

Eine neue Strategie für die Synthese komplexer Naturstoffe

Chemiker der Universität Basel haben erfolgreich zwei komplexe Naturstoffe aus der Klasse der sogenannten Dithioketopiperazine (DTPs) hergestellt. Ihre kurze Syntheseroute basiert im Schlüsselschritt auf der Methode der «C-H-Aktivierung». Auf diesem Weg konnten die beiden Naturstoffe Epicoccin G und Rostratin A in hohen Ausbeuten erzeugt werden, wie die Forschenden in der Fachzeitschrift «Journal of the American Chemical Society» berichten.

Bestimmte Mikroorganismen wie Pilze sind reiche Quellen von Sekundärmetaboliten, die ein grosses Potenzial für medizinische Anwendungen besitzen. Von besonderem Interesse sind hierbei die Dithioketopiperazine (DTPs), die eine Vielzahl biologischer Aktivitäten aufweisen und als Wirkstoffe gegen Malaria oder Krebs eingesetzt werden könnten. Trotz intensiver Bemühungen sind bislang jedoch nur relativ wenige Totalsynthesen von Molekülen dieser Art bekannt, sodass es schwierig bleibt, ausreichende Mengen dieser Verbindungen für weitergehende Untersuchungen zu gewinnen.

Professor Dr. Olivier Baudoin und Erstautor Pierre Thesmar vom Departement Chemie der Universität Basel ist es nun gelungen, eine effiziente und skalierbare Syntheseroute für beide komplexen Naturstoffe zu entwickeln.

C-H-Aktivierung als neue Synthesestrategie

Bei der neuen Strategie zum Aufbau des Ringsystems der Zielverbindungen kam unter anderem die Methode der «C-H-Aktivierung» zur Anwendung, welche sich in den letzten Jahren als wertvolles Synthesewerkzeug etabliert hat. Im Schlüsselschritt werden durch eine zweifache Reaktion, bei denen jeweils eine Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung (C-H) aufgebrochen und eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung (C-C) neu geknüpft wird, zwei Ringe simultan gebildet. Dieser Syntheseweg ermöglicht einen effizienten Zugang zu einem gemeinsamen Zwischenprodukt im Multigramm-Massstab, ausgehend von kostengünstigen und kommerziell verfügbaren Ausgangsstoffen.

In sieben weiteren Schritten wurde dieses Intermediat dann zum DTP-Naturstoff Epicoccin G umgesetzt. Im Vergleich zur einzigen anderen bislang veröffentlichten Synthese brauchten die Basler Forschenden nur 14 statt 17 einzelne Schritte bei einer Gesamtausbeute von 19,6% statt 1,5%.

Die nächste Herausforderung: Rostratin A

Nach der erfolgreichen Synthese von Epicoccin G wagte sich das Basler Forscherteam an die erstmalige Synthese von Rostratin A. Dieser verwandte DTP-Naturstoff besitzt einige herausfordernde Strukturelemente, für die die Endphase der Synthese grundsätzlich angepasst werden musste. Nach umfangreichen Vorversuchen und der Optimierung eines jeden einzelnen Syntheseschritts konnte Rostratin A in der aussergewöhnlichen Menge von mehr als 500 Milligramm hergestellt werden. Diese Totalsynthese gelang in 17 Syntheseschritten und in sehr hoher Gesamtausbeute von 12,7%.

Weiterführender Link

- [Forschungsgruppe Prof. Dr. Olivier Baudoin](#)

Die neue Synthesestrategie offenbart das grosse Potential der C-H-Aktivierung als effiziente Methode in der Naturstoff-Totalsynthese. In einem nächsten Schritt möchten die Forschenden weitere Naturstoffe und deren Analoga aus der Klasse der DTPs herstellen, um weitergehende Studien zur Untersuchung ihres medizinischen Potentials durchführen zu können.

Originalarbeit

Pierre Thesmar, Olivier Baudoin

[Efficient and divergent total synthesis of \(-\)-epicoccin G and \(-\)-rostratin A enabled by double C\(sp³\)-H activation](#)

Journal of the American Chemical Society (2019), doi: 10.1021/jacs.9b09359