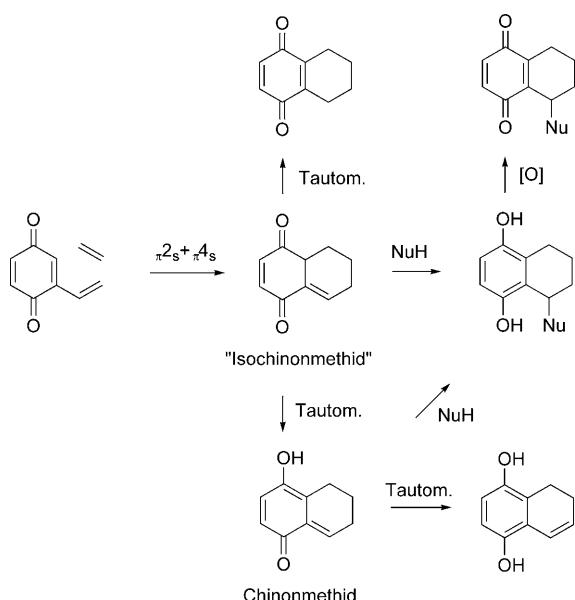


Biomimetische Synthese von (–)-Pycnanthuchinon C über eine Vinylchinon-Diels-Alder-Reaktion**

Florian Löbermann, Peter Mayer und Dirk Trauner*

Professor Rolf Huisgen zum 90. Geburtstag gewidmet

Vinylchinon-Diels-Alder-Reaktionen ermöglichen einen effizienten Zugang zu funktionalisierten bi- und polycyclischen Systemen. Dabei wird vermutlich über eine Cycloaddition eines elektronenreichen Dienophils an ein Vinylchinon ein „Isochinonmethid“ gebildet (Schema 1). Dieses hochreaktive

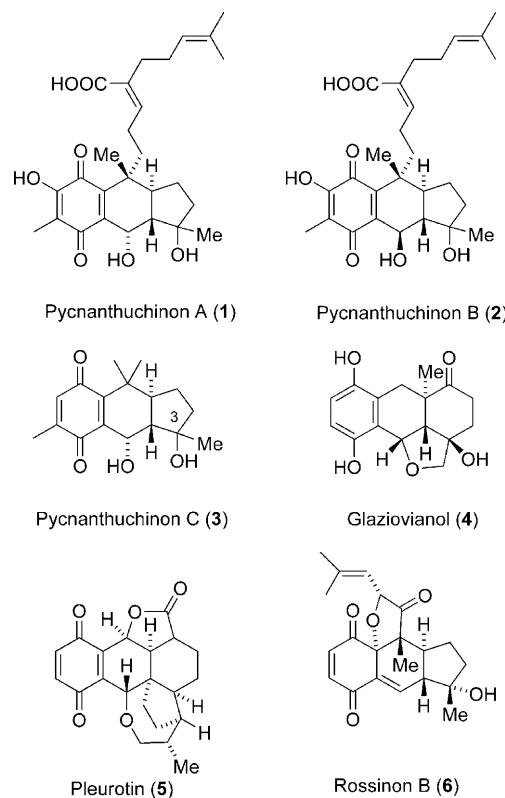


Schema 1. Vinylchinon-Diels-Alder-Reaktionen und mögliche Folgeschritte.

Intermediat kann dann über verschiedene Wege zu Chinonmethiden, bicyclischen Chinonen oder Hydrochinonen tautomerisieren. Wird das Isochinonmethid von einem Nukleophil, zum Beispiel Wasser, abgefangen, können funktionalisierte Tetralin-Hydrochinone entstehen, die sich leicht zu den entsprechenden Tetralinchinonen oxidieren lassen.

Im Unterschied zu klassischen Diels-Alder-Reaktionen zwischen Chinonen und elektronenreichen Dienen, die bereits breite Anwendung in der organischen Synthese gefunden haben,^[1] sind Vinylchinon-Diels-Alder(VCDA)-Reaktionen weitgehend unerforscht. Viele inter- und intramolekulare Versionen sowie asymmetrische Varianten und Dominoreaktionen sind denkbar, die zu interessanten Ringsystemen führen würden. Bisher wurden VCDA-Reaktionen in einer Totalsynthese von (–)-Halenachinon^[2] und als effizienter Zugang zu komplexen Heterocyclen angewendet.^[3] Darüber hinaus wurde die Dimerisierung von Vinylchinonen im Detail studiert.^[4]

Angesichts der Häufigkeit von Chinonen in der Natur ist es durchaus möglich, dass VCDA-Reaktionen in der Biosynthese eine Rolle spielen. In der Tat können viele interessante Naturstoffe mit entsprechenden Retrons identifiziert werden, zum Beispiel die Pycnanthuchinone (**1–3**),^[5,6] Glaziovianol (**4**),^[7] Pleurotin^[8] und, in modifizierter Form, Rossinon B (**6**).^[9] Eine retrosynthetische Analyse dieser Naturstoffe führt in den meisten Fällen zu einfachen Meroterpen-Chinonen, die selbst weit verbreitete Naturstoffe sind.



[*] F. Löbermann, Dr. P. Mayer, Prof. D. Trauner

Department für Chemie

Ludwig-Maximilians-Universität München

Butenandtstraße 5–13 (F4.086), 81377 München (Deutschland)

Fax: (+49) 89-2180-77972

E-Mail: dirk.trauner@lmu.de

[**] Diese Arbeit wurde unterstützt durch das Center for Integrated Protein Science Munich (CIPSM).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201001862> zu finden.

Wir stellen hier eine effiziente Totalsynthese von Pycnanthuchinon C (**3**) vor, die den Schluss nahelegt, dass VCDA-Reaktionen eine wichtige Rolle in der Biosynthese spielen. Pycnanthuchinon C ist das strukturell einfachste Mitglied der Naturstoffklasse der Pycnanthuchinone, die aus sehr unterschiedlichen biologischen Quellen isoliert wurden. Die komplizierter aufgebauten Pycnanthuchinone A und B wurden in *Pycnanthus angolensis*, einem westafrikanischen Baum, der breite Anwendungen in der traditionellen afrikanischen Medizin findet, als antihyperglykämische Verbindungen gefunden.^[6] Dagegen wurde für Pycnanthuchinon C, das nur in winzigen Mengen aus der Braunalge *Cystophora harveyi* isoliert werden konnte, keine biologische Aktivität berichtet.^[7] Trotz einiger Versuche konnte die relative Konfiguration an C3 nicht aufgeklärt werden, sodass sich die absolute Konfiguration bisher nicht bestimmen ließ.

Unsere Totalsynthese begann mit einer Heck-Kreuzkupplung zwischen dem Bromhydrochinon **7** und dem handelsüblichen Monoterpen (–)-Linalool (**8**). Diese Reaktion gab unter den Bedingungen von Jeffery^[10] das Alkenylhydrochinon **9** in 81 % Ausbeute (Schema 2). Bemerkenswerterweise wurde bisher offenbar nur über eine Heck-Reaktion mit einem ungeschützten *ortho*-Halogenhydrochinon berichtet.^[11] Reaktionen dieser Art öffnen einen direkten Zugang zu Vinylchinonen. Da die Absolutkonfiguration von Pycnanthuchinon C zu Beginn unserer Studien noch nicht bekannt war, entschieden wir uns für das leichter zugängliche Enantiomer von Linalool, das letztlich das nichtnatürliche linksdrehende Enantiomer des Naturstoffs ergab.

Das Hydrochinon **9** wurde mit Braunstein zu dem empfindlichen Vinylchinon **10** oxidiert, was die Schlüsselreaktion unserer Synthese ermöglichte: Dieses Vinylchinon **10** wurde in einer zweiphasigen Mischung von Toluol und Wasser auf 60 °C erhitzt, wodurch Pycnanthuchinon C und sein Epimer **13** im Verhältnis 5:4 in 37 % Gesamtausbeute gebildet wurden (Schema 2). Vermutlich läuft dabei eine hochdiastereoselektive VCDA-Reaktion ab, die das Isochinonmethid **11**

ergibt. Dieses Intermediat wird dann von Wasser auf stereochemisch unselektive Weise angegriffen, sodass das Hydrochinon **12** entsteht, das wiederum unter den Reaktionsbedingungen *in situ* zu (–)-**3** und dem Diastereomer **13** oxidiert wird.

Synthetisches (–)-Pycnanthuchinon C (**3**) war in jeder Hinsicht identisch mit dem Naturstoff, mit Ausnahme der optischen Drehung, welche das gegensätzliche Vorzeichen und einen größeren Absolutwert aufwies. Die relative (und damit absolute) Konfiguration des Diastereomers **13** konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden (Abbildung 1). Diese Verbindung wurde bisher nicht aus natürlichen Quellen isoliert, aber angesichts unserer Hypothese zu ihrer Biosynthese und der gemeinsamen Isolierung von Pycnanthuchinon A und B ist es wahrscheinlich, dass **13** ebenfalls in der Natur vorkommt: Es könnte sich daher als ein Fall von „Naturstoff-Antizipation“ durch Totalsynthese erweisen. Falls sich das bewahrheitet, sollte die Verbindung **13** „Pycnanthuchinon D“ genannt werden.

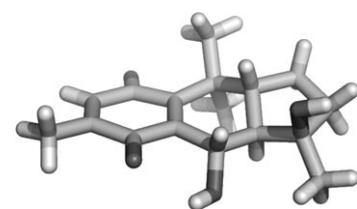
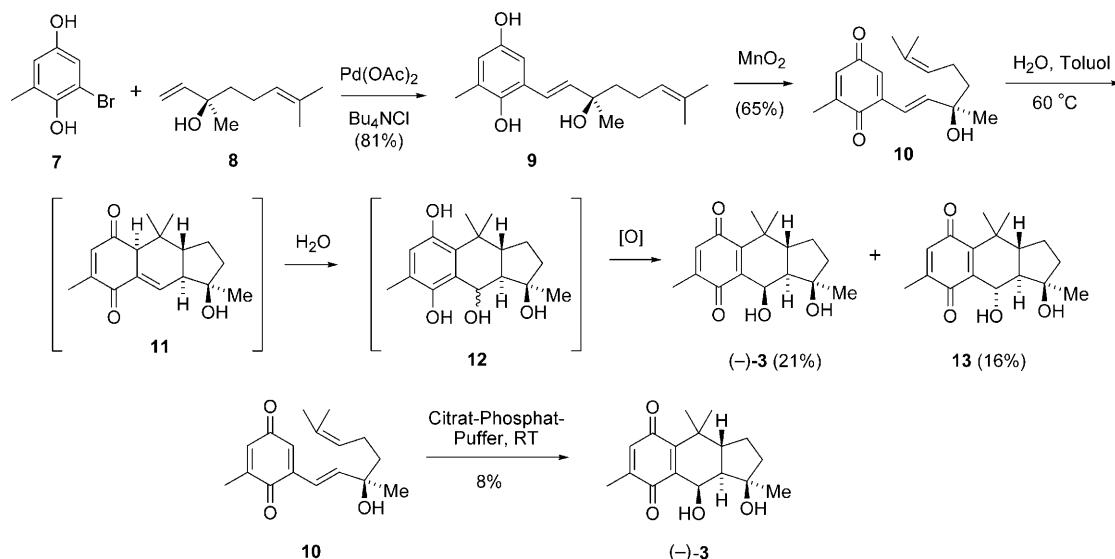


Abbildung 1. Molekülstruktur von „Pycnanthuchinon D“ (**13**) im Kristall.

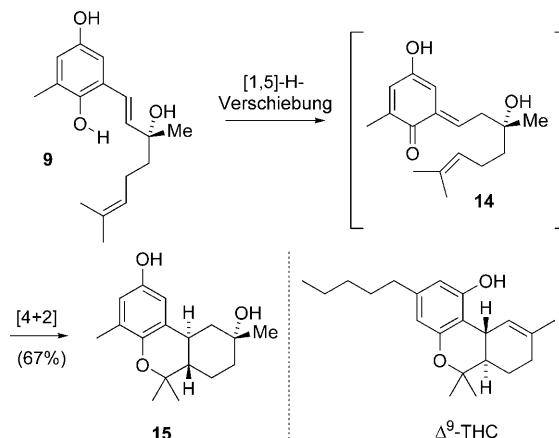
lichen Quellen isoliert, aber angesichts unserer Hypothese zu ihrer Biosynthese und der gemeinsamen Isolierung von Pycnanthuchinon A und B ist es wahrscheinlich, dass **13** ebenfalls in der Natur vorkommt: Es könnte sich daher als ein Fall von „Naturstoff-Antizipation“ durch Totalsynthese erweisen. Falls sich das bewahrheitet, sollte die Verbindung **13** „Pycnanthuchinon D“ genannt werden.

Die VCDA-Reaktion wurde auch unter biomimetischen Bedingungen, d. h. in einem Citrat-Phosphat-Puffer bei pH 5 und Raumtemperatur, durchgeführt (Schema 2). Dabei konnte Pycnanthuchinon C in geringer Ausbeute isoliert werden.



Schema 2. Totalsynthese von (–)-Pycnanthuchinon C.

Wenn eine Lösung des Alkenylhydrochinons **9** unter verminderterem Druck und bei erhöhter Temperatur konzentriert wurde, konnte ein interessantes Nebenprodukt beobachtet werden: Unter diesen Bedingungen isomerisierte **9** zu dem Benzopyran **15** als einzigem identifizierbarem Produkt (Schema 3). Diese Reaktion verläuft vermutlich über eine



Schema 3. Bildung des „Cannabinoids“ **15** ausgehend von dem Alkenylhydrochinon **9**.

intramolekulare Wasserstoffverschiebung zum *ortho*-Chinonmethid **14**, gefolgt von einer hoch diastereoselektiven intramolekularen Cyclodaddition. Die Struktur von Benzopyran **15** wurde über Röntgenkristallographie bestätigt (Abbildung 2). Die Verbindung weist große Ähnlichkeiten zu Δ^9 -

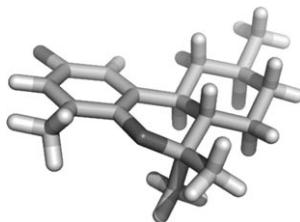
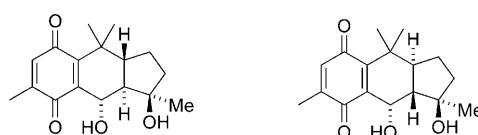


Abbildung 2. Molekülstruktur von **15** im Kristall.

Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) auf, und in der Tat wurden Dominoreaktionen dieser Art bereits genutzt, um Cannabinoide zu synthetisieren.^[12] Unsere Ergebnisse machen eine asymmetrische Synthese dieser Naturstoffklasse möglich.

Nachdem uns eine kurze und effiziente asymmetrische Totalsynthese von Pycnanthuchinon C gelungen war, befassen wir uns mit dem Problem der relativen und absoluten Konfiguration des Naturstoffs. Da die Absolutkonfiguration von (–)-Linalool bekannt ist, konnten wir die absolute Konfiguration des synthetischen Materials in Bezug auf C3 festlegen. Zusätzlich konnte die Konfiguration des Isomers **13** aus der röntgenkristallographischen Analyse ermittelt werden, und die *trans*-Konfiguration des Hydrindan-Gerüsts war aus der Literatur bekannt.^[5,6] Aufgrund dieser Daten waren zwei Isomere möglich: **16** und (–)**3** (Abbildung 3).



13
durch Röntgen-
Strukturanalyse
bestätigt

16

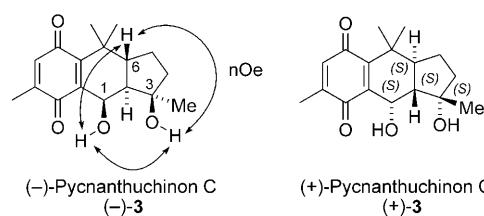


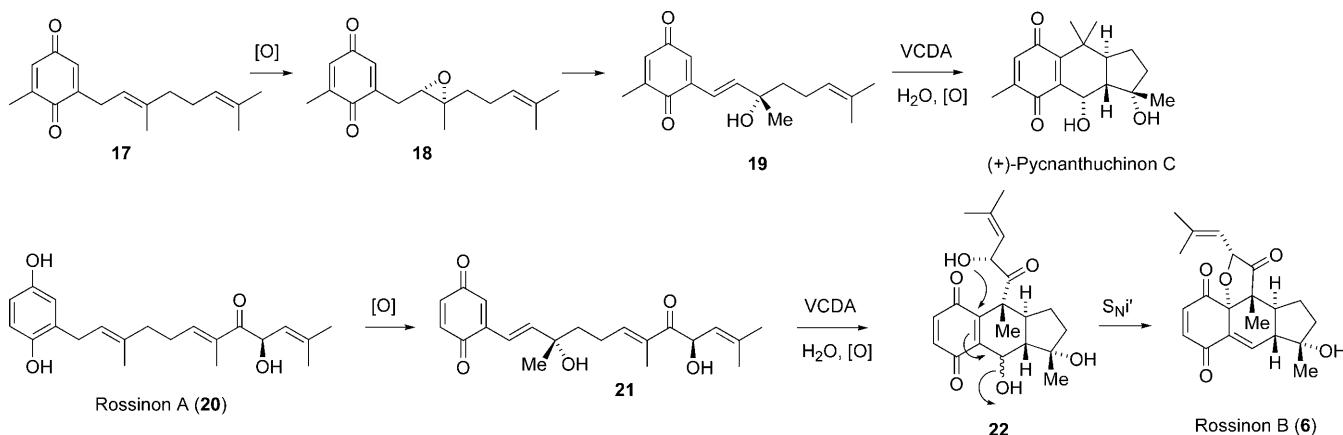
Abbildung 3. Bestimmung der relativen (und absoluten) Konfiguration von Pycnanthuchinon C.

Die Diastereomere (–)**3** und **13** wären Produkte einer hoch diastereoselektiven Diels-Alder-Reaktion und einer unselektiven nukleophilen Addition von Wasser, wohingegen die Verbindungen **16** und **13** sich durch eine unselektive Diels-Alder-Reaktion und eine hoch diastereoselektive Addition von Wasser bilden würden. Letzteres schien aufgrund der relativen Konfiguration von Pycnanthuchinon A (**1**) und B (**2**) unwahrscheinlich, konnte jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Nach mehreren erfolglosen Versuchen, die relative Konfiguration von Pycnanthuchinon C durch chemische Derivatisierung oder gegenseitige Umwandlung zu beweisen, konzentrierten wir uns auf Messungen des Kern-Overhauser-Effekts (nOe), die in den ersten Studien keine beweiskräftigen Ergebnisse ergeben hatten.^[5,6] Mit Zugang zu reichlich Material waren wir jedoch in der Lage, nOe-Signale zwischen den Protonen beider Hydroxygruppen und des Methinwasserstoffatoms an C6 in wasserfreiem $[D_6]DMSO$ zu beobachten. Dies ist nur möglich, wenn das nichtnatürliche (–)-Pycnanthuchinon C die in Abbildung 3 gezeigte relative Konfiguration aufweist. Demzufolge hat der Naturstoff (+)-Pycnanthuchinon C die all-S-Konfiguration.

Unsere Totalsynthese liefert Hinweise, dass Pycnanthuchinon C biosynthetisch aus **17** über Epoxidierung (→**18**), gefolgt von Bildung des Vinylchinons (→**19**), VCDA-Reaktion, Addition von Wasser und aerobe Rückoxidation gebildet wird (Schema 4). Die Tatsache, dass Pycnanthuchinon A (**1**) und B (**2**) in Bezug auf die sekundäre Alkoholgruppe Diastereomere sind, stützt diese Hypothese, da eine enzymatische Hydroxylierung hoch diastereoselektiv verlaufen sollte.

Ein ähnlicher Biosyntheseweg könnte auch zu dem Meroterpenoid Rossinon B (**6**) führen. Wir schlagen vor, dass dieser Naturstoff direkt von Rossinon A (**20**) abstammt, das aus der gleichen natürlichen Quelle isoliert wurde. Oxidation von **20** zu **21**, gefolgt von VCDA-Reaktion, Addition von Wasser und weiterer Oxidation würde zunächst das Chinon **22** bilden, das den Pycnanthuchinonen stark ähnelt. In diesem



Schema 4. Vorgeschlagene Biosynthese von Pycnanthuchinon C und Rossinon B ausgehend von bekannten Vorstufen.

Fall jedoch folgt der VCDA-Sequenz eine intramolekulare S_N^1 -Reaktion, die dann das tetracyclische Gerüst von Rossinon B ergibt.

Zusammenfassend haben wir eine dreistufige schutzgruppenfreie Synthese von (–)-Pycnanthuchinon C entwickelt, welche den Anwendungsbereich von VCDA-Reaktionen erweitert. Unsere Studie deutet darauf hin, dass das Pycnanthuchinon-Gerüst durch eine biosynthetische Cycloaddition gebildet wird. Außerdem wurde durch unsere Synthese die Bestimmung der absoluten Konfiguration ermöglicht. Das hier entwickelte VCDA-Verfahren könnte auch auf die Synthesen der Pycnanthuchinone A und B sowie von Pleurotin angewendet werden.

Ein eingegangen am 29. März 2010

Online veröffentlicht am 19. Juli 2010

Stichwörter:

Biomimetische Synthesen · Diels-Alder-Reaktionen · Pycnanthuchinone · Totalsynthesen · Vinylchinone

- [1] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1742–1773; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668–1698.

- [2] M. A. Kienzler, S. Suseno, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8604–8605.
- [3] a) W. E. Noland, B. L. Kedrowski, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 596–603; b) W. E. Noland, B. L. Kedrowski, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8366–8373.
- [4] a) H. Irngartinger, B. Stadler, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 605–626; b) H. Iwamoto, A. Takuwa, K. Hamada, R. Fujiwara, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 575–581.
- [5] D. M. Fort, R. P. Ubillas, C. D. Mendez, S. D. Jolad, W. D. Inman, J. R. Carney, J. L. Chen, T. T. Ianiro, C. Hasbun, R. C. Bruening, J. Luo, M. J. Reed, M. Iwu, T. J. Carlson, S. R. King, D. E. Bierer, R. Cooper, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6534–6539.
- [6] D. W. Laird, R. Poole, M. Wikström, I. A. van Altena, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 671–674.
- [7] G. M. da Costa, T. L. G. de Lemos, O. D. L. Pessoa, F. J. Q. Monte, R. Braz-Filho, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1044–1045.
- [8] a) W. J. Robbins, F. Kavanaugh, A. Hervey, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1947**, *33*, 171; b) P. C. Cohen-Addad, J. Riondel, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1981**, *37*, 1309; c) J. Riondel, H. Beriel, A. Dardas, G. Carraz, L. Oddoux, *Arzneim.-Forsch.* **1981**, *31*, 293.
- [9] D. R. Appleton, C. S. Chuen, M. V. Berridge, V. L. Webb, B. R. Copp, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9195–9198.
- [10] T. Jeffery, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113–10130.
- [11] U. Schaedel, W. D. Habicher, *Heterocycles* **2002**, *57*, 1049–1056.
- [12] a) Y. R. Lee, L. Xia, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3283–3287; b) L. F. Tietze, G. von Kiedrowski, B. Berger, *Angew. Chem. 1982*, *94*, 222–223; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 221–222.