



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.^[1] Viele dieser Nachhaltigkeitskonzepte beruhen auf den 1992 festgeschriebenen Prinzipien der Rio-Erklärung über Umwelt und Entwicklung.^[2] Die Umsetzung dieses Nachhaltigkeitsansatzes erfordert die Lösung verschiedener chemischer Fragestellungen. Erstens müssen nachwachsende Rohstoffe als Quelle für chemische Bausteine und Reagenzien erschlossen werden. Zweitens gilt es, die natürlich vorkommenden Funktionalität (funktionelle Gruppen, Chiralität,^[3] Heteroatome usw.) weitestgehend zu erhalten und zu nutzen, statt sie zu beseitigen und neu aufzubauen. Drittens müssen Katalysatoren und Reagentien entworfen werden, die das strukturrelle Potenzial der Biomasse voll ausschöpfen. Viertens und letztern sollten chemische Umwand-

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201508500
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201508500

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.^[4] 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.^[5] Der gleiche Name wurde zuvor von Itokawa et al. für ein Triterpen aus dem in Südbrasiliens heimischen strauchigen Baum *Maytenus ilicifolia* vorgeschlagen,^[6] weshalb das hier vorgestellte Zielmolekül als Ilicifolin B (**1**) bezeichnet wird.^[7] Sein Monomer, das 8-Oxopseudopalmatin (**2**), ist ebenfalls ein Naturstoff, der erstmals von Costa et al. aus *Guatteria hispida* isoliert wurde.^[8] Das Isochinolin **2** weist eine höhere cytotoxische Wirkung gegen MDA-MB-231-Zellen auf als seine direkte Biosynthesevorstufe Pseudopalmatin (**3**), das aus *Stephania suberosa* isoliert werden kann.^[9] Schema 1 zeigt die erste Totalsynthese von Ilicifolin B.

Ferulasäure (**4**) kann aus vielen Arten von Biomasse wie Reiskleie,^[10] Weizenblättern,^[11] Reben^[12] oder dem Holz verschiedener Bäume gewonnen werden.^[13] Durch O-Methylierung der phenolischen Hydroxygruppe mit Dimethylsulfat (zugänglich aus Holzgeist/Methanol und Oleum)^[14] erhält man 3,4-Dimethoxyimtsäure (**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.^[15]

Das α -Aminonitril **9** kann durch Bischler-Napieralski-Cyclisierung von **7** zu 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (**8**) und anschließende Addition von HCN^[16] erhalten werden.^[17] Veratrol (**10**), ein Pyrolyseprodukt von Holz,^[18] wird mit Formaldehyd (ebenfalls erhältlich aus Holz)^[19] und HBr zum Dibromid **11** zweifach brommethyliert. Aus den Verbindungen **9** und **11** erhält man direkt das Berberin-Alkaloid Pseudopalmatin (**3**) über eine Kaskade aus Spirocyclisierung, α -Deprotonierung, Stevens-Umlagerung, Dehydrocyanierung und Oxidation.^[20] Luftoxidation in alkalischem Medium liefert das Lactam **2**, welches mit PIFA/BF₃·OEt₂^[21] 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

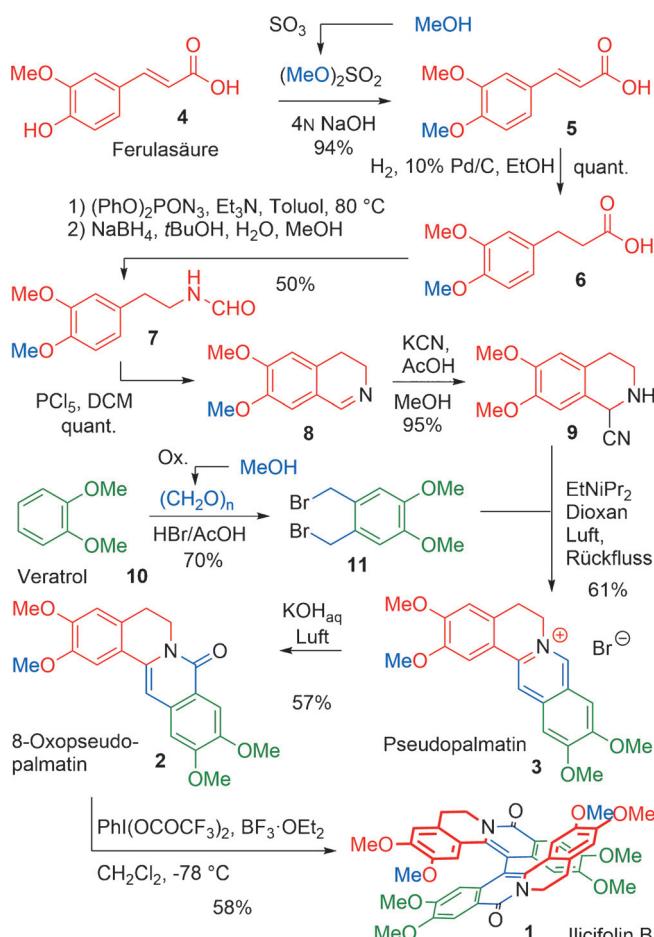
Dr. J. W. Runyon, Prof. Dr. A. J. Arduengo III

Department of Chemistry

The University of Alabama (USA)

E-Mail: aj@ajarduengo.net

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



Schema 1. Synthese von Ilicifolin B aus holzbasierten Kohlenstoffquellen. Der Farbcode gibt den Ursprung der entsprechenden Atome an.

An der Umwandlung **3**→**2** ist möglicherweise ein N-heterocyclisches Carben beteiligt. Deprotonierung des zum Stickstoff α -ständigen sp^2 -Zentrums würde ein solches Intermediat erzeugen. Erste kinetische Studien zeigten zudem, dass diese Position tatsächlich die acideste ist.

Eine von uns kürzlich beschriebene enantioselektive Synthese von Morphinan-Alkaloiden^[22] kann nach xylochemischen Prinzipien aktualisiert werden, was einen kurzen, effizienten und auf Holz basierenden Zugang zu dieser Verbindungsklasse öffnet. Ausgehend von Methylferulat (erhältlich aus der Rinde von Nadelbäumen^[23] oder durch Methanolyse von Holz) kann in einer zweistufigen Eintopfreaktion Methyl-3-(3-methoxyphenyl)propanoat hergestellt werden. Verseifung, Curtius-Umlagerung und Reduktion ergeben ein Formamid, das zu 6-Methoxy-3,4-dihydroisochinolin cyclisiert werden kann (siehe Seite S51 in den Hintergrundinformationen).

Von hier an verläuft die Synthese wie bereits zuvor gezeigt, wobei Methylgallat, ein weiterer bekannter Holzinhaltsstoff,^[24] als Vorstufe für den A-Ring des Morphinangs- rüstes dient. Der für die xylochemische Variante der Synthese benötigte Chlorameisensäuremethylester kann aus Kohlenmonoxid (aus Holzgas), Chlor und Methanol hergestellt werden, während Iodmethan aus Methanol und HI zugänglich ist.

Die bislang effizientesten asymmetrischen Zugänge zu Morphinanen sind die Codein-Synthese nach Trost^[25] (14 lineare Stufen, 3.7% Ausbeute, 94% ee durch asymmetrische Katalyse) und die Morphin-Synthese nach Fukuyama^[26] (18 Stufen in der längsten linearen Sequenz, 4.8% Ausbeute, 99% ee durch enzymatische Racematspaltung).^[27] Dagegen liefert unser xylochemischer Ansatz Dihydrocodein in 11.2% Ausbeute und 95% ee über 15 lineare Stufen, ausgehend von Methylferulat. Dies zeigt, dass die Vermeidung petrochemischer Ausgangsverbindungen nicht zwangsläufig mit einer Verringerung der Effizienz verbunden ist.

Die Schaffung einer holzbasierten Chemiewirtschaft ist eine Herausforderung für das 21. Jahrhundert. Neue Verfahren für die Erzeugung und Umwandlung holzbasierter Intermediate müssen entwickelt werden. Dies eröffnet Chancen in den Bereichen Katalyse, Transformation funktioneller Gruppen, Synthese und Herkunft von Atomen. Wir haben einen ersten Schritt in Richtung des zuletzt genannten Gebietes unternommen, indem sämtliche Kohlenstoffatome (und auch die meisten Heteroatome) der Produkte aus einer nachhaltigen Quelle stammen: Holz. Sauerstoff-Funktionalitäten und Substitutionsmuster der Ausgangsstoffe wurden weitgehend erhalten. Die vorgestellte Anwendung des xylochemischen Ansatzes nutzt noch Transformationen, Reagenzien und Prozeduren, die für petrochemische Ausgangsstoffe entwickelt wurden. Es gilt nun, retrosynthetische Analysen und Synthesemethoden anzupassen und für eine nachhaltige xylochemische Strategie zu optimieren, um letztlich alle Petrochemikalien zu ersetzen, die der Umsetzung und Reinigung der holzbasierten Ausgangsstoffe dienen.

Danksagung

Wir danken Dr. D. Schollmeyer für die kristallographische Analyse von **1**. D.S. dankt der Carl Zeiss-Stiftung für finanzielle Unterstützung. A.J.A. und J.W.R. wurden durch den Research Award RG14648 „Technology for a Sustainable Chemical Economy“ – STANCE der University of Alabama gefördert. T.O. und A.J.A. danken dem STANCE-Konsortium für hilfreiche Diskussionen.

Stichwörter: Alkaloide · Nachhaltige Chemie · Stickstoffheterocyclen · Totalsynthesen · Xylochemie

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14187–14189
Angew. Chem. **2015**, *127*, 14394–14396

- [1] a) M.-M. Titirici, M. Antonietti, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 103–116; b) A. Behr, L. Johnen, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 1072–1095; c) J. O. Metzger, A. Hütermann, *Naturwissenschaften* **2009**, *96*, 279–288; d) J. H. Clark, V. Budarin, F. E. I. Deswarde, J. J. E. Hardy, F. M. Kerton, A. J. Hunt, R. Luque, D. J. Macquarrie, K. Milkowski, A. Rodriguez, O. Samuel, S. J. Tavener, R. J. White, A. J. Wilson, *Green Chem.* **2006**, *8*, 853–860; e) F. W. Lichtenthaler, S. Peters, *C. R. Chim.* **2004**, *7*, 65–90; f) P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686–694; g) U. Biermann, U. Bornscheuer, M. A. R. Meier, J. O. Metzger, H. J. Schäfer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2206–2224; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2292–2310.

- [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-cdc5b6bb5ff.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.
- [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 Ilicifolin 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. Lutskii, 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. Gülcin, 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 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. Opitz, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15080–15083; b) J. Kobor, K. Koczka, *Szegedi Tanarkerpzo 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. Opitz, *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. Opitz, *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