

## Totalsynthesen

DOI: 10.1002/ange.200600502

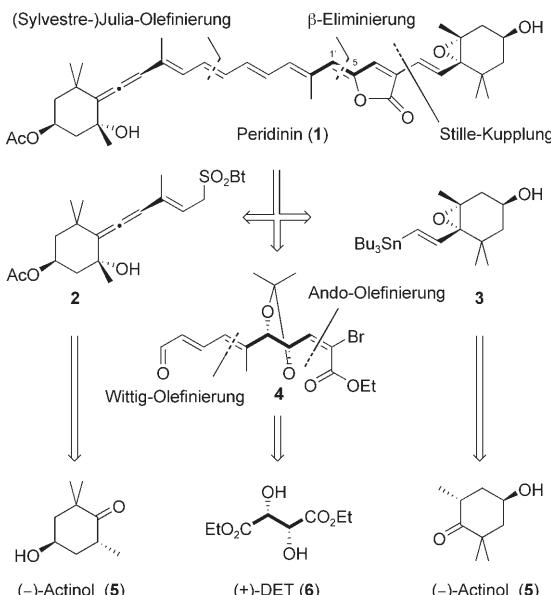
### Totalsynthese des lichtsammelnden Carotinoids Peridinin\*\*

Thomas Olpp und Reinhard Brückner\*

Peridinin (**1**) ist das lichtsammelnde Hauptpigment planktonischer Dinoflagellaten.<sup>[1]</sup> Auffällig ist sein massenhaftes Auftreten in giftigen Algenblüten (rote Gezeiten, engl. red tides).<sup>[2]</sup> Peridinin ist eines der weltweit am häufigsten vorkommenden Carotinoide<sup>[3]</sup> und weist interessanterweise eine gewisse Antitumoraktivität auf.<sup>[4]</sup> Das Auftreten eines Butenolidrings in Peridinin (**1**) ist für die Gruppe der mehr als 700 natürlichen Carotinoide<sup>[5]</sup> strukturell nahezu einzigartig.<sup>[6]</sup> Unklar ist bis heute, wie der C<sub>37</sub>-Kern von Peridinin gebildet wird.<sup>[7]</sup>

Ein Jahrhundert nach der erstmaligen Isolierung von Peridinin (**1**)<sup>[8]</sup> und ein Jahrzehnt nach Abschluss der Strukturaufklärung<sup>[9]</sup> wurden die ersten Totalsynthesen dieser Verbindung durchgeführt. Ito et al.<sup>[10]</sup> und Katsumura et al.<sup>[11]</sup> synthetisierten den Naturstoff, während de Lera und Mitarbeiter in Kooperation mit uns ein Allen-Epimer herstellten.<sup>[12]</sup> Hier beschreiben wir die dritte Totalsynthese von **1**. Die Vorgehensweise ist neuartig und sollte zukünftig die Synthese sowohl weiterer natürlicher<sup>[6]</sup> 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-( $\alpha$ -hydroxyalkyl)butenolid. Dieses sollte *anti*-selektiv dehydratisiert werden,<sup>[13]</sup> um so den Alkylenidenbutenolid-Teil<sup>[14]</sup> der Zielstruktur **1** mit einer Z-konfigurierten C'=C<sup>5</sup>-Bindung aufzubauen. Derartige 3-Alkenyl-5-( $\alpha$ -hydroxyalkyl)butenolide mit der erforderlichen *ul*-Beziehung<sup>[15]</sup> zwischen ihren Stereozentren lassen sich aus chiralem 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<sup>[16]</sup> und hatten anschließend entschieden, die gleiche Reaktionsfolge hier einzusetzen. **4** wurde mit einer Oxofunktion versehen, um später das Allenylsulfon **2** in einer (Sylvestre-)Julia-Olefinition 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**)<sup>[17]</sup> zurückgeführt. **5** ist ein gebräuchliches Ausgangsmaterial für die Synthese 4"-hydroxylierter<sup>[18]</sup> Carotinoide wie Zeaxanthin<sup>[19]</sup> oder Peridinin.<sup>[10–12]</sup>

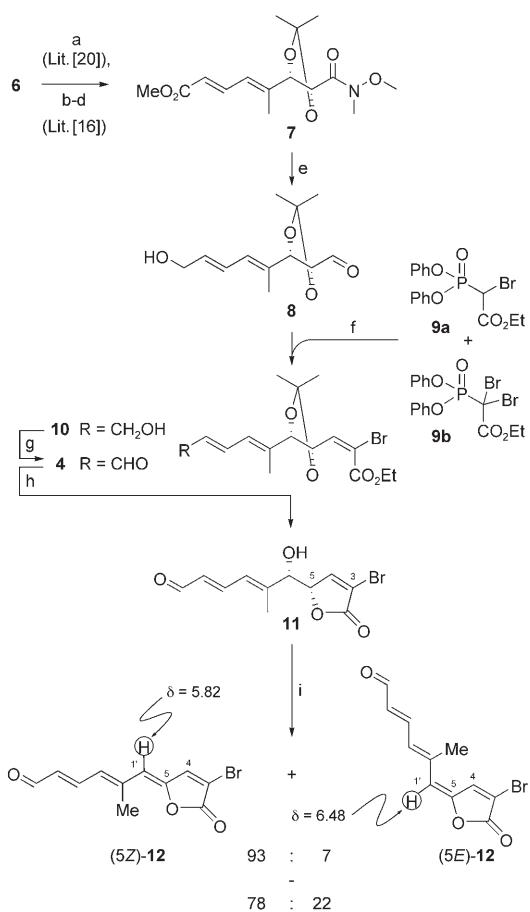
Von (+)-Weinsäurediethylester (**6**) ausgehend wurde – wie zuvor berichtet<sup>[16]</sup> – in vier Stufen und 58 % Gesamtausbeute das Ester-enthaltende Weinreb-Amid **7** hergestellt (Schema 2). Die gleichzeitige, selektive Reduktion von Ester ( $\rightarrow$ CH<sub>2</sub>OH) und Amidfunktion ( $\rightarrow$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

[\*] Dr. T. Olpp,<sup>[+]</sup> 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.



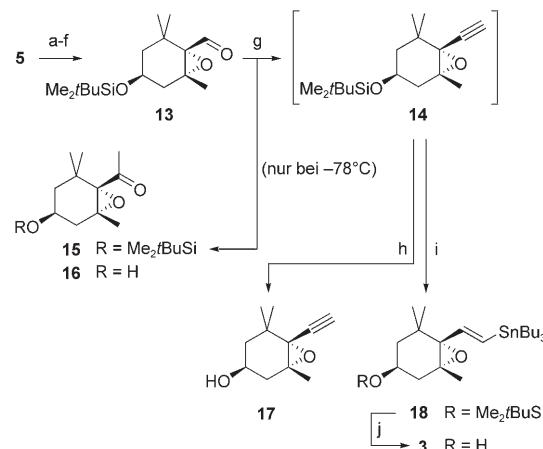
**Schema 2.** Synthese von **12** (konfigurationsbeweisende 500-MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Verschiebungen in CDCl<sub>3</sub>) von **1** über das Oxobromacrylat **4**.  
 a) 2,2-Dimethoxypropan (1.2 Äquiv.), *p*-TsOH (kat.), Toluol, Rückfluss, 2 h, 87% (*R,R*)-2,3-O,O-Isopropylidenweinsäurediethylester und 11% (*R,R*)-2,3-O,O-Isopropylidenweinsäureethylmethyleneester (als Gemisch;  $\Sigma = 98\%$ ; Lit. [20]:  $\Sigma = 96\%$ ); b) Lit. [16]: HNMe(OMe)·HCl (4 Äquiv.), Me<sub>3</sub>Al (4 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -15 °C, 1 h, 99%; c) Lit. [16]: MeMgBr (1.0 Äquiv.), THF, 0 °C, 1 h, 66%; d) Lit. [16]: MeO<sub>2</sub>C—CH=CH—CH=PPPh<sub>3</sub> (2.0 Äquiv.), Toluol, Rückfluss, 30 h, 90%, *E/Z*>99:1; e) NaAlH<sub>4</sub> (3.0 Äquiv.), THF, -40 °C, 15 min; f) **9a/9b**-Gemisch<sup>[22]</sup> (0.83 bzw. 0.46 Äquiv.,  $\Sigma = 1.29$  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) MnO<sub>2</sub> (40 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 2 h, 84% Rohprodukt; h) F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H/H<sub>2</sub>O 9:1, 25 °C, 5 min, 92%; i) 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol (5 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (entgast), Di-*tert*-butylkresol (250 ppm), Lichtausschlusschluss, -78 °C, 10 min, 51%.

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

Überraschenderweise misslang der anschließende Versuch einer *anti*-Eliminierung **11**→**12** unter anderweitig erfolgreichen<sup>[16]</sup> Mitsunobu-Bedingungen ( $\text{PPh}_3$ , Diethylazodicarboxylat, THF,  $-30^\circ\text{C}$ ; Schema 2). Dies galt auch für ähnliche 5-( $\alpha$ -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-( $\alpha$ -Hydroxyalkyl)butenolids **11** zum 5-Alkylidenbutenolid **12** gelang aber schließlich sogar bei  $-78^\circ\text{C}$  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)<sup>[16]</sup> 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

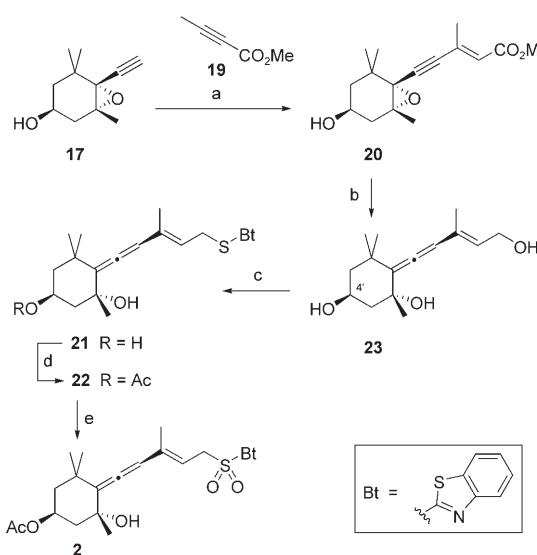


**Schema 3.** Synthese des Alkenylstannans **3**. a)  $\text{Me}_2\text{tBuSiCl}$  (1.07 Äquiv.),  $\text{NEt}_3$  (1.1 Äquiv.), 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP); 1.05 Äquiv.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0°C, 6 h, 97% (Lit. [10b]: 93%); b) Lithiumdiisopropylamid (LDA; 1.12 Äquiv.), Zugabe des Produkts 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,  $\text{MeOH}$  (30 Äquiv.),  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  (3 Mol-%),  $\text{NEt}_3$  (3 Äquiv.), DMF, 80°C, 24 h, 99% (Lit. [11]: 97%); d) DIBAL (2.5 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78°C, 1 h, 81% (Lit. [11] mit  $\text{LiAlH}_4$ : 87%); e)  $t\text{BuOOH}$  (2.0 Äquiv.),  $\text{Ti(OPr)}_4$  (1.5 Äquiv.), (-)-Diisopropyltartrat (2.3 Äquiv.), 4-Å-MS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -30°C, 30 min, 95%, >98% de (Lit. [11]: 99%, 92% de; Lit. [12]: 98%, >98% de); f) Dess-Martin-Periodinan,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25°C, 45 min, 92% (Swern-Oxidationen: Lit. [11]: 100%, Lit. [12]: 91%); g)  $\text{Me}_3\text{SiCH}=\text{N}-\text{N}(\text{1.2 Äquiv.}), \text{LDA}$  (1.1 Äquiv.),  $\text{THF}$ , -30°C, 10 min (Lit. [12]: 92%); h)  $\text{Bu}_4\text{NF}$  (3 Äquiv.),  $\text{THF}$ , 25°C, 100 min, 75% über 2 Stufen (Lit. [12]: 78%); i)  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (1.1 Äquiv.),  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  (2 Mol-%),  $\text{THF}$ , 0°C, 90 min, 53% über 2 Stufen; j)  $\text{Bu}_4\text{NF}$  (3 Äquiv.),  $\text{THF}$ , 25°C, 19 h, 63%.

ihrerseits von  $(-)$ -Actinol (**5**)<sup>[17]</sup> ab. Der Literatur folgend begannen wir mit einer *tert*-Butyldimethylsilylierung,<sup>[10b]</sup> der eine Enoltriflatbildung,<sup>[10b]</sup> eine Methoxycarbonylierung zum ungesättigten Ester<sup>[11]</sup> und eine DIBAL-Reduktion zum Allylalkohol<sup>[11]</sup> folgten. Bei der anschließenden Sharpless-Epoxydierung 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 Diastereomerüberschuss 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).<sup>[11]</sup> 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.<sup>[25]</sup> Die  $C_1$ -Verlängerung von **13** bei  $-30^\circ C$  mit Shioiris Lithiodiazomethan,<sup>[26]</sup> gefolgt von einer Desilylierung mit  $Bu_4NF$ , führte selektiv zum gewünschten Alkin **17**

(75 % Ausbeute über zwei Stufen).<sup>[27]</sup> Aus diesem Alkin wurde das Allenylsulfon **2** hergestellt (Schema 4), nicht aber das Alkenylstannan **3** (Schema 3), da sich die Hydrostannierung von **17** als ineffektiv erwies: Mit  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  als Katalysator erzielten wir 39 % und mit  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  36 % Ausbeute – die Hälfte der 69 %<sup>[12]</sup> bzw. > 64 %<sup>[28]</sup> Ausbeute, die unter den letzteren Bedingungen von anderer Seite erhalten wurden. Als effizienter erwies sich eine Hydrostannierung 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<sup>[29]</sup> von **17** an Tetrolsäuremethylester (**19**; Schema 4). Dies führte völlig

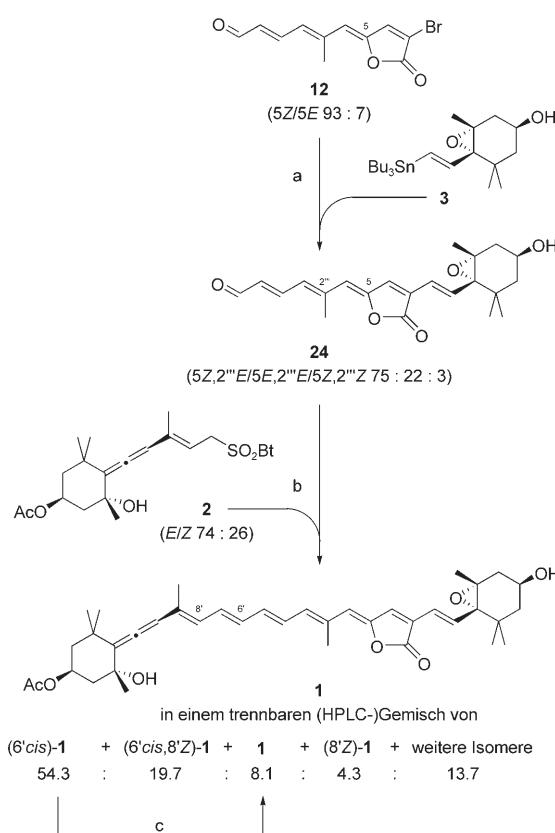


**Schema 4.** Synthese des Allenylsulfons **2**. a) **19** (1.2 Äquiv.),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 Mol-%), Tris(2,6-dimethoxyphenyl)phosphane (5 Mol-%), THF, 25 °C, 44 h, 61%; b) DIBAL (8 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 10 min, 91%; c)  $\text{PPh}_3$  (1.0 Äquiv.), 2-Mercaptobenzothiazol (1.0 Äquiv.), Azodicarbonsäurediethylester (1.0 Äquiv.), THF, 25 °C, 10 min, 86%; d)  $\text{Ac}_2\text{O}$  (3 Äquiv.), DMAP (10 Mol-%), Pyridin, 25 °C, 10 min, 97%, 98:2-E/Z-Gemisch; e)  $\text{H}_2\text{O}_2$  (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<sup>[30]</sup> verlief, resultierte das Triol **23**<sup>[31]</sup> 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  $\text{PPh}_3$  und Azodicarbonsäurediethylester<sup>[32]</sup> 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<sup>[33]</sup> nicht abgetrennt werden konnte. Eine

$(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$ -katalysierte Oxidation mit  $\text{H}_2\text{O}_2$ <sup>[34]</sup> überführte das Sulfid **22** in das gesuchte Allenylsulfon **2**. Dessen Ausbeute und konfigurative 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<sup>[33]</sup> 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 Peridinin (**1**) wurde das Oxobrombutenolid **12** mit dem Alkenylstannan **3** sowie dem Allenylsulfon **2** verknüpft (Schema 5). Wegen der konfigurativen Labilität der hierbei



**Scheme 5.** Totalsynthese von Peridinin (**1**). a) **3** (1.2 Äquiv.),  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  (10 Mol-%),  $\text{CuI}$  (1.65 Äquiv.), Di-*tert*-butylkresol (250 ppm), *N*-Methylpyrrolidon (entgast), Ausschluss von Licht, 25 °C, 18 h, 83 % des Isomerengemisches; b) Zugabe von Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDS; 5.0 Äquiv.) zu einer Lösung von **24** (1.0 Äquiv. des angegebenen Gemisches) und **2** (1.2 Äquiv. des angegebenen Gemisches) 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 Lichteinschluss und in Gegenwart eines Radikalfängers gearbeitet. Eine Stille-Kupplung<sup>[35]</sup> von **12** (5Z/5E 93:7) mit **3** (E/Z 100:0) – katalysiert durch  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  und cokatalysiert durch  $\text{CuI}$ <sup>[36]</sup> – 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,<sup>[37]</sup> die innerhalb von fünf Minuten 61 % eines Gemisches von Peridinin 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.<sup>[38]</sup> Nach Isomerentrennung durch präparative Umkehrphasen-HPLC erhielten wir unsere erste Probe korrekt konfigurierten synthetischen Peridinins (**1**). Interesanterweise 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-Kopplungs-constanten im 500-MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum einer CD<sub>3</sub>OD-Lösung synthetischen Peridinins (**1**) stimmten ebenso wie die 125.7-MHz-<sup>13</sup>C-NMR-Verschiebungen gut mit den Daten überein, die an natürlichem **1** unter denselben Bedingungen gemessen wurden.<sup>[39]</sup> Dies trifft auch für die acht olefinischen 500-MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Signale zu, die für natürliches **1** in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> publiziert wurden.<sup>[40]</sup>

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 C<sup>6</sup>=C<sup>7</sup><sup>[18]</sup>-Bindung die entgegengesetzte Konfiguration hat, durch. Da in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> die Signaldispersion (<sup>1</sup>H) größer ist als im zuvor genutzten<sup>[39]</sup> CD<sub>3</sub>OD, konnten wir alle <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-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 Peridinin (**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**/**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<sup>[41]</sup> 29.<sup>[42]</sup> 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/b**, die mit dem bisher nicht vergleichbar genutzten Thiocarbonyliimidazol vorgenommene *anti*-selektive β-Eliminierung **11**→**12**

für den *Z*-selektiven Aufbau der C<sup>1'</sup>=C<sup>5</sup>-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-Alkylidenbutenolidinge 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) Pyrrhocanthin: 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) Pyrrhocanthinol: Lit. [6c]; e) Hydratopyrrhocanthinol: 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 unbekanntes Carotinoid: T. Maoka, K. Hashimoto, N. Akimoto, Y. Fujiwara, *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 578–581; k) ein unbekanntes 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. Kjøsen, 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. Kjøsen, 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  $\gamma$ -Alkylidenbutenoliden: a) E.-i. Negishi, M. Kotora, *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. Crameri, 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. Hirama, 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  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren und korrekte Elementaranalysen, außer der instabile Hydroxaldehyd **8**, die Aldehyde **11** und **12**, die Thioether **21** und **22** und Peridinin (**1**), die jedoch allesamt korrekte hochauflöste Massenspektren ergaben.
- [24] Eine Eintopf-Reduktions-/Olefinierungs-Prozedur **7**–**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<sup>[12]</sup> beobachtet, noch scheint eine solche Konkurrenz für irgendeine andere  $\text{C}_1$ -Verlängerung mit dem Shioiri-Reagens bekannt zu sein.
- [28] *Trans*-selektive Hydrostannylierung von **17** mit  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  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. Rühter, *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. I* **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.