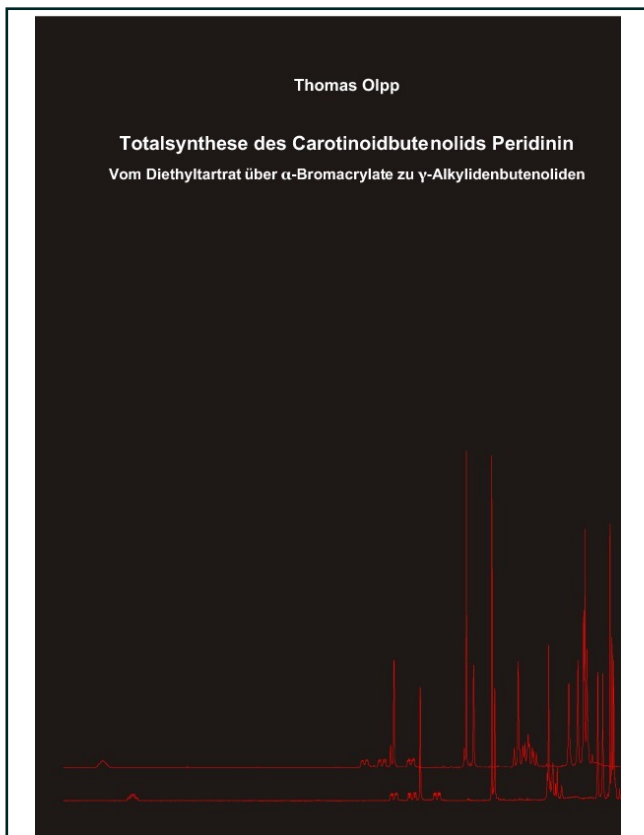




Thomas Olpp (Autor)

Totalsynthese des Carotinoidbutenolids Peridinin

Vom Diethyltartrat über α -Bromacrylate zu γ -
Alkylidenbutenoliden



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/2286>

Copyright:

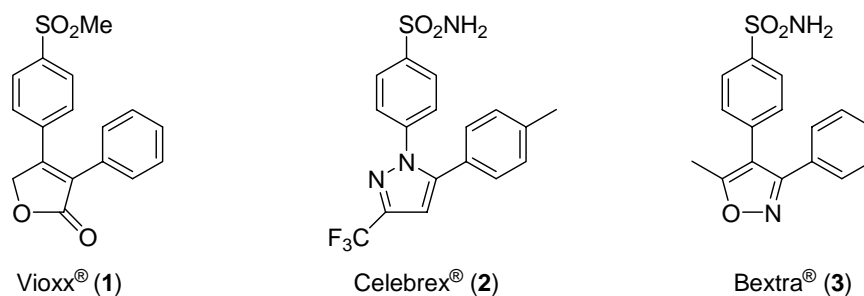
Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany

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

1 Einleitung

Wie groß ist die Toleranz der heutigen Gesellschaft, ungewollte oder gar negative Eigenschaften eines Produkts zugunsten der überwiegenden gewünschten Funktion hinzunehmen? Diese Fragestellung wird sowohl von Produzent wie auch vom Kunden besonders kritisch behandelt, wenn es um das Geschäft mit der Gesundheit des Menschen geht. Und nirgends ist es schwieriger und wichtiger, die Produkte genau nach den Anforderungen zu gestalten und gleichzeitig unerwünschte Begleiterscheinungen zu vermeiden.

Ende September 2004 gab ein Pharmaunternehmen eine Antwort auf obige Frage, indem es eines seiner ertragreichsten Produkte freiwillig vom Markt nahm und sogar direkt von den Patienten zurückkaufte.^[1] Begründet wurde diese aufsehenerregende Aktion durch Studien, die dem Arthritis- und Akutschmerzmittel Vioxx[®] (**1**, Wirkstoffname Rofecoxib, Schema 1) ein erhöhtes Risiko, Herzinfarkte und Schlaganfälle zu verursachen zuschrieben.^[2] Obwohl Untersuchungen, die dieses Ergebnis zur Folge hatten, schon 4 Jahre zuvor veröffentlicht worden waren, erfreute sich Vioxx[®] vor allem wegen seiner guten Magenverträglichkeit bei Rheumaleidenden größter Beliebtheit. Auch bei der Langzeitstudie wurde erst nach 18 oder mehr Monaten Einnahme ein gegenüber der Placebogruppe um 1.6% erhöhtes Risiko einer Herz-Kreislaufkrankung beobachtet.^[3] Dies ist auch nach Expertenmeinung wenig und nur aufgrund der großen Patientenzahl viel. Der Vermarktungsstopp versetzte allein in Deutschland ca. 320 000 Patienten und deren Ärzte in Ratlosigkeit und Angst.



Schema 1: Rheuma- und Schmerzmittel

Schon zwei Monate später standen auch die Konkurrenzprodukte Celebrex[®] (**2**, Wirkstoffname Celecoxib) und Bextra[®] (**3**, Wirkstoffname Valdecoxib), die beide weiterhin

kommerziell erhältlich sind, unter Verdacht, aufgrund ihres gemeinsamen Wirkmechanismus als Cox-2-Hemmer (Cyclooxygenase-2-Hemmer) dieselben Nebenwirkungen zu verursachen.^[4]

Da das Unternehmen zur Problemlösung mehr als 500 Rechtsanwälte heranzog, ist der Beweggrund des Handelns offensichtlich. Aus Sicht derjenigen Patienten und Ärzte, die dringend auf solche Schmerzmittel angewiesen sind, stellt sich aber die Frage, ob sich dieses Handeln nicht nachteilig auf unsere Gesellschaft auswirkt. Allerdings können einige dieser Patienten genau als diejenigen betrachtet werden, die die Pharmaunternehmen zu obigen Handlungen veranlassen. Die Konsequenz ist, daß immer wieder neue Medikamente entwickelt werden müssen, die dieselben Anforderungen auf eine andere Weise erfüllen. Aus diesem Grund wurde schließlich auch Vioxx[®] (**1**) entwickelt. Und das illustriert nicht weniger, als daß der Bedarf an organischer Synthese als Bestandteil von Entwicklungs- und Produktionsprozessen weiterhin bestehen bleibt.

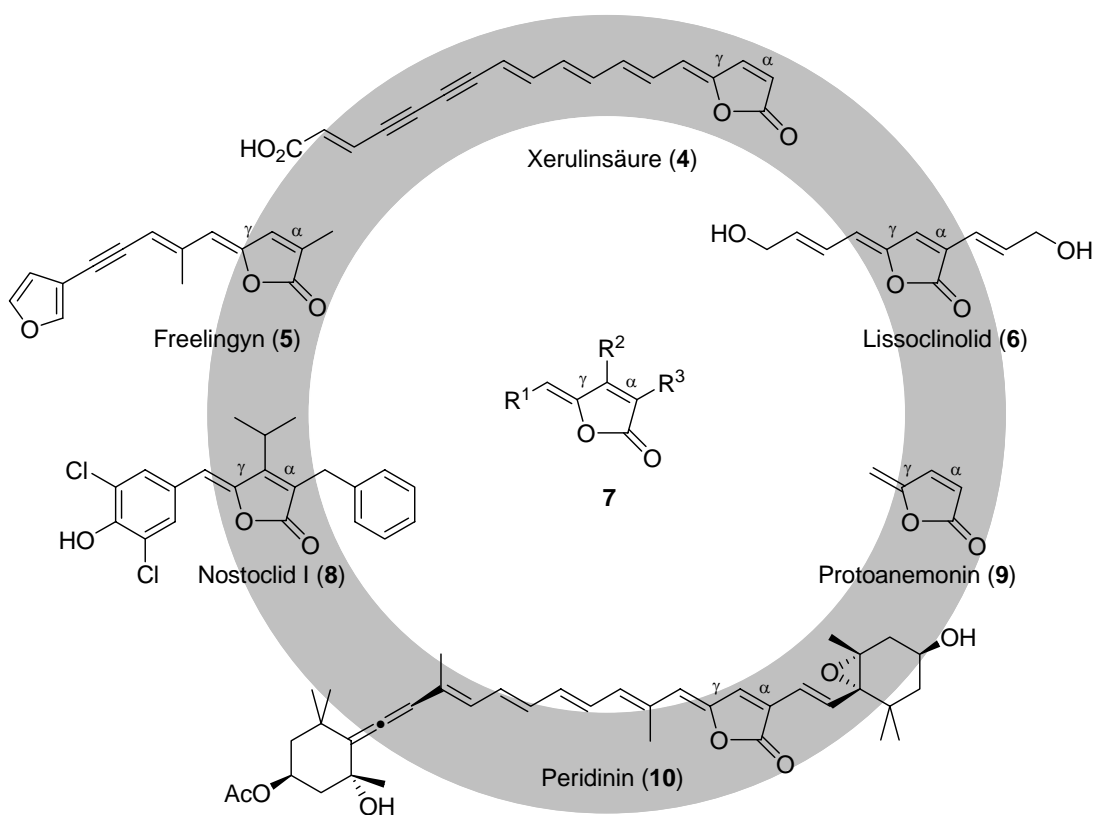
1.1 Carotinoid- und andere Alkylidenbutenolide

Butenolide (α,β -ungesättigte γ -Lactone) stellen ein häufig vorkommendes Strukturelement in Naturstoffen und unnatürlichen Produkten – wie dem Schmerzmittel Vioxx[®] (**1**) – dar.^[5,6] Etliche dieser Butenolide enthalten in ihrer γ -Position einen Alkylidensubstituenten.^[7] In Schema 2 sind repräsentative Beispiele solcher γ -Alkylidenbutenolide **7**, deren exocyclische Doppelbindung in den meisten Fällen Z-konfiguriert ist, abgebildet.

Der einfachste Vertreter dieser Substanzklasse ist das γ -methylensubstituierte Butenolid Protoanemonin (**9**).^[8] Dieses zeigt ebenso antibiotische Aktivität wie das α -substituierte Butenolid Lissoclinolid (**6**).^[9] Weitere die strukturelle Vielfalt demonstrierende Beispiele sind Freelingyn (**5**),^[10] Nostoclid I (**8**)^[11] und Xerulinsäure (**4**)^[12] – ein Inhibitor der Cholesterinbiosynthese. Die strukturell komplexesten γ -Alkylidenbutenolide sind die Carotinoidbutenolide, deren bekanntester Vertreter das Peridin (**10**) ist. Seine Synthese stellte die Hauptaufgabe dieser Arbeit dar.

Peridin (**10**) ist zusammen mit Fucoxanthin (nicht gezeigt) das mengenmäßig am meisten biosynthetisierte Carotinoid in der Natur.^[13,14] Es wurde erstmals von SCHÜTT^[15] 1890 aus Peridineen – ein Sammelbegriff für Dinoflagellaten – isoliert und nach seiner Herkunft benannt. Die Strukturaufklärung^[16,17] von Peridin (**10**) folgte erst 90 Jahre nach seiner ersten

Isolierung und wurde durch seine vollständige Charakterisierung durch NMR-spektroskopische Methoden^[18] abgeschlossen.



Schema 2: Ausgewählte Naturstoffe mit γ -Alkylidenbutenolid-Einheit

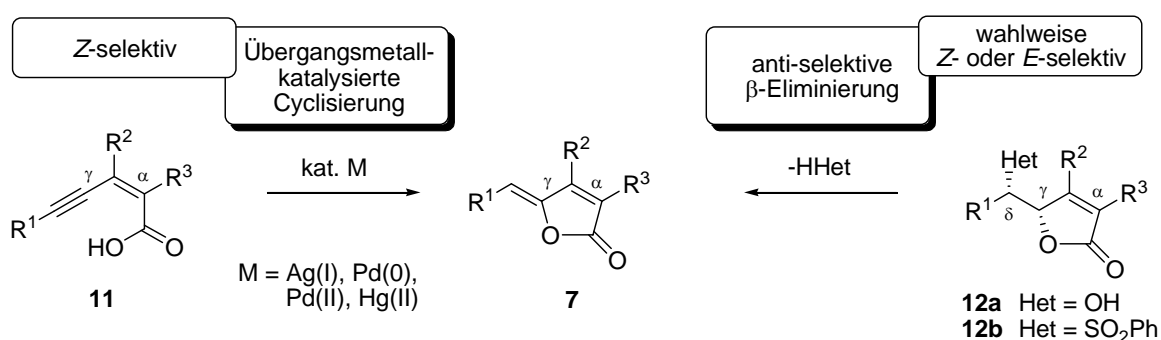
Dinoflagellaten^[19] (*Dinophyta*) stellen den natürlichen Herkunftsort von Peridinin (**10**) dar und sind eine Klasse von einzelligen Algen, die die Hauptmasse von maritimem Plankton ausmacht und in so gut wie jedem Salz- und Süßwasser vorkommt. In diesen Dinoflagellaten stellt Peridinin (**10**) mit 70-80% Massenanteil das Hauptpigment dar. Es kommt dort zusammen mit Chlorophyll a in Proteinen vor – den sogenannten lichtsammelnden Komplexen^[20,21]. Darin spielt Peridinin (**10**) eine Hauptrolle beim natürlichen Prozeß zur Umwandlung von Sonnenenergie in chemische Energie.^[22] Neben dieser Hauptfunktion in der Photosynthese wurde bei Peridinin (**10**) auch eine Antitumor-Aktivität erkannt.^[23]

Unter den bisher über 700^[24] bekannten natürlichen Carotinoiden stellen die Carotinoidbutenolide mit ihren 13 Vertretern (siehe Anhang) nur eine kleine Untergruppe dar. Aus diesem Grund soll an dieser Stelle lediglich auf die enorme Bedeutung von

Carotinoiden^[25] im täglichen Leben^[26,27] sowie in Industrie und Forschung^[28,29] hingewiesen werden.

1.2 Synthese von stereoeinheitlichen γ -Alkylidenbutenoliden

Für die Synthese von γ -Alkylidenbutenoliden sind zahlreiche Methoden entwickelt worden, die in ausführlichen Übersichten^[7] zusammengestellt wurden. Deshalb soll an dieser Stelle nur kurz auf Prinzipielles und Neues eingegangen werden. Die beiden einzigen Synthesestrategien, die breit anwendbar im Stande sind, die γ -Alkyliden-Doppelbindung stereoselektiv aufzubauen, sind in Schema 3 skizziert.



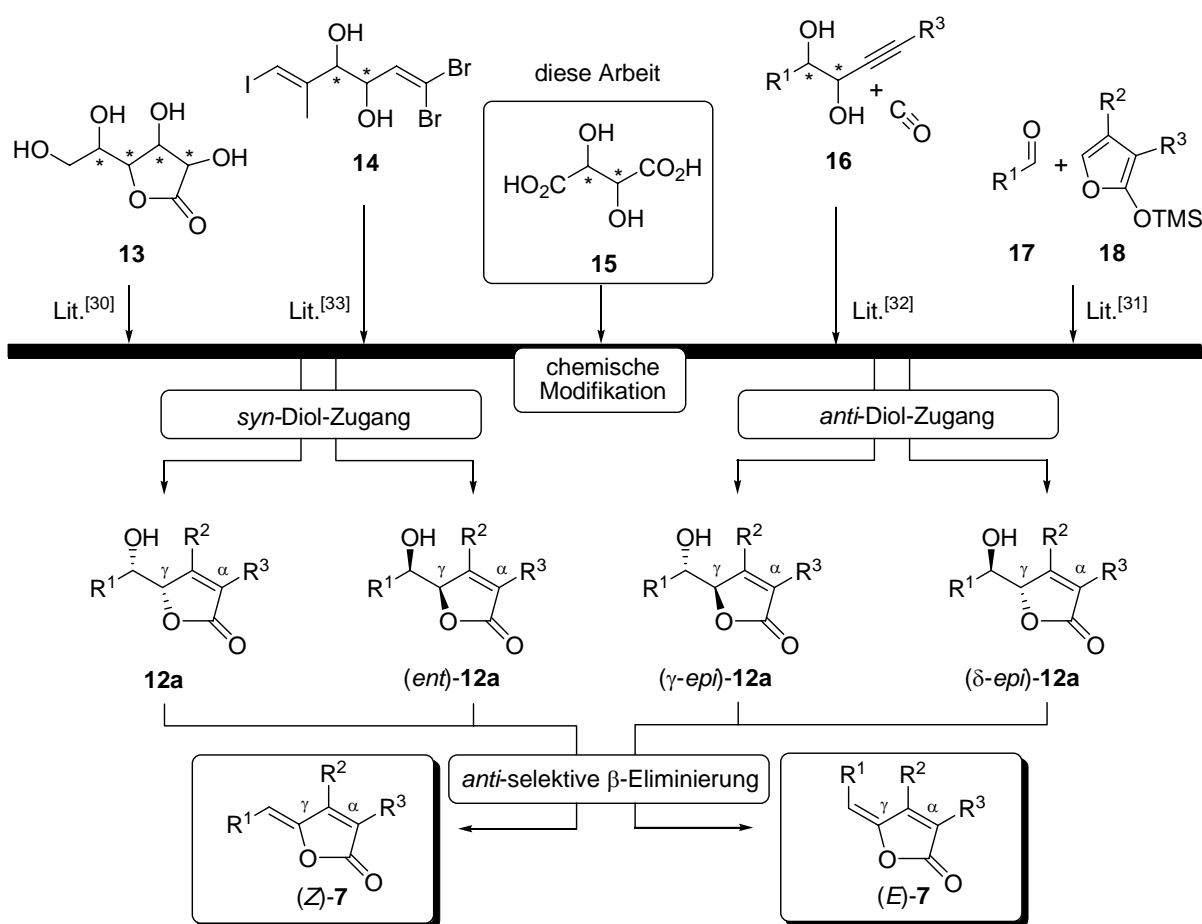
Schema 3: Stereoselektive Synthesestrategien für γ -Alkylidenbutenolide^[7]

Zum einen können Enincarbonsäuren vom Typ **11** unter Übergangsmetallkatalyse eine intramolekulare *trans*-Addition der Carbonsäure an das Alkin eingehen, wobei das intermediär gebildete *E*-konfigurierte Metallorganyl unter Protonierung das γ -Alkylidenbutenolid **7** *Z*-selektiv freisetzt. Andererseits läßt sich ein diastereomerenreines γ -(α -Hydroxyalkyl)butenolid **12a** in einer *anti*-selektiven β -Eliminierung (formal von H–Het) in ein γ -Alkylidenbutenolid **7** überführen. Der Vorteil der letzteren Methode stellt die Wahlmöglichkeit der Doppelbondskonfiguration in Abhängigkeit von der relativen – die absolute spielt keine Rolle – Stereochemie der γ - und δ -Stereozentren dar.

Da die stereospezifische β -Eliminierung mit Het = OH von der Arbeitsgruppe um BRÜCKNER entwickelt wurde und auch die in dieser Arbeit geplante Synthese diese Strategie ausnutzen sollte, wird diese Methode in Schema 4 anhand der verschiedenen Zugänge zu dem γ -(α -Hydroxyalkyl)butenolid-Vorläufer **12a** näher beleuchtet. Die bisherigen Ansätze machten **12a** durch die Modifikation von Zuckerlactonen **13**,^[30] vinyloge MUKAIYAMA-ALDOL-Additionen des Siloxyfurans **18** an Aldehyde **17**,^[31] Palladium-katalysierte Carbonylierungen von Indiolen **16**^[32] sowie sequentielle C–Hal→C–C- Kupplungen des

Trihalogendiols **14**^[33] verfügbar. Im Rahmen dieser Arbeit sollte zusätzlich ein weiterer Ansatz zu Vorläufern vom Typ **7** ausgearbeitet werden (siehe Kapitel 1.4).

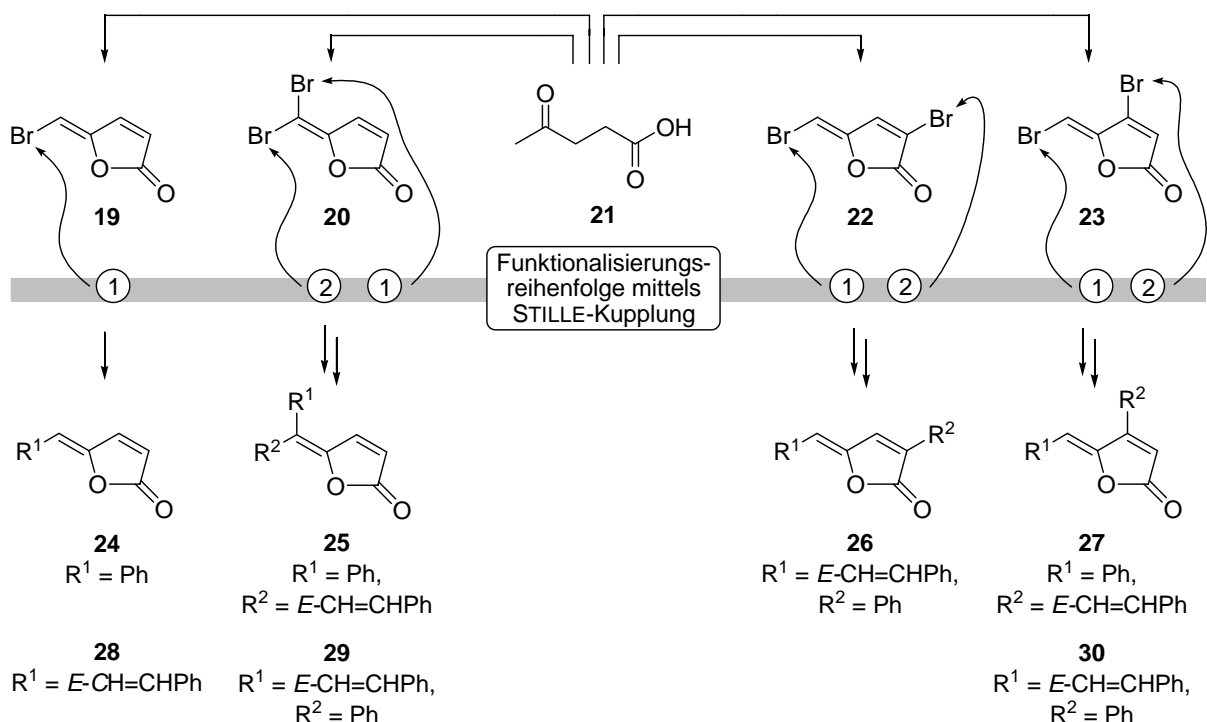
Für den stereospezifischen Eliminierungsschritt wurden im Rahmen der Strategie von Schema 4 die Reagenzkombinationen DEAD/PPh₃ sowie Tf₂O/Pyridin erfolgreich angewendet. Voraussetzung für einen hochstereoselektiven Verlauf der Reaktion ist, daß (1) keine konkurrierende *syn*-Eliminierung auftritt, (2) unter den Reaktionsbedingungen aufgrund des aciden γ -Protons keine Epimerisierung des γ -Stereozyentrums des Substrats **12a** stattfindet und (3) auch das Produkt **7** keiner Isomerisierung unter den Eliminierungsbedingungen unterliegt.



Schema 4: Synthese von γ -Alkylidenbutenoliden **7** durch stereospezifische β -Eliminierung aus γ -(α -Hydroxyalkyl)butenoliden **12a**

Eine weitere neuartige stereoselektive Synthesestrategie für die Darstellung verschieden substituierter (*Z*)- γ -Alkylidenbutenolide **7** wurde kürzlich von SORG^[34,35] erarbeitet (Schema 5). Er zeigte, wie ausgehend von Lävulinsäure (**21**) eine Reihe bromsubstituierter Derivate

des Protoanemonins (**9**, Schema 2) darstellbar sind und wie diese mittels STILLE-Kupplung selektiv funktionalisierbar sind. Dieser Ansatz bietet großes synthetisches Potential.



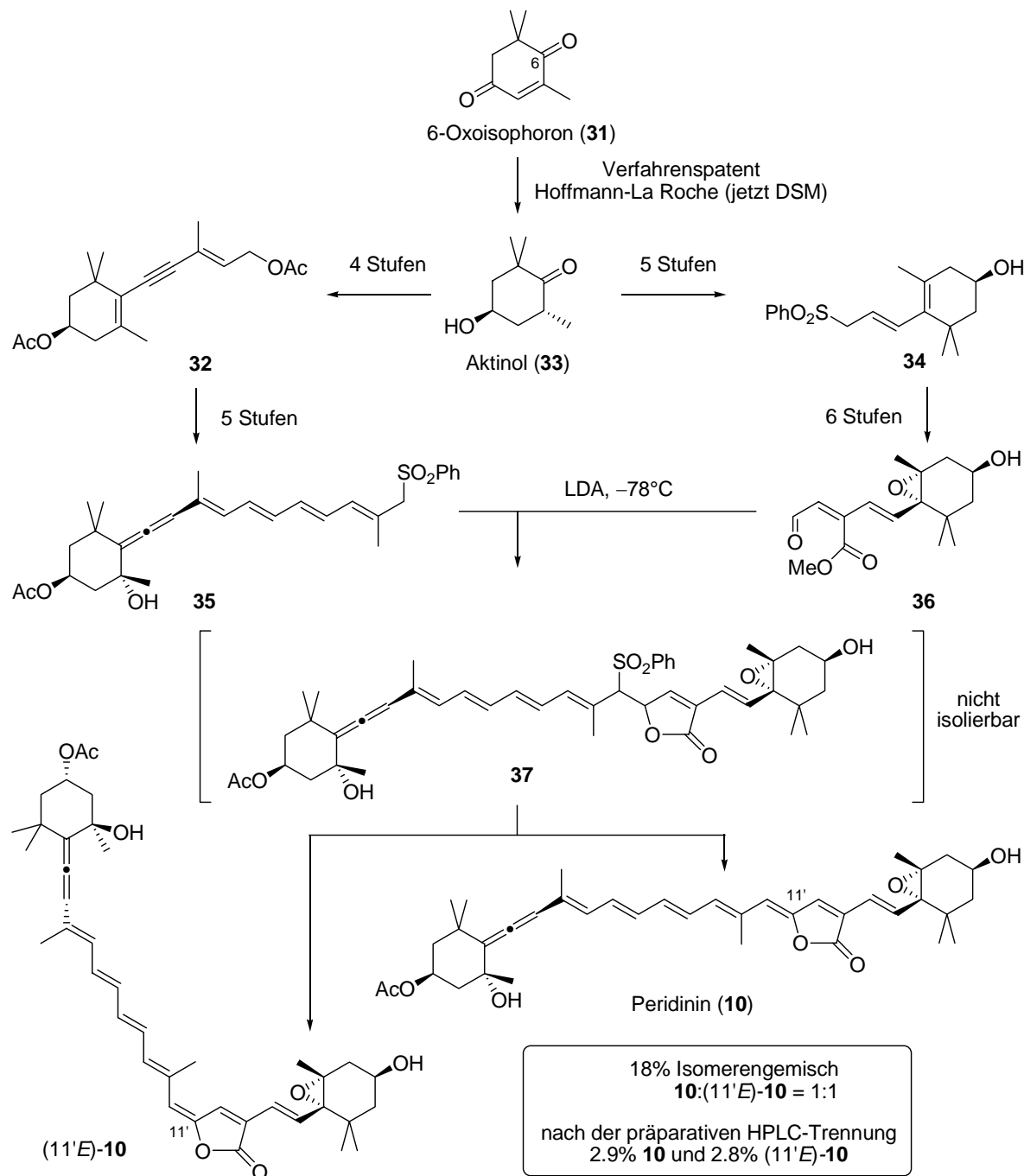
Schema 5: Synthese von γ -Alkylidenbutenoliden nach SORG^[34,35]

1.3 Literatursynthesen des Carotinoidbutenolids Peridinin

Peridinin (**10**) ist eines der strukturell komplexesten Carotinoide, weshalb die erste Totalsynthese erst nahezu zwei Jahrzehnte nach der Strukturaufklärung veröffentlicht wurde (1990^[36a]). Im Laufe der Durchführung dieser Arbeit folgten dann zwei weitere Synthesen (2001^[43a] und 2005^[44]), wobei die letztere bislang nur auf ein Epimer von Peridinin (**10**) angewendet wurde. Da diese Arbeit die Synthese von Peridinin (**10**) zum Ziel hatte, sollen hier die Schlüsselschritte der drei bestehenden Synthesen vorgestellt werden.

Die erste Synthese von ITO und Mitarbeitern^[36] nutzte eine genau zu diesem Zweck entwickelte Synthesemethode (Schema 6). Bei ihr wurde der Butenolidring im letzten Schritt unter Verknüpfung der Bausteine **35** und **36** aufgebaut. Dabei wurde das Sulfon **35** bei tiefer Temperatur deprotoniert und mit dem Aldehyd **36** versetzt. Dabei lactonisierte das intermediär gebildete Alkoholat spontan zum Butenolid **37**. Letzteres ging unter den Reaktionsbedingungen gleich auch die Eliminierungsreaktion zum Peridinin (**10**) ein. Bei andersartigen Eliminierungen zu γ -Alkylidenbutenoliden konnte das entsprechende Sulfon

isoliert werden.^[37] Die Eliminierung zeigte allerdings keine Stereoselektivität bezüglich der $C^{11'}=C^{12'}$ -Doppelbindung¹. Die beiden Isomere konnten jedoch mittels präparativer HPLC getrennt werden.



Schema 6: Erste Synthese von Peridinin (10) nach ITO *et al.*^[36] (Nummerierung entspricht Carotinoidnomenklatur)

Reagenzien und Bedingungen zum abschließenden Reaktionsschritt von Schema 6: **35** (1.0 Äquiv.), LDA (2.0 Äquiv.), THF/Hexan 1:1, -78°C, 20 min, **36**, -78°C, 10 min, →Raumtemperatur innerhalb

20 min, (11'*E*)-**10**:**10** = 1:1, 18% bzgl. **36**, 12% bzgl. **35**, weitere Trennung per präparativer HPLC: **10** (2.9% bzgl. **36**, 1.9% bzgl. **35**), (11'*E*)-**10** (2.8% bzgl. **36**, 1.9% bzgl. **35**).

Die Peridininvorläufermoleküle **35** und **36** wurden beide auf das vom 6-Oxoisophoron¹ (**31**)^[38] abstammende Aktinol (**33**)^[39,40] zurückgeführt. Dieses stellt einen generell einsetzbaren Baustein für die Synthese von Carotinoiden mit in 3-Position¹ oxygenierter β -Endgruppe dar. Die restlichen Stereozentren von Peridinin (**10**) wurden jeweils mittels lediglich substratkontrollierter Epoxidierung in die Olefine **32** und **34** eingeführt. Weil die Substratkontrolle jedoch der *benötigten* Stereochemie entgegenwirkte, war ITO's Synthese auf den frühen Stufen von schlechten Ausbeuten und aufwendigen HPLC-Trennungen begleitet.

Derselben Synthesestrategie folgend wurde von ITO und Mitarbeitern^[41] auch das 6*S*-Allen-Isomer¹ von Peridinin [(6*S*)-**10**] erstmals synthetisiert (Schema 7). Der Strukturbeweis wurde durch Vergleich des Ozonolyseprodukts (\rightarrow Spaltung der C⁹=C¹⁰-Bindung) mit dem Grashüpferketon (nicht gezeigt) erbracht. (6*S*)-**10** wurde unabhängig davon auch durch die Isomerisierung von natürlichem Peridinin (**10**) erhalten^[17]. Die gezielte Synthese erfolgte im Rahmen von Isomerisierungsexperimenten von Peridinin (**10**) in dem Bestreben, einen Hinweis auf einen Biosyntheseweg von Allencarotinoiden zu erhalten. Für diese steht eine Beteiligung einer *S* \rightarrow *R*-Isomerisierung des Allens zur Diskussion.^[42]

¹ Carotinoidnomenklatur