



## Xylochemie – Naturstoffsynthese aus Holz

Daniel Stubba, Günther Lahm, Mario Geffe, Jason W. Runyon, Anthony J. Arduengo III\* und Till Opatz\*

Professor Horst Kunz zum 75. Geburtstag gewidmet

**Abstract:** Die erste Totalsynthese des dimeren Berberin-Alkaloids Ilicifolin (Ilicifolin B) wird beschrieben. Sein Kohlenstoffgerüst wird dabei aus Ferulasäure, Veratrol und Methanol aufgebaut – Bausteine, die aus Holz als nachwachsendem Rohstoff gewonnen werden können. Die gleiche Strategie wurde für eine formale Totalsynthese von Morphinan-Alkaloiden genutzt. Die Verwendung von Ausgangsmaterialien auf Holzbasis (Xylochemikalien) anstelle von Petrochemikalien stellt eine nachhaltige Alternative zu klassischen Synthesestrategien dar.

Unsere derzeitige chemische Infrastruktur fußt im Wesentlichen auf Erdöl und Erdgas, die über Jahrtausende unter Bedingungen entstanden, welche kaum in technischem Maßstab nachvollziehbar sind. Diese Rohstoffe werden aus unterirdischen Lagerstätten gefördert, und ihr Verbrauch verursacht ein Ungleichgewicht im Kohlenstoffkreislauf unseres Ökosystems. Es ist daher geboten, eine alternative, nachhaltige chemische Infrastruktur zu entwickeln, die nicht auf finiten Ressourcen beruht, ökologische Ungleichgewichte vermeidet und dennoch kostengünstig ist. Wachsende Bedeutung kommt hierbei der Verwendung von Biomasse als Energieträger und als Rohstoff für die chemische Produktion zu.<sup>[1]</sup> Viele dieser Nachhaltigkeitskonzepte beruhen auf den 1992 festgeschriebenen Prinzipien der Rio-Erklärung über Umwelt und Entwicklung.<sup>[2]</sup> Die Umsetzung dieses Nachhaltigkeitsansatzes erfordert die Lösung verschiedener chemischer Fragestellungen. Erstens müssen nachwachsende Rohstoffe als Quelle für chemische Bausteine und Reagentien erschlossen werden. Zweitens gilt es, die natürlich vorkommende Funktionalität (funktionelle Gruppen, Chiralität,<sup>[3]</sup> Heteroatome usw.) weitestgehend zu erhalten und zu nutzen, statt sie zu beseitigen und neu aufzubauen. Drittens müssen Katalysatoren und Reagentien entworfen werden, die das strukturelle Potenzial der Biomasse voll ausschöpfen. Viertens und letztens sollten chemische Umwand-

lungen, Solventien und Synthesen so gewählt und gestaltet werden, dass sie eher kontinuierlich als im Batch-Verfahren durchgeführt werden können. Die vier genannten Aufgaben stellen eine große Herausforderung auf dem Weg zu einer nachhaltigen chemischen Infrastruktur dar. Unser Lösungsansatz basiert auf der Verwendung von Holz als nachwachsender Rohstoffquelle.<sup>[4]</sup> Im Folgenden werden die ersten Schritte dieses Konzeptes der Xylochemie anhand einer Naturstoffsynthese demonstriert, bei der sämtliche Kohlenstoffatome des Zielmoleküls aus holzbasierten Ausgangsmaterialien stammen.

Die Zielverbindung der hier vorgestellten Synthese ist Ilicifolin, ein dimeres Berberin-Alkaloid, das 1996 von Fajardo et al. aus dem patagonischen Strauch *Berberis ilicifolia* isoliert wurde.<sup>[5]</sup> Der gleiche Name wurde zuvor von Itokawa et al. für ein Triterpen aus dem in Südbrasilien heimischen strauchigen Baum *Maytenus ilicifolia* vorgeschlagen,<sup>[6]</sup> weshalb das hier vorgestellte Zielmolekül als Ilicifolin B (**1**) bezeichnet wird.<sup>[7]</sup> Sein Monomer, das 8-Oxopseudopalmitin (**2**), ist ebenfalls ein Naturstoff, der erstmals von Costa et al. aus *Guatteria hispida* isoliert wurde.<sup>[8]</sup> Das Isochinolon **2** weist eine höhere cytotoxische Wirkung gegen MDA-MB-231-Zellen auf als seine direkte Biosynthesevorstufe Pseudopalmitin (**3**), das aus *Stephania suberosa* isoliert werden kann.<sup>[9]</sup> Schema 1 zeigt die erste Totalsynthese von Ilicifolin B.

Ferulasäure (**4**) kann aus vielen Arten von Biomasse wie Reiskleie,<sup>[10]</sup> Weizenblättern,<sup>[11]</sup> Reben<sup>[12]</sup> oder dem Holz verschiedener Bäume gewonnen werden.<sup>[13]</sup> Durch O-Methylierung der phenolischen Hydroxygruppe mit Dimethylsulfat (zugänglich aus Holzgeist/Methanol und Oleum)<sup>[14]</sup> erhält man 3,4-Dimethoxyzimtsäure (**5**), die zur Säure **6** hydriert und anschließend nach Curtius-Umlagerung des in situ erzeugten Azides in *N*-Formylhomoveratrylamin (**7**) umgewandelt wird. Die Reduktion des intermediären Isocyanates erfolgt dabei durch Natriumborhydrid in einer Eintopfreaktion.<sup>[15]</sup>

Das  $\alpha$ -Aminonitril **9** kann durch Bischler-Napieralski-Cyclisierung von **7** zu 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (**8**) und anschließende Addition von HCN<sup>[16]</sup> erhalten werden.<sup>[17]</sup> Veratrol (**10**), ein Pyrolyseprodukt von Holz,<sup>[18]</sup> wird mit Formaldehyd (ebenfalls erhältlich aus Holz)<sup>[19]</sup> und HBr zum Dibromid **11** zweifach brommethyliert. Aus den Verbindungen **9** und **11** erhält man direkt das Berberin-Alkaloid Pseudopalmitin (**3**) über eine Kaskade aus Spirocyclisierung,  $\alpha$ -Deprotonierung, Stevens-Umlagerung, Dehydrocyanierung und Oxidation.<sup>[20]</sup> Luftoxidation in alkalischem Medium liefert das Lactam **2**, welches mit PIFA/BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub><sup>[21]</sup> zu Ilicifolin B dimerisiert wird.

[\*] D. Stubba, G. Lahm, M. Geffe, Prof. Dr. T. Opatz  
Institut für Organische Chemie  
Johannes Gutenberg Universität Mainz  
Duesbergweg 10–14, 55128 Mainz (Deutschland)  
E-Mail: opatz@uni-mainz.de

Dr. J. W. Runyon, Prof. Dr. A. J. Arduengo III  
Department of Chemistry  
The University of Alabama (USA)  
E-Mail: aj@ajardueno.net

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201508500> zu finden.



- [2] M. Eissen, J. O. Metzger, E. Schmidt, U. Schneidewind, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 414–436; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 402–425.
- [3] Zur Verwendung chiraler erneuerbarer Ressourcen: a) P. H. van der Schaft in *Flavours and Fragrances*, Springer, Heidelberg, **200**, S. 285–301; b) R. I. Hollingsworth, *Chem. Eng.* **2001**, *108*, 66–69; c) H.-U. Blaser, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935–952; d) S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products: The „Chiron“ Approach*, Vol. 3, Oxford, Pergamon, **1983**.
- [4] Bemerkenswerterweise ist die globale Jahresproduktion von Holz und Öl vergleichbar. Die jährliche Holzproduktion beträgt ca.  $5 \times 10^9 \text{ m}^3$  pro Jahr laut der Food and Agriculture Organization of the United Nations: <http://www.fao.org/forestry/35445-0e287e9c252335f2936d3-cdc5b6bbd5ff.pdf>. Die Ölproduktion beträgt ca.  $3.3 \times 10^9 \text{ m}^3$  pro Jahr laut der U.S. Energy Information Administration/Monthly Energy Review June 2015: [http://www.eia.gov/totalenergy/data/monthly/pdf/sec11\\_5.pdf](http://www.eia.gov/totalenergy/data/monthly/pdf/sec11_5.pdf).
- [5] V. Fajardo, C. Carcamo, B. Moreno, *Heterocycles* **1996**, *43*, 949–952.
- [6] H. Itokawa, O. Shirota, H. Ikuta, H. Morita, K. Takeya, Y. Iitaka, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3713–3716.
- [7] Das „B“ bezieht sich sowohl auf die zweite Erwähnung des Namens Illicifolin als auch auf die Herkunft des Naturstoffs (*Berberis*).
- [8] E. V. Costa, M. L. B. Pinheiro, A. Barison, F. R. Campos, M. J. Salvador, B. H. L. N. S. Maia, E. C. Cabral, M. N. Eberlin, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1180–1183.
- [9] A. Patra, C. T. Montgomery, A. J. Freyer, H. Guinaudeau, M. Shamma, B. Tantisewie, K. Pharadai, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 547–549.
- [10] a) W. Wang, J. Guo, J. Zhang, J. Peng, T. Liu, Z. Xin, *Food Chem.* **2015**, *171*, 40–49; b) H.-I. Jun, J.-W. Shin, G.-S. Song, Y.-S. Kim, *J. Food Sci.* **2015**, *80*, C262–C268.
- [11] H. K. Lichtenthaler, J. Schweiger, *J. Plant Physiol.* **1998**, *152*, 272–282.
- [12] B. Max, A. M. Torrado, A. B. Moldes, A. Converti, J. M. Domínguez, *Biochem. Eng. J.* **2009**, *43*, 129–134.
- [13] a) Z. Abe, K. Minami, *Tokyo Daigaku Nogakubu Enshurin Hokoku* **1975**, *67*, 16–19; b) A. S. Gromova, V. I. Lutsikii, N. A. Tyukavkina, *Khim. Drev.* **1978**, 99–102; c) K. Y. Jae, B. K. Lim, S. W. Han, G. W. Cheong, Korean Patent KR 668260 B1, Jan 16, **2007**; d) J. W. Rowe, A. H. Conner, General Technical Report FPL—United States, Forest Product Laboratory, Madison, Wisconsin **1979**, 18.
- [14] J. Guyot, L. J. Simon, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1919**, *169*, 795–797.
- [15] a) K. Aksu, M. Nar, M. Tanc, D. Vullo, İ. Gülçin, S. Göksu, F. Tümer, C. T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 2925–2931; b) D. F. Taber, H. Yu, C. D. Incarvito, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13285–13290.
- [16] Cyanid ist auch zugänglich durch die Pyrolyse von Holz in Gegenwart von  $\text{NO}_x$ . Da es in der hier vorgestellten Synthese im nächsten Schritt wieder eliminiert wird, könnte es theoretisch wiederverwendet werden.
- [17] a) D. Imbri, J. Tauber, T. Opatz, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15080–15083; b) J. Kobor, K. Koczka, *Szegedi Tanarkepzo Foiskola Tud. Kozl.* **1969**, 179–183.
- [18] a) M. Polk, M. Phingbodhipakkiya, *Nucl. Chem. Waste Manage.* **1980**, *1*, 111–118; b) M. a. D. Guillén, M. a. J. Manzanos, *Food Chem.* **2002**, *79*, 283–292.
- [19] a) T. R. Nunn, J. B. Howard, J. P. Longwell, W. A. Peters, *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.* **1985**, *24*, 844–852; b) M. Z. M. Salem, M. Böhm, *BioResources* **2013**, *8*, 4775–4790.
- [20] G. Lahm, J.-G. Deichmann, A. L. Rauen, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2010–2016.
- [21] H. Tohma, M. Iwata, T. Maegawa, Y. Kita, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9241–9244.
- [22] M. Geffe, T. Opatz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5282–5285.
- [23] T. Suga, S. Ohta, K. Munesada, N. Ide, M. Kurokawa, M. Shimizu, E. Ohta, *Phytochemistry* **1993**, *33*, 1395–1401.
- [24] S. A. O. Santos, C. Vilela, C. S. R. Freire, C. P. Neto, A. J. D. Silvestre, *J. Chromatogr. B* **2013**, *938*, 65–74.
- [25] B. M. Trost, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14542–14543.
- [26] H. Koizumi, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2192–2198.
- [27] U. Rinner, T. Hudlicky, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *309*, 33–66.

Eingegangen am 11. September 2015

Online veröffentlicht am 16. Oktober 2015