

Zur Synthese von Hexacyclinsäure

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades des
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

eingereicht im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Diplom-Chemiker Timo Stellfeld

aus Lehrte

März 2005

1. Gutachter: Prof. Dr. Markus Kalesse
2. Gutachter: Prof. Dr. Hans-Ulrich Reißig

Disputation am: 20.05.2005

Meinen Eltern und Großeltern

Danksagung

Für die interessante Themenstellung, die freundschaftliche Betreuung und Förderung, für die gewährten gestalterischen Freiheiten und für die Gelegenheit zur Teilnahme an unvergesslichen Tagungsreisen (insbesondere in den USA) und die damit verbundenen Erfahrungen bedanke ich mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Markus Kalesse.

Herrn Prof. Dr. Reißig danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Frau Prof. Dr. Kokschi, Herrn Prof. Dr. Reißig und Herrn Prof. Dr. Kalesse danke ich für die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit in Berlin fertig stellen zu können.

Dr. Mathias Christmann danke ich für alles, was ich von ihm lernen durfte und für seine Gastfreundschaft in Minneapolis.

Den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Kokschi und der Arbeitsgruppe Stark danke ich für ihre Gastfreundschaft während des letzten Jahres. Ein besonderer Dank gilt Hülya Göksel und Steffi Roth für die regelmäßigen Mittags- und Kaffeerunden und viele interessante Diskussionen und Gespräche. An Herrn Prof. Dr. Stark geht ein großer Dank für die Aufnahme in sein Arbeitsgruppenseminar, für viele anregende Diskussionen und die stete Hilfsbereitschaft in jeder Hinsicht.

Mein größter Dank gilt allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises Kalesse, die den größten Anteil daran haben, die letzten vier Jahre zu einer großartigen Zeit zu machen. Das gilt besonders für meine langjährigen Weggefährten Jorma Hassfeld, Florian Liesener und Ulrike Jannsen, die sich zudem mit dem Korrekturlesen dieser Arbeit belastet haben und für meine großartigen Laborkollegen Flo, Chary, Ulhas und Hülya.

Den Mitarbeitern der Service-Abteilungen in Hannover und Berlin danke ich für die freundliche Hilfsbereitschaft (besonders zu nennen sind hier Monika Rettstadt und Dr. Edgar Hofer in Hannover und Dr. Andreas Schäfer in Berlin für NMR-Messungen jeder Art sowie die freundlichen Mitarbeiter der Materialverwaltung in Berlin, Frau Leo, Frau Schröder und Herr Strauch). Frau Irene Brüdgam danke ich für die Aufnahme der Röntgenstruktur und Steffi Roth für die Hilfe bei deren Auswertung. Vielen F-Praktikanten bin ich für ihr Engagement und ihre hilfreiche Mitarbeit dankbar.

Allen Freunden danke ich für Gespräche, Diskussionen, ihre Unterstützung und dafür, dass sie immer für mich da waren. In diesem Zusammenhang danke ich speziell Frauke Pohlki und Andreas Heutling für die oft gewährte Gastfreundschaft, Marc Bouillon für seine zuverlässige Freundschaft, Anja Malack für ihre unkomplizierte Hilfsbereitschaft und allen Fußball-Mitspielern in Hannover und Berlin.

Für ihre Unterstützung und ihr Vertrauen danke ich ganz herzlich meinen Eltern Barbara und Karl-Heinz Stellfeld und meiner Schwester Annika, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Ganz besonders danke ich meiner Freundin Havar Temizbas. Mit Deiner begeisternden Art, Deiner Geduld und Deinem Verständnis hast Du mir immer mehr gegeben, als Du Dir vorstellst.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	8
1.1	Naturstoffe und Naturstoffsynthese	8
1.2	Hexacyclinsäure und verwandte Naturstoffe	10
1.2.1	Biosynthese von Hexacyclinsäure	14
1.3	Biomimetische Synthese	17
2	STAND DER FORSCHUNG	22
2.1	Arbeiten zur Synthese von Hexacyclinsäure	22
2.2	Arbeiten zur Synthese von FR182877	23
2.2.1	Retrosynthese von FR182877 nach Sørensen und Evans	23
2.2.2	Evans' Synthese von (-)-FR182877	25
2.2.3	Sørensens Synthese von (+)-FR182877	27
2.2.4	Weitere Arbeiten zur Synthese von FR182877	29
2.3	Diskussion der vorgestellten Synthesen	33
3	AUFGABENSTELLUNG	36
4	SYNTHETISCHER TEIL	37
4.1	Retrosynthese von Hexacyclinsäure	37
4.2	Retrosynthese des C'DEF-Modellsystems	39
4.2.1	Die Stereochemie der Hetero-Diels-Alder-Reaktion	40
4.2.2	Arbeiten zur Synthese des C'DEF-Modellsystems	43
4.3	Retrosynthese von Decarboxy-Hexacyclinsäure	50
4.4	Arbeiten zur Synthese von Decarboxy-Hexacyclinsäure	52
4.4.1	Versuche zur Diels-Alder-Reaktion	52
4.4.2	Diels-Alder-Reaktion des Dienins 186 und weitere Funktionalisierung	59
4.4.3	C18-Funktionalisierung und Reduktion des C16-Ketons	63
4.4.4	Kreuzmetathese und selektive Entschützung	70
4.4.5	Michael-Aldol-Cyclisierung zum Aufbau des C-Ringes	76
5	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	86
6	EXPERIMENTELLER TEIL	92
6.1	Allgemeine Bemerkungen	92
6.2	Beschreibung der Versuche	95
7	ZUSAMMENFASSUNG IN DEUTSCH UND ENGLISCH	133
8	LITERATURVERZEICHNIS	137

ANHANG

Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
aq	wässrig (englisch: <i>aqueous</i>)
BHT	2,6-Di- <i>tert</i> -butylhydroxytoluol
borsm	relative Ausbeute (englisch: <i>based on recovered starting material</i>)
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
CSA	Kamphersulfonsäure (englisch: <i>camphorsulfonic acid</i>)
Cy	Cyclohexyl
dba	Dibenzylidenaceton
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIBAL-H	<i>Diisobutylaluminiumhydrid</i>
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
dppf	Diphenylphosphinoferrocen
<i>d.r.</i>	Diastereomerenverhältnis (englisch: <i>diastereomeric ratio</i>)
EDC	<i>N</i> -Ethyl- <i>N'</i> -(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
Et	Ethyl
eq	Äquivalente (englisch: <i>equivalents</i>)
HMDS	Hexamethyldisilazid
kat.	katalytisch
LDA	Lithiumdiisopropylamid
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidinon
NMR	magnetische Kernresonanz (englisch: <i>nuclear magnetic resonance</i>)
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl

PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonsäure
Pr	Propyl
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TES	Triethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure (englisch: <i>trifluoroacetic acid</i>)
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
Ts	Toluolsulfonyl