

7 Zusammenfassung in Deutsch und Englisch

Kurzfassung

Stellfeld, Timo

Zur Synthese von Hexacyclinsäure

Schlagworte: Biomimetische Synthese, Cycloaddition, Michael-Addition, Kreuzmetathese

Hexacyclinsäure ist ein cytotoxisches Polyketid aus *Streptomyces cellulosae* subsp. (stem S 1013). Ihre Isolierung und Strukturaufklärung wurde im Jahr 2000 von Zeeck *et al.* veröffentlicht. Hexacyclinsäure wird einer Familie strukturell verwandter Naturstoffe zugerechnet, zu der auch FR182877, die Macquarimicine und die Cochleamycine gehören. Diese potenten Sekundärmetabolite besitzen eine vergleichbare Architektur und weisen vermutlich ähnliche Biosynthesen auf. Die Unterschiede in ihren Strukturen und ihrer Stereochemie resultiert in unterschiedlichen biologischen Eigenschaften und erfordert individuelle Synthesestrategien für jeden dieser Naturstoffe. Aufgrund der hohen Funktionalitätsdichte und des neuartigen polycyclischen Grundgerüsts von Hexacyclinsäure bietet sich ein biomimetischer Ansatz für ihre Synthese an. Auf diese Art sollte ein hoher Grad an Komplexität selektiv durch substratkontrollierte Reaktionen entfaltet werden. Da die Biosynthese von Hexacyclinsäure nicht vollständig aufgeklärt ist, sind wir in Anlehnung an die Biosynthese der Cochleamycine und in Übereinstimmung mit Vorschlägen zur Biosynthese von Zeeck, Sørensen und anderen von einer Diels-Alder-Reaktion und einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselschritte ausgegangen. In ersten Modellstudien deutete sich an, dass die Bildung des C-F-Ringsystems über eine Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion nicht realisierbar ist. Diese Vermutung wurde später von Zeeck *et al.* untermauert, deren Erkenntnisse auf eine Prins-Cyclisierung zum Aufbau des C-Rings von Hexacyclinsäure hindeuten. Unsere neue Synthesestrategie weist eine große Ähnlichkeit mit diesem Biosynthesevorschlag auf. Die Synthese des ABC-Ringsystems von Decarboxy-Hexacyclinsäure geht vom kommerziell erhältlichen *D,L*-6-Methyl-5-hepten-2-ol aus. Das Edukt für die Diels-Alder-Reaktion wurde über eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zur Einführung des Diensystems und eine Evans-Aldolreaktion zur Einführung der ersten beiden Stereozentren aufgebaut. Das Aldolprodukt

wurde in den entsprechenden Aldehyd überführt; die Addition von Ethynylmagnesiumbromid, Reoxidation und Cycloaddition des erhaltenen Dienins lieferten das Diels-Alder-Produkt in 12 Stufen und einer Ausbeute von 28%. Die C19-Seitenkette wurde durch eine konjugierte Addition von Vinylcuprat eingeführt. Anschließend wurde das C16-Keton selektiv reduziert (*d.r.* > 20:1) und so das vollständige AB-Ringsystem der Zielverbindung erhalten. Eine Kreuzmetathese mit Methylacrylat etablierte den für die Michael-Aldolreaktion benötigten ungesättigten Ester. Die chemoselektive Entschützung der sterisch weniger gehinderten OTBS-Gruppe und Oxidation des erhaltenen Alkohols unter Ley-Bedingungen führte zum Vorläufer für die entscheidende Ringschlussreaktion. Unter verschiedenen untersuchten Methoden führte nur die von Fukumoto beschriebene (TMSI, HMDS) zur Cyclisierung. Das ABC-Ringsystem wurde nach Ringöffnung des intermediär gebildeten Cyclobutanderivats erhalten. Die Synthese des Schlüsselintermediats gelang in 20 Stufen und 9% Gesamtausbeute. Es beinhaltet 17 der 25 Kohlenstoffatome und 9 von 14 Stereozentren der Zielverbindung und wurde als Diastereomerenmisch zu Gunsten des unerwünschten C8,C19-*anti*-Isomers erhalten. Die Konstitution und Konfiguration dieses Isomers wurde durch Kristallstrukturanalyse seines vollständig entschützten Analogons aufgeklärt.

Abstract

Stellfeld, Timo

Towards the Synthesis of Hexacyclinic Acid*Key Words:* Biomimetic synthesis, Cycloaddition, Michael addition, Cross metathesis

Hexacyclinic acid is a cytotoxic polyketide isolated from *Streptomyces cellulosa* subsp. (stem S 1013). Its isolation and structure elucidation were reported by Zeeck *et al.* in 2000. Hexacyclinic acid has been associated with a family of structurally related natural products including FR182877, the macquarimicins and the cochleamycins. These highly potent substances possess similar architectural motifs and are probably constructed through similar biosynthetic pathways. Slight structural and stereochemical differences not only cause varied biological profiles of these compounds but also call for particular strategies for their syntheses.

In consideration of the demanding substitution pattern and its novel polycyclic carbon backbone we chose a biomimetic approach for the synthesis of the target molecule in order to utilize highly effective and selective substrate controlled reactions. Though the biosynthesis is not known, we suspected a Diels-Alder reaction and a hetero-Diels-Alder reaction as key ring forming reactions, according to the biosynthesis of the Cochleamycins and biosynthetic proposals by Zeeck, Sørensen and others. However, preliminary synthetic studies showed that the initially projected approach to build up the C-F-ring system via a domino Knoevenagel-hetero Diels-Alder reaction was not useful. Consistently, Zeeck *et al.* found that the C-ring of Hexacyclinic acid to be formed *via* a Prins-like cyclization in the organism. Our new strategy parallels this biosynthetic proposal. The synthesis of the ABC-ring system of decarboxy-hexacyclinic acid starts from commercially available *D,L*-6-methyl-5-hepten-2-ol. From this, the precursor for the Diels-Alder reaction was prepared using a vinylogous Horner-Wadsworth-Emmons reaction to introduce the diene moiety and an Evans aldol reaction for the introduction of the first two stereo centres. The aldol product was transformed into the corresponding aldehyde; subsequent addition of ethynylmagnesium bromide, reoxidation and rearrangement of the resulting dienyne furnished the desired Diels-Alder product in 12 steps and 28% overall yield. The C19 side chain was introduced by a conjugate addition of vinyl cuprate. This was followed by a selective ketone reduction (*d.r.* > 20:1) to accomplish the AB-ring system of hexacyclinic

acid. A cross metathesis reaction with methyl acrylate was used to establish the unsaturated ester, which was required for the C-ring formation. Selective deprotection of the sterically less encumbered OTBS-group and TPAP-oxidation of the so-derived alcohol furnished the precursor for the crucial ring-forming reaction. At that point, several conditions were investigated to induce the desired conversion. Of these, only the conditions reported by Fukumoto (TMSI, HMDS) led to ring formation. The ABC-ring system was obtained after ring-opening of the instantly generated cyclobutane. The key intermediate was synthesized in a sequence of 20 steps and 9% overall yield. It contains 17 of 25 carbon atoms and 9 out of 14 stereo centres of the target molecule. It was obtained as diastereomeric mixture in favour for the undesired C8,C19-*anti* isomer, the structure of which could be proved by crystallographic analysis of its fully deprotected analogue.