

Biomimetische Synthese

Biomimetische Synthese von Santalin A,B und Santarubin A,B, den Hauptpigmenten des Roten Sandelholzes**

Sebastian Strych und Dirk Trauner*

Der Firma Bayer zum 150. Jubiläum gewidmet

Schöne, leuchtkräftige und lichtechte Farben haben der organischen Chemie entscheidende Impulse gegeben. Natürliche Farbstoffe, z.B. Indigo, Chlorophyll oder Häm, wurden schon früh in der Geschichte dieser Wissenschaft untersucht und stehen für einige ihrer größten Errungenschaften. William Henry Perkins Entdeckung des Mauveins und vor allem dessen ökonomischen Potenzials^[1] markierte den Beginn einer Industrie, die typisch für die rasante wirtschaftliche Entwicklung des 19. Jahrhunderts war und eng mit dem ebenso raschen Fortschritt der akademischen Forschung verbunden war. Dank ihres einfachen Zugangs zu Chemikalien und ihrer chemischen Expertise war die Farbstoffindustrie bald in der Lage, ihre Aktivitäten auf Arzneistoffe, Pflanzenschutzmittel und Kunststoffe auszudehnen. Somit hat die Chemie der Farbstoffe die Menschheit stark beeinflusst, was sich heutzutage z.B. bei der biologischen Bildgebung oder der Photovoltaik bemerkbar gemacht hat.

Unter den in der Natur zu findenden farbigen Materialien spielte Rotes Sandelholz von Anfang an eine bedeutende Rolle (Abbildung 1). Dieses seltene Hartholz, das aus

Pterocarpus santalinus und verwandten Spezies stammt, wird besonders in China seit Jahrtausenden hoch geschätzt und war dort einst für den kaiserlichen Haushalt reserviert. Außerdem spielt es eine wichtige Rolle in der ayurvedischen Medizin, z.B. bei der Linderung von Beschwerden des Magen-Darm-Trakts oder bei Hustenanfällen. Chemische Untersuchungen seiner farbgebenden Komponenten begannen mit Pelletiers Isolierungsstudien im Jahr 1814.^[2] Die Anwesenheit mehrerer Isomere und ähnlicher Kongenere erschwerte allerdings die spätere Strukturaufklärung. Nach Jahrzehnten der Unsicherheit, vor allem was die Positionierung phenolischer Hydroxygruppen und deren Methylierungsmuster betraf, konnte die Konstitution der so genannten Santaline und Santarubine schließlich durch Arnone im Jahr 1975 geklärt werden.^[3] Santalin A,B (**1,2**) und Santarubin A,B (**3,4**) weisen ein 9H-Benzo[a]xanthen-9-on-Grundgerüst auf (Abbildung 2). Sie unterscheiden sich im Substitutionsmuster ihrer Phenylreste an C5, welche entweder Resorcin- (Santalin) oder Brenzcatechinderivate (Santarubin) sein können. Der umgekehrte Fall trifft auf den Ben-



Abbildung 1. Aus Rotem Sandelholz (*Pterocarpus santalinus*) geschnitzte Objekte.

[*] Dipl.-Chem. S. Strych, Prof. Dr. D. Trauner
Department für Chemie und Center for Integrated Protein Science
Ludwig-Maximilians-Universität
Butenandtstraße 5–13 (F4.086), 81377 München (Deutschland)
E-Mail: dirk.trauner@lmu.de
Homepage: <http://www.cup.uni-muenchen.de/oc/trauner/>

[**] Wir danken Martin Maier und Robin Meier für ihre Hilfe bei der Synthese und Dr. Peter Mayer für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalyse. Wir danken Daniel Hog und Desiree Stichnoth für hilfreiche Diskussionen. Wir bedanken uns beim SFB 749 für finanzielle Unterstützung und bei Chemetall für die Spende von Chemikalien.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201302317> zu finden.

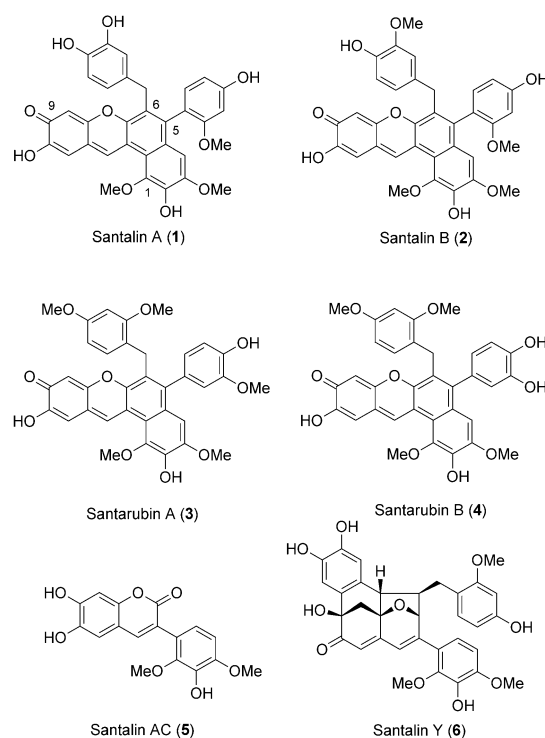
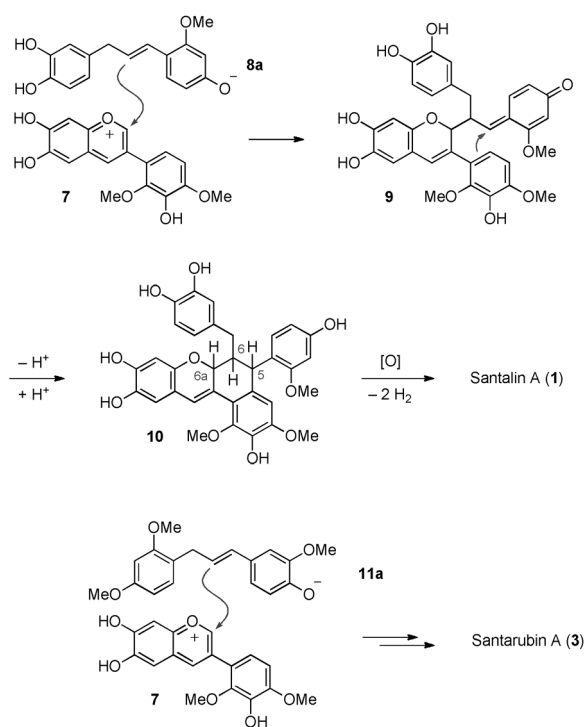


Abbildung 2. Aus rotem Hartholz isolierte Farbstoffe.

zylsubstituenten an Position C6 zu. Im Jahr 1995 konnten zwei weitere, nur in geringen Mengen vorhandene Stoffe aus dem Roten Sandelholz isoliert werden, nämlich das strukturell einfachere Isoflavonoid Santalin AC (**5**) und das komplexere racemische Oxafenenstran Santalin Y (**6**).^[4]

Trotz der langen chemischen Geschichte der Santaline und Santarubine war bisher keine Totalsynthese dieser Naturstoffe bekannt. Wir stellen nun unsere Studien zu diesem Thema vor, welche in einer effizienten Synthese sowohl von Santalin A und B als auch von Santarubin A und B mündeten.

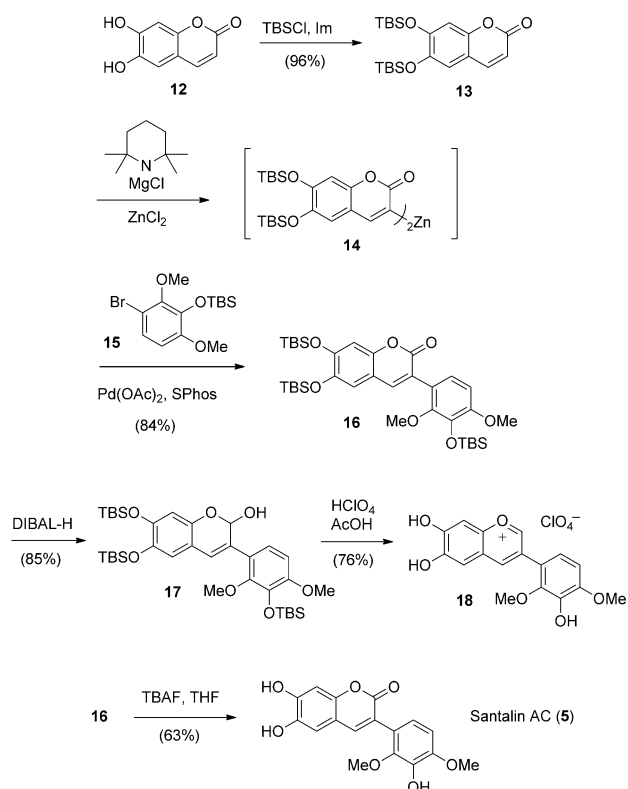
Unsere Synthesestrategie basierte auf einer Hypothese zur Biosynthese dieser natürlichen Farbstoffe, die exemplarisch für Santalin A und Santarubin A in Schema 1 gezeigt ist.^[4] Im ersten Fall erzeugt der nukleophile Angriff eines



Schema 1. Vorschlag der biomimetischen Kaskade.

Benzylstyrolphenolats **8a** an das hypothetische Isoflavylumion **7** eine reaktive Zwischenstufe, hier dargestellt als *p*-Chinonmethid **9**, welche anschließend durch eine Friedel-Crafts-Cyclisierung in die Struktur **10** umgewandelt wird. Aufgrund des Vorliegens der instabilen C-H-Bindungen in Position 5, 6a und wahrscheinlich 6 sowie einer phenolischen O-H-Bindung, wird diese Zwischenstufe anschließend leicht durch Luft zum Benzoxanthon Santalin A oxidiert. Die analoge Reaktionssequenz unter Verwendung desselben Isoflavylum-Ions **7** und eines isomeren Benzylstyrols **11a** resultiert in Santarubin A. Zu bemerken ist, dass die Benzylstyrole **8a** und **11a** zu einem unterschiedlichen Grad O-methyliert sind. Zusätzlich sei erwähnt, dass ein analoger nukleophiler Angriff eines Benzylstyrols an **7**, gefolgt von Bindungsbildung unter Dearomatisierung und einer Friedel-Crafts-Cyclisierung zu Santalin Y führen kann.

Um zu zeigen, dass die vorgeschlagene biosynthetische Kaskade in Abwesenheit katalysierender Enzyme stattfinden kann, entwickelten wir eine kurze Synthese eines Isoflavons, dass als Vorstufe sowohl für **7** als auch für Santalin AC dienen kann. Diese Synthese begann mit Esculetin (**12**), das durch eine Reaktion von 1,3,4-Trisacetoxybenzol mit Äpfelsäure zugänglich ist,^[5] und als Bis(silylether) **13** geschützt wurde (Schema 2). Im Verlauf unserer Synthese fanden wir heraus, dass die Schützung der phenolischen Gruppen als Silylether



Schema 2. Effizienter Zugang zu **18** und Santalin AC (**5**) durch Isoflavonsynthese nach Knochel. Im = Imidazol; DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl; TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

unumgänglich war, um unsere Intermediate reinigen zu können.^[6,7] Unter Einsatz einer kürzlich von Knochel und Mitarbeitern publizierten Methode wurde das Cumarin **13** regioselektiv deprotoniert und dann transmetalliert, was die Diorganozinkspezies **14** ergab.^[8] Diese ging anschließend eine effiziente Kreuzkupplung mit dem Arylbromid **15** unter Verwendung von Palladiumacetat und Buchwalds SPhos-Ligand ein,^[9] was das Isoflavonoidderivat **16** lieferte. Das dafür nötige bromierte Pyrogallolderivat **15** konnte durch Silylierung eines literaturbekannten Phenols^[10] hergestellt werden (siehe die Hintergrundinformationen). Das Isoflavonoid **16** konnte dann selektiv zum Lactol **17** reduziert werden. In Anwesenheit von Perchlorsäure in Eisessig wurde **17** zuerst protoniert, dehydratisiert und anschließend desilyliert, was das Isoflavylumperchlorat **18** ergab, das der Verbindung **7** in Schema 1 entspricht. Dieses Salz mit seinen freien phenolischen OH-Gruppen war schwer zu handhaben, konnte jedoch

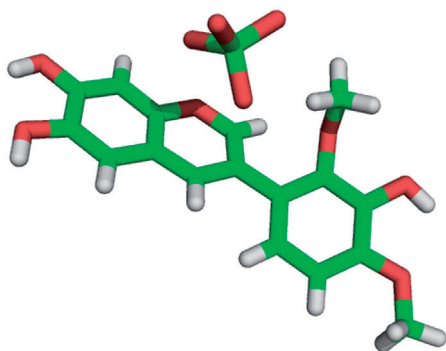
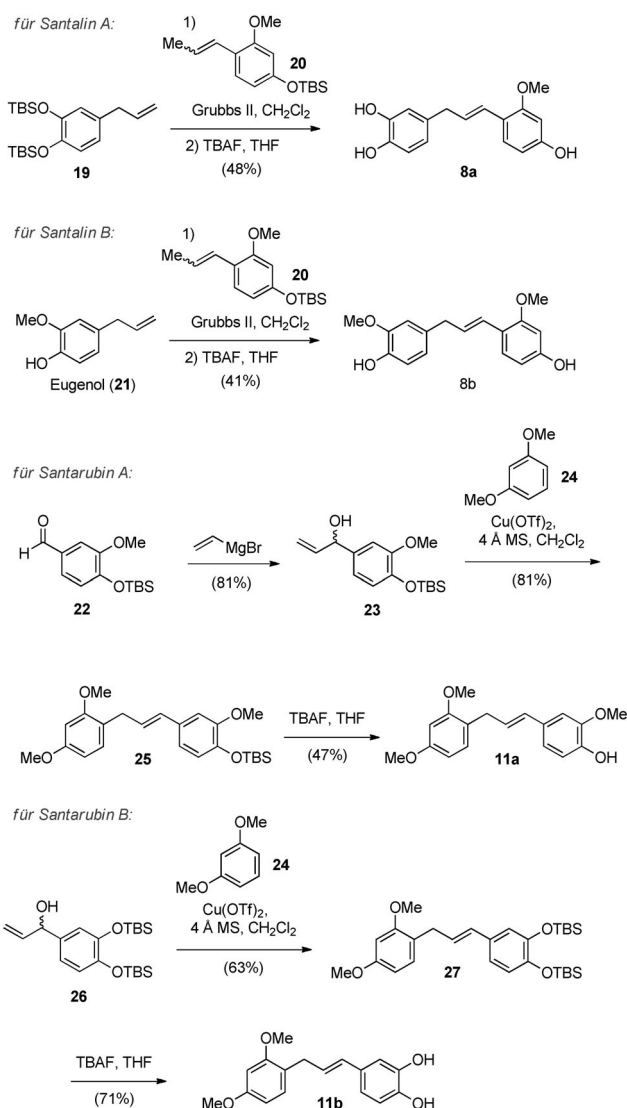


Abbildung 3. Röntgenkristallstruktur des Isoflavylum-Perchlorats **18**. C grün, H weiß, O rot.

durch Ausfällen sauber isoliert werden. Die Röntgenkristallstruktur von **18**, in der sich das Perchlorat-Gegenion oberhalb des Pyrylium-Fragment befindet, ist in Abbildung 3 dargestellt. Isoflavon **16** konnte unter Standardbedingungen zu Santalin AC (**5**) entschützt werden, welches sich als identisch mit dem isolierten Naturstoff erwies.^[4]

Die Herstellung der Benzylstyrole, welche zur Synthese von Santalin A,B und Santarubin A,B benötigt wurden, ist in Schema 3 gezeigt. Diese Bausteine waren entweder durch Kreuzmetathese^[11] oder durch Friedel-Crafts-Reaktionen von leicht ionisierbaren Alkoholen zugänglich.^[12] Um Santalin A herzustellen, wurde das bekannte Allylphenolderivat **19**^[13] mit dem Styrol **20** durch eine Kreuzmetathese verknüpft, welches nach anschließender Desilylierung das Benzylstyrol **8a** als einziges Diastereomer ergab. Styrol **20** wurde als 2.1:1-Diastereomerenmischung (für den weiteren Syntheseverlauf unproblematisch) durch Wittig-Olefinierung des entsprechenden Aldehyds^[14] hergestellt (siehe die Hintergrundinformationen). Analog dazu wurde Eugenol mit demselben Styrol **20** durch Kreuzmetathese verbunden, und durch eine anschließend zum Baustein **8b** desilyliert, welcher sich für die Synthese von Santalin B einsetzen lässt. Zur Herstellung von Santarubin A wurde der literaturbekannte Benzaldehyd **22**^[15] durch Addition einer Vinyl-Grignard-Verbindung in den Allylalkohol **23** umgewandelt. Das unter Verwendung von $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ^[12b] entstandene stabilisierte Kation wurde mit *O,O'*-Dimethoxyresorcinol **24** in einer Friedel-Crafts-Reaktion abgefangen. Desilylierung mit einem Fluoridreagens resultierte in dem Styrol **11a** als einzigem Diastereomer. Analog konnte unter Verwendung des literaturbekannten Allylalkohols **26**^[16] mit Resorcinolether **24** das Styrol **27** erhalten werden, welches mit TBAF das Styrol **11b** ergab, den notwendigen Baustein für Santarubin B.

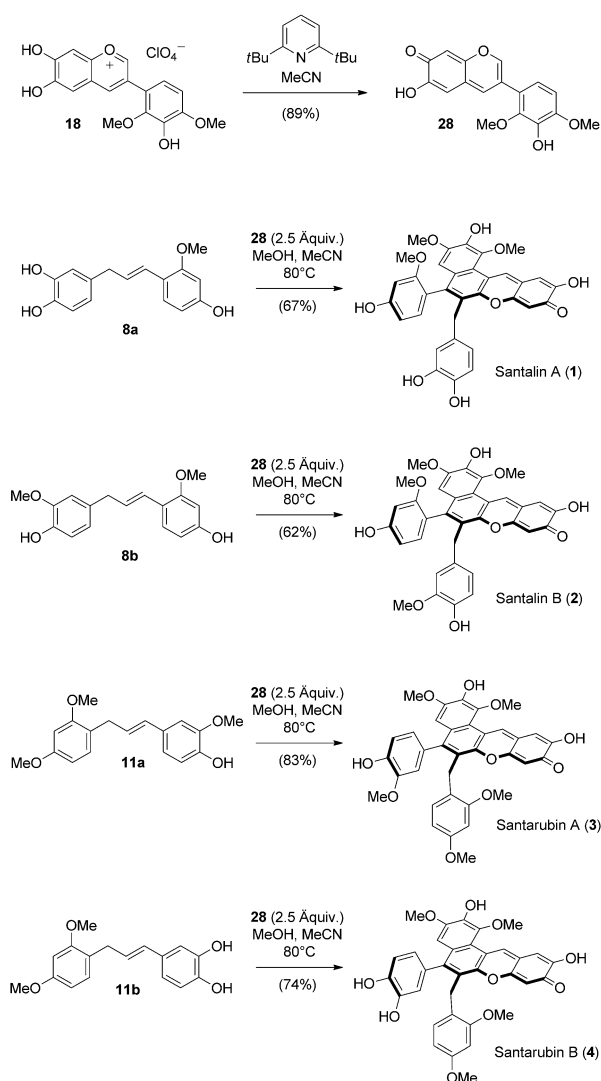
Nach der erfolgreichen Synthese des Isoflavylum-Salzes **18** und der verschiedenen Benzylstyrole untersuchten wir die biomimetischen Reaktionskaskaden. Anfängliche Versuche, die Reaktion mit Isoflavylumperchlorat **18** und den entsprechenden Benzylstyrolen in Anwesenheit verschiedener Basen durchzuführen, schlugen fehl und lieferten komplizierte Gemische nichtidentifizierter Produkte. Letztlich fanden wir heraus, dass eine gesonderte Deprotonierung des Isoflavylum-Salzes **18** zu der isolierbaren Anhydrobase **28** notwendig war (Schema 4). Diese Deprotonierung gelang am



Schema 3. Herstellung der Benzylstyrole **8a,b** und **11a,b**. Tf = Tri-fluormethansulfonyl.

effektivsten mit der nicht nukleophilen Base 2,6-Di-*tert*-butylpyridin.

Erfreulicherweise lieferte das Mischen der Anhydrobase **28** mit den Benzylstyrolen **8a** und **8b** oder **11a** und **11b** die Santaline A und B bzw. die Santarubin A und B (Schema 4). Diese konnten durch Ausfällen isoliert werden, und zwar in einigermaßen guten Ausbeuten, wenn man die Komplexität der Kaskaden in Betracht zieht (62–83 %). Unter optimierten Bedingungen wurden die Reaktionen in Anwesenheit von Luft bei 80 °C in einem Methanol-Acetonitril-Gemisch mit einem Überschuss der Anhydrobase durchgeführt (2.5 Äquivalente in Bezug auf das Benzylstyrol). Das legt nahe, dass die Anhydrobase nicht nur zur Deprotonierung des Benzylstyrols dient, womit gleichzeitig das Elektrophil und das Nukleophil bereitgestellt werden, sondern auch den folgenden Oxidationsschritt vermittelt. Die spektroskopischen Daten unserer synthetischen Verbindungen entsprachen in sämtlichen Belangen denen der beschriebenen Naturstoffe.^[3]



Schema 4. Biomimetische Synthese von Santalin A,B und Santarubin A,B.

Zusammenfassend ist es uns gelungen, einen einheitlichen Zugang zu den Hauptpigmenten des Roten Sandelholzes zu entwickeln, der nicht weniger als fünf Naturstoffe lieferte. Er ist ein weiteres Beispiel dafür, dass komplexe Moleküle, die nicht leicht mit anderen Methoden zugänglich sind, anhand von Überlegungen zu ihrer Biosynthese, aber ohne Verwendung enzymatischer Katalyse, aufgebaut werden können. Die finale Sequenz scheint allgemein anwendbar zu sein, und die Bedingungen sind mild, sodass man sich die Frage stellen muss, ob die von uns entwickelte Cycloadditions-Oxidations-

Kaskade nicht auch spontan in der Natur abläuft. Unsere Studien zur Synthese von Santalin Y sind noch im Gange und werden zum gegebenen Zeitpunkt vorgestellt.

Eingegangen am 19. März 2013
Online veröffentlicht am 10. Juni 2013

Stichwörter: Biomimetische Synthese · Rote Farbstoffe · Sandelholz

- [1] a) M. M. Sousa, M. J. Melo, A. J. Parola, P. J. T. Morris, H. S. Rzepa, J. S. S. de Melo, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8507–8513; b) S. Garfield, *Mauve*, W. W. Norton & Co., New York, **2002**; c) O. Meth-Cohn, M. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 5–7.
- [2] Zitiert in *Poggendorf's Ann. Phys. Chem.* **1833**, *29*, 102–107.
- [3] a) A. Arnone, L. Camarda, L. Merlin, G. Nasini, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 186–194; b) A. Arnone, L. Camarda, L. Merlin, G. Nasini, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 2118–2122; c) A. Arnone, L. Camarda, L. Merlini, G. Nasini, D. A. H. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 2116–2118.
- [4] J. Kinjo, H. Uemura, T. Nohara, M. Yamashita, K. Yoshihira, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5599–5602.
- [5] Y. A. Jackson, *Heterocycles* **1995**, *41*, 1979–1986.
- [6] Ein kürzlich erschienener Aufsatz über Polyphenol-Naturstoffe: S. Quideau, D. Deffieux, C. Douat-Casassus, L. Pouységu, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 610–646; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 586–621.
- [7] Ausgewählte Artikel zur Synthese von Polyphenol-Naturstoffen: a) K. Ohmori, T. Shono, Y. Hatakoshi, T. Yano, K. Suzuki, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4964–4969; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4862–4867; b) S. A. Snyder, A. L. Zografos, Y. Lin, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8334–8339; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8186–8191; c) K. C. Nicolaou, Q. Kang, T. R. Wu, C. S. Lim, D. Y.-K. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7540–7548.
- [8] a) S. Wunderlich, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7829–7832; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7685–7688; b) L. Klier, T. Bresser, T. Nigst, K. Karaghiosoff, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13584–13587.
- [9] T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685–4696.
- [10] R. Giles, A. Hughes, M. Sargent, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1581–1587.
- [11] a) A. Chatterjee, T. Choi, D. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370; b) A. Chatterjee, F. Toste, T. Choi, R. H. Grubbs, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 634–637.
- [12] a) M. Rueping, B. Nachtsheim, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1–24; b) W. Rao, P. Chan, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2426–2433.
- [13] F. Fache, N. Suzan, O. Piva, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5261–5266.
- [14] R. Tello-Aburto, A. Harned, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3998–4000.
- [15] J. Chen, X. Chen, M. Willot, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8196–8200; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8028–8032.
- [16] M. Femenía-Ríos, C. García-Pajón, R. Hernández-Galán, A. Macías-Sánchez, I. Collado, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5836–5839.