

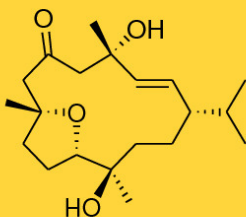


Sören Hölsken (Autor)

Untersuchungen zur stereoselektiven Totalsynthese von polyoxygenierten_Cembranoiden

Sören Hölsken

Untersuchungen zur stereoselektiven
Totalsynthese von polyoxygenierten
Cembranoiden



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/2823>

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

Im Jahre 1828 läutete *Friedrich Wöhler* mit seiner Entdeckung der Harnstoffsynthese¹ das Zeitalter der organischen Chemie ein. Seitdem ist das Interesse der organischen Chemiker ungebrochen, jedes Molekül, und sei dessen Struktur auch noch so komplex, synthetisch herstellen zu wollen. Das zunehmende Interesse an biologisch aktiven Substanzen zur Bekämpfung von Krankheiten hat die Ansprüche zusätzlich beflügelt.

Dem 20. Jahrhundert verdanken wir viele bahnbrechende Entdeckungen auf dem Gebiet der organischen Chemie, was sich unter anderem in der Liste der Nobelpreislaurateen eindrucksvoll widerspiegelt. Angefangen bei *Emil Fischer*, der 1902 für seine Arbeiten über die Synthese von Zuckern und Purinen mit dem Nobelpreis geehrt wurde,² über *Otto Wallach*, dessen Arbeiten über Terpene, Campher und ätherischer Öle zur Auszeichnung 1910 führten, bis in unsere Tage - 2001 erhielten *William S. Knowles*, *Ryoji Noyori* und *K. Barry Sharpless* den Nobelpreis für ihre Entwicklung der asymmetrischen Katalyse - findet sich eine Liste klangvoller Namen, deren Arbeiten Meilensteine im Bereich der organischen Chemie darstellen. Zu dem illustren Kreis der Nobelpreisträger zählen neben vielen anderen auch *Victor Grignard* (Darstellung von Magnesiumverbindungen aus organischen Halogeniden, Nobelpreis 1912), *Heinrich Otto Wieland* und *Adolf Windaus* (Struktur von Steroiden, Auszeichnung 1928) und *Sir Robert Robinson* (Strukturaufklärung des Penicillins, Nobelpreis 1947).

Die Zeit der modernen Naturstoffsynthese beginnt in der Mitte des 20. Jahrhunderts mit den Totalsynthesen *Robert Burns Woodward* für eine Vielzahl komplexer Naturstoffe wie Cholesterin, Chlorophyll und Vitamin B₁₂ (Nobelpreis 1965). *Herbert C. Brown* entwickelte Bor-, *Georg Wittig* Phosphorreagenzien, die bis heute ihren festen Platz in der organischen Synthese haben. *Elias James Corey* schließlich gelang die Synthese biologisch aktiver Substanzen, deren Herstellung auf synthetischem Wege aufgrund ihrer Komplexität bis dahin als unmöglich gegolten hatte (Nobelpreis 1990).

Da natürlich vorkommende Verbindungen eine definierte Stereochemie besitzen, rückt seitdem die Frage der Stereoselektivität zunehmend in den Vordergrund bei synthetischen Überlegungen. Daß zueinander enantiomere Moleküle, die sich lediglich durch die Kon-

figuration ihres Stereozentrums unterscheiden, tatsächlich unterschiedliche Eigenschaften besitzen können, sei hier an zwei Beispielen demonstriert. So riecht das (*R*)-Enantiomer von Limonen ((*R*)-**1**) nach Orangen, während das (*S*)-Enantiomer ((*S*)-**1**) nach Zitronen duftet (Abbildung 1.1).

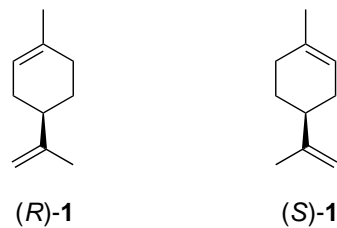


Abbildung 1.1: (*R*)-Limonen ((*R*)-**1**) riecht nach Orangen, (*S*)-Limonen ((*S*)-**1**) nach Zitronen.

Weniger harmlos ist die unterschiedliche biologische Aktivität der Enantiomeren im Fall des Schlafmittels Thalomid. Das (*R*)-Enantiomer des Wirkstoffes hat hier die gewünschte beruhigende Wirkung, die (*S*)-Form weist dagegen teratogene Eigenschaften auf und führte zu schlimmsten Mißbildungen von Kindern während der Schwangerschaft.³ Daher ist die Erforschung und Erprobung von asymmetrischen Synthesemethoden gerade im Hinblick auf eine gezielte Synthese von Naturstoffen von besonderem Interesse.

In der vorliegenden Arbeit wurden effiziente, hochstereoselektive Synthesemethoden eingesetzt, die die enantioselective Darstellung von Bausteinen für die Totalsynthese von Cembranoiden ermöglichen. Ferner konnte mit diesen Bausteinen ein flexibler Zugang zu hochfunktionalisierten Cembranoid-Grundgerüsten erschlossen werden.

2 Vorkommen, Biosynthese und Synthese von Cembranoiden

2.1 Vorkommen und biologische Eigenschaften von Cembranoiden

In den letzten Jahren ist eine große Zahl von Diterpen-Naturstoffen aus terrestrischen und marinen Quellen, hauptsächlich aus Tabakpflanzen und Weichkorallen, isoliert worden, deren charakteristisches Strukturelement ein 14-gliedriger Makrozyklus ist.⁴⁻⁶ Dieser Klasse angehörende Naturstoffe werden nach ihrem einfachsten Vertreter, dem Cembran (**2**), als „Cembranoide“ bezeichnet. Sie umfassen bislang etwa 300 bekannte Verbindungen, sowohl reine Kohlenwasserstoffe als auch oxygenierte Verbindungen. Sauerstoffsubstituenten sind besonders häufig in 4-, 6-, 8- und 12-Position zu finden. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, besitzen die Cembranoide pflanzlichen Ursprungs alle die (1*S*,2*E*)-Konfiguration, während bei Cembranoiden aus marinen Organismen sowohl die (1*S*)- als auch die (1*R*)-Konfiguration gefunden wurde. Das erste cembranoide Diterpen, das (+)-Cembren (**3**), wurde 1962 aus Pinienharz isoliert.^{7,8} In den letzten Jahren wuchs das Interesse an der physiologischen Bedeutung und pharmakologischen Wirkung dieser Substanzklasse. Im Laufe der Untersuchungen stellte sich zum Beispiel heraus, daß das Neocembren (**4**) als Pheromon bei australischen Termiten vorkommt (Abbildung 2.1).^{7,8}

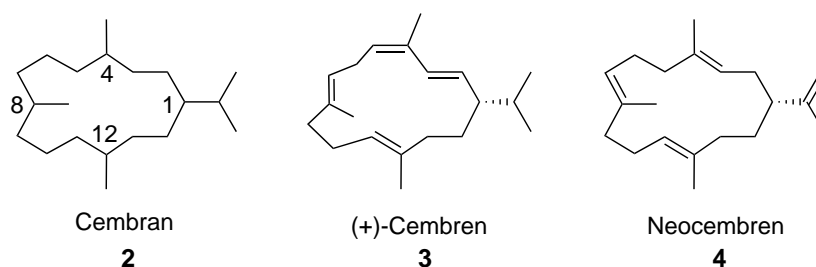


Abbildung 2.1: Drei Vertreter der Naturstoffklasse der Cembranoide: Cembran (**2**), (+)-Cembren (**3**) und Neocembren (**4**).

Die beiden Diole **5** und **6** wurden aus Tabakpflanzen isoliert. Obwohl angenommen wird, daß es sich bei diesen Verbindungen um die Ausgangssubstanzen der Cembranoid-Biosynthese handelt, konnte bislang noch keiner dieser Biosynthesewege aufgeklärt werden. Beide Verbindungen inhibieren die Prostaglandinsynthese⁹ sowie die Sensibilisierung gegenüber Nikotin.¹⁰ Außerdem blockieren sie die Bindung nichtkompetitiver Inhibitoren an neuronale Acetylcholin-Rezeptoren (Abbildung 2.2).¹⁰

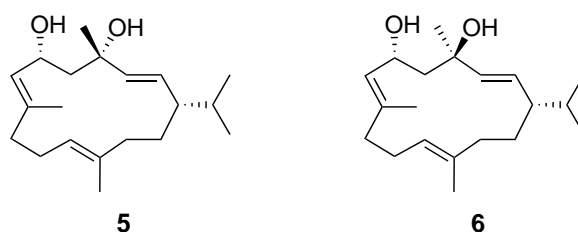


Abbildung 2.2: Mögliche Ausgangssubstanzen der pflanzlichen Cembranoid-Biosynthese.

In weiteren Untersuchungen wurde ein Cembranoid, das Sarcophytol A (**7**), entdeckt, welches die chemische Cancerogenese inhibiert.^{11,12} Andere, wie das Asperdiol (**8**), Isosarcophytoxid und Isosarcophin, sind cytotoxisch gegenüber verschiedenen Krebszelllinien mit vielversprechenden ED₅₀-Werten von bis zu 0.01 µg/mL.^{13,14} Das hochfunktionalisierte Lophotoxin (**9**) wirkt als starkes Neurotoxin, indem es selektiv und irreversibel (LD₅₀ (Maus) = 8 µg/g) an den nikotinischen Acetylcholin-Rezeptor bindet (Abbildung 2.3).¹⁵⁻¹⁷

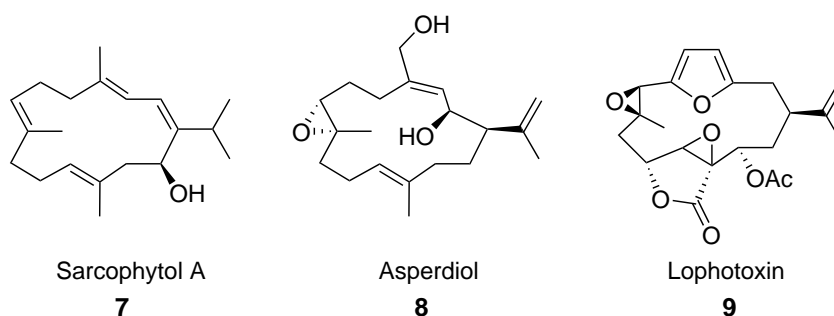


Abbildung 2.3: Cembranoide mit pharmakologisch interessanten Eigenschaften.

Aus Weichkorallen wurden Lohohedleolid (**10**), Iohohedleolid und 17-Dimethylaminohedleolid isoliert, die bei *in vitro* Tests eine Anti-HIV-Aktivität zeigten.¹⁸ Sinularin (**11**), Sinulariolid sowie Crassinacetat wirken antineoplastisch,¹⁹⁻²¹ die letztgenannte Verbindung außerdem antibiotisch.²² Bei 16-Deoxysarcophin (**12**) wurde eine Aktivität als Calcium-Antagonist festgestellt (Abbildung 2.4).²³ Weitere Vertreter dieser Naturstoffklasse weisen Konservierungseigenschaften auf²⁴ oder sind Teil der Abwehrmechanismen von Korallen, indem sie Algenwachstum inhibieren oder als Fischgift wirken.^{25,26} Cembranoide weisen

also vielfältige biologische und pharmakologische Eigenschaften auf, wodurch sie zu attraktiven Syntheszielen werden, die ein großes Potential zur Entdeckung neuer Leitstrukturen bergen.

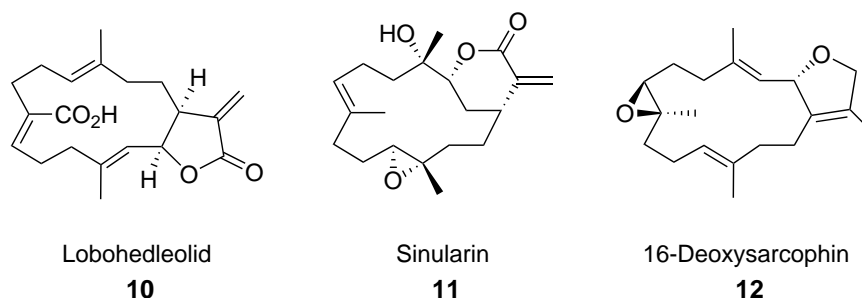


Abbildung 2.4: Weitere Cembranoide mit pharmakologisch interessanten Eigenschaften.

2.2 Biosynthese von cembranoiden Diterpenen

Gegen Ende des neunzehnten Jahrhunderts entdeckte *O. Wallach*, daß eine bestimmte Gruppe von Verbindungen - dazu zählten vor allem die ätherischen Öle aus Pflanzen - formal in verzweigte C₅-Einheiten, sogenannte „Isopentenyl-“ oder „Isopren-Einheiten“, zerlegt werden kann. Diese Verbindungen wurden nach der Terpentin-Pistazie (*Pistacia terebinthus*) als „Terpene“ bezeichnet. Die von *O. Wallach* und *L. Ruzicka* aufgestellten „Isopren-Regeln“²⁷⁻²⁹ besagen, daß Terpene aus Isopren-Einheiten via „Kopf/Schwanz“-Verknüpfung aufgebaut sind. Durch verschiedene Zyklisierungsarten können, ähnlich wie bei den Polyketiden, eine Vielzahl von Grundgerüsten entstehen.³⁰ Die Terpene werden anhand der Anzahl ihrer C₅-Einheiten klassifiziert: Monoterpene (C₁₀), Sesquiterpene (C₁₅), Diterpene (C₂₀), Sesterterpene (C₂₅), Triterpene (C₃₀) und Tetraterpene (C₄₀). Steroide (C₂₇) und verwandte Verbindungen weichen offensichtlich von der Isopren-Regel ab, was jedoch durch Kettenabbau und Verletzung des „Kopf/Schwanz“-Verknüpfungsprinzips erklärt werden kann.³⁰

Bei der Biosynthese von Terpenen ist die Schlüsselsubstanz das sogenannte „aktive Isopren“, welches aus den beiden, miteinander im enzymatischen Gleichgewicht stehenden Hemiterpenderivaten Isopentenylidiphosphat (**20**) und Dimethylallyldiphosphat (**21**) besteht. Neue Untersuchungen haben gezeigt, daß in Pflanzen zwei unterschiedliche Biosynthesewege zum Aufbau dieser Verbindungen existieren: der klassische mevalonatabhängige Weg über (*R*)-Mevalonat (**16**)³⁰ sowie der neu entdeckte mevalonatonabhängige Weg über 1-Deoxyxylulose-5-phosphat (**27**).³¹⁻³⁴ Je nach Zellkompartiment haben beide Wege un-