

Naturstoffsynthese

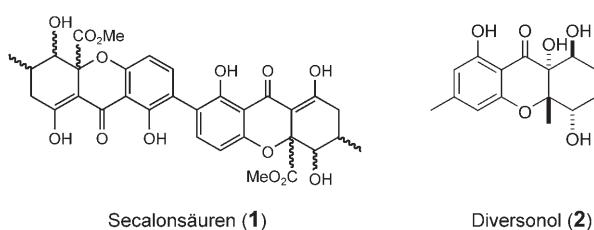
DOI: 10.1002/ange.200502913

Die Totalsynthese des Pilzmetaboliten
Diversonol**Carl F. Nising, Ulrike K. Ohnemüller (née Schmid) und
Stefan Bräse*

Professor Burchard Franck gewidmet

Mycotoxine, das heißt von Pilzen produzierte Sekundärmetaboliten, sind seit langem eine reichhaltige Quelle für Substanzen mit interessantem biologischem Wirkungsprofil.^[1]

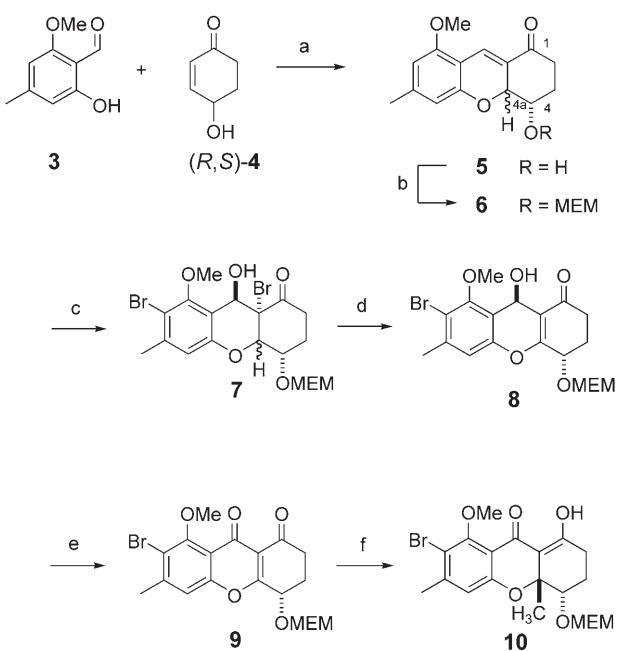
Die Secalonsäuren (**1**) werden von *Claviceps purpurea*, aber auch von verschiedenen anderen Pilzen produziert.^[2] Es



handelt sich hierbei um symmetrische und unsymmetrische Tetrahydroxanthonen-Dimere, die alle eine 2,2'-Biaryleinheit aufweisen und zueinander in einer diastereo- oder enantiomeren Relation stehen. Da mittlerweile weitere Mycotoxine mit ähnlicher Struktur isoliert wurden, von denen die meisten interessante biologische Aktivitäten aufweisen, wäre eine effiziente Synthesemethode für diese Substanzklasse von großem Nutzen.^[3] Im Rahmen unserer Arbeiten zur Totalsynthese der Secalonsäuren interessierten wir uns zunächst für den Sekundärmetaboliten Diversonol (**2**), der erstmals von Turner aus *Penicillium diversum* isoliert wurde und dessen Strukturmotiv in zahlreichen der bereits genannten Verbindungen zu finden ist. Die absolute Konfiguration von natürlichem Diversonol ist bis heute unbekannt.^[4]

Da Diversonol den Monomeren der Secalonsäuren strukturell weitgehend ähnelt, wäre mit seiner Synthese auch ein wichtiger Schritt hin zur Totalsynthese der Secalonsäuren

gemacht. Die größte Herausforderung bei der Synthese von Diversonol liegt in der hohen Dichte an funktionellen Gruppen – alle vier Hydroxygruppen befinden sich in unmittelbarer Nähe zueinander – was eine effiziente Schutzgruppenstrategie notwendig macht. Zudem ist für den Erfolg einer Totalsynthese die Kontrolle über die relative Konfiguration der Substituenten entscheidend. Auf der Grundlage unserer Tetrahydroxanthonen-Synthese haben wir Diversonol (**2**) retrosynthetisch auf einen substituierten Salicylaldehyd und 4-Hydroxycyclohexenon (**4**) zurückgeführt.^[5] Das durch eine Domino-Oxa-Michael-Aldolkondensation gebildete Tetrahydroxanthanon **5** sollte sich in wenigen Stufen in Diversonol (**2**) umwandeln lassen (Schema 1).^[6]



Schema 1. Modifizierung des Tetrahydroxanthons **5**: a) Imidazol, Dioxane/H₂O, Ultraschallbehandlung, 7 d, 61%; b) MEMCl, *i*Pr₂NEt, CH₂Cl₂, RT, 3 h, 75%; c) Tetrabutylammoniumtribromid, THF/H₂O, RT, 5 h, 52%; d) DABCO, Dioxane, RT, 16 h, 53%; e) TPAP, NMO, CH₂Cl₂/CH₃CN, Ultraschallbehandlung, 40%; f) MeLi, CuCN, Et₂O, -78°C, 5 h, 52%. MEMCl = (2-Methoxyethoxy)methylchlorid, DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan, TPAP = Tetrapropylammoniumperruthenat, NMO = 4-Methylmorpholin-N-oxid.

Im Folgenden berichten wir über die erste Totalsynthese von racemischem Diversonol: Ausgehend von Orcinol wurde der Salicylaldehyd **3** in drei Stufen mit sehr guten Ausbeuten erhalten.^[7] Das benötigte 4-Hydroxycyclohexenon (**4**) konnte ausgehend von *p*-Benzochinon nach einer von uns optimierten Methode im Multigramm-Maßstab hergestellt werden.^[8]

Mit diesen Bausteinen konnte nun eine Schlüsselreaktion, die Domino-Oxa-Michael-Aldolkondensation, optimiert werden. Die Verwendung von Imidazol als Base ergab das Tetrahydroxanthanon **5** in einer Ausbeute von 61% als 1.5:1-Mischung der beiden Diastereomere, wohingegen die in früheren Tetrahydroxanthonen-Synthesen^[5] verwendeten Basen DABCO und K₂CO₃ zur Zersetzung des Cyclohexenons führten.

[*] Dipl.-Chem. C. F. Nising, Dipl.-Chem. U. K. Ohnemüller (née Schmid), Prof. Dr. S. Bräse
Institut für Organische Chemie
Universität Karlsruhe (TH)
Fritz-Haber-Weg 6, 76131 Karlsruhe
Fax: (+49) 721-608-8581
E-mail: braese@ioc.uka.de

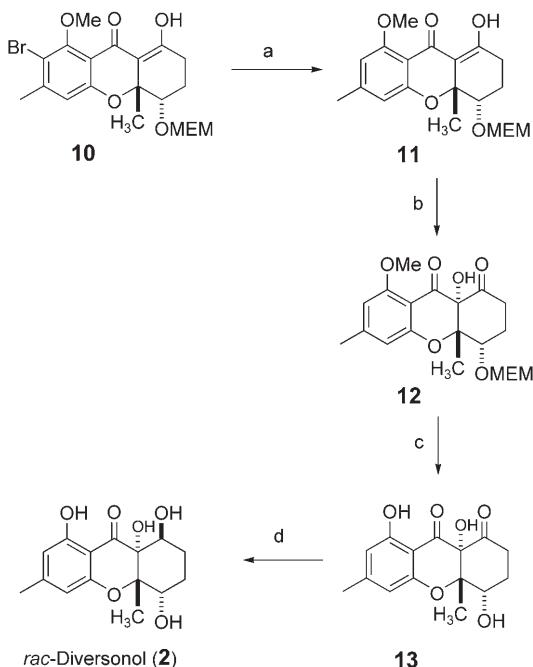
[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie (Stipendium für C.F.N.) und der Landesgraduiertenförderung Baden-Württemberg (Stipendium für U.K.O.).

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

Das Schützen der freien Hydroxyfunktion als MEM-Ether^[9] und die nachfolgende stereoselektive Bildung des Bromhydrins **7** schafften nun die Voraussetzung für den Aufbau des konjuguierten Systems **8** durch Eliminierung von Bromwasserstoff aus **7**. Die Reaktionsschritte b, c und d in Schema 1 lieferten nur mäßige Ausbeuten, da die *trans*-Diastereomere (C4-OR und H4a *trans*) der Tetrahydroxanthone **5**, **6** und **7** sich als weitgehend unreaktiv erwiesen; nach Eliminierung von HBr aus **7** wurde der Allylalkohol **8** daher diastereomerrein erhalten. Die Halogenierung des Arenrings, die im Zuge der Bromhydrinbildung unweigerlich stattfindet, könnte einen nützlichen Ansatzpunkt für die Palladium-katalysierte Knüpfung von Aryl-Aryl-Bindungen bieten, da kürzlich auch über dimere Diversonol-Strukturen mit Biaryleinheit berichtet wurde.^[10]

Die folgende Oxidation von **8** war unerwartet schwierig, da sich der Allylalkohol als säure- und basenempfindlich erwies. Unter einer Reihe von Methoden ergab lediglich die Oxidation unter Ley-Bedingungen^[11] mit Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) als katalytischem Oxidans das gewünschte Diketon **9** in akzeptablen Ausbeuten. Die anschließende Cuprataddition gelang mithilfe eines von Gabbut et al. entwickelten Verfahrens^[12] diastereoselektiv in guten Ausbeuten. Nach Dehalogenierung von **10** durch Brom-Metall-Austausch und Protonierung folgte nun die Einführung der Hydroxygruppe an C9a durch eine hoch diastereoselektive Hydroxylierung des Enols **11** mit Magnesiummonoperoxophthalat (Schema 2).

Interessanterweise konnte die Diastereoselektivität hierbei durch Variation der Reaktionsbedingungen gesteuert werden.^[13] Nach Entschützen der Hydroxygruppen von Ketol **12** wurde Diversonol (**2**) durch die diastereoselektive Re-



Schema 2. Abschluss der Totalsynthese von *rac*-Diversonol (**2**):
a) *t*BuLi, THF, -78°C, NaHCO₃, 4 h, 93%; b) Magnesiummonoperoxophthalat, EtOH, RT, 5 h, 57%; c) BBr₃, CH₂Cl₂, RT, 7 h, 40%;
d) NaBH₄, MeOH, -78°C, 20 min, 66%.

duktion der nichtkonjuguierten Carbonylfunktion mit Natriumborhydrid erhalten. Mit Ausnahme der bisher ungeklärten optischen Aktivität sind die analytischen Daten des Produkts in vollständigem Einklang mit denjenigen für natürliches Diversonol.^[4]

Wir haben durch Anwendung einer Domino-Oxa-Michael-Aldolkondensation^[5] einen flexiblen Zugang zu Tetrahydroxanthonen-Mycotoxinen entwickelt. Hierbei gelang uns die erste Totalsynthese des Sekundärmetaboliten Diversonol (**2**) in racemischer Form in insgesamt 14 Stufen. Wir untersuchen derzeit die biologische Aktivität von Diversonol (**2**) sowie die Anwendung der beschriebenen Methodik auf die Totalsynthese der Secalonsäuren (**1**).

Eingegangen am 16. August 2005,
veränderte Fassung am 4. Oktober 2005
Online veröffentlicht am 9. Dezember 2005

Stichwörter: Diversonol · Dominoreaktionen · Naturstoffe · Pilzmetaboliten · Totalsynthesen

- [1] a) B. Franck, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 462–474; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 493–505; b) L. Roth, H. Frank, K. Kormann, *Pilzgifte*, Nikol, Hamburg, **1990**; c) I. F. H. Purchase, *Mycotoxins*, Elsevier, Amsterdam, **1974**; d) W. B. Turner, *Fungal Metabolites*, Academic Press, New York, **1971**; e) W. B. Turner, D. C. Aldridge, *Fungal Metabolites II*, Academic Press, New York, **1983**; f) K. Krohn, J. Dai, U. Flörke, H.-J. Aust, S. Dräger, B. Schulz, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 400–405.
- [2] a) B. Franck, G. Baumann, U. Ohnsorge, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 2031–2037; b) B. Franck, E. M. Gottschalk, U. Ohnsorge, G. Baumann, *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 438–439; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 441–442; c) B. Franck, E. M. Gottschalk, U. Ohnsorge, F. Hüper, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 3842–3862; d) „The Biosynthesis of the Ergochromes“: B. Franck in *The Biosynthesis of Mycotoxins: A Study in Secondary Metabolism* (Hrsg.: P. S. Steyn), Academic Press, New York, **1980**.
- [3] a) M. Wagenaar, J. Clardy, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1006–1009; b) M. Isaka, A. Jaturapat, K. Rukseer, K. Danwisetkanjana, M. Tanticharoen, Y. Thebtaranonth, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1015–1018; biologische Aktivität: c) I. Kubane, S. Iwashita, A. Fukuda, *Drugs Exp. Clin. Res.* **1987**, *13*, 339–344; d) A. Stoll, J. Renz, A. Brack, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 2022–2034; e) F. McPhee, P. S. Caldera, G. W. Bemis, A. F. McDonagh, I. D. Kuntz, C. S. Craik, *Biochem. J.* **1996**, *320*, 681–686.
- [4] a) W. B. Turner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 1621; aus der genannten Veröffentlichung ist nicht ersichtlich, ob es sich bei der untersuchten Probe um ein racemisches Gemisch oder eine enantiomerreine Verbindung handelte; b) Diversonolsäureester: J. S. Holker, E. O'Brien, T. J. Simpson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 1365–1368.
- [5] B. Lesch, S. Bräse, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 118–120; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 115–118; Benzypyranosynthese: B. Lesch, J. Toräng, S. Vanderheiden, S. Bräse, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 555–562; eine Studie einer anderen Arbeitsgruppe: K. Y. Lee, J. M. Kim, J. N. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 17–18.
- [6] Übersicht zu Dominoreaktionen: L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136.
- [7] Nähere Angaben zu dieser Synthese befinden sich in den Hintergrundinformationen.
- [8] M. Oda, T. Kawase, T. Okada, T. Enomoto, *Org. Synth.* **1996**, *73*, 253–261; A. P. Marchand, D. Xing, Y. Wang, S. G. Bott, *Tetra-*

- hedron: *Asymmetry* **1995**, *6*, 2709–2714; U. K. Ohnemüller, S. Bräse, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [9] E. J. Corey, J.-L. Gras, P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 809–812.
- [10] M. Stewart, R. J. Capon, J. M. White, E. Lacey, S. Tennant, J. H. Gill, M. P. Shaddock, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 728–730; Synthese symmetrischer Biaryle: C. F. Nising, U. K. Schmid, M. Nieger, S. Bräse, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6830–6833.
- [11] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639–666.
- [12] C. D. Gabbott, J. D. Hepworth, M. W. J. Urquhart, L. M. Vazquez de Miguel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 1819–1824.
- [13] Durch Verwendung von meta-Chlorperbenzoësäure oder Magnesiummonoperoxophthalat als Oxidationsmittel konnten die beiden möglichen Diastereomere selektiv synthetisiert werden. Dieser Einfluss auf die Diastereoselektivität wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse an einer Modellverbindung belegt; C. F. Nising, M. Nieger, S. Bräse, unveröffentlichte Ergebnisse.