

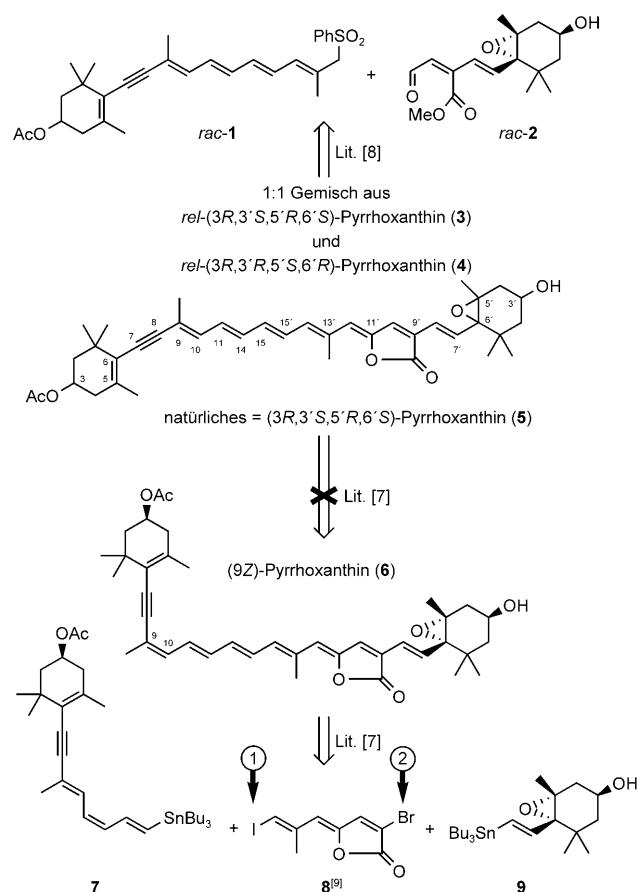
# Totalsynthese von natürlich konfiguriertem Pyrrhoxanthin, einem Carotinoid-Butenolid aus Plankton\*\*

Jochen Burghart und Reinhard Brückner\*

Die Struktur des marinen Naturstoffs Pyrrhoxanthin (**5**)<sup>[1]</sup> ist für ein Carotinoid<sup>[2]</sup> höchst ungewöhnlich: Erstens handelt es sich um einen C<sub>37</sub>- statt C<sub>40</sub>-Körper, und zweitens enthält dieser abseits der sechsgliedrigen Ringe Sauerstoff-Substituenten – als Teile eines Butenolids. Pyrrhoxanthin wurde aus den Chloroplasten diverser Dinoflagellaten isoliert,<sup>[3]</sup> wo es in der Regel als Begleiter des mengenmäßig bedeutenderen C<sub>37</sub>-Butenolidcarotinoids Peridinin<sup>[4]</sup> auftritt. Wegen seiner geringen Konzentrationen in biologischen Quellen und seiner Instabilität als Reinsubstanz weiß man wenig über die Eigenschaften von Pyrrhoxanthin; beispielsweise ist unbekannt, ob Pyrrhoxanthin analog zu Peridinin<sup>[5]</sup> an der planktonischen Photosynthese beteiligt ist.

Versuche zur Laborsynthese von **5** hatten bis heute im strengen Sinne keinen Erfolg (Schema 1). Dies überrascht, zumal es bereits vier Totalsynthesen von Peridinin gibt<sup>[6]</sup> und der einzige Strukturunterschied darin besteht, dass im Peridinin ein stereochemisch komplexerer Allenolteil C5=OH–C6=C7=C8 den Platz des Eninteils C5=C6=C7=C8 von Pyrrhoxanthin einnimmt. Dennoch halten wir Pyrrhoxanthin für ein anspruchsvolleres Zielmolekül für eine Totalsynthese als Peridinin. Literatur<sup>[1b,7]</sup> und eigene Beobachtungen lassen nämlich darauf schließen, dass der Aufbau und die Erhaltung einer *E*-Konfiguration an der C9-C10-Doppelbindung in C7=C8-haltigen Vorstufen von Pyrrhoxanthin (**5**) und in Pyrrhoxanthin selbst ein erhebliches Problem darstellen.

Totalsynthetisches Pyrrhoxanthin (**5**; Schema 1) wurde bislang nur von Ito et al. als 25-proz. Bestandteil eines 1:1-Gemisches der racemischen Diastereomere **3** und **4** erhalten (Schema 1).<sup>[8]</sup> Der Schlüssel- und zugleich abschließende Schritt dieser Syntheseroute wurde durch eine Addition von Lithio-*rac*-**1** an den Aldehydester *rac*-**2** eingeleitet. Sie führte nach präparativer HPLC und präparativer DC jedoch in nur 3.7% Ausbeute (nicht Gesamtausbeute!) zu **3** und **4**. Viel effizienter ist die Synthesestrategie von de Lera et al.<sup>[7]</sup> Sie gingen vom Bromiodbutenolid **8** aus, das unsere Gruppe zuvor synthetisiert hatte,<sup>[9]</sup> und nutzten dessen stufenweise



**Schema 1.** Natürliches Pyrrhoxanthin (**5**), nichtnatürliche Pyrrhoxantine (**3**, **4**, **6**) und erfolgreiche Strategien zur Totalsynthese der letztgenannten.<sup>[7,8]</sup>

Verknüpfbarkeit<sup>[10]</sup> – im Sinne der mit ① und ② gekennzeichneten Positionen – durch Stille-Kupplungen. Mit diesem Ansatz wurde allerdings (9Z)-Pyrrhoxanthin (**6**) erhalten, das sich nicht zu natürlich konfiguriertem Pyrrhoxanthin (**5**) isomerisieren ließ.<sup>[11]</sup>

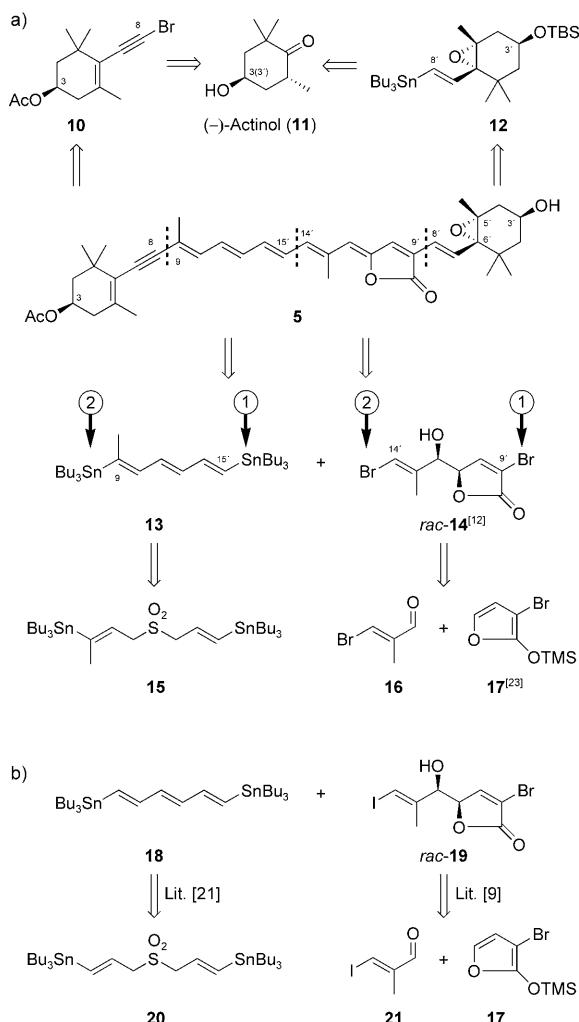
Wir beschreiben hier die erste Totalsynthese von natürlich konfiguriertem Pyrrhoxanthin (**5**). Sie ergab sich aus folgender Retrosynthese (Schema 2a, oberer Teil):

- 1) Vier Synthesebausteine (**10**, **12**, **13**, **14**) werden ganz am Schluss der Synthese zusammengefügt, was unsere Strategie hochkonvergent macht.
- 2) Die Natur der vier Schlüsselbausteine ergab sich unter anderem aus unserer Absicht, Pyrrhoxanthin (**5**) gemäß der gezeigten Struktur „von rechts nach links“ aufzubauen. Diese Vorgehensweise setzt die *E*-konfigurierte C9-C10-Doppelbindung erst im fertigen Produkt **5** der stark iso-

[\*] J. Burghart, Prof. Dr. R. Brückner  
Institut für Organische Chemie und Biochemie  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
Albertstraße 21, 79104 Freiburg (Deutschland)  
Fax: (+49) 761-203-6100  
E-Mail: reinhard.brueckner@organik.chemie.uni-freiburg.de  
Homepage: <http://www.chemie.uni-freiburg.de/orgbio/brueck/w3br/>

[\*\*] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung dieses Projekts und Dr. Thomas Netscher (DSM Nutritional Products, Basel) für mehrere Spenden von (–)-Actinol.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200801638> zu finden.



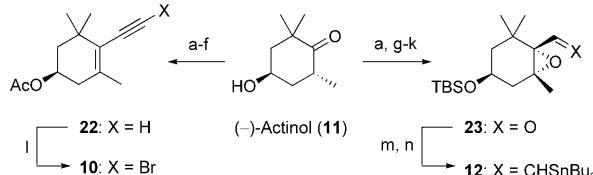
**Scheme 2.** a) Retrosynthetic analysis of Pyrrhocanthin (**5**). b) Literature analogies for the synthesis of the difunctionalized building blocks **13** and **rac-14**: Preparation of the hexatrienyldistannane **18** via the sulfone **20** and the „Bromiodiolefin“ **rac-19** from the siloxyfuran **17** and iodomethacrolein (**21**). TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl; TMS = Trimethylsilyl.

- merisierend wirkenden (siehe oben) C7-C8-Dreifachbindung aus.
- Zwei unserer Schlüsselbausteine enthalten eine reaktive Gruppe in doppelter Ausfertigung: Im erstmals beschriebenen Heptatrienyldistannan **13** gilt dies für das Strukturelement  $C=C-SnBu_3$ , im ebenfalls neuen<sup>[12]</sup> Dibrombutenolid **rac-14** für das Strukturelement  $C=C-Br$ . In beiden Bausteinen sollte erst die eine funktionelle Gruppe einer Stille-Kupplung<sup>[13]</sup> zugeführt werden und anschließend die verbliebene funktionelle Gruppe einer anderen Stille-Kupplung. Mit der Syntheserichtung „von rechts nach links“ (siehe oben) sollte die Reaktivitätsabstufung im Heptatrienyldistannan **13** aus sterischen Gründen und im Dibrombutenolid **rac-14** aus elektronischen in Einklang sein.<sup>[14]</sup>
  - Während der „rechte“ Sechsringbaustein **12** literaturbekannt ist,<sup>[6f,g,7,15,17]</sup> wurde das Bromalkin **10** als der „linke“ Sechsringbaustein im Rahmen unserer Pyrrhocanthin-Synthese zum ersten Mal hergestellt. Der Grund dafür ist,

dass die Stille-Kupplung des analogen Iodalkins<sup>[18]</sup> mit Modell-Alkenyl(tributylstannanen) nur eine von normalerweise zwei Reaktionsweisen darstellte, weil hier ein  $I/SnBu_3$ -Austausch konkurrierte oder sogar dominierte.<sup>[19]</sup>

Die Retrosynthesen von Schema 2a wurden abgeschlossen, indem wir den neuen Sechsringbaustein **10** und den bekannten Sechsringbaustein **12** auf (-)-Actinol (**11**) zurückführten. Dieses ist seit Jahren ein gängiges Ausgangsmaterial zur Gewinnung von Carotinoiden mit oxygenierten Sechsringen.<sup>[2]</sup> Das Heptatrienyldistannan **13** wollten wir über das Sulfon **15** auf dieselbe Weise per Ramberg-Bäcklund-Reaktion<sup>[20]</sup> herstellen, die sich zur Synthese des Hexatrienyldistannans **18** über das Sulfon **20** bewährt hatte (Schema 2b).<sup>[21]</sup> Das „Dibromdiolefin“ **rac-14** gedachten wir mithilfe derselben *syn*-selektiven vinylogen Mukaiyama-Aldoladdition<sup>[22]</sup> des Siloxyfurans **17**<sup>[23]</sup> an Brommethacrolein (**16**) zu gewinnen, mit der wir Iodmethacrolein (**21**) auf dem Weg zum Bromiodbutenolid **8** in das „Bromiodiolefin“ **rac-19** umgewandelt hatten (Schema 2b).<sup>[9]</sup>

Die Synthese des Bromalkins **10** (Schema 3) begann mit literaturbekannten Stufen: *tert*-Butyldimethylsilylierung<sup>[24]</sup> von (-)-Actinol (**11**), Addition von Lithio(trimethylsilyl)acetylid<sup>[24]</sup> und Desilylierung der C-C-Dreifachbindung mit Kaliummethanolat.<sup>[24b,25]</sup> Danach folgten wir Schmidt-Leithoffs<sup>[25]</sup> Permutation von Reaktionsbedingungen, denen zuvor nur verwandte, aber nicht dieselben Moleküle unterzogen worden waren: Dehydratisierung des Alkinols zum

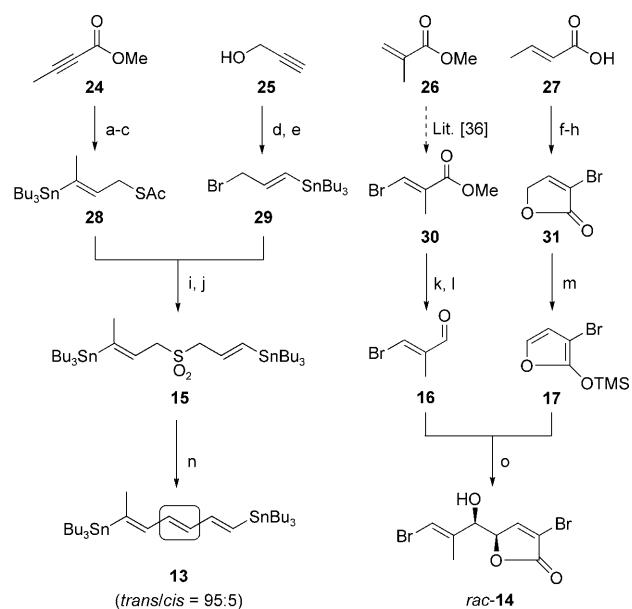


**Scheme 3.** Synthesis of the six-ring building blocks **10** and **12**. a) TBSCl (1.07 Äquiv.), NEt<sub>3</sub> (1.1 Äquiv.), DMAP (1.05 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 17 h; 90% (Lit. [6f]: 97%); b) LiC≡CTMS (1.05 Äquiv.), THF, 0 °C, 3 h; c) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 Äquiv.), MeOH, 25 °C (Lit. [25]: 100% über 2 Stufen); d) CuSO<sub>4</sub>·4 H<sub>2</sub>O, Xylool, Wasserabscheider, 50 h; 67% über 3 Stufen (Lit. [25]: 93%); e) Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>F<sup>-</sup> (3.0 Äquiv.), THF, 25 °C, 12 h; 84% (Lit. [25]: 86%); f) Ac<sub>2</sub>O (3 Äquiv.), DMAP (0.1 Äquiv.), Pyridin, 25 °C; 88% (Lit. [25]: 89%); g) LDA (1.60 Äquiv.), Zugabe des in Stufe (a) erhaltenen TBS-Ethers, -78 °C, 1 h; Zugabe von PhN(SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1.5 Äquiv.), THF, 25 °C, 2 d; 84% (Lit. [8b]: 89%); h) CO-Strom, MeOH (30 Äquiv.), NEt<sub>3</sub> (3 Äquiv.), [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (3 Mol-%), DMF, 80 °C, 24 h; 92% (Lit. [6f]: 99%); i) DIBAH (2.5 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 25 min; 84% (mit LiAlH<sub>4</sub>,<sup>[6e]</sup> 87%); j) tBuOOH (2 Äquiv.), D-(–)-DIPT (2.3 Äquiv.), Ti(OiPr)<sub>4</sub> (1.5 Äquiv.), MS (4 Å), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -30 °C, 1.5 h; 95%, > 98% de (Lit. [6f]: 95%, 98% de); k) Dess-Martin-Periodinan, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 2.5 h; 85% (Lit. [6f]: 92%); l) NBS (1.3 Äquiv.), AgNO<sub>3</sub> (10 Mol-%), Aceton, 25 °C; 92%; m) Me<sub>3</sub>SiCH=N=N (1.2 Äquiv.), LDA (1.1 Äquiv.), THF, -30 °C, 15 min; Zugabe des in Stufe (k) erhaltenen Aldehyds **23** (1.0 Äquiv.), 1 h (Lit. [15]: 92%); n) Bu<sub>3</sub>SnH (3 Äquiv.), [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (5 Mol-%), BHT (5 Mol-%), THF, 0 °C, 90 min; 72% *trans*-Alkenylstannan over 2 Stufen (Lit. [6f]: 53% over 2 Stufen). BHT = 2,6-Di-*tert*-butylkresol; DIBAH = Diisobutylaluminiumhydrid; D-(–)-DIPT = D-(–)-Diisopropyltartrat; DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin; LDA = Lithiumdiisopropylamid; MS = Molekülsieb; NBS = N-Bromsuccinimid; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Enin mit  $\text{CuSO}_4$  in siedendem Xylool<sup>[26]</sup> und Austausch der TBSO- gegen eine AcO-Schutzgruppe. Das derart erhaltene, terminal nichtfunktionalisierte Alkin **22**<sup>[26]</sup> ergab mit NBS unter  $\text{AgNO}_3$ -Katalyse<sup>[27]</sup> das gesuchte Bromalkin **10** in 41 % Gesamtausbeute für die sieben Stufen ab **11**. Die Herstellung des *trans*-Alkenylstannans **12** (Schema 3) aus (*-*)-Actinol (11) folgte der publizierten Vorschrift.<sup>[6d-f, 8b, 15]</sup> Unsere Ausbeuten lagen meist knapp unter den Literaturwerten. Die C<sub>1</sub>-Verlängerung zum Alkin nach dem Shioiri-Verfahren (Stufe m) und dessen Palladium-katalysierte Hydrostannyllierung (Stufe n) gelangen uns allerdings in 72 statt früher 53 %<sup>[6f]</sup> Ausbeute. In summa lag das Stannan **12** nach dieser achtstufigen Synthese in 34 % Gesamtausbeute vor.

Die Synthese des Heptatrienyldistannans **13** durch Ramberg-Bäcklund-Reaktion<sup>[20]</sup> des Sulfons **15** gelang (Schema 4), wie es die Retrosynthese von Schema 2a vorskizziert hatte. Zum Auftakt wurde der Tetrolsäureester **24** mit  $(\text{Bu}_3\text{Sn})\text{BuCu}(\text{CN})\text{Li}_2$ <sup>[28]</sup> auf dieselbe Weise *cis*-hydrostannylliert,<sup>[29]</sup> wie von Parrain et al. für Tetrolsäure beschrieben.<sup>[30]</sup> Eine DIBAH-Reduktion des erhaltenen ungesättigten Esters ergab 99 % eines Allylalkohols, den wir unter Mitsunobu-Bedingungen in das Thioacetat **28** überführten (85 %). Als nächstes wurde Propargylalkohol (25) mit dem Cuprat  $(\text{Bu}_3\text{Sn})\text{BuCu}(\text{CN})\text{Li}_2$ <sup>[28]</sup> *cis*-hydrostannylliert<sup>[31]</sup> und der in 84 % Ausbeute erhaltene (Tributylstannylyl)allylalkohol mit  $\text{CBr}_4$  und  $\text{PPh}_3$  in das literaturbekannte<sup>[32]</sup> Allylbromid **29** überführt (88 %). In einer Lösung des Thioacetats **28** in Methanol wurde durch Lösen von KOH-Plätzchen und Zugabe des Allylbromids **29** eine Tandemreaktion („sequentielle Transformation“)<sup>[33]</sup> aus Umesterung und  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Alkylierung zum Sulfid vorgenommen (87 %). Eine  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$ -katalysierte Oxidation<sup>[21]</sup> mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  wandelte das Sulfid in 71 % Ausbeute in das Sulfon **15** um. Zum Heptatrienyldistannan **13** gelangten wir ausgehend von **15** über die Umsetzung mit  $\text{CBr}_2\text{F}_2$  und KOH auf  $\text{Al}_2\text{O}_3$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , also unter Bedingungen, die sich bei der Ramberg-Bäcklund-Synthese diverser konjugierter Triene<sup>[34]</sup> bewährt hatten. Das Distannan **13** entstand als 95:5-*trans/cis*-Gemisch (78 % Ausbeute). Außerdem entstanden 4 % eines Heptatrienylmonostannans als Isomerengemisch, das sich nicht mit Flash-Chromatographie an Kieselgel<sup>[35]</sup> abtrennen ließ. Dieses Monostannan dürfte aus dem Distannan **13** durch eine Protonolyse von dessen sterisch weniger gehinderter C-SnBu<sub>3</sub>-Bindung hervorgegangen sein. Die Gesamtausbeute des Heptatrienyldistannans **13** ab dem Tetrolester **24** betrug 33 %.

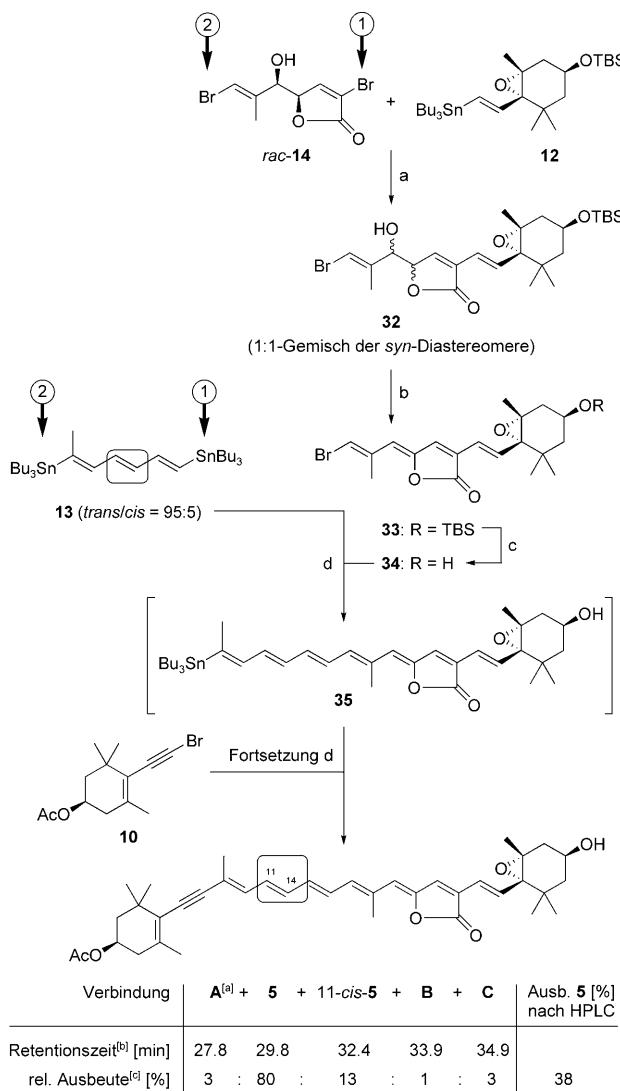
Das „Dibromdolefin“ **rac-14** wurde ausgehend vom Brommethacrylsäureester **30**<sup>[36]</sup> und Crotonsäure (27) hergestellt (Schema 4). Der Ester **30** wurde mit  $\text{LiAlH}_4$  reduziert<sup>[37]</sup> und der gebildete Alkohol mit  $\text{MnO}_2$  zum Enal **16** reoxidiert.<sup>[38]</sup> Eine Wohl-Ziegler-Bromierung von Crotonsäure (27) und die Addition von Brom an die C-C-Doppelbindung ergaben 1,2,3-Tribrombuttersäure. In siedendem Wasser entstand daraus durch Lactonisierung und  $\beta$ -Eliminierung das Brombutenolid **31**. Das davon abgeleitete Trimethylsiloxyfuran **17**<sup>[23]</sup> und das Enal **16** unterzogen wir durch den Zusatz von etwas mehr als 1.0 Äquiv.  $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$  der wie erwartet<sup>[22]</sup> hochdiastereoselektiven vinylogen Mukaiyama-Aldoladdition. Aus dem anfänglichen 95:5-*syn/anti*-Gemisch trennten wir das Hauptadditionsprodukt **rac-14** durch Flash-Chromato-



**Schema 4.** Synthese der difunktionellen Bausteine **13** und **14**. a)  $\text{CuCN}$  (1.3 Äquiv.),  $n\text{BuLi}$  (2.6 Äquiv.), THF,  $-78^\circ\text{C}$ ,  $\rightarrow 25^\circ\text{C}$ ,  $\rightarrow -78^\circ\text{C}$ ,  $\text{HSnBu}_3$  (2.6 Äquiv.), MeOH (1.5 Äquiv.), **24**, 1 h; 82 % (Lit. [29]: 100 %); b) DIBAH (2.3 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 2 h; 99 % (Lit. [25]: 92 %); c) DIAD (1.5 Äquiv.),  $\text{PPh}_3$  (1.5 Äquiv.), AcSH (1.5 Äquiv.), THF,  $0^\circ\text{C}$ , 12 h; 85 %; d)  $\text{CuCN}$  (1.2 Äquiv.),  $n\text{BuLi}$  (2.4 Äquiv.), THF,  $-78^\circ\text{C}$ , kurz  $\rightarrow 25^\circ\text{C}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ,  $\text{HSnBu}_3$  (2.4 Äquiv.),  $-30^\circ\text{C}$ , 12 h; 84 % (Lit. [31]: 66 %); e)  $\text{CBr}_4$  (1.2 Äquiv.),  $\text{PPh}_3$  (1.2 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 3.5 h; 88 % (Lit. [21]: 82 %); f) NBS (1.0 Äquiv.), AIBN (kat.),  $\text{CCl}_4$ ,  $60^\circ\text{C}$ ; 4.5 h; g)  $\text{Br}_2$  (1.2 Äquiv.),  $\text{CCl}_4$ ,  $40^\circ\text{C}$ , 6 h (Lit. [9]: 87 % über 2 Stufen); h)  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $100^\circ\text{C}$ , 2 h; 11 % über 3 Stufen; i) **28** (1.05 Äquiv.), KOH (5 Äquiv.), MeOH,  $0^\circ\text{C}$ , 5 min; **29**, 1 h; 87%; j)  $\text{H}_2\text{O}_2$  (5 Äquiv.),  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$  (0.2 Äquiv.), EtOH,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h; 71%; k)  $\text{LiAlH}_4$  (1.0 Äquiv.),  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , Zugabe von **30**,  $-25^\circ\text{C}$ , 3 h; 94 % (Lit. [37]: 95–100 %); l)  $\text{MnO}_2$  (20.0 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 24 h; 83 % (Lit. [38]: 92–94 %); m)  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (1.1 Äquiv.),  $\text{NEt}_3$  (1.2 Äquiv.),  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 12 h; 75 % (Lit. [23b]: 44 %; Lit. [23c]: 78 %); n)  $\text{CBr}_2\text{F}_2$  (4 Äquiv.), KOH (10 Äquiv.) auf  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (1:2),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 15 min,  $25^\circ\text{C}$ , 30 min; 82 % eines 95:5-Gemisches aus **13** (78 %; *trans/trans, E/trans, cis, E* = 95:5) und 6-(Tributylstannylyl)hepta-1,3,5-trien (4 %; *trans, E/trans, Z* = 67:33); o) **16** (1.1 Äquiv.),  $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$  (1.1 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 5 h; über die 2 Stufen ab **31**: 52 % diastereomerenreines **rac-14** [abgetrennt aus anfänglichem 95:5-*syn/anti*-Gemisch; Lit. [12]: 72 % diastereomerenreines **rac-14** (aus anfänglichem 90:10-*syn/anti*-Gemisch abgetrennt)]. AIBN = 2,2'-Azobis(isobutyronitril); DIAD = Diisopropylazodicarboxylat; DIBAH = Diisobutylaluminiumhydrid; NBS = *N*-Bromsuccinimid.

graphie an Kieselgel<sup>[35]</sup> in 52 % Ausbeute (über zwei Stufen gerechnet) ab.

Schema 5 zeigt die abschließenden Stufen unserer Totalsynthese von natürlich konfiguriertem Pyrrhocanthin (5). Einer der Erfolgsvoraussetzungen versicherten wir uns bereits im Auftaktschritt: einer Stille-Kupplung des „Dibromdolefins“ **rac-14** mit dem Sechsringbaustein **12**. Unter dem kombinierten Einfluss von  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  und  $\text{CuI}$ <sup>[39]</sup> war die Reaktivitätsabstufung der Termini von **rac-14** genau die gewünschte: Es kam ausschließlich zu einer Monokupplung im rechten Molekülteil, die in 75 % Ausbeute das Kupplungsprodukt **32** als 1:1-Gemisch der beiden *syn*-Diastereomere erbrachte. Die anschließende Dehydratisierung zum Alkyli-



**Schema 5.** Totalsynthese von Pyrrhocanthin (**5**). a) **12**, **rac-14** (1.16 Äquiv.),  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  (10 Mol-%),  $\text{CuI}$  (1.77 Äquiv.), NMP, 50°C, 12 h; b) Thiocarbonyldiimidazol (2 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0°C, 1 h;  $\text{NEt}_3$  (5 Äquiv.), 5 min; 73 % isomerenreines **33** (abgetrennt aus einem 91:9-Z/E-Gemisch); c) wässr.  $\text{HCl}$  (1 M)/MeOH/THF (1:1:4), 0°C, 1.5 h; 94%; d) **34**, **13** (2.0 Äquiv.),  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Ph}_2\text{PO}_4^-$  (4 Äquiv.),  $[\text{Pd}_2\text{dba}_3]\text{CHCl}_3$  (5 Mol-%),  $\text{P}(2\text{-Furyl})_3$  (0.25 Äquiv.), BHT (250 ppm), Ausschluss von Licht, NMP, 25°C, 2 h; **10** (3 Äquiv.), 55°C, 3 h; Flash-Chromatographie: **5** im Gemisch mit Nebenprodukten; präparative HPLC: 38% reines **5**. dba = *trans,trans*-Dibenzylidenaceton; NMP = *N*-Methylpyrrolidon. BHT = 2,6-Di-*tert*-butylkresol.

Fußnoten zur Tabelle: [a] **A** ist entweder 15-*cis*-Pyrrhocanthin oder 11-*cis*,15-*cis*-Pyrrhocanthin; die Nebenprodukte **B** und **C** entzogen sich wegen ihrer geringen Ausbeute bzw. wegen ihrer Zersetzungskinetik einer Charakterisierung. [b] HPLC-Trennung: LiChrospher-Säule (4 × 250 mm, E. Merck), 100 RP-18-endcapped, 5 μm,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (80:20), Eluensfluss 1.0 mL min<sup>-1</sup>, 25°C. [c] Den relativen Flächen der Absorptionspeaks gleichgesetzt, die der UV-Detektor des HPLC-Geräts bei  $\lambda = 400$  nm vom Eluat aufzeichnete.

denbutenolid **33** musste *anti*-selektiv erfolgen, damit die neu gebildete C-C-Doppelbindung *Z*-selektiv entstand. Ein Zusatz von Thiocarbonyldiimidazol machte dies möglich, ähnlich wie vor kurzem für eine analoge Dehydratisierung

beschrieben.<sup>[17]</sup> Allerdings fand nach der anfänglichen O-Funktionalisierung zunächst keine Weiterreaktion statt; anders als im verwandten Fall<sup>[17]</sup> folgte eine *anti*-Eliminierung nämlich erst – aber dann in Sekundenschnelle –, nachdem Triethylamin hinzugefügt worden war. Aus dem daraufhin entstandenen 91:9-Z/E-Gemisch isolierten wir das *Z*-Isomer **33** mit Flash-Chromatographie an Kieselgel<sup>[35]</sup> in 73 % Ausbeute. Es ließ sich im Salzsäuren, ohne zu isomerisieren, in 94 % Ausbeute zum Brombutenolid **34** desilylieren.

Versuche zur Stille-Kupplung des Iodalkin-Analogs<sup>[18]</sup> von Bromalkin **10** mit Alkenyl(tributylstannanen), die wir als Modelle der Pyrrhocanthin-Vorstufe **35** untersucht hatten, blieben erfolglos.<sup>[19]</sup> Erst als wir feststellten, dass dies unter anderem daran lag, dass zwischen dem Iodalkin und den Modell-Stannanen zum Teil bevorzugt ein I/SnBu<sub>3</sub>-Austausch stattfand, stellten wir das zuvor unbekannte Bromalkin **10** her. Dieses war zu Stille-Kupplungen befähigt, insbesondere in Gegenwart von  $[\text{Pd}_2\text{dba}_3]\text{CHCl}_3$ , dem sterisch anspruchlosen Liganden  $\text{P}(2\text{-Furyl})_3$  und dem Bu<sub>3</sub>Sn-Fänger  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Ph}_2\text{PO}_4^-$ .<sup>[40]</sup> Auf diese Weise kuppelten wir im abschließenden Schritt das Heptatrienylidistannan **13** ausschließlich am sterisch weniger gehinderten  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-SnBu}_3$ -Ende mit dem Brombutenolid **34** und erhielten die Pyrrhocanthin-Vorstufe **35** (Schema 5). Der überaus großen Empfindlichkeit dieser Verbindung begegneten wir, indem wir sie in Braunglasgefäßen herstellten, in stickstoffgesättigtem, sauerstofffreiem NMP umsetzen, 2,6-Di-*tert*-butylkresol als Radikalfänger hinzufügten und sie ohne aufzuarbeiten gleich mit drei Äquivalenten des Bromalkins **10** weiterkuppelten. Dies erfolgte ebenso wie die Aufarbeitung unter denselben Vorsichtsmaßnahmen, wie gerade geschildert. Eine Vorreinigung mit Flash-Chromatographie auf Kieselgel<sup>[35]</sup> ergab ein Gemisch, das gemäß analytischer Umkehrphasen-HPLC zu 80 % aus dem Zielmolekül Pyrrhocanthin (**5**) und zu mutmaßlich 13, 3, 3 und 1 % aus mindestens vier Isomeren bestand. Aus diesem Gemisch wurde durch präparative Umkehrphasen-HPLC in 38 % Ausbeute reines **5** abgetrennt.

Das 499.7-MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum unseres totalsynthetischen Pyrrhocanthins (**5**) in  $\text{C}_6\text{D}_6$ , sein 125.7-MHz-<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum, die H,H- und C,H-COSY-Spektren sowie die Kern-Overhauser-Effekt(NOE)-Kreuzsignale im ROESY-Spektrum ermöglichten die Zuordnungen jedes <sup>1</sup>H-Signals und die Bestimmung aller C-C-Doppelbindungskonfigurationen.<sup>[41]</sup> In ähnlicher Weise ermittelten wir NMRspektroskopisch auch im hauptsächlichen Nebenprodukt der Bildung von **5** – dem hier erstmals beschriebenen Pyrrhocanthin-Isomer 11-*cis*-**5** – alle C-C-Doppelbindungskonfigurationen.

Der Erfolg dieser ersten stereoselektiven Totalsynthese von enantiomerenreinem Pyrrhocanthin (**5**) beruht wesentlich darauf, dass sie hochkonvergent ist und dass die ausgesprochen isomerisierungsgefährdeten *E*-konfigurierte Doppelbindung im Enin-Teil  $\text{C}_7 \equiv \text{C}_8 - \text{C}_9 = \text{C}_{10}$  erst im letzten Schritt aufgebaut wird. Diesen doppelten Vorteil gewährte eine Synthesestrategie, deren Clou es war, das Zielmolekül auf vier zu Stille-Kupplungen befähigte Bausteine (**10**, **12**, **13** und **rac-14**) zurückzuführen. Die Sechsringbausteine **10** und **12** führten als monofunktionelle Reaktionspartner die Molekülen ein. Demgegenüber verbrückten das Heptatri-

nyldistannan **13** und das Dibrombutenolid *rac*-**14** als difunktionelle Reagentien jeweils zwei andere Reaktionspartner und bauten so die Molekülmitte auf. Die verbrückend eingesetzten Stille-Kupplungen erfolgten Zug um Zug und unterlagen einer strikten Regiokontrolle.

Eingegangen am 8. April 2008  
Online veröffentlicht am 2. September 2008

**Stichwörter:** Difunktionelle Bausteine · Farbstoffe/Pigmente · Kreuzkupplungen · Naturstoffe · Totalsynthesen

- [1] a) W. A. Svec, S. Liaaen-Jensen, F. T. Haxo, *Phytochemistry* **1974**, *13*, 2261–2271; b) T. Aakermann, S. Liaaen-Jensen, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1779–1782.
- [2] *Carotenoids—Handbook* (Hrsg.: G. Britton, S. Liaaen-Jensen, H. Pfander), Birkhäuser, Basel, **2004**.
- [3] a) A. R. Loeblich III, V. E. Smith, *Lipids* **1968**, *3*, 5–13; b) Lit. [1a]; c) T. Skjenstad, F. T. Haxo, S. Liaaen-Jensen, *Biochem. Syst. Ecol.* **1984**, *12*, 149–153; d) T. Bjørnland, *Biochem. Syst. Ecol.* **1990**, *18*, 307–316; e) Lit. [1b].
- [4] a) 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; b) J. E. Johansen, G. Borch, S. Liaaen-Jensen, *Phytochemistry* **1980**, *19*, 441–444.
- [5] E. Hofmann, P. M. Wrench, F. P. Sharples, R. G. Hiller, W. Welte, K. Diederichs, *Science* **1996**, *272*, 1788–1791.
- [6] a) Lit. [8a]; b) Lit. [8b]; c) N. Furuchi, H. Hara, T. Osaki, H. Mori, S. Katsumura, *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu* **2001**, *43*, 211–216 [*Chem. Abst.* **2002**, *140*, 199480]; d) N. Furuchi, H. Hara, T. Osaki, H. Mori, S. Katsumura, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1065–1068; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1023–1026; e) N. Furuchi, H. Hara, T. Osaki, M. Nakano, H. Mori, S. Katsumura, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7949–7959; f) T. Olpp, R. Brückner *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4128–4132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4023–4027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4023–4027; g) B. Vaz, M. Domínguez, R. Álvarez, A. R. de Lera, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1273–1290.
- [7] B. Vaz, M. Domínguez, R. Álvarez, A. R. de Lera, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5914–5920.
- [8] a) M. Ito, Y. Hirata, Y. Shibata, K. Tsukida, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 197–199; b) Y. Yamano, M. Ito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1599–1610.
- [9] F. von der Ohe, Dissertation, Universität Freiburg, **2001**, S. 50–52, 100–103.
- [10] F. von der Ohe, Dissertation, Universität Freiburg, **2001**, S. 76–78.
- [11] Zum Vergleich: Isomerisierbarkeit von Peridinin: a) Lit. [6d]; b) Lit. [6f]; c) J. A. Haugan, G. Englert, T. Aakermann, E. Glinz, S. Liaaen-Jensen, *Acta Chem. Scand.* **1994**, *48*, 769–779; d) T. Olpp, Dissertation, Universität Freiburg, **2005**, S. 204–208; e) Lit. [6g].
- [12] H. Dinger, Dissertation, Universität Freiburg, **2003**, S. 71–73, 171.
- [13] Übersichten: a) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508–524; b) V. Farina, G. P. Roth in *Advances in Metal-Organic Chemistry*, Bd. 5 (Hrsg.: L. S. Liebeskind), JAI Press, Greenwich, Connecticut, **1996**, S. 1–53; c) V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *Org. React.* **1997**, *50*, 1–652; d) P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4808–4839; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 4704–4734; e) T. N. Mitchell in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, 2. Aufl., **2004**, S. 125–162; f) M. V. N. De Souza, *Curr. Org. Synth.* **2006**, *3*, 313–326.
- [14] Das Bromiodbutenolid **8** und seine Vorstufe *rac*-**19** reagieren bei der Stille-Kupplung erst im Iodolefin- und dann im Bromolefinanteil (was der Syntheserichtung dieser Arbeit zuwiderläuft), wie in Lit. [6g, 10, 15] bzw. in Lit. [16] gezeigt wurde.
- [15] B. Vaz, R. Álvarez, R. Brückner, A. R. de Lera, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 545–548.
- [16] F. von der Ohe, Dissertation, Universität Freiburg, **2001**, S. 82–83.
- [17] T. Olpp, R. Brückner, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1577–1581; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1553–1557.
- [18] Das Iod-Analogon des Bromalkinacetats **10** wurde unseres Wissens erstmals in Lit. [25] beschrieben (S. 268–269).
- [19] J. Burghart, R. Brückner, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [20] Übersichten: a) L. A. Paquette, *Org. React.* **1977**, *25*, 1–71; b) R. J. K. Taylor, G. Casy, *Org. React.* **2003**, *62*, 357–475; c) X.-L. Wang, X.-P. Cao, Z.-L. Zhou, *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, *23*, 120–128.
- [21] a) A. Sorg, R. Brückner, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4623–4626; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4523–4526; b) R. Brückner, K. Siegel, A. Sorg in *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*, Bd. 5 (Hrsg.: M. Harmata), Elsevier, Amsterdam, **2004**, S. 437–473; c) A. Sorg, K. Siegel, R. Brückner, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1610–1624.
- [22] Auch vinyloge Mukaiyama-Aldoladditionen anderer Siloxyfurane an Iodmethacrolein verlaufen *syn*-selektiv: a) F. von der Ohe, R. Brückner, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1909–1910; b) F. von der Ohe, R. Brückner, *New J. Chem.* **2000**, *24*, 659–669; c) mechanistische Analyse: C. S. López, R. Álvarez, B. Vaz, O. N. Faza, A. R. de Lera, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3654–3659.
- [23] a) R. Marini-Bettolo, C. S. J. Tsai, T. Y. R. Tsai, K. Wiesner, *Heterocycles* **1981**, *15*, 305–308; b) F. von der Ohe, Dissertation, Universität Freiburg, **2001**, S. 51, 101; c) H. Dinger, Dissertation, Universität Freiburg, **2003**, S. 64–65, 159; d) Lit. [22c]; e) Lit. [6g].
- [24] a) C. Tode, Y. Yamano, M. Ito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1625–1626; b) C. Tode, Y. Yamano, M. Ito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 3338–3345.
- [25] J. Schmidt-Leithoff, Dissertation, Universität Freiburg, **2006**, S. 114–116, 263–268.
- [26] M. Soukup, E. Widmer, T. Lukáè, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 868–873.
- [27] a) Methode: H. Hofmeister, K. Annen, H. Laurent, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 720–722; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 727–729; b) gearbeitet wurde in Analogie zu einer Vorschrift von T. V. Bohner, R. Beaudegnies, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 143–160.
- [28] B. H. Lipshutz, E. L. Ellsworth, S. H. Dimock, D. C. Reuter, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2065–2068.
- [29] J. Schmidt-Leithoff, R. Brückner, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1943–1959.
- [30] J. Thibonnet, V. Launay, M. Abarbri, A. Duchêne, J.-L. Parrain, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4277–4280.
- [31] J.-F. Betzer, F. Delalogue, B. Muller, A. Pancrazi, J. Prunet, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768–7780; F. C. Görth, Dissertation, Universität Freiburg, **2000**, 125.
- [32] A. S.-Y. Lee, C.-W. Wu, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12531–12542.
- [33] a) Methode: Lit. [34]; b) X.-P. Xao, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1301–1307; c) Q. Yao, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 427–430.
- [34] X.-P. Cao, T.-L. Chan, H.-F. Chow, J. Tu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1297–1299.
- [35] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.
- [36] F. Texier, J. Bourgois, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 487–492.
- [37] a) I. Hanisch, Dissertation, Universität Freiburg, **2001**, S. 62–63, 159; b) Y. Murakami, M. Nakano, T. Shimofusa, N. Furuchi, S. Katsumura, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1372–1374.

- [38] a) I. Hanisch, Dissertation, Universität Freiburg, **2001**, S. 62–63, 161; b) H. Dinger, Dissertation, Universität Freiburg, **2003**, S. 170; c) Lit. [37b].
- [39] a) Fußnote 9 in J. P. Marino, J. K. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7916–7917; b) L. S. Liebeskind, R. W. Fengl, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5359–5364.
- [40] Fußnote 30 in J. Srogl, G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12376–12377.
- [41] Siehe Hintergrundinformationen. – Komplette Zuordnung aller 400-MHz-<sup>1</sup>H- und 100-MHz-<sup>13</sup>C-NMR-Signale in CDCl<sub>3</sub>: G. Englert, T. Aakermann, S. Liaaen-Jensen, *Magn. Reson. Chem.* **1993**, *31*, 910–915.