



Dirk Spiegl (Autor)


# **Synthese enantiomerenreiner Tetrahydroxanthenone unter Verwendung Palladium-katalysierter Domino- Reaktionen**

Dirk Alexander Spiegl

---

**Synthese enantiomerenreiner  
Tetrahydroxanthenone unter Verwendung  
Palladium-katalysierter Domino-Reaktionen**

---

 Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/1433>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,  
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>

# ALLGEMEINER TEIL

## 1 Einleitung

Die Chemie hat seit dem Übergang von der Alchemie zu einer exakten Naturwissenschaft im 18. Jahrhundert als Lehre des Aufbaus, Verhaltens und der Umwandlung von Stoffen die Rolle einer Schlüsseldisziplin eingenommen, die weite Bereiche unserer Zivilisation beeinflusst. Dabei kommt der chemischen Forschung heute neben der Bereitstellung von Produkten des täglichen Bedarfs vor allem durch die Entwicklung von Wirkstoffen wie Arznei- oder Pflanzenschutzmitteln ein bedeutender Anteil am hohen Lebensstandard zu.

Einen entscheidenden Beitrag zur Steigerung der Lebenserwartung von unter 50 Jahren um 1900 auf heutzutage annähernd 80 Jahre<sup>[1]</sup> leistete die Arzneimittelforschung durch die Bekämpfung von Infektionskrankheiten und die Entwicklung neuer Medikamente gegen Tumor- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Bei der Entwicklung neuer Arzneimittel dienen häufig Naturstoffe aus unterschiedlichen Quellen als Leitsubstanzen.<sup>[2]</sup> Da diese aus den produzierenden Organismen jedoch oftmals nur in geringen Mengen isoliert werden können, kommt der Totalsynthese eine besondere Bedeutung zu ihrer Bereitstellung zu. Darüber hinaus besteht ein weiterer Vorteil synthetischer Zugänge in der Möglichkeit zur gezielten Darstellung von Analoga des Naturstoffs, deren biologische Aktivität im Rahmen der Ableitung von Struktur-Wirkungsbeziehungen und der Optimierung der pharmakologischen Eigenschaften untersucht werden kann.

Die Totalsynthese als Disziplin der präparativen organischen Chemie, die 1828 mit der Synthese von Harnstoff durch F. Wöhler begründet wurde,<sup>[3]</sup> hat im vergangenen Jahrhundert eine beeindruckende Entwicklung durchlaufen.<sup>[4]</sup> Während anfangs nur einfache Strukturen aufgebaut werden konnten, begründete R. B. Woodward (Nobelpreis 1965)<sup>[5]</sup> die Totalsynthese komplexer Naturstoffe. Neben dem von E. J. Corey (Nobelpreis 1990)<sup>[6]</sup> eingeführten Konzept der retrosynthetischen Analyse<sup>[7]</sup> zur Ausarbeitung gezielter Synthesestrategien hat vor allem die Entwicklung chemo-, regio- und stereoselektiver Transformationen die Darstellung komplexer Zielmoleküle in einer großen Anzahl von Stufen ermöglicht.<sup>[8]</sup> Dabei besitzen unter anderem übergangsmetallkatalysierte Reaktionen ein hohes Anwendungspotential, wie auch die Vergabe der Nobelpreise im Jahr 2006 an

Y. Chauvin,<sup>[9]</sup> R. H. Grubbs<sup>[10]</sup> und R. R. Schrock<sup>[11]</sup> für ihre Arbeiten zur Olefinmetathese unterstreicht. Einen hohen Stellenwert nimmt zudem die Synthese enantiomerenreiner Produkte ein, die insbesondere in der Arzneimittelforschung zur Minimierung unerwünschter Wirkungen erforderlich ist. Auch hier konnte die Leistungsfähigkeit der Übergangsmetallkatalyse in enantioselektiven Transformationen vielfach unter Beweis gestellt werden. So wurden W. S. Knowles,<sup>[12]</sup> R. Noyori<sup>[13]</sup> und K. B. Sharpless<sup>[14]</sup> im Jahre 2001 für ihre Beiträge zur Reduktions- und Oxidationskatalyse ebenfalls mit dem Nobelpreis geehrt, wobei die von ihnen entwickelten Verfahren bereits mehrfach Anwendung in der industriellen Wirkstoffsynthese gefunden haben.<sup>[15]</sup>

Mit den Erfolgen auf dem Gebiet der Methodenentwicklung ist zunehmend die Frage nach der Effizienz einer Synthese in den Vordergrund gerückt. Aus ökonomischen und ökologischen Gründen sollte eine möglichst hohe Zunahme der molekularen Komplexität pro Umsetzung bei gleichzeitiger Minimierung der benötigten Stufenzahl angestrebt werden.

Einen in dieser Hinsicht richtungsweisenden Ansatz stellt das Konzept der Domino-Reaktionen dar.<sup>[16]</sup> In einer Domino-Reaktion werden mehrere bindungsbildende Transformationen in zeitaufgelöster Abfolge unter identischen Bedingungen durchgeführt, wobei aufgrund des Verzichts auf eine Isolierung von Zwischenprodukten die Menge an benötigten Reagenzien und Lösungsmitteln sowie unerwünschten Abfallprodukten deutlich verringert werden kann. Neben ökonomischen Vorteilen leistet dieses Verfahren somit auch einen entscheidenden Beitrag zum Schutz der Umwelt und zur Schonung der natürlichen Ressourcen.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Entwicklung eines neuen stereoselektiven Zugangs zu funktionalisierten Tetrahydroanthenonen, wobei die Anwendung enantio-selektiver Palladium-katalysierter Domino-Reaktionen eine zentrale Rolle spielt. Das Tetrahydroanthenon-System stellt das Grundgerüst einer Vielzahl komplexer Naturstoffe mit hoher struktureller Diversität dar, die eine interessante, breitgefächerte biologische Aktivität aufweisen.

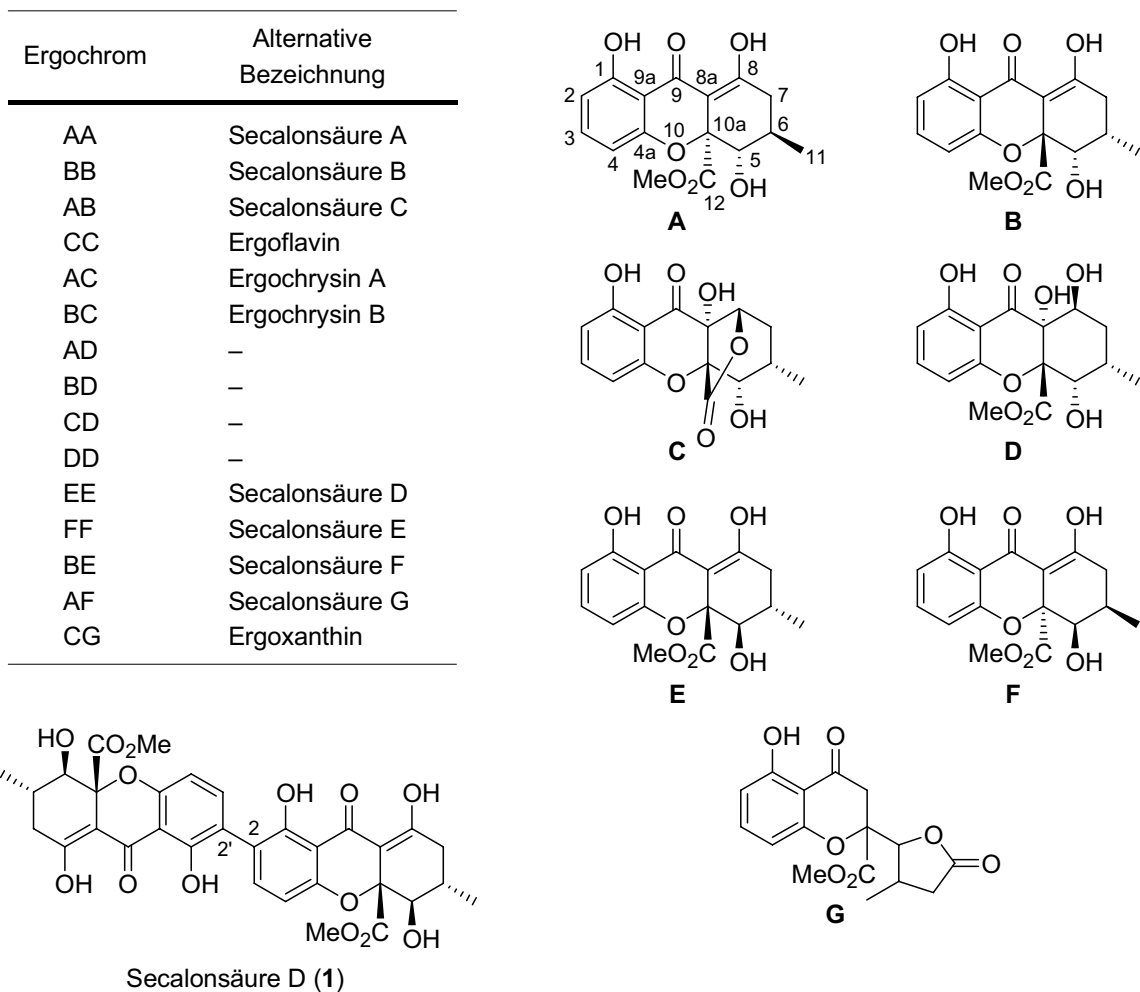
## 2 Naturstoffe mit Tetrahydroxanthenon-Gerüst

Pflanzen, Bakterien und Pilze stellen eine reichhaltige Quelle für komplexe Naturstoffe mit interessanten strukturellen und biologischen Eigenschaften dar. Bei diesen Substanzen handelt es sich um sogenannte Sekundärmetabolite, die im Gegensatz zu den Primärmetaboliten wie Kohlenhydraten oder Aminosäuren nicht für den Stoffwechsel des produzierenden Organismus notwendig sind. Ihre eigentliche Funktion in der Natur ist in vielen Fällen unbekannt; sie können zum Beispiel der Anlockung oder Verteidigung dienen und sichern somit das Überleben der jeweiligen Art. Aus verschiedenen Organismen konnten Sekundärmetabolite isoliert werden, die als gemeinsames Strukturmerkmal ein Tetrahydroxanthenon-Gerüst besitzen.

### 2.1 Vorkommen, Struktur und biologische Aktivität

Die Secalonsäuren stellen die bisher größte bekannte Klasse von Pilzmetaboliten mit Tetrahydroxanthenon-Gerüst dar. Ihre Isolierung aus Mutterkorn, dem auf Getreide wachsenden Mycel des Schlauchpilzes *Claviceps purpurea*, wurde erstmals von F. Kraft beschrieben.<sup>[17]</sup> B. Franck und Mitarbeiter führten umfangreiche Untersuchungen zur Strukturaufklärung der Secalonsäuren durch und erkannten, dass es sich bei ihnen um Dimere handelt, die aus Tetrahydroxanthenon-Monomeren aufgebaut werden (Abbildung 1, S. 4).<sup>[18]</sup> Daher wurde von Franck eine Nomenklatur eingeführt, die die dimere Struktur der Secalonsäuren und verwandter Verbindungen wie der Ergochrysin berücksichtigt.<sup>[19]</sup> Aufgrund ihres Vorkommens im Mutterkorn (Ergot) und ihrer hellgelben Farbe (gr. Chromos) werden diese als Ergochrome bezeichnet, wobei dem gemeinsamen Stammnamen die Angabe der Monomere folgt, z. B. Ergochrom AA (Secalonsäure A). Insgesamt konnten sieben Monomere identifiziert werden, die sich sowohl in der relativen als auch der absoluten Konfiguration unterscheiden. Bisher wurden die Secalonsäuren A-G isoliert, die als Homodimere (z. B. Secalonsäure A) oder Heterodimere (Secalonsäure C) vorliegen.<sup>[20]</sup> Die Verknüpfung der Monomere erfolgt jeweils über eine 2,2'-Biarylbindung.<sup>[21]</sup> Die Secalonsäuren, die außer aus *Claviceps purpurea* auch aus weiteren Pilzspezies und Flechten isoliert werden konnten, zeigen ein breitgefächertes Spektrum an biologischer Aktivität, die neben cytostatischen auch antibakterielle Wirkungen umfasst.<sup>[22, 23]</sup> Besondere Aufmerksamkeit erlangte die Secalonsäure D (**1**) als Inhibitor

der HIV-Protease,<sup>[24]</sup> wobei jedoch neben einer vergleichsweise hohen Akuttoxizität<sup>[25]</sup> sowohl cytotoxische<sup>[26]</sup> als auch teratogene<sup>[27]</sup> Effekte beschrieben wurden.

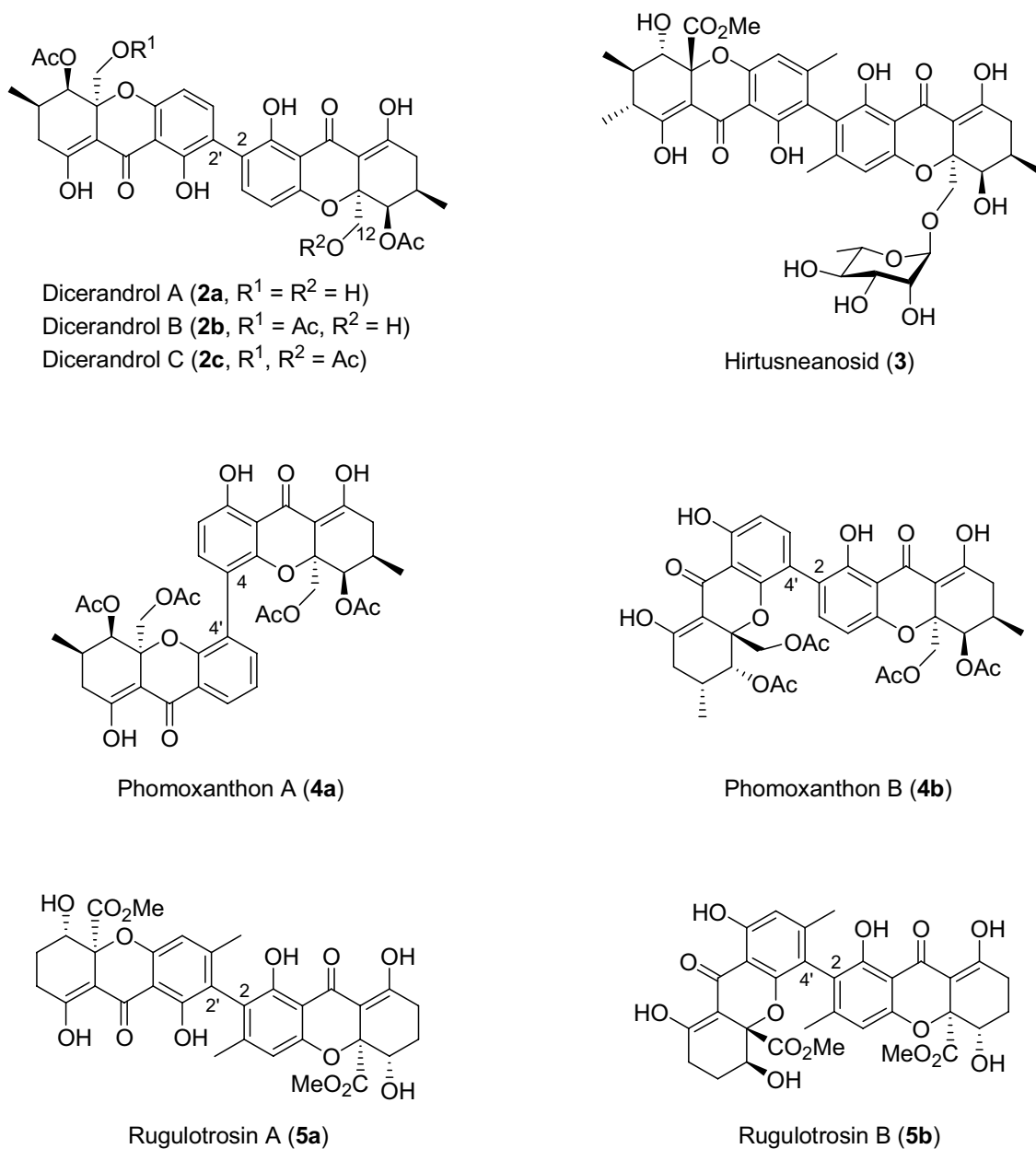


**Abbildung 1.** Struktur der Ergochrome.

Eine den Secalonsäuren ähnliche dimere Struktur weisen die Dicerandrole (2) auf (Abbildung 2, S. 5).<sup>[28]</sup> Sie wurden aus dem Pilz *Phomopsis longicolla*, der auf der Minze *Dicerandra frutescens* wächst, isoliert und zeigten in biologischen Untersuchungen antibakterielle und schwache cytostatische Wirkungen. Die Monomere sind wie im Fall der Secalonsäuren über eine 2,2'-Biarylbindung miteinander verknüpft. Neben der Acetylierung der Hydroxygruppen an C-5 besteht der Hauptunterschied zu den Secalonsäuren darin, dass das Kohlenstoffatom C-12 in einer partiell reduzierten Form vorliegt. Von den drei beschriebenen Verbindungen zeigte Dicerandrol A (2a) mit zwei freien Hydroxygruppen an C-12 die stärkste antibakterielle Aktivität gegen *Staphylococcus aureus* und *Bacillus subtilis*.

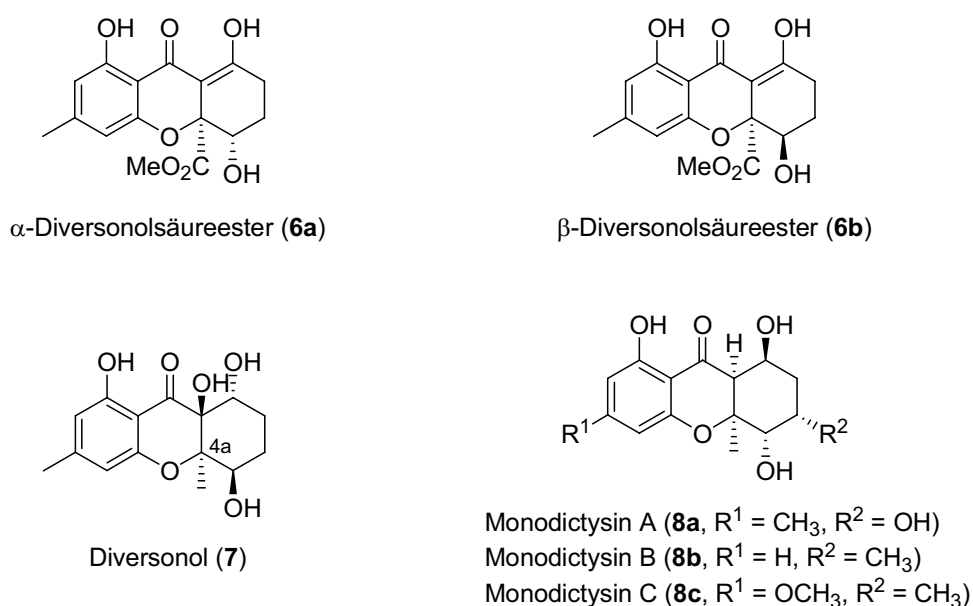
Hirtusneanosid (**3**) weist als strukturelle Besonderheit ein  $\alpha$ -verknüpftes L-Rhamno-pyranosid auf.<sup>[29]</sup> Die aus der Flechte *Usnea hirta* isolierte Verbindung zeigte ebenfalls eine inhibitorische Wirkung auf das Wachstum Gram-positiver Bakterien.

Die Konstitution der Phomoxanthone (**4**) unterscheidet sich von den bisher erwähnten Beispielen vor allem in der Art Verknüpfung der beiden Monomere in einer 4,4'- bzw. 2,4'-Biarylbindung.<sup>[30]</sup> Sie wurden ebenfalls aus einem Pilz der Gattung *Phomopsis* isoliert und zeigen eine signifikante Aktivität gegen den Malaria Parasiten *Plasmodium falciparum* sowie den Tuberkuloseerreger *Mycobacterium tuberculosis*.



**Abbildung 2.** Weitere Tetrahydroxanthenon-Naturstoffe mit dimerer Struktur. Die absolute Konfiguration von **2a-c**, **4a/b** und **5a/b** ist nicht bekannt.

Zu den Secalonsäuren und Phomoxanthon B (**4b**) analoge Verknüpfungsmuster sind in den Rugulotrosinen (**5**), Pilzmetaboliten eines *Penicillium*-Stammes, zu finden.<sup>[31]</sup> Die Monomere sind in Rugulotrosin A (**5a**) in einer 2,2'-Biarylbindung miteinander verknüpft, während in Rugulotrosin B (**5b**) eine 2,4'-Verknüpfung vorliegt. Beide Verbindungen zeigen eine antibakterielle Aktivität gegen Gram-positive Stämme. Das Monomer der Rugulotrosine wird als  $\alpha$ -Diversonolsäureester (**6a**) bezeichnet und wurde schon zuvor zusammen mit seinem Epimer  $\beta$ -Diversonolsäureester (**6b**) aus *Penicillium diversum* isoliert (Abbildung 3).<sup>[32]</sup> Das aus demselben Stamm erhaltene Diversonol (**7**) weist im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Verbindungen anstelle der Methylester- bzw. Hydroxymethyleinheit an C-4a (entspricht C-10a in der Ergochrom-Nomenklatur) eine Methylgruppe auf.<sup>[33]</sup> Dieses Strukturmerkmal liegt außerdem in den Monodictysinen (**8**) vor, die aus dem Pilz *Monodictys putredinis*, der im Gewebe mariner Algen gefunden wurde, isoliert wurden.<sup>[34]</sup> Aufgrund der Inhibierung des Cytochrom-P450-Isoenzym Cyp1A, das an der metabolischen Aktivierung von Präcarcinogenen zu Carcinogenen beteiligt ist, wird ihnen eine chemoprotektive Wirkung gegen Krebs zugeschrieben.



**Abbildung 3.** Natürlich vorkommende monomere Xanthonderivate. Die absolute Konfiguration von **6a/b** und **7** ist nicht bekannt und wird auch als *ent*-**6a/b** bzw. *ent*-**7** dargestellt.