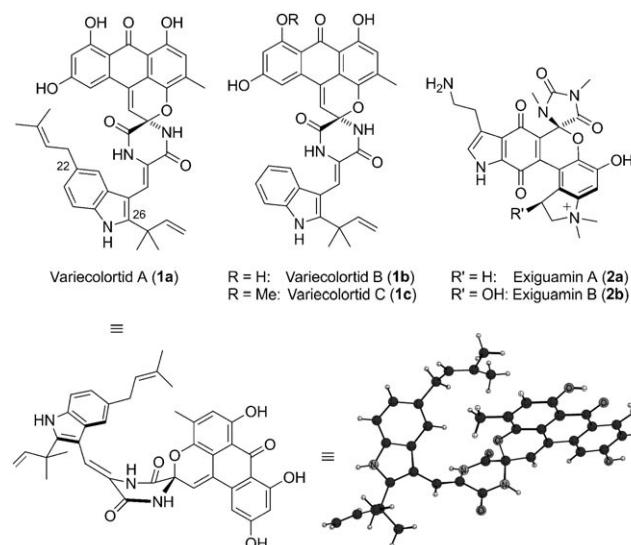


Kompakte Totalsynthese von Variecolortid A und B durch eine ungewöhnliche Hetero-Diels-Alder-Reaktion^{**}

Christian A. Kuttruff, Hendrik Zipse* und Dirk Trauner*

Seit jeher werden Synthesechemiker durch Spekulationen über die Biosynthese von Naturstoffen inspiriert, was bereits zu vielen eleganten und effizienten Totalsynthesen geführt hat.^[1] Viele dieser Totalsynthesen enthalten Kaskadenreaktionen, in denen ein energetisch angeregtes Substrat gebildet wird, das anschließend spontan zu einem deutlich komplexeren Molekül weiterreagiert.^[2] Solche Kaskadenreaktionen sind oft Teil einer biomimetischen Strategie und kommen ohne die Verwendung von Enzymen aus, die an der echten Biosynthese beteiligt sind.

Vor kurzem publizierten wir die Synthese der vom Dopamin abgeleiteten Alkalioide Exiguamin A und B (**2a, b**; Schema 1), die auf einer biomimetischen Kaskade aus peri-



Schema 1. Racemische Naturstoffe mit N,O-Acetal.

[*] C. A. Kuttruff, Prof. Dr. H. Zipse, Prof. Dr. D. Trauner
Fakultät für Chemie und Pharmazie und
CIPSM (Center for Integrated Protein Science)
Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13 (F4.086), 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89 2180 77972.
E-Mail: dirk.trauner@lmu.de
zipse@cup.uni-muenchen.de

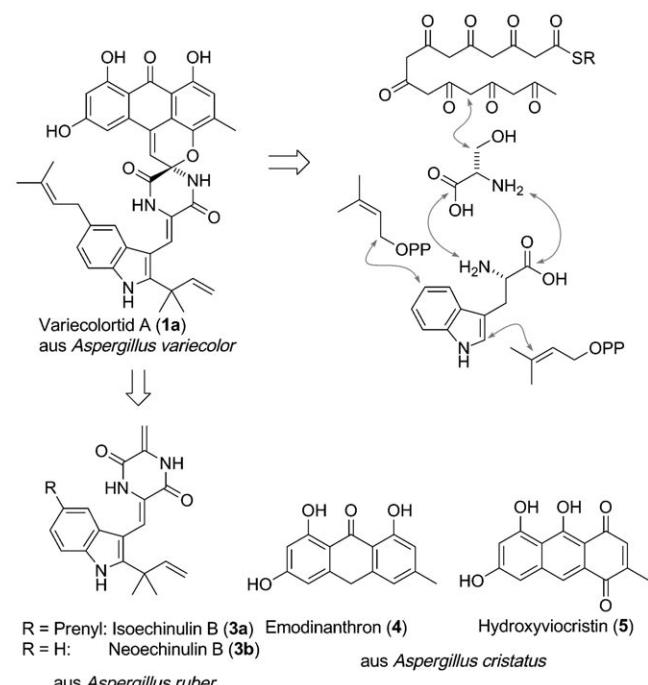
[**] Wir danken dem CIPSM für finanzielle Unterstützung. C.A.K. ist dankbar für ein Promotionsstipendium des FCI. Wir bedanken uns bei den studentischen Hilfskräften Simon Geiger und Andreas Fetzer sowie bei Dr. Eddie Myers für das Korrekturlesen des Manuskriptes und Mesut Cakmak und Anastasia Hager für hilfreiche Diskussionen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201006154> zu finden.

cyclischer Reaktion und Oxidation beruht.^[3] In der Natur kommen die Exiguamine als Racemate vor und enthalten als Schlüsselement ein spirobicyclisches N,O-Acetal. Die Variecolortide (**1a–c**) haben daher als kürzlich entdeckte Familie racemischer N,O-Acetale unser Interesse geweckt.^[4] Diese ungewöhnlichen Naturstoffe wurden aus einem halotoleranten Stamm des Pilzes *Aspergillus variecolor* isoliert und haben schwach cytotoxische Eigenschaften.^[4]

Strukturell betrachtet weisen die Variecolortide ein bisher einzigartiges 9,10-Anthrachinonmethid-Gerüst auf, das an einen Dihydropyran-Ring gebunden ist (Schema 1). Das flache tetracyclische Ringsystem ist über ein N,O-Acetal mit einem Diketopiperazin verbunden. Des Weiteren ist das zentrale Diketopiperazin mit einem Indol-Rest verknüpft, der an Position C26 revers prenyliert ist. Variecolortid A (**1a**) ist wegen der zusätzlichen Prenyl-Gruppe an Position C22, die bei Variecolortid B (**1b**) und dessen Methylether Variecolortid C (**1c**) fehlt, das komplexeste Mitglied der Familie.

Aus Biosynthesesicht scheinen die Variecolortide von einem C16-Polyketid, den Aminosäuren Serin und Tryptophan sowie ein oder zwei Äquivalenten Dimethylallylpyrophosphat abzustammen (Schema 2). Damit repräsentieren die Variecolortide eine einzigartige Kombination dreier

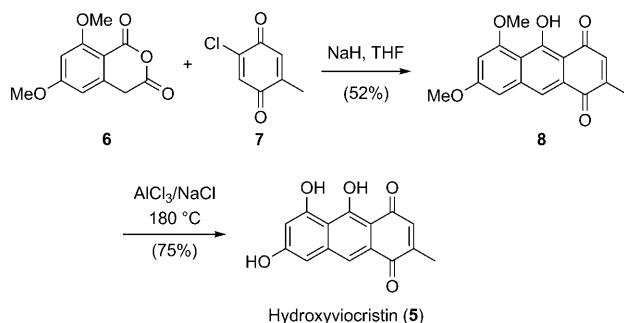


Schema 2. Biosynthetische Analyse der Variecolortide. PP = Diphosphat. aus *Aspergillus ruber*

Hauptbiosynthesewege: des Shikimisäure-Wegs (für die aromatische Aminosäure Tryptophan), des Typ-II-Polyketid-Wegs (für die Anthrachinon-Derivate) und des Terpenoid-Wegs (für die Prenyl- und die inverse Prenyl-Seitenkette). Zwar kennt man viele Naturstoffe, die drei oder mehr verschiedene Biosynthesewege vereinen, allerdings ist genau diese Kombination selten, wenn nicht sogar unbekannt.

Einige der Strukturelemente der Variecoloride sind selbst als Naturstoffe bekannt. Bereits vor einigen Jahrzehnten publizierten Laatsch und Anke die Strukturen von Emodianthron (**4**) und Hydroxyviocristin (**5**), einem Anthron bzw. 1,4-Anthrachinon, die Substitutionsmuster entsprechend der Variecoloride aufweisen (Schema 2).^[5] Diese Verbindungen wurden aus *Aspergillus cristatus* isoliert. Das ungesättigte Diketopiperazin Isoechinulin B (**3a**)^[6] wurde zusammen mit weiteren Abkömlingen, denen eine Prenyl-Gruppe fehlt oder bei denen die Exomethylen-Gruppe oxidativ gespalten, hydriert oder als Methanol-Addukt maskiert ist, aus *Aspergillus ruber* isoliert.^[7] Zu Beginn unserer Studien war unklar, auf welche Weise diese Naturstoffe, über deren Vorkommen in *Aspergillus variecolor* noch nichts bekannt ist, kombiniert werden, um die Variecoloride zu bilden. Wir berichten nun über eine effiziente Totalsynthese von **1a** und **1b**, die eine überraschend einfache Lösung für die Verknüpfung des Anthrachinon- und Diketopiperazin-Bausteins bietet und dabei auf einer neuartigen Diels-Alder-Reaktion^[8] aufbaut, die auch relevant für die Biosynthese sein könnte.

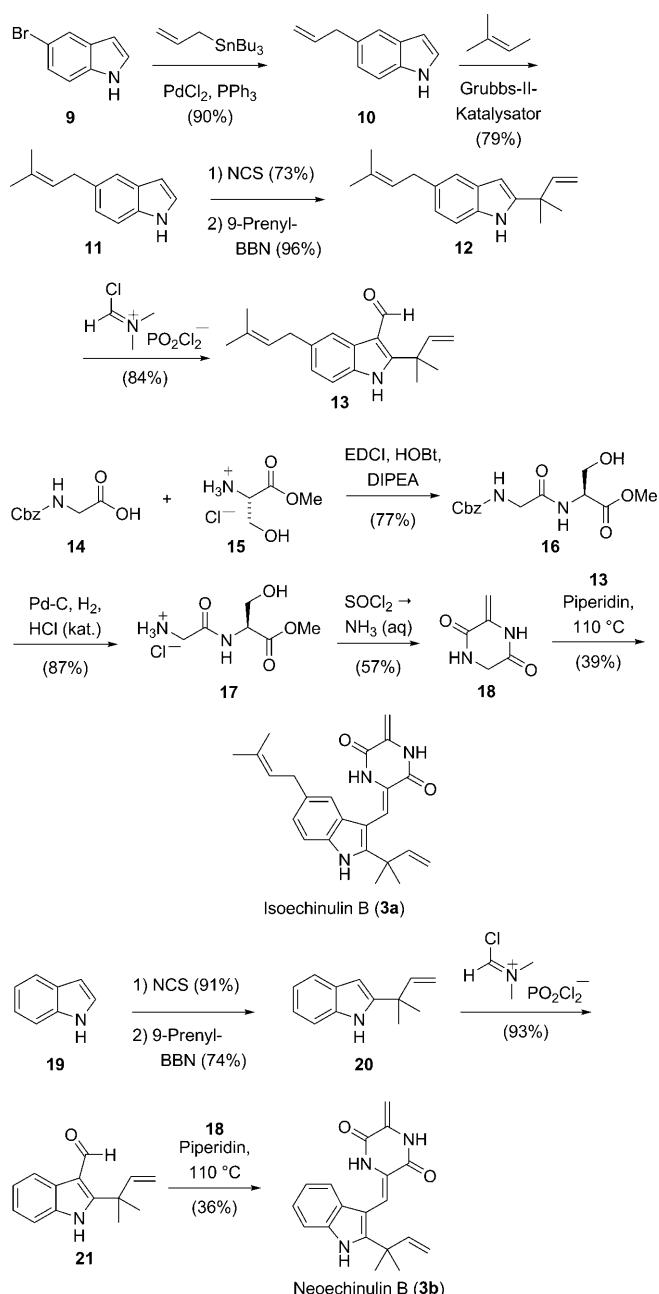
Unsere Totalsynthese der Variecoloride begann mit der Herstellung von Hydroxyviocristin (**5**; Schema 3). Deprotinierung des bekannten, von der Orsellinsäure abgeleiteten



Scheme 3. Totalsynthese von Hydroxyviocristin (**5**).

Anhydrids **6**,^[9] gefolgt von einer Addition des resultierenden benzylischen Anions in Chlor-*para*-benzochinon **7**, führte zur Bildung des bekannten 1,4-Anthrachinons **8**^[10] mithilfe einer konjugierten Additions-Decarboxylierungs-Sequenz. Anschließende Demethylierung in geschmolzenem $\text{AlCl}_3/\text{NaCl}$ ergab Hydroxyviocristin (**5**).

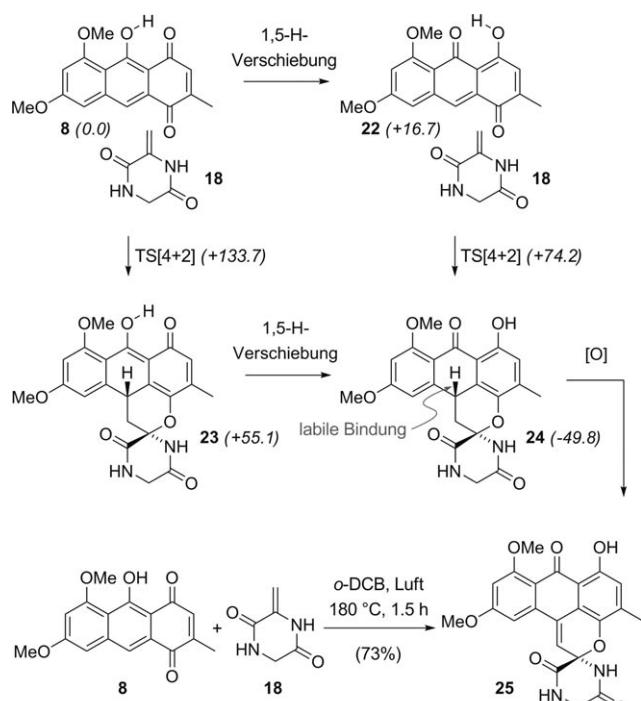
Die Synthese des Diketopiperazin-Indol-Bausteins startete mit einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplung von 5-Bromindol (**9**) mit Allyltributylstannan, gefolgt von einer Grubbs-Olefinkreuzmetathese, um das prenylierte Indol **11** zu erhalten (Schema 4). Die Einführung der inversen Prenyl-Gruppe erfolgte durch Umsetzung von **11** unter Danishefsky-Bedingungen zu **12**.^[11] Formylierung von **12** mit dem Vilsmeier-Reagens führte zum Aldehyd **13**. Zum Einbau des



Scheme 4. Totalsynthesen von Isoechinulin B (**3a**) und Neoechinulin B (**3b**). BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, Cbz = Benzyloxycarbonyl, DIPEA = *N,N*-Diisopropylethylamin, EDCI = *N'*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid, NCS = *N*-Chlorsuccinimid, HOEt = 1-Hydroxybenzotriazol.

Aminosäure-Bausteins wurde *N*-Cbz-Glycin (**14**) mit Serinmethylester (**15**) zum Dipeptid **16** kondensiert, das nach Entschützung der Cbz-Gruppe, Cyclisierung und formaler Eliminierung von Wasser Exomethylen-Diketopiperazin **18** ergab. Kondensation von **18** mit Formylinadol **13** führte nach einer Methode von Kishi et al. zu Isoechinulin B (**3a**), das als einziges Isomer erhalten wurde.^[12] Eine analoge Sequenz ausgehend von Indol (**19** → **20** → **21**) führte zu Neoechinulin B (**3b**; Schema 4).

Mit ausreichenden Mengen an Hydroxyviocristin (**5**) und den Echinulinen (**3a,b**) zur Verfügung, untersuchten wir die entscheidende Verknüpfung beider Komponenten. Ursprünglich planten wir die Verwendung nucleophiler oder radikalischer Additionen mit **5** oder Emodianthron (**4**) als Polyketid-Baustein. Diese Strategie wurde jedoch wegen der schwachen Reaktivität der Exomethylen-Diketopiperazine gegen anionische Nucleophile und der unzureichenden Kontrollierbarkeit von Radikaladditionen an Emodianthron verworfen. Wir wandten uns deshalb einer Cycloadditionsstrategie zu, die zunächst anhand eines Modellsystems sowohl experimentell als auch computerbasiert erprobt wurde (Schema 5). Wir nahmen an, dass bei Hydroxyviocristin (**5**)



Schema 5. Modellsystem für die Schlüsselcycloaddition. Die relativen Energien der Schlüsselintermediate und die Aktivierungsbarrieren sind in Klammern angegeben (siehe Text). *o*-DCB = *ortho*-Dichlorbenzol, TS[4+2] = Übergangszustand der [4+2]-Cycloaddition.

und dessen Dimethylether **8** eine intramolekulare 1,5-H-Verschiebung zum Tautomer **22** stattfinden könnte. Dieses reaktive Intermediat wäre in der Lage, in einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit Exomethylen-Diketopiperazin **18** zum Spiro-N,O-acetal **24** zu reagieren. Ein solches Anthron-Intermediate weist eine äußerst labile benzylische C-H-Bindung auf und würde somit an Luft leicht zum 9,10-Anthrachinonmethid **25** oxidiert werden. In der Tat konnte **25** als einziges Produkt isoliert werden, wenn **8** und **18** in einem Druckrohr unter aeroben Bedingungen erhitzt wurden (Schema 5). Diese Verbindung entspricht dem oberen Teil der Variecoloride und könnte sogar als Intermediat in deren Synthese in Frage.

Der von uns vorgeschlagene Diels-Alder-/Oxidations-Mechanismus wird durch Dichtefunktionalrechnungen auf

B3LYP/6-31G(d)-Niveau gestützt (siehe Schema 5 und Abbildung S1 in den Hintergrundinformationen). Entsprechend dieser Rechnungen reagiert Tautomer **8** mit **18** über einen konzertierten, asynchronen Pfad zum Cycloadditionsprodukt **23**. Dieser Prozess ist deutlich endotherm und hat mit +133.7 kJ mol⁻¹ eine relativ große Reaktionsbarriere. Im Vergleich dazu ist Tautomer **22** um 16.7 kJ mol⁻¹ instabiler als **8**, dafür aber deutlich reaktiver in Bezug auf die Diels-Alder-Reaktion mit **18**. Die Reaktionsbarriere beträgt nun +74.2 kJ mol⁻¹, und die Bildung des Cycloadditionsprodukts **24** ist mit 49.8 kJ mol⁻¹ exotherm. Angesichts dieser beachtlichen Unterschiede bei den Reaktionsenergien und -barrieren ist klar, dass nur die Cycloaddition über Tautomer **22** unter den experimentellen Bedingungen relevant ist.

Die berechnete Geometrie des Übergangszustands dieser Reaktion ist in Abbildung 1 dargestellt. Unseren Rechnungen zufolge fungiert das Exomethylen-Diketopiperazin **18** als die nucleophile Komponente in der asynchronen Cycloaddition, wobei im Übergangszustand die Bildung der C-C-Bindung weiter fortgeschritten ist als die der C-O-Bindung.

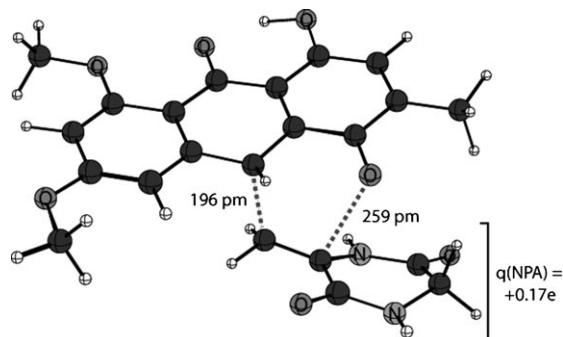
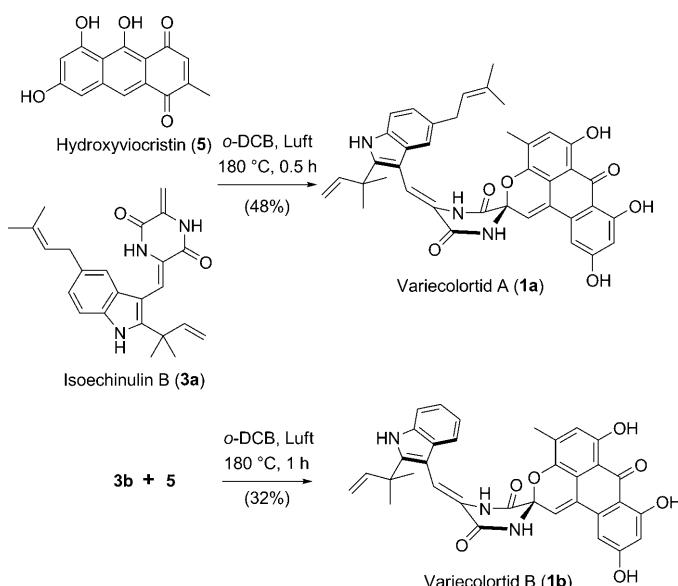


Abbildung 1. Berechneter Übergangszustand der asynchronen Hetero-Diels-Alder-Reaktion von **22** mit **18**. Die Längen der sich bildenden Bindungen und die partielle Ladung *q*(NPA) (NPA = natural population analysis) des Heterodienophils sind angedeutet.

Um die Plausibilität des vorgeschlagenen Oxidationsprozesses von **24** zum isolierten Reaktionsprodukt **25** zu überprüfen, wurde die Stabilität der bisbenzylischen C-H-Bindung (siehe Abbildung 1) mithilfe einer Serie von Referenzverbindungen auf G3B3-Niveau berechnet. Durch Verwendung geeigneter isodesmischer Reaktionen lässt sich die Bindungsenergie (BDE) dieser C-H-Bindung auf +315.9 kJ mol⁻¹ abschätzen (für Details siehe Hintergrundinformationen). Dieser Wert ist damit sogar geringer als die entsprechenden Werte für gängige Reduktionsmittel, wie 1,4-Cyclohexadien [BDE(C-H) = +318.0 kJ mol⁻¹], HSnBu₃ [BDE(Sn-H) = +328.9 kJ mol⁻¹] oder Thiophenol [BDE(S-H) = +335.4 kJ mol⁻¹] und stützt deshalb vollständig den von uns vorgeschlagenen In-situ-Oxidationspfad.^[13]

Auf Grundlage der gewonnenen Einblicke und des anhand der Modellverbindungen optimierten Schlüsselschrittes konnten wir uns der Fertigstellung der Totalsynthese der Variecoloride zuwenden (Schema 6). Wir erwarteten, dass innerhalb der Echinuline die disubstituierte Exomethylen-Einheit das reaktivste Heterodienophil sein und dass das



Schema 6. Totalsynthese von Variecolortid A und B.

korrekte Regioisomer gebildet werden würde. Tatsächlich entstand beim Erhitzen von Hydroxyviocristin (**5**) und Isoechinulin B (**3a**) in *ortho*-Dichlorbenzol Variecolortid A in 48% Ausbeute. Unter den gleichen Bedingungen konnte Variecolortid B aus den Bausteinen **5** und **3b** erhalten werden. Die moderaten Ausbeuten der Schlüsselreaktionen sind vermutlich auf die bekannte thermische Instabilität von Hydroxyviocristin zurückzuführen.^[5] Die Variecolortide waren die einzigen Isomere, die wir unter diesen Bedingungen isolieren konnten; weder Regioisomere noch Nebenreaktionen anderer Doppelbindungen der Echinuline wurden beobachtet.

Die verwendeten Bedingungen in unserer Schlüsselreaktion können zweifellos nicht als „biomimetisch“ erachtet werden, angesichts der konzertierten Abfolge stellen sich jedoch einige interessante Fragen zur Biosynthese. In orientierenden Experimenten konnte unter biomimetischeren Bedingungen (wässriger Phosphatpuffer bei Raumtemperatur) bisher kein Produkt isoliert werden. Angesichts dieser Befunde und den berechneten Aktivierungsbarrieren scheinen die Variecolortide keine Produkte einer zufälligen, unkatalysierten Diels-Alder-Reaktion innerhalb des Pilzes zu sein. Dies wirft die Frage auf, ob eine „Diels-Alderase“ involviert sein könnte.^[14] Zwar ist es durchaus denkbar, dass **5** und **3a/b** echte Biosynthesevorstufen der Variecolortide sind, allerdings darf die Möglichkeit einer Verknüpfung der beiden Bausteine vor Freisetzen des Polyketid-Rests von der Typ-II-Polyketidsynthase nicht außer Acht gelassen werden. Die genaue Abfolge, in der die einzelnen Biosynthesekomponenten der Variecolortide zusammenkommen, und der Mechanismus ihrer Verknüpfung bleiben noch zu klären.

Wir haben eine kompakte Totalsynthese der Variecolortide A und B entwickelt, die die natürlichen Racemate in sieben bzw. fünf Stufen (längste lineare Sequenz) zugänglich

macht. Unsere Synthese ist beinahe schutzgruppenfrei^[15] und hoch konvergent. Sie umfasst eine neuartige Hetero-Diels-Alder-Reaktion eines 1,4-Anthrachinons mit einem Didehydriketopiperazin, um den zentralen spirocyclischen Kern der Naturstoffe zu bilden. Dichtefunktionalrechnungen stützen unsere Hypothese, dass die Schlüsselreaktion über eine konzertierte Cycloaddition verläuft. Unsere Synthese wirft die Frage auf, ob nicht ähnliche Reaktionen in der Natur unter Beteiligung eines entsprechenden Enzyms ablaufen könnten. Die Beantwortung dieser Frage erfordert jedoch detaillierte Biosynthesestudien, die den Rahmen dieser Zuschrift sprengen würden. Auf jeden Fall bietet unsere Laborsynthese einen effizienten Zugang zu den Variecolortiden und ermöglicht damit eine ausgiebige biologische Evaluierung dieser faszinierenden Naturstoffe.

Eingegangen am 1. Oktober 2010,
veränderte Fassung am 29. Oktober 2010
Online veröffentlicht am 29. Dezember 2010

Stichwörter: Alkaloide · Biomimetische Synthesen · Cycloadditionen · Kaskadenreaktionen · Totalsynthesen

- [1] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46–126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44–122.
- [2] a) L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; b) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7292–7344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186.
- [3] M. Volgraf, J.-P. Lumb, H. C. Brastianos, G. Carr, M. K. W. Chung, M. Müntzel, A. G. Mauk, R. J. Andersen, D. Trauner, *Nat. Chem. Biol.* **2008**, *4*, 535–537.
- [4] W.-L. Wang, T.-J. Zhu, H.-W. Tao, Z.-Y. Lu, Y.-C. Fang, Q.-Q. Gu, W.-M. Zhu, *Chem. Biodiversity* **2007**, *4*, 2913–2919.
- [5] H. Laatsch, H. Anke, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 2189–2215.
- [6] H. Nagasawa, A. Isogai, A. Suzuki, S. Tamura, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1601–1604.
- [7] W.-L. Wang, Z.-Y. Lu, H.-W. Tao, T.-J. Zhu, Y.-C. Fang, Q.-Q. Gu, W.-M. Zhu, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1558–1564.
- [8] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1742–1773; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668–1698.
- [9] W. E. Bauta, D. P. Lovett, W. R. Cantrell, B. D. Burke, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5967–5973.
- [10] E. Caliskan, D. W. Cameron, P. G. Griffiths, *Aust. J. Chem.* **1999**, *52*, 1013–1020.
- [11] a) J. M. Schkeryantz, J. C. G. Woo, P. Siliphaivanh, K. M. Depew, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11964–11975; b) K. A. Miller, T. R. Welch, T. J. Greshock, Y. Ding, D. H. Sherman, R. M. Williams, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3116–3119.
- [12] S. Inoue, J. Murata, N. Takamatsu, H. Nagano, Y. Kishi, *Yakugaku Zasshi* **1977**, *97*, 576–581.
- [13] J. Hioe, H. Zipse, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3609–3617.
- [14] E. M. Stocking, R. M. Williams, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3186–3223; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3078–3115.
- [15] I. S. Young, P. S. Baran, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 193–205.