

Synthese im Blickpunkt

Nicht essen – nur schauen: polyhalogenierte Naturstoffe aus Algen

Einige Mikroalgen produzieren Sulfolipide, also polychlorierte Moleküle. Nehmen Menschen diese Zellgifte über Muscheln und Schalentiere auf, erkranken sie an Lebensmittelvergiftungen. Die Stereochemie dieser Verbindungen erschwert die Totalsynthesen von Vertretern dieser Naturstofffamilie. Aktuelle Arbeiten geben einen ersten Einblick in Wirkungsweise und Funktion von Sulfolipiden in der Natur.

Chlorsulfolipide enthalten wie Phospholipide unpolare, lipophile und polare, hydrophile Molekülbereiche (Abbildung 1):¹⁾ Als lipophile Fragmente dienen polychlorierte Alkylreste, unter physiologischen Bedingungen gewährleisten Sulfonatgruppen Hydrophilie.

Sulfolipide kommen in Membranen von Mikroalgen vor, die zum Beispiel in der Adria leben. Danicalipin A (1) etwa ist ein Hauptbestandteil der Zellmembran von *Ochromonas danica*. Es befindet sich in den peitschenartigen Fortsätzen, den Flagellen, der goldbraunen Mikroalge, die der Fortbewegung dienen.

Sulfolipide sind cytotoxisch, antimikrobiell und hemmen Zellwachstum. Gerade die Sulfolipide (3), (4) und (5) verursachen mitunter lebensbedrohliche Krustentiervergiftungen.

Dass gerade Wasserorganismen diese Naturstoffe produzieren, überrascht auf den ersten Blick – Alkylchloride gelten im Allgemeinen als reaktive Elektrophile, die in Wasser zu Alkoholen hydrolysieren. Aliphatische Chloralkane wie in Sulfolipiden und im Süßstoff Sucralose sind jedoch kaum reaktiv. Alkylierungsreaktionen sind wahrscheinlich nicht entscheidend für die Bioaktivitäten dieser Moleküle.

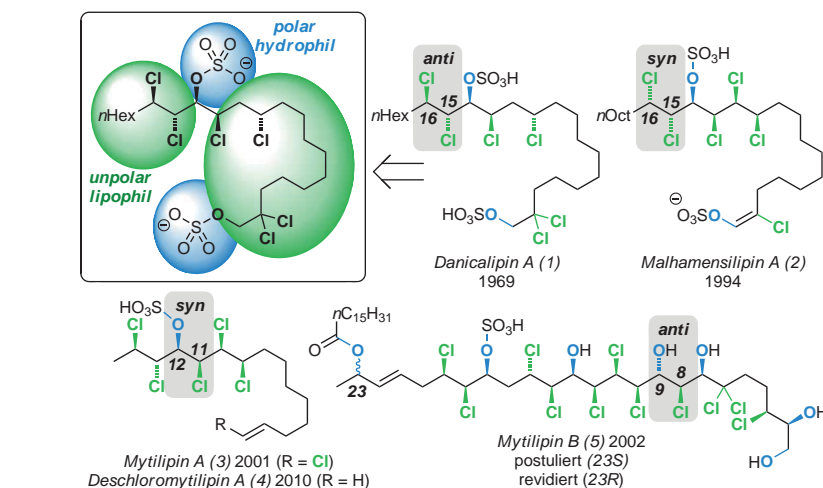


Abb. 1. Strukturen einiger Sulfolipide, wie sie in Mikroalgen vorkommen. Grün: polychlorierte, lipophile Alkylreste; blau: negativ geladene, hydrophile Sulfonatgruppen.

Charakteristisch für Sulfolipide sind Cl-Atome an benachbarten, stereogenen C-Atomen, also 1,2- oder auch vicinale Dichloride. Häufig sind auch OH-Funktionen. Sie werden wie die vicinalen Chloride in anti- und syn-Stereoisomere differenziert.

Die Stereozentren an benachbarten C-Atomen machen die Totalsynthese von Sulfolipiden schwierig. Gerade für die stereoselektive Synthese von Chloralkanen gibt es nur wenige Methoden. Dies erschwert zusätzlich, die Vertreter dieser Naturstofffamilie zu synthetisieren, und erklärt, warum erst vier Jahrzehnte nach der Entdeckung erster

Repräsentanten Totalsynthesen beschrieben worden sind. Die Totalsynthese dient dabei vor allem dazu, die nach Isolierung aus der Natur ermittelten Strukturen zu bestätigen oder zu widerlegen. Außerdem soll sie ausreichend Substanz für biologische Studien bereitstellen. Derivate erlauben, Zusammenhänge zwischen biologischer Aktivität und Molekülstruktur zu erkennen.

Autor **Peter Huy**, Jahrgang 1980, leitet seit 2014 als Liebig-Stipendiat eine Nachwuchsgruppe an der Universität des Saarlandes und ist zurzeit Vertretungsprofessor an der Universität Heidelberg. Bei diesem Beitrag unterstützte ihn Bachelorstudent **Philipp Grewelinger**. peter.huy@uni-saarland.de



Synthesemethoden

Für die Synthese von Sulfolipiden wurde insbesondere Chlorierung von Alkenen (7) zu vicinalen Dichloralkanen (8) genutzt (Abbildung 2a).¹⁾ Zunächst entsteht ein Chloroniumion des Typs (I) als Zwischenstufe. Während E-Alkene zu trans-Heterocyclen (I) führen, liefern Z-Alkene cis-konfigurierte Chloriraniumkationen (I). Aus einem S_N2-artigen Rückseitenangriff des Chloridgegenions gehen dann die entsprechenden anti- beziehungsweise syn-1,2-Dichloralkane (8) hervor. Die Konfiguration des Eduktalkens (7) bestimmt also, welches Diastereomer von (8) bevorzugt gebildet wird.

Die absolute Konfiguration der beiden neuen Stereozentren lässt sich so jedoch nur schwer kontrollieren – bisher gibt es nämlich nur

wenige asymmetrische Verfahren, um Alkene zu chlorieren. Alternativ lassen sich vicinale Dichloride (8) auch über Epoxidierung von Alkenen (7) und anschließende Deoxychlorierung herstellen (Abbildung 2b).

Für enantioselektive Epoxidierungen hält die Literatur etliche Methoden bereit. Auch hier wirkt die Geometrie der Startmaterialien (7) maßgeblich auf die relative Konfiguration der Epoxide (9); die Transformation von (9) verläuft unter stereochemischer Inversion beider Zentren. Anti-Dichloralkane (8) sind aus Z-Alkenen zugänglich, syn-Stereoisomere (8) aus E-konfigurierten.

1-Chlor-2-hydroxyalkane (10) wurden überwiegend durch Ringöffnungen von Epoxiden (9) mit chlorhaltigen Lewis-Säuren generiert (Abbildung 2c). Auch hier beein-

flusst die Konfiguration des Epoxids die Diastereoselektivität. Die Alkylierung von Aldehyden (11) mit Z-3-Chlorallylboranen macht syn-3-Chlor-4-hydroxy-1-alkene (12) zugänglich, wobei das Kohlenstoffgerüst drei C-Atome länger wird (Abbildung 2d). Zudem wurden bei der Sulfolipidsynthese unter stereochemischer Inversion auch Alkohole (13) zu Alkylchloriden (14) chloriert.

Die absolute Konfiguration neuer Stereozentren ergibt sich dabei nicht nur durch chirale Katalysatoren und Reagenzien, sondern ist auch durch stereogene Zentren an den Nachbarsubstituenten R¹ und R² beeinflussbar.

Mytilipin A und Nachbargruppeneffekte

Die Gruppe von Carreira beschrieb im Jahr 2009 die erste Totalsynthese eines Sulfolipids (Abbildung 3).²⁾ Als Startmaterial diente E-konfigurierte Ethylsorbinsäure (15), die zunächst diastereoselektiv an C13 und C14 chloriert wurde. Eine dreistufige Sequenz ausgehend vom racemischen anti-Dichlorid (16) lieferte den labilen Aldehyd (17) als trennbare 1:1-Diastereomerenmischung; (17) enthält die stereogenen Zentren C11 und C12. Eine Wittig-Reaktion ergibt dann das Z-konfigurierte Alken (18).

Überraschenderweise verlief die Trimethylsilylchlorid-vermittelte Epoxidöffnung zum Trichloralkohol (19) unter Retention an C11. Dies erklären die Autoren mit einem Nachbargruppeneffekt³⁾ des Chlorsubstituenten an C14 und der Entstehung über Bildung des fünfgliedrigen Chloroliumions (II) unter Inversion an C11. Erneute Inversion an C11 durch nukleophile Substitution durch das Chloridgegenion führt unter Gesamtretention zu Produkt (19).

Solche Nachbargruppeneffekte von Chlorsubstituenten sind häufig in Synthesen polyhalogener Naturstoffe. Wie die Gruppe von Vardwal zeigt,⁴⁾ unterdrücken be-

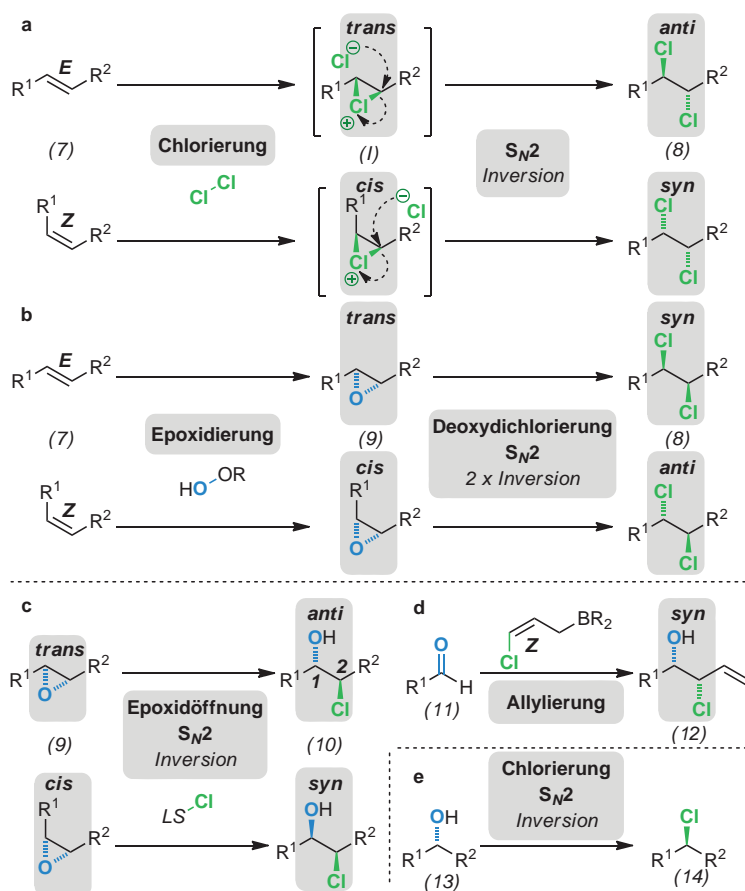


Abb. 2. Strategien zur Synthese chlorhaltiger Motive (LS: Lewis Säure, S_N2: bimolekulare nukleophile Substitution).

stimmte Reaktionsbedingungen den Einfluss proximaler Chloratome.

Carreira und Mitarbeiter setzten ihre Synthese fort, indem sie die C9-C10-Doppelbindung chlorierten. Dabei kontrolliert das Stereozentrum an C11 die Selektivität. Aufgrund der Z-Konfiguration der C-C-Doppelbindung von (19) entsteht bevorzugt das syn-Isomer von (20). Vier weitere Schritte liefern racemisches Mytilipin A (3); die Synthese umfasst insgesamt elf Stufen. Die erste enantioselective Synthese eines Sulfolipids stammt übrigens von der Gruppe von Vanderlief und lieferte Malhamensilipin A.^{4b)}

Konfiguration bestimmen

Es ist schwierig, die dreidimensionale Anordnung der Substituenten acyclischer, polychlorierter Sulfolipide zu bestimmen. Anhand von NMR-Daten und Kristallstrukturen von Modellverbindungen ist es dennoch möglich – Carreira und Mitarbeiter entwickelten eine Methode, um relative Konfigurationen über NMR-Kopplungskonstanten zu bestimmen.^{3a)}

Über eine enantioselective Chlorierung von E-Crotylalkohol (21) als Schlüsselschritt, katalysiert durch einen Titankomplex als chirale Lewis-Säure, präparierten Burns und Mitarbeiter das Enantiomer von Deschloromytilipin A (30) (Abbildung 4).⁵⁾ Transformationen des Dichloralkohols (23) über Oxidation zum Aldehyd mit Reagenz (24) (Abbildung 5, S. 66) und Chlorallylierung führen zum Alken (26). Dabei wurde die Stereoselektivität bezogen auf C12 durch chirale Diisocamphylreste am Boratom des Allylierungsreagenzes (25) verbessert.

Veresterung der OH-Gruppe an C12 mit Chloracrylsäure und ringschließende Metathese mit dem Präkatalysator (27) liefern das thermodynamisch stabile Z-konfigurierte Lacton (28). Anschließend chemoselektive Reduktion der Esterfunktion und diastereoselektive Chlorierung unter Einfluss des Chiralitätszentrums an C11 wandeln (28) in Pentachlordiol (29) um. Mit vier weiteren Schritten, also in insgesamt elf Reaktionsstufen, entsteht ent-Deschloromytilipin A (30).

Die Synthese von Malhamensilipin A der Gruppe Denton beruht auf der Einführung der Chloratome über Deoxychlorierungen von Epoxiden (Abbildung 5, S. 66).⁶⁾ Die

Chloratome einführen

Die Synthese von Malhamensilipin A der Gruppe Denton beruht auf der Einführung der Chloratome über Deoxychlorierungen von Epoxiden (Abbildung 5, S. 66).⁶⁾ Die

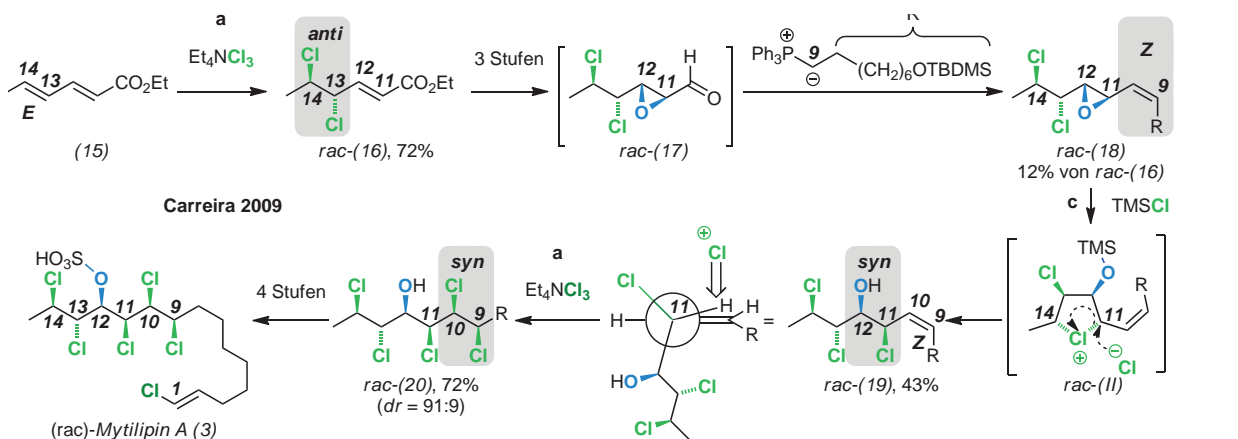


Abb. 3. Synthese von Mytilipin A nach Carreira (rac: racemisch, TBDMS: tert-Butyldimethylsilyl, TMS: Trimethylsilyl, dr: Diastereomerenverhältnis).

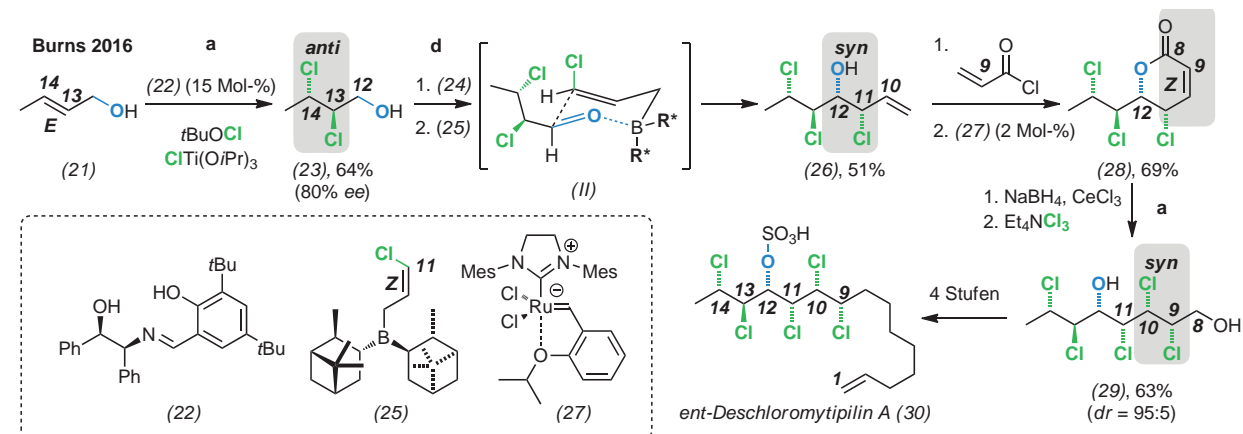


Abb. 4. Synthese des Enantiomers von Deschloromytilipin A nach Burns (tBu: tert-Butyl, Struktur (25): Abbildung 5, S. 66).

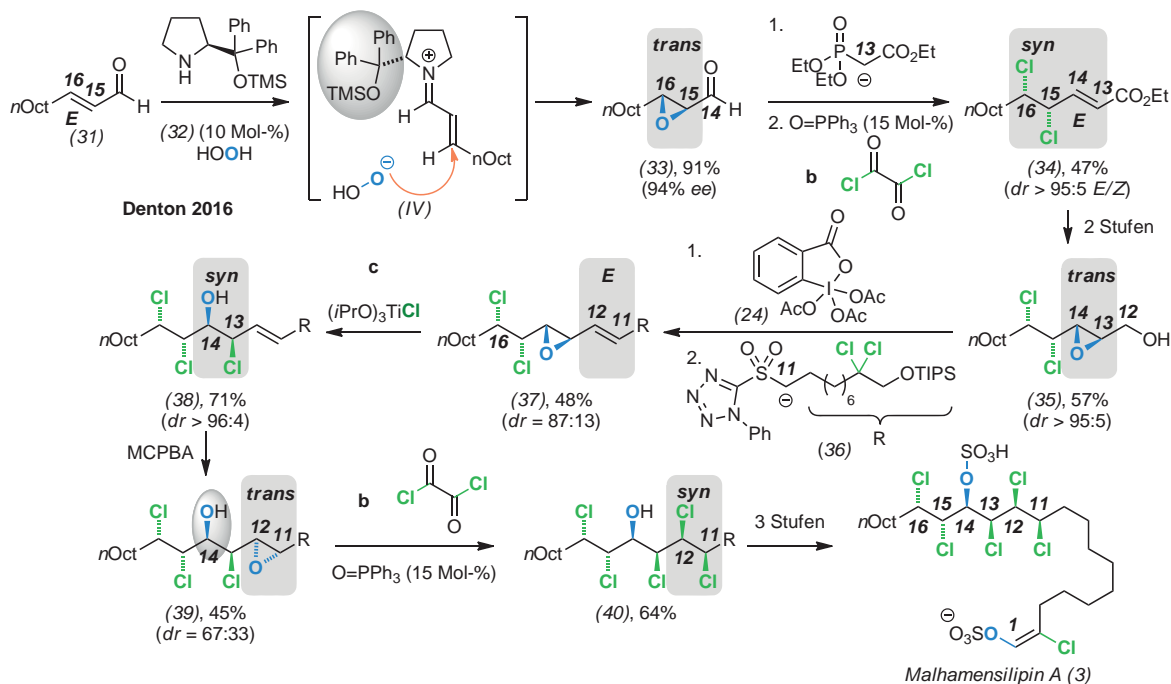


Abb. 5. Synthese von *Malhamensilipin A* nach Denton (nOct: n-Octyl, iPr: iso-Propyl, MCPBA: meta-Chlorperoxybenzoesäure).

asymmetrische Epoxidierung des ungesättigten Aldehyds (31) durch den chiralen Prolinolkatalysator (32) über das Iminiumion (IV) definiert dabei zunächst die Stereozentren an C16 und C15. Anschließende Horner-Wadsworth-Emmons-Alkenylierung und Triphenylphosphinoxid-katalysierte Chlorierung liefern das E-Alken (34). Esterreduktion und diastereoselektive Sharpless-Epoxidierung bauen die Chiralitätszentren an C13 und C14

auf und führen zum primären Alkohol (35). Oxidation mit dem Dess-Martin-Reagenz (24) und E-selektive Julia-Kocienski-Alkenylierung mit (36) vervollständigen das Kohlenstoffgerüst des Naturstoffs (2).

Ti(OiPr)₃Cl als achirale Lewis-Säure öffnet das Epoxid in allylischer Position an C13. Die Retention an C13 ergibt sich aus dem Nachbargruppeneffekt des Cl-Atoms an C16. Epoxidierung mit der achiralen Persäure MCPBA in moderater Selektivität (Stereoisomerenverhältnis 67:33) und katalytische Deoxydichlorierung liefern den Pentachloralkohol (40). Drei weitere Stufen schließen die Totalsynthese von *Malhamensilipin A* (2) ab. Interessanterweise ist bei der Transformation von (39) zu (40) die sterisch gehinderte OH-Gruppe an C14 nicht in das entsprechende Chlorid überführt worden.

Bei den Synthesen von *Danicalipin A* (1) und *Mytilipin A* (3) nutzen Yoshimitsu, Umezawa und Matsuda insbesondere Transformationen von Epoxiden zu 1,2-Dichloriden sowie von Alkoholen zu Alkylchloriden (Abbildung 2c, e), um die Chloratome einzuführen.⁷⁾

Kenntnisgewinn durch Totalsynthesen

Durch Totalsynthese wurden die relativen und absoluten Konfigurationen von *Mytilipin A* (3)^{2,7a)} und *Danicalipin A* (1)^{4a)} bestimmt.

Wie sich zeigte, fehlte bei der ursprünglichen Strukturbestimmung von *Malhamensilipin A* (2) eine Sulfonylgruppe,⁸⁾ und über die Totalsynthese ließ sich die Konfiguration der Stereozentren dieses Naturstoffs verifizieren.^{4b)}

Wie die Synthese der postulierten Struktur von *Mytilipin B* (5) zeigt, war die Konfiguration an C23 ursprünglich nicht richtig bestimmt worden.⁹⁾

Biologische Test mit *Danicalipin A* (1) und Derivaten ergaben:

- Sowohl die Chloratom- als auch die Sulfonylgruppen sind essenziell für Cytotoxizität und für die Erhöhung der Zellpermeabilität.¹⁰⁾
- Die relative Konfiguration beeinflusst zwar maßgeblich die Zellpermeabilität, da sich die Vorzugskonformation ändert, aber kaum die Toxizität.¹¹⁾

AUF EINEN BLICK

Charakteristisch für Sulfolipide sind Cl-Atome an benachbarten, stereogenen C-Atomen.

Die Totalsynthese von Sulfolipiden soll vor allem die nach Isolierung aus der Natur ermittelten Strukturen bestätigen oder widerlegen.

Zur Synthese dienen insbesondere Alkenchlorierung sowie Epoxidierung von Alkenen mit anschließender Deoxychlorierung.

Die Serie *Blickpunkt Synthese* will zur Beschäftigung mit neuen synthetischen Verfahren oder eleganten und wichtigen organischen Synthesen anregen. Die Beiträge verfassen dieses Jahr Nina Schützenmeister und Peter Huy.

• Die absolute Konfiguration wirkt sich nicht auf die Toxizität aus.^{7a)}

• Während ein Austausch von Chlor- gegen Bromatome nahezu keinen Effekt hat, ist ein Derivat mit Fluoratomen weniger giftig.¹²⁾ Da diese halogenierten Analoga in einer Vorzugskonformation vorliegen, die der von Danicalipin A ähnelt, geht dies wohl auf eine modulierte Lipophilie zurück.

Basierend auf diesen Erkenntnissen vermuten die Autoren, dass Danicalipin A als Bestandteil der Zellmembran die Beweglichkeit der peitschenähnlichen Flagellen der Mikroalge *Ochromonas danica* erhöht.¹²⁾ Da von anderen Sulfolipiden keine Derivate hergestellt wurden, gibt es keinen Einblick in weitere Struktur-Wirkungsbeziehungen. <<

- 1) *Übersichtsartikel: a) D. K. Bedke, C. D. Vanderwal, Nat. Prod. Rep. 2011, 28, 15; b) C. Nilewski, E. M. Carreira, Eur. J. Org. Chem. 2012, 1685; c) T. Umezawa, F. Matsuda, Tetrahedron Lett. 2014, 55, 3003; b) W.-J. Chung, C. D. Vanderwal, Acc. Chem. Res. 2014, 47, 718*
- 2) *C. Nilewski, R. W. Geisser, E. M. Carreira, Nature 2009, 457, 573*
- 3) *a) C. Nilewski, R. W. Geisser, M.-O. Ebert, E. M. Carreira, J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 15866; b) A. Shemet, D. Sarlah, E. M. Carreira, Org. Lett. 2015, 17, 1878*
- 4) *a) D. K. Bedke, G. M. Shibuya, A. Pereira et al., J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 7570; b) D. K. Bedke, G. M. Shibuya, A. R. Pereira, W. H. Gerwick, C. D. Vanderwal, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 2542; c) W.-j. Chung, J. S. Carlson, D. K. Bedke, C. D. Vanderwal, Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 10052; d) W.-j. Chung, J. S. Carlson, C. D. Vanderwal, J. Org. Chem. 2014, 79, 2226*
- 5) *a) M. L. Landry, D. X. Hu, G. M. McKenna, N. Z. Burns, J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 5150; b) D. X. Hu, F. J. Seidl, C. Bucher, N. Z. Burns, J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 3795*
- 6) *a) J. Saska, W. Lewis, R. S. Paton, R. M. Denton, Chem. Sci. 2016, 7, 7040; b) R. M. Denton, X. Tang, A. Przeslak, Org. Lett. 2010, 12, 4678*
- 7) *a) T. Yoshimitsu, N. Fukumoto, R. Nakatani, N. Kojima, T. Tanaka, J. Org. Chem. 2010, 75, 5425; b) T. Umezawa, M. Shibata, K. Kaneko, T. Okino, F. Matsuda, Org. Lett. 2011, 13, 904; c) T. Yoshimitsu, R. Nakatani, A. Kobayashi, T. Tanaka, Org. Lett. 2011, 13, 908*
- 8) *a) J. L. Chen, P. J. Proteau, M. A. Roberts et al., J. Nat. Prod. 1994, 57, 524; Revision siehe b) A. R. Pereira, T. Byrum, G. M. Shibuya, C. D. Vanderwal, W. H. Gerwick, J. Nat. Prod. 2010, 73, 279*
- 9) *C. Nilewski, N. R. Deprez, T. C. Fessard et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 7940*
- 10) *A. M. Bailey, S. Wolfrum, E. M. Carreira, Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 639*
- 11) *J. Boshkow, S. Fischer, A. M. Bailey, S. Wolfrum, E. M. Carreira, Chem. Sci. 2017, 8, 690*
- 12) *S. Fischer, N. Huwyler, S. Wolfrum, E. M. Carreira, Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 2555*

Aus Biowissenschaften und Medizin

Körper reguliert Oxylipingehalt nicht |

Je mehr Omega-3-Fettsäuren Menschen essen, desto höher ist die Oxylipinkonzentration in ihrem Blut. Oxylipine sind Botenstoffe und hemmen im menschlichen Körper beispielsweise Entzündungen. Der Körper wandelt Omega-3-Fettsäuren in Oxylipine um, allerdings unreguliert. Dies zeigt eine Studie der Universität Wuppertal, in der gesunde Probanden ein Jahr lang immer die gleiche Menge an Omega-3-Fettsäuren aßen. *BB Am. J. Clin. Nutr.* 2019, doi: 10.1093/ajcn/nqz016

Bakterien kleben mit Proteinen | Wissenschaftler des Institute for Molecular Science in Melbourne haben in der Außenmembran von Bakterien Proteine gefunden, mit denen die Bakterien an ihrem Wirkort im menschlichen Körper haften – etwa durch das Protein UpaB im Harntrakt, was zu Infektionen führt. Die Forscher wollen die Krankheitserreger daran hindern, an ihrem Wirkort zu haften. Außerdem suchen sie Anwendungen, bei denen die Adhäsion der Bakterien nützlich ist. *BB Nat. Commun.* 2019, doi: 10.1038/s41467-019-09814-6

Kartoffeln bei hohen Temperaturen |

Forscher der Universität Erlangen-Nürnberg haben wärmeresistente Kartoffelpflanzen erzeugt. Diese Pflanzen bilden bei über 29 °C tagsüber oder 27 °C nachts mehr Knollen als herkömmliche Pflanzen. Dabei enthalten deren Knollen weniger Stärke als die der neuen Sorte. In den Pflanzen induziert das Eiweiß SP6A die Knollenbildung. Bei höheren Temperaturen unterdrückt normalerweise eine RNA mit 19 Nukleotiden die SP6A-Synthese. In der neuen Sorte sind die Nukleotide bei allen Temperaturen inaktiv. Freilandversuche sind geplant. *BB Curr. Biol.* 2019, doi: 10.1016/j.cub.2019.04.027

Neurotoxin gegen Malaria mücken |

Das Neurotoxin PMP1, das von Bakterien gebildet wird, tötet Anophelesmücken, also Malariaüberträger. Anderen Lebewesen scheint es nicht zu schaden; Mäusen auch dann nicht, wenn es injiziert wird. Forscher um Sarjeet Gill von der University of California in Riverside haben ihre Entdeckung zum Patent angemeldet. *EL https://gdch.link/1e*

Spinat statt Steroide | Ecdysteron, Hauptinhaltsstoff von Spinatextrakt, steigert Forschern um Maria Parr zufolge die Muskelkraft in einem Maß, welches das anabole Steroide übersteigt – etwa das von Metandienon, das auf der Dopingliste steht. Die Probanden bekamen zwei Kapseln des Extrakts täglich, was je nach Spinatsorte 250 bis 4000 Gramm entspricht. *EL https://gdch.link/1d*

Heilung mit Nanofaser | Mit einem Nanofasergestütz aus Peptidsträngen wachsen Nerven des peripheren Nervensystems nach Verletzungen schneller zusammen als ohne. Forscher des Max-Planck-Instituts für Polymerforschung durchtrennten Mäusen den Gesichtsnerv und spritzten ihnen das Material in die Wunden. Auf dem Gerüst haften und vermehren sich Körperzellen, die dann die Lücken zwischen den Nervenenden schließen. In Zukunft wollen die Wissenschaftler die BioNetzwerke auch bei Schäden an menschlichen Nerven anwenden. *BB Adv. Funct. Mater.* 2019, doi: 10.1002/adfm.201809112