

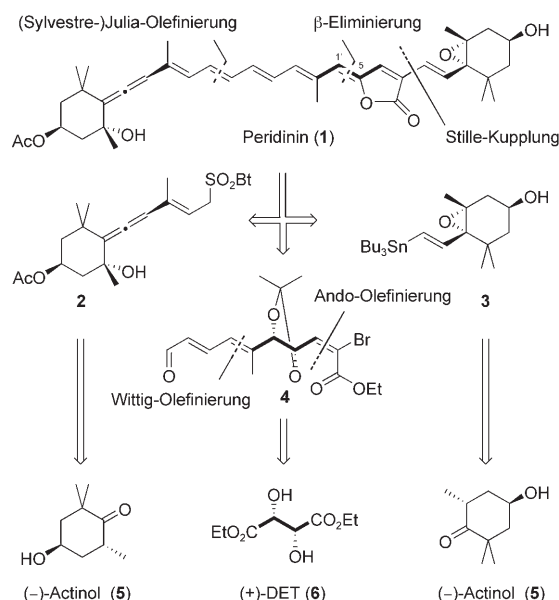
Totalsynthese des lichtsammelnden Carotinoids Peridinin**

Thomas Olpp und Reinhard Brückner*

Peridinin (**1**) ist das lichtsammelnde Hauptpigment planktonischer Dinoflagellaten.^[1] Auffällig ist sein massenhaftes Auftreten in giftigen Algenblüten (rote Gezeiten, engl. red tides).^[2] Peridinin ist eines der weltweit am häufigsten vorkommenden Carotinoide^[3] und weist interessanterweise eine gewisse Antitumoraktivität auf.^[4] Das Auftreten eines Butenolidrings in Peridinin (**1**) ist für die Gruppe der mehr als 700 natürlichen Carotinoide^[5] strukturell nahezu einzigartig.^[6] Unklar ist bis heute, wie der C₃₇-Kern von Peridinin gebildet wird.^[7]

Ein Jahrhundert nach der erstmaligen Isolierung von Peridinin (**1**)^[8] und ein Jahrzehnt nach Abschluss der Strukturklärung^[9] wurden die ersten Totalsynthesen dieser Verbindung durchgeführt. Ito et al.^[10] und Katsumura et al.^[11] synthetisierten den Naturstoff, während de Lera und Mitarbeiter in Kooperation mit uns ein Allen-Epimer herstellten.^[12] Hier beschreiben wir die dritte Totalsynthese von **1**. Die Vorgehensweise ist neuartig und sollte zukünftig die Synthese sowohl weiterer natürlicher^[6] als auch analoger nichtnatürlicher Butenolid-Carotinoide ermöglichen.

Unsere Retrosynthese führte Peridinin (**1**) auf die drei Bausteine **2** („Allenylsulfon“), **3** („Alkenylstannan“) und **4** [„Oxobromacrylat“] zurück (Schema 1), wobei Wert auf Konvergenz gelegt wurde. Baustein **4** war so ausgelegt, dass eine Ketalspaltung eine Lactonisierung nach sich ziehen würde. Dadurch entstünde ein 3-Alkenyl-5-(α -hydroxyalkyl)butenolid. Dieses sollte *anti*-selektiv dehydratisiert werden,^[13] um so den Alkylidenbutenolid-Teil^[14] der Zielstruktur **1** mit einer Z-konfigurierten C¹=C⁵-Bindung aufzubauen. Derartige 3-Alkenyl-5-(α -hydroxyalkyl)butenolide mit der erforderlichen *ul*-Beziehung^[15] zwischen ihren Stereozentren lassen sich aus chiraalem Weinsäurediethylester –



Schema 1. Retrosynthese von **1**. Bt = Benzothiazolyl (Formel im unteren Teil von Schema 4).

egal, ob enantiomerenrein (**6**) oder als Traubensäure eingesetzt – durch Differenzieren der Termini und anschließendes Umfunktionalisieren herstellen. Dies hatten wir bereits in einer Modellstudie gezeigt^[16] und hatten anschließend entschieden, die gleiche Reaktionsfolge hier einzusetzen. **4** wurde mit einer Oxofunktion versehen, um später das Allenylsulfon **2** in einer (Sylvestre-) Julia-Olefinierung aufnehmen zu können; zusätzlich enthielt **4** ein Vinylbromid, das eine Stille-Kupplung mit dem Alkenylstannan **3** ermöglichen sollte. Sowohl das Allenylsulfon **2** als auch das Alkenylstannan **3** wurden auf (-)-Actinol (**5**)^[17] zurückgeführt. **5** ist ein gebräuchliches Ausgangsmaterial für die Synthese 4'-hydroxylierter^[18] Carotinoide wie Zeaxanthin^[19] oder Peridinin.^[10–12]

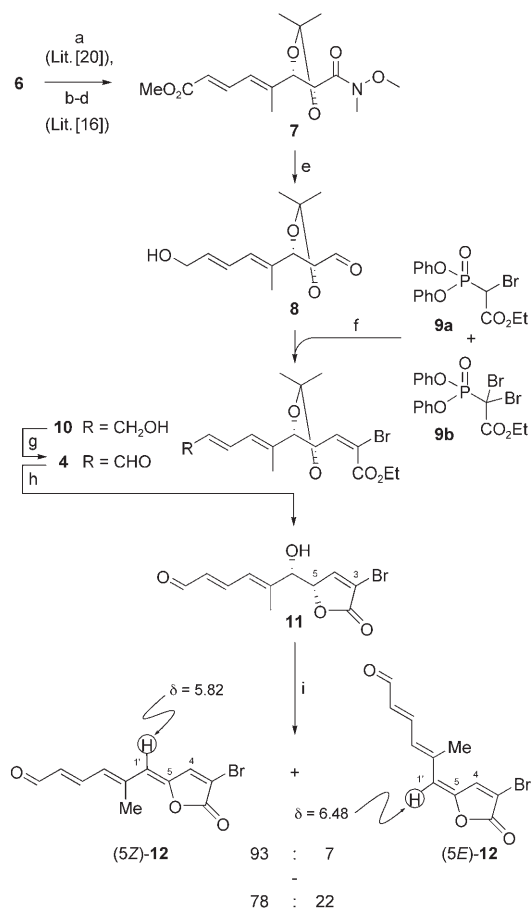
Von (+)-Weinsäurediethylester (**6**) ausgehend wurde – wie zuvor berichtet^[16] – in vier Stufen und 58 % Gesamtausbeute das Ester-enthaltende Weinreb-Amid **7** hergestellt (Schema 2). Die gleichzeitige, selektive Reduktion von Ester (\rightarrow CH₂OH) und Amidfunktion (\rightarrow CHO) gelang nur mit einem erheblichen Überschuss von NaAlH₄. LiAlH₄ oder Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) erwiesen sich als inert oder zersetzten das Substrat, während NaBH₄ in MeOH lediglich das Weinreb-Amid reduzierte (\rightarrow CH₂OH), und dies auch nicht in der beabsichtigten Weise. **8** wurde wegen seiner Instabilität nicht gereinigt, vielmehr wurde das Rohprodukt einer Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung unterzogen, bei der eine Mischung der zum Ando-Typ^[21] zählenden Phosphonate **9a** und **b** eingesetzt wurde, die wir für diese Transformation entwickelt hatten.^[22] Dies lieferte das Hydroxy(bromacrylat) **10**^[23] mit 95 % *E*-Selektivität.^[24] Die darauf folgende Oxidation mit MnO₂ ergab das Oxobromacrylat **4**. Diese Verbindung wurde wegen ihrer Labilität ohne Reinigung unmittelbar mit 90-proz. Trifluoressigsäure weiter umgesetzt. Dabei verschwand das Ketal und lactonisierte das freigesetzte Diol innerhalb von fünf Minuten unter

[*] Dr. T. Olpp,^[†] Prof. Dr. R. Brückner
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Universität Freiburg
Albertstraße 21, 79104 Freiburg (Deutschland)
Fax: (+49) 761-203-6100
E-mail: reinhard.brueckner@organik.chemie.uni-freiburg.de

[†] Derzeitige Adresse:
Department of Chemistry, Building 18–344
Massachusetts Institute of Technology
77 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie (Kekulé-Stipendium für T.O.) sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft großzügig unterstützt. Wir danken Dr. Thomas Netscher (DSM Nutritional Products, Basel) für eine Spende von (-)-Actinol.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag (die NMR-Daten von **1** und (6'*cis*)-**1**) sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



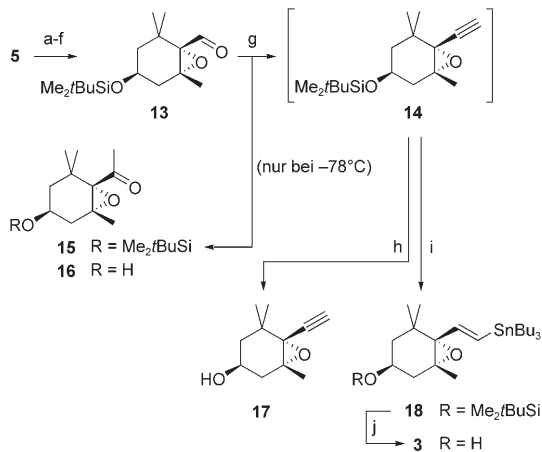
Schema 2. Synthese von **12** (konfigurationsbeweisende 500-MHz-¹H-NMR-Verschiebungen in CDCl₃) von **1** über das Oxobromacrylat **4**. a) 2,2-Dimethoxypropan (1.2 Äquiv.), *p*-TsOH (kat.), Toluol, Rückfluss, 2 h, 87% (*R,R*)-2,3-*O*-Isopropylidenweinsäurediäthylester und 11% (*R,R*)-2,3-*O*-Isopropylidenweinsäureäthylmethylster (als Gemisch; Σ = 98%; Lit. [20]: Σ = 96%); b) Lit.[16]: HNMe(OMe)·HCl (4 Äquiv.), Me₃Al (4 Äquiv.), CH₂Cl₂, -15 °C, 1 h, 99%; c) Lit. [16]: MeMgBr (1.0 Äquiv.), THF, 0 °C, 1 h, 66%; d) Lit. [16]: MeO₂C-CH=CH-CH=PPh₃ (2.0 Äquiv.), Toluol, Rückfluss, 30 h, 90%, *E/Z* = 99/1; e) NaAlH₄ (3.0 Äquiv.), THF, -40 °C, 15 min; f) **9a/9b**-Gemisch^[22] (0.83 bzw. 0.46 Äquiv., Σ = 1.29 Äquiv.), NaH (1.0 Äquiv.), THF, 0 °C, 10 min, Zugabe von **8**, 3 h, 47% (über 2 Stufen), 95:5-*E/Z*-Gemisch; g) MnO₂ (40 Äquiv.), CH₂Cl₂, 25 °C, 2 h, 84% Rohprodukt; h) F₃CCO₂H/H₂O 9:1, 25 °C, 5 min, 92%; i) 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol (5 Äquiv.), CH₂Cl₂ (entgast), Di-*tert*-butylkresol (250 ppm), Lichtausschluss, -78 °C, 10 min, 51%.

Bildung des 5-(α -Hydroxyalkyl)butenolids **11** (77% Ausbeute über zwei Stufen).

Überraschenderweise misslang der anschließende Versuch einer *anti*-Eliminierung **11**→**12** unter anderweitig erfolgreichen^[16] Mitsunobu-Bedingungen (PPh₃, Diethylazodicarboxylat, THF, –30 °C; Schema 2). Dies galt auch für ähnliche 5-(α -Hydroxyalkyl)butenolide, z. B. für das Kupplungsprodukt aus **11** und **3** oder für das aus **10** durch Entschützen und Lactonisieren erhaltene Diol. Die Dehydratisierung des 5-(α -Hydroxyalkyl)butenolids **11** zum 5-Alkylidenbutenolid **12** gelang aber schließlich sogar bei –78 °C innerhalb von nur zehn Minuten, und zwar durch einen Überschuss von 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol. Unter Einhaltung der früher eta-

blierten Vorsichtsmaßnahmen (Lichtausschluss, entgaste Lösungsmittel, Radikalfänger)^[16] erhielten wir 51 % **12**. Leider entstand **12** jedoch als *Z/E*-Gemisch. Das Isomerenverhältnis lag zwischen 78:22 und 93:7.

Die Synthesen von **2** und **3** verliefen über das Epoxyalkin **14** als gemeinsame Zwischenstufe (Schema 3). Diese stammte

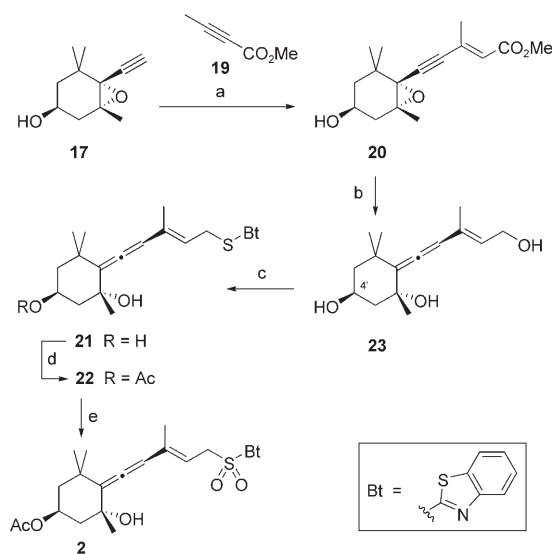


Scheme 3. Synthese des Alkenylstannans **3**. a) $\text{Me}_2\text{tBuSiCl}$ (1.07 Äquiv.), NEt_3 (1.1 Äquiv.), 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP; 1.05 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C , 6 h, 97% (Lit. [10b]; 93%); b) Lithiumdiisopropylamid (LDA; 1.12 Äquiv.), Zugabe des Produkts von (a), -78°C , 1 h, Zugabe von $\text{PhN}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$ (1.5 Äquiv.), 25°C , 2 d, 81% (Lit. [10b]; 89%); c) CO-Strom, MeOH (30 Äquiv.), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (3 Mol-%), NEt_3 (3 Äquiv.), DMF, 80°C , 24 h, 99% (Lit. [11]; 97%); d) DIBAL (2.5 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -78°C , 1 h, 81% (Lit. [11] mit LiAlH_4 : 87%); e) tBuOOH (2.0 Äquiv.), $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (1.5 Äquiv.), (–)-Diisopropyltartrat (2.3 Äquiv.), 4-Ä-MS, CH_2Cl_2 , -30°C , 30 min, 95%, > 98% de (Lit. [11]: 99%, 92% de; Lit. [12]: 98%, > 98% de); f) Dess-Martin-Periodinan,^[25] CH_2Cl_2 , 25°C , 45 min, 92% (Swern-Oxidationen: Lit. [11]: 100%, Lit. [12]: 91%); g) $\text{Me}_3\text{SiCH=N=N}$ (1.2 Äquiv.), LDA (1.1 Äquiv.), THF, -30°C , 10 min (Lit. [12]: 92%); h) Bu_4NF (3 Äquiv.), THF, 25°C , 100 min, 75% über 2 Stufen (Lit. [12]: 78%); i) Bu_3SnH (1.1 Äquiv.), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (2 Mol-%), THF, 0°C , 90 min, 53% über 2 Stufen; j) Bu_4NF (3 Äquiv.), THF, 25°C , 19 h, 63%.

ihreits von (–)-Actinol (**5**)^[17] ab. Der Literatur folgend begannen wir mit einer *tert*-Butyldimethylsilylierung,^[10b] der eine Enoltriflatbildung,^[10b] eine Methoxycarbonylierung zum ungesättigten Ester^[11] und eine DIBAL-Reduktion zum Allylkohol^[11] folgten. Bei der anschließenden Sharpless-Epoxidierung mit substöchiometrischen Mengen Ti(OiPr)₄ (0.2 Äquiv.) und (–)-Diisopropyltartrat (0.3 Äquiv.) erhielten wir lediglich ein Gemisch von gewünschtem und nicht gewünschtem Epoxyalkohol. Der Diastereomerenüberschuss von 36% *de* und die Ausbeute von 76% blieben damit merklich hinter den Ergebnissen von Katsumura et al. unter identischen Reaktionsbedingungen zurück (92% *de*, 99% Ausbeute).^[11] Setzten wir jedoch 1.5 Äquiv. Ti(OiPr)₄ und 2.3 Äquiv. (–)-Diisopropyltartrat ein, verlief dieselbe Epoxidierung sogar im 14-g-Maßstab zum Epoxyalkohol, diesmal mit > 98% *de* und in 95% Ausbeute. Den Epoxyaldehyd **13** erhielten wir daraus durch Oxidation mit dem Dess-Martin-Periodinan.^[25] Die C₁-Verlängerung von **13** bei –30 °C mit Shioiris Lithiodiazomethan,^[26] gefolgt von einer Desilylierung mit Bu₄NF, führte selektiv zum gewünschten Alkin **17**.

(75 % Ausbeute über zwei Stufen).^[27] Aus diesem Alkin wurde das Allenylsulfon **2** hergestellt (Schema 4), nicht aber das Alkenylstannan **3** (Schema 3), da sich die Hydrostannylierung von **17** als ineffektiv erwies: Mit $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ als Katalysator erhielten wir 39 % und mit $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ 36 % Ausbeute – die Hälfte der 69 %^[12] bzw. > 64 %^[28] Ausbeute, die unter den letzteren Bedingungen von anderer Seite erhalten wurden. Als effizienter erwies sich eine Hydrostannylierung des Silyl-geschützten Alkins **14** mit anschließender Desilylierung. Diese Reaktionsfolge lieferte das gesuchte Alkenylstannan **3** mit 33 % statt 29 % Gesamtausbeute über die drei Stufen vom Aldehyd **13**.

Die Umwandlung des Epoxyalkins **17** in das Allenylsulfon **2** begann mit der Palladium-katalysierten Addition^[29] von **17** an Tetrolsäuremethylester (**19**; Schema 4). Dies führte völlig

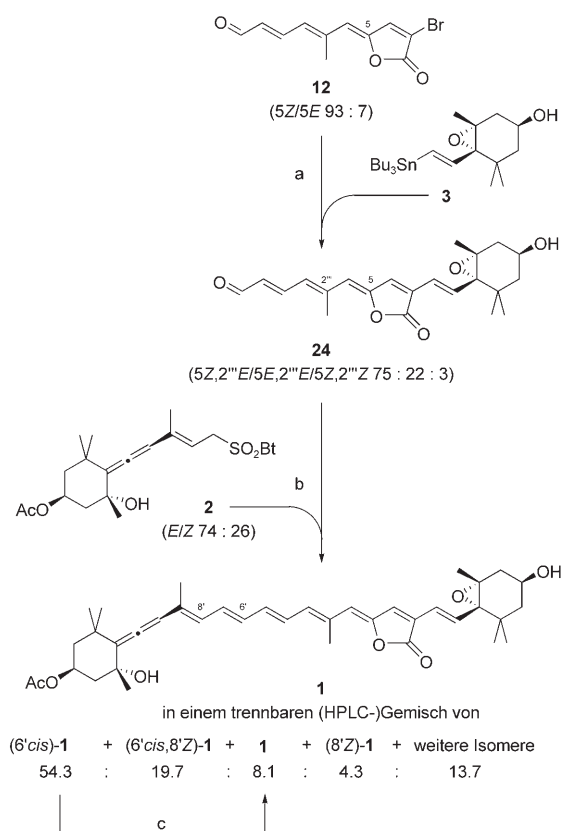


Schema 4. Synthese des Allenylsulfons **2**. a) **19** (1.2 Äquiv.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 Mol-%), Tris(2,6-dimethoxyphenyl)phosphan (5 Mol-%), THF, 25 °C, 44 h, 61 %; b) DIBAL (8 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0 °C, 10 min, 91 %; c) PPh_3 (1.0 Äquiv.), 2-Mercaptobenzothiazol (1.0 Äquiv.), Azodicarbonsäurediethylester (1.0 Äquiv.), THF, 25 °C, 10 min, 86 %; d) Ac_2O (3 Äquiv.), DMAP (10 Mol-%), Pyridin, 25 °C, 10 min, 97 %, 98:2-*E/Z*-Gemisch; e) H_2O_2 (50 Äquiv.), $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.3 Äquiv.), EtOH, 25 °C, 2.5 h, 99 %, 74:26-*E/Z*-Gemisch.

E-selektiv zum ungesättigten Epoxyester **20**. Wurde **20** mit 8 Äquiv. DIBAL versetzt, entstand aus dem ungesättigten Ester ein Allylalkohol und aus dem Epoxyalkin ein Allenol. Da der letztgenannte Teilschritt unter vollständigem 1,3-Chiralitätstransfer^[30] verlief, resultierte das Triol **23**^[31] als reines Diastereomer (91 %). Die OH-Gruppen dieses Triols konnten wir perfekt voneinander differenzieren: Zuerst ersetzten wir die allylische OH-Gruppe in einer Mukaiyama-Redoxkondensation in Gegenwart von PPh_3 und Azodicarbonsäurediethylester^[32] durch 2-Mercaptobenzothiazol und erhielten das Dihydroxysulfid **21** in 86 % Ausbeute. Nachfolgend acetylierten wir die sekundäre OH-Gruppe und erhielten so das (Acetoxy)hydroxysulfid **22** in 97 % Ausbeute. Es enthielt 2 % des *Z*-Isomers, das mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel^[33] nicht abgetrennt werden konnte. Eine

$(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$ -katalysierte Oxidation mit H_2O_2 ^[34] überführte das Sulfid **22** in das gesuchte Allenylsulfon **2**. Dessen Ausbeute und konfigurate Einheitlichkeit konnten allerdings nicht gleichzeitig maximiert werden: Wurde das Sulfid **22** 2.5 h lang oxidiert, fiel das Sulfon **2** mit 99 % Ausbeute, doch als nicht trennbares^[33] 74:26-*E/Z*-Gemisch an; wurde die Reaktionszeit auf 60 min begrenzt, entstand Sulfon **2** in 88 % Ausbeute als 90:10-*E/Z*-Gemisch.

In den abschließenden Schritten unserer Synthese von Peridin (1) wurde das Oxobrombutenolid **12** mit dem Alkenylstannan **3** sowie dem Allenylsulfon **2** verknüpft (Schema 5). Wegen der konfigurativen Labilität der hierbei



Schema 5. Totalsynthese von Peridin (**1**)^[18]. a) **3** (1.2 Äquiv.), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (10 Mol-%), CuI (1.65 Äquiv.), Di-*tert*-butylkresol (250 ppm), *N*-Methylpyrrolidon (entgast), Ausschluss von Licht, 25 °C, 18 h, 83 % des Isomerengemischs; b) Zugabe von Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDs; 5.0 Äquiv.) zu einer Lösung von **24** (1.0 Äquiv. des angegebenen Gemischs) und **2** (1.2 Äquiv. des angegebenen Gemischs) in THF (entgast), Di-*tert*-butylkresol (250 ppm), Ausschluss von Licht, –78 °C, 5 min, 61 %; c) $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 70:30, 25 °C, Ausschluss von Licht, 37 d, HPLC, 57 % reines **1** [oder 89 % **1** unter Berücksichtigung von 37 % zurückgewonnenem (6'*cis*)-1].

eingesetzten (**12**) und sich bildenden Polyene (**24**, **1**) wurde in dieser Phase nur noch in entgasten Lösungsmitteln, unter Lichtausschluss und in Gegenwart eines Radikalfängers gearbeitet. Eine Stille-Kupplung^[35] von **12** (5*Z*/5*E* 93:7) mit **3** (*E/Z* 100:0) – katalysiert durch $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ und kokatalysiert durch CuI^[36] – lieferte zunächst das Butenolid-enthaltende Pentaen **24** in 83 % Ausbeute als 75:22:3-Isomerengemisch.

Dieses Gemisch wurde zusammen mit **2** (*E/Z* 74:26), also unter „Barbier-Bedingungen“, mit einem großen Überschuss an KHMDS versetzt. Dies initiierte eine (Sylvestre-)Julia-Olefinierung,^[37] die innerhalb von fünf Minuten 61 % eines Gemischs von Peridininen mit etlichen Isomeren entstehen ließ, dessen Hauptbestandteil mit 54 % (*6'cis*)-**1** war. Das Isomerenverhältnis (*6'cis*)-**1**/**1** – durch die Vorstufen (*5Z,2'''E*)-**24** und *E*-**2** verursacht – betrug 87:13 und das Isomerenverhältnis (*6'cis,8'Z*)-**1**/*(8'Z)*-**1** – von den Vorstufen (*5Z,2'''E*)-**24** und *Z*-**2** herrührend – 82:18. Diese bevorzugten *cis*-Olefin-Bildungen sind gut in Einklang mit kürzlich erschienenen Berichten über *cis*-selektive Olefinierungen mittels anderer Allyl(benzothiazolyl)sulfone.^[38] Nach Isomerentrennung durch präparative Umkehrphasen-HPLC erhielten wir unsere erste Probe korrekt konfigurierten synthetischen Peridinins (**1**). Interessanterweise wandelte sich das reine Isomer (*6'cis*)-**1** selektiv in synthetisches **1** um, wenn man eine lichtgeschützte Lösung davon in 70-proz. wässr. Acetonitril bei Raumtemperatur lange genug aufbewahrte: Nach 37 Tagen konnten wir **1** in 57 % Ausbeute isolieren; dazu mussten wir lediglich von 37 % unverändert gebliebenem (*6'cis*)-**1** abtrennen. Bezogen auf umgesetztes (*6'cis*)-**1** ist dies eine Ausbeute von 89 % an **1**.

Die chemischen Verschiebungen und H,H-Kopplungskonstanten im 500-MHz-¹H-NMR-Spektrum einer CD₃OD-Lösung synthetischen Peridinins (**1**) stimmten ebenso wie die 125.7-MHz-¹³C-NMR-Verschiebungen gut mit den Daten überein, die an natürlichem **1** unter denselben Bedingungen gemessen wurden.^[39] Dies trifft auch für die acht olefinischen 500-MHz-¹H-NMR-Signale zu, die für natürliches **1** in C₆D₆ publiziert wurden.^[40]

Des Weiteren führten wir NMR-spektroskopische Studien mit dem Isomer **1**, das die Konfiguration des Naturstoffs aufweist, sowie mit dessen Vorstufe (*6'cis*)-**1**, in der die C⁶=C⁷[18]-Bindung die entgegengesetzte Konfiguration hat, durch. Da in C₆D₆ die Signaldispersion (¹H) größer ist als im zuvor genutzten^[39] CD₃OD, konnten wir alle ¹H- und ¹³C-Signale individuell zuordnen. Im Anschluss ermöglichten die ROESY-Spektren von **1** und (*6'cis*)-**1** den vollständigen Beweis der beiden Stereostrukturen anhand der jeweiligen NOE-Kreuzsignale. Insbesondere konnten auf diese Weise den Doppelbindungen ihre Konfigurationen zugewiesen und an den Stereozentren die Relativkonfigurationen bestätigt werden; wir konnten sogar die Konfiguration der Chiralitätsachse im Allen-Teil bestimmen.

Wir haben hier eine hochkonvergente Totalsynthese von Peridininen (**1**) vorgestellt. Ausgehend von (–)-Actinol (**5**) und (+)-Weinsäurediethylester (**6**) wurde **1** in 15 Stufen plus 2 HPLC-Trennungen in der längsten linearen Sequenz synthetisiert. Eine einzige HPLC-Trennung hätte vermutlich ausgereicht, wenn die Isomerisierung (*6'cis*)-**1**→**1** mit dem ursprünglich erhaltenen (*6'cis*)-**1**/*(6'cis,8'Z)*-**1**/*(8'Z)*-**1**-Gemisch statt mit dem Reinisomer (*6'cis*)-**1** durchgeführt worden wäre. Die Gesamtausbeute betrug 7.7 % und die Gesamtanzahl unserer Stufen^[41] 29.^[42] Die Schlüsselschritte waren die differenzierende Reduktion **7**→**8** eines Ester-enthaltenden Weinreb-Amids, die *E*-selektive Olefinierung **8**→**10** mittels der Ando-Typ-Bromphosphonate **9a/9b**, die mit dem bisher nicht vergleichbar genutzten Thiocarbonyldiimidazol vorgenommene *anti*-selektive β-Eliminierung **11**→**12**

für den *Z*-selektiven Aufbau der C¹=C⁵-Bindung und die *cis*→*trans*-Isomerisierung (*6'cis*)-**1**→**1** im letzten Schritt.

Eingegangen am 7. Februar 2006

Online veröffentlicht am 9. Mai 2006

Stichwörter: Butenolide · Carotinoide · Eliminierungen · Olefinierungen · Totalsynthesen

- [1] E. Hofmann, P. M. Wrench, F. P. Sharples, R. G. Hiller, W. Welte, K. Diederichs, *Science* **1996**, 272, 1788–1791.
- [2] a) D. M. Anderson, *Sci. Am.* **1994**, 271(2), 62–68; b) E. Culotta, *Science* **1992**, 257, 1476–1477; c) <http://www.whoi.edu/redtide/>.
- [3] J. A. Haugan, T. Aakermann, S. Liaaen-Jensen, *Methods Enzymol.* **1992**, 213, 231–245.
- [4] H. Nishino, *Mutat. Res.* **1998**, 402, 159–163.
- [5] *Carotenoids* (Hrsg.: G. Britton, S. Liaaen-Jensen, H. Pfander), *Carotenoids—Handbook* (zusammengestellt von A. Z. Mercadante, E. S. Egeland), Birkhäuser, Basel, **2004**.
- [6] γ-Alkylidenbutenolidringe sind auch Bestandteil der folgenden Carotinoide: a) Peridinol: Lit. [6c]; b) Anhydroperidinol: D. J. Repeta, R. B. Gagosien, *Geochim. Cosmochim. Acta* **1984**, 48, 1265–1277; c) Pyrroxanthin: zweidimensionale Struktur: J. E. Johansen, W. A. Svec, S. Liaaen-Jensen, F. T. Haxo, *Phytochemistry* **1974**, 13, 2261–2271; dreidimensionale Struktur: T. Aakermann, S. Liaaen-Jensen, *Phytochemistry* **1992**, 31, 1779–1782; d) Pyrroxanthinol: Lit. [6c]; e) Hydratopyrroxanthinol: S. Hertzberg, V. Partali, S. Liaaen-Jensen, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1988**, 42, 495–503; f) Uriolid: P. Foss, R. R. L. Guillard, S. Liaaen-Jensen, *Phytochemistry* **1986**, 25, 119–124; g) Deepoxyuriolid: E. S. Egeland, S. Liaaen-Jensen, *Phytochemistry* **1995**, 40, 515–520; h) Anhydrouriolid: Lit. [6g]; i) 3'-Dehydrouriolid: Lit. [6g]; j) ein unbenanntes Carotinoid: T. Maoka, K. Hashimoto, N. Akimoto, Y. Fuihara, *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 578–581; k) ein unbenanntes Carotinoid: M. Suzuki, K. Watanabe, S. Fujiwara, T. Kurasawa, T. Wakabayashi, M. Tsuzuki, K. Iguchi, T. Yamori, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 724–727.
- [7] a) I. E. Swift, B. V. Milborrow, *Biochem. J.* **1981**, 199, 69–74; b) I. E. Swift, B. V. Milborrow, *Biochem. J.* **2005**, 389, 919–919 (Zurücknahme früherer Befunde).
- [8] F. Schütt, *Ber. Dtsch. Bot. Ges.* **1890**, 8, 9–32.
- [9] Zweidimensionale Struktur: a) H. H. Strain, W. A. Svec, K. Aitzetmüller, M. C. Grandolfo, J. J. Katz, H. Kjösen, S. Norgård, S. Liaaen-Jensen, F. T. Haxo, P. Wegfahrt, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1823–1825; dreidimensionale Struktur: b) H. H. Strain, W. A. Svec, P. Wegfahrt, H. Rapoport, F. T. Haxo, S. Norgård, H. Kjösen, S. Liaaen-Jensen, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1976**, 30, 109–120; c) J. E. Johansen, G. Borch, S. Liaaen-Jensen, *Phytochemistry* **1980**, 19, 441–444.
- [10] a) Synthese eines Racemats von Diastereomeren von **1**: M. Ito, Y. Hirata, Y. Shibata, K. Tsukida, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 197–199; b) Synthese von enantiomeren- und diastereomerenreinem **1**: Y. Yamano, M. Ito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 1599–1610.
- [11] a) N. Furuichi, H. Hara, T. Osaki, H. Mori, S. Katsumura, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1065–1068; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1023–1026; b) N. Furuichi, H. Hara, T. Osaki, M. Takano, H. Mori, S. Katsumura, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7949–7959.
- [12] B. Vaz, R. Alvarez, R. Brückner, A. R. de Lera, *Org. Lett.* **2005**, 7, 545–548.
- [13] a) Übersicht: R. Brückner, *Chem. Commun.* **2001**, 141–152; Einzelberichte: b) J. Schmidt-Leithoff, R. Brückner, *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 1943–1958; c) F. von der Ohe, R. Brückner, *New J. Chem.* **2000**, 24, 659–669; d) I. Hanisch, R. Brückner, *Synlett*

- 2000, 374–378; e) K. Siegel, R. Brückner, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1116–1122; f) F. C. Görth, A. Umland, R. Brückner, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1055–1062.
- [14] Übersichten über weitere Zugänge zu γ -Alkylidenbutenoliden: a) E.-i. Negishi, M. Kitora, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6707–6738; b) R. Brückner, *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 679–718; c) R. Rossi, F. Bellina in *Targets in heterocyclic systems: chemistry and properties*, Vol. 5 (Hrsg.: O. A. Attanasi, D. Spinelli), Società Chimica Italiana, **2002**, S. 169–198.
- [15] Nomenklatur gemäß D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 696–702; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 654–660.
- [16] T. Olpp, R. Brückner, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1577–1581; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1553–1557.
- [17] Synthese von **5**: a) H. G. W. Leuenberger, W. Boguth, E. Widmer, R. Zell, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1832–1849; b) Y. Cramer, K. Puentener, M. Scalone (F. Hoffmann-La Roche AG, Schweiz), EPXXDW EP 915076A1 19990512, **1999**; c) T. Hoshino, Y. Setoguchi (DSM Ip Assets B. V., Niederlande), PIXXD2 WO 2004029263A2 20040408 PCT Int. Appl., **2004**.
- [18] Die Nomenklatur in dieser Publikation ist in Einklang mit den allgemeinen IUPAC-Regeln (<http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/>). Die empfohlene Carotinoid-spezifische IUPAC-Nomenklatur für **1** findet sich in Lit. [5] und [39].
- [19] a) E. Widmer, M. Soukup, R. Zell, E. Broger, H. P. Wagner, M. Imfeld, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 861–867; b) M. Soukup, E. Widmer, T. Lukáč, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 868–873.
- [20] M. Carmack, C. J. Kelley, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2171–2173.
- [21] K. Ando, T. Oishi, M. Hiram, H. Ohno, T. Ibuka, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4745–4749, zit. Lit.
- [22] T. Olpp, R. Brückner, *Synthesis* **2004**, 2135–2152.
- [23] Alle neuen Verbindungen lieferten zufriedenstellende ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren und korrekte Elementaranalysen, außer der instabile Hydroxyaldehyd **8**, die Aldehyde **11** und **12**, die Thioether **21** und **22** und Peridin (1), die jedoch allesamt korrekte hochaufgelöste Massenspektren ergaben.
- [24] Eine Eintopf-Reduktions-/Olefinierungs-Prozedur **7** \rightarrow **10** scheiterte an der Inkompatibilität des nicht umgesetzten Reduktionsmittels mit den deprotonierten Phosphonaten **9a/b**.
- [25] a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156; b) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287.
- [26] Methode: K. Miwa, T. Aoyama, T. Shioiri, *Synlett* **1994**, 107–108.
- [27] Bei niedrigeren Temperaturen (z. B. $-78^\circ\text{C}/5\text{ min}$) und wiederum nach Desilylierung erhielten wir nur halb so viel Alkin (im angegebenen Fall: 40 % **17**), aber dafür auch das entsprechende Methylketon **15** (im angegebenen Fall: 14 %). Vermutlich entsteht **15** durch eine [1,2]-Hydridverschiebung in der „Tiffeneau/Demjanow-artigen Substruktur“ $^-\text{O}-(\text{H}-)\text{C}-\text{C}-\text{N}\equiv\text{N}^+$ eines Zwitterions $^-\text{O}-(\text{H}-)\text{C}(\text{R})-\text{C}(\text{SiMe}_3)-\text{N}\equiv\text{N}^+$, das sich zunächst zumindest in einem gewissen Ausmaß gebildet haben muss. Diese Nebenreaktion wurde weder früher bei derselben Transformation^[12] beobachtet, noch scheint eine solche Konkurrenz für irgendeine andere C_1 -Verlängerung mit dem Shioiri-Reagens bekannt zu sein.
- [28] Trans-selektive Hydrostannylierung von **17** mit Bu_3SnH und kat. $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$: M. Kuba, N. Furuichi, S. Katsumura, *Chem. Lett.* **2002**, 1248–1249.
- [29] Methode: B. M. Trost, M. T. Sorum, C. Chan, A. E. Harms, G. Rühler, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 698–708.
- [30] DIBAL-Reduktion von Carotinoid-Epoxyalkinen zu Allenolen: a) Originalmitteilung (nach unserem besten Wissen): E. Widmer, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 741–752; b) spezifische Präzedenz: M. Ito, Y. Hirata, K. Tsukida, N. Tanaka, K. Hamada, R. Hino, T. Fujiwara, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 3328–3340.
- [31] Andere Synthesen von **23**: a) racemisch: Lit. [30b]; b) enantiomerenrein: A. Baumeler, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 469–487; c) enantiomerenrein: Lit. [10b]; d) ohne Stereokontrolle: M. Nakano, N. Furuichi, H. Mori, S. Katsumura, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7307–7310.
- [32] Methode: a) J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, O. Ruel, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175–1178; b) P. R. Blakemore, P. J. Kocienski, A. Morley, K. Muir, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 955–968.
- [33] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.
- [34] Methode: J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, O. Ruel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 336–357.
- [35] Übersicht: V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *Org. React.* **1997**, *50*, 1–652.
- [36] Methode: L. S. Liebeskind, R. W. Fengl, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5359–5364.
- [37] Methode: a) Lit. [32a]; b) Lit. [34]; c) J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, R. Lorne, O. Ruel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 856–878.
- [38] a) A. Sorg, R. Brückner, *Synlett* **2005**, 289–293; b) B. Vaz, R. Alvarez, J. A. Souto, A. R. de Lera, *Synlett* **2005**, 294–298; c) Lit. [11].
- [39] J. Krane, T. Aakermann, S. Liaaen-Jensen, *Magn. Reson. Chem.* **1992**, *30*, 1169–1177.
- [40] Y. Yamano (née Hirata), S. Sumiya, K. Suzuki, Y. Kurimoto, Y. Koyama, T. Shimamura, M. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2991–2994.
- [41] HPLC-Trennungen wurden als Stufen gezählt.
- [42] Bisherige Synthesen im Vergleich: a) Die Synthese von **1** durch Ito et al. aus *R*-4-Lävodion, *E*-3-Methyl-2-penten-4-in-1-ol und *E,E*-6-Hydroxy-2-methyl-2,4-hexadienal (Lit. [10]) umfasst über 35 Stufen mit 19 Stufen in der längsten linearen Sequenz (Lit. [41]); b) der Zugang von Katsumura et al. zu **1** aus (*R,R*)-Actinol und 2-Butin-1-ol (Lit. [11]) besteht aus 33 Schritten, davon 18 in der längsten linearen Sequenz (Lit. [41]); c) (*R,R*)-Actinol, Crotonsäure, Diethylmethylmalonat, 2-Butin-1-ol und Propinol lieferten 6'-*epi*-**1** gemäß Lit. [12] in 30 Stufen insgesamt und 14 in der längsten linearen Sequenz.