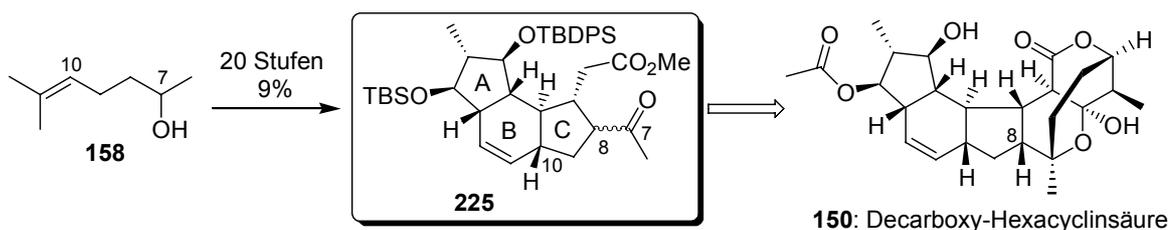


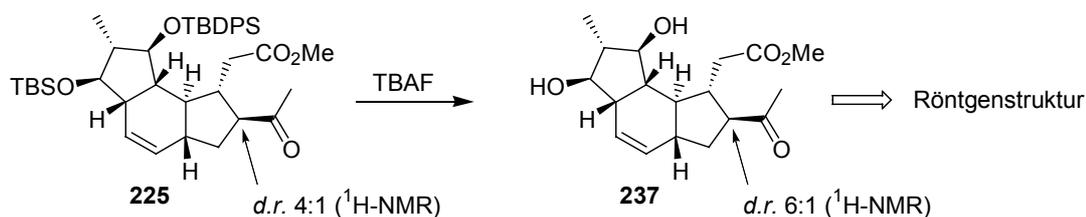
5 Zusammenfassung und Ausblick

In der hier vorgestellten Arbeit wurde eine stereoselektive Synthese zur Darstellung des ABC-Ringsystems (**225**) von Decarboxy-Hexacyclinsäure (**150**) entwickelt (Schema 81). Ausgehend vom racemischen 6-Methyl-5-hepten-2-ol (**158**) wurde das tricyclische Intermediat **225** in 20 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 9% erhalten.



Schema 81. Ergebnis der vorliegenden Arbeit.

Das Intermediat **225** enthält 17 von 25 Kohlenstoffatomen und neun von vierzehn Stereozentren der Zielverbindung **150**. Dabei wurde zunächst selektiv das unerwünschte (8*S*)-Isomer von **225** in einem C8-Isomergemisch erhalten. Nach vollständiger Entschützung und Kristallisation des entstandenen Diols **237** konnte die Struktur durch Röntgenstrukturanalyse eindeutig bewiesen werden (Schema 82). Bei der Entschütungsreaktion deutete sich an, dass das C8-Stereozentrum prinzipiell epimerisiert werden kann.

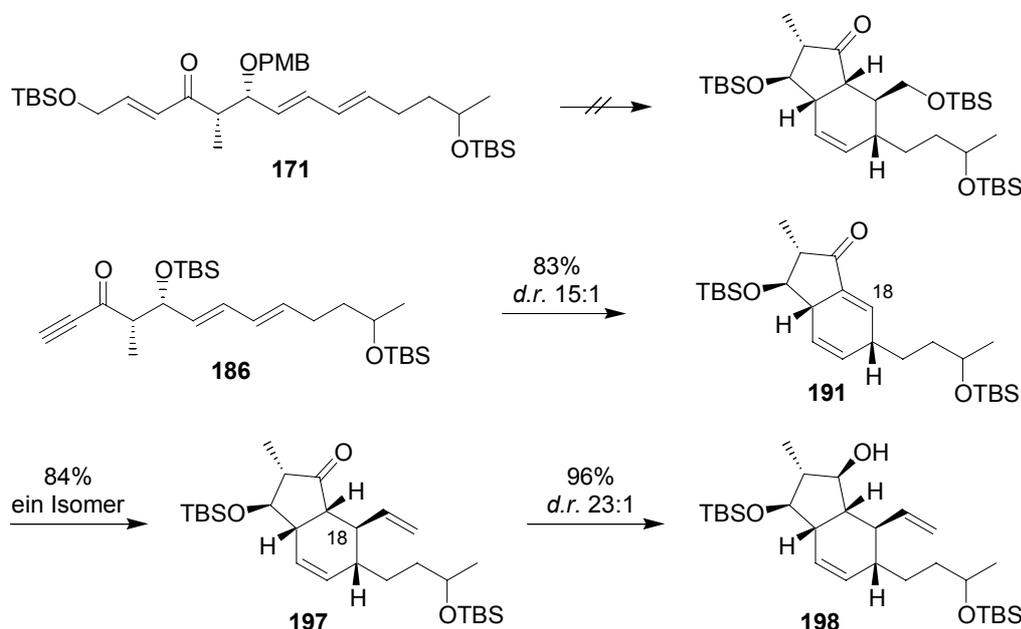


Schema 82. Entschützung des Intermediats **225**.

Die Schlüsselschritte der Synthese sind die Bildung des AB-Ringsystems durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion und die Bildung des C-Ringes durch eine intramolekulare Mukaiyama-Michael-Addition.

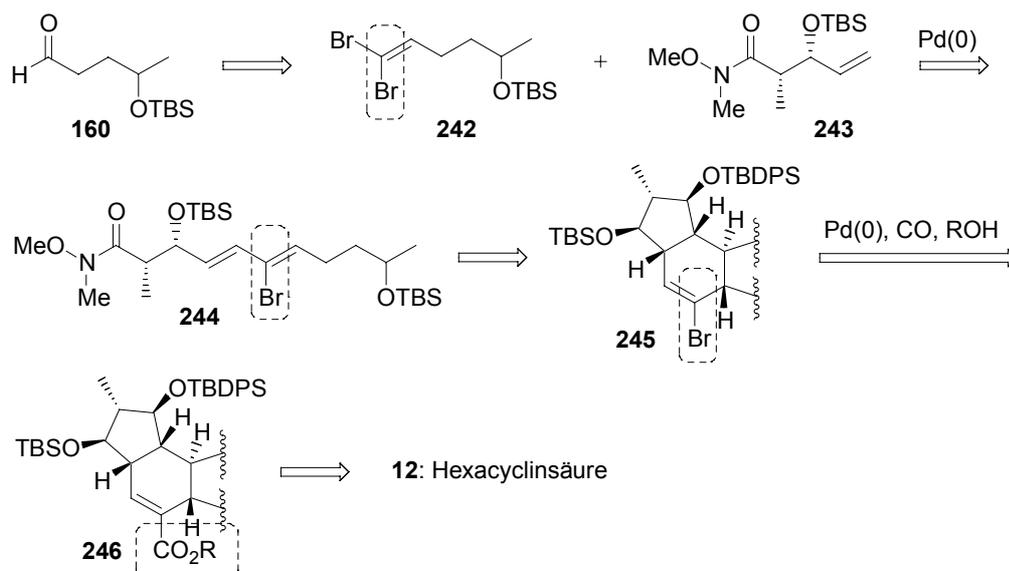
Aufbau des AB-Ringsystems

Das für die Diels-Alder-Reaktion benötigte Dien wurde durch eine vinyloge Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion eingefügt. In einer Evans-Aldolreaktion wurden zwei Stereozentren eingeführt, die die Stereoselektivität der Diels-Alder-Reaktion sowie mittelbar die Stereoselektivität aller weiteren durchgeführten Reaktionen steuerten. Nachdem das Trien **171** unter diversen Bedingungen keine Diels-Alder-Reaktion einging, konnte das gewünschte Produkt durch eine Diels-Alder-Reaktion des Dienins **186** und anschließende Einführung der C18-Seitenkette durch eine stereoselektive 1,4-Addition erhalten werden (Schema 83).



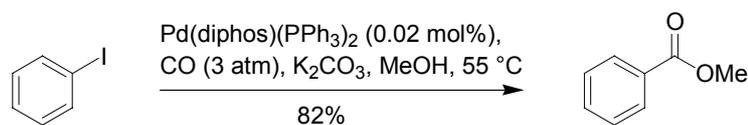
Schema 83. Schlüsselschritte in der Synthese des AB-Ringsystems.

Für eine spätere Synthese von Hexacyclinsäure (**12**) müsste in dieser Sequenz bereits ein Synthon für die Carbonsäurefunktion eingefügt werden. Dafür bestehen verschiedene Möglichkeiten. Zum einen könnte die Strategie, die Evans *et al.* bei der Synthese von (-)-FR182877 (**13**) anwandten, zum Erfolg führen. Dabei würde das Dibromolefin **242** durch eine Übergangsmetallkatalysierte Kupplungsreaktion in das *Z*-Bromolefin **244** überführt. Der verbleibende Brom-Substituent könnte auf einer späteren Stufe der Synthese, zum Beispiel ausgehend von Verbindung **245**, durch ein Carboxyl-Äquivalent substituiert werden (Schema 84).



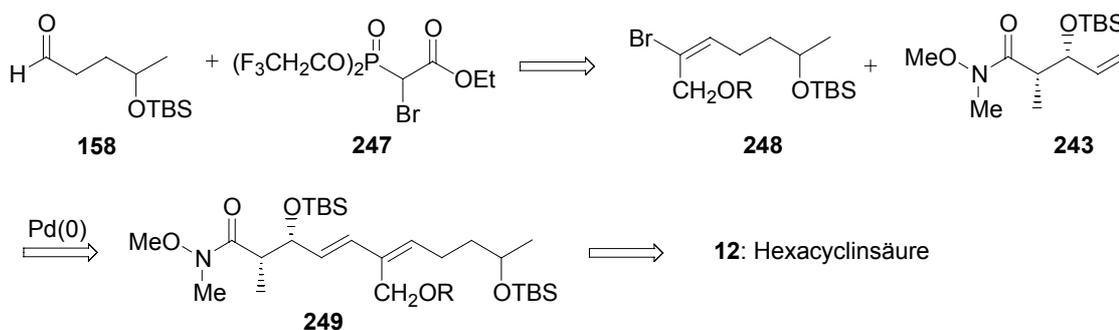
Schema 84. Einführung der Carboxylgruppe über Vinylbromid **245**.

Die entsprechende Reaktion zur Einführung der Carboxyl-Gruppe könnte in Anlehnung an die von Stille *et al.* beschriebene palladiumkatalysierte Carbonylierungsreaktion erfolgen (Schema 85).^[121]



Schema 85: Palladiumkatalysierte Carbonylierungsreaktion nach Stille.

Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung des trisubstituierten Olefins **248**. Das *E*-Bromolefin könnte zum Beispiel durch eine Brom-Still-Gennari-Reaktion eingeführt werden (Schema 86).^[122]

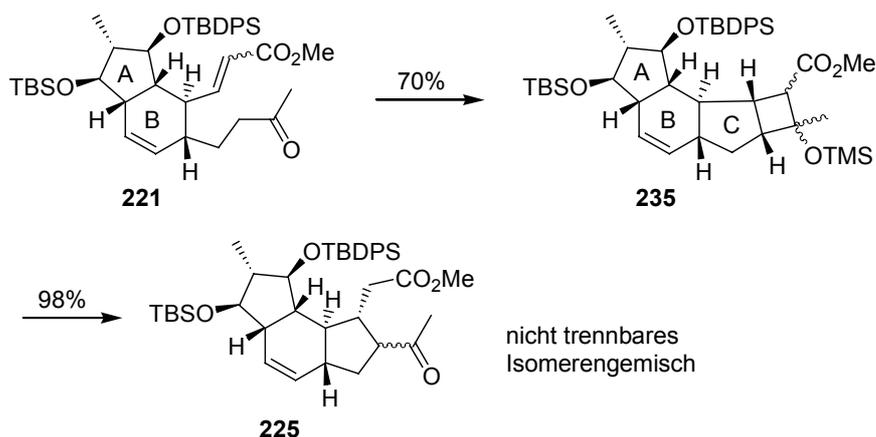


Schema 86. Einführung der Carboxylgruppe über eine Brom-Still-Gennari-Reaktion.

Der Ester müsste anschließend geschützt (reduziert) und am Ende der Synthese die Carbonsäure (durch Oxidation des entsprechenden Alkohols) freigesetzt werden. Das Vinylbromid **248** könnte in einer Heck-Reaktion mit dem Olefin **243** oder in analogen Reaktionen mit dem entsprechenden Vinylstannan oder -boran gekuppelt werden. Die Synthese ausgehend von den Weinrebamiden **244** (Schema 84) oder **249** (Schema 86) könnte analog der hier vorgestellten Synthese erfolgen.

Aufbau des C-Rings

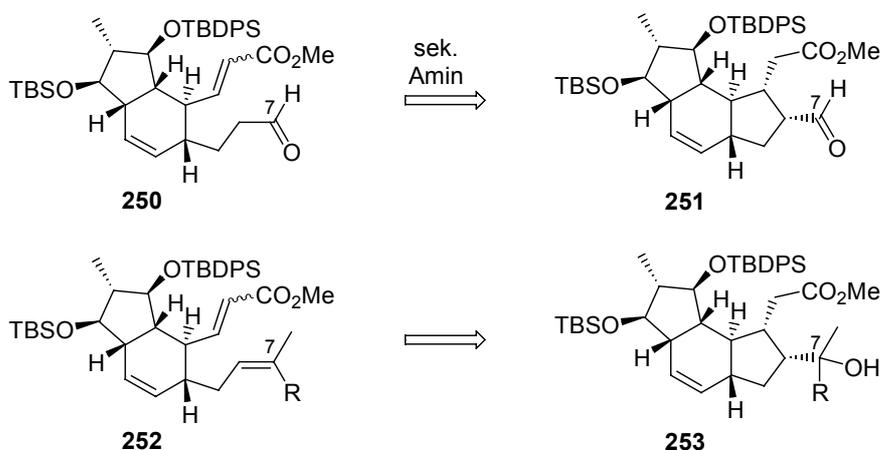
Nachdem Modellstudien zeigten, dass die ursprünglich geplante Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des C-F-Ringsystems nicht durchführbar ist, wurde eine neue Strategie verfolgt, die eine große Ähnlichkeit zu dem kurz darauf veröffentlichten Biosyntheseschritt zur Bildung des C-Rings von Hexacyclinsäure (**12**) aufweist. Diesem neuen Ansatz folgend wurde der C-Ring durch eine intramolekulare Mukaiyama-Michael-Addition aufgebaut (Schema 87). Das Produkt dieser Reaktion war das Cyclobutanderivat **235**, das durch eine sich anschließende intramolekulare Aldolreaktion gebildet wurde. Die Retro-Aldolreaktion zur Öffnung des Cyclobutanrings mit Tetrabutylammoniumfluorid lieferte das unerwünschte (8*S*)-Isomer **225** als Hauptprodukt eines nicht trennbaren Isomerengemischs.



Schema 87. Bildung des C-Rings.

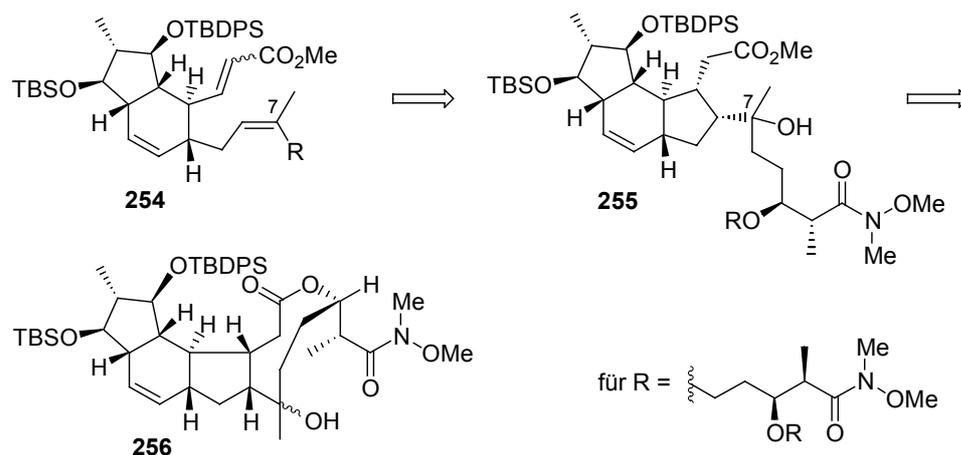
Es ist sehr wahrscheinlich, dass im Cyclobutanintermediat **235** die gewünschte (8*R*)-Konfiguration vorlag und die Epimerisierung während der Entschützung erfolgte. Andere Methoden zur Initiation der Retro-Aldolreaktion, auch solche, die als besonders mild gelten, führten zur Zersetzung des Substrats. Zur Lösung des Selektivitätsproblems

sind verschiedene Ansätze denkbar. Einer ist die nachträgliche Epimerisierung zum gewünschten (8*R*)-Isomer durch Enolisierung von (8*S*)-**225**. Es konnte hier bereits gezeigt werden, dass die Epimerisierung prinzipiell möglich ist. Die gezielte Bildung des (8*R*)-Isomers über ein Enamin oder einen TMS-Enolether war jedoch nicht möglich. Eine andere Möglichkeit zur Bildung von (8*R*)-**225** besteht darin, an Stelle der intramolekularen Mukaiyama-Michael-Reaktion des Ketoesters **221** eine analoge Reaktion mit einem leicht veränderten Substrat durchzuführen. Beispiele für solche Reaktionen sind in Schema 88 gegeben.



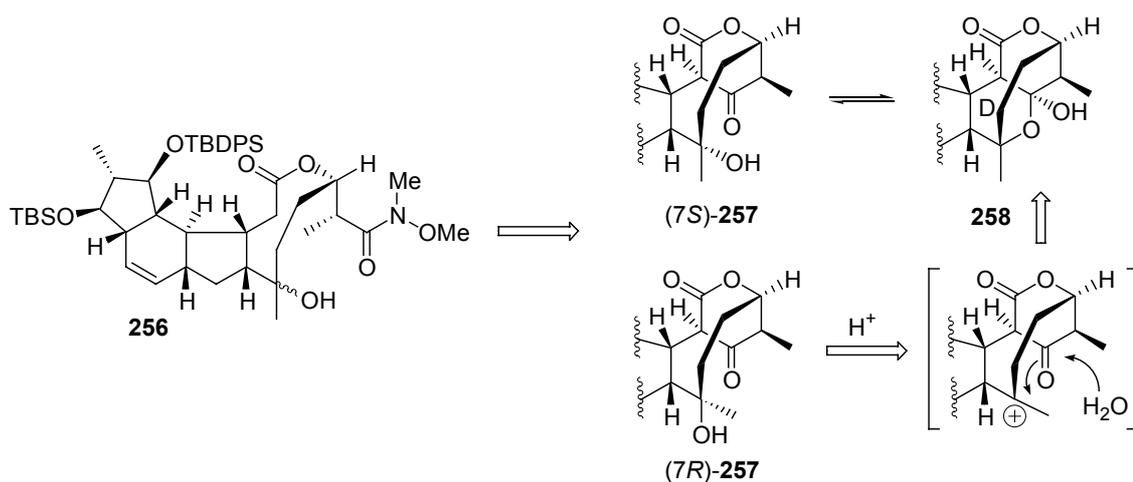
Schema 88. Alternativen zur Mukaiyama-Michael-Reaktion mit veränderten Substraten.

Wird beispielsweise ein C7-Aldehyd eingesetzt, wäre die Enaminbildung im Vergleich zum Keton erleichtert und eine Enamin-Michael-Reaktion könnte dadurch ermöglicht werden. Durch den Einsatz verschiedener sekundärer Amine könnten Ausbeute und Stereoselektivität der Reaktion optimiert werden. Allerdings ist die Epimerisierung des Aldehyds **251** wahrscheinlich noch einfacher als die des Ketons **225**. Eine andere Möglichkeit ist die exakte Nachahmung des Biosyntheseschritts durch eine Michael-Prins-Reaktion des trisubstituierten Olefins **252**. Um die Einführung der fehlenden Kohlenstoffatome zu ermöglichen, muss der Rest R entsprechend gewählt werden (Schema 89). Das ungesättigte Weinreb-Amid in **254** gleicht dem in Kapitel 4.2.2 dargestellten Verbindung **140** und könnte auf analoge Weise hergestellt werden.



Schema 89. Mögliche Fortsetzung der Synthese.

Beide bei der Michael-Prins-Reaktion möglicherweise gebildeten C7-Stereoisomere könnten später zum korrekten Produkt **258** führen (Schema 90).



Schema 90. Möglichkeiten zur Bildung des D-Rings.

Arbeiten zur Fertigstellung der Synthese werden zurzeit in unserem Arbeitskreis von Andriy Stelmakh durchgeführt.