

Doppelt genäht hält besser – die Kunst der Synthese chiraler dimerer Naturstoffe**

Tim Wezeman, Kye-Simeon Masters* und Stefan Bräse*

Diels-Alder-Reaktionen · Dimerisierungen ·
Naturstoffe · Oxidative Kupplungen · Secalonsäure

Professor Armin de Meijere
zum 75. Geburtstag gewidmet

Das letzte Jahrhundert hat uns ein breites Spektrum an faszinierenden, hoch komplexen Naturstoffen geliefert. Eine besonders anspruchsvolle und interessante Klasse sind die dimeren Naturstoffe, die aus zwei komplexen Monomeren synthetisiert werden; viele solche Moleküle zeichnen sich durch neuartige biologische Eigenschaften aus.^[1] Über verschiedene Synthesen von solchen chiralen dimeren Naturstoffen, die aus achiralen Untereinheiten bestehen, ist im letzten Jahrzehnt berichtet worden (1–4; Abbildung 1).^[1b–d] Die Biosynthese mehrerer Mitglieder diese Gruppe – meistens über oxidative Dimerisierungsprozesse – wurden im Detail aufgeklärt.^[2]

Es hat sich erwiesen, dass sich biomimetische oxidative Kupplungsprozesse nicht immer für chemische Synthesen mit monomeren Bausteinen eignen, da sehr häufig Probleme mit der Regioselektivität und unerwünschten Nebenreaktionen (C–O-Bildung usw.) auftreten. Es wurde allerdings gezeigt, dass solche oxidativen Kupplungswege sehr effizient für die Synthese ausgewählter dimerer Naturstoffe sind, z. B. für die enantioselektive Synthese der biologisch aktiven Schimmelpilz-Metabolite Bisisonigeron und Nigeron (7 und 8; Schema 1) durch Kozłowski, Bringmann und Mitarbeiter.^[3] Bei dieser Synthese wird das Flavasponon-Monomer 5 mit dem chiralen 1,5-Diaza-*cis*-decalin-Kupfer-Katalysator 6 erhitzt. Der letzte Schritt – die basenkatalysierte Isomerisierung von Bisisonigeron (7) zum stabileren Nigeron (8) – erfolgte in

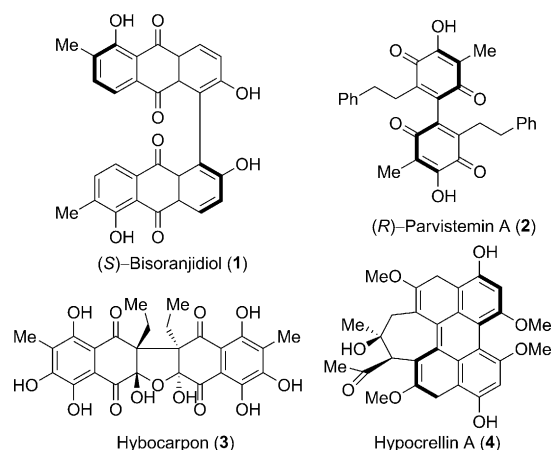
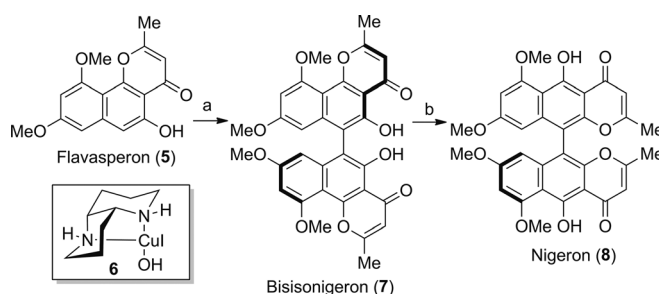


Abbildung 1. Beispiele für chirale dimere Naturstoffe aus achiralen Monomeren.



Schema 1. Synthese von Bisisonigeron und Nigeron nach Kozłowski, Bringmann et al. a) Kupferkomplex (S,S)-6 (1.1 Äquiv.), CH₂Cl₂, Luft, 50 °C, 6 Tage, 60 %, 80 % ee; b) NaOH (aq.), Methanol, 70 °C, 16 h.

Methanol mit Natriumhydroxid bei 70 °C; Circular dichroismus(CD)-Spektralanalyse von 8 bestätigte die absolute Konfiguration als (M)-(–).

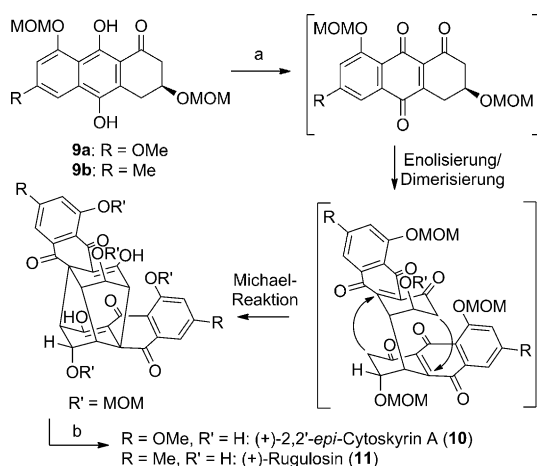
Ein anderes Beispiel für die Synthese eines dimeren Naturstoffs über oxidative Kupplung von monomeren Einheiten ist die Cytoskyrin-Kaskade (Schema 2) unter Verwendung von Mangan(IV)-oxid und Triethylamin durch Nicolaou et al.^[4] Der Pilzmetabolit Cytoskyrin ist ein Mitglied einer großen Klasse von dimeren Naturstoffen, die sich formal von Anthrachinonen ableiten. Die Cytoskyrin-Kaskade, wahrscheinlich bestehend aus einer Enolisierung, Dimerisie-

[*] T. Wezeman, Prof. Dr. S. Bräse
Institut für Organische Chemie (IOC)
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Fritz-Haber-Weg 6, 76131 Karlsruhe (Deutschland)
E-Mail: braese@kit.edu

Dr. K.-S. Masters
Chemistry, Physics and Mechanical Engineering
Faculty of Science and Engineering
Queensland University of Technology (QUT)
GPO Box 2434, Brisbane, Queensland, 4001 (Australien)
E-Mail: kye.masters@qut.edu.au

Prof. Dr. S. Bräse
Institut für Toxikologie und Genetik (ITG)
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Eggenstein-Leopoldshafen (Deutschland)

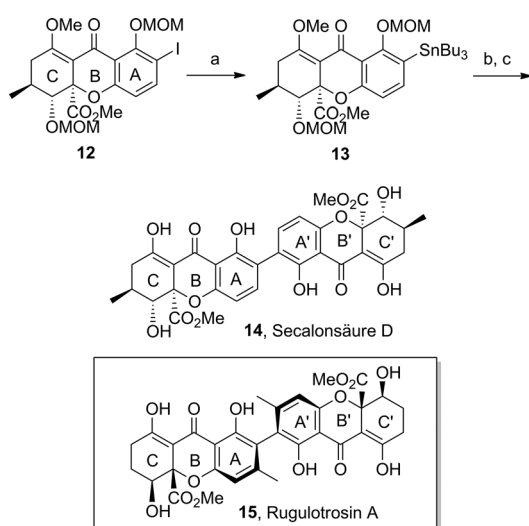
[**] Wir danken der DFG (BR 1750) und der Helmholtz-Gemeinschaft für Förderung. K.-S.M. dankt für ein Vice Chancellor's Research Fellowship durch das QUT, und T.W. dankt für das Marie-Curie-ITN-ECHONET-Stipendium (Fördernr. 316379).



Schema 2. Synthese der Cytoskyrin-Struktur durch Nicolaou et al., angewendet auf die Synthese von (+)-2,2'-epi-Cytoskyrin A und (+)-Rugulosin. a) MnO_2 (1.5 Gew.-Äquiv.), CH_2Cl_2 , 25 °C, 10 min; dann MnO_2 (1.5 Gew.-Äquiv.), Et_3N (5.0 Äquiv.), 25–48 °C, 12 h, 60–50%; b) HCl (konz.), MeOH , THF , 60 °C, 12 h, 93–98%. MOM = Methoxymethylether.

ring und Oxidation mit zwei nachfolgenden, intramolekularen Michael-Reaktionen, wurde auf das Monomer **9a** und **9b** angewendet, um (+)-2,2'-epi-Cytoskyrin A (**10**) und (+)-Rugulosin (**11**) in 60 bzw. 50% Ausbeute zu synthetisieren. In beiden Fällen fand auch eine Nebenreaktion zu einer aromatisierten Version von **9** statt. (+)-Rugulosin ist bekannt für seine anti-HIV- und cytotoxischen Eigenschaften, und auch wenn (+)-2,2'-epi-Cytoskyrin A kein Naturstoff ist, merken Nicolaou et al. doch an, dass es kaum überraschen würde, wenn diese Verbindung eines Tages doch in der Natur gefunden würde.

Die kürzlich veröffentlichte Synthese der Secalonsäuren D und A (**14** (Schema 3) und *ent*-**14** (nicht gezeigt)) durch



Schema 3. Synthese der Secalonsäuren A (*ent*-**14**) und D (**14**) durch Porco und Qin. a) $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ (10 Mol-%), PtBu_3 (40 Mol-%), $n\text{Bu}_4\text{NI}$ (50 Mol-%), $(\text{SnBu}_3)_2$ (2.0 Äquiv.), 1,4-Dioxan, 50 °C, 4 h, 51%; b) CuCl (5.0 Äquiv.), DMA, Luft, RT, 12 h, 60%; c) 3 M HCl /Aceton, 60 °C, 20 h, 81% (für *ent*-**14**: 3 M HCl /MeCN, 60 °C, 30 min, 85%). dba = Dibenzylidenacetone, DMA = Dimethylacetamid.

Porco und Qin^[5] ist ein Meilenstein in der Synthese dimerer Naturstoffe, weil die monomeren Einheiten chiral sind. Diese Synthese ist die erste Totalsynthese eines natürlichen Ergochrom-Xanthon-Dimers, einer Verbindungsklasse, die schon studiert werden, seit sie von Kraft^[6] vor mehr als einem Jahrhundert in Extrakten von *Claviceps purpurea* entdeckt wurden und seit vor mehr als vierzig Jahren die erste Synthese eines Hemisecalonsäure-Derivats gelang.^[8a] Die Secalonsäuren und anderen Ergochrome sind das Thema Hunderter von publizierten Studien, wobei die Schwerpunkte auf die faszinierenden Struktureigenschaften und ihre biologischen Aktivitäten gelegt wurden, einschließlich der Wechselwirkung mit einer Vielzahl verschiedenster Krankheitszustände und ihrer ausgeprägten mutagenen und teratogenen Eigenschaften.^[7]

Die Synthese von Porco und Qin basiert auf der erfolgreichen Synthese der monomeren Einheit, der Blennolide, über die zuvor bereits von der Gruppe um Porco^[8e] und anderen^[8] berichtet wurde, und umfasst den Aufbau eines Hemisecalonsäurederivats sowie eine anschließende Umwandlung in das Iodid **12** und das Stannan **13**. Die Synthese verläuft über eine Kupfer-katalysierte C-C-Bindungsbildung zwischen zwei Äquivalenten Stannan **13** unter oxidativen Bedingungen im Schlüsselschritt. Diese Methode löst ein signifikantes Syntheseproblem, da sich früher herausgestellt hatte, dass das monomere Xanthon wegen seiner einzigartigen elektronischen Natur nicht für direkte Oxidationsreaktionen geeignet ist.^[9] Da die Vorstufe **12** an der *ortho*-Position mit Trialkylstannan vorab aktiviert werden kann, ist die Dimerisierung damit zuverlässig regioselektiv. Die Übereinstimmung mit dem Naturstoff wurde durch Vergleich mit authentischen Proben nachgewiesen.

Diese elegante Synthese von Secalonsäure öffnet einen Zugang zu einer Reihe von anderen Naturstoffen mit ähnlicher Konfiguration. Es sollte jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Natur auch eine Reihe von verwandten dimeren Naturstoffen ohne C_2 -Symmetrie produziert: die Secalonsäuren C, F und G sowie einige der anderen Ergochrome und Ergoflavine sind über diese Route nicht verfügbar, weil sie aus zwei unterschiedlichen Monomeren bestehen. Der nächste Meilenstein in der Synthese chiraler dimerer Naturstoffe könnte die Herstellung von Verbindungen sein, die aus chiralen Monomeren bestehen und zugleich axiale Chiralität aufweisen, z. B. Rugulotrosin A (**15**).^[10]

Auch wenn die Synthese von chiralen dimeren Naturstoffen immer noch eine anspruchsvolle Kunst ist, liefern die aktuellen Fortschritte doch neue Einblicke und Anregungen für weitere Arbeiten in diesem Bereich.

Eingegangen am 13. Februar 2014
Online veröffentlicht am 3. April 2014

- [1] a) Übersicht: M. C. Kozlowski, B. J. Morgan, E. C. Linton, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3193–3207; Beispiele: b) (*S*)-Bis-oranjidol: E. E. Podlesny, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1408–1411; E. E. Podlesny, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 466–476; c) Parvistemin A: M. J. Smith, C. C. Nawrat, C. J. Moody, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3396–3398; d) Hypocrellin A: E. M. O'Brien, B. J. Morgan, M. C. Kozlowski, *Angew. Chem.*

- 2008**, 120, 6983–6986; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6877–6880; e) Hybocarpon: K. C. Nicolaou, D. Gray, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 783–785; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 761–763.
- [2] a) W. Hüttel, M. Müller, *ChemBioChem* **2007**, 8, 521–529; b) D. Drochner, W. Hüttel, S. E. Bode, M. Müller, U. Karl, M. Nieger, W. Steglich, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1749–1758; c) B. Franck, R. Chahin, H. G. Eckert, R. Langenberg, V. Radtke, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 846–846; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 819–820; d) D. Drochner, W. Hüttel, M. Nieger, M. Müller, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 961–963; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 931–933.
- [3] a) M. C. Kozlowski, E. C. Dugan, E. S. DiVirgilio, K. Maksimenka, G. Bringmann, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 583–589; b) E. S. DiVirgilio, E. C. Dugan, C. A. Mulrooney, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2007**, 9, 385–388.
- [4] a) K. C. Nicolaou, C. D. Papageorgiou, J. L. Piper, R. K. Chadha, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5996–6001; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5846–5851; b) siehe auch: E. Gravel, E. Poupon, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 27–42; c) K. C. Nicolaou, Y. H. Lim, C. D. Papageorgiou, J. L. Piper, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 8131–8135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7917–7921; ; d) K. C. Nicolaou, Y. H. Lim, J. L. Piper, C. D. Papageorgiou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4001–4013.
- [5] T. Qin, J. A. Porco, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3107–3110; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 3171–3174.
- [6] F. Kraft, *Arch. Pharm.* **1906**, 244, 336–359.
- [7] K.-S. Masters, S. Bräse, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3717–3776.
- [8] a) B. Franck, J. Stöckigt, U. Zeidler, G. Franckowiak, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 1198–1220; b) K. C. Nicolaou, A. Li, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6681–6684; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6579–6582; c) E. M. C. Gérard, S. Bräse, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 8086–8089; d) W. Zhang, K. Krohn, Z. Ullah, U. Flörke, G. Pescitelli, L. Di Bari, S. Antus, T. Kurtan, J. Rheinheimer, S. Dräger, B. Schulz, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 4913–4923; e) T. Qin, R. P. Johnson, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1714–1717; f) L. F. Tietze, L. Ma, J. R. Reiner, S. Jackenkroll, S. Heidemann, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 8610–8614.
- [9] H. Sahin, M. Nieger, S. Bräse, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5576–5586.
- [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.