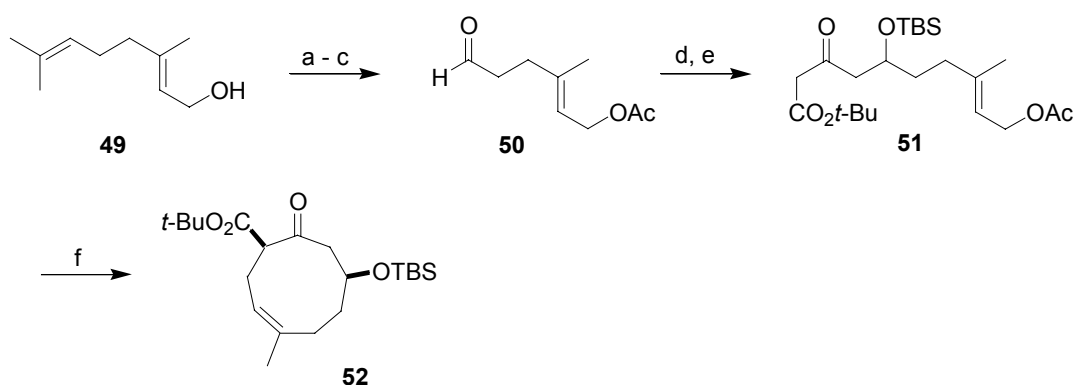


2 Stand der Forschung

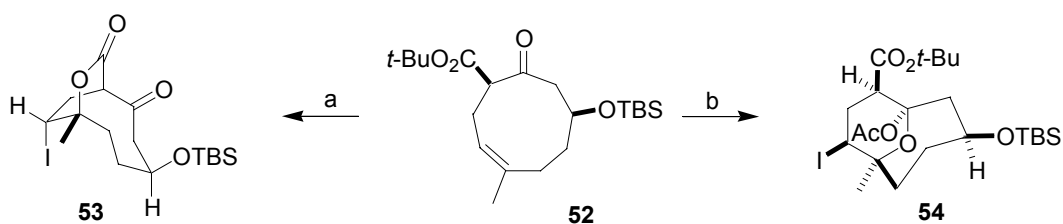
2.1 Arbeiten zur Synthese von Hexacyclinsäure

Die nach unserem bestem Wissen einzige bislang publizierte Arbeit zur Synthese von Hexacyclinsäure (**12**) stammt von Clarke *et. al.*, die die Darstellung eines DEF-Ring-Modellsystems beschrieben.^[46] Der Schlüsselschritt ihrer Synthese ist die transannulare Iodcyclisierung des Cyclononenons **52**. Die racemische Synthese des Modellsystems **56** ging von Nerol (**49**) aus, welches in einer fünfstufigen Sequenz in den Acetoxyketoester **51** überführt wurde (Schema 8).



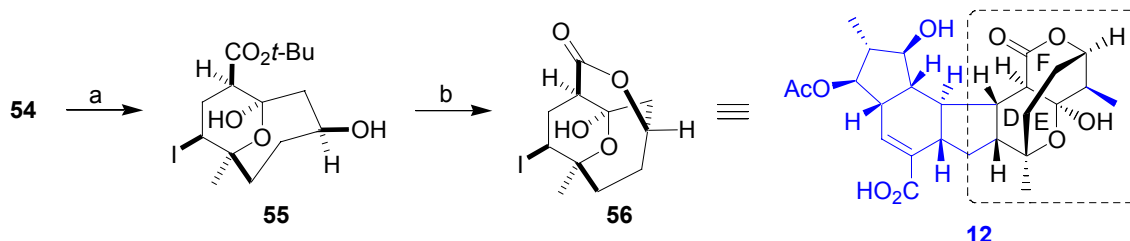
Schema 8. Darstellung des Cyclononenons **52**: a) Ac_2O , Pyridin, DMAP, 100%; b) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , 89%; c) HIO_4 , THF, H_2O , 76%; d) $t\text{-BuOC}(\text{OTMS})=\text{CHC}(\text{OTMS})=\text{CH}_2$, TiCl_4 , CH_2Cl_2 , 79%; e) TBSOTf, Pyridin, 78%; f) NaH, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, dppe, THF, 61%.

Eine palladiumkatalysierte intramolekulare π -Allyl-Substitution lieferte das Substrat **52** für die anschließende Iodcyclisierung. Bei dieser Reaktion fanden die Autoren einen bemerkenswerten Lösungsmittel-Effekt (Schema 9).



Schema 9. Iodocyclisierung von **52**: a) AcOI, CHCl_3 , 49%; b) AcOI, AcOH, 61%.

So lieferte die Umsetzung von **52** mit Iodacetat in Chloroform das Iodlacton **53**, während die gleiche Reaktion in Essigsäure als Lösungsmittel zum Acetal **54** führte, welches in zwei weiteren Schritten in das DEF-Ring-Modellsystem (**55**) von Hexacyclinsäure (**12**) transformiert werden konnte (Schema 10).



Schema 10. Fertigstellung des DEF-Ring Modellsystems (**56**) von Hexacyclinsäure (**12**): a) 40% HF (aq.), CH₃CN, 97%; b) TFA, CH₂Cl₂, 63%.

Clarke *et al.* haben hiermit eine sehr effektive diastereoselektive Synthese eines tricyclischen Systems beschrieben, das mit dem DEF-Ringsystem von Hexacyclinsäure (**12**) übereinstimmt. Die Synthese bietet die Möglichkeit, enantioselectiv gestaltet zu werden, wenn für die Bildung des Aldolproduktes **51** eine entsprechende enantioselective Reaktion verwendet würde. Aufgrund der strukturellen Übereinstimmung von Hexacyclinsäure (**12**) und FR182877 (**13**) konnten die Autoren eine analoge Strategie zur Synthese des DEF-Ringsystems von FR182877 (**13**) anwenden.^[47] Eine Strategie für die Totalsynthese eines dieser beiden Naturstoffe auf der Basis der hier vorgestellten Modellstudie wurde von Clarke *et al.* bislang nicht publiziert.

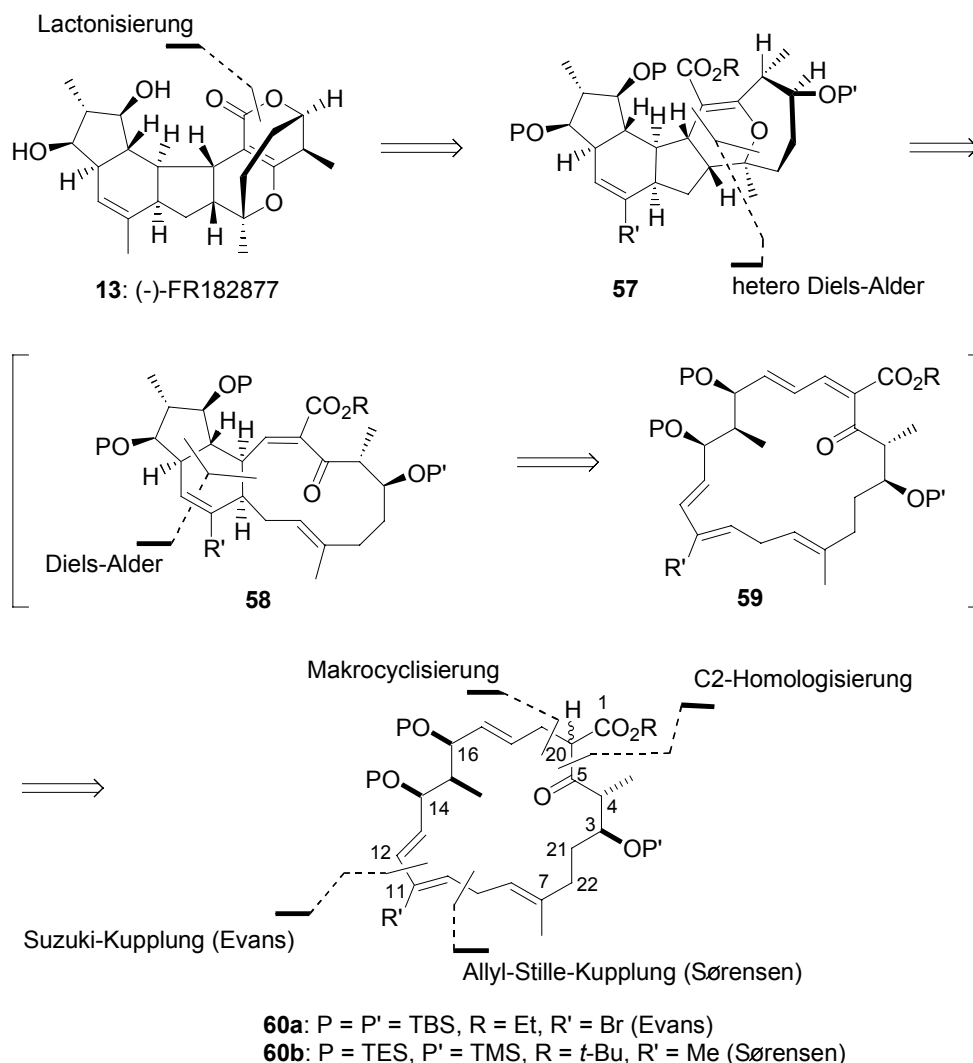
2.2 Arbeiten zur Synthese von FR182877

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zwischen Hexacyclinsäure (**12**) und FR182877 (**13**) wird im Folgenden auf synthetische Arbeiten, die sich mit FR182877 (**13**) beschäftigen, eingegangen.

2.2.1 Retrosynthese von FR182877 nach Sørensen und Evans

Zwei Jahre nach der Bekanntgabe seiner Struktur^[48] wurden innerhalb kurzer Zeit zwei Totalsynthesen von FR182877 (**13**) veröffentlicht. Im Februar 2002 reichten Sørensen *et*

al. die Publikation über die erste Totalsynthese ein.^[49] Das Produkt dieser Synthese erwies sich als das Enantiomer des Naturstoffes (*ent*-**13**), dessen absolute Konfiguration zunächst falsch zugeordnet worden war. Evans *et al.* antizipierten die korrekte Stereochemie von (-)-FR182877 (**13**) aufgrund der Analogie zu Hexacyclinsäure und konnten im Mai 2002 ihre Synthese abschließen.^[50] Beide Arbeitsgruppen verfolgten ähnliche Synthesestrategien, wie dem folgenden Schema zu entnehmen ist.



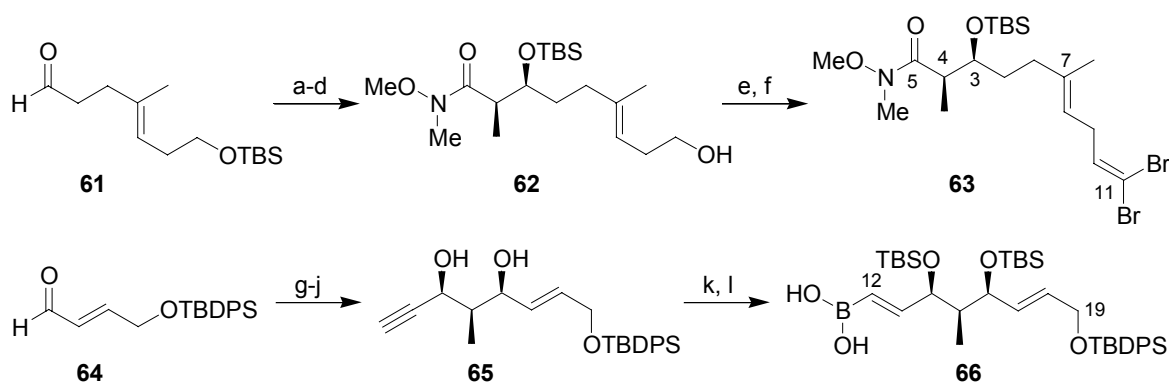
Schema 11. Retrosynthese von (-)-FR182877 (**13**) nach Sørensen und Evans.

Aus einem makrocyclischen Vorläufer **60** sollte in einer Kaskade aus Diels-Alder- und Hetero-Diels-Alder-Reaktion das hexacyclische Grundgerüst aufgebaut werden. Die beiden Ansätze unterscheiden sich lediglich in der Synthese des makrocyclischen Vorläufers **60a** (Evans) beziehungsweise **60b** (Sørensen), sowie in der Wahl der Schutzgruppen. Die Synthesestrategie stützte sich in beiden Fällen auf die postulierte

Biosynthese des Naturstoffes.^[26] Im Folgenden wird die Synthese von Evans *et al.* genauer beschrieben, die darauf ausgelegt war, sowohl einen Zugang zu (-)-FR182877 (**13**) als auch zu Hexacyclinsäure (**12**) bieten zu können. Auf die Arbeiten von Sørensen *et al.*, die die erste Totalsynthese von (+)-FR182877 (*ent*-**13**) abgeschlossen und darüber hinaus umfangreiche synthetische Studien zu FR182877 (**13**) veröffentlicht haben, wird nachfolgend eingegangen. Abschließend werden synthetische Arbeiten weiterer Arbeitsgruppen kurz vorgestellt.

2.2.2 Evans' Synthese von (-)-FR182877

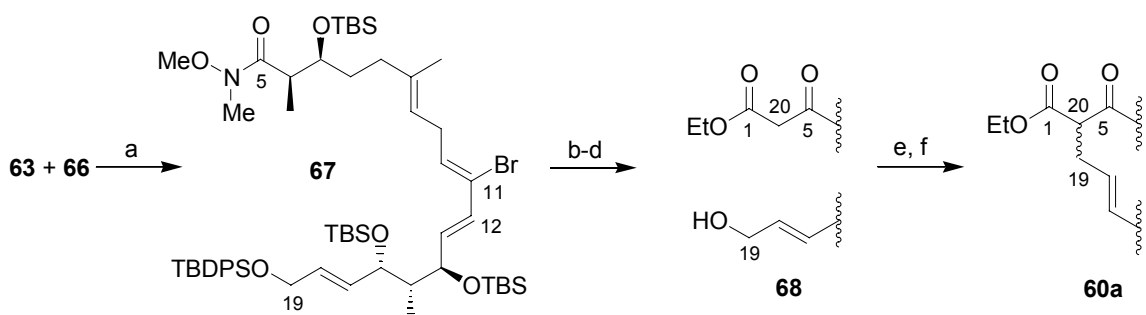
Evans' Synthese der makrocyclischen Schlüsselverbindung **2a** basiert auf der Verknüpfung zweier etwa gleich komplexer Fragmente (**63** und **66**) durch eine Suzuki-Reaktion unter Bildung der C11/C12-Bindung. Die Synthese dieser Fragmente ist in Schema 12 dargestellt.



Schema 12. Evans' Synthese der Kupplungspartner für die Suzuki-Reaktion: a) (*R*)-4-Benzyl-*N*-propionyl-2-oxazolidinon, *n*-Bu₂BOTf, Et₃N, 88%; b) MeNHOMe·HCl, AlMe₃, THF, 96%; c) TBSCl, Imidazol, 96%; d) TsOH/*n*-Bu₄NHSO₄ (1:4), MeOH, 89%; e) DMP, 94%; f) CBr₄, PPh₃, 74%; g) (*R*)-4-Benzyl-*N*-propionyl-2-oxazolidinon, *n*-Bu₂BOTf, Et₃N, 89%; h) MeNHOMe·HCl, AlMe₃, THF, 97%; i) HC≡CMgBr, THF, 77%; j) DIBAL-H, THF, *d.r.* >20:1, 98%; k) TBSCl, Imidazol, 94%; l) kat. Cy₂BH, Catecholboran, dann 1N NaOH, 97% (Rohprodukt).

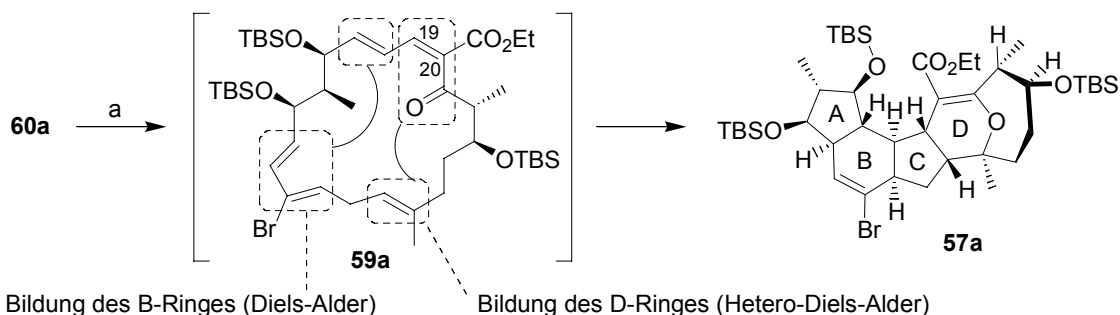
Aldehyd **61** wurde in einer vierstufigen Sequenz in das Weinreb Amid **62** überführt: im Anschluss an eine stereoselektive Evans-Aldolreaktion^[51] und nachfolgender Transaminierung wurde die sekundäre Hydroxygruppe als *tert*-Butyldimethylsilylether geschützt und unter milden Bedingungen selektiv der primäre Alkohol freigesetzt.

Oxidation zum Aldehyd und Corey-Fuchs-Olefinierung^[52] lieferten das C5-C11-Fragment **63** in guter Ausbeute. Die gleiche Aldolreaktion mit Aldehyd **64** und anschließende Transaminierung ergab das korrespondierende Weinreb-Amid, aus dem durch Acetylid-Addition und *syn*-selektive Reduktion nach Kiyooka^[53] das Alkindiol **65** erhalten wurde. Dieses wurde in das Hydroborierungsprodukt **66** (C12-C19-Fragment) überführt. Die beiden Fragmente wurden in einer Suzuki Kupplung^[54] miteinander verknüpft (Schema 13).



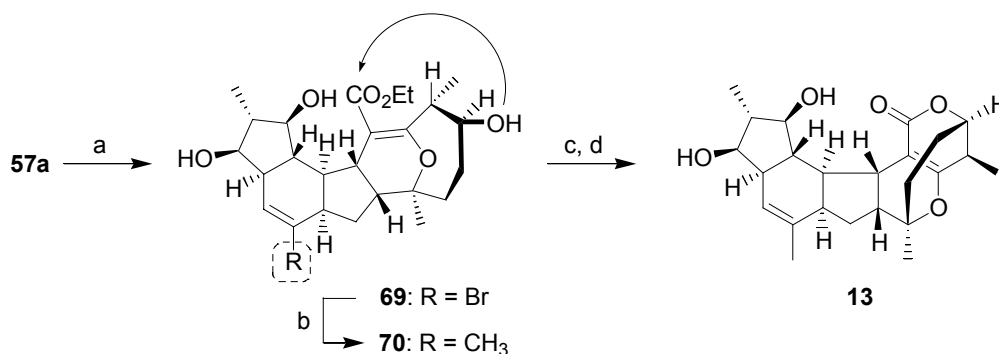
Schema 13. Kupplung der Fragmente **63** und **66** und Makrocyclisierung: a) Pd(PPh₃)₄, Ti₂CO₃, 84%; b) DIBAL-H, THF; c) Diazoessigsäureethylester, kat. SnCl₂, 70% (2 Schritte); d) *n*-Bu₄NF, AcOH, 92%; e) I₂, PPh₃; f) Cs₂CO₃, 77%, zwei Diastereomere (1:1).

Das Kupplungsprodukt **67** wurde nach Reduktion des Weinreb-Amids zum Aldehyd mit Diazoessigsäureethylester homologisiert und die Entschützung des primären Alkohols ergab das Hydroxyketolacton **68**. Schließlich wurde aus dem Allylalkohol das Allyliodid generiert und direkt unter basischen Bedingungen zum Makrocyclus **60a** umgesetzt. Die Schlüsselschritte der Synthese sind die transannularen Cycloadditionsreaktionen, die in Schema 14 dargestellt sind.



Schema 14. Transannulare Cyclisierungsreaktionen in der Synthese von (-)-FR182877 (**13**): a) Ph₂Se₂O₃, SO₃/Pyridin, Et₃N, THF, RT (2 h), dann 50 °C (6 h), 63%.

Durch die Selenylierung von **60a** mit Diphenyldiselenat und anschließende Eliminierung wurde die C19/C20-Doppelbindung eingeführt. Beim Erwärmen des so erhaltenen Intermediates erhielt man direkt das Cyclisierungsprodukt **57a**. Ausgehend von **57a** wurde in vier Schritten der Naturstoff fertig gestellt (Schema 15).

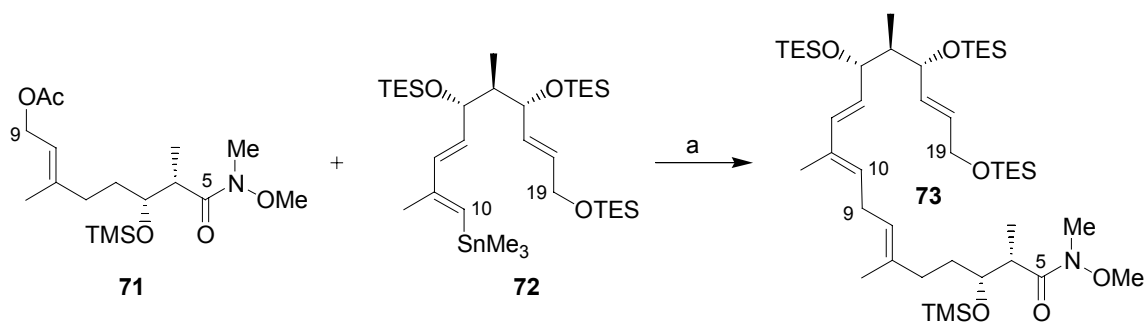


Schema 15. Abschluss der Synthese von (-)-FR182877 (**13**) durch Evans *et al.*: a) HF/CH₃CN (5:95), 89%; b) Trimethylboroxin, Cs₂CO₃, [Pd(dppf)Cl₂], DMF, 80 °C, 71%; c) TMSOK, THF; d) 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid (Mukaiyama's Reagenz), NaHCO₃, 62% (2 Schritte).

Auf die Entschützung aller Silylether folgte eine Suzuki-Gray-Methylierung.^[55] Die Verseifung des Ethylesters und die anschließende Mukaiyama-Lactonisierung^[56] bildeten den Abschluss der Synthese.

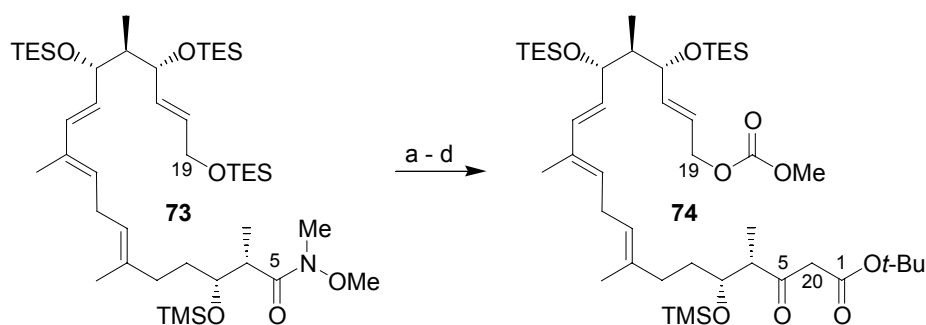
2.2.3 Sørensens Synthese von (+)-FR182877

Nach einem sehr ähnlichen Ansatz wie Evans *et al.* hatten kurz zuvor Sørensen *et al.* die Synthese von (+)-FR182877 (*ent*-**13**) abgeschlossen. Durch ihre Synthese konnte die ursprünglich publizierte absolute Stereochemie des Naturstoffes korrigiert werden. Auch Sørensen *et al.* verwendeten einen konvergenten Ansatz für die Synthese des Schlüsselintermediates **60a**. Der retrosynthetische Schnitt wurde allerdings zwischen C9 und C10 durchgeführt. Entsprechend erfolgte in der Synthese die Kupplung der Fragmente **71** und **72** durch eine Allyl-Stille-Reaktion (Schema 16).^[57]



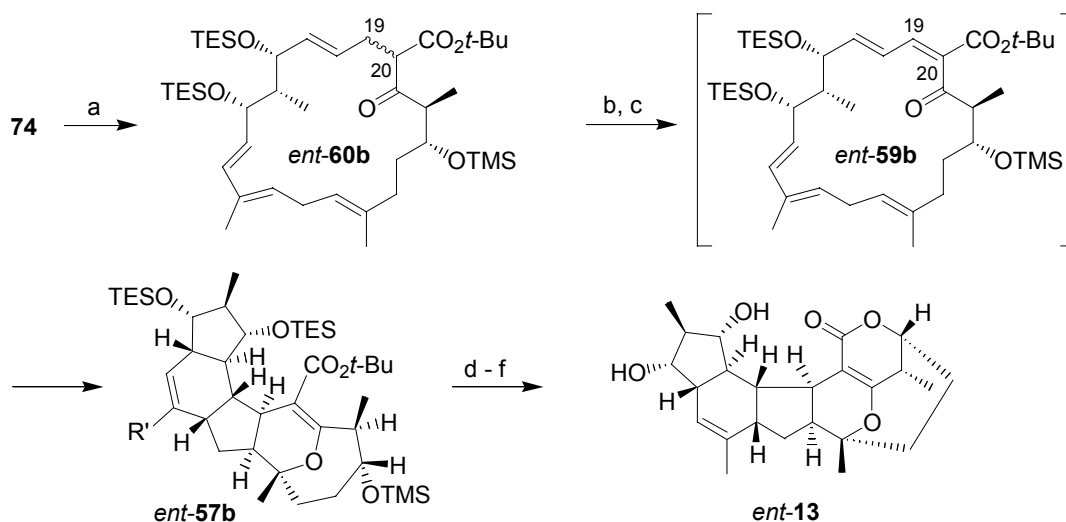
Schema 16. Allyl-Stille-Kupplung der Fragmente **71** und **72**: a) Pd₂dba₃ (10 mol%), LiCl, *i*-Pr₂NEt, NMP, 85%.

Ausgehend von Kupplungsprodukt **73** wurde in einer vierstufigen Sequenz zum einen das C1/C5-Dicarbonylssystem etabliert (Schema 17). Dieses wurde durch eine C-Alkylierung des Lithiumenolats von *tert*-Butylacetat mit dem Weinreb-Amid **73** erreicht. Des Weiteren wurde der allylische Triethylsilylether an C19 in das entsprechende gemischte Methylcarbonat überführt. Dadurch wurde das Substrat **74** für eine palladiumkatalysierte intramolekulare π -Allyl-Substitution bereitgestellt.



Schema 17. Darstellung des Substrats **74** für die Makrocyclisierung: a) LDA, *t*-BuOAc, Et₂O, 81%; b) TBAF, THF, 86%; c) MeOC(O)Cl, Pyridin, CH₂Cl₂, 93%; d) TMSCl, Imidazol, CH₂Cl₂, 95%.

Nachdem aus **74** das entsprechende Produkt der Makrocyclisierung *ent*-**60b** erhalten wurde (Schema 18), konnte die C19/C20-Doppelbindung durch Selenylierung und Eliminierung eingeführt werden. Anschließendes vorsichtiges Erwärmen des cyclischen Pentaens *ent*-**59b** induzierte eine Kaskade aus transannularer Diels-Alder- und Hetero-Diels-Alder-Reaktion.



Schema 18. Abschluss der Synthese von *ent-13*: a) Pd₂dba₃, THF, 86%; b) KHMDS, PhSeBr, THF, 91%; c) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, -78 °C, dann CHCl₃, 40 °C, 40%; d) PPTS, MeOH; e) TFA/CH₂Cl₂ (1:9); f) EDC, DMAP, CH₂Cl₂, 62% (3 Stufen).

Aus dem Produkt dieser Cyclisierungsreaktionen *ent-57b* erhielten die Autoren nach vollständiger Entschützung und Lactonisierung den Antipoden des Naturstoffes *ent-13*.

2.2.4 Weitere Arbeiten zur Synthese von FR182877

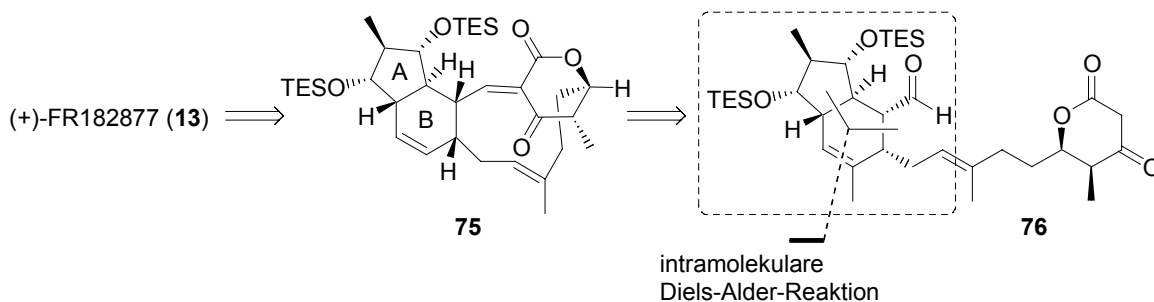
Im Folgenden werden einige Teilsynthesen bzw. Studien zu FR182877 (**13**) vorgestellt. Für die interessanten Arbeiten von Prunet *et al.*^[58] und Armstrong *et al.*^[59] soll auf die entsprechende Literatur verwiesen sein. Ihre Betrachtung ist in diesem Zusammenhang nicht von entscheidender Bedeutung.

Sørensen *et al.*

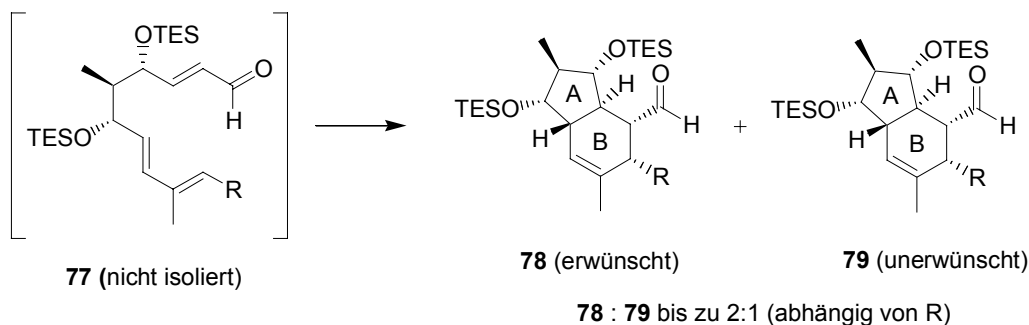
Vor ihrer erfolgreichen Synthese von (+)-FR182877 (*ent-13*) hatten Sørensen *et al.* bereits synthetische Studien veröffentlicht.^{[26],[57],[23]} Zu diesem Zeitpunkt verfolgten die Autoren eine Synthesestrategie, bei der zuerst eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zur Bildung des AB-Ringsystems führen sollte. Innerhalb einiger Stufen sollte danach das Substrat für die Hetero-Diels-Alder-Reaktion zur Bildung des CDEF-Ringsystems hergestellt werden (Schema 19, oben). Die dieser Strategie entsprechenden intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen mit Trienen des Typs **77** lieferten mit mäßigen Diastereoselektivitäten das gewünschte *endo*-Produkt **78** (Schema 19, unten). Die

Cyclisierung erfolgte spontan nach der Bildung der Trienal-Derivate **77**, diese Intermediate konnten nicht isoliert werden. Entsprechend konnten keine differenzierten Ausbeuten für die Diels-Alder-Reaktionen angegeben werden.

Retrosynthese:

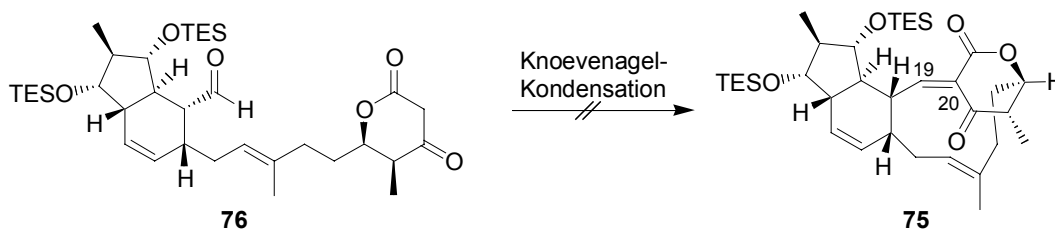


Synthese des AB-Ringsystems durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion:



Schema 19. Ursprüngliche Synthesestrategie nach Sørensen *et al.* Die Intermediate **77** wurden auf verschiedene Arten dargestellt (die Ausbeuten für die Einzelschritte wurden nicht angegeben).^[Fehler! Textmarke nicht definiert.]

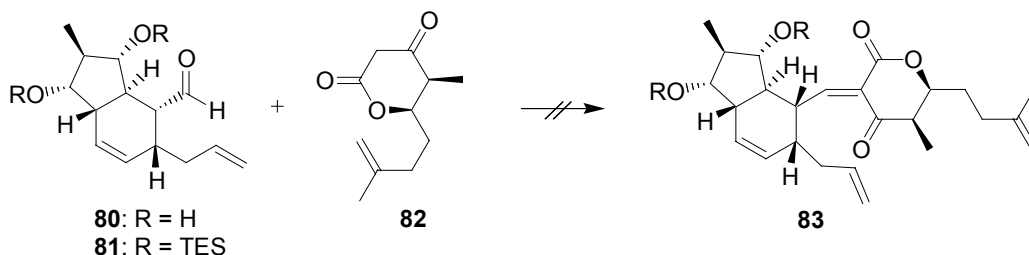
Nach der Bildung des AB-Ringsystems bestand das schwerwiegendere Problem nun darin, selektiv die C19/C20-*E*-Doppelbindung einzuführen. Die zu Beginn geplante intramolekulare Knoevenagel-Kondensation des Ketolactons **76** konnte nicht realisiert werden (Schema 20). Es wurden ausschließlich Zersetzungsprodukte erhalten.



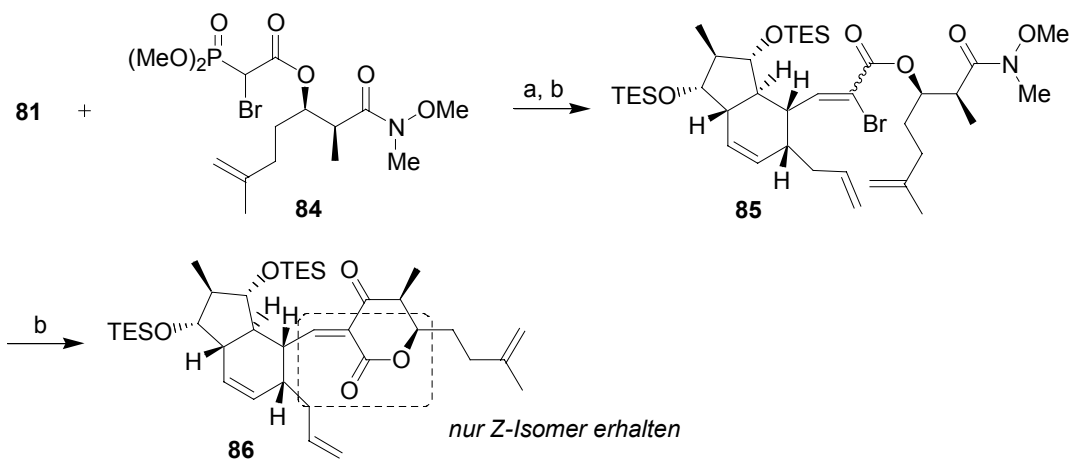
Schema 20. Nicht realisierte intramolekulare Knoevenagel-Kondensation.

Ansätze, das gewünschte Intermediat **75** auf andere Weise darzustellen, waren ebenfalls nicht erfolgreich. Sie sind in Schema 21 kurz dargestellt. Die erste Alternative bestand darin, die gewünschte *E*-Doppelbindung durch eine intermolekulare an Stelle der intramolekularen Knoevenagel-Kondensation einzuführen. Auch hier wurde allerdings nur die Zersetzung der Substrate beobachtet.

1. Intermolekulare Knoevenagel-Kondensation



2. Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion

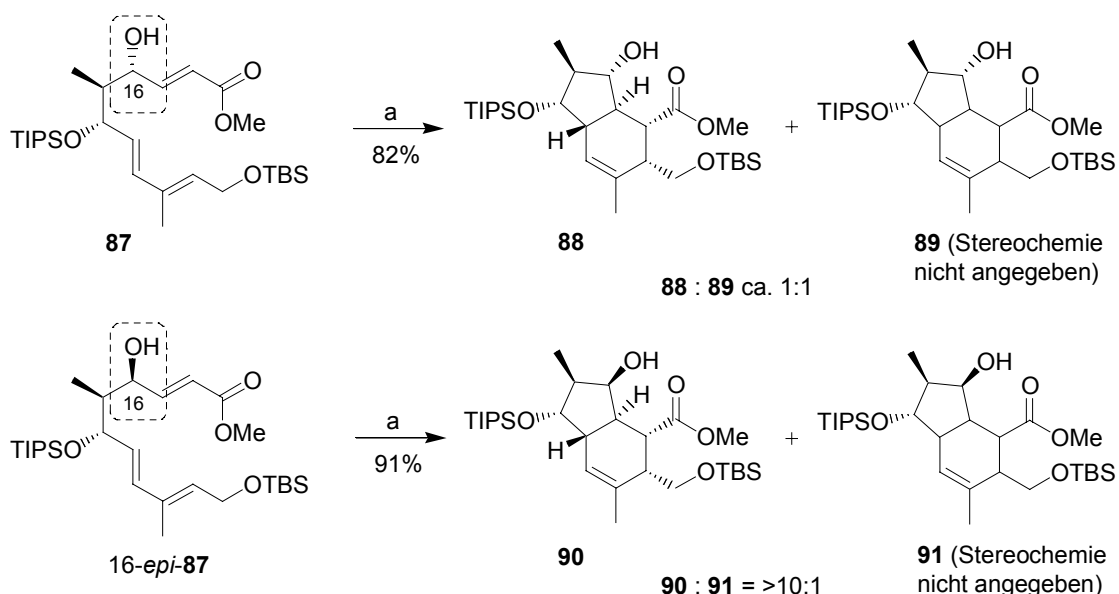


Schema 21. Versuche zur Synthese von **75**: a) Ba(OH)₂, THF, H₂O; b) TESCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 71% (2 Stufen); c) *t*-BuLi, THF, 90-100%.

In dem zweiten hier gezeigten Ansatz wurde die Knoevenagel-Kondensation durch eine Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion mit dem Bromphosphonoacetat **84** ersetzt. Die sich daran anschließende Allenolat-induzierte Cyclisierung zur Bildung des β -Keto- δ -lactons lieferte jedoch selektiv nur das unerwünschte C19/C20-*Z*-Isomer **86**. Nachdem die Autoren mit dieser Taktik erfolglos blieben, entwickelten sie ihre bereits vorgestellte Strategie, die schließlich zum Abschluss der Synthese führte (siehe Kapitel 2.2.3).

Nakada *et al.*

Im Jahr 2002 wurde von Nakada *et al.* eine Synthese des AB-Ringsystems von (+)-FR182877 (*ent*-**13**) vorgestellt.^[60] Der Schlüsselschritt dieser Synthese war die intramolekulare Diels-Alder Reaktion des Triens **87** (Schema 22). Diese Reaktion verlief unselektiv. Interessanterweise konnte mit dem zuvor ebenfalls erhaltenen C16-Epimer des Triens **87** (*16-epi*-**87**) eine deutlich höhere Diastereoselektivität bei der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion erhalten werden.



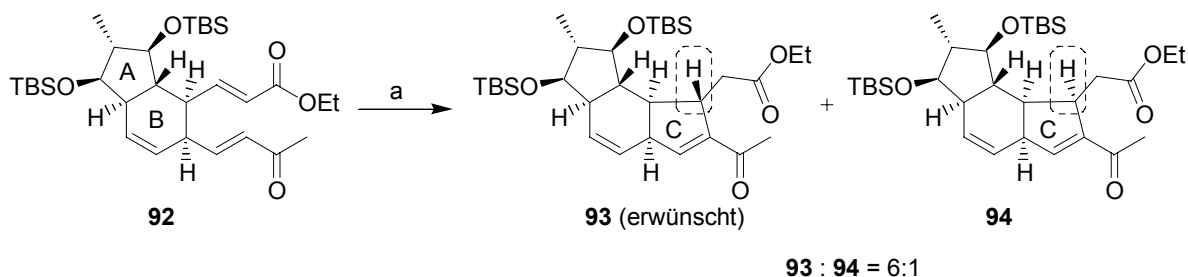
Schema 22. Intramolekulare Diels-Alder Reaktionen nach Nakada *et al.*: a) BHT, Toluol, 80 °C.

Versuche, das Diels-Alder-Produkt **90** in das gewünschte Epimer **88** zu überführen, gelangen mit moderaten Ausbeuten (siehe dazu die entsprechende Literatur^[60]).

Roush *et al.*

Roush *et al.* stellten 2003 synthetische Studien vor, die in der Bildung des ABC-Ringsystems **93** von (-)-FR182877 (**13**) resultierten.^[61] Dazu stellten sie ein substituiertes AB-Ringsystem **92** her, das einen α,β -ungesättigten Ester sowie ein Vinylketon enthält (Schema 23). Dieses Substrat konnte durch eine intramolekulare vinyloge Morita-Baylis-Hillman-Reaktion in das tricyclische Produkt **93** überführt werden, das dem ABC-Ringsystem von (-)-FR182877 (**13**) entspricht. Die Darstellung des AB-Ringsystems wurde von Roush *et al.* nicht detailliert beschrieben. Ein von ihnen zuvor verwendetes AB-

Ring-Modellsystem wurde durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion generiert. Diese ähnelt den von Sørensen *et al.* beschriebenen intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen (vergleich Schema 19) und wird hier nicht genauer behandelt.



Schema 23. Roushs Synthese des C-Ringes von (-)-FR182877 (**13**): a) PMe_3 , THF/ H_2O (3:1), 84%.

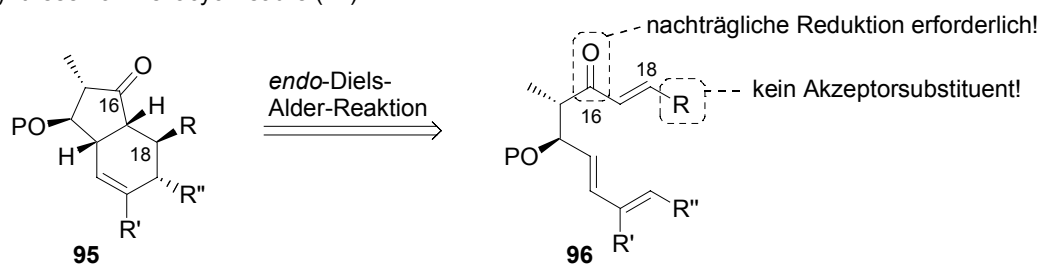
Das gewünschte Diastereomer **93** wurde als Hauptprodukt der Cyclisierung in guter Ausbeute erhalten.

2.3 Diskussion der vorgestellten Synthesen

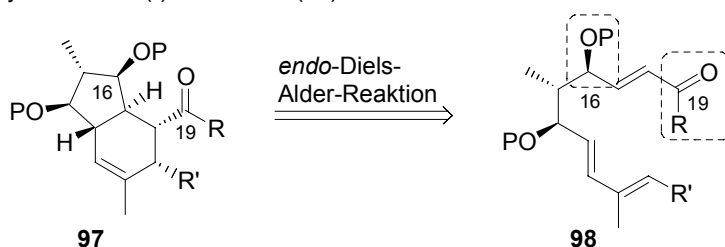
Alle hier vorgestellten Strategien zur Synthese von Hexacyclinsäure (**12**) und FR182877 (**13** oder *ent*-**13**) weisen eine ähnliche formale Strukturierung auf. Diese Gliederung der Synthesen leitet sich aus den postulierten Biosynthesen ab. Die entsprechenden synthetischen Untereinheiten bestehen jeweils in der Bildung der AB-Ringsysteme (durch eine intramolekulare oder transannulare Diels-Alder-Reaktion) und in der Bildung der C-F-Ringsysteme (zum Beispiel durch eine transannulare Hetero-Diels-Alder-Reaktion). Die Bildung des C-F-Ringsystems wurde von Roush *et al.* noch einmal weiter in die Bildung des C-Ringes und Bildung des D-F-Ringsystems (nicht genauer beschrieben) gegliedert. Ihre Reaktion zum Aufbau des C-Ringes von (-)-FR182877 (**13**) (Schema 23, Kapitel 2.2.4) weist eine große Ähnlichkeit mit dem entsprechenden erst später veröffentlichten Biosyntheseweg von Hexacyclinsäure (**12**) (Schema 4, Kapitel 1.2.1) auf. Eine wichtige Feststellung bezüglich der vorliegenden Arbeit ergibt sich aus den Ergebnissen, die Evans *et al.* während ihrer Totalsynthese von (-)-FR182877 (**13**) erhielten. Entgegen ihrer Erwartungen wurde bei der von ihnen durchgeführten transannularen Diels-Alder-Reaktion, die zur Bildung des AB-Ringsystems von (-)-FR182877 (**13**) führte, kein Diastereomer gebildet, das in seiner Stereochemie der von

Hexacyclinsäure (**12**) entspricht. Folglich muss für die Synthese von Hexacyclinsäure (**12**) ein anderes Substrat für die Diels-Alder-Reaktion verwendet werden. Die gewünschte Stereochemie sollte dabei aus einem Trien-Derivat **95** mit einer C16-Carbonylgruppe durch eine intramolekulare *endo*-Diels-Alder-Reaktion hervorgehen (Schema 24). Um die Stereoselektivität zu gewährleisten, sollte C18 keinen Akzeptorsubstituenten besitzen.^[62] Eine sich daraus ergebende anspruchsvolle Herausforderung ist die stereoselektive Reduktion des C16-Ketons, die aus gegebenem Anlass nach der Diels-Alder-Reaktion durchzuführen ist.

Synthese von Hexacyclinsäure (**12**)



Synthese von (-)-FR182877 (**13**)



Schema 24. Unterschiedliche Substrate für die Diels-Alder-Reaktionen führen zu Hexacyclinsäure (**12**) und (-)-FR182877 (**13**).

Die besondere Anforderung besteht darin, dass der Angriff des Hydridüberträgers von der sterisch gehinderten konkaven Seite des zuvor gebildeten bicyclischen Systems erfolgen muss. Weitere Unterschiede zwischen Hexacyclinsäure (**12**) und (-)-FR182877 (**13**) liegen in der Acetylierung der C14-Hydroxygruppe und in der Oxidationsstufe von C25, das in Hexacyclinsäure (**12**) als Carboxylgruppe vorliegt (Abbildung 8).

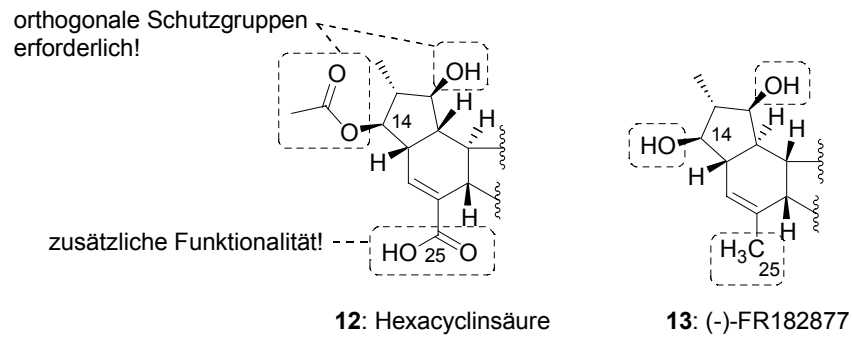


Abbildung 8. Vergleich der AB-Ringsysteme von Hexacyclinsäure (**12**) und (-)-FR182877 (**13**).

(-)-FR182877 (**13**) besitzt an den entsprechenden Positionen eine freie Hydroxygruppe (C14) und eine Methylgruppe (C25). Aus diesem Grund muss für die Synthese von Hexacyclinsäure (**12**) ein vergleichsweise größerer synthetischer Aufwand eingeplant werden, da für die C14- und C16-Hydroxygruppen differenzierbare Schutzgruppen verwendet werden müssen und um die C25-Carboxylfunktion integrieren zu können.