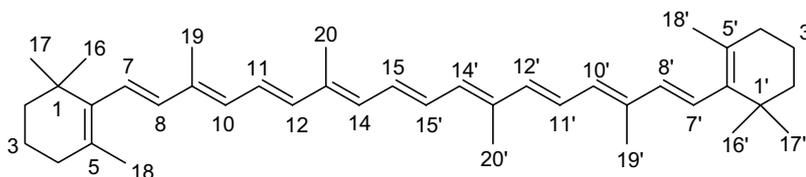


1. Einleitung

1.1 Carotinoide und Carotinoidbutenolide

Carotinoide erregen und erregen immer noch das Interesse von organischen Chemikern, Biochemikern und Medizinern.^[1,2,3] Grund hierfür ist die nahezu unglaubliche Vielfalt ihrer funktionellen Eigenschaften. Anwendung finden sie heute als Nahrungsergänzungsmittel in der Tierhaltung (Fisch-, Geflügelzucht). Sie sorgen dort u. a. für rosafarbene Lachse und intensivgelbe Eidotter.^[4] Aufgrund der intensiven Färbung wird der Mohrrübenfarbstoff und Namensgeber dieser Naturstoffklasse, das β -Carotin (**1**), auch als Lebensmittelfarbstoff für Käse, Speiseeis, Magarine etc. verwendet.

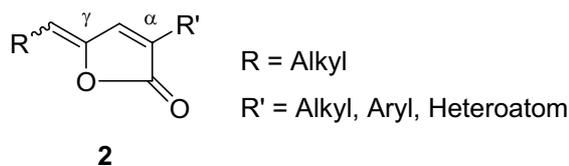


Schema 1: β -Carotin (1) (Numerierung erfolgte gemäß Carotinoid-Nomenklatur)

β -Carotin (**1**) hat mittlerweile auch in der Gentechnik Einzug gehalten. So gelang es den Arbeitsgruppen um BEYER (Freiburg) und POTRYKUS (Zürich) 1999, Reis gentechnisch so zu modifizieren, daß er β -Carotin (**1**) enthält. Das Ziel des (nunmehr) vollkommen gemeinnützig getragenen Projekts ist die Bekämpfung des Vitamin A-Mangels in der Dritten Welt.^[5]

In der Natur sind Carotinoide oftmals Vorläufer sekundärer Metaboliten (Vitamin A, Geruchsstoffe). Sie besitzen antioxidative Eigenschaften und dadurch bedingt auch Antitumor-Wirkung.^[6] In Pflanzen und Algen sind Carotinoide maßgeblich an der Photosynthese beteiligt,^[7] so dienen einige Vertreter dieser Naturstoffklasse, z.B. das im folgenden noch gezeigte Peridinin (**9**), in Algen als Antennenmoleküle in Licht-Sammel-Komplexen.

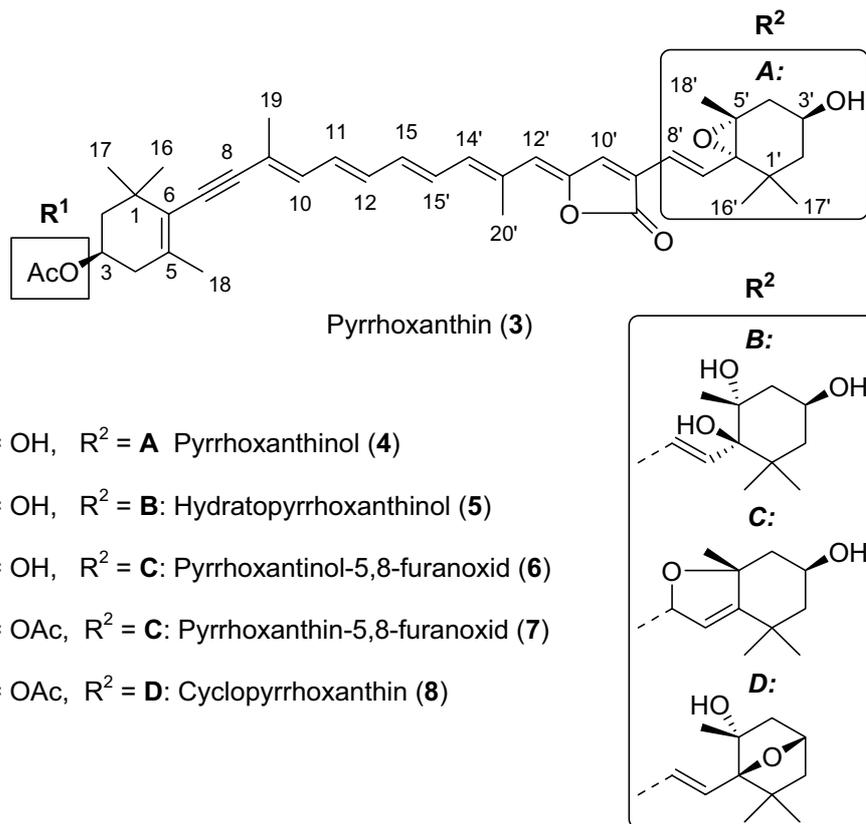
Innerhalb der großen Naturstoffklasse der Carotinoide – es sind über 700 Vertreter bekannt – stellen die bisher 17 natürlich vorkommenden Carotinoidbutenolide nur eine kleine Untergruppe dar. Ihr charakteristisches Strukturelement besteht in einem α -substituierten γ -Alkyli-den-Butenolidring **2**, der in die Polyenkette integriert ist (Schema 2).



Schema 2: Struktur eines α -substituierten γ -Alkyliden-Butenolidrings

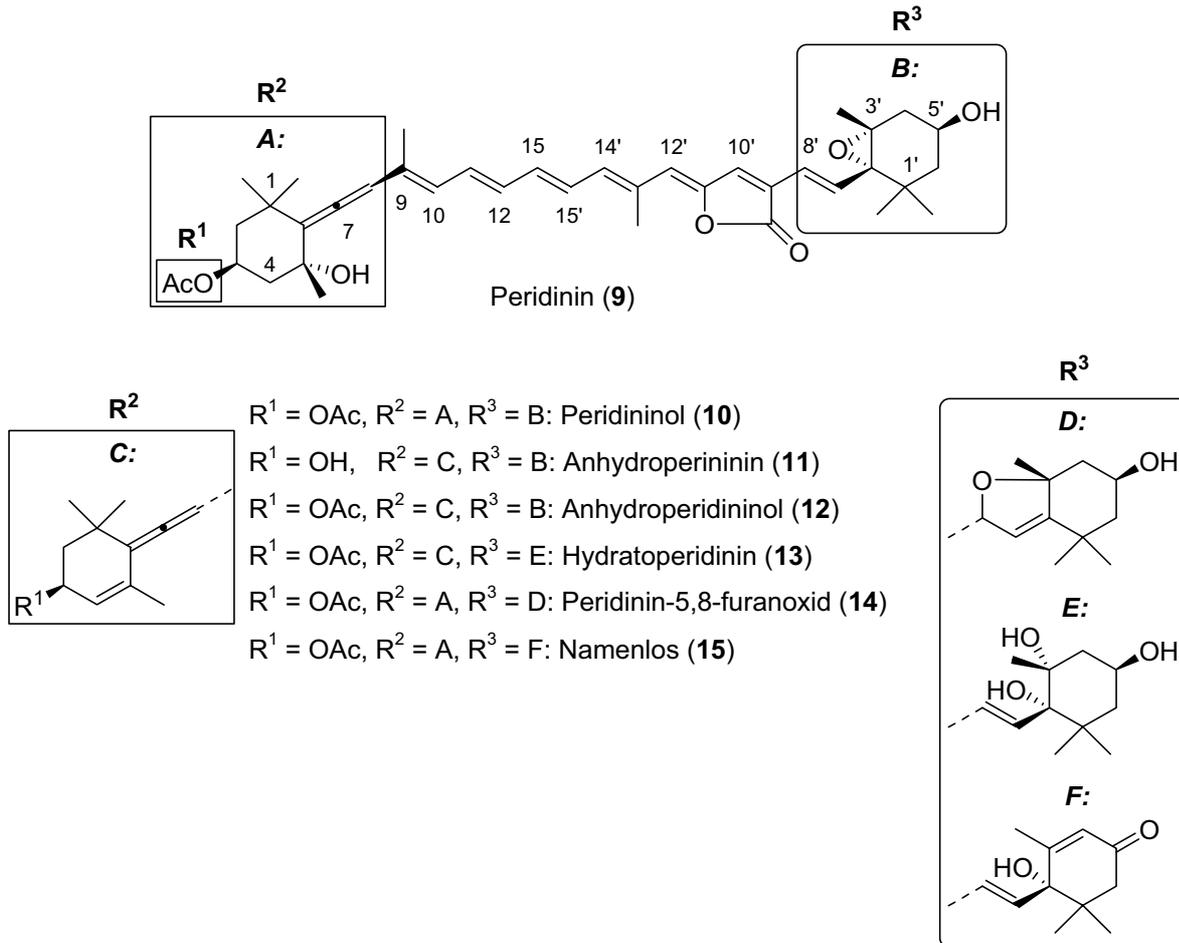
In der Natur findet man Carotinoidbutenolide vor allem in einzelligen Algen der Klasse *Dinophyceae* (Dinoflagellaten),^[8] die den Hauptteil des marinen Planktons bilden. Sie wurden aber auch aus Muscheln oder Seeanemonen isoliert. Da Tiere im allgemeinen – und die zuletzt genannten Arten wohl auch – nicht in der Lage sind, Carotinoide *de novo* zu synthetisieren, stammen letztere wohl von Dinoflagellaten, die entweder als Nahrung dienen oder in Symbiose (z. B. *Zooxanthellae*) mit den Tieren leben.

Die 17 natürlichen Carotinoidbutenolide können aufgrund der Strukturunterschiede im C²/C⁷/C⁸-Appendix ihrer Heptaenkette in drei Untergruppen eingeteilt werden: Pyrroxanthin-artige (Schema 3), Peridinin-artige (Schema 4) und Uriolid-artige Carotinoidbutenolide (Schema 5). Bei den Pyrroxanthin-artigen und den Peridinin-artigen Carotinoidbutenoliden handelt es sich durchweg um Trinorcarotinoide. Dies sind Verbindungen, die im Gegensatz zu dem bei Carotinoiden üblichen C₄₀-Skelett lediglich über 37 Kohlenstoffatome verfügen. Ihrer Polyenkette fehlt nämlich formal eine Propen-Einheit. Die Gruppe der Uriolid-artigen Carotinoidbutenolide besitzt dagegen das reguläre C₄₀-Skelett.



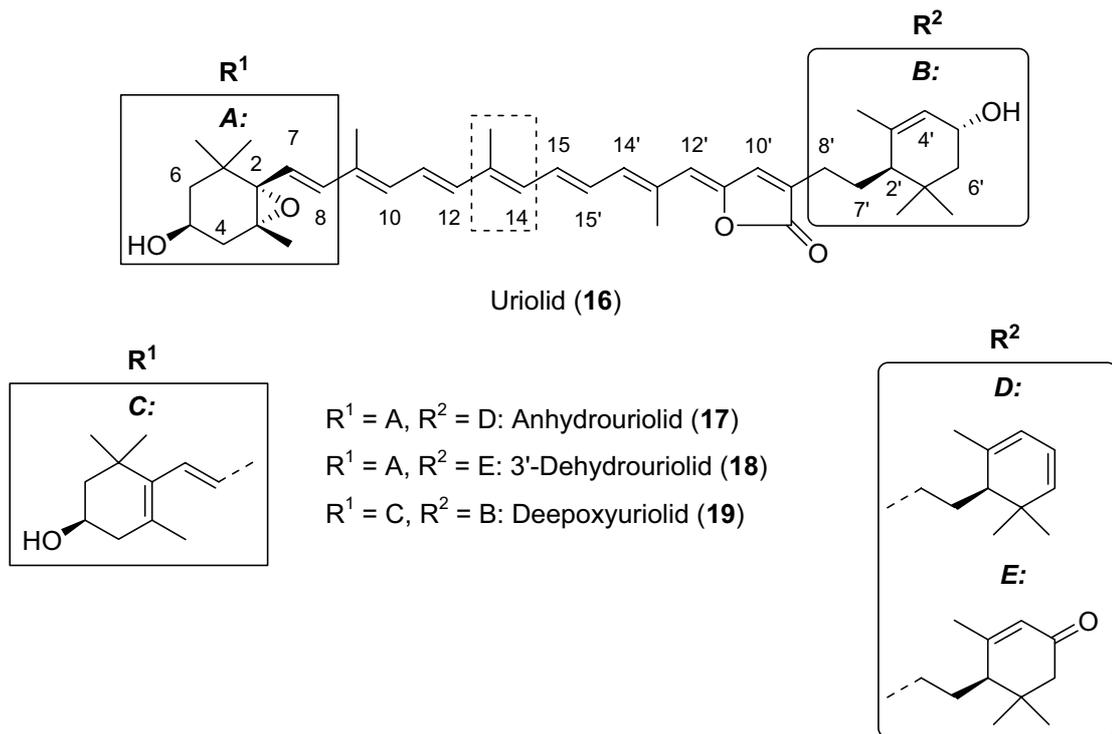
Schema 3: Strukturen der Pyrrhoxanthin-artigen Carotinoidbutenolide

Als erstes seien hier die insgesamt sechs Pyrrhoxanthin-artigen Carotinoidbutenolide Pyrrhoxanthin (3)^[9,10], Pyrrhoxanthinol (4)^[10] und Hydratopyrrhoxanthinol (5)^[11] sowie die erst 2005 als natürliche Carotenoidbutenolide isolierten Pyrrhoxanthinol-5,8-furanoxid (6)^[12], Pyrrhoxanthin-5,8-furanoxid (7)^[12b] und Cyclopyrrhoxanthin (8)^[12b,13] vorgestellt (Schema 3). Charakteristisch für diese Verbindungen ist, daß ihre Heptaenkette in Konjugation mit einer *Acetylen*-Einheit und einer weiteren, endocyclischen Doppelbindung im "linken" Sechsring steht.



Schema 4: Strukturen der Peridinin-artigen Carotinoidbutenolide

Die Untergruppe der Peridinin-artigen Carotinoidbutenolide umfaßt sieben Verbindungen. Neben den mit eigenem Namen ausgewiesenen Verbindungen Peridinin (9)^[14], Peridininol (10)^[10], Anhydroperidinin (11)^[12b,15], Anhydroperidininol (12)^[12b,16], Hydratoperidinin (13)^[12b,13] und Peridinin-5,8-furanoxid (14)^[17] besitzt 15^[18] (noch) keinen Namen. Allen sechs Molekülen ist eine *Allen*-Gruppe gemein, welche eine Heptaenkette mit dem "linken" Sechsering verbindet (Schema 4).



Schema 5: Struktur der Uriolid-artigen Carotinoide

Im Gegensatz zu den beiden zuvor behandelten Untergruppen besitzen die Uriolid-artigen Carotinoide das "übliche" C₄₀-Skelett, die drei "zusätzlichen" C-Atome sind "am normalen Ort" in der Polyenkette eingebaut (gestrichelter Kasten in Schema 5). Darüber hinaus zeichnen sich Uriolid (16)^[19,20], Anhydrouriolid (17)^[11], Deepoxyuriolid (18)^[21] und 3'-Dihydrouriolid (19)^[11] durch eine Ethylengruppe aus, die den "rechten" Sechsering an die α -Position des Butenolids bindet.

Aus dieser Gruppe von 17 Naturstoffen treten zwei als *primi inter pares* besonders hervor, nämlich Pyrroxanthin (3, Schema 3) und Peridinin (9, Schema 4). Nicht nur, daß diese beiden sich strukturell sehr ähneln, von ihnen leiten sich auch die in ihrer Untergruppe befindlichen Naturstoffe ab (s. Schema 3 und Schema 4). Des weiteren sind es bisher die einzigen Carotinoidbutenolide, für die Totalsynthesen publiziert wurden.

Peridinin (9) ist – neben Fucoxanthin – das mengenmäßig am meisten biosynthetisierte Carotinoid.^[22,23] Es stellt mit einem Massenanteil von 70-80% das Hauptpigment in marinen Dinoflagellaten dar. In diesen Organismen bildet es zusammen mit Chlorophyll a einen sogenannten Lichtsammelkomplex (light harvesting complex, LHC), dessen Hauptfunktion in der

Umwandlung solarer in chemische Energie besteht.^[24] Neben seiner Funktion in der Photosynthese wurde bei Peridinin (**9**) auch eine Antitumor-Aktivität dokumentiert.^[25] Aufgrund dieser interessanten Eigenschaften war Peridinin (**9**) Gegenstand sehr umfangreicher physikalisch-chemischer Untersuchungen.^[26] Dabei kommt die Tatsache, daß Peridinin (**9**) in immerhin Milligramm-Mengen aus Algenkulturen isoliert werden kann, den Bemühungen der Forscher entgegen. Der Bedeutung von Peridinin (**9**) wurde auch von synthetisch-organischer Seite Rechnung getragen; mittlerweile existieren drei Synthesen von Peridinin (**9**)^[27] und zwei des 6*S*-Allen Isomers von Peridinin (*epi*-Peridinin).^[28]

Pyrrhoxanthin (**3**), um das es in dieser Arbeit gehen soll, ist deutlich seltener und in geringerem Umfang als Peridinin (**9**) in der Natur anzutreffen. Es wurde erstmals 1968 von LOEBLICH und SMITH aus den Chloroplasten des marinen Dinoflagellaten *Gyrodinium resplendens* isoliert.^[9] Allgemein ist es als Mindermengen-Carotinoid in Peridininproduzierenden Dinoflagellaten anzutreffen.^[29] Mittlerweile wurde Pyrrhoxanthin (**3**) neben Peridinin und zahlreichen anderen Carotinoiden auch aus Muscheln wie z. B. *Pseudoptergorgia bipinnata*, *Tridacna crocea*^[30] und *Corbicula japonica*^[12] sowie Seeanemonen wie *Anemonia sulcata* isoliert. Die Struktur konnte durch LIAANEN-JENSEN und Mitarbeiter bereits 1974 anhand chemischer und spektroskopischer Methoden aufgeklärt werden.^[31] Diese Arbeitsgruppe veröffentlichte 1992/1993 auch die absolute Konfiguration aufklären und umfangreiche NMR-Daten.^[32] Über die Funktion von Pyrrhoxanthin (**3**) in der Natur sowie seine physikalischen Eigenschaften liegen aufgrund seiner geringen Präsenz in Algen bisher keine Veröffentlichungen vor. Eine effektive Synthese von **3** wäre in der Lage, größere Mengen des Naturstoffs für physikalisch-chemische Untersuchungen bereitzustellen.

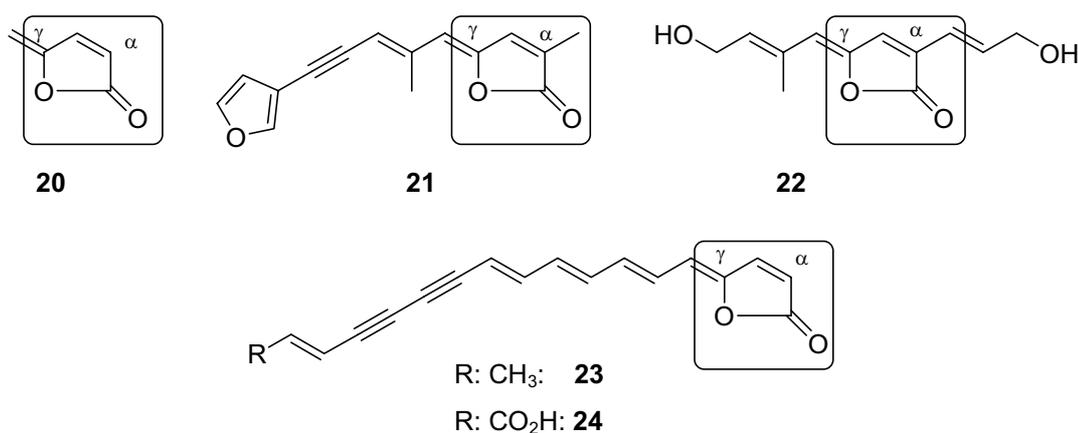
Bisher wurde erst eine Laborsynthese von *rac*-Pyrrhoxanthin (**3**) als Diastereomeregemisch publiziert (Kap. 1.3, Schema 11, Seite 14).^[33] Daneben gibt es eine stereoselektive Synthese allerdings des 9*Z*-Isomers von Pyrrhoxanthin (**3**) (Kap. 1.3, Schema 12, Seite 16), die bisher jedoch nur im Rahmen einer Dissertation veröffentlicht ist.^[34] Aus dem Arbeitskreis BRÜCKNER gelang darüber hinaus DINGER die Synthese von De(acetoxy)deoxypyrrhoxanthin (**70**, Schema 13, Seite 18), einem Pyrrhoxanthin-Modell (Kap. 1.3).^[35]

Das für alle Carotinoidbutenolide charakteristische Strukturmerkmal ist – wie schon in Schema 2 dargestellt – die γ -Alkylidenbutenolideinheit. Daher soll im folgenden zunächst auf die verschiedenen bereits existierenden Ansätze zur Synthese dieses Strukturelements einge-

gangen werden, bevor in Abschnitt 1.3 die angesprochenen Totalsynthesen von Pyrro-xanthin (**3**), seinem 9-Z-Isomer und zuletzt seinem Modell **73** beschrieben werden.

1.2 Methoden zur Synthese von γ -Alkylidenbutenoliden

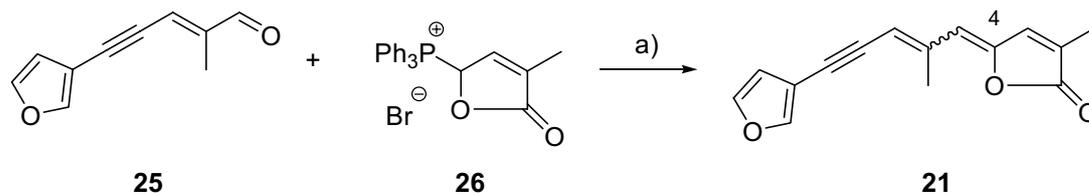
Die γ -Alkylidenbutenolid-Einheit ist außerhalb der Carotinoidchemie nicht unbekannt. Von etlichen Naturstoffen, die dieses Strukturmerkmal enthalten, sind in Schema 6 einige Beispiele gezeigt. Der strukturell einfachste Vertreter unter diesen Naturstoffen ist Proteanemonin (**20**)^[36], es besteht praktisch nur aus der γ -Alkylidenbutenolid-Einheit. Strukturell komplexer sind die Naturstoffe Freelingyn (**21**)^[37], Lissoclinolid (**22**)^[38], Xerulin (**23**)^[39] und die Xerulinsäure (**24**)^[40], ein potenter Inhibitor der Cholesterinbiosynthese.



Schema 6: Strukturen ausgewählter nicht-carotinoide Butenolid-Naturstoffe

Aufgrund der weiten Verbreitung dieser Substruktur wurden zahlreiche Methoden zu ihrer Synthese entwickelt. Da diese in mehreren Übersichten umfassend dargestellt wurden,^[41] soll im Rahmen dieser Einleitung nur auf Konzeptionelles eingegangen werden.

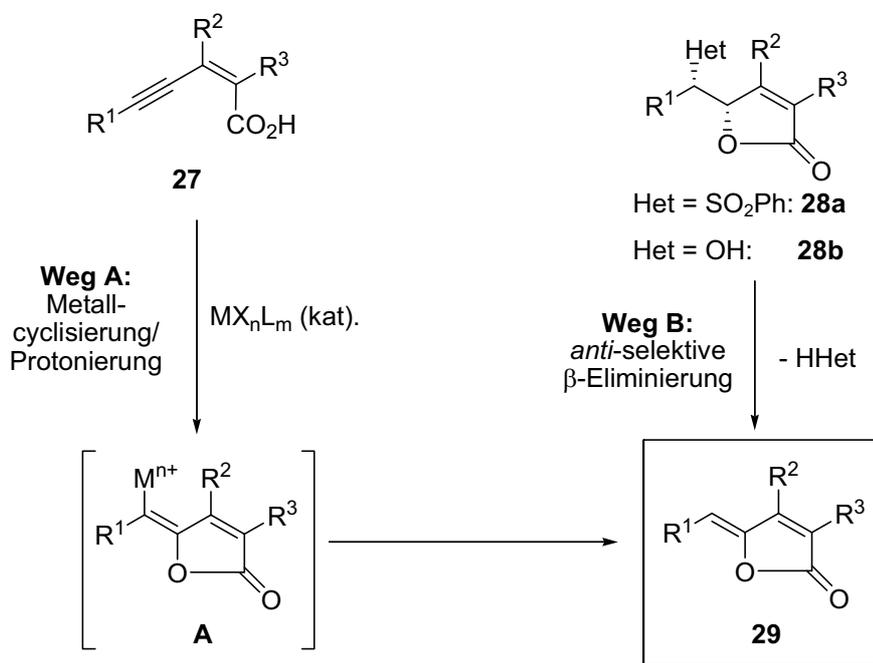
Die meisten Methoden weisen nur eingeschränkte synthetische Anwendungsbreite auf. So wurden die ersten γ -Alkylidenbutenolide wie z. B. Freelingyn (**21**)^[37b] mit der WITTIG-Methode^[42] aus γ -(Phosphonium)butenoliden (z. B. **26**) und Aldehyden (z. B. **25**) synthetisiert (Schema 7). Die Synthese längererkettiger Polyen-Naturstoffe mit dieser Methode scheiterte jedoch.^[43]



Schema 7: Synthese von Freelingyn (21) mittels WITTIG-Reaktion^[37b]

a) *Dimethyl-Na* (1.0 Äquiv.), DMSO, 25°C, 18 h; 67%, 4Z:4E = 44:66.

Lediglich zwei Strategien erwiesen sich als universell geeignet für die *Z*-selektive Synthese von γ -Alkylidenbutenoliden (Schema 8).



Schema 8: Stereoselektive Synthesestrategien für γ -Alkylidenbutenolide^[41]

Bei der *Metallicyclisierungs-/Protonierungs-Methode* (Weg A)^[44] (Schema 8: **28** \rightarrow **29**) entsteht durch Koordination des Übergangsmetall-Katalysators an die Dreifachbindung einer 2-En-4-inoinsäure (**27**) ein Elektrophil, das eine intramolekulare *trans*-Addition der Carbonsäuregruppe an das Alkin einleitet. Das intermediär gebildete *E*-konfigurierte γ -(α -Metallalkyliden)butenolid **A** setzt dabei durch eine *in situ*-Protonierung das γ -Alkylidenbutenolid **29** unter 100% Konfigurationserhalt und demzufolge *Z*-selektiv frei. Diese Methode fand in zahlreichen Naturstoffsynthesen Verwendung, beispielsweise bei der Synthese von Freelingyn

(**21**)^[37b], Xerulin (**23**)^[39c] und Lissoclinolid (**22**).^[38b,c] KATSUMURA *et al.* konnten auf diese Weise die (zweite) Totalsynthese von Peridinin (**9**) realisieren.^[27b]

Das zweite in Schema 8 gezeigte Prinzip stellt die Methode der *anti-selektiven β -Eliminierung* von H-Het aus γ -(α -Heteroatom-substituierten Alkyl)butenoliden (**28** \rightarrow **29**) dar. Im Falle von Het = SO₂Ph handelt es sich um den letzten Schritt der von ITO *et al.* entwickelten *Sulfon-Methode*.^[52] **28a** wird durch die Addition eines α -lithiierten Allylsulfons an einen γ -Formylacrylester erhalten und muß gar nicht isoliert werden, da es *in situ* zum Butenolid **29** eliminiert. Mittels dieser Methode gelangen ITO und Mitarbeitern die ersten Totalsynthesen von Peridinin (**9**)^[27] und Pyrrhoxanthin (**3**)^[33]. Auf letztere wird in Kap. 1.3 ausführlich eingegangen.

Im Falle von Het = OH (**28b**) handelt es sich um die von BRÜCKNER *et al.* entwickelte stereoselektive β -Eliminierung. Sie besitzt bezüglich der *E*-/*Z*-Selektivität keine Beschränkungen, denn in Abhängigkeit der relativen Stereochemie von **28b** gestattet sie, wahlweise sowohl *E*- als auch *Z*- γ -Alkylidenbutenolide herzustellen. Dies geschieht in zwei Schritten, nämlich dem Aufbau des Butenolids gefolgt von der Bildung der exocyclischen Doppelbindung durch eine stereospezifische *anti*-Eliminierung. Eliminiert werden dabei eine Abgangsgruppe (OH bzw. OR_{aktiviert}), die vicinal zum γ -C-Atom steht, und ein H-Atom, das am γ -C sitzt. Voraussetzung für das stereochemische Gelingen dieser Reaktion ist, daß unter den Reaktionsbedingungen außer der *anti*-Eliminierung weder eine *syn*-Eliminierung noch eine Epimerisierung der aciden γ -Position stattfinden. Die Synthese der diastereomerenreinen γ -(α -Hydroxyalkyl)butenolide als Eliminierungssubstrate wurde in unserem Arbeitskreis bisher auf viererlei Weise verwirklicht (Schema 9).