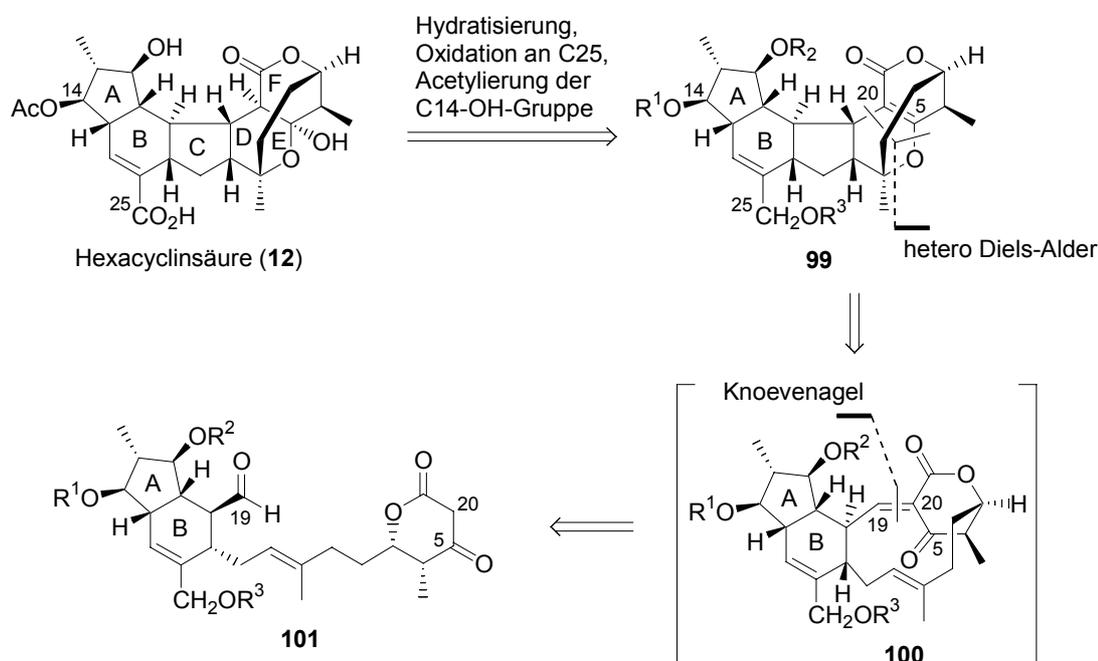


## 4 Synthetischer Teil

### 4.1 Retrosynthese von Hexacyclinsäure

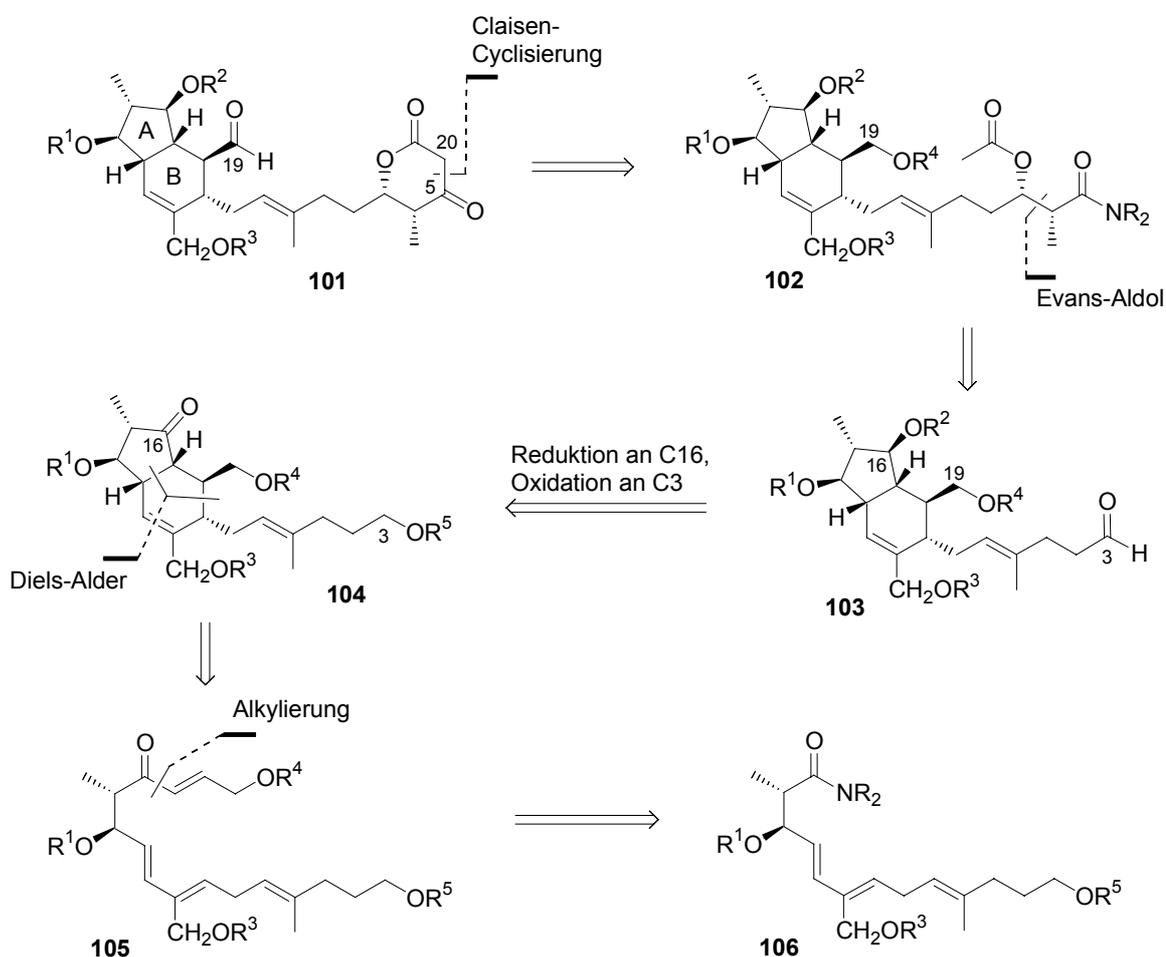
Die Retrosynthese von Hexacyclinsäure (**12**) gliedert sich in zwei Untereinheiten, die jeweils einen vergleichbaren synthetischen Aufwand erfordern. In Anlehnung an die erste postulierte Biosynthese beinhaltet die eine Untereinheit den Aufbau des C-F-Ringsystems durch eine Sequenz aus Knoevenagel-Reaktion und Hetero-Diels-Alder-Reaktion (Schema 25) als Schlüsselschritte. Die andere synthetische Untereinheit ist die Bildung des AB-Ringsystems durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion (Schema 26).



**Schema 25.** Retrosynthese von Hexacyclinsäure (**12**); Bildung des C-F-Ringsystems.

Das Zielmolekül geht dabei aus dem Intermediat **99**, welches eine C5/C20-Doppelbindung besitzt, durch deren Hydratisierung hervor. Außerdem muss der C25-Alkohol entschützt und zur Carbonsäure oxidiert werden. Des Weiteren sollen die Schutzgruppen  $R^2$  und  $R^1$  unabhängig voneinander entfernt und die C14-Hydroxygruppe acetyliert werden. Das Dihydropyran-Intermediat **99** ist das Produkt einer transannularen Hetero-Diels-Alder-Reaktion. Das entsprechende Hetero-Dien wird durch eine intramolekulare Knoevenagel-Kondensation des Aldehyds **101** dargestellt. Für den Aufbau des  $\beta$ -Ketolactons in **101** soll eine Claisen-Kondensation verwendet werden (Schema 26). Diese Sequenz gleicht den

später von Sørensen *et al.*<sup>[23]</sup> publizierten Studien zur Synthese von FR182877 (**13**) (vergleich Kapitel 2.2.4, Schema 19)

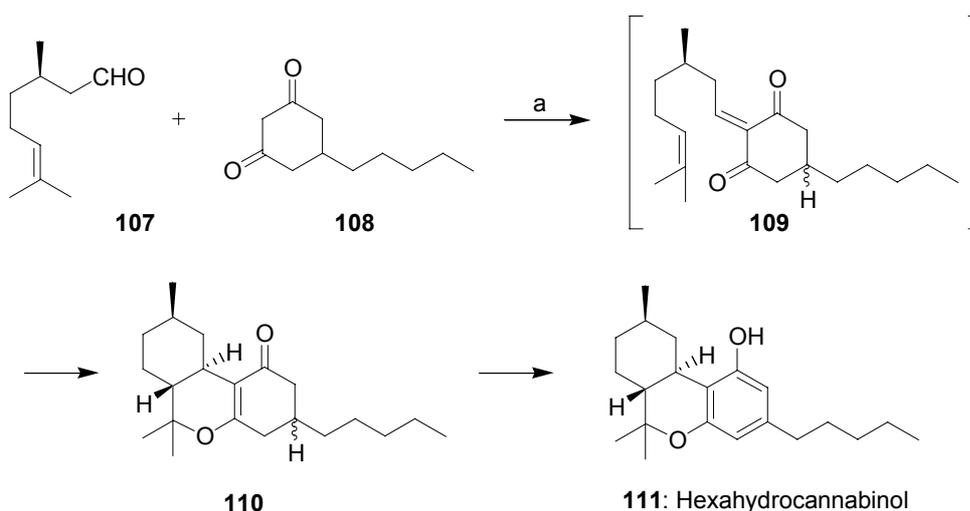


**Schema 26.** Retrosynthese von Hexacyclinsäure (**12**); Bildung des AB-Ringsystems.

Das Amid **102** wird durch eine Evans-Aldolreaktion des Aldehyds **103** erhalten, welcher aus dem Diels-Alder-Produkt **104** durch Reduktion der C16-Carbonylgruppe und Oxidation des C3-Alkohols hervorgeht. Das Trienon **105** soll durch eine Alkylierung des Amids **106** gebildet werden, für dessen Synthese verschiedene Wege denkbar sind. Vor dem Beginn der eigentlichen Synthese sollten zunächst die Schlüsselschritte (die Diels-Alder-Reaktion einerseits sowie die Knoevenagel- und die Hetero-Diels-Alder-Reaktion andererseits) anhand von Modellsystemen untersucht werden.

## 4.2 Retrosynthese des C'DEF-Modellsystems

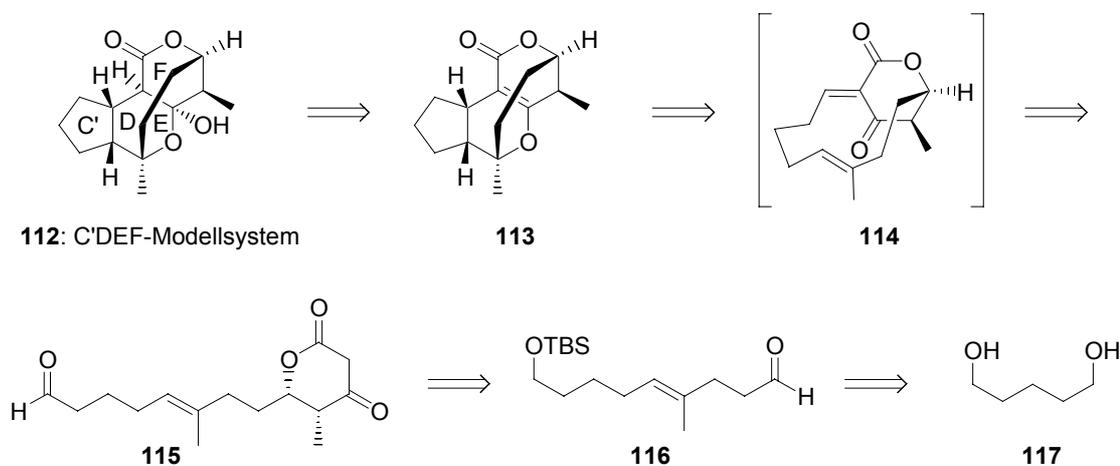
Sequenzen aus Knoevenagel-Kondensation und Hetero-Diels-Alder-Reaktion sind in der Naturstoffsynthese etablierte Methoden.<sup>[63]</sup> Häufig erfolgt dabei die Hetero-Diels-Alder-Reaktion spontan direkt im Anschluss an die Knoevenagel-Reaktion, ohne dass das Knoevenagel-Produkt isoliert wird. Reaktionen dieser Art werden als Domino-Reaktionen bezeichnet und sind in vielen Beispielen beschrieben worden.<sup>[63]</sup> Es handelt sich dabei um Prozesse, bei denen sukzessive zwei oder mehr Bindungsbildungsreaktionen unter gleich bleibenden Bedingungen und ohne die Zugabe zusätzlicher Reagenzien ablaufen. Ein Beispiel dafür ist die Synthese von Hexahydrocannabinol (**111**) durch Tietze *et al.*<sup>[64]</sup> durch eine Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion von Citronellal (**107**) und 5-Pentyl-1,3-cyclohexandion (**108**) (Schema 27).



**Schema 27.** Hexahydrocannabinolsynthese nach Tietze: a) DMF, 100 °C, 65%.

Auf ähnliche Weise sollte die Darstellung des D-F-Ringsystems erfolgen. Die geplante Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion unterscheidet sich von dem angeführten Literaturbeispiel darin, dass es sich um eine intramolekulare Knoevenagel-Reaktion und folglich eine transannulare Hetero-Diels-Alder-Reaktion handelt. Für einen solchen Fall wiederum wurden bisher praktisch keine Beispiele publiziert. Daher sollte diese Sequenz erst anhand der Modellverbindung **112** untersucht werden. Die Modellverbindung enthält das vollständig substituierte DEF-Fragment und einen nicht weiter substituierten Cyclopentanring C' als C-Ring-Templat (Schema 28). Das für die

Cycloadditionsreaktion benötigte Heterodien **114** sollte dabei aus einer intramolekularen Knoevenagel-Kondensation des  $\beta$ -Ketolactons **115** hervorgehen.

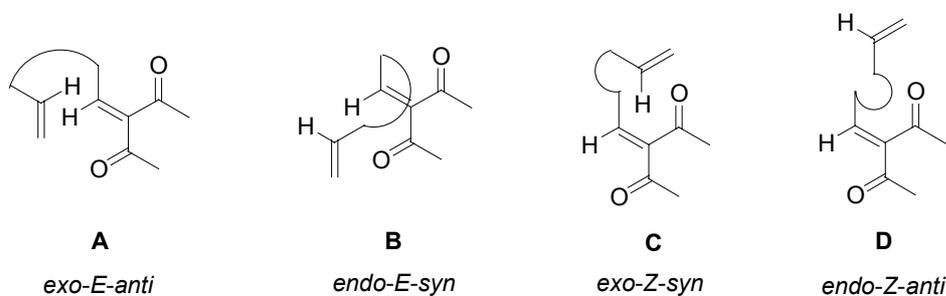


**Schema 28.** Retrosynthese des Modellsystems **112**.

Das  $\beta$ -Ketolacton **115** wird aus dem Aldehyd **116** durch eine Aldolreaktion mit anschließender Claisen-Cyclisierung erhalten. Aldehyd **116** lässt sich in einer sechsstufigen Sequenz aus Pentandiol (**117**) darstellen.

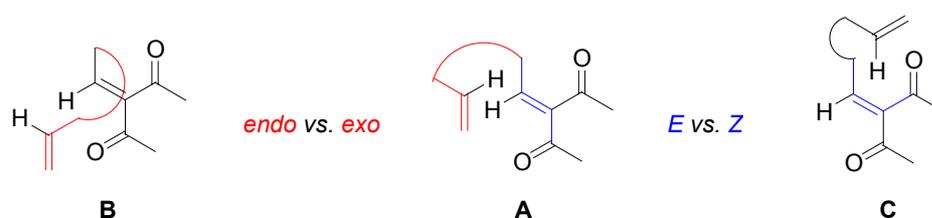
#### 4.2.1 Die Stereochemie der Hetero-Diels-Alder-Reaktion

Im Allgemeinen werden bei der Hetero-Diels-Alder-Reaktion vier mögliche Übergangszustände unterschieden, die in Abbildung 9 in einfacher Form dargestellt sind.<sup>[65]</sup>



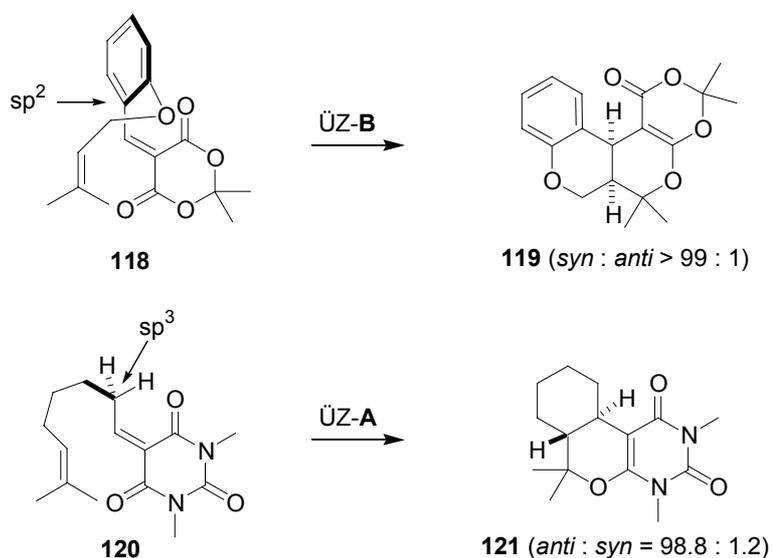
**Abbildung 9.** Übergangszustände der intramolekularen Hetero-Diels-Alder-Reaktion einer symmetrischen Dicarbonylverbindung.

Dabei ist zu beachten, dass es sich bei den gezeigten Beispielen um symmetrische Dicarbonylverbindungen handelt. Die *E/Z*-Nomenklatur ergibt sich in diesem Fall daraus, dass die an der Reaktion beteiligte Carbonylgruppe eine höhere Priorität erhält (blau) (Abbildung 10). Die Bezeichnung *endo/exo* wird durch den Substituenten am Dienophil bestimmt, der dieses mit dem Dien verbindet (rot).



**Abbildung 10.** Erläuterung der Nomenklatur der Übergangszustände aus Abbildung 9.

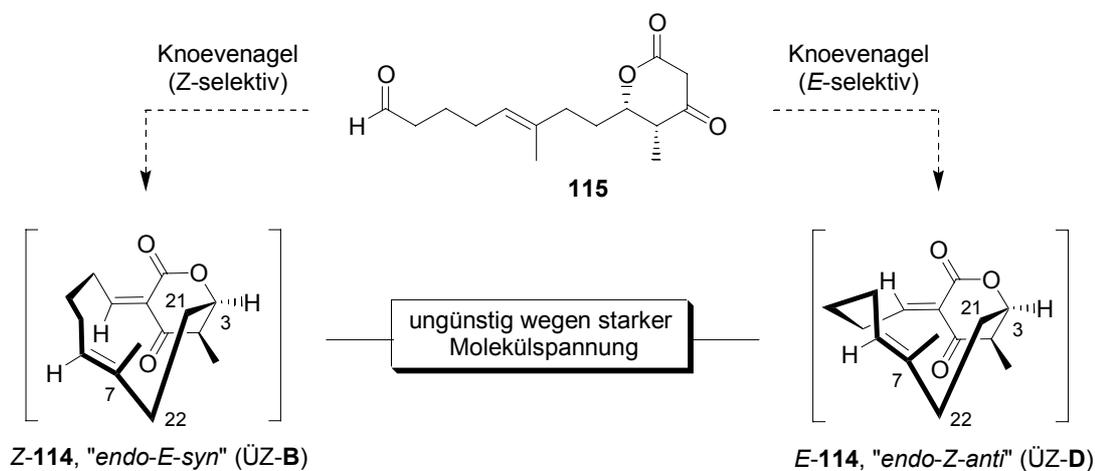
Durch Experimente und Rechnungen konnte gezeigt werden,<sup>[66],[67],[68]</sup> dass abhängig vom Substrat jeweils ein Übergangszustand bevorzugt durchlaufen wird (Schema 29). Heterodiene, die aus aromatischen oder  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden hervorgegangen sind, wie Verbindung **118**,<sup>[69]</sup> reagieren bevorzugt über Übergangszustand **B** und ergeben dementsprechend die *syn*-Produkte.



**Schema 29.** Beispiele für diastereoselektive Hetero-Diels-Alder-Reaktionen.

Heterodiene aus aliphatischen Aldehyden, wie Verbindung **120**<sup>[67]</sup> dagegen bevorzugen den Übergangszustand **A** und ergeben somit *anti*-Produkte sowie geringe Mengen der *syn*-Produkte, da in geringem Maße auch Übergangszustand **C** durchlaufen wird. Als

Begründung für die beobachteten Selektivitäten wird der „sp<sup>2</sup>-Geminal-Effekt“ angeführt.<sup>[66]</sup> Die Abstoßung der Substituenten am Heterodien Terminus (durch 1,3-Allylspannung) führt zu einer relativ erhöhten Energie der nicht beteiligten Übergangszustände. Bei der hier betrachteten Reaktion der unsymmetrischen Dicarbonylverbindung **115** ist unter Beachtung der folgenden Annahmen die Bildung von zwei Produkten möglich. Zum einen ist davon auszugehen, dass die Reaktion bevorzugt unter Einbeziehung der Keto-Carbonylgruppe stattfindet. Dadurch bleiben theoretisch acht mögliche Übergangszustände, die jeweils zwei enantiotopen Varianten (**A** / *ent*-**A** und so weiter) der Übergangszustände **A-D** (siehe Abbildung 9) entsprechen. Aufgrund der Stereochemie an C3 und der konformellen Starrheit des  $\beta$ -Ketolactons ist die Annäherung des Dienophils nur von einer Seite des Heterodiens möglich, wodurch jeweils einer dieser enantiotopen Übergangszustände ausgeschlossen wird. Von den verbleibenden vier Übergangszuständen (**A-D**) wiederum können die *endo*-Übergangszustände **B** und **D** ausgeschlossen werden (Abbildung 11), da sie zu sehr großen Spannungen an den Bindungen zwischen C3, C21, C22 und C7 führen.

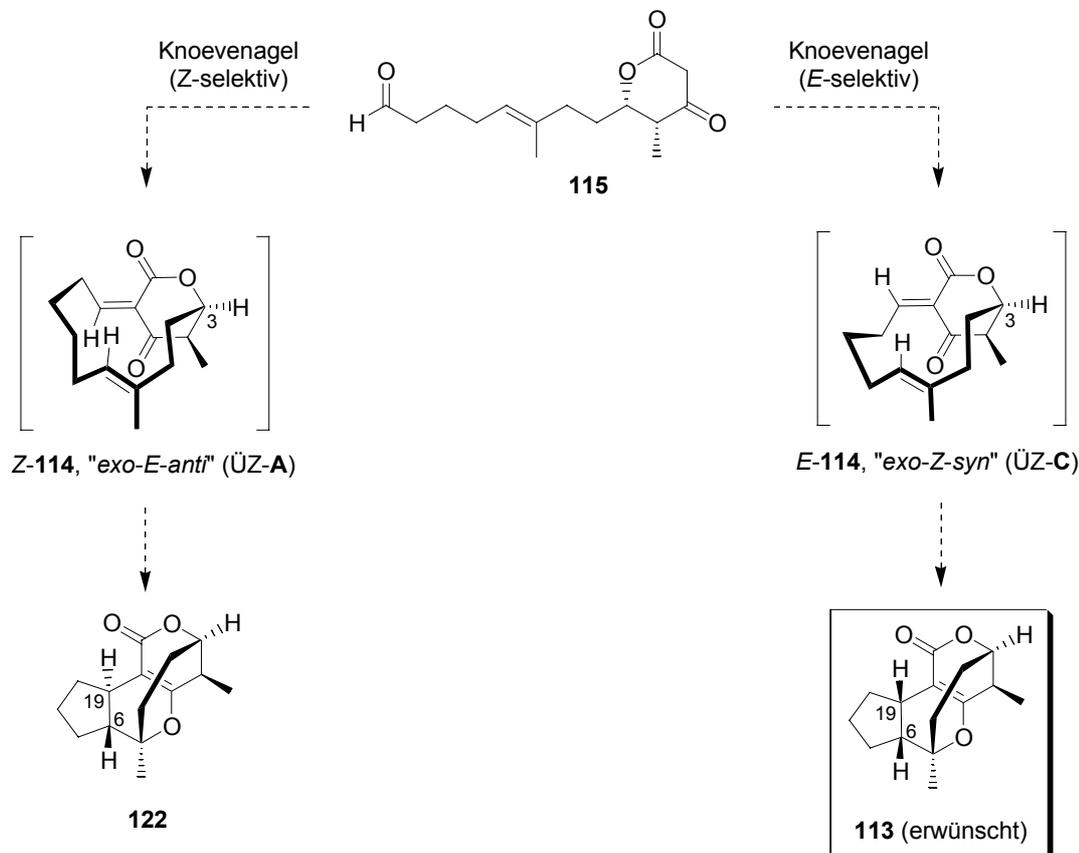


**Abbildung 11.** Auszuschließende Übergangszustände der Hetero-Diels-Alder-Reaktion.<sup>[a]</sup>

Folglich kann die Reaktion nur über die Übergangszustände **A** und **C** verlaufen (Schema 30). Dabei führt der Übergangszustand **A** zu dem unerwünschten C19-Epimer **122**, während über Übergangszustand **C** das gewünschte Produkt **113** gebildet wird. Ausschlaggebend dafür, welches dieser Produkte gebildet wird ist offensichtlich die Geometrie der in der Knoevenagel-Reaktion gebildeten Doppelbindung. Das gebildete Z-

<sup>a</sup> Die Nummerierung entspricht der des Naturstoffes, die in Anführungszeichen gesetzten Bezeichnungen wurden analog der in Abbildung 9 dargestellten Beispiele verwendet.

Olefin **Z-114** führt hier zwingend zum Übergangszustand **A** und folglich zur Bildung von **122**, während aus dem *E*-Olefin **E-114** über Übergangszustand **C** das gewünschte Produkt **113** hervorgeht.



**Schema 30.** Mögliche Reaktionswege bei der Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion ausgehend von Aldehyd **115**.<sup>a</sup>

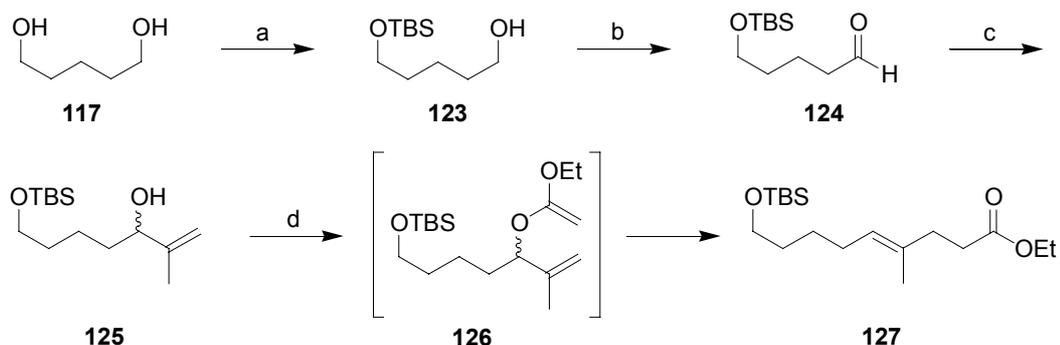
Eine entscheidende Anforderung an diesen Syntheseweg war, wie aus den vorhergehenden Überlegungen folgt, die Bildung des *E*-Olefins in der Knoevenagel-Reaktion.

#### 4.2.2 Arbeiten zur Synthese des C'DEF-Modellsystems

Die Synthese des Modellsystems beginnt mit der Monoschützung von Pentandiol **117**.<sup>[70]</sup> Durch die Verwendung eines hohen Überschusses des wohlfeilen Diols wurde mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, Triethylamin und 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin der

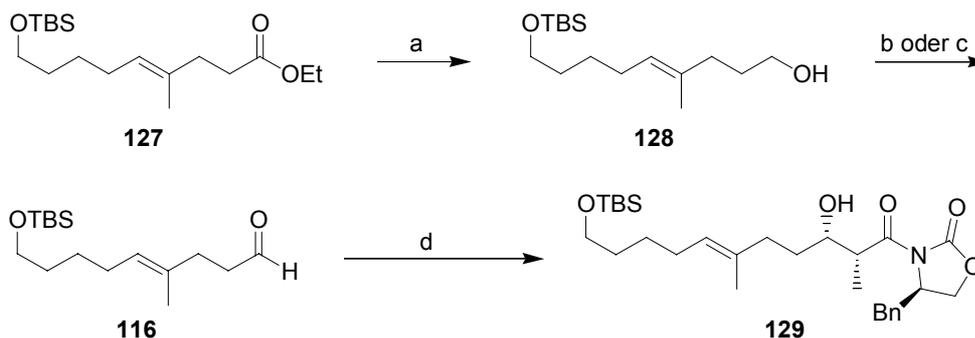
<sup>a</sup> Die Nummerierung entspricht der des Naturstoffes, die in Anführungszeichen gesetzten Bezeichnungen wurden analog der in Abbildung 9 dargestellten Beispiele verwendet.

Monosilylether **123** in guter Ausbeute erhalten (Schema 31). Nach Swern-Oxidation<sup>[71]</sup> und Addition von *in situ* durch Halogen-Metall-Austausch erhaltenem Propenyllithium wurde der Allylalkohol **125** dargestellt. Dieser wurde in einer Claisen-Umlagerung<sup>[72]</sup> unter Johnson-Faulkner-Orthoacetat-Bedingungen<sup>[73]</sup> in den  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Ester **127** überführt.



**Schema 31.** Synthese des Esters **127**: a) TBSCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMF (5:1), 87%; b) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 92%; c) H<sub>2</sub>C=CBrCH<sub>3</sub>, *t*-BuLi, Et<sub>2</sub>O, 84%; d) CH<sub>3</sub>C(OEt)<sub>3</sub>, AcOH, 140 °C, 86%.

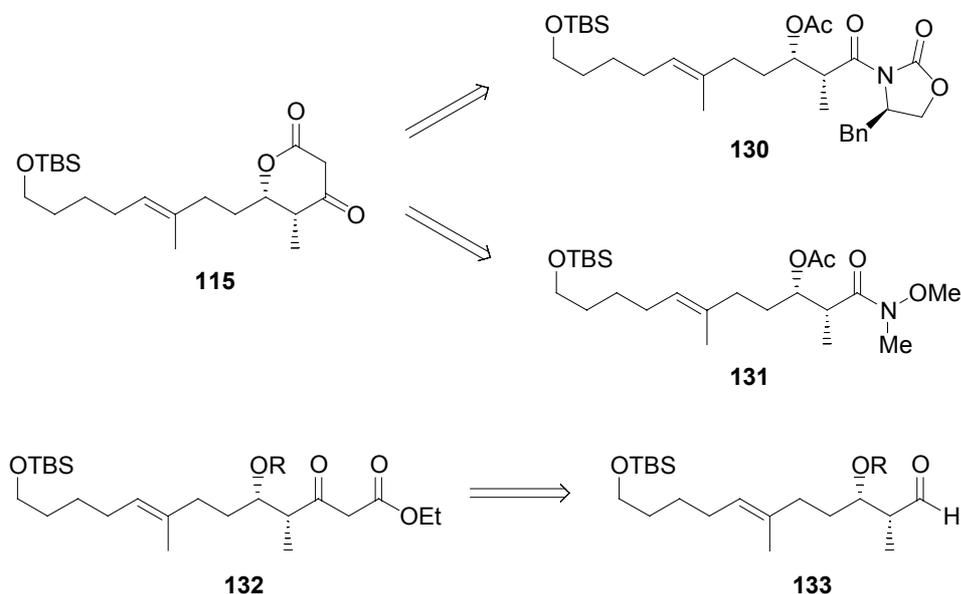
In einer Sequenz aus Reduktion (DIBAL-H) und Oxidation (Swern oder Dess-Martin<sup>[74]</sup>) wurde der Aldehyd **116** erhalten. Dieser lieferte in einer Evans-Aldolreaktion<sup>[51]</sup> das entsprechende Imid **129** (Schema 32).



**Schema 32.** Darstellung des Aldehyds **116** und Aldolreaktion: a) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 89%; b) DMSO, (COCl)<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 60%; c) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 76%; d) (*R*)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on, *n*-Bu<sub>2</sub>BOTf, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 73%.

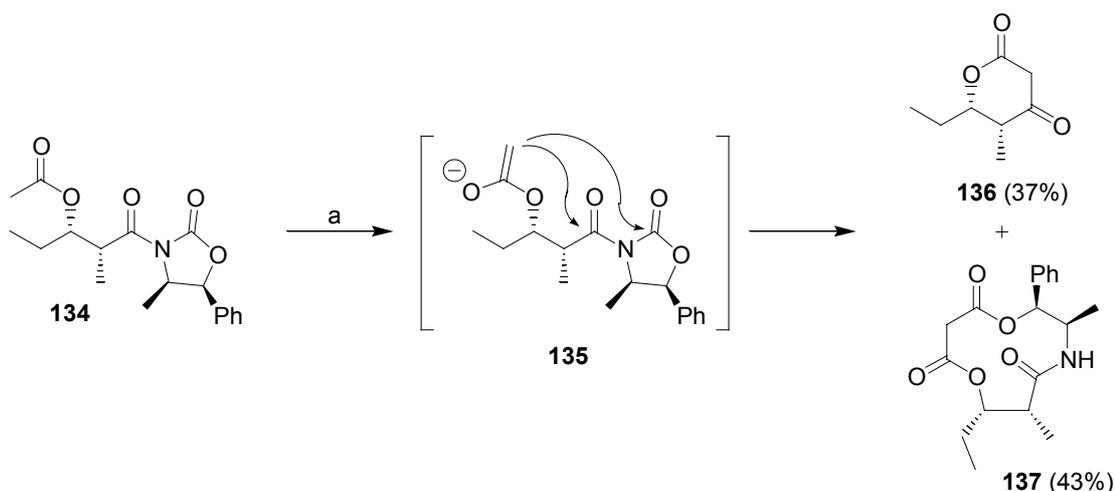
Ausgehend von Verbindung **129** waren nun verschiedene Vorgehensweisen denkbar. Die erste Möglichkeit war die Darstellung des Ketolactons **115** über eine Claisen-Cyclisierung entweder des Acetyl-Aldols **130** oder des entsprechenden Weinreb-Amids **131**

(Schema 33). Eine weitere Möglichkeit stellt die Homologisierung des Aldehyds **133** mit Diazoessigsäureethylester dar. Ein vergleichbarer Weg wurde von Evans *et al.* in ihrer Totalsynthese von (-)-FR182877 (**13**) beschrieben.<sup>[50]</sup>



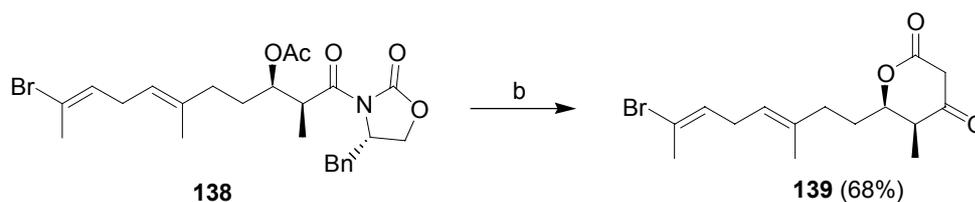
**Schema 33.** Mögliche Darstellung des  $\beta$ -Ketolactons **115** oder des  $\beta$ -Ketoesters **132**.

Die intramolekulare Claisen-Kondensation bietet den Vorteil, dass die Schützung der Hydroxygruppe entfällt. Außerdem müsste bei Verwendung von **132** an späterer Stelle eine Lactonisierung durchgeführt werden. Auch dieser Schritt würde bei Verwendung von **115** entfallen. Cyclisierungen von  $\beta$ -Acetoxyamiden und -imiden wurden bereits 1992 von Brandänge *et al.* beschrieben (Schema 34).<sup>[75]</sup>



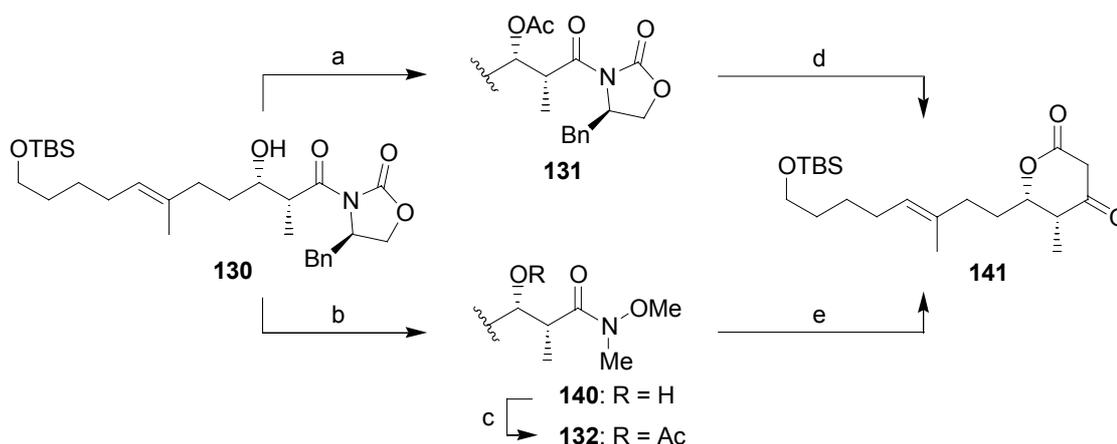
**Schema 34.** Intramolekulare Claisen-Kondensation nach Brandänge: a) LiHMDS, THF.

Die Autoren beschreiben die Sequenz aus einer stereoselektiven Aldolreaktion, Acetylierung der Hydroxyfunktion und basenvermittelter Cyclisierung als elegante Methode zum Aufbau von  $\beta$ -Keto- $\delta$ -Lactonen als „vielseitige Synthesebausteine“. Später wurde von Sørensen *et al.* eine ähnliche Strategie, die auf die Synthese von (+)-FR182877 (*ent*-**13**) ausgerichtet war, veröffentlicht (Schema 35).<sup>[23],[26]</sup> Das von Sørensen *et al.* beschriebene Ketolacton **138** sollte dort ebenfalls für die Synthese des mit dem von Hexacyclinsäure identischen D-F-Fragments über eine Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion eingesetzt werden.



**Schema 35.** Sørensens intramolekulare Claisen-Kondensation: a) KHMDS, THF.

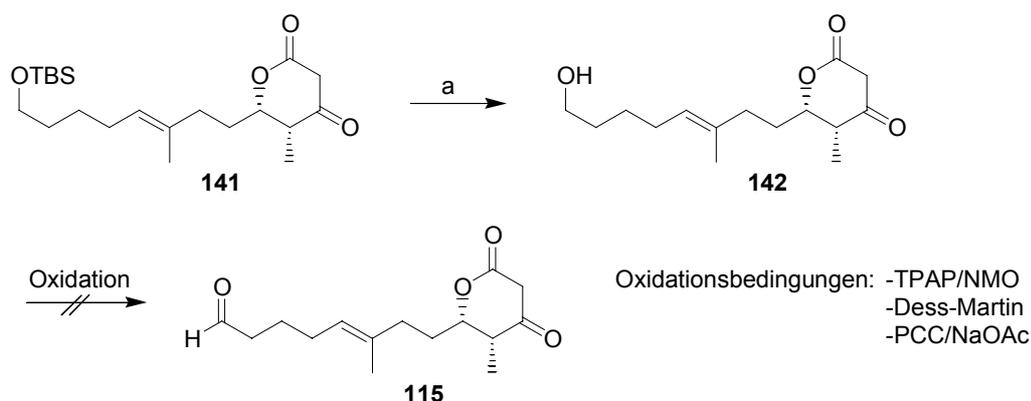
Die unbefriedigende Ausbeute des gewünschten Cyclisierungsprodukts **136** in der von Brandänge beschriebenen Reaktion veranlasste uns, als Alternative das Weinreb-Amid **132** zu synthetisieren. Wie erwartet lieferten beide Substrate (**131** und **132**) das gewünschte Produkt **141** (Schema 36).



**Schema 36.** Synthese des  $\beta$ -Ketolactons **141**: a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 85%; b)  $\text{MeNHOMe}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{AlMe}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 73%; c)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 98%; d) LiHMDS, THF, 60%; e) KHMDS, THF, 99%.

Trotz der durch die Transaminierung um eine Stufe verlängerten Sequenz konnte in diesem Fall die bessere Gesamtausbeute an Verbindung **141** (71% über 3 Stufen gegenüber 51% über 2 Stufen) unter Verwendung des Weinreb-Amids **132** erhalten werden.

Ausgehend von **141** sollte nun durch Entschützung und anschließende Oxidation das Substrat **115** für die intramolekulare Knoevenagel-Reaktion hergestellt werden. Wie aus vorigen Überlegungen hervorgeht (Kapitel 4.2.1), ist die Geometrie der bei der Knoevenagel-Kondensation gebildeten Doppelbindung entscheidend für die Stereochemie des Hetero-Diels-Alder-Produkts. Dabei sind nur wenige Beispiele für intramolekulare Knoevenagel-Reaktionen überhaupt beschrieben,<sup>[76]</sup> wie schon Sørensen *et al.* im Zusammenhang mit ihrer Totalsynthese von (+)-FR182877 (*ent*-**13**) berichteten.<sup>[23]</sup> Es bestand lediglich die Zuversicht, dass in diesem biomimetischen Ansatz durch Selbstkonstruktion das gewünschte Produkt selektiv gebildet wird. Doch schon die Oxidation des Alkohols **142** in Anwesenheit des Dicarbonsystems erwies sich in diesem Fall als problematisch. Mit keiner der verwendeten Oxidationsmethoden konnte eine definierte Umsetzung erzielt werden (Schema 37).

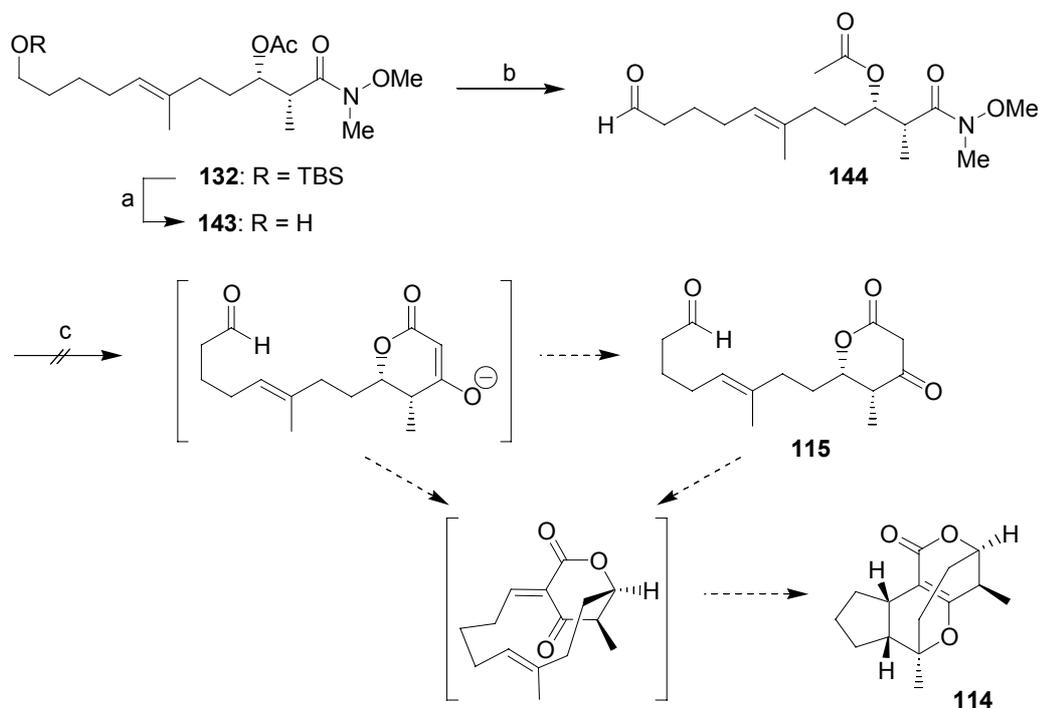


**Schema 37:** Versuche zur Darstellung des Aldehyds **115**: a) TBAF, THF, 95%.

Sowohl Pyridiniumchlorochromat<sup>[77]</sup> unter milden Bedingungen als auch das Dess-Martin-Periodinan<sup>[74]</sup> oder die Ley-Bedingungen<sup>[78]</sup> führten zur Zersetzung des Startmaterials. Auch Versuche, den Aldehyd *in situ* weiterreagieren zu lassen, waren nicht erfolgreich. Angesichts der Tatsache, dass für eine ähnliche Oxidationsreaktion in Anwesenheit einer Dicarbonsalverbindung lediglich ein Beispiel in der Literatur gefunden wurde,<sup>[79]</sup> überrascht dieses Ergebnis nicht. Vermutlich wurde in unserem Fall zunächst erwartungsgemäß der Aldehyd gebildet, der sich dann unter den Oxidationsbedingungen zersetzte. Diese

Hypothese steht im Einklang mit den Ergebnissen, die Sørensen *et al.* bei Versuchen mit ihrem strukturell sehr ähnlichen System erhielten.<sup>[23]</sup>

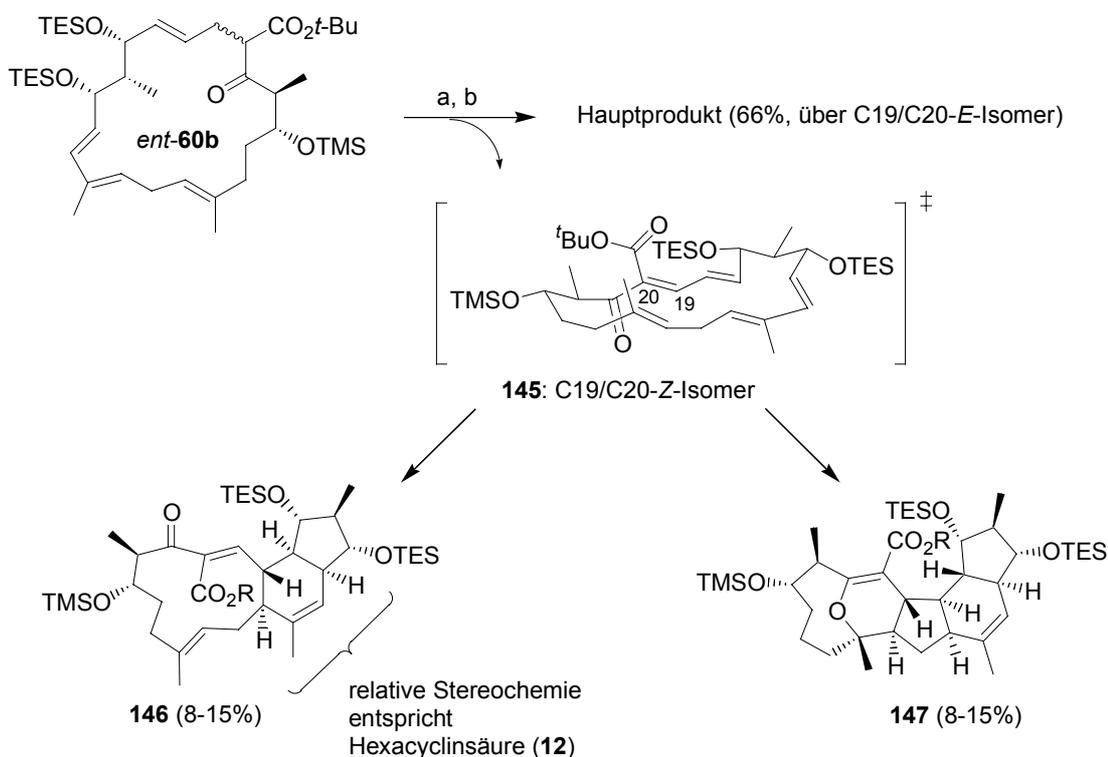
Die Oxidation zum Aldehyd gelang dagegen in moderater Ausbeute, wenn sie vor der Bildung des Dicarboxylsystems vorgenommen wurde (Schema 38). Aus dem acetylierten Hydroxyamid **132** ließ sich durch Entschützung mit Tetrabutylammoniumfluorid und anschließender Swern-Oxidation der Aldehyd **144** mit 64% Ausbeute erhalten. Ausgehend von **144** sollte nun durch Behandlung mit Natrium- oder Kaliumhexamethyldisilazid das  $\beta$ -Ketolacton **115** oder direkt das Produkt der Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion **114** dargestellt werden. Auch diese Route verlief nicht erfolgreich. Unter Einwirkung der Base war lediglich die Zersetzung des Substrats zu beobachten.



**Schema 38:** Darstellung des Aldehyds **144** und nicht realisierte Folgereaktionen: a) TBAF, THF; b) DMSO,  $(\text{CO})_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 65% (2 Stufen); c) NaHMDS, THF,  $-78^\circ\text{C}$  bis RT.

Zu diesem Zeitpunkt hatte die Gruppe um Sørensen schon viel Arbeit in eine sehr ähnliche Strategie zur Darstellung des entsprechenden D-F-Ringsystems von (+)-FR182877 (*ent*-**13**) investiert.<sup>[80],[81]</sup> Die Bemühungen blieben jedoch ohne Erfolg. Des Weiteren deutete ein ebenfalls von Sørensen *et al.* publizierter Befund darauf hin, dass eine intramolekulare Hetero-Diels-Alder-Reaktion für die Darstellung von Hexacyclinsäure (**12**) keine Erfolg versprechende Methode zum Aufbau des D-F-Ringsystems ist (Schema 39). Bei der von ihnen in großem Maßstab durchgeführten Cyclisierungskaskade des Makrocyclus *ent*-**60b**

konnten drei Produkte isoliert werden. Das Hauptprodukt Reaktion führte über das C19/C20-*E*-Isomer zur Synthese von (+)-FR182877 (*ent*-**13**) (vergleiche Schema 18, Kapitel 2.2.3). Aus dem C19/C20-*Z*-Isomer **145** entstanden zwei Diels-Alder-Produkte. Eines (**146**) gleicht in seiner relativen Stereochemie der AB- und BC-Ringverknüpfungen Hexacyclinsäure (**12**). Das zweite weist in den AB- und BC-Ringverknüpfungen die gleiche relative Stereochemie wie FR182877 (**13**) auf. Während das letztere offenbar spontan weiterreagierte und das Hetero-Diels-Alder-Produkt **147** bildete, ging **146** keine weitere Cyclisierungsreaktion ein.

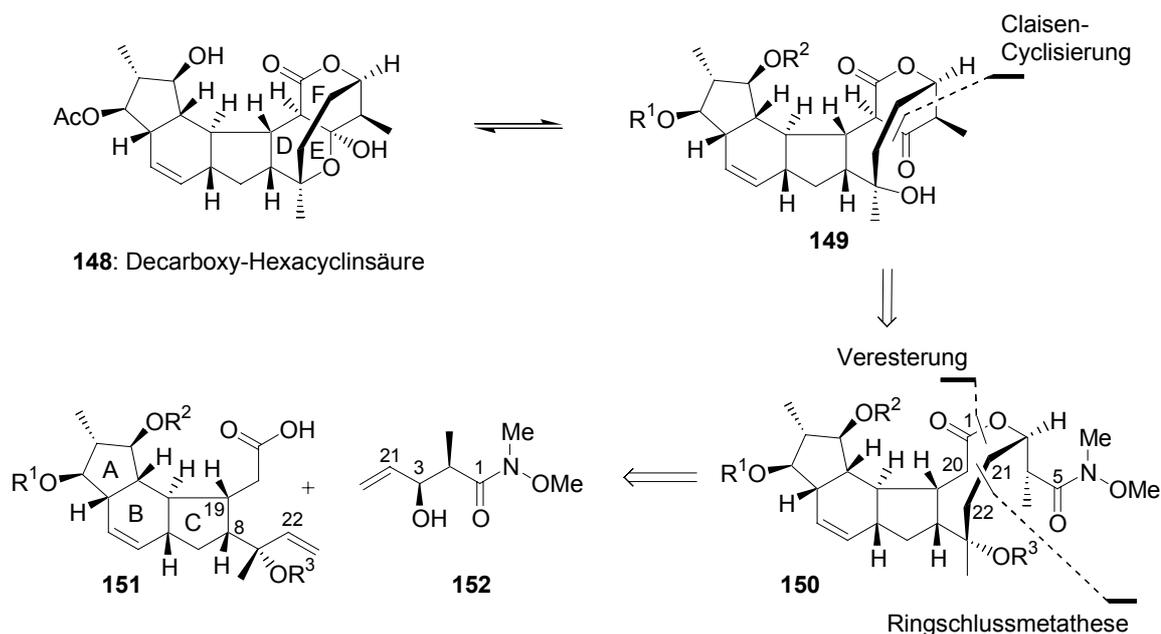


**Schema 39:** Nebenproduktbildung in Sørensens Synthese von (+)-FR182877 (*ent*-**13**). a) KHMDS, PhSeBr, THF, 91%; b) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, dann CHCl<sub>3</sub>, 40 °C, 40%.

Dieses Ergebnis ist ein Indiz, wenn auch kein eindeutiger Beweis dafür, dass die relative Stereochemie der AB- und BC-Ringverknüpfungen von Hexacyclinsäure (**12**) eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion generell weniger begünstigt als die entsprechende relative Stereochemie von FR182877 (**13**). Angesichts dieser Erkenntnisse wurde die Arbeit an dem Modellsystem **112** eingestellt. Es sollte nun zunächst die Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des AB-Ringsystems etabliert werden. Für das weitere Vorgehen wurde eine neue Strategie erarbeitet.

### 4.3 Retrosynthese von Decarboxy-Hexacyclinsäure

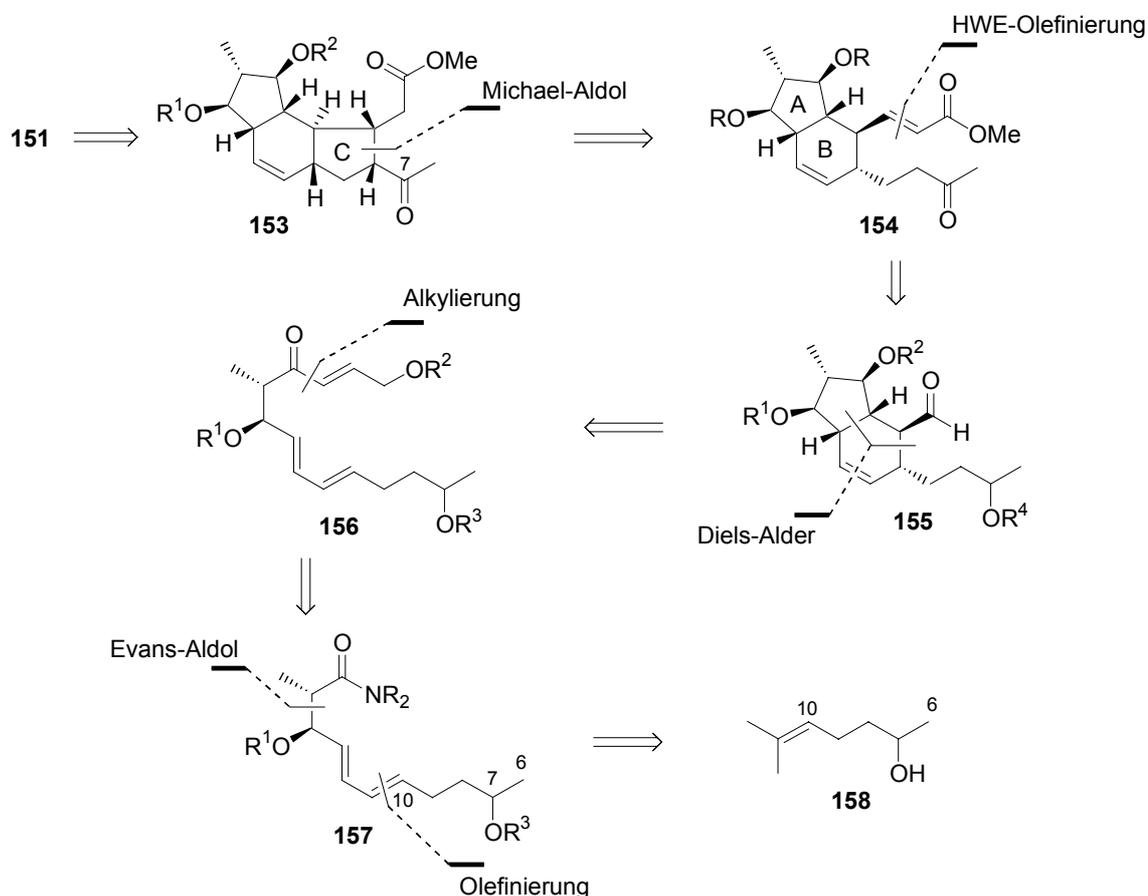
Zur Erprobung der neuen Synthesestrategie wurde das Zielmolekül durch Verzicht auf die C25-Carboxylgruppe vereinfacht. Dadurch sollte ein schnellerer Zugang zu fortgeschrittenen Intermediaten ermöglicht werden. Die nicht zum Erfolg führende Hetero-Diels-Alder-Strategie wurde hier durch eine Sequenz aus einer Michael-Aldol-Reaktion und einer Claisen-Cyclisierung ersetzt. Einen detaillierten Überblick über die neue Retrosynthese gibt Schema 40. Die Claisen-Cyclisierung zur Bildung der C20/C5-Bindung entspricht der für das Modellsystem etablierten Reaktion eines acetylierten  $\beta$ -Hydroxyamids (**132**, Schema 36, Kapitel 4.2.2). In Anwesenheit der freien Hydroxygruppe sollte aus dem Cyclisierungsprodukt **149** spontan das Halbacetal **148** entstehen. Die C21/C22-Bindung wird nach der Veresterung der Fragmente **151** und **152** durch eine Ringschlussmetathese gebildet. Die dabei gebildete Doppelbindung wird hydriert.



**Schema 40:** Retrosynthese von Decarboxy-Hexacyclinsäure (**12**); Bildung des D-F-Ringsystems.

Die Retrosynthese des A-C-Ringsystems ist in Schema 41 dargestellt. Die zur Bildung des Esters in **150** benötigte Carbonsäure sollte aus dem Ketoester **153** durch Verseifung des Esters und Grignard-Addition an das C7-Keton hervorgehen. Der C-Ring ist das Produkt einer intramolekularen Michael-Aldol Reaktion des ungesättigten Ketoesters **154**. Dieser wird durch eine Horner-Wadsworth-Emmons-Homologisierung des Aldehyds **155**

gebildet. Das AB-Ringsystem ist das Produkt einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion des *E,E,E*-Trienons **156**. Das Trienon **156** wiederum soll durch die Alkylierung des Amids **157** dargestellt werden.



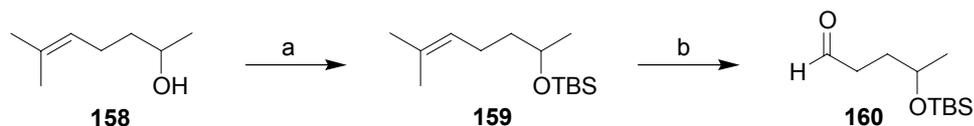
**Schema 41:** Retrosynthese von Decarboxy-Hexacyclinsäure (**12**); Bildung des A-C-Ringsystems.

Das Intermediat **157** wird aus dem kommerziell erhältlichen Alkohol **158** durch eine Sequenz dargestellt, die als wesentliche Schritte eine Olefinierung (eine vinyloge Wittig- oder Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion) und eine Evans-Aldolreaktion beinhaltet.

## 4.4 Arbeiten zur Synthese von Decarboxy-Hexacyclinsäure

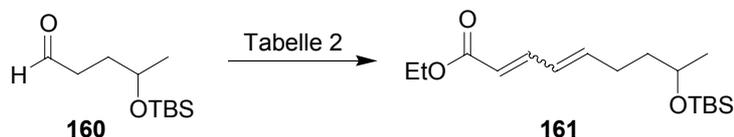
### 4.4.1 Versuche zur Diels-Alder-Reaktion

Die Synthese des Substrats für die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion begann mit dem kommerziell erhältlichen *D,L*-2-Hydroxy-6-methyl-5-hepten (**158**) (Schema 42).

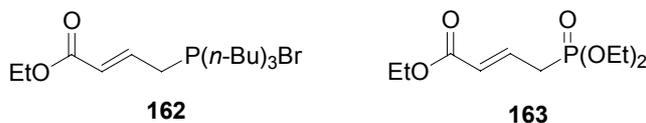


**Schema 42:** Synthese des Aldehyds **160** nach Sugai *et al.*: a) TBSCl, Imidazol, DMF, 99%; b) O<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, SMe<sub>2</sub>, 89%.

Die Hydroxygruppe wurde als TBS-Ether geschützt und die Doppelbindung ozonolytisch gespalten. Diese Sequenz wurde bereits 1995 von Sugai *et al.* beschrieben.<sup>[82]</sup> Aldehyd **160** sollte nun in das Dien-Derivat **161** überführt werden (Schema 43). Dazu wurde sowohl eine vinyloge Wittig Reaktion als auch eine vinyloge Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion in Betracht gezogen.



Verwendete Pränuclophile:



**Schema 43.** Homologisierung des Aldehyds **160**.

Wie die Ergebnisse zeigen, lieferte die Wittig Reaktion das Olefinierungsprodukt **161** in schlechten bis moderaten Ausbeuten und mit unbefriedigenden *E/Z*-Selektivitäten (Tabelle 2). Die beste Ausbeute konnte hier unter Phasen-Transfer-Bedingungen (Tabelle 2, Eintrag 4) erhalten werden. Leider war in diesem Fall die *E/Z*-Selektivität nicht zufrieden stellend. Durch die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion konnte das

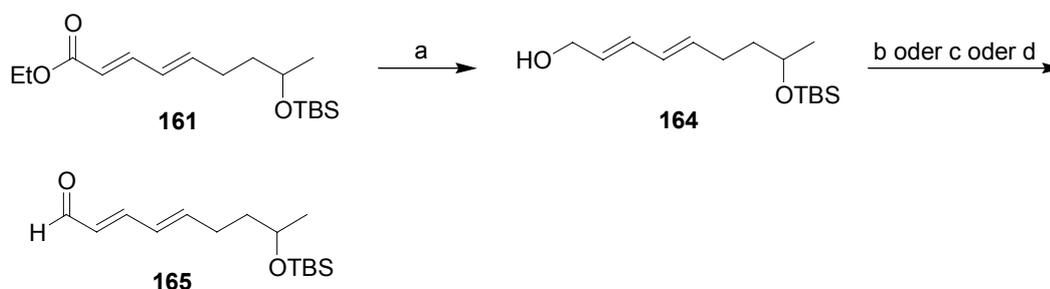
gewünschte Produkt in reproduzierbar guter Ausbeute und guter *E/Z*-Selektivität erhalten werden (Tabelle 2, Eintrag 5).

**Tabelle 2:** Homologisierung des Aldehyds **160**.

Eintrag	Prä-nucleophil (eq)	Base (eq.)	Lösungsmittel	Temperatur [° C]	Ausbeute [%]	Verhältnis <i>E/Z</i> <sup>a</sup>
1	<b>162</b> (1.30)	LDA (1.25)	THF	0→RT	30	5:1
2	<b>162</b> (1.01)	NaH (1.01)	THF	0	30	5:1
3	<b>162</b> (1.50)	KOt-Bu (1.25)	THF/Toluol	0	48-64	3:1
4	<b>162</b> (1.50)	NaOH (1.5)	H <sub>2</sub> O/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	76	1.5:1
5	<b>163</b> (1.20)	LDA (1.15)	THF	0→RT	80	10:1

<sup>a</sup>Es wurden insgesamt zwei Isomere beobachtet, die <sup>1</sup>H-NMR-Daten deuten auf *E/Z*-Isomere der  $\gamma,\delta$ -Doppelbindung hin.

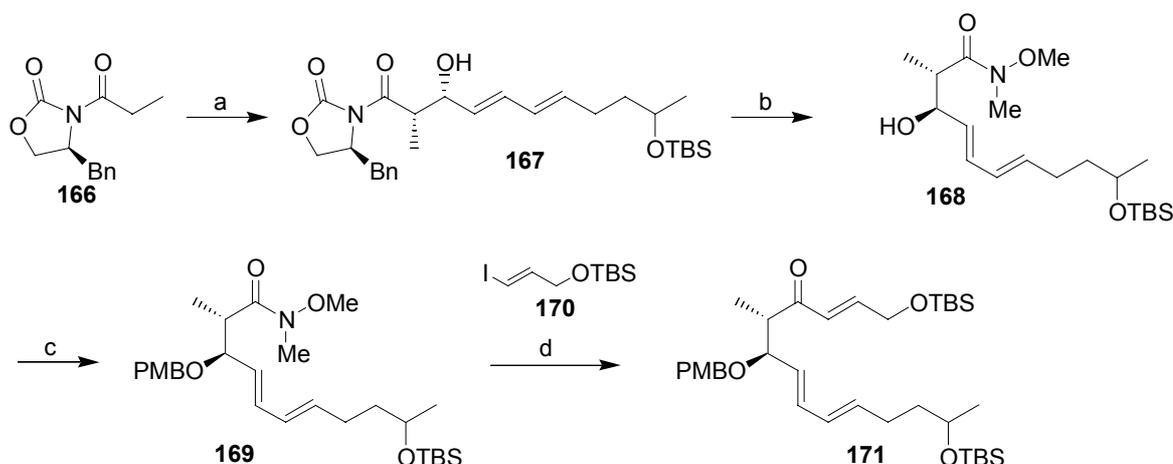
Der Ester wurde anschließend in einer Sequenz aus Reduktion und Oxidation in den Aldehyd **165** überführt (Schema 44). Die Reduktion mit DIBAL-H lieferte den Allylalkohol **164** in guter Ausbeute. Für die Oxidation des Allylalkohols bot sich nun die Verwendung von Mangandioxid als kostengünstige Variante an. Zum Vergleich wurde die Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan durchgeführt, ebenso wie eine katalytische Variante mit molekularem Sauerstoff als Oxidationsmittel.



**Schema 44:** Darstellung des Aldehyds **165**: a) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 98%; b) MnO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 94%; c) OsO<sub>4</sub> (3.5 mol%), Kupfer(II)-2-ethylhexanoat (2 mol%), Chinuclidin (7 mol%), Allylethylether (30 mol%), Sauerstoff (6 L/h), CH<sub>3</sub>CN, 73%; d) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 80%.

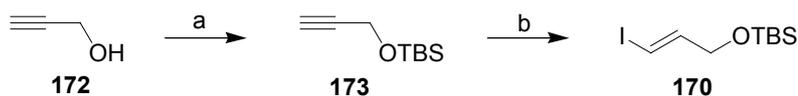
Das beste Ergebnis wurde mit Mangandioxid erzielt. Der so erhaltene zweifach ungesättigte Aldehyd **165** wurde nun in einer Evans-Aldolreaktion in das Imid **167** überführt (Schema 45). Anschließend wurde durch Transaminierung das Entsprechende Weinreb-Amid **168** dargestellt und die freie Hydroxygruppe als PMB-Ether geschützt.

Durch Addition der aus dem Vinylidiod **170** durch Halogen-Metall-Austausch erhaltenen Vinylolithiumverbindung an das Weinreb-Amid **169** wurde das Trienon **171** erhalten.<sup>[83]</sup>



**Schema 45:** Synthese des *E,E,E*-2,7,9-Trien-4-ons **171**: a)  $(n\text{-Bu})_2\text{BOTf}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , dann **165**, 99%; b)  $\text{HN}(\text{OMe})\text{Me}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{AlMe}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 78%; c)  $\text{PMBOC}(\text{N})\text{CCl}_3$ ,  $\text{CSA}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 93%; d) **170**,  $n\text{-BuLi}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , dann **169**,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 28% (42% borsm).

Verbindung **170** wurde in zwei Stufen aus Propargylalkohol (**172**) dargestellt (Schema 46). Die schlechte Ausbeute des TBS-geschützten Propargylalkohols **173** lässt sich durch die Flüchtigkeit des Produkts erklären.

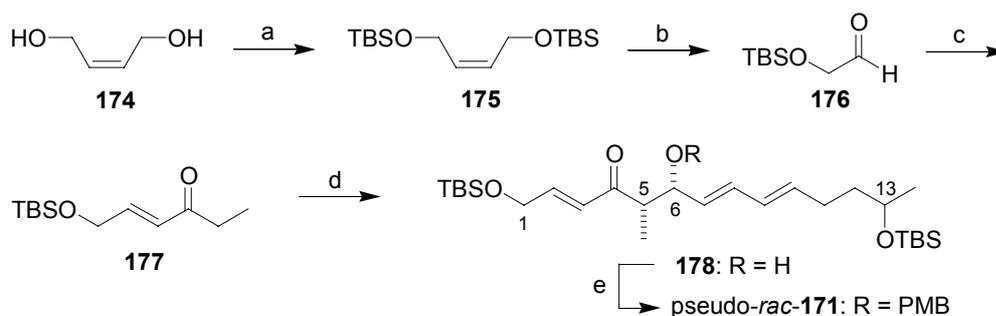


**Schema 46.** Synthese des Vinylidiods **170**: a)  $\text{TBSCl}$ , Imidazol,  $\text{DMF}$ , 59%; b)  $\text{Cp}_2\text{ZrHCl}$ ,  $\text{I}_2$ , Benzol,  $\text{THF}$ , 70%.

Die Bildung des Triens **171** verlief ebenfalls nur mit unbefriedigender Ausbeute. Vor der Optimierung dieser Reaktion sollte aber zuerst überprüft werden, ob die Cycloaddition mit diesem Substrat zu bewerkstelligen ist. Für Diels-Alder-Testreaktionen wurde alternativ ein pseudoracemisches *syn*-Aldolprodukt (pseudo-*rac*-**171**) dargestellt (Schema 47),<sup>a</sup> welches schneller und einfacher zugänglich war als das diastereomerenreine *5S,6R*-**171**. Dazu wurde das Ethylvinylketon **177** durch eine Wittig Reaktion des Aldehyds **176** mit

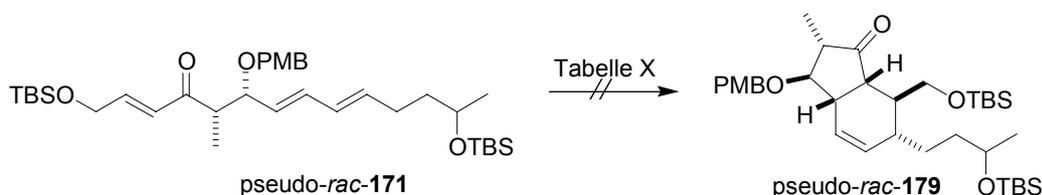
<sup>a</sup> Da Aldehyd **165** als Racemat vorliegt, können durch die *syn*-Aldolreaktion vier Stereoisomere gebildet werden (Vgl. Schema 47).

1-Triphenylphosphinylidenbutan-2-on hergestellt. Nach Deprotonierung des Ketons mit Lithiumhexamethyldisilazid reagierte das gebildete Enolat mit dem Aldehyd **165** zu einem Gemisch der *syn*-Aldolprodukte. Trotz der auch in diesem Fall mäßigen Ausbeuten konnte auf diese Weise eine für die geplanten Testreaktionen ausreichende Substanzmenge zur Verfügung gestellt werden.



**Schema 47:** Synthese des *syn*-Aldolprodukts pseudo-*rac*-**171**:<sup>a</sup> a) TBSCl, Imidazol, DMF; b) O<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 60% (2 Stufen); c) Ph<sub>3</sub>P=CHC(O)Et, Toluol, 80 °C, 40%; d) LiHMDS, THF, dann **165**, THF, 49%; e) PMBOC(N)CCl<sub>3</sub>, CSA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 45%.

Das so erhaltene Substrat wurde anschließend verschiedenen Reaktionsbedingungen ausgesetzt, um die gewünschte Diels-Alder-Reaktion zu induzieren (Schema 48).



**Schema 48.** Nicht realisierte Diels-Alder-Reaktion des Substrats pseudo-*rac*-**171**.

Die Ergebnisse dieser Reaktionen sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Sie machen deutlich, dass das Substrat unter verschiedenen Bedingungen keine Diels-Alder-Reaktion eingeht. Bei thermischer Reaktionsführung (Tabelle 3, Einträge 1 und 2) und bei Verwendung von milden Lewis-Säuren (Tabelle 3, Einträge 5 und 6) konnte keine Reaktion beobachtet werden, während die Verwendung stärkerer Lewis-Säuren (Tabelle 3, Einträge 4, 7-9 und 12) schon bei Temperaturen unter 0 °C zur Zersetzung des Substrats führten. Durch Zusatz von Trimethylaluminium konnte in einem Fall die Zersetzung

<sup>a</sup> Da Aldehyd **165** als Racemat vorliegt, können durch die *syn*-Aldolreaktion vier Stereoisomere gebildet werden.

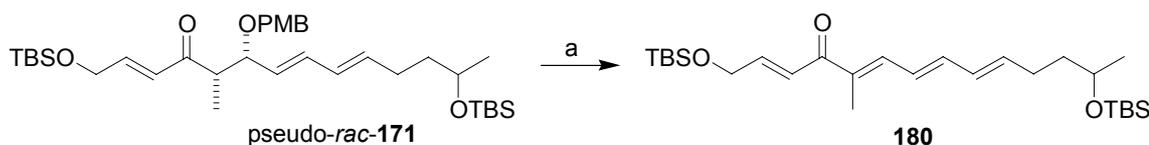
vermieden werden (Tabelle 3, Eintrag 10), aber ebenso wenig konnte in diesem Fall die gewünschte Reaktion beobachtet werden.

**Tabelle 3:** Versuche zur Diels-Alder-Reaktion von **171**.

Eintrag	Lösungsmittel	Temperatur [° C]	Additiv	Reaktionszeit [h]	Ergebnis
1	Toluol	111	-	12	Keine Reaktion
2	Toluol	200 <sup>a</sup>	-	6	Keine Reaktion
3	Toluol	111	LiClO <sub>4</sub>	12	Eliminierung
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	TBSOTf	0.5	Zersetzung
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	SnCl <sub>2</sub>	12	Keine Reaktion
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	ZnCl <sub>2</sub>	12	Keine Reaktion
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	Sn(OTf) <sub>2</sub>	0.5	Zersetzung
8	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	0.5	Zersetzung
9	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	Et <sub>2</sub> AlCl	0.5	Zersetzung
10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	Et <sub>2</sub> AlCl/AlMe <sub>3</sub>	12	Keine Reaktion
11	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O/AlMe <sub>3</sub>	0.5	Zersetzung
12	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	B(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	0.5	Zersetzung

<sup>a</sup> Die Reaktion wurde in einem *pressure tube* bei 200 °C Ölbadtemperatur durchgeführt.

Allein in Anwesenheit von Lithiumperchlorat wurde bei hohen Temperaturen eine definierte Reaktion beobachtet (Tabelle 3, Eintrag 3). Dabei wurde aber nicht das Cyclisierungsprodukt *pseudo-rac-179*, sondern das hoch konjugierte Eliminierungsprodukt **180** erhalten (Schema 49).

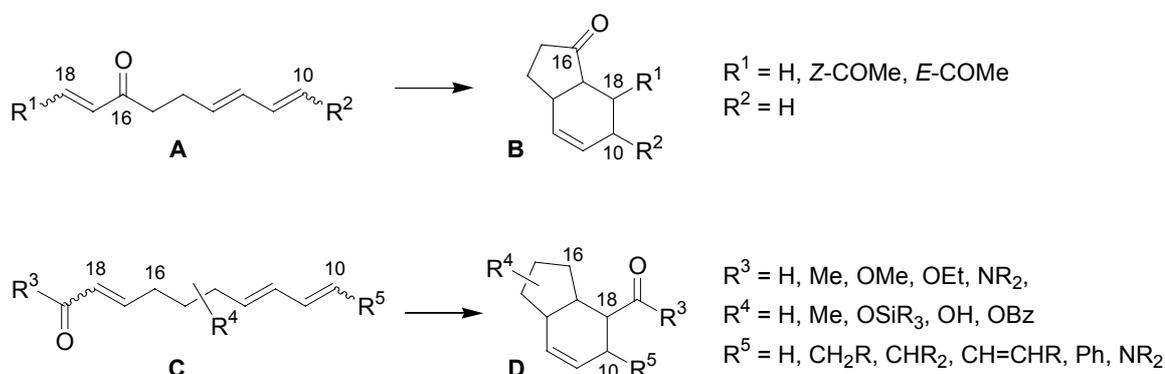


**Schema 49:** Eliminierung von *p*-Methoxybenzylalkohol unter dem Einfluss von Lithiumperchlorat:

a) LiClO<sub>4</sub>, Toluol, 111 °C.

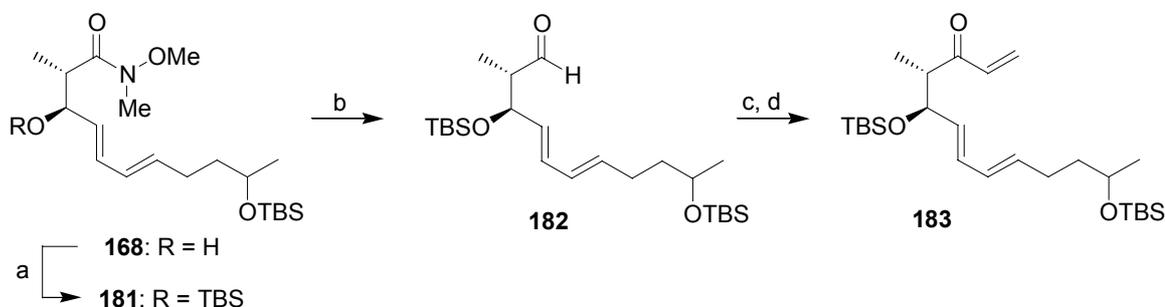
Zu diesem Zeitpunkt stellte sich die Frage nach dem Grund für das Widerstreben des verwendeten Substrats, die gewünschte Reaktion einzugehen. Tatsächlich sind in der Literatur nur wenige intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen zum Aufbau eines Hexahydroindenonsystems **B** mit Trienen des Typs **A** beschrieben (Schema 50),<sup>[84]</sup> während für die Bildung von Hexahydroindenstrukturen **D** mit Substraten vom Typ **C** sehr viel mehr Beispiele existieren.<sup>[85]</sup> Ein möglicher Grund ist die Hybridisierung an C1, ein

$sp^2$ -Zentrum im späteren Fünfring würde die Energie eines produktähnlichen Übergangszustandes erhöhen und die Reaktion erschweren. Darüber hinaus könnte bei Substraten, die Substituenten an C6 und C7 besitzen, die sterische Abstoßung dieser Substituenten die Reaktivität vermindern.



**Schema 50:** Vergleich der Variabilität der Substrate **A** und **C** für intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen.<sup>a</sup>

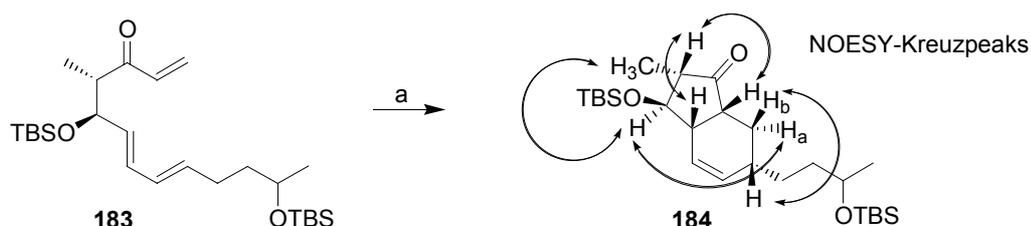
Letztere These steht mit der Literatur im Einklang, da intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen nur für Substrate des Typs **A** gefunden wurden, die höchstens an einer der betreffenden Positionen (C10 oder C18) einen Substituenten besitzen. Da bei der Synthese von Hexacyclinsäure (**12**) aufgrund der substratgesteuerten Stereoselektivität nicht auf die C1-Carbonylgruppe verzichtet werden konnte, blieb als Alternative nur der Verzicht auf den C18-Substituenten, der am leichtesten nachträglich eingeführt werden kann. Zur Bestätigung dieser Annahme wurde ausgehend von Weinreb-Amid **168** das Trien **183** dargestellt, welches am Dienophil-Terminus keinen Substituenten trägt (Schema 51).



**Schema 51:** Synthese des Triens **183**: a) TBSOTf, Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 86%; b) DIBAL-H, THF, 90%; c)  $\text{H}_2\text{C=CHMgBr}$ , THF, 73%; d) DMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 73%.

<sup>a</sup> Zur besseren Übersicht wurde die Nummerierung von Hexacyclinsäure verwendet.

Da im Gegensatz zu einigen ähnlichen in der Literatur beschriebenen Beispielen<sup>[86]</sup> die Enonfunktion nicht direkt durch Addition von Vinylmagnesiumbromid an das entsprechende Weinreb-Amid erhalten werden konnte, musste der Umweg über den Aldehyd **182** gewählt werden. Erfreulicherweise reagierte das so erhaltene Trien **183** zum Diels-Alder-Produkt **184** und darüber hinaus bestätigten nachfolgende 2D-NMR-Experimente (COSY, NOESY) die gewünschte Stereochemie des Produkts (Schema 52).

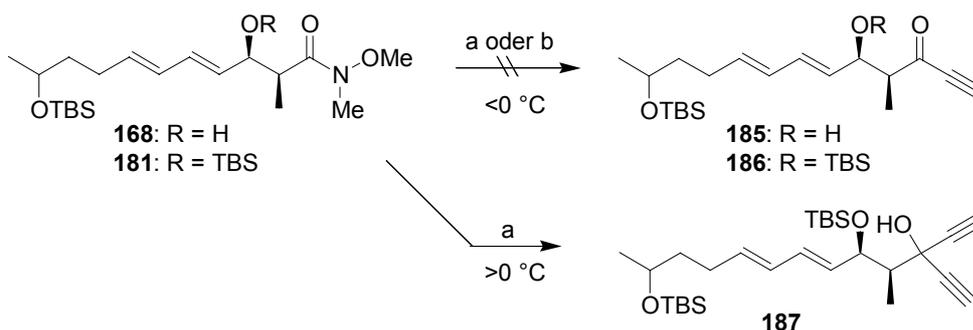


**Schema 52.** Diels-Alder-Reaktion des Triens **183**: a) Toluol, 110 °C, 58% (67% borsm).

Dieses Ergebnis bestätigte die Theorie, dass durch Verringerung des sterischen Anspruchs am Dienophil-Terminus die Diels-Alder-Reaktion ermöglicht wird. Die Stereoselektivität steht mit dem vorhergesagten bevorzugten Übergangszustand im Einklang. Für das Vorankommen in der Synthese musste nun noch ein Weg für die Einführung des C18-Substituenten gefunden werden. Diese sollte durch Verwendung eines Dienins für die Diels-Alder-Reaktion und eine anschließende 1,4-Addition eines geeigneten Nucleophils realisiert werden.

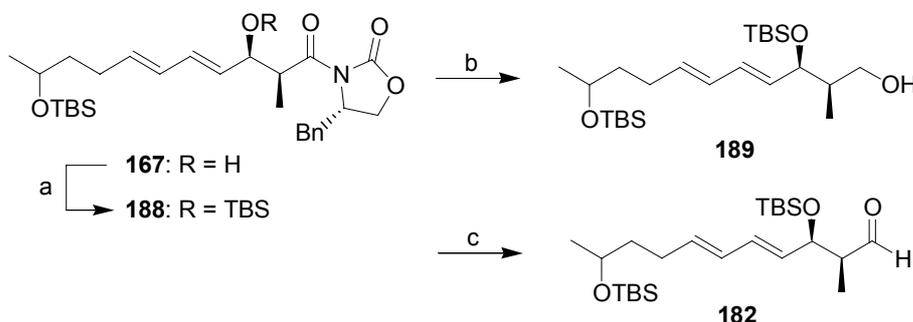
#### 4.4.2 Diels-Alder-Reaktion des Dienins **186** und weitere Funktionalisierung

Das Dienin **186** wurde analog zum Trien **183** durch Addition von Ethynylmagnesiumbromid an Aldehyd **182** und anschließende Oxidation zum Keton dargestellt. Auch in diesem Fall war das entsprechende Keton **183** nicht direkt aus dem Weinreb-Amid **181** erhältlich (Schema 53).



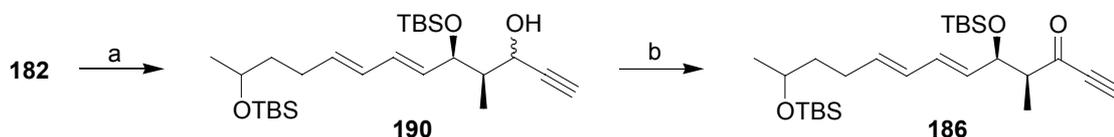
**Schema 53.** Die Darstellung des Ketons **186** aus dem Weinreb-Amid **181** auf direktem Weg konnte nicht realisiert werden: a) **181**,  $\text{HC}\equiv\text{CMgBr}$ , THF; b) **168** oder **181**,  $\text{HC}\equiv\text{CLi}\cdot\text{SMe}_2$ , THF.

Die geringe Reaktivität des Weinreb-Amids **181** gegenüber den verwendeten Nucleophilen scheint substratspezifisch zu sein, da mit anderen Weinreb-Amiden entsprechende Reaktionen bekannt sind.<sup>[87]</sup> Für die Darstellung des Aldehyds **182** wurde alternativ eine Sequenz aus Reduktion des TBS-geschützten Aldolprodukts **188**<sup>[88]</sup> und anschließender Oxidation durchgeführt (Schema 54).



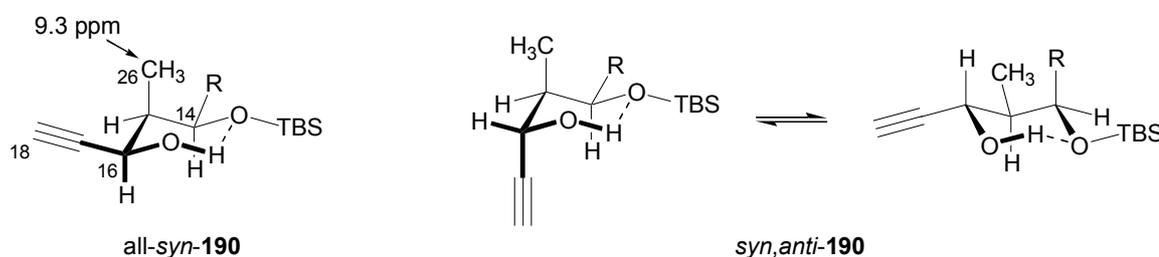
**Schema 54.** Alternative Synthese des Aldehyds **182**: a) TBSOTf, Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 77%; b)  $\text{NaBH}_4$ , THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (5:1), 76%; c) DMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 92%.

Die Gesamtausbeute ausgehend von Aldolprodukt **167** ist in diesem Fall mit 53% allerdings geringer als bei der Route über das Weinreb-Amid (61%). Aus dem Aldehyd **182** konnte nun durch Addition von Ethynylmagnesiumbromid und Dess-Martin-Oxidation das Inon **186** in sehr guter Ausbeute dargestellt werden (Schema 55).



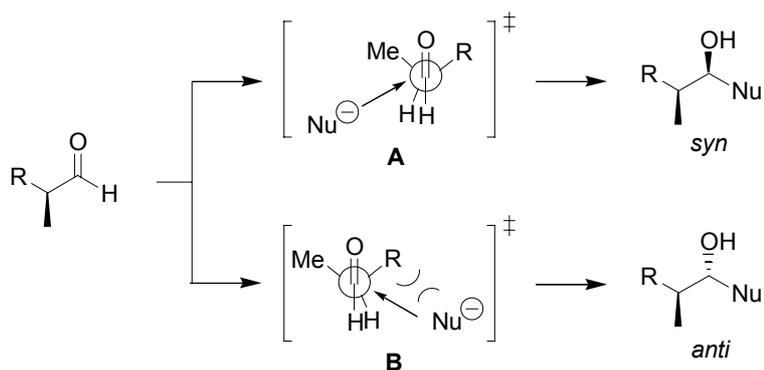
**Schema 55.** Darstellung des Dienins **186**: a)  $\text{HC}\equiv\text{CMgBr}$ , THF, 95%, *d.r.* 4:1 (Felkin/*anti*-Felkin); b) DMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 99%.

Die Zuordnung der Stereochemie des Additionsprodukts **190** wurde nach Hoffmann *et al.* anhand der chemischen Verschiebung der C26-Methylgruppe im  $^{13}\text{C}$ -NMR vorgenommen (Abbildung 12).<sup>[89]</sup> Das *all-syn*-Produkt liegt bevorzugt in der gezeigten Sessel-Konformation vor, in der die axiale Methylgruppe einen signifikanten Hochfeld-Shift ( $\delta < 10$  ppm) aufweist. Das *syn,anti*-Produkt dagegen besitzt keine Vorzugskonformation und die chemische Verschiebung der Methylgruppe liegt bei etwa 12 ppm.



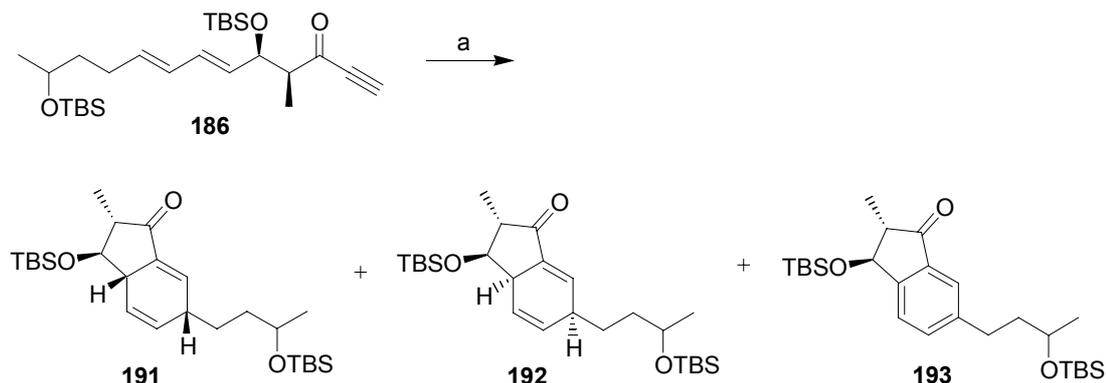
**Abbildung 12.** Modell zur Bestimmung der relativen Stereochemie anhand von  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten nach Hoffmann *et al.* (die Nummerierung entspricht der des Naturstoffs).

Die Auswertung ergab in Übereinstimmung mit dem Felkin-Anh-Modell<sup>[90]</sup> eine Präferenz für das *all-syn*-Produkt mit einer Diastereoselektivität von 4:1 (Schema 56). Dabei wird Übergangszustand **A** bevorzugt, in dem die sterische Hinderung für das sich auf der Bürgi-Dunitz-Trajektorie nähernden Nucleophil minimal ist.



**Schema 56.** Felkin-Anh-Modell zur Vorhersage der Diastereoselektivität bei der nucleophilen Addition an einen  $\alpha$ -chiralen Aldehyd.

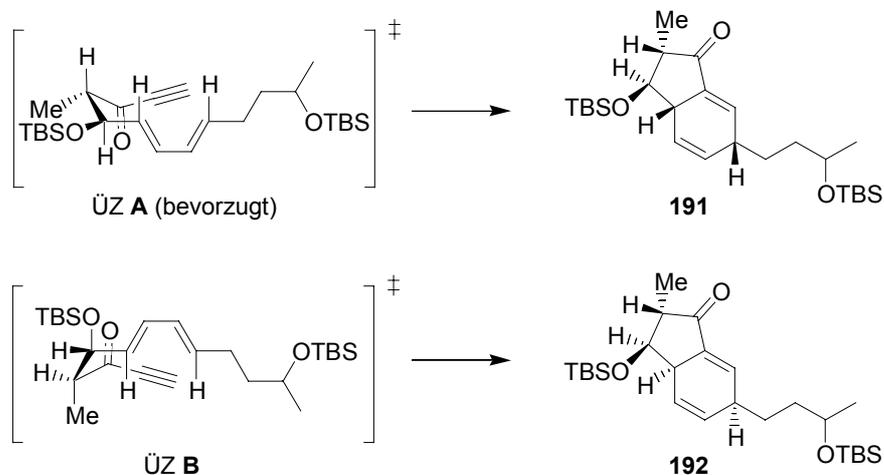
Das nach Reoxidation erhaltene Inon **186** konnte durch Erwärmen in Toluol in das Diels-Alder-Produkt **191** überführt werden (Schema 57). Dabei wurden neben dem gewünschten Produkt auch das Diastereomer **192** und das aromatische Nebenprodukt **193** isoliert.



**Schema 57.** Diels-Alder-Reaktion des Trienins **186**: a) Toluol, 80-111 °C, variierende Ausbeuten.

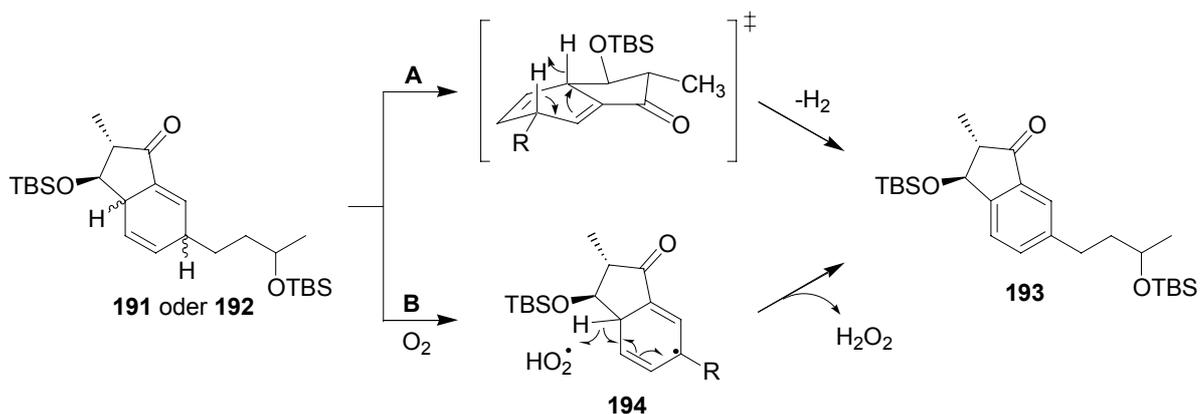
Die Ausbeuten und Diastereoselektivitäten dieser Reaktionen waren nicht konstant. Besonders die Bildung des aromatischen Nebenprodukts **193** war unterschiedlich stark ausgeprägt. Die Bildung des Diastereomers **192** kann durch Einbeziehung des diastereotopen Übergangszustandes **B** erklärt werden (Abbildung 13). Die Diastereoselektivität ist hierbei temperaturabhängig. Eine kinetische Reaktionsführung (niedrige Temperatur) begünstigt die Bildung des Produkts **191** über den energetisch günstigeren Übergangszustand **A**, während bei höherer Temperatur vermehrt auch Übergangszustand **B** durchlaufen wird. Tatsächlich verläuft die Reaktion bei Raumtemperatur praktisch vollständig diastereoselektiv. Gleichzeitig aber verlangsamt

sich die Reaktion drastisch, und eine verstärkte Bildung des Nebenprodukts **193** ist zu beobachten.



**Abbildung 13.** Mögliche Übergangszustände der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion.

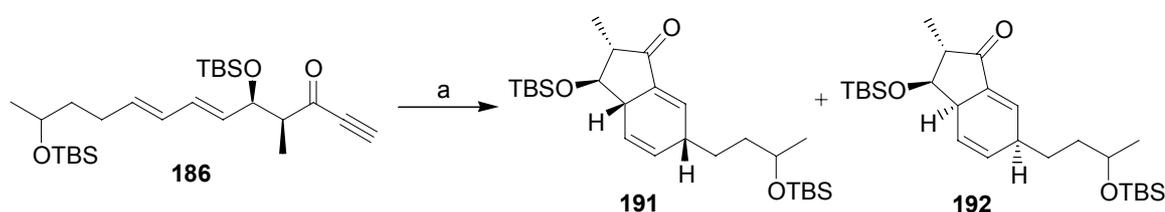
Für dessen Entstehung sind verschiedene Mechanismen denkbar (Schema 58). Einer davon ist eine Retro-Diels-Alder-Reaktion unter direkter Abspaltung von molekularem Wasserstoff (Weg A). Eine weitere Möglichkeit ist die Oxidation durch molekularen Sauerstoff (Weg B), die ebenfalls zur Aromatisierung führt.



**Schema 58.** Bildung des Nebenprodukts **193**.

Für diese ist ein schrittweise ablaufender Mechanismus anzunehmen, der über das mesomeriestabilisierte radikalische Intermediat **194** verläuft. Die gezielte Oxidation von Cyclohexadienderivaten zu aromatischen Systemen auf ähnliche Weise ist zum Beispiel unter Verwendung von DDQ<sup>[91]</sup> oder Mangandioxid<sup>[92]</sup> bekannt. Ein Hinweis auf die

Einbeziehung von molekularem Sauerstoff findet sich in der Tatsache, dass durch Entgasung des Lösungsmittels mit Argon und consequenten Luftausschluss während der Reaktion die Bildung von **193** weitgehend eingeschränkt werden konnte. Ganz zu verhindern war sie allerdings nicht, besonders bei längeren Reaktionszeiten. Folglich mussten Reaktionsbedingungen so gewählt werden, dass sowohl die Diastereoselektivität zufrieden stellend war und gleichzeitig ein möglichst geringer Anteil an **193** aus der Reaktion hervorging. Eine Reaktionstemperatur von 70-80 °C, die bei einer Ansatzgröße von 2 mmol eine Reaktionszeit von etwa 12 h erfordert, erwies sich hier als Optimum (Schema 59).

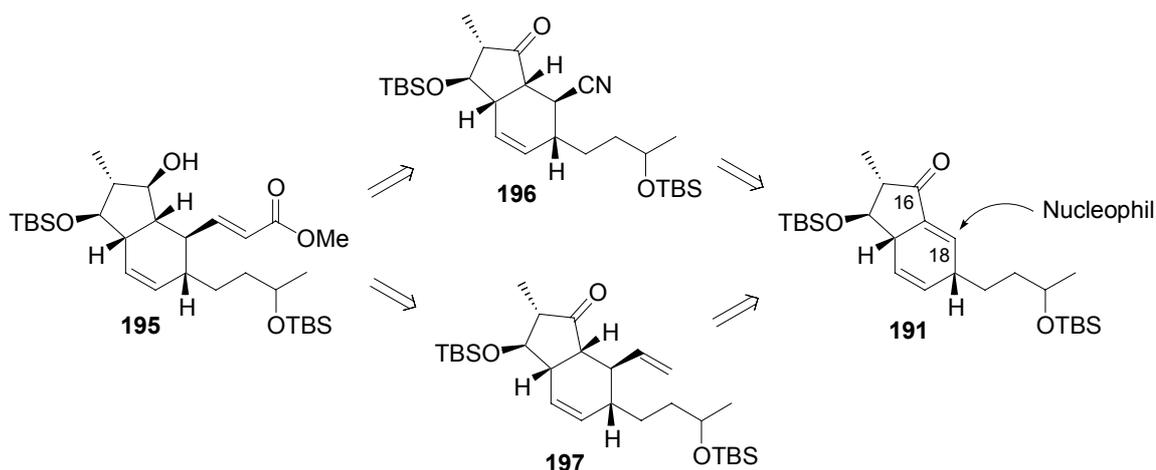


**Schema 59.** Optimierte Diels-Alder-Reaktion: a) Toluol (entgast), 70 °C, 83%, *d.r.* 15:1 (**191/192**).

Auf diese Weise konnte die Oxidation zum Aromaten auf ein nicht detektierbares Maß reduziert werden. Nach längerer Lagerzeit (2-3 Tage) bei 4 °C unter Argon war allerdings wiederum eine teilweise Umsetzung zu **193** in Substanz wie auch in Lösung zu beobachten.

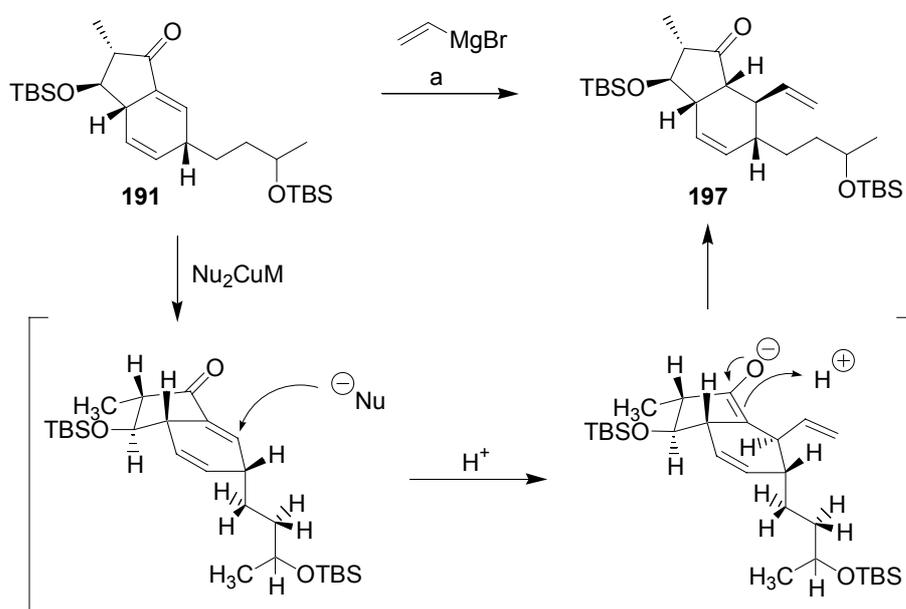
#### 4.4.3 C18-Funktionalisierung und Reduktion des C16-Ketons

Die Einführung des Substituenten an C18 sollte nun durch eine 1,4-Addition an das cyclische Enon **191** bewerkstelligt werden (Schema 60). Als Kohlenstoffnucleophil käme zum Beispiel ein Cyanid-Derivat wie Diethylaluminiumcyanid (Nagatas Reagenz) in betracht.<sup>[93]</sup> Ein Nachteil dieser Reaktionen ist die Epimerisierbarkeit des entstehenden  $\alpha$ -chiralen Nitrils **196** unter den Reaktionsbedingungen.<sup>[94]</sup> Eleganter wäre die Einführung des ungesättigten Esters über eine Sequenz aus Addition von Vinylcuprat und Kreuzmetathese.



**Schema 60.** Möglichkeiten zur Derivatisierung des Enons **191**.

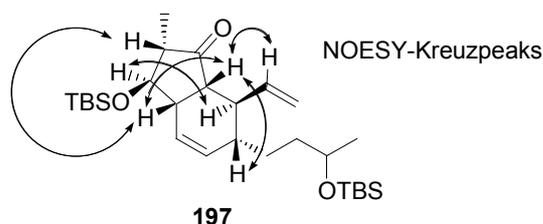
Erfreulicherweise lieferte der erste Versuch der Addition von Vinylcuprat an Enon **191** das gewünschte Produkt **197** in diastereomerenreiner Form (Schema 61). Als Prä-nucleophil wurde Vinylmagnesiumbromid und als Cu<sup>I</sup>-Quelle Kupferbromid Dimethylsulfidkomplex eingesetzt.<sup>[95]</sup>



**Schema 61.** Addition von Vinylcuprat an **191**: a)  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHMgBr}$ ,  $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ ,  $\text{SMe}_2$ , THF, 84%.

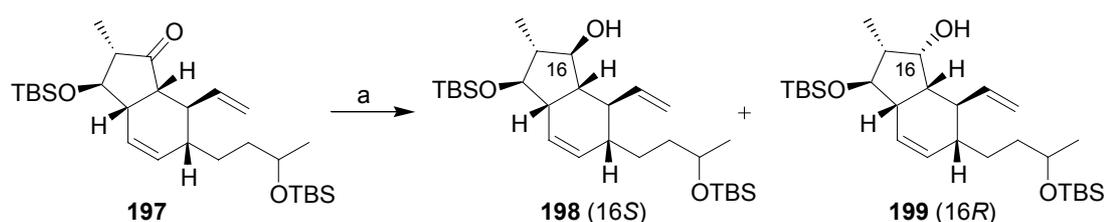
Die Stereoselektivität lässt sich über einen Angriff des Nucleophils von der konvexen, sterisch weniger abgeschirmten Seite des Substrats erklären. Ebenso erfolgt die Protonierung des intermediären Enolats von der konvexen Seite. Dabei wird das thermodynamisch günstigere *syn*-Addukt gebildet, in dem das Bicyclo[4.3.0]system

*cis*-anneliert ist. Ob die Protonierung des Enolates in erster Linie kinetischer oder thermodynamischer Kontrolle unterliegt, wurde nicht untersucht. In beiden Fällen sollte theoretisch das gewünschte Produkt bevorzugt gebildet werden. Die Stereochemie des Produkts konnte an dieser Stelle durch NOESY- und COSY-Experimente bestätigt werden (Abbildung 14).



**Abbildung 14.** Bestimmung der relativen Stereochemie von Verbindung **197**.

Die folgenden Syntheseschritte beinhalteten die Reduktion des Ketons und eine Kreuzmetathese zur Einführung des ungesättigten Esters. Die Reduktion des Ketons stellte hier eine besondere Herausforderung dar. Der sterische Effekt, der die vorhergehende konjugierte Addition zu Gunsten des gewünschten Diastereomers beeinflusst hat, wirkt sich bei der Reduktion genau gegenteilig aus. Erwünscht ist hier ein Angriff des Hydrids von der gehinderten konkaven Seite des Substrats, aus dem der (*S*)-Alkohol **198** hervorgehen würde. Mit Natriumborhydrid wurde jedoch erwartungsgemäß bevorzugt das unerwünschte (16*R*)-Isomer **199** gebildet (Schema 62).



**Schema 62.** Reduktion des Ketons **197** mit Natriumborhydrid: a) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, *d.r.* 1:3.

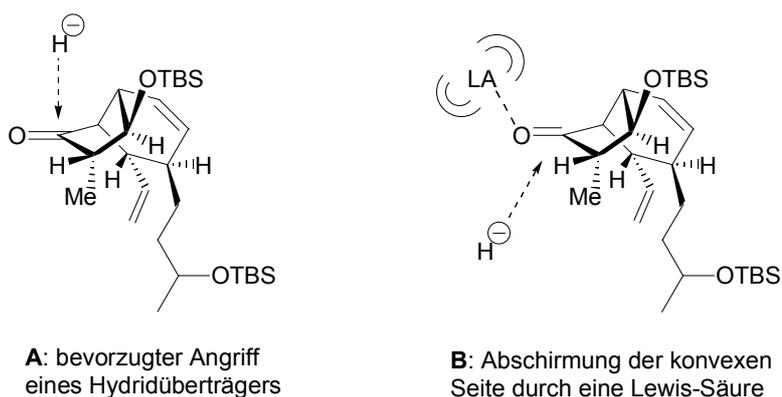
Um das (16*S*)-Isomer zu erhalten, wurden zwei unterschiedliche Strategien verfolgt. Die eine war die Maximierung der Selektivität zugunsten des unerwünschten Diastereomers, das dann durch eine Mitsunobu-Inversion in das gewünschte Epimer überführt werden sollte. Die zweite Möglichkeit war die Beeinflussung der Diastereoselektivität der Reduktion zugunsten des (16*S*)-Isomers. Tabelle 4 gibt einen Überblick über verschiedene Versuche zur Reduktion von Keton **197**.

**Tabelle 4.** Versuche zur Reduktion des Ketons **197**.

Eintrag	Reduktionsmittel	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Ergebnis	Verhältnis 198 : 199
1	NaBH <sub>4</sub>	MeOH	RT	Reduktion <sup>a</sup>	1:3
2	LiBH <sub>4</sub>	THF/MeOH	0	Reduktion <sup>a</sup>	1:10
3	L-Selektrid	THF	-78	Reduktion <sup>a</sup>	<1:20
4	TMSOTf/Et <sub>2</sub> SiH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	Zersetzung	-
5	NaBH <sub>4</sub> /CeCl <sub>3</sub>	MeOH	-78	Reduktion <sup>a</sup>	<1:20
6	DIBAL-H	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	Reduktion <sup>a</sup>	1:5
7	SmI <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	THF	RT	Keine Reaktion	-
8	SmI <sub>2</sub> /MeOH	THF	RT	Keine Reaktion	-
9	SmI <sub>2</sub> / <i>i</i> -PrOH	THF	RT	Keine Reaktion	-
10			0	Reduktion <sup>a</sup>	3:1
11	LiAlH <sub>4</sub>	THF	-78	Reduktion (95%) <sup>b</sup>	8:1
12			-100	Reduktion (96%) <sup>b</sup>	>20:1

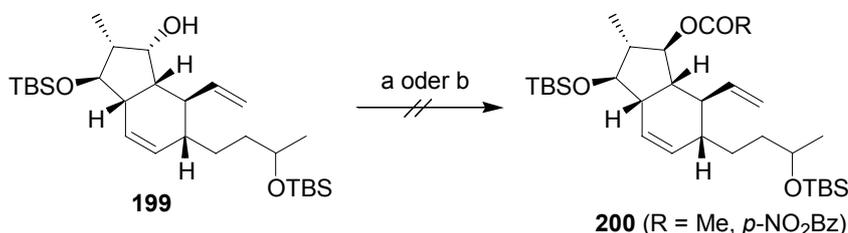
<sup>a</sup> Ausbeute nicht bestimmt (DC zeigt vollständigen Umsatz); <sup>b</sup> Isolierte Ausbeute

Die Verbesserung der (16*R*)-Selektivität war erwartungsgemäß einfach. Mit L-Selektrid (Lithiumtriisobutylborhydrid) erhöhte sich die Selektivität auf <1:20 (Tabelle 4, Eintrag 3). Dieses Ergebnis war in zweierlei Hinsicht hilfreich. Zum einen konnte die Stereochemie der Produkte mit großer Sicherheit zugeordnet werden. Für das sterisch sehr anspruchsvolle Reduktionsmittel L-Selektrid ist ein Angriff von der konvexen Seite des Moleküls zu erwarten, der hoch selektiv zum (16*R*)-Epimer führt (A, Abbildung 15).

**Abbildung 15.** Zwei Modelle für die Reduktion des Ketons **197**.

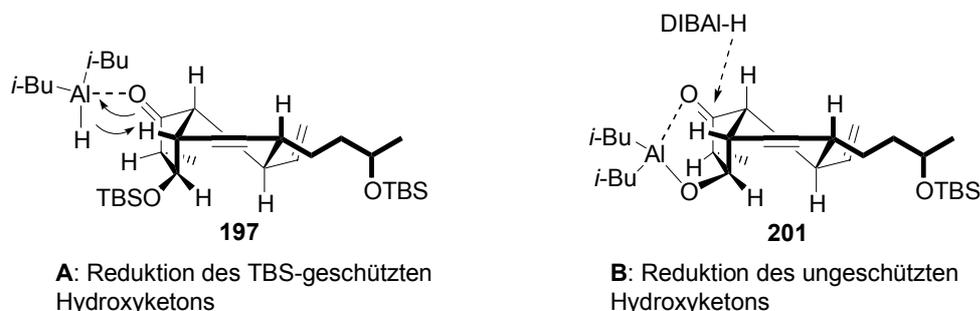
Daraus ergab sich entsprechend die Zuordnung der Konfiguration der entstehenden Diastereomere aus dem beobachteten Isomerenverhältnis. Andererseits bot sich die Möglichkeit, aus dem selektiv gebildeten (16*R*)-Isomer durch eine Mitsunobu-Inversion

das gewünschte (16*S*)-Isomer mittelbar diastereoselektiv zu erhalten. Allerdings verliefen die entsprechenden Mitsunobu Reaktionen mit Essigsäure und 4-Nitrobenzoesäure nicht erfolgreich (Schema 63).



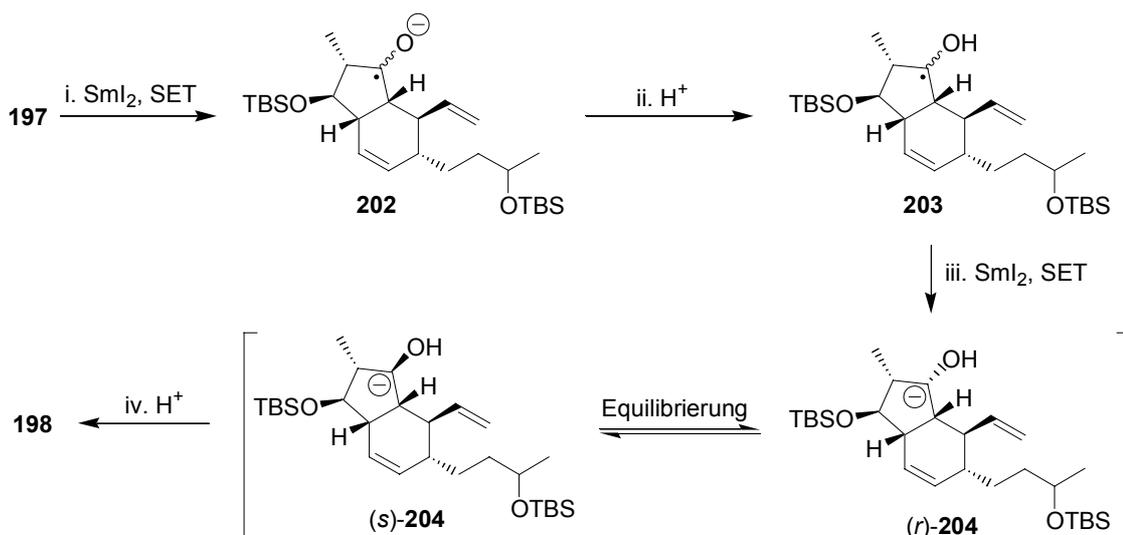
**Schema 63.** Nicht realisierte Mitsunobu-Inversion des Alkohols **199**: a) DEAD, PPh<sub>3</sub>, AcOH, Toluol, 0 °C; b) DEAD, PPh<sub>3</sub>, *p*-NO<sub>2</sub>BzOH, Toluol, 0-50 °C.

Der Grund hierfür dürfte ebenfalls in der Konfiguration des Substrats liegen, die einen nucleophilen Angriff auf das aktivierte Zentrum von der konkaven Seite verhindert. Weitere Versuche wurden deshalb darauf ausgerichtet, die Reduktion zugunsten des gewünschten (16*S*)-Isomers zu optimieren. Versuche mit Lewis-Säuren, die die konvexe Seite des Ketons abschirmen sollten (**B**, Abbildung 16) verliefen ebenfalls nicht wie gewünscht (Tabelle 4, Einträge 7-9). Die Reaktion mit TMS-Triflat und Triethylsilan in Anlehnung an Olah's reduktive Ethersynthese<sup>[96]</sup> führte zur Zersetzung des Substrats (Eintrag 4). Von Luche Reduktionen<sup>[97]</sup> (Tabelle 4, Eintrag 5) rigider bicyclischer Ketone ist bekannt, dass das Hydrid in der Regel wie auch hier beobachtet von der sterisch weniger gehinderten Seite angreift.<sup>[98]</sup> Allerdings ist die Selektivität dieser Reaktion nicht leicht vorhersagbar<sup>[99]</sup> und ein Versuch erschien sinnvoll. Die (16*R*)-Selektivität der Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid lässt sich durch eine Hydridübertragung von dem bereits komplexierten Aluminium erklären (**A**, Abbildung 16).



**Abbildung 16.** Modelle für die Reduktion mit DIBAL-H.

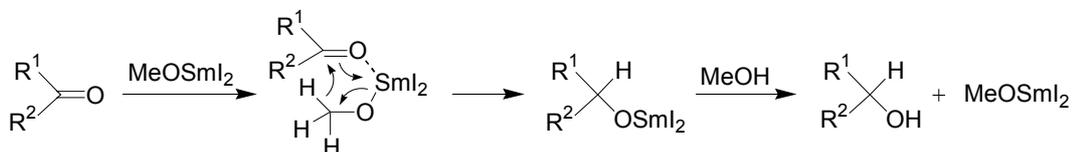
Eine externe Hydridübertragung sollte das entsprechende (16*S*)-Epimer liefern. Dieses könnte durch die Reduktion des ungeschützten Hydroxyketons **201** erreicht werden, an das zunächst ein Äquivalent Diisobutylaluminium kovalent gebunden würde (**B**, Abbildung 16). Die Hydridaddition durch ein zweites Molekül des Reduktionsmittels würde in diesem Fall zum 1,3-*syn*-Diol führen. Nachteile dieser Vorgehensweise wären der mögliche Verlust der Differenzierbarkeit der beiden Hydroxygruppen sowie die Notwendigkeit zusätzlicher Schutzgruppenoperationen. Ein weiterer Lösungsansatz für das Selektivitätsproblem war die Reaktion mit Samariumdiodid als Reduktionsmittel. Hier bestand die Hoffnung, dass die Protonierung des intermediär gebildeten Carbanions **204** zum thermodynamisch stabileren Alkohol **198** führte (Schema 64). Für den Fall, dass ein produktähnlicher Übergangszustand durchlaufen würde, wäre der Übergangszustand bevorzugt, in dem das näherungsweise  $sp^3$ -hybridisierte Carbanion die energetisch günstigere Konfiguration (*s*)-**204** einnimmt.



**Schema 64.** Keton-Reduktion mit Samariumdiodid über einen SET-Mechanismus.

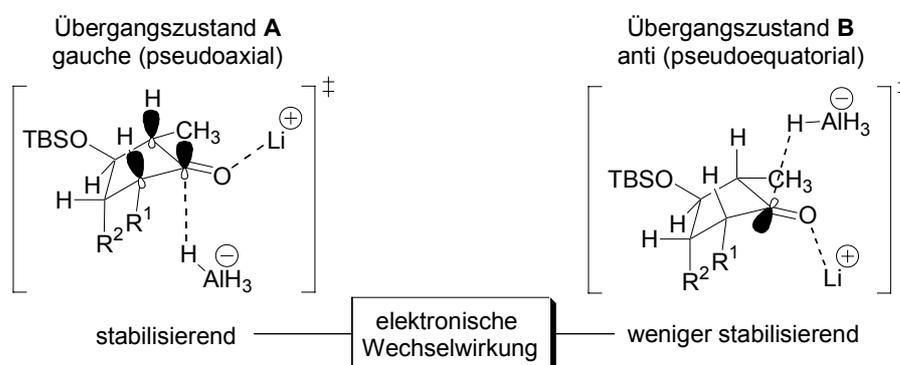
Allgemein können für Reduktionen mit Samariumdiodid zwei Mechanismen unterschieden werden. Unter Verwendung von Wasser als Protonenquelle wird ein SET-Mechanismus (SET = *single electron transfer*) analog Schema 64 angenommen (Tabelle 4, Eintrag 7). Mit dieser Methode konnten zum Beispiel Corey *et al.* ein Cyclohexanonderivat stereoselektiv in den entsprechenden equatorialen Alkohol überführen.<sup>[100]</sup> Unter Verwendung von Alkoholen (Tabelle 4, Einträge 8 und 9) und katalytischer Mengen Samariumdiodid reagieren die *in situ* gebildeten Samarium(III)alkoxide mit Ketonen und Aldehyden nach dem Mechanismus der Meerwein-Ponndorf-Verley Reduktion

(Schema 65).<sup>[101]</sup> Für diese Reaktionen wiederum unterliegt die Stereoselektivität anderen Faktoren. Leider konnte für das Keton **197** mit Samariumdiiodid in keinem Versuch eine Reduktion beobachtet werden.



**Schema 65.** Mechanismus der katalytischen Samarium-Meerwein-Ponndorf-Verley-Reaktion.

Als Reduktionsmittel der Wahl stellte sich schließlich Lithiumaluminiumhydrid heraus. Im Gegensatz zu Lithiumborhydrid oder auch Natriumborhydrid wurde mit Lithiumaluminiumhydrid selektiv das (16*S*)-Epimer gebildet. Die bei 0 °C mäßige Selektivität von 3:1 (Tabelle 4, Eintrag 10) ließ sich durch Variation der Reaktionstemperatur auf eine Selektivität von >20:1 steigern (Tabelle 4, Einträge 11 und 12). Eine unwiderlegbare Erklärung für die beobachtete Selektivität kann hier nicht gegeben werden. Es ist aber plausibel, dass elektronische Faktoren eine stabilisierende Wirkung auf den sterisch ungünstigeren Übergangszustand haben, die in diesem Fall die destabilisierenden sterischen Faktoren überwiegen. Analog der von Cielpak entwickelten Theorie für die Addition von Nucleophilen an Cyclohexanonsysteme könnte es sich bei diesen Faktoren um nicht bindende Orbitalwechselwirkungen handeln, die zu einer Stabilisierung der pseudoaxialen gauche-Konformation im Übergangszustand **A** führen (Abbildung 17).<sup>[102]</sup>

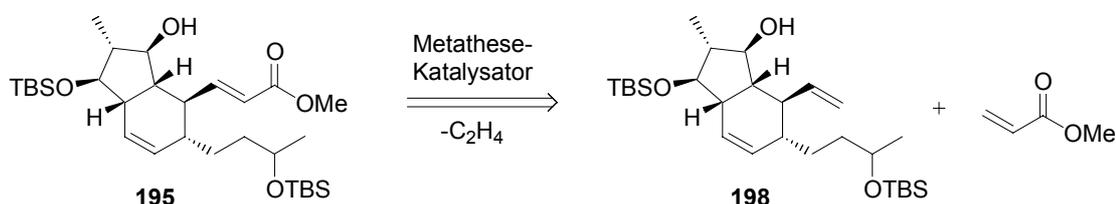


**Abbildung 17.** Schematische Darstellung der stereoelektronischen Effekte bei der Addition von  $\text{LiAlH}_4$  an Cyclopentanon **197**.

Der stabilisierende Effekt resultiert aus der Übertragung von Elektronendichte aus den vicinalen CH-Bindungsorbitalen ( $\sigma_{\text{CH}}$ ) in das antibindende Orbital ( $\sigma_1^*$ )<sup>a</sup> der sich neu bildenden Bindung zwischen dem Nucleophil und dem Carbonyl-Kohlenstoff. Somit lässt sich prinzipiell ein Selektivitätsfaktor zu Gunsten von Übergangszustand **A** definieren, da die Donorqualität der vicinalen CC-Bindungsorbitale ( $\sigma_{\text{CC}}$ ) deutlich geringer ist als die der  $\sigma_{\text{CH}}$ -Orbitale.

#### 4.4.4 Kreuzmetathese und selektive Entschützung

Nachdem nun der (16*S*)-Alkohol **198** in sehr guter Ausbeute erhalten werden konnte, sollte der ungesättigte Ester **195** durch eine Metathesereaktion von **198** mit Methylacrylat dargestellt werden (Schema 66). Kreuzmetathesen (CM) gehören innerhalb eines Portfolios von Metathesereaktionen, wie Ringschlussmetathesen (RCM), Ringöffnungsmetathesen (ROM), acyclischen Dienmetathesen (ADMET) und deren Kombinationen, zu den synthetisch besonders anspruchsvollen Varianten dieser Reaktion.<sup>[103]</sup>

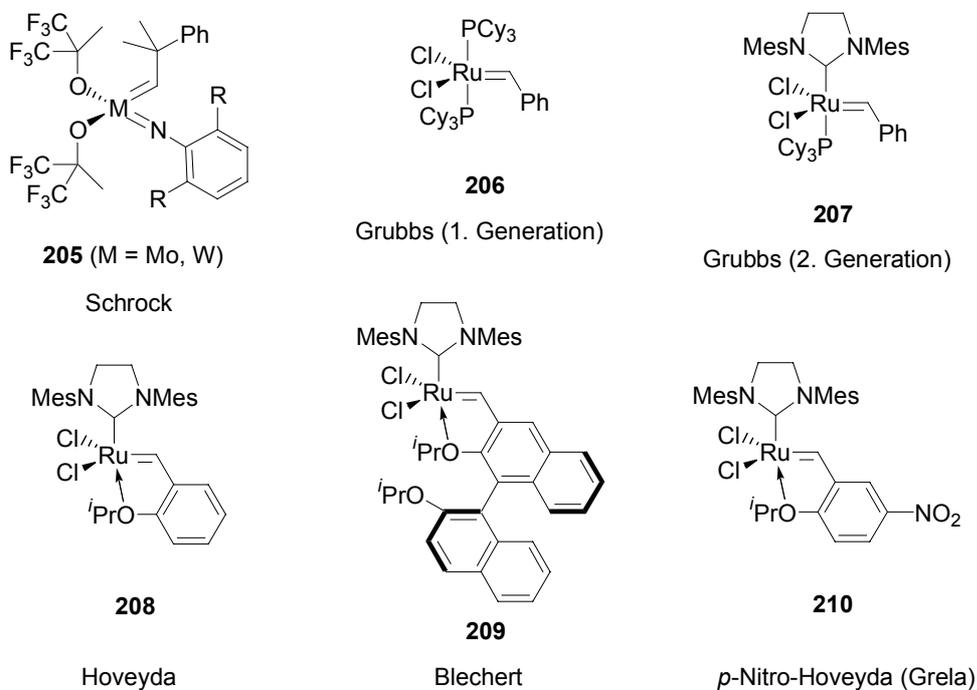


**Schema 66.** Strategie zur Darstellung des ungesättigten Esters **195**.

Die Ansprüche an eine CM sind vielfältig. Zum einen soll ein hohes Produkt-Edukt-Verhältnis erreicht werden, wobei darüber hinaus das Verhältnis zwischen selektiver Kreuzmetathese und Selbstmetathesen der Substrate (Bildung von Homodimeren) nach Möglichkeit zu unterbinden ist. Die Selektivität wird in der Regel durch die elektronische Struktur der Substrate sowie durch sterische Faktoren bestimmt. Der Mechanismus der Metathesereaktion besteht nach dem allgemein akzeptierten Chauvin-Mechanismus<sup>[104]</sup> aus einer Folge von mehreren prinzipiell reversiblen [2+2]-Cycloadditions- und Cycloreversionsschritten, die über Metallcarben- und Metallacyclobutanzwischenstufen verlaufen. Abbildung 18 zeigt eine Auswahl der wichtigsten und populärsten Metathese-(prä)katalysatoren. Zu diesen gehören die von Schrock *et al.* entwickelten Wolfram-

<sup>a</sup> Das „i“ in  $\sigma_1^*$  steht für *incipient* (engl. einleitend, beginnend).

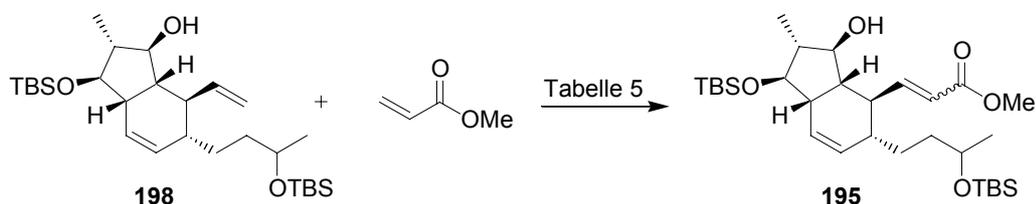
beziehungsweise Molybdänalkylidenkomplexe **205**<sup>[105]</sup> sowie die von Grubbs *et al.* vorgestellten Rutheniumkatalysatoren des Typs **206**,<sup>[106]</sup> die zwar weniger reaktiv aber viel besser handhabbar sind.



**Abbildung 18.** Einige wichtige Metathesekatalysatoren.

Die Suche nach reaktiveren und gleichzeitig stabilen Katalysatoren führte schließlich zu Katalysatoren wie **207**,<sup>[107]</sup> die so genannte *N*-heterocyclische (NHC-) Liganden enthalten. Diese Liganden sind sterisch anspruchsvoll, wodurch sie die Abspaltung eines anderen Liganden (zum Beispiel Tricyclohexylphosphin in **207**) und somit die Initiation der Reaktion begünstigen, und sind dabei selbst dissoziationsstabil. Zusätzlich stabilisieren sie durch ihre Eigenschaften als starke  $\sigma$ -Donoren und schlechte  $\pi$ -Akzeptoren die reaktiven 14-Elektronen-Zwischenstufen im Katalysezyklus. Katalysatoren mit diesem Ligandentyp (**207-210**) werden Katalysatoren der zweiten Generation genannt. Eine weitere Verbesserung bezüglich der Stabilität wurde durch Einführung des phosphinfreien Katalysators **208** erreicht.<sup>[108]</sup> Dieser ist über längere Zeit an der Luft stabil und kann durch Säulenchromatographie an Kieselgel zurückgewonnen werden. Ein weiterer Vorteil ist seine hohe Initiationsrate, die aus einer gegenüber den Phosphinliganden einfacheren Dekomplexierung der Isopropoxygruppe resultiert. Dieser Schritt ist wichtig für die Annäherung eines Substratmoleküls über die vakant gewordene Ligandenposition und somit für die Initiation. Weitere Variationen führten zu den Katalysatoren **209**<sup>[109]</sup> und

**210.**<sup>[110]</sup> Diese weisen bei ähnlicher Stabilität eine im Vergleich zu **208** deutlich erhöhte Aktivität, insbesondere für elektronenarme Olefine, auf. Diese Eigenschaft macht sie besonders für die hier erwünschte Reaktion interessant (Schema 67).



**Schema 67.** Kreuzmetathese mit Olefin **198**.

Für eine Kreuzmetathese gemäß Schema 67 können zwei bereits erwähnte limitierende Faktoren antizipiert werden. Der erste ist der sterische Anspruch des in Allylstellung verzweigten Olefins **198** und der zweite liegt in dem elektronenarmen Charakter der Acrylat-Doppelbindung. Erwartungsgemäß ist der für Ringschlussmetathesen etablierte Katalysator **205** nicht in der Lage, diese Transformation zu induzieren (Tabelle 5, Eintrag 1).

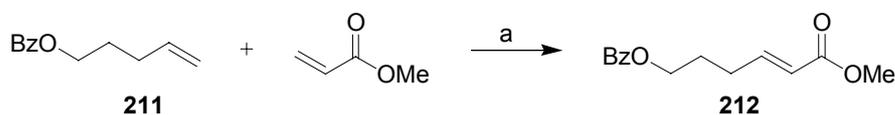
**Tabelle 5.** Versuche zur Kreuzmetathese entsprechend Schema 67.

Eintrag	Prä-katalysator	Temperatur [° C]	Reaktionszeit [h]	Ausbeute (195) [%]	Ausbeute (borsm) [%]
1	<b>206</b> (10 mol%)	RT	24	0	-
2	<b>207</b> (10 mol%)	RT	24	19	74
3	<b>208</b> (10 mol%)	RT	24	18	74
4	<b>209</b> (10 mol%)	RT	24	25	65
5	<b>210</b> (5 mol%)	RT	12	15	81
6	<b>207</b> (20 mol%)	40	24	8	84
7	<b>208</b> (5 mol%)	40	24	68	5
8	<b>208</b> (10 mol%)	40	18	80	0
9	<b>210</b> (5 mol%)	40	24	78	0

Alle Reaktionen wurden mit 10 eq Methylacrylat in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,05 mM bezüglich **198**) durchgeführt. Das *E/Z*-Verhältnis im Produkt **195** entsprach in allen Fällen ca. 5:1.

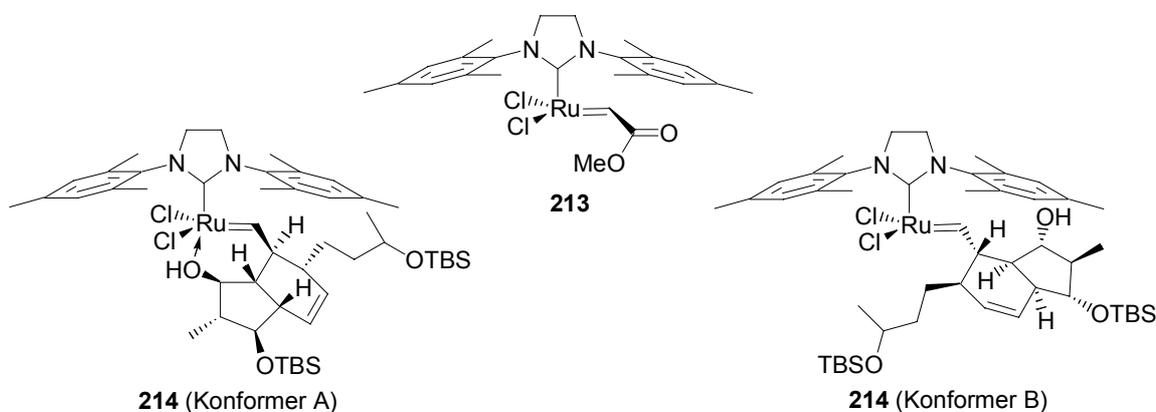
Als prinzipiell tauglich erwies sich der Katalysator der zweiten Generation **207** (Tabelle 5, Eintrag 2), der aber nur geringe Umsätze ermöglichte. Daraufhin wurden in Anlehnung an kürzlich von Blechert *et al.* veröffentlichte Beispielreaktionen<sup>[109]</sup> die phosphinfreien Katalysatoren **208**, **209** und **210** eingesetzt. Blechert *et al.* berichteten, dass der

Rutheniumbinaphthylidenkomplex **209** eine sehr hohe Aktivität des gegenüber Acrylat, Acrylnitril und Vinylketonen aufweist. Dabei wurde zum Beispiel bei der Kreuzmetathese mit dem unverzweigten Alkenol **211** bei einer Reaktionszeit von 20 min eine Ausbeute von 95% erzielt (Schema 68).



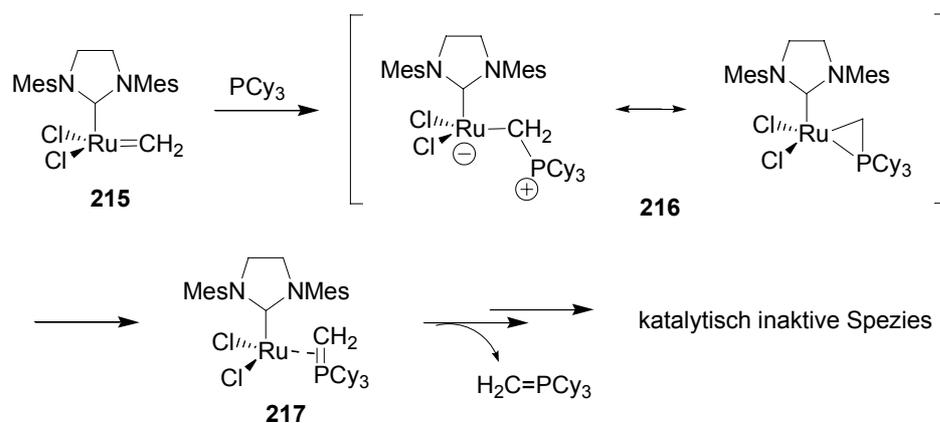
**Schema 68.** Effektive Kreuzmetathese mit Methylacrylat nach Blechert *et al.*: a) **209** (3 mol%),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 20 min, 95% ( $E/Z = 98:2$ ).

Reaktionen unter analogen Reaktionsbedingungen (Tabelle 5, Einträge 3-5) zeigten, dass **208-210** die hier untersuchte Kreuzmetathese zwischen **198** und Methylacrylat etwa gleich gut katalysieren wie Katalysator **207** (vergleiche Tabelle 5, Eintrag 2). Interessanterweise war nach Umsetzung von etwa 20-30% des Olefins **198** keine weitere Reaktion zu beobachten. Auch durch weitere Zugabe des Katalysators (gültig für **207-210**) war keine signifikante Steigerung des Umsatzes zu erreichen. Eine mögliche Zersetzung des Katalysators kann demnach nicht für diesen Umstand verantwortlich gemacht werden. Die Tatsache, dass nach Aufarbeitung und Reinigung das zurück gewonnene Edukt **198** erneut in gleicher Größenordnung umgesetzt werden konnte, deutet auf eine Gleichgewichtseinstellung während der Reaktion hin. Die besondere Schwierigkeit der betrachteten Reaktion lässt sich anhand des Mechanismus unter Betrachtung der in Abbildung 19 gezeigten Rutheniumcarben-Intermediate erklären.



**Abbildung 19.** Mögliche Rutheniumcarben-Intermediate der CM zwischen **198** und Methylacrylat.

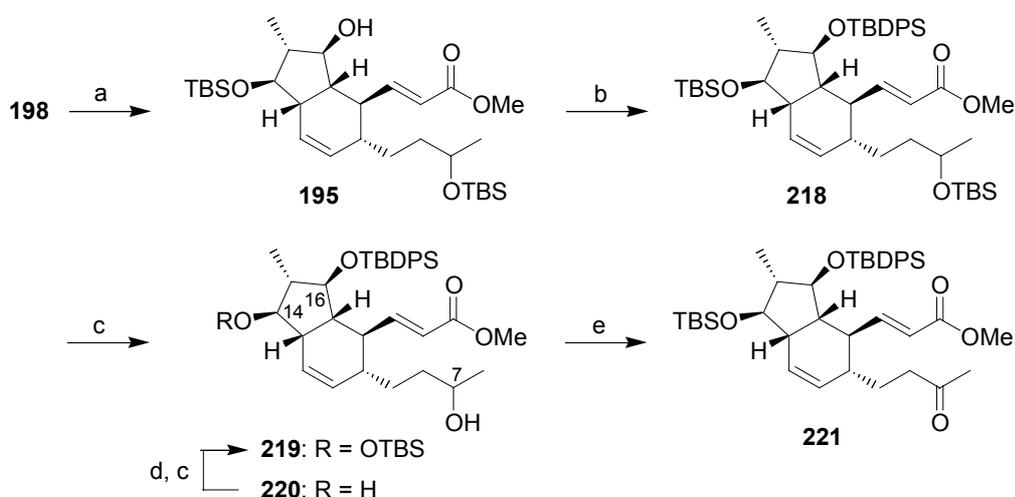
Für eine erfolgreiche CM muss ein Ruthenacyclobutan entweder durch eine [2+2]-Cycloaddition eines Äquivalents **198** an das Carben **213** oder eine Addition von Methylacrylat an das Carben **214** gebildet werden. Das Hauptproblem besteht in dem hohen sterischen Anspruch des Substrats **198**, welches diese beiden Reaktionsschritte stark erschwert. Aus diesem Grund ist die notwendige Energie zur Bildung des zum Produkt führenden Ruthenacyclobutans relativ hoch. Folglich verläuft die Produktbildung sehr langsam und Konkurrenzreaktionen wie zum Beispiel die Zersetzung des Katalysators werden begünstigt. Die nahe liegende Lösung des Problems ist eine Reaktion bei höheren Temperaturen. Bei Reaktionen in siedendem Dichlormethan (40 °C) konnten nun zwei Katalysatorarten deutlich unterschieden werden (Tabelle 5, Einträge 6-9). Obwohl aus allen Präkatalysatoren die gleiche katalytische Spezies hervorgeht, lieferten die phosphinfreien Rutheniumkomplexe **208-210** das Produkt in guten Ausbeuten, während mit **207** praktisch kein Umsatz erzielt wurde. Eine kürzlich von Grubbs *et al.* beschriebener Mechanismus,<sup>[111]</sup> der die Deaktivierung des Katalysators beschreibt (Schema 69), gibt eine Erklärung für die unterschiedliche Reaktivität.



**Schema 69.** Ausschnitt aus dem Mechanismus zur Deaktivierung des Metathesekatalysators nach Grubbs *et al.*

Dabei wird der aktive Katalysator **215** durch eine Reaktion mit Tricyclohexylphosphin in eine katalytisch inaktive Spezies überführt. Bei Verwendung von **207** ist demzufolge die Deaktivierung des Katalysators die schnellere von zwei Konkurrenzreaktionen, wenn die CM aus den oben genannten Gründen verhältnismäßig langsam ist. Bei phosphinfreien Katalysatoren wird dagegen die Deaktivierung über diesen Mechanismus unterbunden, die Lebensdauer von **215** erhöht und somit die Produktbildung gefördert. Ein anderer Mechanismus der Deaktivierung des Katalysators wurde kürzlich von Jense van Rensburg

*et al.* beschrieben.<sup>[112]</sup> Dieser beinhaltet einen  $\beta$ -Hydridtransfer in einem Ruthenacyclobutanderivat und ist auch in Abwesenheit von Phosphenen möglich. Ein bedeutender Unterschied zu dem von Grubbs *et al.* beschriebenen Mechanismus besteht darin, dass das Substrat in den Prozess involviert ist und so in unerwünschte Nebenprodukte umgewandelt wird. Damit wird prinzipiell auch eine Erklärung für Ausbeuteverluste gegeben. Aus dem nun in zufrieden stellenden Ausbeuten erhaltenen Metatheseprodukt **195** sollte der Ketoester **221** (Schema 70) dargestellt werden. Dazu wurde zunächst nur mit dem *E*-Isomer des Metatheseprodukts weitergearbeitet.

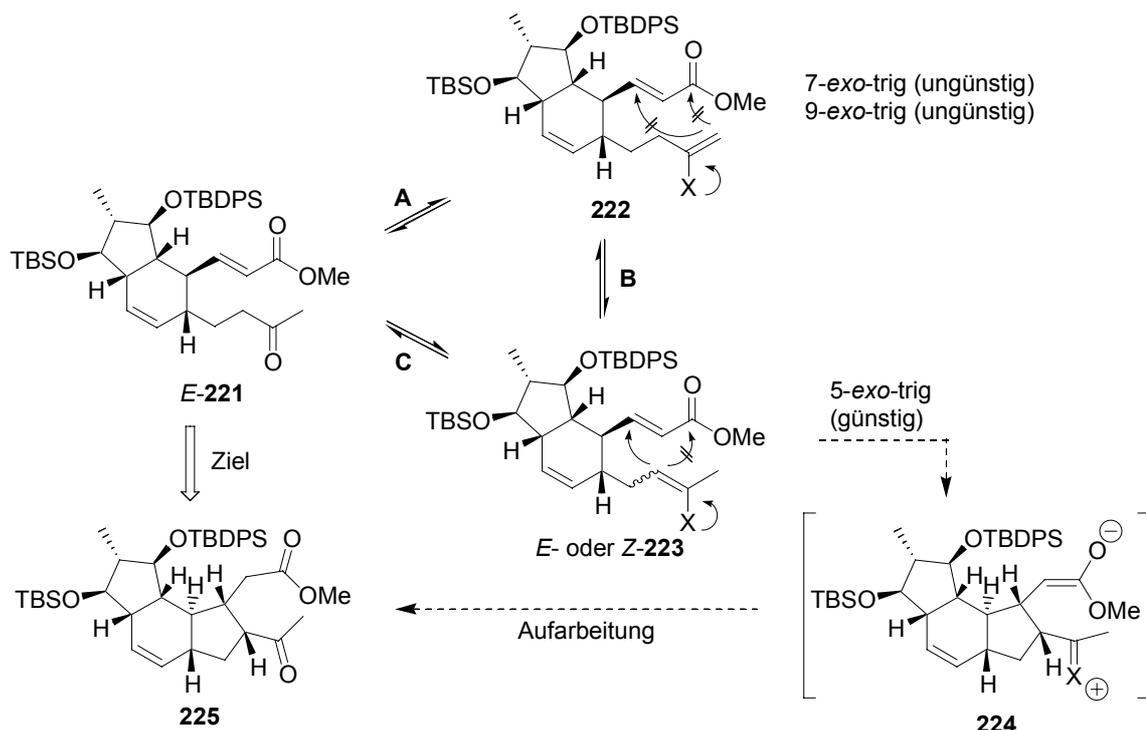


**Schema 70.** Darstellung des Ketoesters *E*-**221**: a) **208** (10 mol%), Methylacrylat (4 eq), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40 °C 80% (*E/Z* = 5:1); b) TBDPSCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 98%; c) CSA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH, 69% (**219**), 22% (**220**); d) TBSOTf, Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 98%; e) TPAP, NMO, MS 4Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 99%.

Vor der Oxidation zum C7-Keton musste zunächst die entsprechende TBS-Gruppe selektiv abgespalten werden. Für diesen Schritt wurde eine von Paterson *et al.* beschriebene Methode verwendet, die die Differenzierung zweier TBS-Ether mit unterschiedlicher sterischer Umgebung erlaubt.<sup>[113]</sup> Um die Differenzierung zu erleichtern, wurde die freie C16-Hydroxygruppe vorher mit dem sperrigen *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid verethert. Daraufhin gelang die TBS-Entschützung mit zufrieden stellender Chemoselektivität. Nach einmaligem Recycling des zweifach entschützten Diols **220** wurde der einfach entschützte Alkohol **219** mit einer Gesamtausbeute von 84% erhalten. Die anschließende Oxidation zum Keton **221** mit Tetrapropylammoniumperruthenat und *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid<sup>[78]</sup> verlief praktisch quantitativ.

#### 4.4.5 Michael-Aldol-Cyclisierung zum Aufbau des C-Ringes

Ausgehend von Ketoester **221** sollte der C-Ring von Hexacyclinsäure (**12**) durch intramolekulare Addition eines Enolderivates des Ketons an den ungesättigten Ester aufgebaut werden (Schema 71). Die dafür gewählten Reaktionsbedingungen sind entscheidend für den Verlauf dieser Reaktion.



**Schema 71.** Allgemeines Reaktionsschema zur Bildung des C-Ringes.

Zunächst sind drei mögliche Enolderivate zu unterscheiden. Verbindung **222** entspricht einem kinetischen Enolat, das durch Deprotonierung an der sterisch wenig abgeschirmten primären  $\alpha$ -Position des Ketons zum Beispiel mit sterisch anspruchsvollen Basen (Lithiumdiisopropylamid oder analogen Amidbasen) erhalten wird (Weg A). Dieses führt nicht zum Produkt und ist demzufolge unerwünscht. Die gewünschte Funktionalisierung der  $\alpha'$ -Position wird durch Bildung des thermodynamischen Enolderivats **223** erreicht. Dieses kann theoretisch durch eine Gleichgewichtseinstellung aus dem Enolat **222** ( $X = O^-$ ) in Anwesenheit von nicht deprotoniertem Keton **221** durch Umprotonierung oder durch eine Doppelbindungsisomerisierung<sup>[114]</sup> des entsprechenden Enolethers (zum Beispiel  $X = OTMS$ ) mit Hilfe von Übergangsmetallverbindungen erhalten werden (Weg B). Die letztere Methode birgt dabei die Gefahr der unerwünschten Isomerisierung anderer im

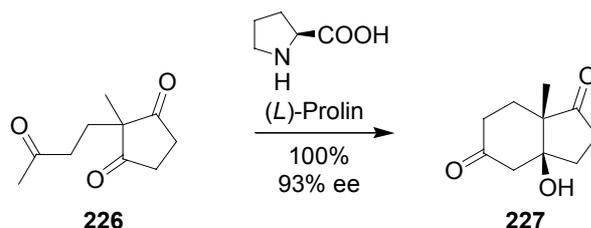
Molekül vorhandener Doppelbindungen. Für das thermodynamische Enolderivat **223** sind dabei zusätzlich *E*- und *Z*-Isomer zu unterscheiden. Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von **223** ist die direkte Bildung des thermodynamischen Enolderivats unter entsprechenden Reaktionsbedingungen (Weg C). Diese beinhalten in der Regel die Verwendung eines Elektrophils (zum Beispiel Silylhalogenide oder Titan-Lewis-Säuren), einer schwachen Base (Amin-Basen) und relativ hohe Temperaturen.<sup>[115-117]</sup> Die Triebkraft dieser Reaktionen ist der elektrophile Angriff auf den Keton-Sauerstoff. Durch nachfolgende Deprotonierung werden entsprechende Enoether bzw. Metallenate gebildet. Ein potenzieller Störfaktor für eine derartige Reaktion ist der konjugierte Ester, der ein attraktives Ziel für die eingesetzten Elektrophile oder Lewis-Säuren darstellt. Entsprechend der Limitierungen dieser Methoden führten die ersten Versuche unter den in der folgenden Tabelle aufgeführten Bedingungen nicht zum Erfolg (Tabelle 6, Einträge 1-5).

**Tabelle 6.** Versuche zur Bildung des thermodynamischen Enolderivats **223** beziehungsweise des Cyclisierungsproduktes **225**.

Eintrag	Elektrophil	Base bzw. sek. Amin	Lösungsmittel	Temperatur [° C]	Ergebnis
1 <sup>[115]</sup>				RT	Keine Reaktion
2 <sup>[115]</sup>	TMSCl	Et <sub>3</sub> N	DMF	>30	Zersetzung
3 <sup>[116]</sup>	TBSCl	NaH	THF	0	Zersetzung
4 <sup>[117]</sup>	TiCl <sub>4</sub> (kat.)	-	Toluol	RT	TBDPS-Entschützung
5	-	LDA (Unterschuss)	THF	-78 bis 0	Keine Reaktion
6	-	<i>L</i> -Prolin	DMSO/THF	RT	Keine Reaktion
7	-	<i>D</i> -Prolin	DMSO/THF	RT	Keine Reaktion
8	-	Diethylamin	THF	RT	Keine Reaktion
9	-	Pyrrolidin	THF	RT	Keine Reaktion

Ein anderer Ansatz zur  $\alpha$ -Aktivierung von Carbonylverbindungen ist die Enaminbildung. Hierbei werden Aldehyde oder Ketone mit sekundären Aminen umgesetzt. Die entstehenden Enamine sind nucleophil und können Aldolreaktionen eingehen. Die Regioselektivität einer hier erwünschten Enamin-Michael-Aldolreaktion sollte durch die in Schema 71 dargestellten Gleichgewichte bestimmt werden. Da die Bildung des Cyclopentanrings thermodynamisch begünstigt wird, sollte das entsprechende Enamin **223** (Schema 71, X = NR<sub>2</sub>) dem Gleichgewicht zwischen **222** und **223** entzogen werden. Eine derartige Reaktion hätte besondere Vorteile. Das benötigte Reagenz (ein sekundäres Amin)

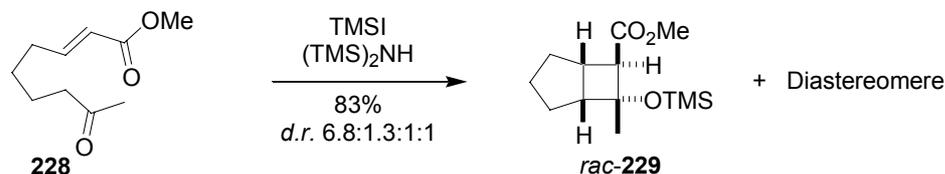
ist sehr mild und toleriert andere Funktionsgruppen, zudem ist die Verwendung von nicht wasserfreien Lösungsmitteln und selbst Wasser möglich, wodurch die Reaktion präparativ einfach wird. Gleichzeitig ist prinzipiell eine große Bandbreite an Aminen anwendbar, wodurch vielseitige Möglichkeiten für eine Optimierung der Reaktion gegeben sind. Nicht zuletzt könnte die Reaktion katalytisch geführt werden, wenn das Amin nach der Reaktion durch Hydrolyse wieder freigesetzt wird. Ein prominentes Beispiel eines sehr erfolgreich für diverse Enamin-Reaktionen angewandtes Amin ist das Prolin, das in den letzten Jahren seinen Siegeszug als organischer Katalysator angetreten hat.<sup>[118]</sup> Zusätzlich zu den oben genannten allgemeinen Vorzügen von Enamin-Reaktionen weisen viele in der Literatur beschriebene Reaktionen, die durch Prolin oder seine Derivate katalysiert werden, eine hervorragende Stereoselektivität auf. Als frühes Beispiel für eine prolinkatalysierte Aldolreaktion sei die bereits 1974 von Hajos und Parrish beschriebene Aldolcyclisierung des Triketons **226** gegeben (Schema 72).<sup>[119]</sup>



**Schema 72.** Prolinkatalysierte Aldolcyclisierung nach Hajos und Parrish.

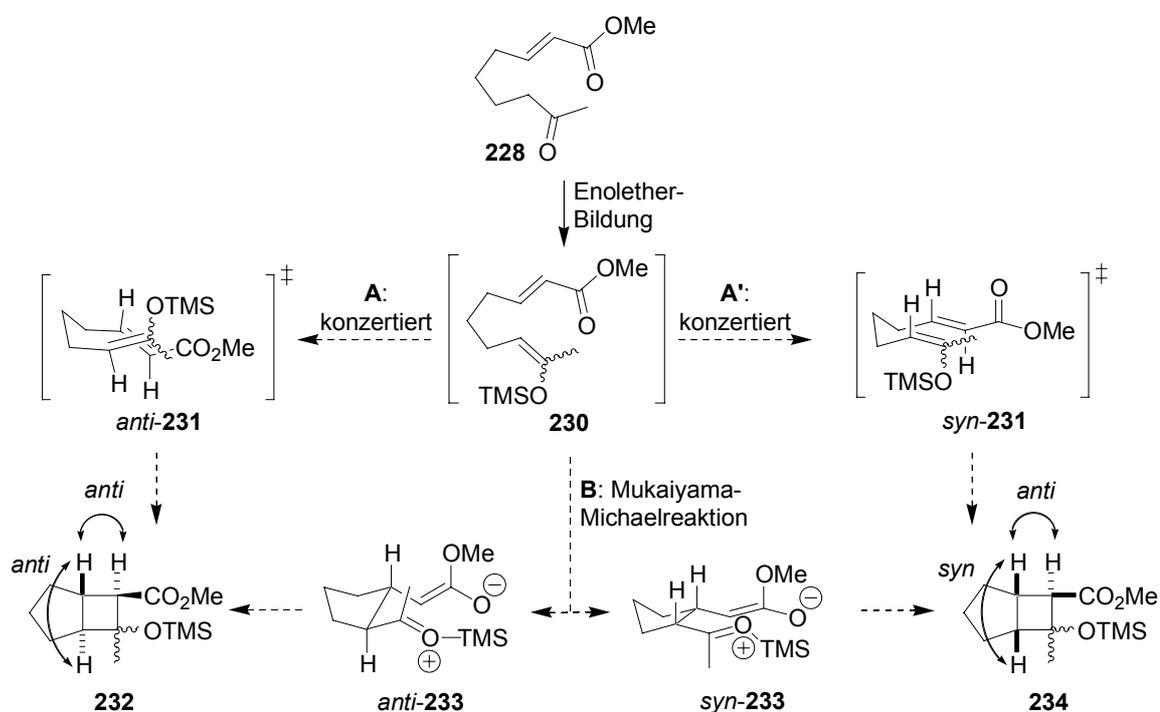
Leider konnte mit dem Substrat *E*-**221** unter Verwendung von (*D*)- oder (*L*)-Prolin wie auch anderer sekundärer Amine keine Reaktion beobachtet werden. Die in Tabelle 6 (Einträge 6-9) aufgeführten Beispiele repräsentieren dabei die Grundtypen der getesteten Reaktionen. Varianten unter Verwendung von Lewis-Säuren oder -Basen sowie höhere Temperaturen und Variation des Lösungsmittels führten ebenfalls nicht zum Erfolg. Ein möglicher Grund ist die sterisch anspruchsvolle Umgebung des Ketons, die die Annäherung des Amins behindert. Eine weitere Erklärung könnte darin liegen, dass die Ringbildung in diesem Fall möglicherweise endergonisch ist und im Gleichgewicht nur geringe Mengen an Produkt **225** vorhanden sind, die nicht nachgewiesen werden konnten. Zum Gelingen der gewünschten Umsetzung führte schließlich die Verwendung von Reaktionsbedingungen, die 1993 von Fukumoto *et al.* beschrieben wurden.<sup>[120]</sup> Die Autoren berichteten die selektive Bildung eines thermodynamischen Enolethers mit Iodtrimethylsilan und Hexamethyldisilazan. Dieser Enolether konnte allerdings nicht

isoliert werden, da er sofort eine Tandem-intramolekulare Michael-Aldolreaktion einging (Schema 73).



**Schema 73.** Tandem-intramolekulare Michael-Aldolreaktion nach Fukumoto *et al.*

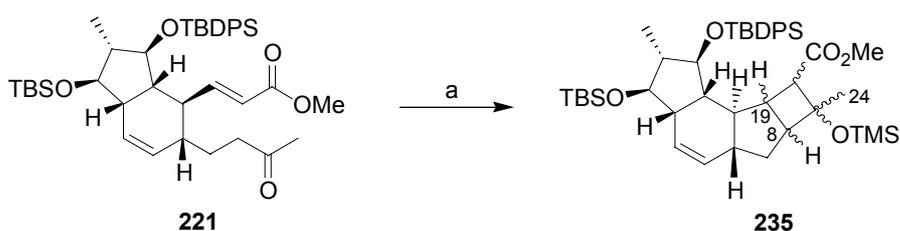
Das Substrat **228** weist eine sehr gute Übereinstimmung mit Ketoester **221** auf. Das Ergebnis der Reaktion, ein Bicyclo[3.2.0]heptansystem entspricht dem für die Synthese von Hexacyclinsäure benötigten Produkt. Die relative Stereochemie der Ringverknüpfung entspricht der *syn*-CD-Ringverknüpfung in Hexacyclinsäure (**12**). Die weiteren Stereozentren sind nicht von Bedeutung. Untersuchungen zum Mechanismus wurden von Fukumoto *et al.* durchgeführt und in einer späteren Publikation behandelt (Schema 74).<sup>[120c]</sup>



**Schema 74.** Mögliche Reaktionsmechanismen für die (2+2)-Cycloaddition.

Eine denkbare Erklärung für die hohe *syn*-Selektivität ist ein konzertierter Mechanismus der (2+2)-Cycloaddition, der die Bildung eines thermodynamisch ungünstigen gespannten

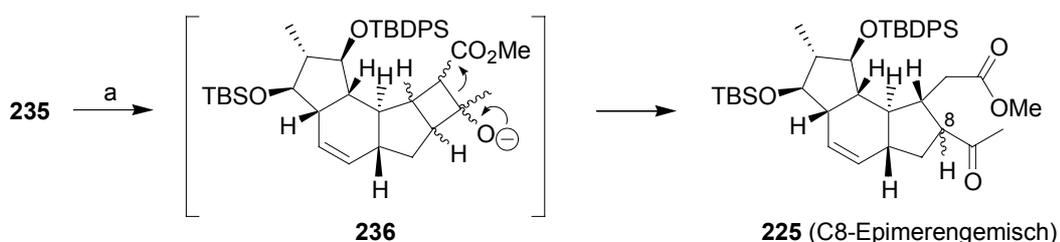
*trans*-Bicyclo[3.2.0]heptansystems verhindert (Weg **A**, Schema 71). Die Autoren kamen jedoch zu dem Schluss, dass die Reaktion über das zwitterionische Intermediat **233** verläuft. Da dieses Intermediat IR- und NMR-spektroskopisch nicht nachgewiesen werden konnte, muss es sehr kurzlebig sein. Dass die Reaktion aber prinzipiell über Intermediate wie **233**, also über ein schrittweise Mechanismus abläuft (Weg **B**), konnte anhand experimenteller Daten belegt werden. Ausschlaggebend war das Ergebnis, dass die für einen konzertierten Mechanismus erwartete Stereospezifität nicht beobachtet wurde. Die relative Konfiguration zwischen dem Brückenkopf-Wasserstoffatom und dem Carboxylsubstituenten müsste dabei nur von der Doppelbindungsgeometrie des ungesättigten Esters abhängen. Diese Abhängigkeit wurde nicht gefunden: aus dem *Z*-Ester wurde ebenfalls das *anti*-Isomer als Hauptprodukt gebildet. Ausgehend von dieser Feststellung stellt sich die Frage, warum keine Verbindung isoliert werden konnte, die einem Hydrolyseprodukt der Intermediate **233** entspricht. Dieses Ergebnis spricht zunächst gegen einen schrittweisen Mechanismus. Einen wichtigen Anhaltspunkt liefert die Kurzlebigkeit der Intermediate. Bestehen sie nicht lange genug, um hydrolysiert zu werden, bleiben ihnen nur zwei Möglichkeiten. Entweder sie reagieren in einer Retroreaktion zum Edukt oder in einer schnellen intramolekularen Reaktion zum Cyclobutan. Die Reaktion zum Cyclobutan ist unter gegebenen Bedingungen aber nur ausgehend von *syn*-**233** möglich. Folglich wird auch nur das *syn*-Produkt **234** erhalten. Führt man die entsprechende Reaktion mit dem Ketoester **221** durch, wird analog dem Literaturbeispiel ein Diastereomergemisch der Cyclobutane **235** erhalten (Schema 75).



**Schema 75.** Ringschlussreaktion des Ketoesters **221**: a) TMSI,  $(\text{TMS})_2\text{NH}$ ,  $(\text{CH}_2)_2\text{Cl}_2$ , 70%.

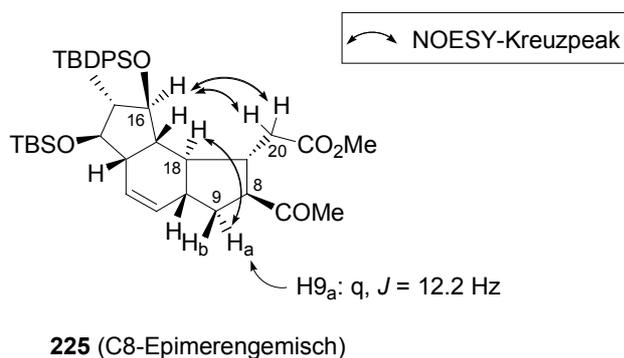
Aufgrund der Analogie und der Tatsache, dass *trans*-verknüpfte Bicyclo[3.2.0]-heptansysteme energetisch sehr ungünstig sind, wurde hier eine C8/C19-*syn*-Verknüpfung angenommen. Eine eindeutige Strukturaufklärung an dieser Stelle war wegen des nicht trennbaren Isomergemisches nicht möglich. Die NMR-Spektren bestätigten die vorgeschlagene Struktur. Neben den Signalen für die TMS-Gruppe wurden eine deutlich

geringere chemische Verschiebung der C24-Methylgruppe und das Fehlen der Signale für die C19/C20-Doppelbindung gefunden. Die nachfolgende Cyclobutanöffnung mit Tetrabutylammoniumfluorid verlief mit sehr guter Ausbeute und es wurde ein Gemisch von zwei nicht trennbaren, wahrscheinlich diastereomeren Produkten **225** erhalten (Schema 76).



**Schema 76.** Öffnung des Cyclobutans durch eine Retroaldolreaktion: a) TBAF, THF,  $-20^{\circ}\text{C}$ , 10 min, 98% (4:1 Isomerengemisch).

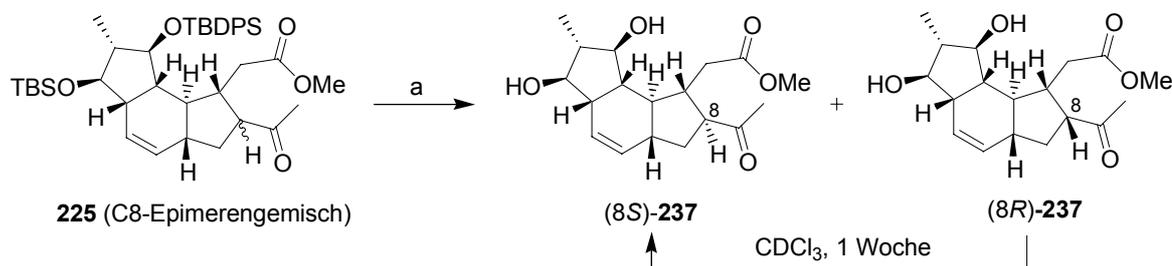
Das Hauptisomer konnte bis auf die Stereochemie an C8 als das gewünschte ABC-Ringsystem von Decarboxy-Hexacyclinsäure (**148**) identifiziert werden. Die Stereochemie an C19 wurde durch NOESY-Experimente nachgewiesen (Abbildung 20). Die Stereochemie an C8 dagegen blieb unbewiesen. Die Kopplungskonstante  $H_{9a}/H_8$  deutet auf die gewünschte Konfiguration an H8, dieser Hinweis ist jedoch nicht ausreichend beweiskräftig. Auch die Annahme, die *syn*-Konfiguration des Cyclobutansystems müsse erhalten geblieben sein, scheint berechtigt, ist aber fragwürdig.



**Abbildung 20.** Hinweise zur Aufklärung der Stereochemie von **225**.

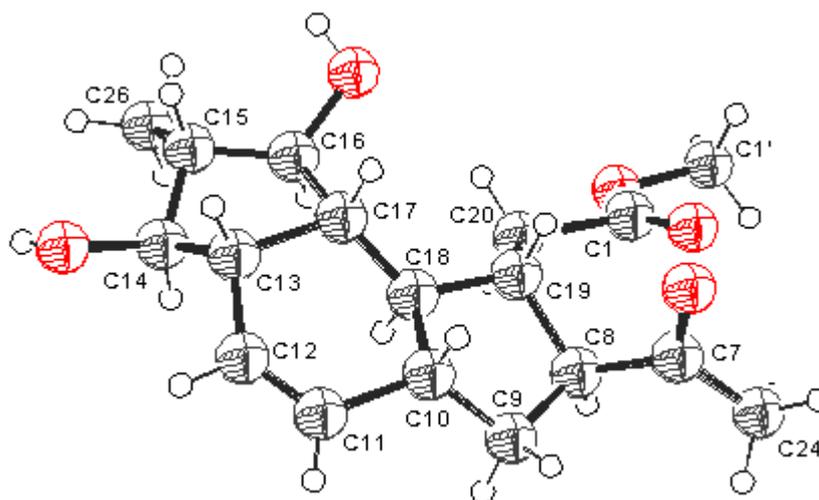
Wie sich leider herausstellte, war das Misstrauen gegenüber der C8-Stereochemie berechtigt. Für einen eindeutigen Strukturbeweis wurde **225** vollständig entschützt

(Schema 77). Das so erhaltene Diol **237** konnte kristallisiert und die Röntgenstruktur der Verbindung erhalten werden (Abbildung 21).



**Schema 77.** Entschützung des ABC-Ringsystems: a) TBAF, THF, RT, 3 h, 75% (6:1 Isomerengemisch).

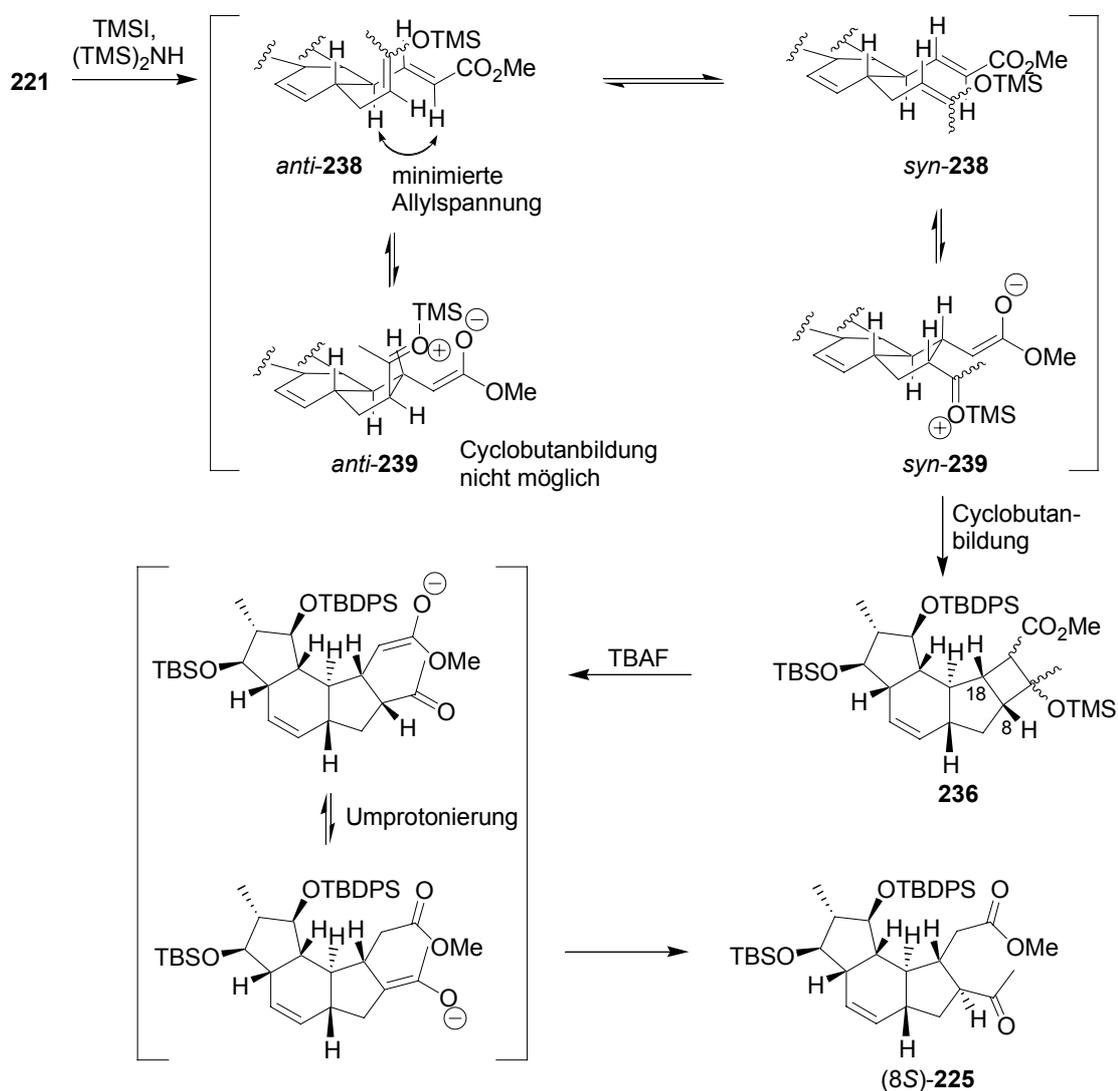
Interessanterweise hatte sich das Isomerenverhältnis nach der Entschützung auf 6:1 vergrößert. Nach Lagerung von einigen Tagen in Deuteriochloroform war in der Probe nur noch das 8*S*-Epimer nachzuweisen. Da keine Zersetzungsprodukte detektierbar waren, ist dies nur durch die Epimerisierung von C8 zu erklären. Das Unterschussisomer muss also dem gewünschten (8*R*)-**225** entsprechen.



**Abbildung 21.** ORTEP-Darstellung der Röntgenstruktur von **237**.

Die erhaltene Röntgenstruktur bestätigte, dass das Molekül bis auf die Stereochemie an C8 dem gewünschten Intermediat entspricht. Die vorhergehend aus den NOESY-Untersuchungen gefolgerte stereochemische Zuordnung (außer C8) konnten somit vollständig bestätigt werden. Die hinsichtlich der oben genannten Überlegungen

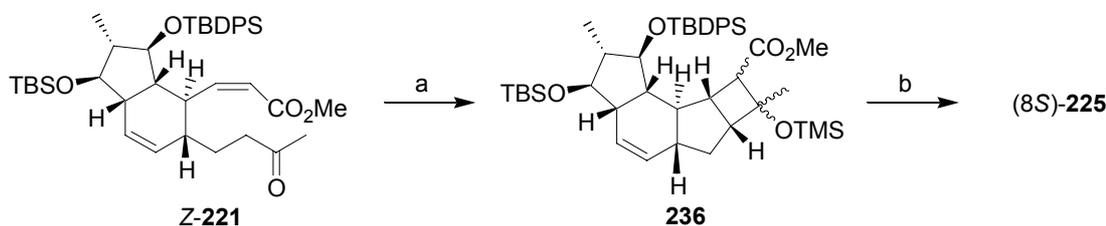
unerwartete relative Stereochemie zwischen C8 und C19 kann unter Berücksichtigung des Hinweises, dass bei der Entschützungsreaktion mit Tetrabutylammoniumfluorid möglicherweise eine (teilweise) Isomerisierung auftrat, wie folgt erklärt werden. Das am wahrscheinlichsten isomerisierbare Stereozentrum in **225** ist das  $\alpha$  zum Keton gelegene C8. Vermutlich entsprach die relative und absolute Stereochemie an C8 und C19 im Cyclobutanintermediat **235** der des Naturstoffes. Eine durch das Fluorid induzierte basische Epimerisierung während der Entschätzung führte zu dem C8-Epimer (8*S*)-**225**. Schema 78 gibt einen Überblick über diese Reaktionsfolge.



**Schema 78.** Möglicher Mechanismus zur Bildung von (8*S*)-**225**.

Die C18-Stereochemie resultiert aus der Konformation in **238**, die durch Minimierung von 1,3-Allylspannung energetisch bevorzugt wird. Die *syn*-Selektivität der Michael-Aldolreaktion ist analog dem zuvor diskutierten Beispiel (vergleiche Schema 74) zu

erklären. Die Cyclobutanbildung erfolgt unselektiv, wodurch ein Isomerengemisch **236** erhalten wird. Nach Ringöffnung mit Tetrabutylammoniumfluorid kann das C8-Stereozentrum durch Enolatbildung planarisiert und somit epimerisiert werden. Auch eine Sequenz aus Retro-Michael-Aldolreaktion, Rotation und Ringschluss durch eine erneute Michael-Aldolreaktion, die in dieser anionischen Reaktionsfolge eine andere Selektivität aufweist als ihre Mukaiyama-Variante, kann als Erklärung nicht ausgeschlossen werden. Untersuchungen der Reaktion mit dem *Z*-Isomer<sup>a</sup> des Esters **221** zeigten, dass die Cyclobutanbildung in diesem Fall zum selben Isomerengemisch **236** führt wie das entsprechende *E*-Isomer **221**. Die Reaktion verläuft sogar noch effektiver als mit dem *E*-Isomer (Schema 79).

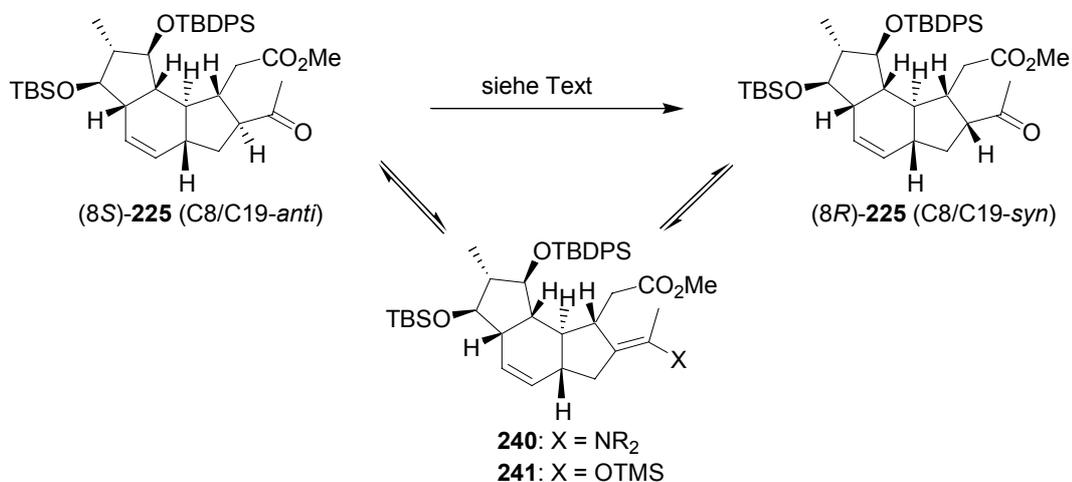


**Schema 79.** Ringschlussreaktion mit dem Ester *Z*-**221**: a) TMSI, (TMS)<sub>2</sub>NH, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 81%; b) TBAF, THF, -20 °C, 10 min, 97%.

Nach Entschützung wird auch hier das (8*S*)-Isomer von **225** als Hauptdiastereomer erhalten. Dem in Schema 78 beschriebenen Mechanismus zufolge sollte unter milderen Entschützungsbedingungen aus dem Cyclobutanderivat **236** das gewünschte Diastereomer erhalten werden, wenn dadurch die C8-Epimerisierung verhindert wird. Die Reaktion mit HF/Pyridin in Pyridin, die zu den mildesten Methoden zur Spaltung von Silylethern gehört, führte überraschenderweise zur Zersetzung des Substrats. Auch andere als mild bekannte Reagenzien, wie zum Beispiel mit Essigsäure gepuffertes Tetrabutylammoniumfluorid oder Kampfersulfonsäure in wässrigem Tetrahydrofuran führten zur Zersetzung. So konnte weder unter basischen, neutralen noch sauren Bedingungen das gewünschte Produkt erhalten werden. Es bleibt die Möglichkeit, sich die Epimerisierbarkeit von C8 zu Nutze zu machen und (8*S*)-**225** unter geeigneten Bedingungen in das C8/C19-*syn*-Produkt (8*R*)-**225** zu überführen (Schema 80). Grundlage dieser Epimerisierung ist die Bildung eines thermodynamischen Enolderivates. Dabei gelten erneut die schon zuvor beschriebenen

<sup>a</sup> Der *Z*-Ester wurde erhalten, indem nach der Metathese mit dem *E/Z*-Isomerengemisch weitergearbeitet wurde. Die Trennung der Isomere erfolgte auf der Stufe des Ketons **221**.

Überlegungen. Eine Epimerisierung durch Enaminbildung mit *D*- und *L*-Prolin (über Enamin **240**) konnte allerdings nicht beobachtet werden.



**Schema 80.** Nicht realisierte C8-Epimerisierung.

Erfolg versprechend ist die Bildung eines Enoleters (**241**) unter den schon erprobten Bedingungen (Iodtrimethylsilan, Hexamethyldisilazan). Der entstehende Enolether könnte möglicherweise durch ein sterisch anspruchsvolles, beispielsweise ein polymergebundenes Protonierungsmittel (saurer Ionentauscher), stereoselektiv in das C8/C19-*syn*-Produkt überführt werden. Nach der Durchführung dieser Sequenz konnte jedoch keine Änderung des Diastereomerenverhältnis in Keton **225** nachgewiesen werden (<sup>1</sup>H-NMR). Das könnte dadurch erklärt werden, dass dieses Verhältnis ein thermodynamisches Gleichgewicht darstellt, das sich unter den Reaktionsbedingungen schnell einstellen kann.