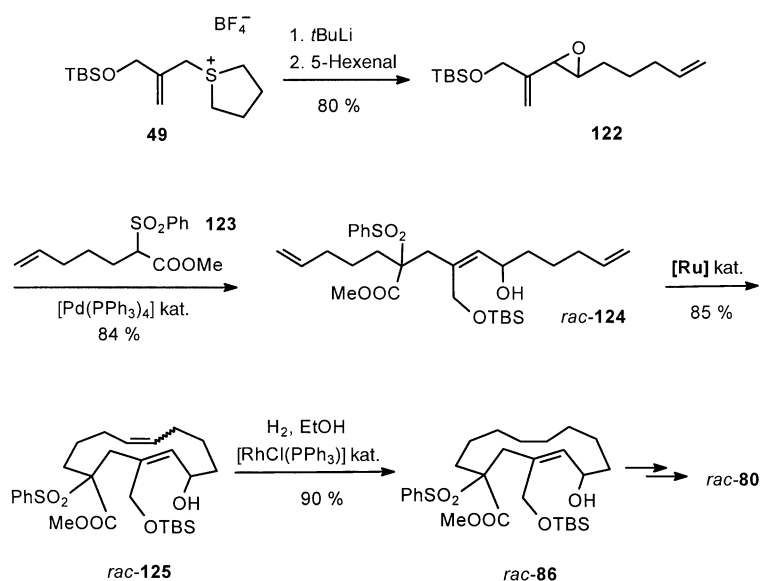
Während die genannten Beispiele dafür sprechen, dass es zur Bildung gespannter Produkte durch RCM eines günstigen konformativen Zuschnitts des jeweiligen Substrats bedarf, zeigt ein komplementärer Ansatz unserer Arbeitsgruppe, wie sich relativ spannungsfreie Makrocyclen auch ohne diese Vorkehrungen mit guten Ausbeuten herstellen lassen (Schema 23).<sup>[74]</sup> Hierbei wurde zunächst das bekannte Sulfoniumsalz **49** in zwei Stufen in die Metathesestufe **124** überführt, die in Gegenwart katalytischer Mengen an [Ru]<sup>[83]</sup> problemlos cyclisierte. Dieses Ergebnis verweist zudem auf die hervorragende Toleranz des Grubbs-Carbenkomplexes gegen funktionelle Gruppen. Der Katalysator unterscheidet überdies zwischen den endständigen und der internen Doppelbindung von **124**. Selektive Hydrierung des disubstituierten Alkens im so erhaltenen Makrocyclen **125** in Gegenwart des Wilkinson-Katalysators ergab Verbindung **86**, die bereits früher als zentrale Zwischenstufe in der von unserer Arbeitsgruppe beschriebenen Totalsynthese von Roseophilin<sup>[70]</sup> gedient hatte.

### 5.3. Totalsynthese von (22R,23R)-Roseophilin nach Tius

Neben den erfolgreichen Anwendungen der RCM in den oben vorgestellten formalen Synthesen, fungierte diese Umsetzung auch als einer der Schlüsselschritte in der von Tius und Harrington beschriebenen ersten Totalsynthese von enantiomerenreinem (22R,23R)-**10** (Schema 24).<sup>[71]</sup> Beim direktem Vergleich erwies sich das so erzeugte Material als identisch mit dem Naturstoff, womit dessen Konfiguration nun als geklärt gelten kann.

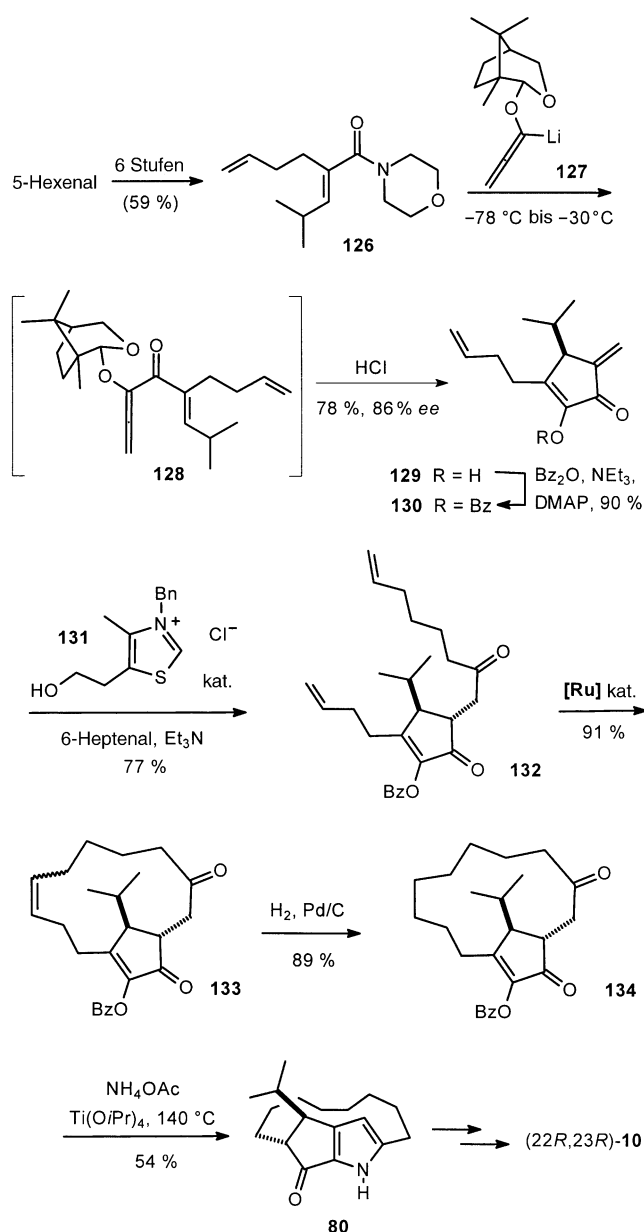
Die Synthese begann mit der Überführung von Hexenal in das Amid **126** als entscheidendes Intermediat für die anschließende Ringbildung. Zunächst wurde **126** mit dem enantiomerenreinen  $\alpha$ -Lithioallen **127** zum Keton **128** umgesetzt, das nach Aktivierung mit HCl bei tiefer Temperatur eine Nazarov-Cyclisierung einging, die das hochfunktionalisierte Cyclopentenon **129** mit guter

Ausbeute und respektablem Enantiomerenreinheit lieferte; gleichzeitig wird unter den gewählten Bedingungen das den stereochemischen Verlauf der Cyclisierung steuernde Auxiliar entfernt. Nach Überführung der Hydroxygruppe von **129** in das entsprechende Benzoat wurde Verbindung **130** in Gegenwart des Thiazoliumchlorids **131** in einer Stetter-Reaktion mit 6-Heptenal umgesetzt. Das gebildete Dien **132** ließ sich durch RCM in guter Ausbeute in das makrobicyclische 1,4-Diketon **133** überführen, das durch regiose-



**Scheme 23.** Formale Totalsynthese von *rac*-Roseophilin auf Basis einer Ringschlussmetathese nach Fürstner et al.<sup>[74]</sup>





**Schema 24.** Totalsynthese von enantiomerenreinem Roseophilin nach Tius und Harrington.<sup>[71]</sup>

lektive Hydrierung der weniger substituierten Doppelbindung und anschließende Paal-Knorr-Pyrrolkondensation zum enantiomerenreinen Baustein **80** führte. Dieser wurde analog zu der zuvor in unserer Arbeitsgruppe entwickelten Route (siehe Schema 20)<sup>[70]</sup> durch Reaktion mit der lithiierten Seitenkette **81** in den eigentlichen Naturstoff umgewandelt. Es wurde lediglich bei der Transmetallierung von **81** zum benötigten Organo-Cer-Reagens **101** eine etwas höhere Reaktionstemperatur gewählt.<sup>[71]</sup>

#### 5.4. Totalsynthese von ent-10 nach Boger

Auch die von Boger und Hong beschriebene Totalsynthese nutzte die Ringschlussmetathese.<sup>[72]</sup> Da die absolute

Konfiguration von Roseophilin zum Zeitpunkt, als diese Autoren ihre Arbeiten begannen, nicht bekannt war, wurde willkürlich das (22*S*,23*S*)-Enantiomer als Zielstruktur gewählt, das sich später als Antipode des Naturstoffs herausstellen sollte. Der beschrittene Weg greift ansonsten auf die schon in der Prodigiosinreihe (siehe Schema 9) verfolgte Strategie zum Aufbau substituierter Pyrrolringe durch Hetero-Diels-Alder-Reaktion/reduktive Ringkontraktion zurück (Schema 25).

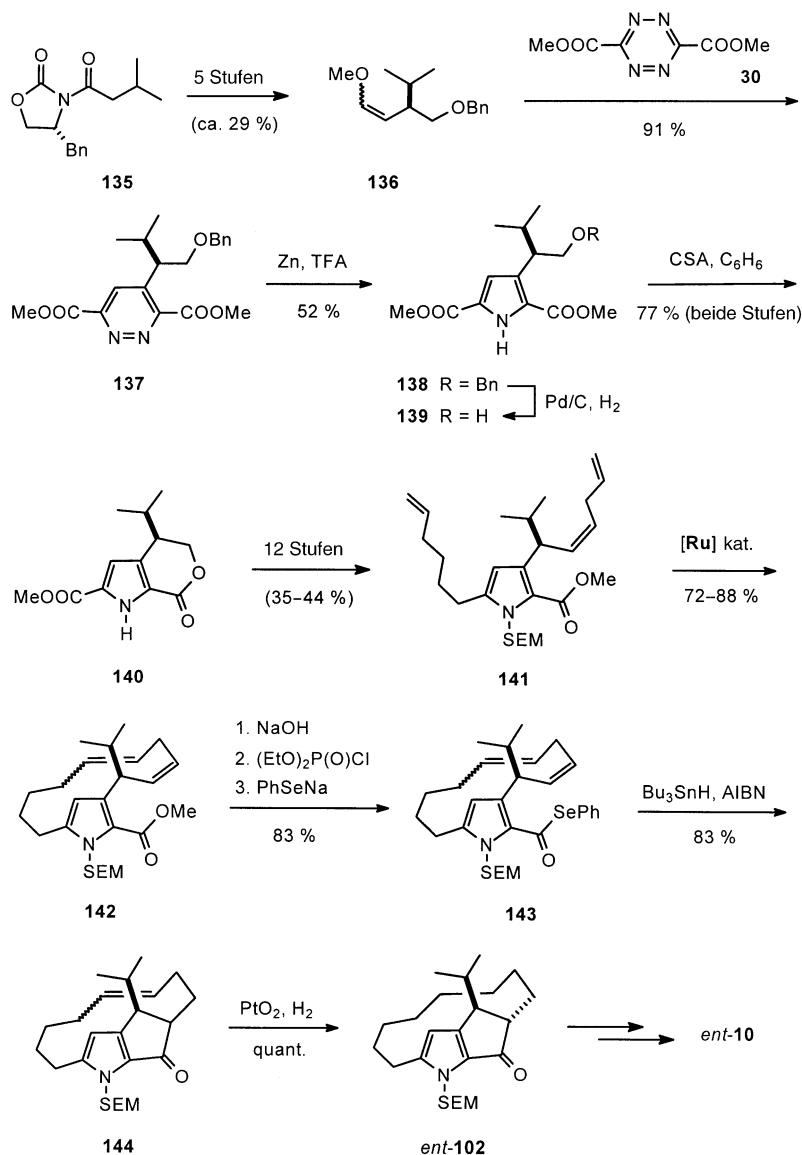
Cycloaddition des Tetrazins **30** mit dem durch Evans-Auxiliarchemie hergestellten enantiomerenreinen Enolether **136** ergab das entsprechende Diazen **137**, das durch Behandeln mit Zink in Trifluoressigsäure zum Pyrrol **138** reduziert wurde. Anschließend Debenzylierung und Lactonisierung der freigesetzten Hydroxygruppe in **139** ermöglichte die Differenzierung der beiden Estergruppen. Das so gut zugängliche Lacton **140** musste durch eine Sequenz aus Standardschritten in das Dien **141** überführt werden, bevor es zur Bildung des Makrocyclus durch RCM kommen konnte. Dem jetzt noch ausstehenden Ringschluss durch eine 5-*exo*-trig-Cyclisierung ging die Umwandlung des Methylesters von **142** in das Acylselenid **143** voraus. Hydrierung des erhaltenen Produkts **144** lieferte das Keton ent-**102**, das gemäß der von Tius vorgenommenen Modifikation unseres Protokolls zum Antipoden von Roseophilin, ent-**10**, aufgebaut werden konnte.<sup>[72]</sup>

#### 5.5. Formale Totalsynthese nach Trost

Die Eigenschaft von 1,6-Eninen, in Gegenwart von PtCl<sub>2</sub> selektive Skelettumlagerungen einzugehen, wurde bereits von unserer Arbeitsgruppe zur Synthese der *meta*-Pyrrolophan-Einheit von Streptorubin B genutzt (siehe Schema 14).<sup>[63]</sup> Dabei wird ein im Substrat vorhandener Ring um zwei C-Atome erweitert (Schema 13). Wie aus Schema 26 hervorgeht, folgt eine von Trost und Doherty beschriebene formale Totalsynthese von Roseophilin ebenfalls diesem Konzept.<sup>[76]</sup>

Dabei wurde die PtCl<sub>2</sub>-katalysierte Reaktion auf elegante Weise zur Anellierung des carbocyclischen Fünfrings an den Makrocyclus eingesetzt, die in annähernd quantitativer Ausbeute verlief. Das benötigte Substrat **149** mit dem zu erweiternden 11-Ring wurde aus Cyclododecanon (**145**) durch eine Favorskii-Ringverengung hergestellt, der sich einige Schritte zur Adaptierung des Substitutionsmusters und der Lage der Doppelbindung sowie eine ligandengesteuerte Addition von Propargylstannan an den so erzeugten Aldehyd **146** anschlossen.

Danach wurde das im PtCl<sub>2</sub>-katalysierten Schritt hergestellte Dien **150** durch eine nicht gänzlich selektive Oxidation der disubstituierten Doppelbindung in das Epoxid **151** überführt. Kupfer-katalysierte Addition von Isopropylmagnesiumbromid führte die fehlende Seitenkette des Zielmoleküls ein, bevor das erhaltene Produkt **152** durch eine Reihe von Oxidations- und Eliminierungsschritten in das Diketon **155** überführt werden konnte. Die formale enantioselektive Totalsynthese schloss mit einer Paal-Knorr-Kondensation



**Schema 25.** Totalsynthese von *ent*-Roseophilin nach Boger und Hong.<sup>[72]</sup>

dieses Zwischenprodukts gefolgt von der Umwandlung des OTBS-Ethers in das Keton **93**.<sup>[76]</sup>

### 5.6. Formale Totalsynthese nach Terashima

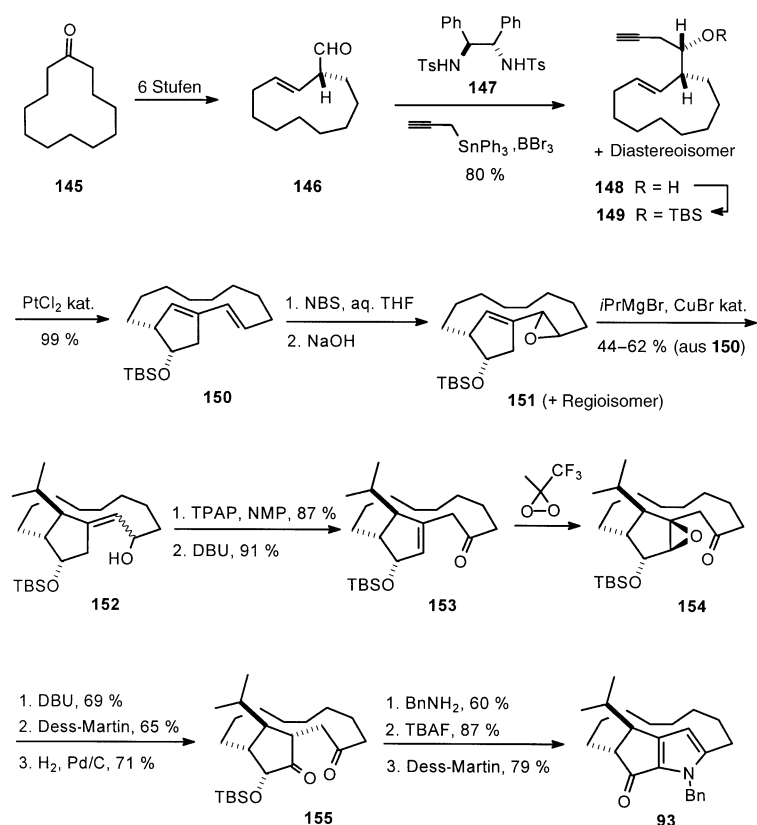
Obschon die bisher diskutierten Synthesen von Roseophilin im Detail erheblich voneinander abweichen, verbindet sie dennoch die Tatsache, dass in allen Fällen an entscheidender Stelle auf das enorme Potenzial metall-katalysierter Schritte zum Aufbau von C-C-Bindungen zurückgegriffen wurde. Dieses „Leitmotiv“ unterscheidet sie von den im Anschluss vorgestellten Zugängen zu diesem Naturstoff nach Terashima et al.<sup>[77]</sup> und Robertson et al.<sup>[78]</sup>

Überdies ist die Terashima-Route bisher die einzige, die von einem vorgeformten Pyrrolring ausgeht, der bei den anderen Synthesen erst zu einem späteren Zeitpunkt aufgebaut wird (Schema 27). Dazu wurde zunächst Pyrrol-3-carb-

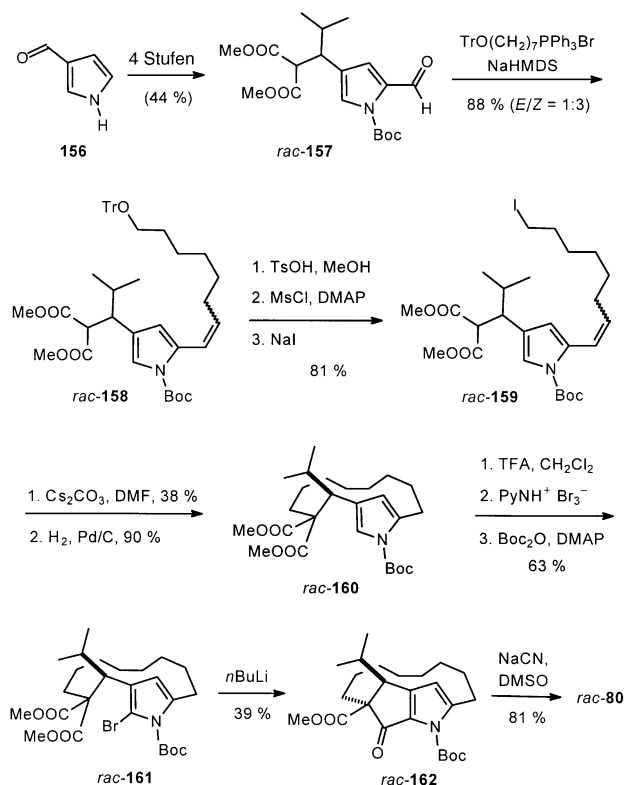
aldehyd (**156**) durch eine Abfolge von Knoevenagel-Kondensation, 1,4-Addition und Vilsmeier-Formylierung in Verbindung **157** überführt. Diese ging eine mäßig *Z*-selektive Wittig-Olefinierung ein, wodurch die noch fehlenden C-Atome der späteren Ansakette ergänzt wurden. Nach Umwandeln des terminalen Tritylethers **158** in das entsprechende primäre Iodid **159** konnte der große Ring durch intramolekulare Alkylierung der Malonestereinheit in Gegenwart von Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> geschlossen werden. Die relativ geringe Ausbeute in diesem Schritt erklärt sich zum Teil daraus, dass das entsprechende *E*-Isomer von **159** nicht cyclisierte. Nach Hydrierung des so erzeugten *meta*-Pyrrolophans **160** wurde die N-Boc-Gruppe zunächst temporär entfernt, um eine elektrophile Bromierung der 2-Position am Pyrrol zu ermöglichen. Im Anschluss musste sie jedoch erneut eingeführt werden, um den noch ausstehenden Ringschluss vornehmen zu können. Behandeln von **161** mit *n*BuLi ergab einen selektiven Metall-Halogen-Austausch, wonach die gebildete Organolithiumspezies mit einer der benachbarten Estergruppierungen unter Bildung des cyclischen racemischen Ketons **162** reagierte. Krapcho-Decarboxylierung dieses Produkts beschloss diese formale Totalsynthese von Roseophilin.<sup>[77]</sup>

### 5.7. Formale Totalsynthese nach Robertson

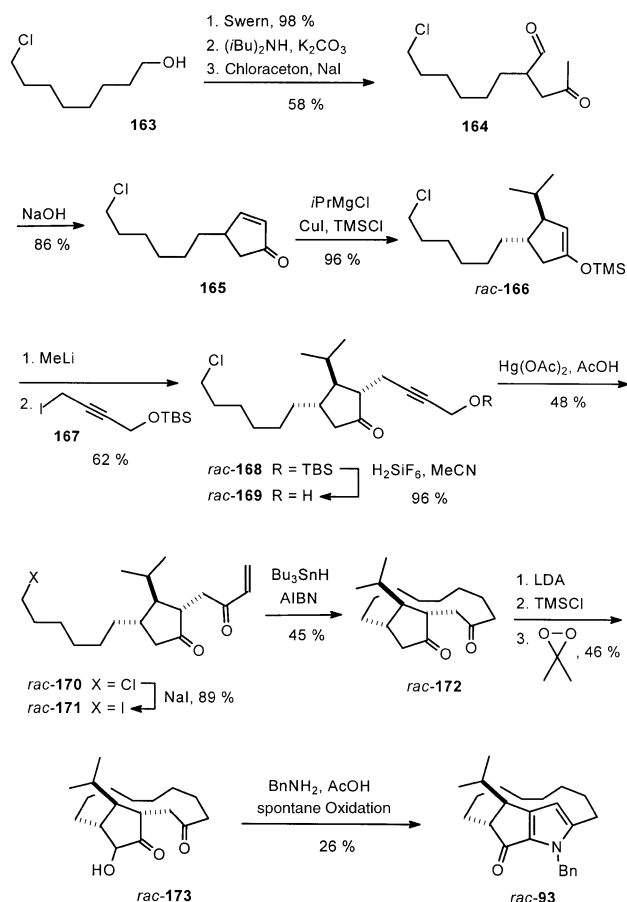
Gänzlich anders ist der von Robertson et al. verfolgte Weg, der auf der Bildung des Makrocyclus durch einen radikalischen Ringschluss beruht (Schema 28).<sup>[78]</sup> Die dafür nötige Vorstufe wurde aus Chloroctanol (**163**) hergestellt, das zunächst zum entsprechenden Aldehyd oxidiert und anschließend zum Enamin umgesetzt wurde. Dieses wurde durch Alkylierung mit Chloraceton in den Ketoaldehyd **164** überführt, der seinerseits in Gegenwart von NaOH in Ethanol zum erwarteten Cyclopentenonderivat **165** reagierte. Nachfolgende 1,4-Addition und Alkylierung der  $\alpha$ -Position mit Iodid **167** ergaben das Alkin **169**, das in Gegenwart von Hg<sup>II</sup> Wasser anlagert und so zu Enon **170** als dem Hauptprodukt der Reaktion führte. Das daraus hergestellte Iodid **171** ging beim Behandeln mit Bu<sub>3</sub>SnH und AIBN den gewünschten Ringschluss zum Makrocyclus **172** ein, der in 45 % Ausbeute anfiel. Dem folgte eine regioselektive Enolisierung und Oxidation zur Einführung der fehlenden Sauerstoff-Funktionalität an C15 (Roseophilin-Nummerierung). Überraschend war die Tatsache, dass in der anschließenden Paal-Knorr-Kondensation von **173** nicht nur der Pyrrolring gebildet, sondern auch die Hydroxygruppe zum entsprechenden Keton oxidiert wurde, auch wenn die Ausbeute an **93** insgesamt gering blieb. Aus diesem Grund wurde untersucht, ob bei Umkeh-



**Schema 26.** Formale Totalsynthese von enantiomerenreinem Roseophilin nach Trost und Doherty.<sup>[76]</sup> NBS = N-Bromsuccinimid, NMP = N-Methyl-2-pyrrolidinon.



**Schema 27.** Formale Totalsynthese von *rac*-Roseophilin nach Terashima et al.<sup>[77]</sup>



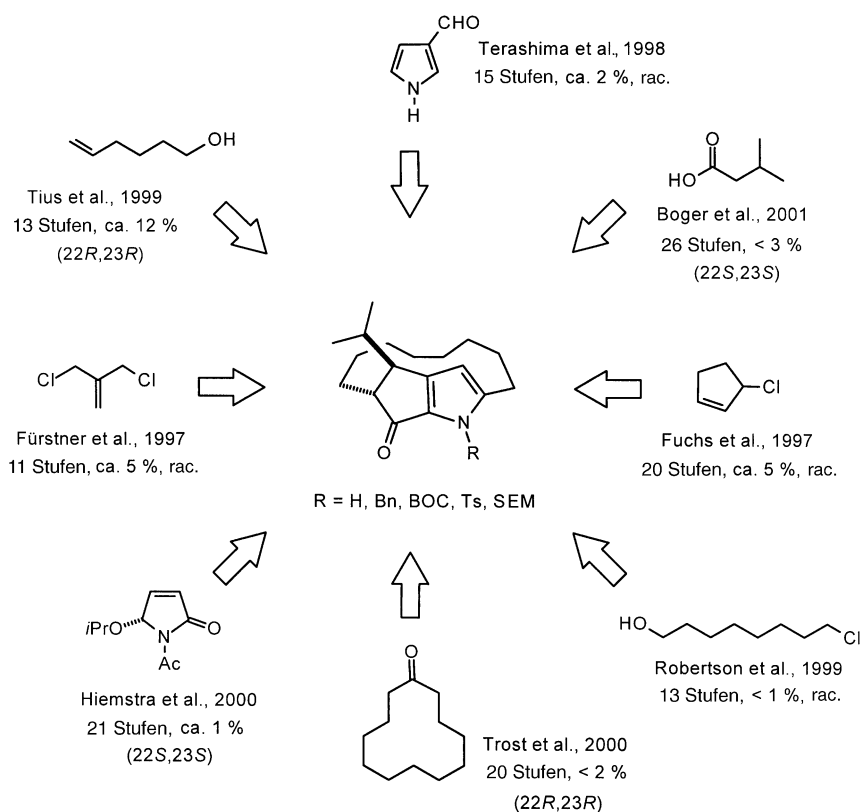
**Schema 28.** Formale Totalsynthese von *rac*-Roseophilin nach Robertson et al.<sup>[78]</sup>

Die Reihenfolge dieser Schritte bessere Ergebnisse erzielt werden könnten. Während die Pyrrolbildung mit Verbindung **172** als Substrat problemlos verlief, ließen sich keine Bedingungen finden, um die dann noch fehlende Ketogruppe an C15 einzuführen.

## 6. Zusammenfassung und Ausblick

Neben den tetrapyrrolichen Naturstoffen Haem, Chlorophyll, Vitamin B<sub>12</sub> und den Gallenfarbstoffen<sup>[84]</sup> als essenziellen „Pigmenten des Lebens“ verdient eine rasch wachsende Zahl an Pyrrolalkaloiden aus terrestrischen und marinen Quellen wegen ihrer interessanten biologischen Eigenschaften und ungewöhnlichen Strukturen vermehrte Aufmerksamkeit.<sup>[85]</sup> Dies gilt vor allem für die Vertreter der Prodigiosin-Reihe, die bemerkenswerte physiologische Wirkungen auslösen, wenngleich es weiterer Studien bedarf, um ihre Funktionsweise besser verstehen und bewerten zu lernen.

Gemeinsam mit dem nahe verwandten Naturstoff Roseophilin verkörpern diese Alkaloide auch in methodischer Hinsicht einen anspruchsvollen Prüfstand. Sie dienen als offenbar nicht versiegender Ideenquelle zur Entwicklung neuer und innovativer Konzepte für die Heterocyclenchemie (Schema 29). Nach Auffassung des Autors legen die in diesem



**Schema 29.** Übersicht über die bisher bekannten Synthesen des makrotricyclischen Segments von Roseophilin. Zu beachten ist, dass weder die Zahl der Stufen noch die Gesamtausbeuten in allen Fällen genau bestimmt werden können. Mehrdeutigkeiten entstehen, sobald mehr als eine Reaktion „in einem Topf“ ausgeführt wurden, ohne die Zwischenstufen zu isolieren oder zu reinigen. In einigen Fällen wurden auch die Ausbeute einzelner Stufen nicht spezifiziert. Die angegebenen Daten bieten daher lediglich einen groben Überblick.

Aufsatz zusammengefassten Arbeiten Zeugnis dafür ab, dass die Synthese komplexer Zielstrukturen auch in Zukunft eine entscheidende intellektuelle „Messlatte“ bilden und als solche weiterhin eine der stärksten Triebkräfte der Chemie und chemischen Biologie im Allgemeinen ausmachen wird.<sup>[86]</sup>

*Ich möchte an dieser Stelle allen Mitarbeitern, die in meinem Labor an der Synthese biologisch aktiver Heterocyclen auf metallorganischen Wegen beteiligt waren, meinen herzlichen Dank aussprechen. Ihre Namen finden sich in den Literaturzitierten. Der Max-Planck-Gesellschaft, der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Leibniz-Programm) und dem Fonds der Chemischen Industrie danke ich für die großzügige und fortdauernde finanzielle Unterstützung unserer Arbeiten. Für zusätzliche Mittel bedanke ich mich bei der Europäischen Union, der Alexander von Humboldt-Stiftung, dem Arthur C. Cope Fund der ACS, und dem Merck Research Council.*

Eingegangen am 10. Februar 2003 [A582]

- [1] Als gute Informationsquelle dient: M. Hesse, *Alkaloide. Fluch oder Segen der Natur?*, Helvetica Chimica Acta, Zürich, 2000.
- [2] Zu ausführlicheren Darstellungen dieses historischen Kontextes siehe: a) E. R. L. Gaughran, *Trans. N. Y. Acad. Sci.* **1969**, 31, 3–24; b) J. W. Bennett, R. Bentley, *Adv. Appl. Microbiol.* **2000**, 47, 1–32.

- [3] Übersichten über frühe Arbeiten bieten u. a.: a) N. N. Gerber, *Crit. Rev. Microbiol.* **1975**, 3, 469–485; b) R. P. Williams, W. R. Hearn, *Antibiotics* **1967**, 2, 410–432.
- [4] „Apud Macedonas quoque cum forte panem quidam militum frangerent, manantis sanguinis guttas notaverunt, territoque rege Aristander peritissimum vatum, si extrinsecus cruor fluxisset, Macedonibus id triste futurum ait: contra, cum ab interiore parte manaverat, urbi, quam obsidere destinassent, exitium portendere.“ (Quinti Curti Rufi, *Historiae Alexandri Magni*, Vol. 4). „Als einige Soldaten unter den Mazedoniern Brot brachen, bemerkten sie, dass aus seinem Inneren Blutstropfen hervorquollen; nachdem der König davon unterrichtet worden war, erklärte Aristander, der beste unter den Sehern, dass dies ein böses Omen für die Mazedonier gewesen wäre, sofern das Blut außen aufgetreten wäre; so aber, da es aus dem Inneren drang, sage dieses Zeichen den Untergang der von Ihnen belagerten Stadt voraus“ [Übersetzt vom Autor].
- [5] Für eine Diskussion der „Chemie der Wunder“ siehe: L. Garlaschelli, *Chem. Unserer Zeit* **1999**, 33, 152–157.
- [6] Obgleich eine Reihe anderer Mikroorganismen (einschließlich einiger Hefen und Pilze) ebenfalls rote Kolonien bilden, scheint die Neigung, dabei dickflüssig zu werden, ein markantes Charakteristikum von *Serratia*-Stämmen zu sein.

- [7] a) A. Hejazi, F. R. Falkner, *J. Med. Microbiol.* **1997**, 46, 903–912; b) H. M. Aucken, T. L. Pitt, *J. Med. Microbiol.* **1998**, 47, 1105–1113.
- [8] H. Rapoport, K. G. Holden, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 635–642. In dieser Arbeit werden auch die früheren Strukturvorschläge für Prodigiosin ausführlich diskutiert.
- [9] Zur Isolierung und Strukturaufklärung repräsentativer Verbindungen dieser Serie siehe u. a. Lit. [2,3] sowie die folgenden Arbeiten: a) H. H. Wasserman, G. C. Rodgers, D. D. Keith, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1263–1264; b) N. N. Gerber, *J. Antibiot.* **1971**, 24, 636–640; c) N. N. Gerber, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 809–812; d) N. N. Gerber, *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, 10, 925–929; e) N. N. Gerber, *J. Antibiot.* **1975**, 28, 194–199; f) H. Laatsch, M. Kellner, H. Weyland, *J. Antibiot.* **1991**, 44, 187–191; g) siehe auch: B. S. Deol, J. R. Alden, J. L. Still, A. V. Robertson, J. Winkler, *Aust. J. Chem.* **1974**, 27, 2657–2662.
- [10] a) A. J. Castro, G. R. Gale, G. E. Means, G. Tertzakian, *J. Med. Chem.* **1967**, 10, 29–32; b) H. Berner, G. Schulz, H. Reinshagen, *Monatsh. Chem.* **1977**, 108, 285–297; c) H. Berner, G. Schulz, H. Reinshagen, *Monatsh. Chem.* **1978**, 109, 137–145; d) H. Berner, G. Schulz, G. Fischer, H. Reinshagen, *Monatsh. Chem.* **1978**, 109, 557–566; e) H. Berner, G. Schulz, H. Reinshagen, *Monatsh. Chem.* **1977**, 108, 233–242; f) D. Brown, D. Griffiths, M. E. Rider, R. C. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 455–463.
- [11] A. J. Castro, *Nature* **1967**, 213, 903–904.
- [12] a) M. Isaka, A. Jaturapat, J. Kramyu, M. Tanticharoen, Y. Thebtaranonth, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, 46, 1112–1113; b) J. E. H. Lazaro, J. Nitcheu, R. Z. Predicala, G. C. Mangalindan, F. Nesslany, D. Marzin, G. P. Concepcion, B.



- Diquet, *J. Nat. Toxins* **2002**, *11*, 367–377; c) H. S. Kim, M. Hayashi, Y. Shibata, Y. Wataya, T. Mitamura, T. Horii, K. Kawauchi, H. Hirata, S. Tsuboi, Y. Moriyama, *Biol. Pharm. Bull.* **1999**, *22*, 532–534.
- [13] a) C. Yamamoto, H. Takemoto, H. Kuno, D. Yamamoto, A. Tsubura, K. Kamata, H. Hirata, A. Yamamoto, H. Kano, T. Seki, K. Inoue, *Hepatology* **1999**, *30*, 894–902; b) D. Yamamoto, Y. Kiyozuka, Y. Uemura, C. Yamamoto, H. Takemoto, H. Hirata, K. Tanaka, K. Hioki, A. Tsubura, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2000**, *126*, 191–197.
- [14] a) C. Diaz-Ruiz, B. Montaner, R. Pérez-Tomás, *Histol. Histopathol.* **2001**, *16*, 415–421; b) B. Montaner, R. Pérez-Tomás, *Life Sci.* **2001**, *68*, 2025–2026; c) B. Montaner, S. Navarro, M. Piqué, M. Vilaseca, M. Martinell, E. Giralt, J. Gil, R. Pérez-Tomás, *Br. J. Pharmacol.* **2000**, *131*, 585–593.
- [15] a) D. L. Boger, M. Patel, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1405–1415; b) D. L. Boger, M. Patel, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2499–2502.
- [16] Ausführlichere Informationen zu den cytotoxischen Eigenschaften der Prodigiosine, des Roseophilins und der Tambjamine in dem standardisierten 60-Zelllinien-Assay finden sich auf der Homepage des National Cancer Institute (NCI), Bethesda, unter <http://www.dtp.nci.nih.gov>.
- [17] M. S. Melvin, D. C. Ferguson, N. Lindquist, R. A. Manderville, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6861–6869.
- [18] a) B. M. Ramoneda, R. Pérez-Tomás, *Biochem. Pharmacol.* **2002**, *63*, 463–469; b) siehe auch: B. Montaner, R. Pérez-Tomás, *Toxicol. Lett.* **2002**, *129*, 93–98.
- [19] Übersicht: R. A. Manderville, *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents* **2001**, *1*, 195–218.
- [20] a) T. Sato, H. Konno, Y. Tanaka, T. Kataoka, K. Nagai, H. H. Wasserman, S. Ohkuma, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 21455–21462; b) T. Kataoka, M. Muroi, S. Ohkuma, T. Waritani, J. Magae, A. Takatsuki, S. Kondo, M. Yamasaki, K. Nagai, *FEBS Lett.* **1995**, *359*, 53–59; c) S. Ohkuma, T. Sato, M. Okamoto, H. Matsuya, K. Arai, T. Kataoka, K. Nagai, H. H. Wasserman, *Biochem. J.* **1998**, *334*, 731–741; d) H. Konno, H. Matsuya, M. Okamoto, T. Sato, Y. Tanaka, K. Yokoyama, T. Kataoka, K. Nagai, H. H. Wasserman, S. Ohkuma, *J. Biochem.* **1998**, *124*, 547–556; e) H. Matsuya, M. Okamoto, T. Ochi, A. Nishikawa, S. Shimizu, T. Kataoka, K. Nagai, H. H. Wasserman, S. Ohkuma, *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *60*, 1855–1863; f) T. Nakayasu, K. Kawauchi, H. Hirata, T. Shimmen, *Plant Cell Physiol.* **1999**, *40*, 143–148.
- [21] M. S. Melvin, J. T. Tomlinson, G. Park, C. S. Day, G. S. Saluta, G. L. Kucera, R. A. Manderville, *Chem. Res. Toxicol.* **2002**, *15*, 734–741.
- [22] a) M. S. Melvin, J. T. Tomlinson, G. R. Saluta, G. L. Kucera, N. Lindquist, R. A. Manderville, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6333–6334; b) M. S. Melvin, K. E. Wooton, C. C. Rich, G. R. Saluta, G. L. Kucera, N. Lindquist, R. A. Manderville, *J. Inorg. Biochem.* **2001**, *87*, 129–135.
- [23] A. Fürstner, E. J. Grabowski, *ChemBioChem* **2001**, *2*, 706–709.
- [24] Viele DNA-spaltende Verbindungen sind erst in Gegenwart von Metallionen und Sauerstoff aktiv. Das wohl bekannteste Beispiel dafür ist das als Krebsmedikament im klinischen Einsatz befindliche Bleomycin. Ausgewählte Übersichten hierzu: a) W. K. Pogozelski, T. D. Tullius, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1089–1107; b) G. Pratviel, J. Bernadou, B. Meunier, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 819–845; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 746–769; c) S. M. Hecht, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 158–168; d) J. Stubbe, J. W. Kozarich, W. Wu, D. E. Vanderwall, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 322–330; e) R. M. Burger, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1153–1169; f) R. P. Hertzberg, P. B. Dervan, *Biochemistry* **1984**, *23*, 3934–3945.
- [25] M. S. Melvin, M. W. Calcutt, R. E. Nofle, R. A. Manderville, *Chem. Res. Toxicol.* **2002**, *15*, 742–748.
- [26] Eine Studie zur Komplexbildung diverser Kationen mit Tripyrrolinderivaten: D. Eichinger, H. Falk, *Monatsh. Chem.* **1987**, *118*, 255–260.
- [27] G. Park, J. T. Tomlinson, M. S. Melvin, M. W. Wright, C. S. Day, R. A. Manderville, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 113–116.
- [28] a) A. Nakamura, J. Magae, R. F. Tsuji, M. Yamasaki, K. Nagai, *Transplantation* **1989**, *47*, 1013–1016; b) J. Magae, M. W. Miller, K. Nagai, G. M. Shearer, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 86–90.
- [29] a) S. M. Stepkowski, Z. S. Nagy, M.-E. Wang, F. Behbod, R. Erwin-Cohen, B. D. Kahan, R. A. Kirken, *Transplant. Proc.* **2001**, *33*, 3272–3273; b) S. M. Stepkowski, R. A. Erwin-Cohen, F. Behbod, M.-E. Wang, X. Qu, N. Tejpal, Z. S. Nagy, B. D. Kahan, R. A. Kirken, *Blood* **2002**, *99*, 680–689.
- [30] S. Songia, A. Mortellaro, S. Taverna, C. Fornasiero, E. A. Scheiber, E. Erba, F. Colotta, A. Mantovani, A.-M. Isetta, J. Golay, *J. Immunol.* **1997**, *158*, 3987–3995.
- [31] a) V. Rizzo, A. Morelli, V. Pinciroli, D. Sciangua, R. D'Alessio, *J. Pharm. Sci.* **1999**, *88*, 73–78; b) A. Mortellaro, S. Songia, P. Gnocchi, M. Ferrari, C. Fornasiero, R. D'Alessio, A. Isetta, F. Colotta, J. Golay, *J. Immunol.* **1999**, *162*, 7102–7109.
- [32] M. Ferrari, P. Gnocchi, M. C. Fornasiero, F. Colotta, R. D'Alessio, A. M. Isetta (Pharmacia&Upjohn), WO98/11894A1, **1998** [*Chem. Abstr.* **1998**, *128*, 275084].
- [33] R. F. Tsuji, M. Yamamoto, A. Nakamura, T. Kataoka, J. Magae, K. Nagai, M. Yamasaki, *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1293–1301.
- [34] Ein Überblick über den Wirkmechanismus von FK506 und verwandten Immunophilen: M. K. Rosen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 413–430; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 384–400.
- [35] T. Azuma, N. Watanabe, H. Yagisawa, H. Hirata, M. Iwamura, Y. Kobayashi, *Immunopharmacology* **2000**, *46*, 29–37.
- [36] R. D'Alessio, A. Bargiotti, O. Carlini, F. Calotta, M. Ferrari, P. Gnocchi, A. Isetta, N. Monelli, P. Motta, A. Rossi, M. Rossi, M. Tibolla, E. Vanotti, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2557–2565.
- [37] S. B. Han, H. M. Kim, Y. H. Kim, C. W. Lee, E.-S. Jang, K. H. Son, S. U. Kim, Y. K. Kim, *Int. J. Immunopharmacol.* **1998**, *20*, 1–13.
- [38] a) R. F. Tsuji, J. Magae, M. Yamashita, K. Nagai, M. Yamasaki, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1295–1302; b) T. Kataoka, J. Magae, H. Nariuchi, M. Yamasaki, K. Nagai, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1303–1312; c) A. Nakamura, K. Nagai, K. Ando, G. Tamura, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1155–1159; d) M.-H. Lee, M. Yamashita, R. F. Tsuji, M. Yamasaki, T. Kataoka, J. Magae, K. Nagai, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 92–94; e) M.-H. Lee, T. Kataoka, J. Magae, K. Nagai, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1995**, *59*, 1417–1421; f) T. Kataoka, K. Takaku, J. Magae, N. Shinohara, H. Takayama, S. Kondo, K. Nagai, *J. Immunol.* **1994**, *153*, 3938–3947; g) T. Kataoka, N. Shinohara, H. Takayama, K. Takaku, S. Kondo, S. Yonehara, K. Nagai, *J. Immunol.* **1996**, *156*, 3678–3686; h) T. Kataoka, M. Sato, S. Kondo, K. Nagai, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1996**, *60*, 1729–1731; i) T. Kataoka, K. Togashi, H. Takayama, K. Takaku, K. Nagai, *Immunology* **1997**, *91*, 493–500; j) K. Togashi, T. Kataoka, K. Nagai, *Cytotechnology* **1997**, *25*, 127–135.
- [39] A. Fürstner, J. Grabowski, C. W. Lehmann, T. Kataoka, K. Nagai, *ChemBioChem* **2001**, *2*, 60–68.
- [40] Siehe auch: T. Kataoka, J. Magae, K. Kasamoo, H. Yamanishi, A. Endo, M. Yamasaki, K. Nagai, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1618–1625.
- [41] Ein Beispiel eines marinen Bakteriums, das Prodigiosine produziert: T. Sawabe, H. Makino, M. Tatsumi, K. Nakano, K. Tajima, M. M. Iqbal, I. Yumoto, Y. Ezura, R. Christen, *Int. J. Syst. Bacteriol.* **1998**, *48*, 769–774.
- [42] a) R. Kazlauskas, J. F. Marwood, P. T. Murphy, R. J. Wells, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 215–217; b) B. Carté, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2314–2318; c) N. Lindquist, W. Fenical,

- Experientia* **1991**, 47, 504–506; d) A. J. Blackman, C. Li, *Aust. J. Chem.* **1994**, 47, 1625–1629.
- [43] Diese Verbindung wurde als BE-18591 benannt, siehe: K. Kojiri, S. Nakajima, H. Suzuki, A. Okura, H. Suda, *J. Antibiot.* **1993**, 46, 1799–1803.
- [44] Y. Hayakawa, K. Kawakami, H. Seto, K. Furihata, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2701–2704.
- [45] a) H. H. Wasserman, J. E. McKeon, U. V. Santer, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1960**, 3, 146–149; b) M. T. M. Rizki, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1954**, 40, 1057–1060; c) R. J. Cushley, D. R. Anderson, S. R. Lipsky, R. J. Sykes, H. H. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 6284–6286; d) H. H. Wasserman, R. J. Sykes, P. Peverada, C. K. Shaw, R. J. Cushley, S. R. Lipsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6874–6875; e) H. H. Wasserman, C. K. Shaw, R. J. Sykes, R. J. Cushley, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 2787–2790; f) R. J. Cushley, R. J. Sykes, C.-K. Shaw, H. H. Wasserman, *Can. J. Chem.* **1975**, 53, 148–160; g) D. V. Lim, S. M. H. Qadri, C. Nichols, R. P. Williams, *J. Bacteriol.* **1977**, 159, 124–130; h) N. N. Gerber, A. G. McInnes, D. G. Smith, J. A. Walter, J. L. C. Wright, L. C. Vining, *Can. J. Chem.* **1978**, 56, 1155–1163.
- [46] Frühe genetische Studien und Versuche einer näheren biochemischen Charakterisierung finden sich in: a) B. A. M. Rudd, D. A. Hopwood, *J. Gen. Microbiol.* **1980**, 119, 333–340; b) J. F. Feitelson, D. A. Hopwood, *Mol. Gen. Genet.* **1983**, 190, 394–398.
- [47] a) J. S. Feitelson, F. Malpartida, D. A. Hopwood, *J. Gen. Microbiol.* **1985**, 131, 2431–2441; b) F. Malpartida, J. Niemi, R. Navarrete, D. A. Hopwood, *Gene* **1990**, 93, 91–99.
- [48] a) T. Yonekawa, Y. Ohnishi, S. Horninouchi, *Microbiology* **1999**, 145, 2273–2280; b) J. White, M. J. Bibb, *J. Bacteriol.* **1997**, 179, 627–633; c) E. Takano, H. C. Gramajo, E. Strauch, N. Andres, J. White, M. J. Bibb, *Mol. Microbiol.* **1992**, 6, 2797–2804; d) K. E. Narva, J. S. Feitelson, *J. Bacteriol.* **1990**, 172, 326–333; e) H. Ishizuka, S. Horinouchi, H. M. Kieser, D. A. Hopwood, T. Beppu, *J. Bacteriol.* **1992**, 174, 7585–7594; f) E. P. Guthrie, C. S. Flaxman, J. White, D. A. Hodgson, M. J. Bibb, K. F. Chater, *Microbiology* **1998**, 144, 727–738; g) R. Chakraborty, M. Bibb, *J. Bacteriol.* **1997**, 179, 5854–5861; h) J. S. Rokem, P. Weitzman, *Enzyme Microb. Technol.* **1987**, 9, 153–155, zit. Lit.
- [49] <http://www.sanger.ac.uk/Projects/S.coelicolor>.
- [50] S. D. Bentley, K. F. Chater, A.-M. Cerdeño-Tárraga, G. L. Challis, N. R. Thomson, K. D. James, D. E. Harris, M. A. Quail, H. Kieser, D. Harper, A. Bateman, S. Brown, G. Chandra, C. W. Chen, M. Collins, A. Cronin, A. Fraser, A. Goble, J. Hidalgo, T. Hornsby, S. Howarth, C.-H. Huang, T. Kieser, L. Larke, L. Murphy, K. Oliver, S. O'Neil, E. Rabinowitsch, M.-A. Rajandream, K. Rutherford, S. Rutter, K. Seeger, D. Saunders, S. Sharp, R. Squares, K. Taylor, T. Warren, A. Wietzorrek, J. Woodward, B. G. Barrell, J. Parkhill, D. A. Hopwood, *Nature* **2002**, 417, 141–147.
- [51] A. M. Cerdeño, M. J. Bibb, G. L. Challis, *Chem. Biol.* **2001**, 8, 817–829.
- [52] a) M. G. Thomas, M. D. Burkart, C. T. Walsh, *Chem. Biol.* **2002**, 9, 171–184; b) siehe auch: H. Chen, M. G. Thomas, S. E. O'Connor, B. K. Hubbard, M. D. Burkart, C. T. Walsh, *Biochemistry* **2001**, 40, 11651–11659.
- [53] Solange die Funktion von fünf Genen im „red-Cluster“ jedoch nicht eindeutig bestimmt ist, sind letzte Zweifel daran nicht mit Sicherheit auszuräumen.
- [54] *Streptomyces coelicolor* produziert ein Gemisch aus **2** und **4** im Verhältnis von ca. 2:1, siehe: S.-W. Tsao, B. A. M. Rudd, X.-G. He, C.-J. Chang, H. G. Floss, *J. Antibiot.* **1985**, 38, 128–131.
- [55] A. Fürstner, J. Grabowski, C. W. Lehmann, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8275–8280.
- [56] Eine theoretische Studie hierzu: H. Falk, G. Streßler, N. Müller, *Monatsh. Chem.* **1988**, 119, 505–508.
- [57] H. H. Wasserman, L. J. Lombardo, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1725–1728.
- [58] H. H. Wasserman, A. K. Petersen, M. Xia, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7587–7589.
- [59] a) H. H. Wasserman, G. C. Rodgers, D. D. Keith, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1966**, 825–826; b) H. H. Wasserman, G. C. Rodgers, D. D. Keith, *Tetrahedron* **1976**, 32, 1851–1854.
- [60] a) H. H. Wasserman, D. D. Keith, G. C. Rodgers, *Tetrahedron* **1976**, 32, 1855–1861; b) H. H. Wasserman, D. D. Keith, J. Nadelson, *Tetrahedron* **1976**, 32, 1867–1871.
- [61] Weitere Synthesen nichtnatürlicher Prodigiosin-Analoga durch ähnliche Kondensationsreaktionen finden sich in Lit. [9] und den folgenden Veröffentlichungen: a) W. R. Hearn, M. K. Elson, R. H. Williams, J. Medina-Castro, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 142–146; b) A. J. Blake, G. A. Hunter, H. McNab, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 734–736; c) M. D'Auria, E. De Luca, G. Mauriello, R. Racioppi, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 35–42.
- [62] A. Fürstner, H. Krause, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8281–8286.
- [63] A. Fürstner, H. Szillat, B. Gabor, R. Mynott, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8305–8314.
- [64] a) A. Fürstner, H. Szillat, F. Stelzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6785–6786; b) A. Fürstner, F. Stelzer, H. Szillat, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11863–11869; c) A. Fürstner, V. Mamane, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6264–6267.
- [65] Von anderen Arbeitsgruppen beschriebene Beispiele PtCl<sub>2</sub>-katalysierter Umlagerungen: a) N. Chatani, N. Furukawa, H. Sakurai, S. Murai, *Organometallics* **1996**, 15, 901–903; b) N. Chatani, K. Kataoka, S. Murai, N. Furukawa, Y. Seki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9104–9105; c) M. Méndez, M. P. Muñoz, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10511–10520; d) C. Fernández-Rivas, M. Méndez, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1221–1222; e) B. Martín-Matute, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4890–4893; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4754–4757; f) S. Oi, I. Tsukamoto, S. Miyano, Y. Inoue, *Organometallics* **2001**, 20, 3704–3709; g) J. Blum, H. Beer-Kraft, Y. Badrieh, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5567–5569; h) B. M. Trost, V. K. Chang, *Synthesis* **1993**, 824–832.
- [66] B. M. Trost, G. A. Doherty, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3801–3810.
- [67] R. D'Allesio, A. Rossi, *Synlett* **1996**, 513–514.
- [68] Komplex **78** ist ein einfach herzustellender Ersatz für den klassischen Grubbs-Katalysator. Für ein optimiertes Syntheseprotokoll und einen Überblick über seine Reaktivität siehe: A. Fürstner, O. Guth, A. Duffels, G. Seidel, M. Liebl, B. Gabor, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4811–4820.
- [69] Zu weiteren Anwendungen dieses Katalysators siehe Lit. [39,55] und die folgenden Arbeiten: a) A. Fürstner, A. F. Hill, M. Liebl, J. D. E. T. Wilton-Ely, *Chem. Commun.* **1999**, 601–602; b) A. Fürstner, O. R. Thiel, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1738–1742; c) A. Fürstner, K. Radkowski, *Chem. Commun.* **2001**, 671–672; d) A. Fürstner, F. Jeanjean, P. Razon, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2203–2206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2097–2101; e) A. Fürstner, K. Radkowski, C. Wirtz, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7061–7069; f) A. Fürstner, M. Schleder, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 657–665; g) A. Fürstner, F. Stelzer, A. Rumbo, H. Krause, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1856–1871; h) A. Fürstner, F. Jeanjean, P. Razon, C. Wirtz, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 320–326; i) A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 320–323; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 308–311.
- [70] a) A. Fürstner, H. Weintritt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2817–2825; b) A. Fürstner, H. Weintritt, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2944–2945.
- [71] a) P. E. Harrington, M. A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8509–8514; b) P. E. Harrington, M. A. Tius, *Org. Lett.* **1999**, 1, 649–651.

- [72] D. L. Boger, J. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8515–8519.
- [73] S. H. Kim, I. Figueroa, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2601–2604.
- [74] A. Fürstner, T. Gastner, H. Weintritt, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2361–2366.
- [75] a) S. J. Bamford, T. Luker, W. N. Speckamp, H. Hiemstra, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1157–1160; b) siehe auch: S. J. Bamford, K. Goubitz, H. L. van Lingen, T. Luker, H. Schenk, H. Hiemstra, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 345–351.
- [76] B. M. Trost, G. A. Doherty, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3801–3810.
- [77] T. Mochizuki, E. Itoh, N. Shibata, S. Nakatani, T. Katoh, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6911–6914.
- [78] a) J. Robertson, R. J. D. Hatley, D. J. Watkin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3389–3396; b) J. Robertson, R. J. D. Hatley, *Chem. Commun.* **1999**, 1455–1456.
- [79] Modellstudien: a) S. H. Kim, Z. Jin, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4537–4538; b) S. H. Kim, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2545–2548; c) M. A. Fagan, D. W. Knight, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6117–6120; d) T. Luker, W.-J. Koot, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 220–221.
- [80] Weitere Studien zum heteroaromatischen Segment **81** und Analoga davon finden sich in Lit.[74] und den folgenden Arbeiten: a) S. Nakatani, M. Kirihaara, K. Yamada, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8461–8464; b) J. Robertson, N. Kuhnert, Y. Zhao, *Heterocycles* **2000**, *53*, 2415–2420.
- [81] a) A. Fürstner, T. Gastner, J. Rust, *Synlett* **1999**, 29–32; b) A. Fürstner, T. Gastner, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2467–2470.
- [82] Ausgewählte Übersichten: a) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–29; b) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140–3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012–3043; c) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450; d) M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124–2144; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2037–2056; e) A. Fürstner, *Top. Catal.* **1997**, *4*, 285–299; f) S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 371–388.
- [83] a) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179–2181; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039–2041; b) S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858–9859.
- [84] H. Falk, *The Chemistry of Linear Oligopyrroles and Bile Pigments*, Springer, Berlin, **1989**.
- [85] Weitere Studien zu biologisch aktiven Pyrrolalkaloiden aus unserem Labor finden sich in den nachfolgend zitierten Arbeiten. Diese enthalten auch ausführliche Literaturangaben zum Thema. a) A. Fürstner, H. Weintritt, A. Hupperts, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6637–6641; b) A. Fürstner, H. Krause, O. R. Thiel, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6373–6380; c) A. Fürstner, A. Hupperts, A. Ptock, E. Janssen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5215–5229.
- [86] Für eine maßgeblichere Behandlung dieser Thematik siehe unter anderem: a) E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**; b) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46–126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44–122; c) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**, zit. Lit.