

3 Theoretischer Teil

3.1 Zur Reaktivität von Dynemicin-Analoga

Für das erfolgreiche Design von synthetischen Endiinen, die als Prodrugs in Frage kommen, ist eine genaue Kenntnis der Faktoren erforderlich, die die Stabilität der Moleküle beeinflussen. Zum einen dürfen die Endiine als Prodrugs nicht spontan cyclisieren, sollen aber zum anderen nach geeigneter Aktivierung unter physiologischen Temperaturen die cytotoxischen Diradikale ausbilden. In den letzten Jahren sind daher verschiedene Modelle entwickelt worden, mit denen sich die Reaktivität von Endiinen abschätzen lassen.

Für monocyclische Endiine mittlerer Ringgröße läßt sich ein direkter Zusammenhang zwischen der Reaktivität und dem Abstand zwischen den Enden der konjugierten Dreifachbindungen herstellen³⁶. Je kürzer der sogenannte cd-Abstand ist, desto leichter erfolgt die Cycloaromatisierung. Monocyclische, konjugierte Endiine mit einem cd-Abstand von weniger als 330 pm sind bei Raumtemperatur nicht mehr isolierbar und unterliegen spontaner Bergman-Cyclisierung (s. Abb. 10). Verantwortlich für die hohe Reaktivität von cyclischen Endiinen im Vergleich zu offenkettigen Endiinenⁱ ist die Ringspannung, die die Energie des Grundzustands gegenüber der Energie des Übergangszustands der Bergman-Cyclisierung energetisch erhöht. Der cd-Abstand in monocyclischen Endiinen korreliert mit der Ringspannung und kann als Maß für die Reaktivität der Endiine betrachtet werden.

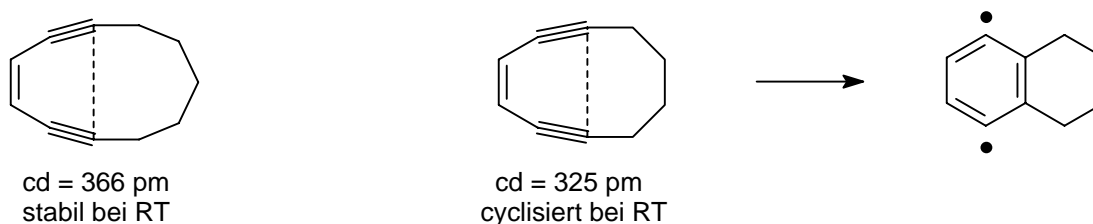


Abb. 10 Korrelation zwischen cd-Abstand und Reaktivität monocyclischer Endiine.

Während bei Monocyclen die Reaktivität direkt aus dem Abstand der Dreifachbindungen abgeschätzt werden kann, ist diese Methode bei bicyclischen Endiinen nur bedingt anwendbar. Bei Bicyclen sind Spannungseffekte im Grund- und Übergangszustand entscheidend für die Stabilität. SNYDER konnte zeigen, daß gespannte bicyclische Endiine trotz kleinem cd-Abstand stabil sein können, weil ein Übergangszustand mit einer noch

ⁱ Acyclische Endiine cyclisieren erst bei erhöhter Temperatur. Für (Z)-Hexa-1,5-diin-3-en wurde eine Halbwertszeit von 30 s bei 200 °C bestimmt²².

größeren Spannungsenergie überwunden werden müßte³⁷. Um diese Spannungsenergie abschätzen zu können, wurde ein Verfahren, welches auf MAGNUS zurückgeht³⁸, von MAIER et al. wesentlich erweitert^{1e,39}. Die Differenz der Spannungsenergie (SE) zwischen Übergangs- [SE("TS")] und Grundzustand [SE(GS)] wird von MAIER als Maß für die Reaktivität eines gespannten, bicyclischen Endiins herangezogen, wobei ein Endiin um so stabiler ist, je höher der Δ SE-Wert [SE("TS") - SE(GS)] ist. Da der Übergangszustand der Bergman-Cyclisierung produktähnlich ist⁴⁰, läßt sich die Spannungsenergie des Übergangszustandes durch die leicht zugängliche Spannungsenergie des aromatisierten Produktes annähern. Die Werte für die Spannungsenergien lassen sich aus einfachen Kraftfeldrechnungen erhalten.

Mit Hilfe dieser Rechenmethode wird es möglich, die mit der strukturellen Veränderung eines bicyclischen Endiins verbundene Reaktivitätsänderung abzuschätzen. Wie die Beispiele in Tabelle 1 illustrieren, ergibt sich für [7.3.1]Endiine eine Stabilisierung durch kleine *trans*-anellierte Ringe am Zehnring.


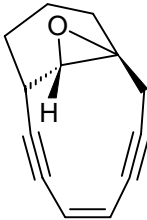
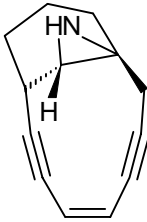
Endiin	SE(GS) [kJ mol ⁻¹]	SE("TS") [kJ mol ⁻¹]	Δ SE [kJ mol ⁻¹]
	57.8	63.8	6.0
	124.4	249.5	125.1
	116.0	210.4	94.4

Tabelle 1 Stabilisierung von Endiinen durch kleine Ringe.

Mit der Kenntnis, daß kleine Ringe, anelliert am Zehnring, ein Endiin stabilisieren, läßt sich auch die Reaktivität von Dynemicin A (**1.4**) und des Zielmoleküls **6.1** verstehen (s.

Abb. 11). Zerlegt man das Endiin **1.4** und betrachtet den entsprechenden Ausschnitt **11.1** wird die *trans*-Anellierung deutlich.

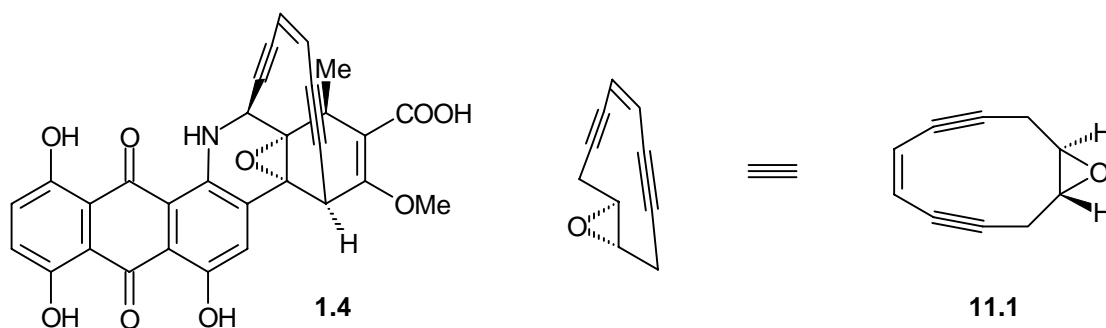


Abb. 11 Stabilisierung des Dynemicin A durch das *trans*-Epoxid.

3.2 Retrosynthetische Analyse der Zielverbindung **6.1**

Retrosynthetische Überlegungen führen das Zielmolekül **6.1** - ähnlich wie in einer Kurzmitteilung von ISOBE vorgeschlagen wurde⁴¹ - zunächst auf das Arylcyclohexanepoxid **12.1** zurück, welches das Endiin als Seitenkette enthält (s. Abb. 12). Analog bisherigen erfolgreich durchgeführten Synthesen, sollte der Ringschluß zum cyclischen [7.3.1]Endiin durch Reaktion mit Base, Trimethylsilylabspaltung oder intramolekularer Nozaki-Reaktion erfolgen. Der Aromat müßte zum Schluß zum Chinon oxidiert werden. Die Endiin-Seitenkette läßt sich durch Kupplungsreaktionen unter Palladium-Katalyse ausgehend vom Acetylen **12.2** aufbauen, so daß man nach stereoselektiver Epoxidierung das offenkettige Endiin **12.1** erhält. Das Acetylen **12.2** kann nach Addition von Trimethylsilylacetylid aus dem Arylcyclohexanon **12.3** erhalten werden. Mit Hilfe übergangsmetallkatalysierter Kupplungsreaktionen zwischen einem geeigneten Cyclohexanon und einem Aromaten sollten sich funktionalisierte Arylcyclohexanon-Derivate darstellen lassen. Im vorliegenden Fall erscheint es zweckmäßig, die leicht zugänglichen Arylmetall-Zwischenstufen mit α -Haloenonen zu kuppeln. Als Arylmetallverbindung kommen die entsprechenden Boronsäuren, Stannane oder Zinkorganyle in Frage.

Von besonderer Wichtigkeit ist die Wahl eines geeignet funktionalisierten Aromaten als Vorstufe für das Chinon. Vorangegangene Untersuchungen haben gezeigt, daß 3-Methoxyphenylreste ungeeignet sind. Sie lassen sich am polycyclischen Endiin nicht unter milden Bedingungen oxidieren⁴². Als Alternativen bieten sich der 2,5-Dimethoxyphenylrest und der 3-*tert*-(Butyldimethylsilyloxy)phenylrest an. Der elektronenreichere 2,5-Dimethoxyphenylrest sollte sich leichter oxidieren lassen, wobei zu überprüfen bleibt, inwieweit die erhöhte Elektronendichte des Aromaten das anellierte

Epoxid destabilisiert. Der 3-*tert*-(Butyldimethylsilyloxy)phenylrest kann nach Abspaltung der Siliciumschutzgruppe in das entsprechende Phenol überführt werden, das sich dann unter milderen Bedingungen oxidieren lassen sollte.

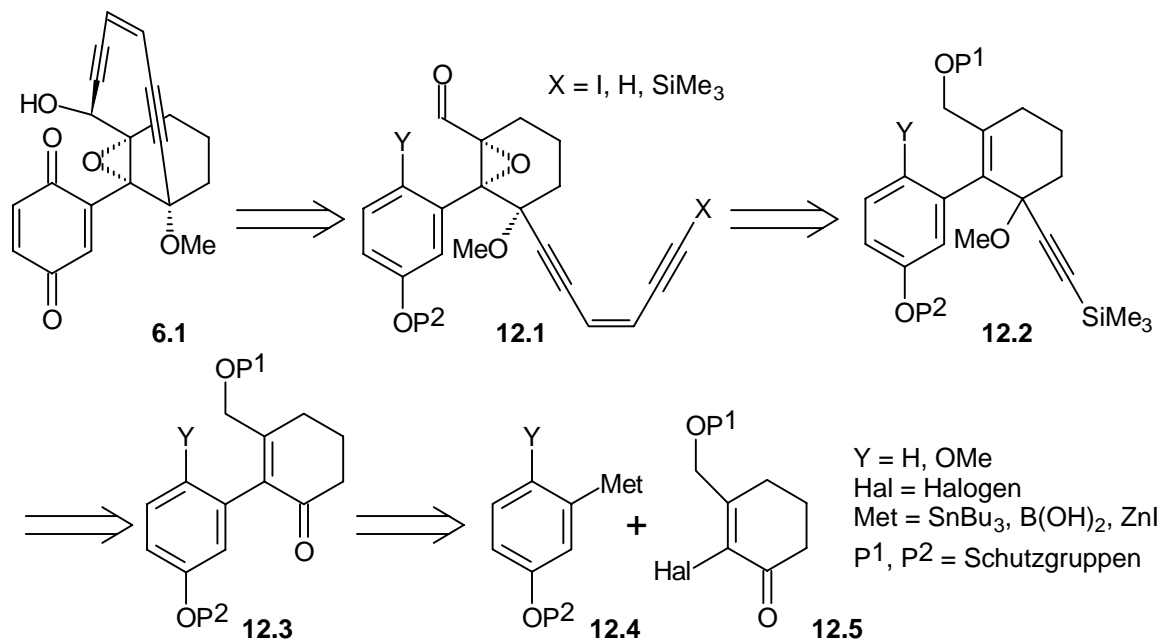


Abb. 12 Retrosynthetische Analyse des Zielmoleküls **6.1**.

Die Syntheseaufgabe unterteilt sich somit in folgende Schwerpunkte:

- Metallkatalysierte Kupplung der Cyclohexenone mit Arylmetallverbindungen zu Arylcyclohexenonen, wobei es herauszufinden gilt, welche metallorganischen Arylverbindungen die günstigsten Partner für die Kupplungsreaktion darstellen,
- Aufbau des Endiinsystems und stereoselektive Epoxidierung,
- Ringschluß zum Bicyclus und Oxidation des Aromaten zum Chinon.

3.3 Untersuchungen zur Synthese eines Dynemicin-Analogons mit einem 2,5-Dimethoxyphenylrest

3.3.1 Die Darstellung der Kupplungspartner

Übergangsmetallkatalysierte Kupplungsreaktionen stellen ein wichtiges Reaktionsprinzip zur Knüpfung von C-C-Bindungen zu Aromaten dar. Dabei bietet sich die Möglichkeit, Arylmetallverbindungen mit Triflaten oder Halogeniden zu koppeln oder Arylhalogenide bzw. Aryltriflate mit Organometallverbindungen umzusetzen. Aufgrund der leichten Zugänglichkeit von Arylbromiden, der unkomplizierten Darstellung der verschiedenen Arylmetall-Zwischenstufen durch Metallierung und Transmetallierung der Arylbromide und der leichten α -Halogenierung von Cyclohex-2-enonen, erscheint es im vorliegenden

Fall zweckmäßiger, Arylbromide nach Metallierung mit einem geeigneten Cyclohexenylhalogenid zu kuppeln.

Wünschenswert wären Kupplungsreaktionen, die relativ einfach auszuführen sind, mit geringen Katalysatormengen auskommen und unter Bedingungen ablaufen, die in den Reaktanden die unterschiedlichsten funktionellen Gruppen tolerieren, damit ihr zwischenzeitliches Schützen entfallen kann. Die Organometallverbindungen sollten spezifisch reagieren, leicht zugänglich sein und nach Möglichkeit luft- und feuchtigkeitsunempfindlich sein. Metallorganische Verbindungen, die den aufgeführten Bedingungen weitestgehend genügen, sind die Arylstannane (Stille-Reaktion⁴³) und die Arylboronsäuren bzw. deren Ester (Suzuki-Reaktion⁴⁴). Darüber hinaus sind Kupplungsreaktionen von α -Haloenonen mit Arylaluminium- und Arylzinkverbindungen in der Literatur beschrieben, wobei die Reaktion mit Arylzinkverbindungen nur geringe Ausbeuten liefert⁴⁵.

Die aufgeführten metallorganischen Verbindungen tolerieren die unterschiedlichsten funktionellen Gruppen, bedürfen aber aufgrund der geringen Polarität der Metall-Kohlenstoff-Bindung und der damit verbundenen geringen Reaktivität in Bezug auf die Kupplungsreaktion der Katalyse durch Übergangsmetalle wie z. B. Palladium oder Nickel. Aufgrund der leichten Zugänglichkeit und einfachen Handhabung wurden die Stannane und Boronsäuren hinsichtlich ihrer Eignung als Nucleophile in den Kupplungsreaktionen untersucht.

Die Synthese des Arylstannans **3** erfolgte nach einer Vorschrift von BARTON et al. aus Bromo-1,4-dimethoxybenzol (**2**) (s. Abb. 13)⁴⁶. Das literaturbekannte Arylbromid **2** wurde durch eisenkatalysierte Bromierung von 1,4-Dimethoxybenzol (**1**) synthetisiert⁴⁷, wobei sich durch Verwendung von absoluter Essigsäure als Lösungsmittel und Zutropfen des Broms in kleinen Portionen über einen Zeitraum von zwei Tagen die Ausbeute deutlich steigern ließ.

Die Boronsäure **4** wurde analog dem Stannan aus dem Arylbromid **2** dargestellt. Versuche, 1,4-Dimethoxybenzol direkt mit $n\text{BuLi}/t\text{BuOK}$ zu metallieren⁴⁸ und mit Borsäuretrimethylester umzusetzen, führten zu geringeren Ausbeuten.

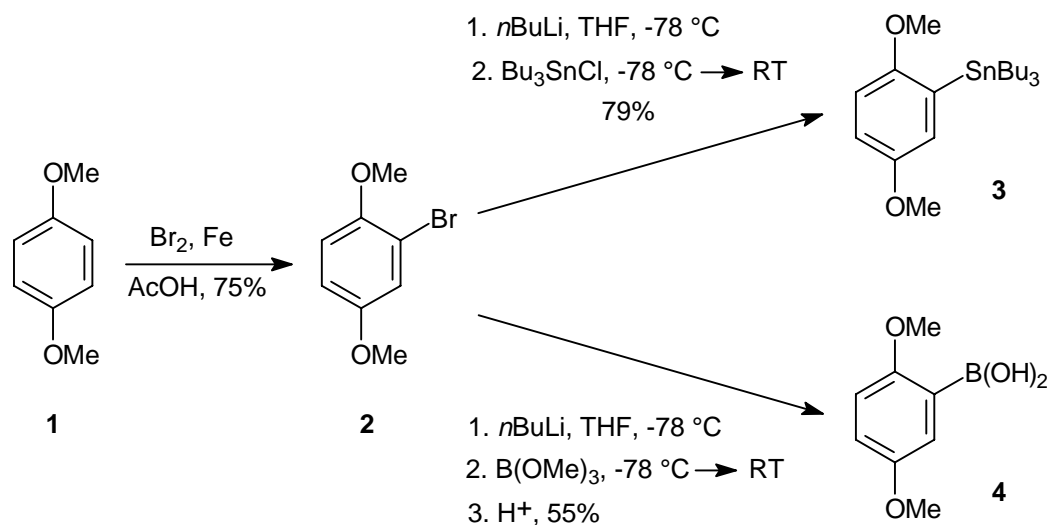


Abb. 13 Darstellung der metallorganischen Kupplungspartner **3** und **4**.

Ausgangsverbindung für die Synthese des Vinyljodids **9** war 1,3-Cyclohexandion (**5**), das sich unter Säure-Katalyse als vinyloge Säure mit Isobutanol zum Enolether (vinyloger Ester) **6** nach einer Vorschrift von PANOUSE et al. umsetzen ließ (s. Abb. 14)⁴⁹. Mit Hilfe des (Methoxymethoxymethyl)tributylstannans (**7**), das in Anlehnung einer Vorschrift von SAWYER et al. synthetisiert wurde⁵⁰, gelang die Einführung eines Hydroxymethyläquivalents. Dazu wurde das Stannan **7** mit $n\text{BuLi}$ zur lithiumorganischen Verbindung **14.1** ummetalliert⁵¹, das sich dann als Nucleophil an den vinylogen Ester **6** mit guten Ausbeuten addierte.

Nach der Addition des C_1 -Bausteins schloß sich die Halogenierung in α -Position an. Die Vinyljodide und Vinyltriflate, gefolgt von den Bromiden, stellen die reaktivsten Reaktionspartner der metallorganischen Komponenten in Kreuzkupplungsreaktionen dar. Diesen allgemeinen Trend der Reaktivität bestätigen auch Arbeiten von JOHNSON und NEGISHI. Sie konnten zeigen, daß die Kupplung von α -Iodoenonen und α -Triflyloxyenonen mit Zink- und Zinnalkenylen bzw. -arylen mit guten Resultaten gelingt, wohingegen Bromide nur noch mit unbefriedigenden Ausbeuten reagieren^{45d,h}, so daß als Kupplungspartner für das Stannan **3** und die Boronsäure **4** die α -Iodoenone vorzuziehen sind.

α,β -Ungesättigte Ketone lassen sich nach einer allgemeinen Arbeitsvorschrift von JOHNSON et al. mit guten Ausbeuten jodieren⁵². Dazu wurde das Enon **8** in Pyridin und Tetrachlorkohlenstoff gelöst und Iod zugegeben.

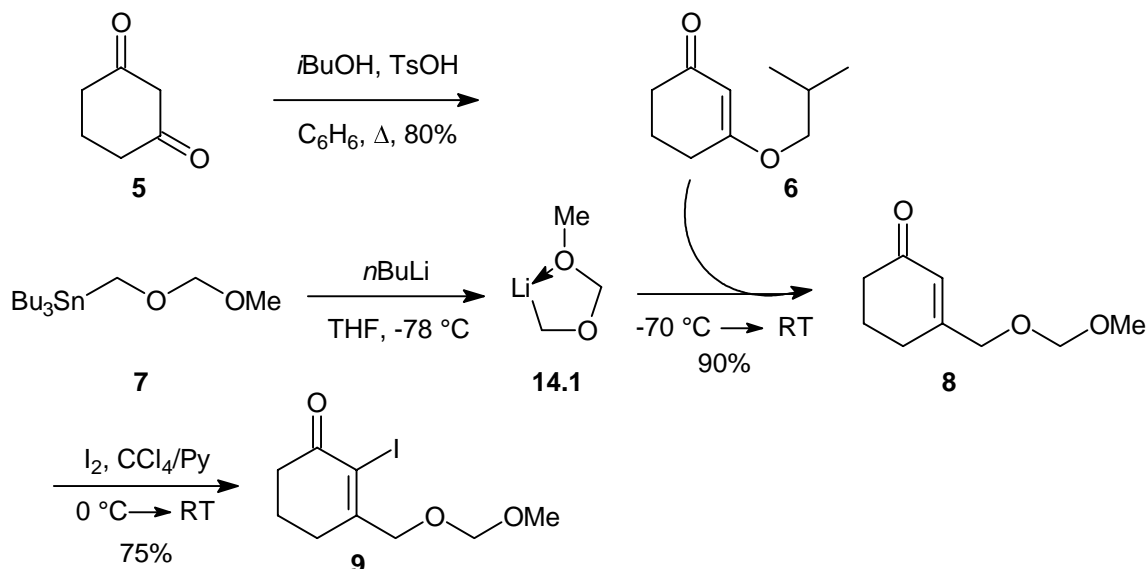


Abb. 14 Synthese des Iodoenons 9.

3.3.2 Die Kreuzkupplungsreaktion zum Arylcyclohexenon 10

Die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Organozinnverbindungen mit Elektrophilen ist als Stille-Reaktion bekannt und stellt eine der wichtigsten Reaktionen zur Knüpfung von C-C-Bindungen dar⁴³. Die breite Anwendung der Stille-Reaktion liegt in den vielfältigen Synthesemethoden der Stannane als metallorganische Komponente begründet, die sich darüber hinaus nach Knüpfung der Sn-C-Bindung aufgrund der verhältnismäßig hohen Stabilität noch nachträglich derivatisieren lassen. Beide Kupplungspartner tolerieren die unterschiedlichsten funktionellen Gruppen (einschließlich CO₂R, CN, OH, CHO). Die Kupplung verläuft unter milden Bedingungen in hohen Ausbeuten und die Stereochemie der Kupplungspartner bleibt im allgemeinen erhalten, so daß Alkene mit hoher Stereo- und Regioselektivität dargestellt werden können. Die Makrocyclisierung von Rapamycin nach NICOLAOU durch eine tandem inter-/intramolekulare Stille-Kupplung⁵³ und der Aufbau des gespannten zehngliedrigen Endiin-Ringes von Dynemicin nach DANISHEFSKY^{25d}, ebenfalls durch eine tandem inter-/intramolekulare Stille-Kupplung, sind Beispiele, die die Leistungsfähigkeit der Reaktion demonstrieren.

Eine weitere wichtige palladiumkatalysierte Reaktion zur Knüpfung von C-C-Bindungen ist die Suzuki-Reaktion⁴⁴. Unter Verwendung eines Palladium(0)-Katalysators und einer Base, wie NaOEt oder NaOH, lassen sich Arylboronsäuren und Vinylboronsäuren bzw. deren Ester mit organischen Elektrophilen unter milden Reaktionsbedingungen kuppeln. Die Reaktion verläuft in der Regel mit hohen Ausbeuten und die Knüpfung der C-C-Bindung erfolgt unter Retention der Konfiguration der Doppelbindung, so daß sich Olefine und Polyene mit hoher stereochemischer Reinheit darstellen lassen.

Die Ergebnisse der Kupplungsreaktionen zwischen dem α -Iodoenon **9** und dem Arylstannan **3** und der Arylboronsäure **4** sind in Abb. 15 und Tabelle 2 zusammengefaßt. Die Resultate zeigen, daß die Verwendung von polaren Lösungsmitteln mit einem schwach an das Palladium koordinierenden Liganden und praktisch stöchiometrischen Mengen an CuI im Falle der Stille-Reaktion wesentlich ist. Katalytische Mengen an CuI, wie sie von JOHNSON et al. für einige α -Iodoenone vorgeschlagen wurden, ergaben unbefriedigende Ergebnisse^{45d}. Diese Resultate lassen auf eine zentrale Rolle des CuI im katalytischen Cyclus schließen⁵⁴. Vermutlich reagiert das Arylstannan mit dem CuI zu einer Arylkupfer-Spezies, die den Arylrest auf das Palladium überträgt^{54b}. Die große Bedeutung des Metalls am Aromaten für den Transmetallierungsschritt im Katalysecyclus macht die entsprechende Kupplungsreaktion der Arylboronsäure **4** deutlich. Die Zugabe von CuI ist hier nicht notwendig und die Kupplung gelingt mit deutlich verbesserten Ausbeuten.

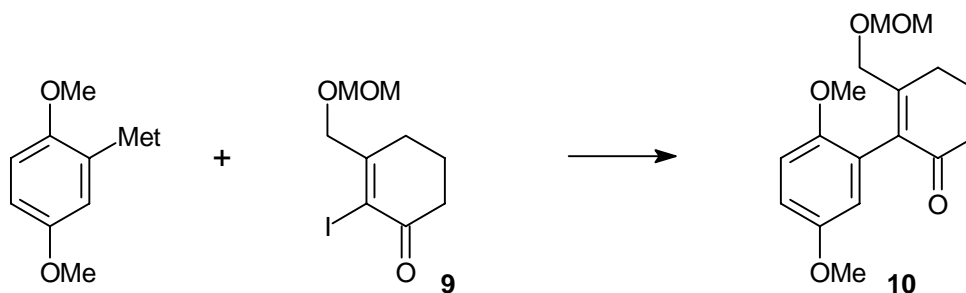


Abb. 15 Kupplung der Arylmetallverbindungen **3** und **4** mit dem α -Iodoenon **9**.

Met	Katalysatorsystem	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
3 SnBu ₃	2.5% Pd ₂ (dba) ₃ •CHCl ₃ , 20% AsPh ₃ , 75% CuI	NMP, 70 °C, 23 h	51%
3 SnBu ₃	2.5% Pd ₂ (dba) ₃ •CHCl ₃ , 20% P(o-tol) ₃ , 75% CuI	NMP, 65 °C, 23 h	46%
4 B(OH) ₂	5% Pd(PPh ₃) ₄	Benzol, 2 M Na ₂ CO ₃ , 80 °C, 65 h	58%
4 B(OH) ₂	2.5% Pd ₂ (dba) ₃ •CHCl ₃ , 20% AsPh ₃	Dioxan, 2 M Na ₂ CO ₃ , 80 °C, 25 h	95%

Tabelle 2 Reaktionsbedingungen zur Kupplung der Arylmetallverbindungen **3** und **4** mit dem α -Iodoenon **9**.

Die zur Aryl-Cyclohexenon-Bindung *ortho*-ständige MeO-Gruppe bedingt eine relativ hohe Aktivierungsbarriere der Rotation um diese Bindung⁵⁵. Dies läßt sich am Auftreten diastereotoper H-Atome an dem C₁-Substituenten des Cyclohexenons im Protonenspektrum erkennen. Die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe erscheinen als AB-System mit der für eine geminale Kopplung charakteristischen Kopplungskonstante

von 13.0 Hz⁵⁶. Die gehinderte Rotation um die σ -Bindung zwischen Aromaten und Cyclohexenylen findet man auch bei ähnlich substituierten Aromaten^{25a,45a,b,57}.

3.3.3 Der Aufbau des Endiinsystems

Ausgehend von dem gut zugänglichen Kupplungsprodukt konnte nun mit dem Aufbau des Endiinbügels begonnen werden. Vorangegangene Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß sich der MOM-Ether nach Aufbau der Endiin-Seitenkette in Gegenwart des tertiären Methylethers bei ähnlich funktionalisierten Arylcyclohexenen nicht mehr selektiv spalten läßt^{45a}. Daher wurde zunächst versucht, den MOM-Ether vor Addition des Acetylens zu hydrolysieren⁵⁸ und gegen eine leichter abzuspaltende Schutzgruppe zu ersetzen. Die Untersuchungen sind in Abb. 16 und Tabelle 3 zusammengefaßt.

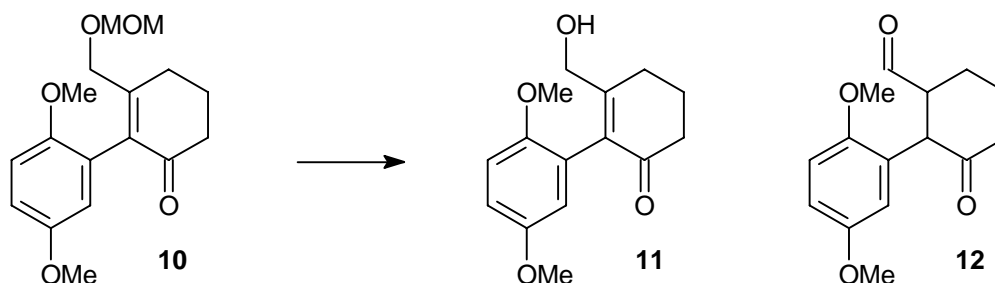


Abb. 16 Hydrolyse des MOM-Ethers **10**.

Säure	Reaktionsbedingungen	Produkte
37%-ige HCl, kat.	MeOH, RT, 48 h	keine Reaktion
37%-ige HCl, kat.	MeOH, 50 °C, 70 h	21% 11 , 26% 12
38%-ige TFA, kat.	CH ₂ Cl ₂ , RT, 24 h	12
MgBr ₂	Diethylether, RT, 3 d	53% 11
LiBF ₄	Acetonitril, 2% H ₂ O, 70 °C, 8 h	68% 11 , 12% 12 , 4% 10

Tabelle 3 Reaktionsbedingungen zur Hydrolyse des MOM-Ethers **10**.

Die Ergebnisse zeigen, daß sich das Acetal mit katalytischen Mengen an Brönstedt-Säure nur mit schlechten Ausbeuten spalten ließ. Der Allylalkohol lagerte z. T. unter den sauren Reaktionsbedingungen zum Aldehyd um. Bessere Ausbeuten wurden mit Lewis-Säuren erzielt. Doch auch mit LiBF₄ als schwache Säure wurde das Umlagerungsprodukt erhalten, so daß der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch genau verfolgt werden muß, um die Umsetzung rechtzeitig zu beenden.

Es hat sich bewährt, die Endiin-Seitenkette über eine dreistufige Reaktionssequenz aufzubauen (s. Abb. 17)⁵⁹. Dazu wurde der Alkohol **11** zunächst als Silylether geschützt⁶⁰. Der erste Schritt zum Aufbau des Endiins bestand in einer nucleophilen Addition eines

Trimethylsilylcetylenids an die Carbonylgruppe. Nachfolgend wurde der Alkohol **14** nach einer Vorschrift von BRANDSTETTER mit NaH und MeI zum Methylether umgesetzt⁶¹. Um das Acetylen für die folgende Kupplungsreaktion zu entschützen, wurde der Reaktionsmischung Wasser zugegeben und für mehrere Tage gerührt. Das Alkin **15** konnte so direkt in hoher Ausbeute erhalten werden. Die palladiumkatalysierte Kupplung des Acetylen **15** mit dem Vinylchlorid **16** stellt eine Variante der Stephans-Castro-Kupplung dar⁶² und führte mit guten Ausbeuten zur Vervollständigung der Endiin-Seitenkette. Das Vinylchlorid **16**⁶³ wurde aus *cis*-Dichlorethylen und Trimethylsilylacetylen ebenfalls unter Palladium-Katalyse dargestellt.

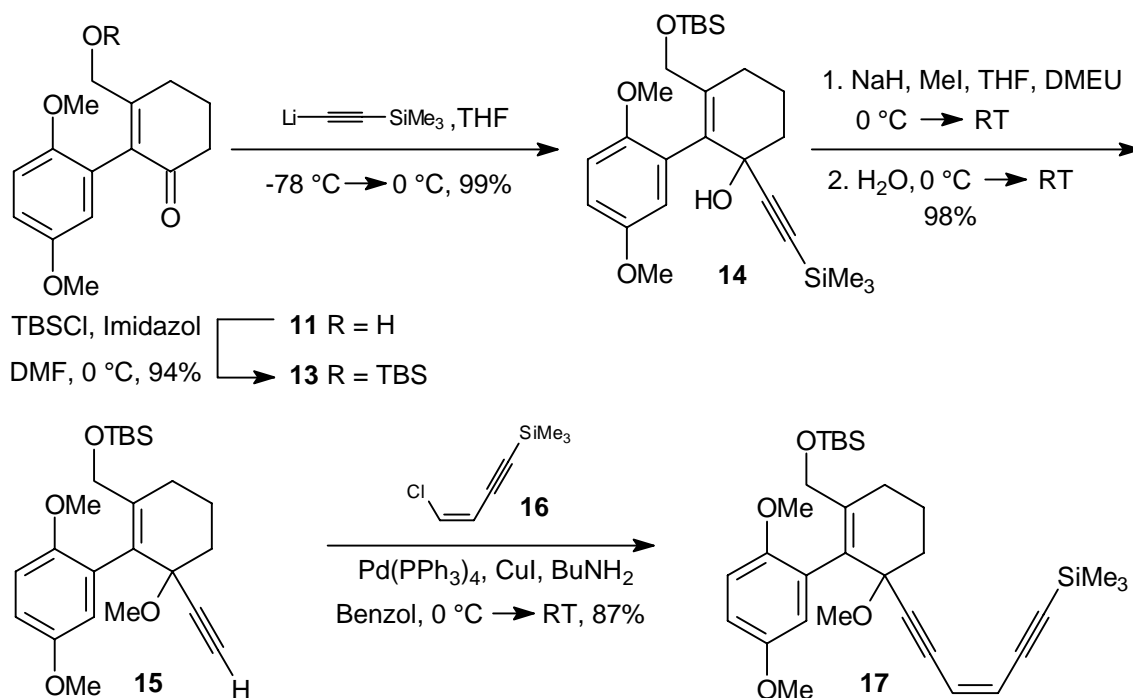


Abb. 17 Aufbau der Endiin-Seitenkette.

Wie im Kupplungsprodukt **10** beobachtet man auch für die Verbindungen **15** und **17** eine relative hohe Aktivierungsbarriere der Rotation des Aromaten um die Aryl-Cyclohexen-Bindung. Der unsymmetrisch substituierte Aromat bedingt die Existenz einer Chiralitätsachse⁶⁴ im Arylcyclohexenon **10** und in den Folgeprodukten⁵⁵. Die Einführung eines zweiten Chiralitätselements nach der Addition des Acetylenids an die Carbonylgruppe (Chiralitätszentrum) hat das Auftreten von Diastereomeren zur Folge. Für die Verbindungen **15** und **17** ist die Rotationsbarriere des Aromaten um die σ -Bindung so hoch, daß in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren Signalverdopplung zu beobachten ist, wobei die Rotationsisomere zu gleichen Teilen vorliegen (Verhältnis 1:1). Durch präparative Säulenchromatographie konnten die Isomere getrennt werden. Abb. 18 zeigt einen Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums der beiden erhaltenen Diastereomere des Endiins **17**

nach chromatographischer Trennung. Nach Lagerung der Proben für acht Stunden bei Raumtemperatur wurden sie erneut vermessen. Es ist zu erkennen, daß langsame Rotation des Aromaten um die σ -Bindung erfolgte, und sich die Konzentration der Diastereomere in den NMR-Proben änderte.

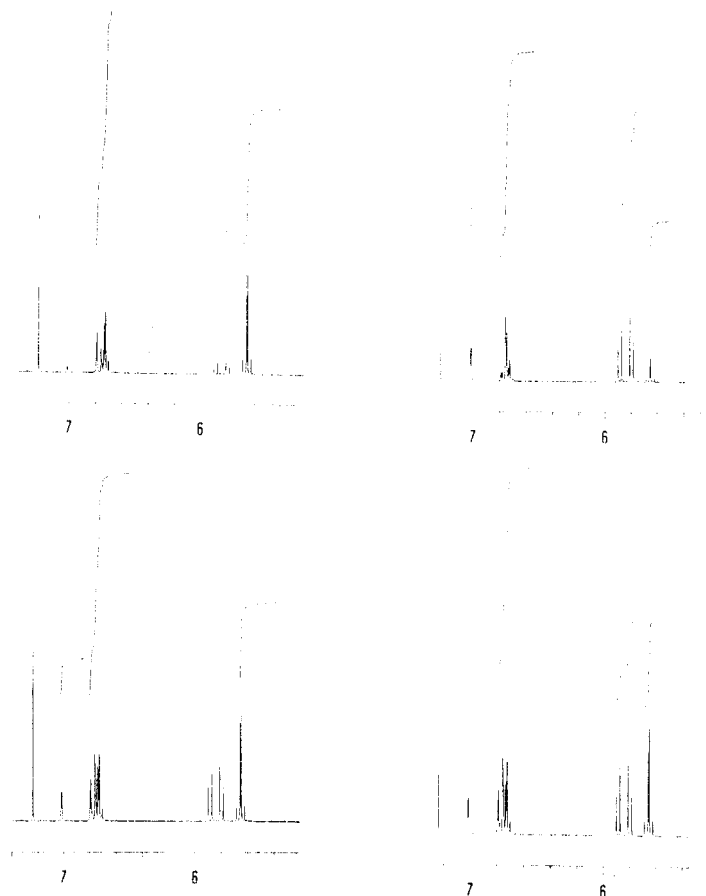


Abb. 18 NMR-spektroskopische Untersuchungen zum Endiin **17** (links Fraktion I, rechts Fraktion II; unten nach Lagerung für acht Stunden bei Raumtemperatur.).

3.3.4 Untersuchungen zur allylischen Epoxidierung und zur Makrocyclisierung

Die Möglichkeiten zur Epoxidierung von Doppelbindungen sind sehr vielfältig⁶⁵. Es bietet sich an, aktivierte Allylalkohole mit *m*CPBA⁶⁶ oder mit *t*BuOOH unter Übergangsmetall-Katalyse⁶⁷ zu oxidieren. Von ähnlich funktionalisierten Verbindungen wie dem Endiin **18** ist bekannt, daß mit *m*CPBA die stereoselektive Epoxidierung gelingt, wobei das Epoxid *syn* zur vicinalen MeO-Gruppe angeordnet ist⁶⁸. Vermutet wird, daß die Stereoselektivität der Reaktion auf eine Wechselwirkung zwischen der Hydroperoxycarbonylgruppe der *m*CPBA und der MeO-Gruppe des Substrats zurückzuführen ist, so daß die Persäure vor der Übertragung des Sauerstoffs günstig zur Doppelbindung orientiert wird. Zudem sollte die Seite der Doppelbindung *anti* zur MeO-Gruppe durch die Endiin-Seitenkette abgeschirmt werden.

Ausgehend von dem sehr gut zugänglichen Endiin **17** sollte nun versucht werden, die allylische Doppelbindung zu epoxidieren. Dazu wurden zunächst die Silylschutzgruppen mit TBAF entfernt (s. Abb. 19) und der Alkohol **18** mit *m*CPBA unter neutralen Reaktionsbedingungen zum Epoxid **19** umgesetzt. Die Oxidation nach Dess-Martin ergab den Aldehyd **20**⁶⁹.

Im Gegensatz zum Allylalkohol **18** wurden für die Epoxide **19** und **20** keine Rotamere beobachtet. Sowohl die NMR-spektroskopische Untersuchung als auch die chromatographische Analyse des Alkohols **19** und des Aldehyds **20** lieferten keinen Hinweis auf ein Gemisch von Diastereomeren. Man kann annehmen, daß die Oxidation stereoselektiv verlief und der Angriff der *m*CPBA nur von einer Seite der Doppelbindung erfolgte. Die Konfiguration des Epoxids ließ sich aber nicht bestimmen.

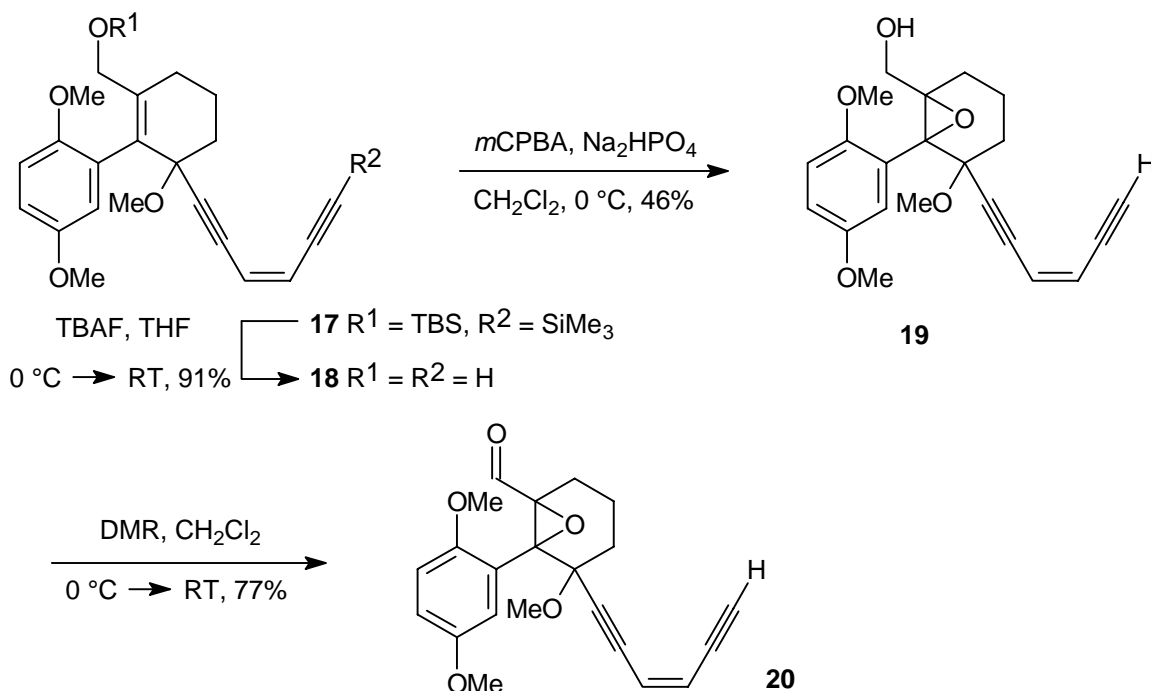


Abb. 19 Epoxidierung mit *m*CPBA und Oxidation zum Aldehyd **20**.

Um die Stereochemie des Epoxids **19** genauer zu untersuchen, wurde als alternative Methode zur Epoxidierung der Doppelbindung mit *m*CPBA die Oxidation mit *t*BuOOH unter Vanadium-Katalyse durchgeführt. Allylalkohole lassen sich unter Übergangsmetall-Katalyse mit Hydroperoxiden zu Epoxiden umsetzen^{65b}. SHARPLESS konnte zeigen, daß die Epoxidierung von Allylalkoholen mit V^{5+} und *t*BuOOH mit hoher Stereoselektivität verläuft, wobei der Alkohol und das Epoxid *cis*-Orientierung aufweisen⁷⁰.

Um die Stereoselektivität der vanadiumkatalysierten Epoxidierung von Allylalkoholen zu nutzen, wurde der Methylether des Endiins **17** hydrolysiert und der resultierende Alkohol **21** mit $\text{VO}(\text{acac})_2$ und *t*BuOOH zum Epoxid **22** umgesetzt (s. Abb. 20). Wie bei der

Reaktion mit *m*CPBA wurde auch hier nur ein Produkt isoliert. Weder die NMR-spektroskopische Analyse noch chromatographische Untersuchungen ergaben Hinweise auf das Auftreten des anderen diastereomeren Epoxids oder das Vorliegen von Rotameren. Der Aldehyd **24** wurde nach saurer Hydrolyse der TBS-Schutzgruppe⁷¹ und anschließender Oxidation des Alkohols **23** nach Dess-Martin⁶⁹ erhalten. Mit NaH und MeI ließ sich der Alkohol **22** mit 37%-iger Ausbeute zum Methylether **25** umsetzen, wobei unter den basischen Reaktionsbedingungen mit weiteren 43% Ausbeute Desilylierung zum Endiin **26** beobachtet wurde.

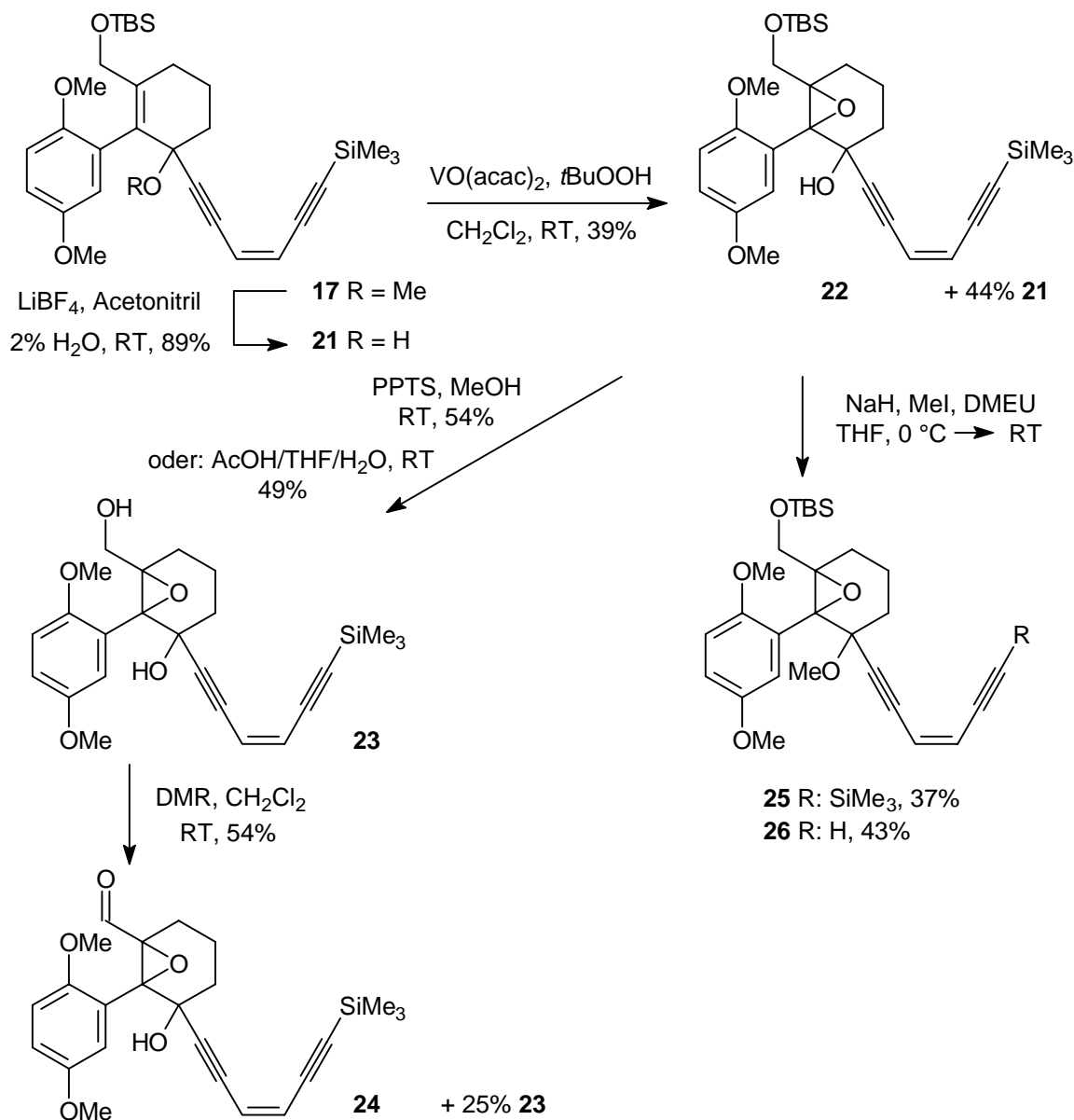


Abb. 20 Synthese des Aldehyds **24** und der Epoxide **25** und **26**.

Die Säure- bzw. Fluorid-induzierte Hydrolyse der Silylether **25** und **26** lieferte die Alkohole **27** und **28**, die zu den Aldehyden **29** und **30** oxidiert werden konnten (s. Abb. 21).

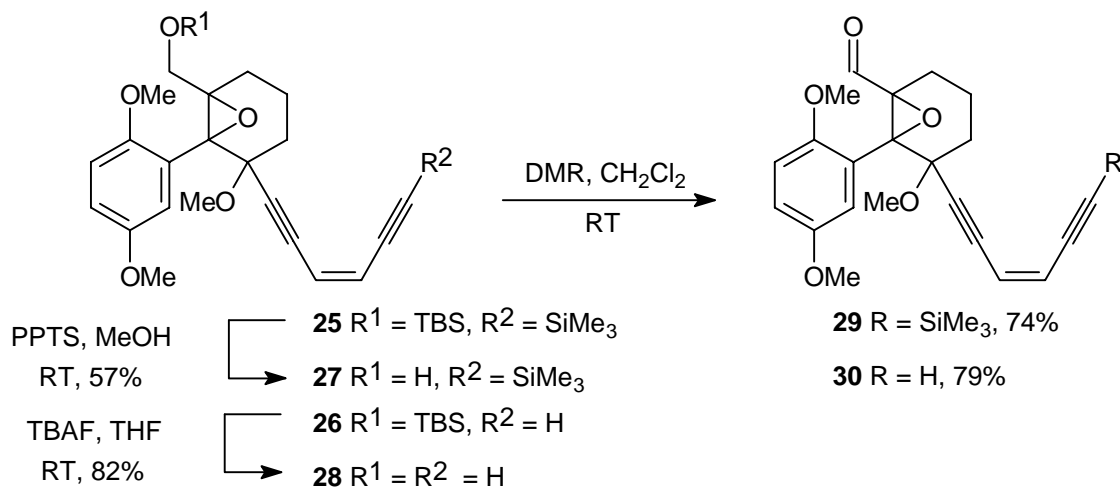


Abb. 21 Synthese der Aldehyde **29** und **30**.

Der Vergleich der NMR-Spektren der Alkohole **19** und **28** weist eindeutige Unterschiede auf. Besonders deutlich sind die Differenzen bei den Aldehyden **20** und **30**, die als Folgeprodukte erhalten wurden. So erscheint der Aldehydwasserstoff der Verbindung **20**, deren Epoxidfunktion mit *m*CPBA eingeführt wurde, als Singulett im ¹H-NMR-Spektrum mit einer Verschiebung von 8.74 ppm. Im Gegensatz dazu wird das H-Atom des Aldehyds **30**, dessen Epoxidfunktion durch katalytische Oxidation mit VO(acac)₂ und *t*BuOOH erhalten wurde, bei 9.22 ppm beobachtet. Die vinyllischen Wasserstoffatome der Verbindung **20** ergeben ein AB-System mit einer Verschiebung von 5.29 (dd, ³*J* = 11.0 Hz, ⁴*J* = 2.0 Hz) und 5.35 (d, ³*J* = 11.0 Hz) ppm, wohingegen für den Aldehyd **30** ein Singulett mit einer Verschiebung von 5.15 ppm beobachtet wird. Im ¹³C-NMR-Spektrum werden ähnlich deutliche Unterschiede gefunden. Für den Aldehyd **20** betragen die chemischen Verschiebungen der Epoxid-C-Atome 67.08 und 68.02 ppm. Die entsprechenden C-Atome der Verbindung **30** haben dagegen eine chemische Verschiebung von 59.83 und 67.31 ppm.

Die Beobachtungen beweisen, daß die Epoxidierung mit *m*CPBA und *t*BuOOH stereoselektiv verlief und jeweils zu einem der beiden Diastereomeren führte. Da weder die Versuche zur Ringschlußreaktion der Aldehyde **24**, **29** und **30** mit dem unter Vanadium-Katalyse eingeführten Epoxid noch die des Aldehyds **20**, dessen Doppelbindung mit *m*CPBA oxidiert wurde, zum Erfolg führten (s. u.), ließ sich auch indirekt die relative Konfiguration der Verbindungen nicht beweisenⁱⁱ.

ⁱⁱ Aus sterischen Gründen ist eine Cyclisierung nur möglich, wenn das Epoxid und die MeO-Gruppe *syn*-orientiert sind.

Im folgenden wurde versucht, die Aldehyde **20**, **24**, **29** und **30** zu den makrocyclischen Endiinen umzusetzen. Die Ringschlußreaktion zu Endiinen mittlerer Ringgröße stellt häufig eine kritische Reaktion auf dem Weg zu monocyclischen und bicyclischen Endiinen dar. Die Synthese des Endiingrundgerüsts erfordert milde Reaktionsbedingungen bei gleichzeitig hoher Triebkraft der Ringschlußreaktion. Aufgrund der hohen Ringspannung und der geringen Stabilität der Produkte sind Cyclisierungen dieser Art schwer zu realisieren und verlaufen oft nur mit schlechten Ausbeuten. Die verwendeten Reaktionstypen sind vielfältig⁷². Mit Erfolg konnten die Addition eines Acetylenids an ein Aldehyd bzw. Keton⁷³, Nicholas-Reaktion⁷⁴, intramolekulare Diels-Alder-Reaktion⁷⁵, Retro-Diels-Alder-Reaktion⁷⁶, Nozaki-Reaktion⁷⁷, palladiumkatalysierte Kupplung^{34c}, 2,3-Wittig-Umlagerung⁷⁸, Carbeninsertion⁷⁹ und Ramberg-Bäcklund-Fragmentierung^{36a} eingesetzt werden.

Das Endiin **20** sollte durch Basen-induzierte Acetylenidaddition an die Carbonylgruppe cyclisiert werden. Die Versuche zur Makrocyclisierung sind in Abb. 22 und Tabelle 4 zusammengefaßt. Das Endiin ließ sich unter Einsatz von Base nicht cyclisieren. Versuche, das nach erfolgtem Ringschluß intermediär entstehende Alkoholat durch Zusatz von MeI zum Ether umzusetzen, um eine eventuelle Rückreaktion bei der wäßrigen Aufarbeitung zu verhindern⁸⁰, führten ebenfalls nicht zum Erfolg. Ein positiver Einfluß auf die Ringschlußreaktion durch den Einsatz von CeCl₃, wie von ISOBE et al. bei der Reaktion zu makrocyclischen Endiinen berichtet⁴¹, konnte ebensowenig beobachtet werden.

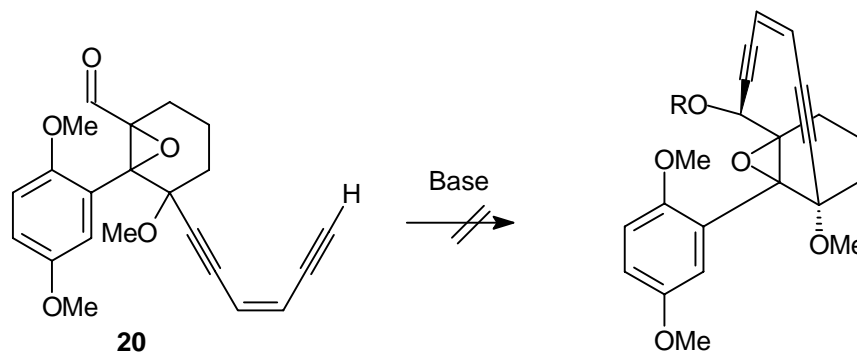


Abb. 22 Ringschlußversuche zum Bicyclo[7.3.1]endiin.

Base	Lösungsmittel	Temp.	Rkt.-Zeit	Zusätze
LDA	Toluol	-78 °C	1 h	
LiN(SiMe ₃) ₂	THF	-78 °C	2 h	
KN(SiMe ₃) ₂	THF	-78 °C	1 h	CeCl ₃
KN(SiMe ₃) ₂	THF	-78 °C	1 h	MeI
LiN(SiMe ₃) ₂	THF	-78 °C	1 h	CeCl ₃ , MeI

Tabelle 4 Reaktionsbedingungen zu den Ringschlußversuchen des Aldehyds **20**.

Für das Scheitern der Ringschlußversuche sind mehrere Gründe möglich. Denkbar ist, daß das Epoxid und die Endiin-Seitenkette *syn*-orientiert sind. Eine Cyclisierung ist dann aus sterischen Gründen nicht möglich. Vorstellbar ist aber auch, daß die gewünschte Cyclisierung zwar stattfindet, das Produkt jedoch nicht stabil ist.

Im folgenden wurde versucht, die Aldehyde **24**, **29** und **30**, deren Epoxidfunktionen unter Vanadium-Katalyse eingeführt wurde, zu den makrocyclischen Endiinen umzusetzen.

Silylgeschützte Endiine lassen sich mit katalytischen oder stöchiometrischen Mengen Fluorid cyclisieren, wobei sich das nach Desilylierung intermediär entstehende Acetylenid an die Carbonylfunktion addiert⁸¹.

Die Ergebnisse der Cyclisierungsversuche sind in Abb. 23 und Tabelle 5 zusammengefaßt. Als Fluoridquelle diente eine 0.1 M Lösung von TBAF-Trihydrat in THF. Durch Zugabe von aktiviertem, zermörsertem Molekularsieb (3 Å) wurde das Hydratwasser gebunden. Die Endiine **24** und **29** ließen sich nicht mit katalytischen Mengen Fluorid cyclisieren. Es konnten neben nicht umgesetztem Ausgangsmaterial nur die offenkettigen desilylierten Endiine erhalten werden.

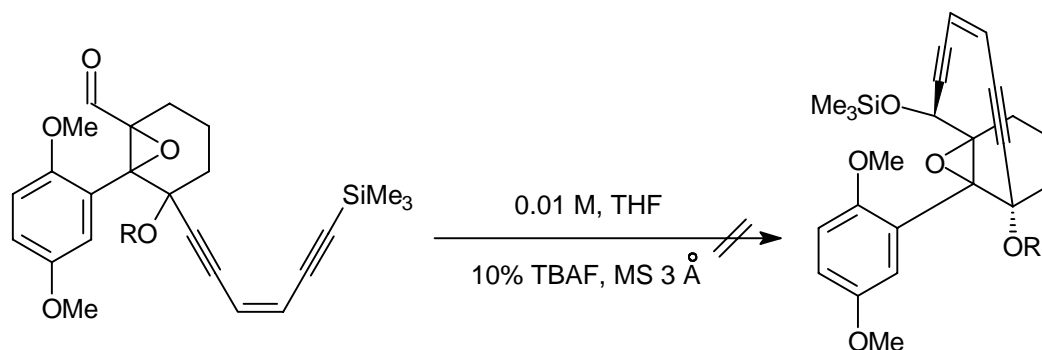


Abb. 23 Fluoridkatalysierte Ringschlußversuche zum makrocyclischen Endiin.

R	Rkt.-Temp.	Rkt.-Zeit	isolierte Produkte
24 H	0 °C	90 min	35% 24 , 39% freies Acetylen
29 Me	-20 °C → 0 °C	5 h	46% freies Acetylen

Tabelle 5 Reaktionsbedingungen zu den Fluorid-induzierten Cyclisierungsversuchen.

Die Basen-induzierte Generierung eines Acetylenids, das sich dann intramolekular an die Carbonylgruppe addieren sollte, führte ebenfalls nicht zum Erfolg. Die Versuche sind in Abb. 24 und Tabelle 6 zusammengefaßt.

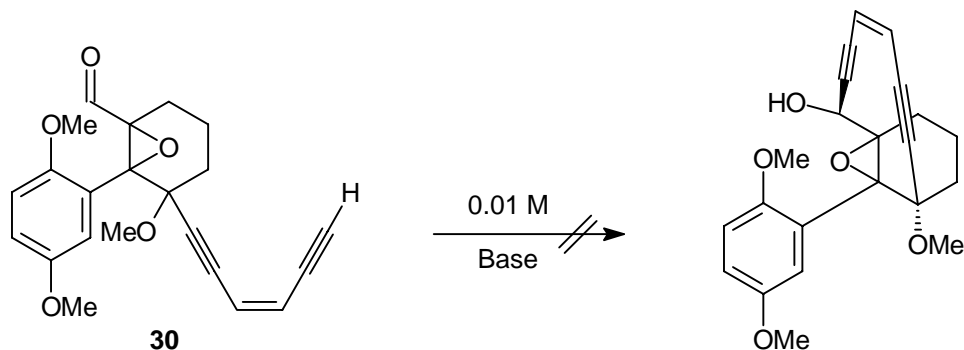


Abb. 24 Basen-induzierte Ringschlußversuche zum makrocyclischen Endiin.

Base	Lösungsmittel	Temp.	Rkt.-Zeit	Zusätze	Ergebnis
LDA	Toluol	-90 °C → -20 °C	3 h		Zahlreiche Produkte
LDA	THF	-78 °C	30 min		Zahlreiche Produkte
KN(SiMe ₃) ₂	THF	-78 °C	45 min	MeI	52% 30 15% Dimeres

Tabelle 6 Reaktionsbedingungen zu den Basen-induzierten Ringschlußversuchen.

Das Scheitern der Ringschlußreaktionen ist vermutlich auf die *ortho*-ständige MeO-Gruppe des Phenylrestes zurückzuführen. Die MeO-Gruppe bedingt eine relativ große Aktivierungsbarriere der Rotation um die Aryl-Cyclohexyl- σ -Bindung und führt dazu, daß der Aromat senkrecht zum Hexylring orientiert ist. Die orthogonale Anordnung des Aromaten und die damit verbundene sterische Abschirmung der Ober- und Unterseite des Cyclohexylringes kann für die beobachteten Schwierigkeiten bei der Epoxidierung und das Mißlingen der Cyclisierungsreaktion verantwortlich sein, da ähnliche Probleme bei der Synthese eines Dynemicin-Analogons mit einem 3-Methoxyphenylrest nicht beobachtet wurden^{68a}. Denkbar ist aber auch, daß die Ringschlußversuche zum makrocyclischen Endiin führen, das Produkt jedoch nicht stabil ist. Die erhöhte Elektronendichte des Dimethoxyphenylrestes kann zur Öffnung des Epoxids und zur Zerstörung des Endiins führen. Durch den Austausch des Dimethoxyphenylrestes gegen einen 3-*tert*-(Butyldimethylsilyloxy)phenylrest sollten sich die Schwierigkeiten vermeiden lassen. Die Untersuchungen sind im folgenden Kapitel zusammengefaßt.

3.4 Untersuchungen zur Synthese eines Dynemicin-Analogons mit einem 3-*tert*-(Butyldimethylsilyloxy)phenylrest

Um doch noch einen Syntheseweg zu makrocyclischen Endiinen zu eröffnen, wurde versucht, ein dem Aldehyd **12.1** analoges Molekül zu synthetisieren, das aber im Gegensatz

zur vorangegangenen Synthesestrategie einen 3-*tert*-(Butyldimethylsilyloxy)phenylrest als Vorstufe zum Chinon enthält. Durch den Austausch des Dimethoxyphenylrestes gegen einen in 3-Position funktionalisierten Aromaten sollten sich die Schwierigkeiten vermeiden lassen, die sich bei der vorangegangenen Synthese ergaben. Der 3-*tert*-(Butyldimethylsilyloxy)phenylrest ist zum einen elektronenärmer, so daß das Epoxid im stark gespannten makrocyclischen Endiin nicht durch eine hohe Elektronendichte des Aromaten zusätzlich destabilisiert wird. Zum anderen ist der monosubstituierte Aromat bedingt durch das Fehlen der *ortho*-ständigen MeO-Gruppe sterisch weniger anspruchsvoll, so daß keine Rotamere beobachtet werden sollten wie in Verbindung **17** was die Analytik vereinfacht. Darüber hinaus sollte sich die Silylschutzgruppe auch am makrocyclischen Endiin einfach entfernen lassen, so daß die Hoffnung besteht, daß das resultierende Phenol dann unter milden Bedingungen zum Chinon oxidiert werden kann.

3.4.1 Die Synthese des Arylcyclohexenons **37**

Arylcyclohexenone lassen sich, wie im vorangegangenen Abschnitt gezeigt, aus α -Iodoenonen und metallierten Aromaten über palladiumkatalysierte Kupplungsreaktionen mit guten Ausbeuten darstellen. Ein Arylcyclohexenon mit einem in 3-Position funktionalisierten Aromaten sollte auf einem analogen Weg zugänglich sein.

Ausgangsverbindung für die Synthese der Boronsäure **33** war kommerziell erhältliches 3-Bromphenol (**31**), das zunächst als Silylether geschützt wurde⁸². Die Umsetzung des Bromids **32** mit *n*BuLi und Borsäuretrimethylester lieferte die Boronsäure **33** (s. Abb. 25).

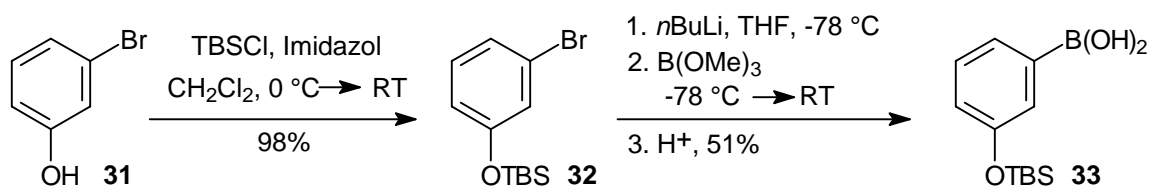
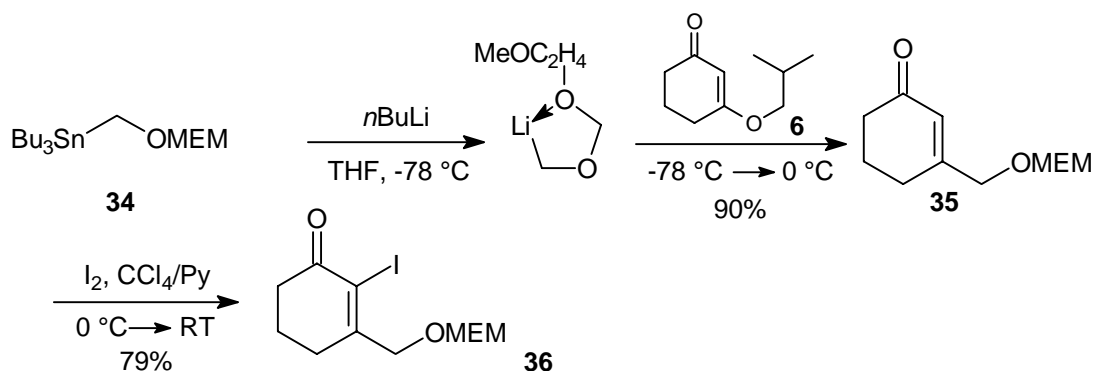
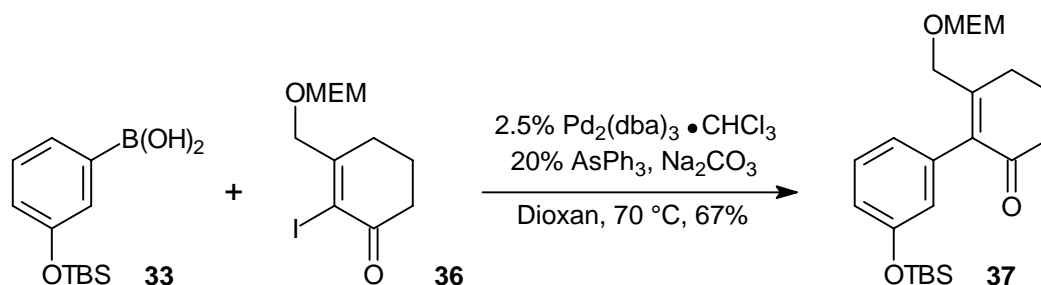


Abb. 25 Darstellung der Boronsäure **33**.

Entsprechend der vorangegangenen Synthese des Iodoenons **9** wurde das Iodoenon **36** dargestellt. Jedoch wurde das Hydroxymethyläquivalent nicht als MOM-Ether, sondern als MEM-Ether eingeführt (s. Abb. 26). MEM-Ether lassen sich unter milderer Bedingungen spalten⁸³, so daß die Hydrolyse nach Aufbau des Endiinbügels möglich sein sollte. Ein Austausch der Schutzgruppe kann so nach der Kupplung vermieden werden. Das (2-Methoxyethoxymethyl)tributylstannan⁸⁴ (**34**) wurde analog einer Vorschrift von SAWYER et al. synthetisiert⁵⁰. Die Iodierung des Enons **35** lieferte das Iodoenon **36** mit zufriedenstellender Ausbeute.

Abb. 26 Synthese des Iodoenons **36**.

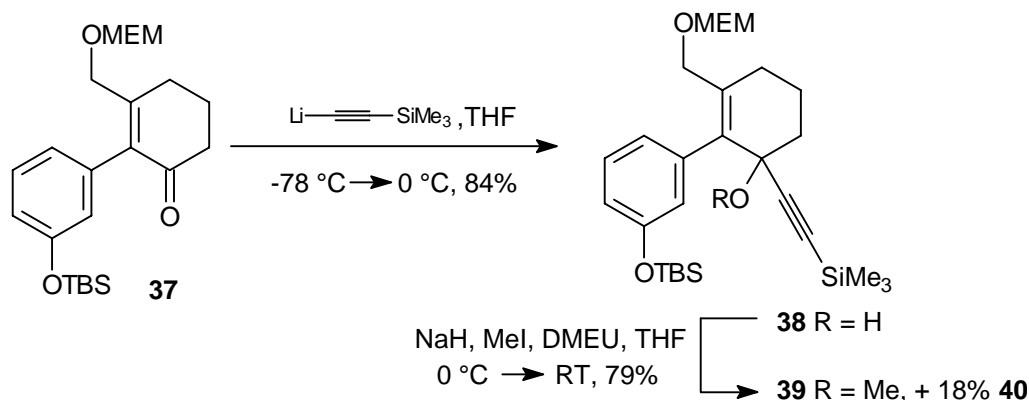
Unter den optimierten Reaktionsbedingungen, die zum Kupplungsprodukt **10** führten, wurden die Boronsäure **33** und das Iodoenon **36** zum Arylcyclohexenon **37** umgesetzt. Die Ergebnisse sind in Abb. 27 dargestellt.

Abb. 27 Kupplungsreaktion zum Arylcyclohexenon **37**.

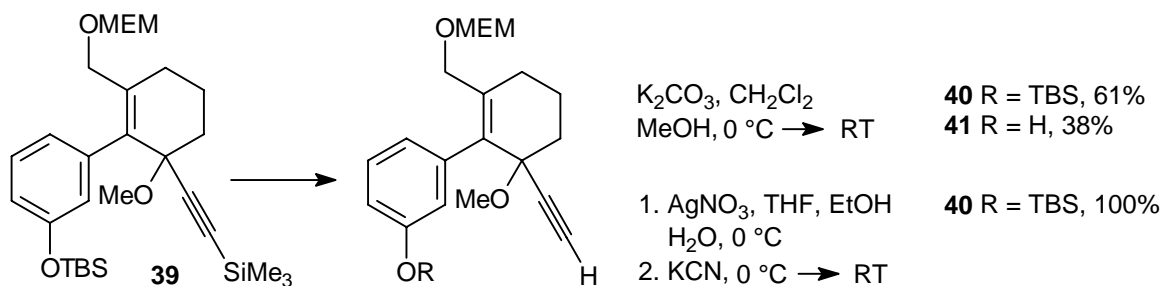
Wie erwartet sind die Methylenwasserstoffatome der CH_2OMEM -Gruppe des Kupplungsprodukts **37** homotop und erscheinen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als Singulett bei 4.02 ppm. Der Austausch der *ortho*-ständigen MeO-Gruppe im Aromaten gegen ein H-Atom reduziert die Aktivierungsbarriere der Rotation um die Aryl-Cyclohexenon- σ -Bindung soweit, daß für die Verbindung **37** im Gegensatz zum Arylcyclohexenon **10** bei Raumtemperatur keine gehinderte Rotation beobachtet wird.

3.4.2 Der Aufbau des Endiinsystems

Durch Addition von Lithiumtrimethylsilylacetylenid an die Carbonylfunktion des Enons **37** wurde die erste Acetyleneinheit eingeführt (s. Abb. 28). Der Alkohol **38** wurde mit NaH und MeI als Methylether geschützt. Der Versuch, die Trimethylsilylgruppe durch einfache Zugabe von Wasser zur Reaktionsmischung nachfolgend direkt zu hydrolysieren, führte zu einer Vielzahl von Produkten. Das Acetylen **40** konnte nur mit 30% Ausbeute isoliert werden. Unter anderem wurde das entsprechende desilylierte Phenol **41** mit 18% Ausbeute erhalten.

Abb. 28 Darstellung des Alkins **39**.

Bessere Resultate wurden erzielt, wenn man das Acetylen in einer nachfolgenden Reaktion entschützt. Die Ergebnisse sind in Abb. 29 zusammengefaßt. Mit K_2CO_3 in Methanol und Dichlormethan ließ sich die gesuchte Verbindung mit 61% Ausbeute darstellen, wobei auch hier das Phenol **41** mit einer Ausbeute von 38% isoliert wurde. Quantitativ gelingt die Desilylierung mit AgNO_3 und KCN nach einer Vorschrift von NICOLAOU et al^{34a}.

Abb. 29 Untersuchungen zur Desilylierung des Acetylens **39**.

Das Endiinsystem wurde anschließend durch palladiumkatalysierte Kupplung des Vinylchlorids **16** an das Acetylen **40** vervollständigt (s. Abb. 30).

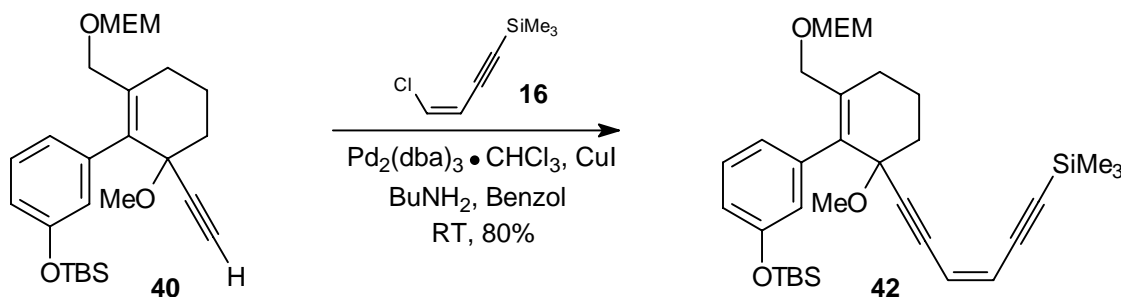


Abb. 30 Vervollständigung des Endiinsystems.

Nachfolgend sollte der MEM-Ether hydrolysiert werden⁸⁵, um anschließend den resultierenden Allylalkohol zu epoxidieren. Die Ergebnisse sind in Abb. 31 und Tabelle 7 zusammengefaßt. Abgesehen von LiBF_4 , das selektiv den tertiären Alkohol freisetzt,

konnten keine Produkte isoliert werden. Die verwendeten Lewis-Säuren führten nur zur Zersetzung der Ausgangsverbindung.

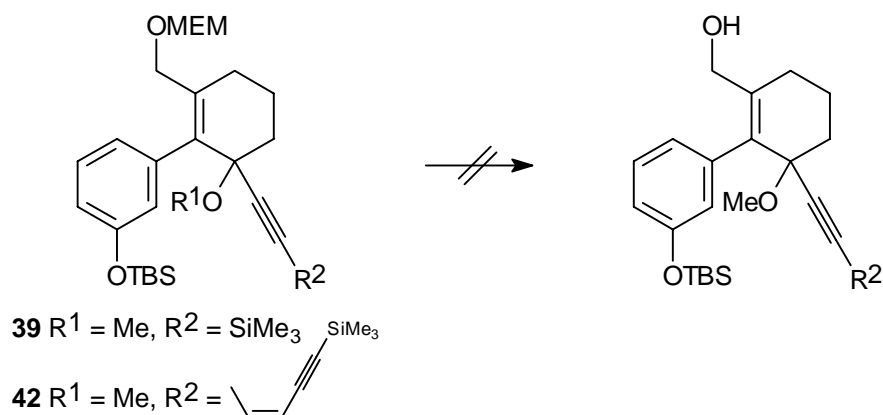


Abb. 31 Versuche zur Hydrolyse des MEM-Ethers nach Einführung des Acetylens.

Verbindung	Lewis-Säure	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
42	ZnBr ₂	CH ₂ Cl ₂ , RT, 3 h	Zers.
39	LiBF ₄	Acetonitril, 2% H ₂ O, RT, 4 h	43 R ¹ = H R ² = SiMe ₃
39	TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂ , -20 °C, 30 min	Zers.
39	Triphenylcarbonium-tetrafluoroborat	CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 45 min	Zers.
39	B-Bromcatecholboran	CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 2 h	Zers.

Tabelle 7 Reaktionsbedingungen zu den Hydrolyseversuchen der MEM-Ether **39** und **42**.

Nachdem es nicht gelungen war, den Alkohol in den Verbindungen **39** und **42** freizusetzen, wurde versucht, den MEM-Ether auf einer früheren Stufe der Synthese gegen eine leichter abzuspaltende Schutzgruppe zu ersetzen. Verantwortlich für die Mißerfolge ist vermutlich der reaktive Methylether, der sehr leicht hydrolysiert wird oder eliminiert. Daher wurde versucht, die MEM-Schutzgruppe vor Einführung der ersten Acetyleneinheit zu spalten. Die Untersuchungen sind in Abb. 32 und Tabelle 8 zusammengefasst.

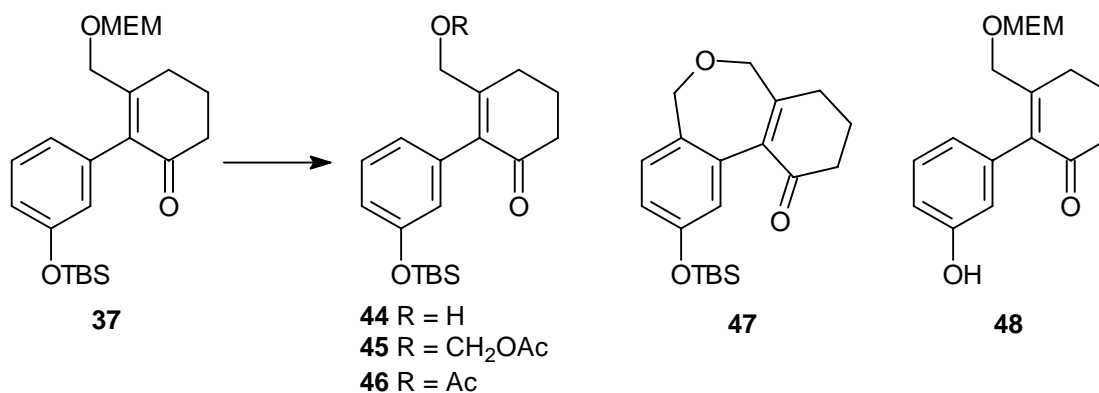


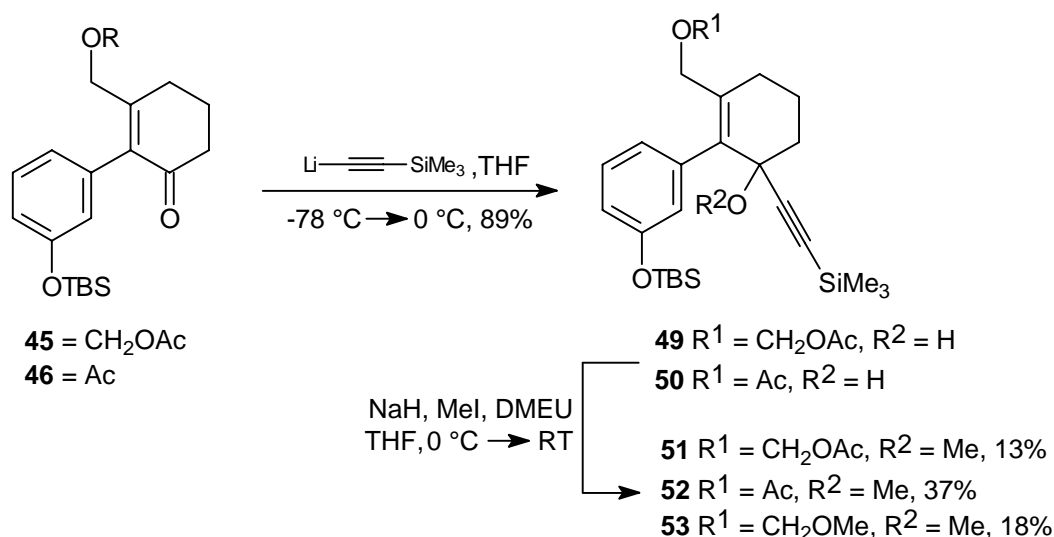
Abb. 32 Untersuchungen zur Hydrolyse des MEM-Ethers.

Lewis-Säure	Reaktionsbedingungen	Produkte
LiBF ₄	Acetonitril, 2% H ₂ O, 60 °C, 6 h	48
SnCl ₄	Thiophenol, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 4 h	Zers.
FeCl ₃	AcO ₂ , -40 °C → -10 °C, 4 ½ h	45 und 46 , ca. 6:1, 74%
ZnBr ₂	CH ₂ Cl ₂ , 0 °C → RT, 90 h	19% 44 , 15% 47

Tabelle 8 Reaktionsbedingungen zur Hydrolyse des MEM-Ethers.

Die Umsetzungen führten nur mit ZnBr₂ und FeCl₃ zum Erfolg. Die Hydrolyse mit LiBF₄ lieferte das Phenol **48**. Der Versuch, das Acetal mit SnCl₄ und Thiophenol zu spalten, hatte die Zersetzung des Arylcyclohexenons zur Folge. Mit ZnBr₂ ließ sich der Alkohol **44** mit 19%-iger Ausbeute isolieren. Überraschenderweise wurde das Oxepin **47** als Produkt einer intramolekularen Friedel-Crafts-Acylierung gefunden. Die Reaktion mit FeCl₃ in Essigsäureanhydrid ergab vorteilhaft direkt die umgeschützten Arylcyclohexenone **45** und **46**, die im Verhältnis 6:1 mit ca. 74%-iger Ausbeute gebildet wurden. Chromatographisch konnten die Acetate **45** und **46** nicht getrennt werden und wurden daher als Mischung für die folgenden Reaktionen eingesetzt.

An die Einführung der neuen Schutzgruppe schloß sich die Addition von Lithiumtrimethylsilylacetylenid an die Carbonylfunktion an (s. Abb. 33). Die nachfolgende Umsetzung der Alkohole **49** und **50** mit NaH und MeI lieferte die beiden Acetate **51** und **52** in unbefriedigenden Ausbeuten. Die neue Schutzgruppe erwies sich unter den stark basischen Reaktionsbedingungen als ungeeignet. So wurde zusammen mit dem Acetat **52** das Acetal **53** erhalten, das sich chromatographisch nicht abtrennen ließ.

Abb. 33 Addition von Lithiumtrimethylsilylacetylenid an die Cyclohexenone **45** und **46** und nachfolgende Veretherung der Alkohole **49** und **50**.

Die Hydrolyse der Schutzgruppe gelang auf der Stufe der Arylcyclohexenone **45** und **46** vor Einführung des Acetyls mit LiOH. Die nachfolgende Veresterung des Alkohols **44** mit Pivaloylchlorid lieferte das Arylcyclohexenon **54** (s. Abb. 34).

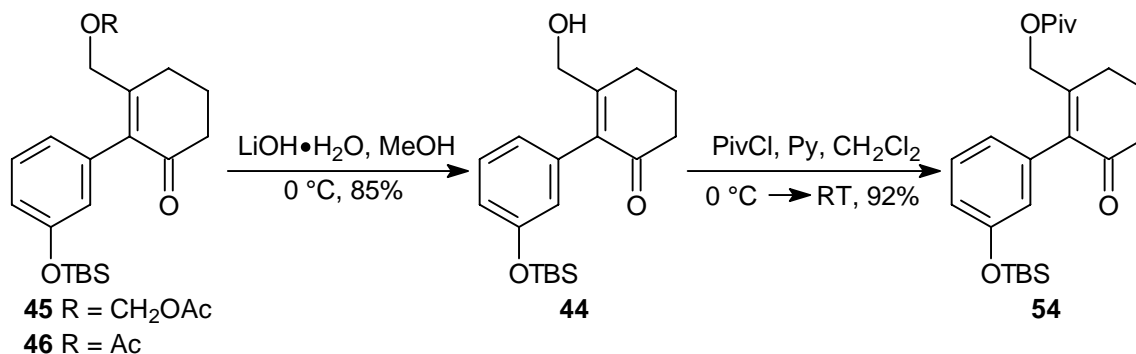


Abb. 34 Umsetzung zum Pivaloylester **54**.

Das Arylcyclohexenon **54** ließ sich so über sieben Stufen ausgehend von Cyclohexandion **5** mit einer Gesamtausbeute von 22% darstellen, wobei die letzten drei Reaktionen mit einer Ausbeute von 58% auf die Manipulation der Schutzgruppe entfielen.

Einen effektiveren Syntheseweg zum Arylcyclohexenon **54** sollte sich finden lassen, wenn es gelingt, ein β -substituiertes Iodoenon mit einem Hydroxymethyläquivalent, das als Pivaloylester geschützt ist, direkt mit einem geeigneten Aromaten zu kuppeln. Die Untersuchungen werden im folgenden Abschnitt beschrieben.

3.4.3 Ein effektiverer Syntheseweg zum Arylcyclohexenon **54**

Die oben beschriebenen Untersuchungen haben gezeigt, daß säureempfindliche Schutzgruppen für den Allylalkohol des Cyclohexenons ungeeignet sind. Sie lassen sich nach Aufbau des Endiinbügels nicht mehr abspalten. Basenlabile Schutzgruppen sind ebensowenig brauchbar, da sie den Reaktionsbedingungen der Veretherung des Alkohols nach Einführung des Acetyls nicht standhalten. Darüber hinaus werden Arylsilylether ebenfalls unter basischen Bedingungen gespalten⁸⁶, so daß eine selektive Hydrolyse zum Allylalkohol schwierig erscheint. Schutzgruppen, die sich reaktiv entfernen lassen, erscheinen dagegen vielversprechend. Pivaloylester, die verhältnismäßig inert gegenüber Säuren und Basen sind, sollten sich relativ leicht auch nach Aufbau des Endiinbügels mit DIBAH reaktiv entfernen lassen⁸³.

Das Cyclohexenon **58** ließ sich nach einer Vorschrift von KNOCHEL et al. aus dem Iodoenon **55** und dem Cuprat **35.1** darstellen (s. Abb. 35)⁸⁷. Der Hydroxymethylsubstituent wurde direkt als pivaloylgeschützter C₁-Baustein eingeführt. Das β -Iodoenon **55** konnte aus dem Cyclohexandion **5** durch Umsetzung mit Iod und Triphenylphosphin erhalten

werden⁸⁸ und das Iodid **57** wurde über eine Finkelstein-Reaktion aus dem entsprechenden Chlorid gewonnen⁸⁷. Das Enon **58** läßt sich nach einer Arbeitsvorschrift von JOHNSON mit einer Ausbeute von 49% in α -Position iodieren⁵⁷. Bessere Ergebnisse konnten erzielt werden, wenn man das Enon zunächst mit Trimethylsilylazid aktiviert und anschließend mit Iod und Pyridin umsetzt⁸⁹. Die Ausbeute der Reaktion ließ sich so auf 80% steigern.

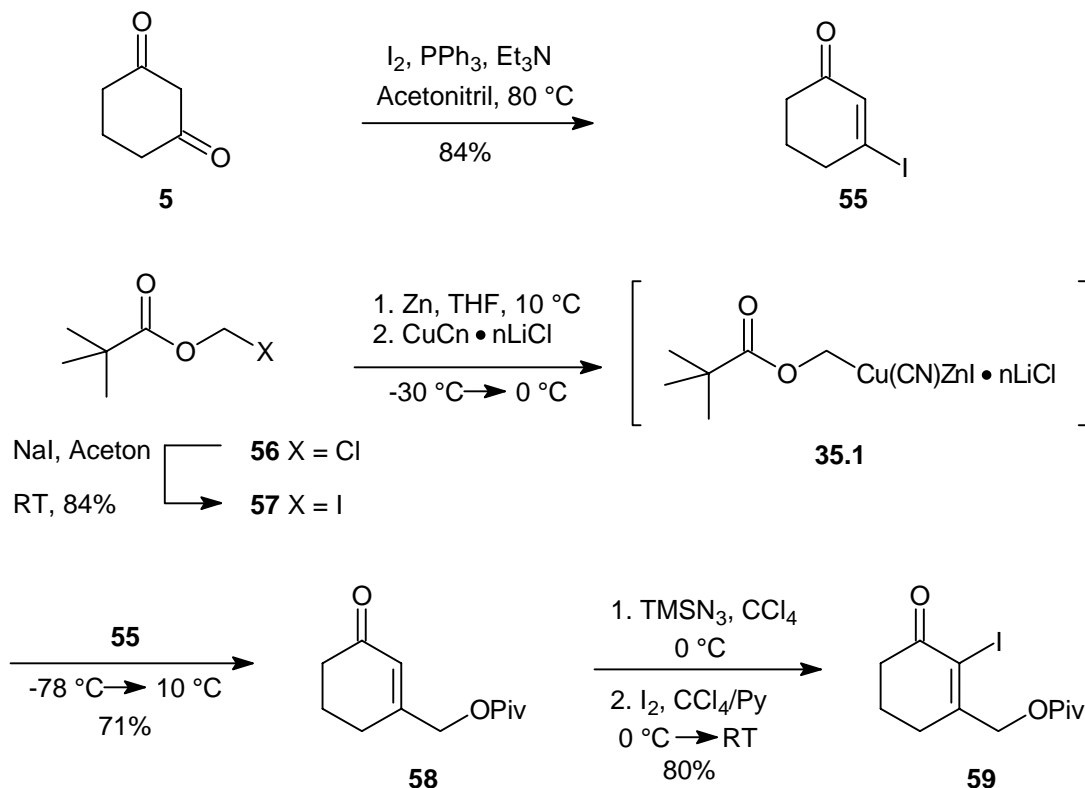


Abb. 35 Synthese des Iodoenons **59**.

Die Synthese der Boronsäure **33** wurde bereits in Abschnitt 3.4.1 beschrieben. Alternativ wurde die Stille-Kupplung mit dem Stannan **60** untersucht. Das Stannan **60** ließ sich aus dem Arylbromid **32** nach Metallierung mit $n\text{BuLi}$ und Reaktion mit Bu_3SnCl darstellen (s. Abb. 36).

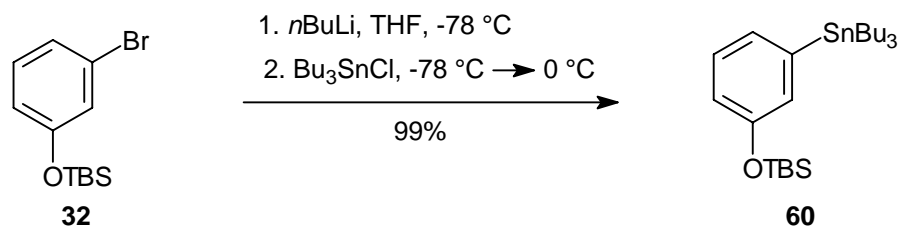
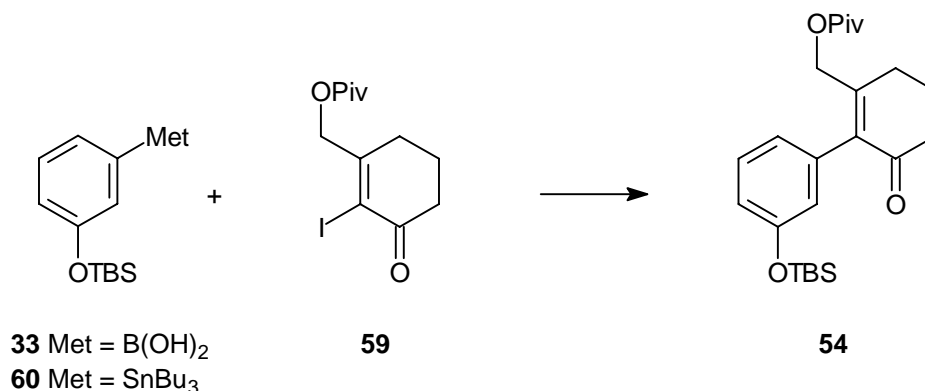


Abb. 36 Darstellung des Arylstannans **60**.

Die Ergebnisse der sich anschließenden Kupplungsreaktion sind in Abb. 37 und Tabelle 9 dargestellt.

Abb. 37 Kupplungsreaktion zum Arylcyclohexenon **54**.

Met	Katalysatorsystem	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
B(OH)_2	2.5% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, 20% AsPh_3	Dioxan, 2 M Na_2CO_3 , 60-70 °C, 20 h	64%
SnBu_3	2.5% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, 20% AsPh_3 , 75% CuI	NMP, 70 °C, 23 h	83%

Tabelle 9 Reaktionsbedingungen zur Kupplungsreaktion zum Arylcyclohexenon **54**.

Auffällig ist, daß die Stille-Reaktion die besseren Resultate liefert. Bei der Kupplungsreaktion zum Arylcyclohexenon **10** wurden dagegen mit der Suzuki-Reaktion höhere Ausbeuten erzielt. Die geringere Ausbeute der Suzuki-Reaktion zum Arylcyclohexenon **54** ist vermutlich auf den Arylsilylether zurückzuführen, der unter den basischen Reaktionsbedingungen teilweise hydrolysiert⁸⁶. Darüber hinaus mag das Fehlen des *ortho*-Substituenten im Arylstannan **60** die Stille-Reaktion zum Arylcyclohexenon **54** erleichtern. *Ortho*-Substituenten in Arylstannanen haben aufgrund der sterischen Abschirmung des Zinns einen ungünstigen Einfluß auf die Kupplungsreaktion⁹⁰; zudem führt die Stille-Reaktion mit elektronenreichen Aromaten häufig zu Nebenreaktionen und schlechteren Ausbeuten⁹¹.

3.4.4 Der Aufbau des Endiinsystems

Der erste Schritt zum Aufbau des Endiins bestand wieder in der nucleophilen Addition eines Trimethylsilylacetylenids an die Carbonylfunktion. Der entstehende Alkohol **61** wurde als Methylether geschützt. Mit AgNO_3 und KCN wurde das Acetylen für die folgende palladiumkatalysierte Reaktion mit dem Vinylchlorid **16** entschützt. Das Endiin **64** ließ sich so mit guten Ausbeuten darstellen.

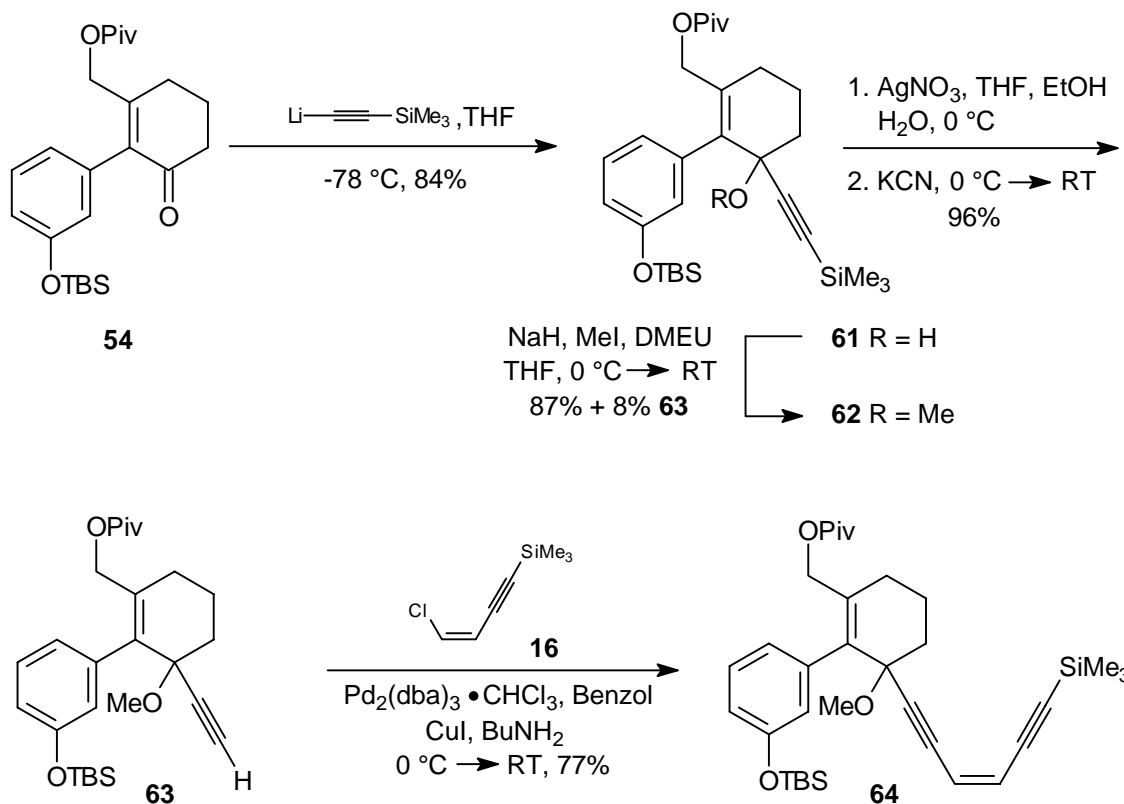
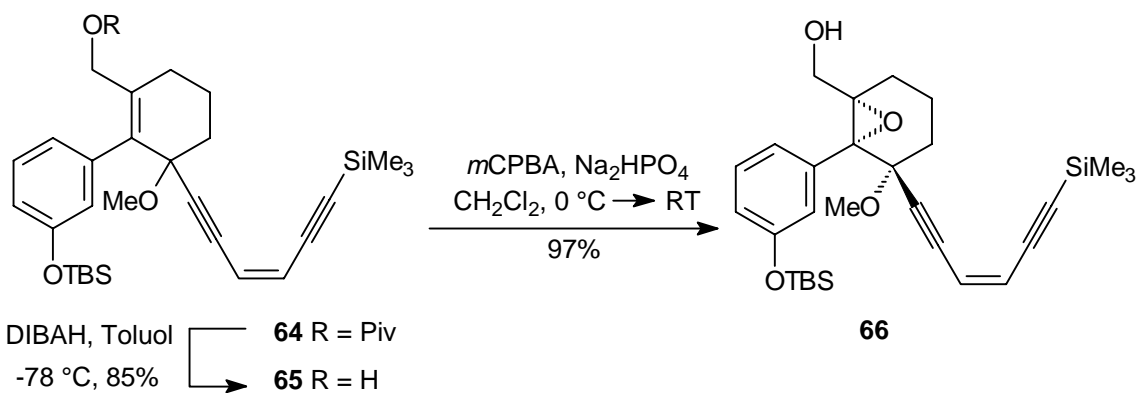


Abb. 38 Aufbau des Endiinsystems.

3.4.5 Die Stereoselektive Epoxidierung und Cyclisierung zum makrocyclischen Endiin

Vor der Epoxidierung sollte der Pivaloylester reaktiv gespalten werden. Der Allylalkohol **65** ließ sich wie erhofft mit DIBAH⁹² aus dem Ester **64** darstellen. Die nachfolgende Epoxidierung mit *m*CPBA lieferte das Epoxid **66** als einzige Verbindung. Weder die chromatographische noch die NMR-spektroskopische Analyse ergaben Hinweise auf ein Gemisch von Diastereomeren. Die *syn*-Konfiguration des Epoxids und der MeO-Gruppe der Verbindung **66** ließ sich indirekt durch die erfolgreich durchgeführte Makrocyclisierung zum Endiin nachweisen (s. u.).

Abb. 39 Stereoselektive Epoxidierung zum Alkohol **66**.

Der Alkohol **66** wurde unter Dess-Martin-Bedingungen zum Aldehyd **67** umgesetzt.

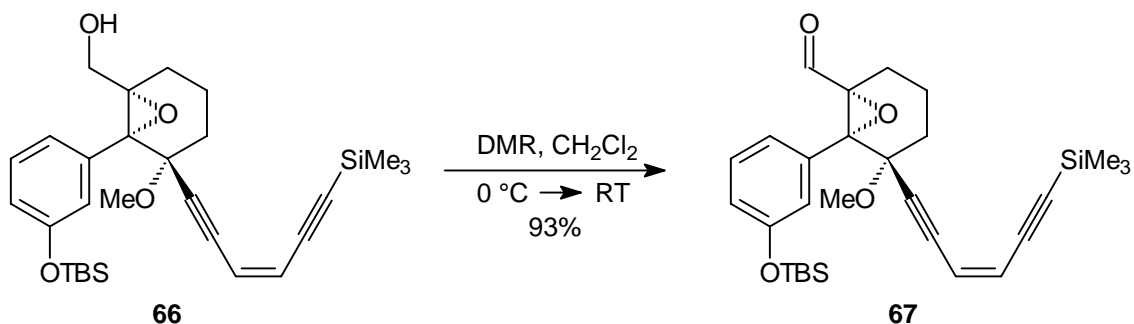


Abb. 40 Darstellung des Cyclisierungssubstrats **67**.

Das alternative Cyclisierungssubstrat **69** ließ sich nach selektiver Abspaltung der Trimethylsilylschutzgruppe mit AgNO_3 und KCN und anschließender Oxidation erhalten (s. Abb. 41).

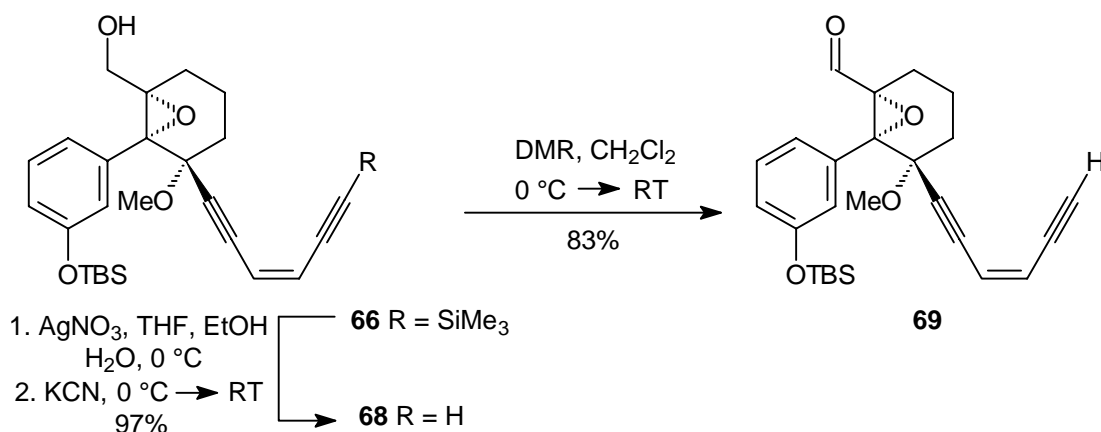


Abb. 41 Darstellung des Cyclisierungssubstrats **69**.

Die Untersuchungen zu den entscheidenden Ringschlußversuchen sind in Abb. 42 und Tabelle 10 zusammengefaßt.

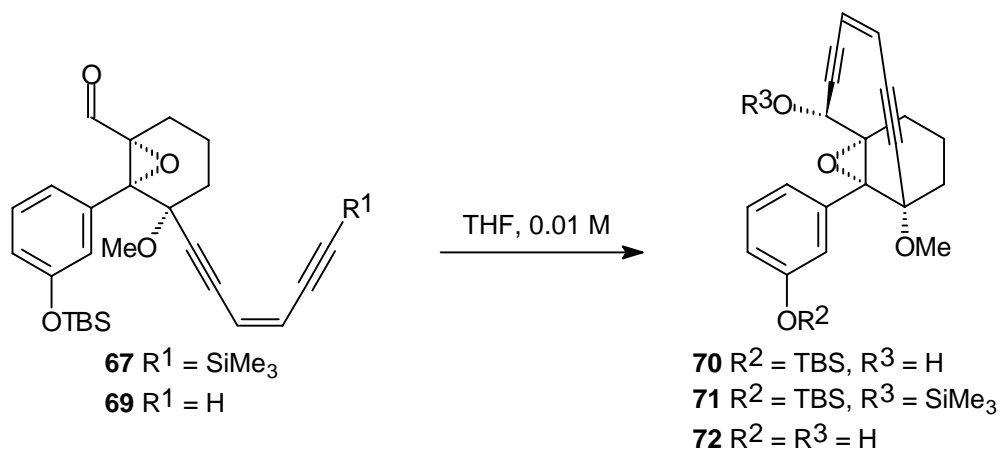


Abb. 42 Makrocyclisierung zu den Endiinen.

R ¹	Reaktionsbedingungen	R ²	R ³	Ausbeute
H	KN(SiMe ₃) ₂ , -78 °C, 2 h	TBS	H	28% 70 , 28% 69
TMS	10% TBAF, MS 4 Å, 0 °C, 2 h	TBS	TMS	77% 71
TMS	1. 5% TBAF, MS 4 Å, -20 °C, 40 min 2. 2.1 eq TBAF, -20 °C, 40 min	H	H	78% 72

Tabelle 10 Reaktionsbedingungen zur Makrocyclisierung.

Die Reaktion zu den makrocyclischen Endiinen gelang sowohl mit Base als auch mit katalytischen Mengen an Fluorid. Der Basen-induzierte Ringschluß mit KN(SiMe₃)₂ ergab das Endiin **70** mit 28% Ausbeute. Darüber hinaus konnten 28% der Ausgangsverbindung zurückgewonnen werden. Das Phenol **72** erhält man aus der Verbindung **70** nach Abspaltung der TBS-Gruppe mit TBAF (s. Abb. 43). Die Reaktion des Aldehyds **67** mit katalytische Mengen an Fluorid führte mit 77% zum makrocyclischen Endiin **71**. Durch die anschließende Zugabe von zwei Äquivalenten an Fluorid konnte direkt das entschützte Phenol **72** erhalten werden.

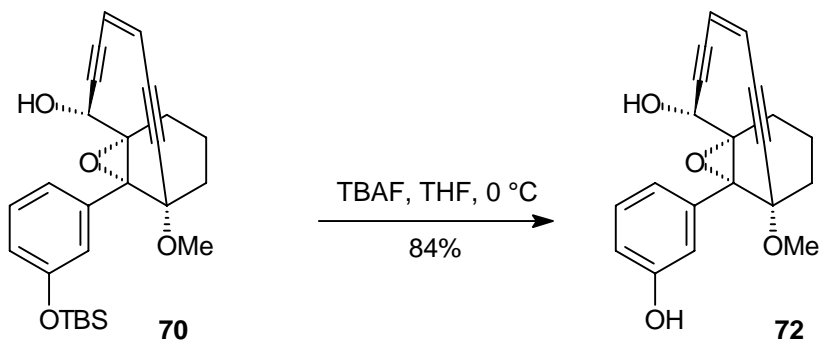


Abb. 43 Hydrolyse der TBS-Gruppe am makrocyclischen Endiin.

Die Hydrolyse der Trimethylsilylgruppe des Endiins **71** gelang selektiv mit K₂CO₃ und führte so auf einem alternativen Weg zur Verbindung **70** über zwei Stufen ausgehend vom Aldehyd **67** mit einer Gesamtausbeute von 68%.

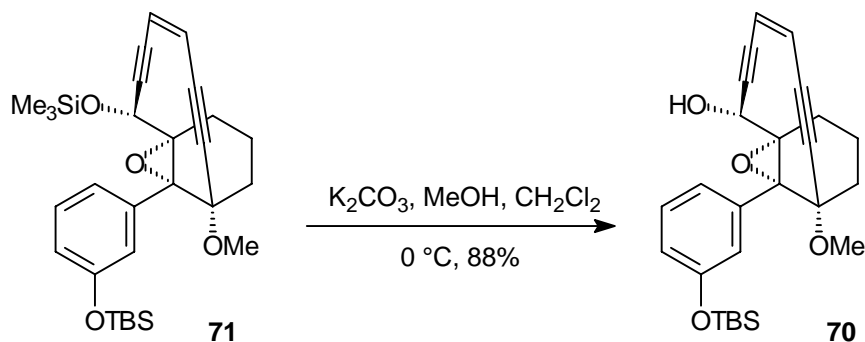


Abb. 44 Hydrolyse der Trimethylsilylgruppe am makrocyclischen Endiin.

Die ^1H - als auch die ^{13}C -NMR-Spektren der Verbindungen **70**, **71** und **72** zeigen zwei Sätze von Signalen im Verhältnis 1:1. Erklären lassen sich die Beobachtungen durch die Bildung von Diastereomeren nach Aufbau des neuen Asymmetriezentrums. Möglich ist aber auch, daß die Energiebarriere der Rotation des Aromaten um die Aryl-Cyclohexanyl-Bindung ungewöhnlich hoch ist, so daß bei Raumtemperatur Rotationsisomere beobachtet werden. Da für die makrocyclischen Endiine weder dünnschichtchromatographisch noch durch analytische HPLC Diastereomere nachzuweisen waren, wurde ein temperaturlaufgelöstes ^1H -NMR aufgenommen. Abb. 45 zeigt einen Ausschnitt der ^1H -NMR-Spektren der Verbindung **70**, die bei 30 °C und bei 60 °C aufgenommen wurden. Die MeO-Gruppe { $\sigma = 3.03/3.04$ ppm, s, T = 30 °C, $[\text{D}_6]$ DMSO}, sowie das H-Atom am neuen Stereozentrum { $\sigma = 3.74/3.76$ ppm, d, $^3J = 5.4/5.4$ Hz, T = 30 °C, $[\text{D}_6]$ DMSO} zeigen bei etwa 60 °C Koaleszenz, wodurch die Existenz von Rotameren bei Raumtemperatur bewiesen werden konnte. Bei der Cyclisierung zu den makrocyclischen Endiinen entstand demnach nur eines der beiden möglichen Diastereomeren mit hoher Selektivität und Ausbeute. Die Konfiguration des neuen Asymmetriezentrums stimmt wahrscheinlich mit der Konfiguration ähnlich funktionalisierter Endiine überein⁹³.

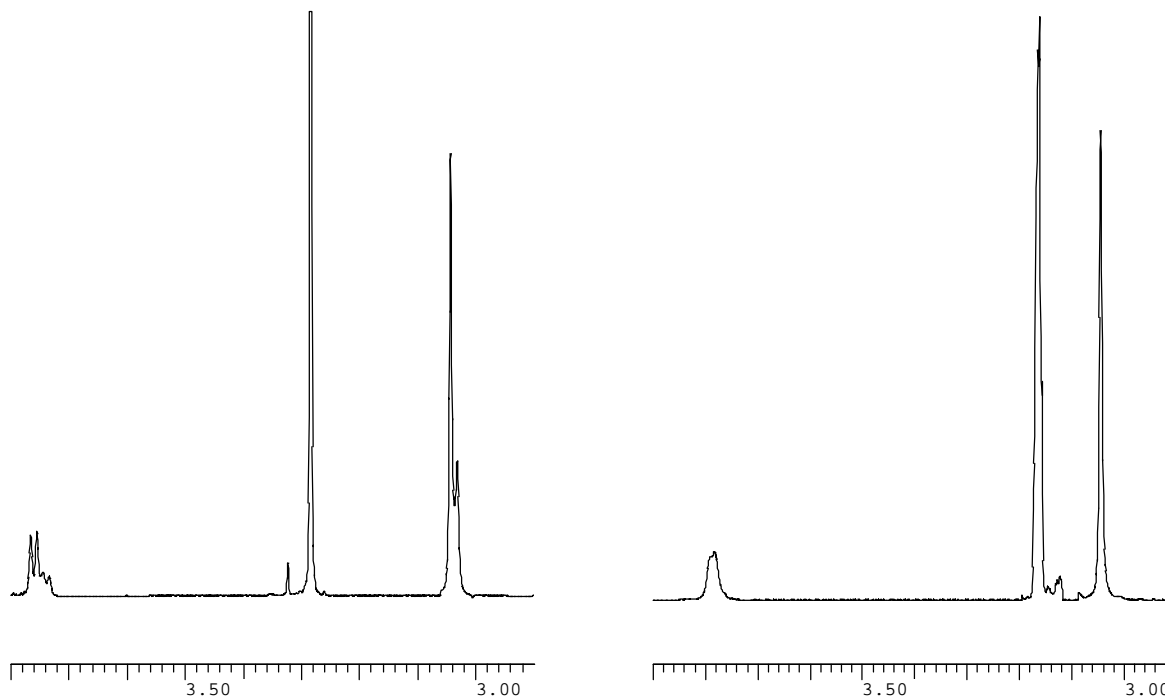


Abb. 45 Temperaturaufgelöstes ^1H -NMR-Spektrum des Endiins **70** (links T = 30 °C, rechts T = 60 °C).

3.4.6 Die Oxidation des makrocyclischen Endiins zum Dynemicin-Analogon

Im letzten Syntheseschritt sollte das Phenol zum Chinon oxidiert werden. Für die Oxidation von Phenolen zu Chinonen sind zahlreiche Literaturbeispiele bekannt⁹⁴. Aufgrund der Säureempfindlichkeit des Epoxids sind die Auswahlmöglichkeiten jedoch begrenzt. Die Untersuchungen zur Oxidation sind in Abb. 46 und Tabelle 11 zusammengefaßt⁹⁵.

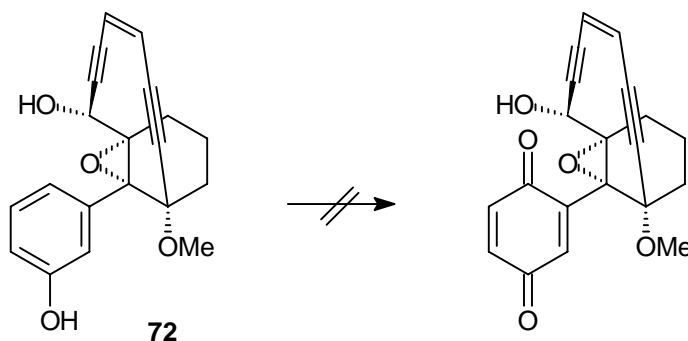


Abb. 46 Untersuchungen zur Oxidation des Aromaten zum Chinon.

Oxidationsmittel	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
Iodbenzoldiacetat	K ₂ CO ₃ , Acetonitril, H ₂ O, RT, 45 min	Zers.
Iodbenzoldiacetat	Acetonitril, Phosphatpuffer pH 7, RT, 30 min	keine Rkt.
DDQ	CH ₂ Cl ₂ , 5% H ₂ O, 0 °C → RT, 1 d	keine Rkt.
CAN	Acetonitril, 10% H ₂ O, -15 °C, 15 min	Zers.
Frèmys Salz	Ethylacetat, Phosphatpuffer pH 7, RT, 2 h	keine Rkt.
Frèmys Salz	Ethylacetat, Phosphatpuffer pH 6 ⁹⁶ , RT, 16 h	keine Rkt.
<i>t</i> BuOOH	Ru(PPh ₃) ₃ Cl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , RT, 3 h	Zers.

Tabelle 11 Reaktionsbedingungen zu den Oxidationsversuchen.

Die direkte Oxidation zum Chinon führte mit den unterschiedlichen Reagenzien nur zur Zersetzung des Endiins oder es wurde keine Reaktion beobachtet.

Die Oxidation gelang schließlich mit Iodbenzoldiacetat in Methanol, wobei das Chinon-Ketal **73** erhalten wurde. Versuche, die Ausbeuten durch Variation der Reaktionsbedingungen zu optimieren, führten, wie die Ergebnisse in Abb. 47 und Tabelle 12 zeigen, nicht zum Erfolg.

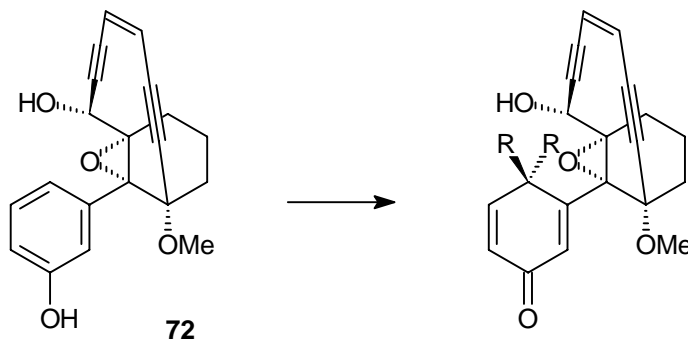


Abb. 47 Oxidation des Aromaten.

Oxidationsmittel	Reaktionsbedingungen	R	Ausbeute
Iodbenzoldiacetat	MeOH, Py, 0 °C → RT, 15 h	MeO	20% 73
Bis(trifluoroacetoxy)-iodbenzol	MeOH, Py, 0 °C → RT, 2 h	MeO	keine Rkt.
Iodbenzoldiacetat	MeOH, 2,6-Di(<i>tert</i> -butyl)pyridin, 0 °C → RT, 15 h	MeO	22% 73
Iodbenzoldiacetat	THF, BuNH ₂ , 0 °C, 3 h	BuN=	keine Rkt.
Iodbenzoldiacetat	THF, Glycol, RT, 16 h	OCH ₂ CH ₂ O	keine Rkt.
Iodbenzoldiacetat	THF, MeOH, RT, 17 h	MeO	Zers.

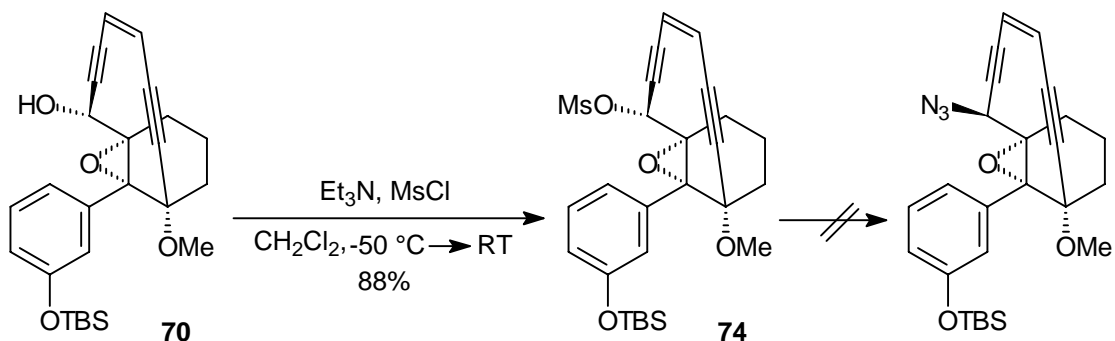
Tabelle 12 Reaktionsbedingungen zur Oxidation des Aromaten.

Die schlechten Ausbeuten der Reaktion sind möglicherweise auf die Labilität des intermediär entstehenden Hydrochinons zurückzuführen. Die Oxidation von Phenolen mit hypervalentem Iod führt zunächst zu Hydrochinonen, die anschließend weiter zu Chinonen oxidiert werden^{95c}. Die hohe Elektronendichte der Hydrochinone kann zur Öffnung des Epoxidringes und zur Zerstörung des Endiins führen.

3.4.7 Untersuchungen zum Aufbau des Heterocyclus

Um zu einem effektiven Syntheseweg zu makrocyclischen Dynemicin-Analoga mit einem Chinontrigger zu gelangen, sollte versucht werden, das Phenol mit hypervalentem Iod zu oxidieren, wobei durch einen intramolekularen Angriff von nucleophilem Stickstoff gleichzeitig der Heterocyclus aufgebaut werden sollte⁹⁷. Dazu mußte zunächst der Alkohol des Endiins **70** unter Inversion der Konfiguration in ein Amin überführt werden, das aus einem Azid zugänglich sein sollte.

Die Bemühungen, das Azid über eine zweistufige Reaktionssequenz zu erhalten, führten nicht zum Ziel. Die Reaktion des Alkohols **70** mit MsCl (TsCl reagierte nicht) und Triethylamin lieferte das labile Mesylat **74**⁹⁸, das nach Filtration an Kieselgel direkt weiter umgesetzt wurde. Die Substitutionsreaktion mit nucleophilem Azid⁹⁹ hatte jedoch nur die Zersetzung des Substrats zur Folge.

Abb. 48 Versuche zur Einführung eines Azids unter S_N2 -Bedingungen.

Azid	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
Natriumazid	DMF, 50 °C, 6 h	Zers.
Tetrabutylammoniumazid	Benzol, RT, 14 h	keine Reaktion

Tabelle 13 Reaktionsbedingungen zur Einführung des Azids.

Auch der Versuch, ein Azid unter Mitsunobu-Bedingungen direkt einzuführen, führte nicht zum Erfolg (s. Abb. 49)¹⁰⁰.

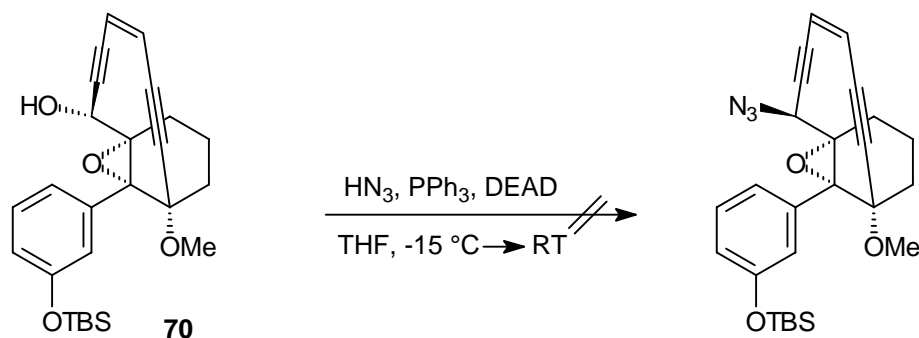
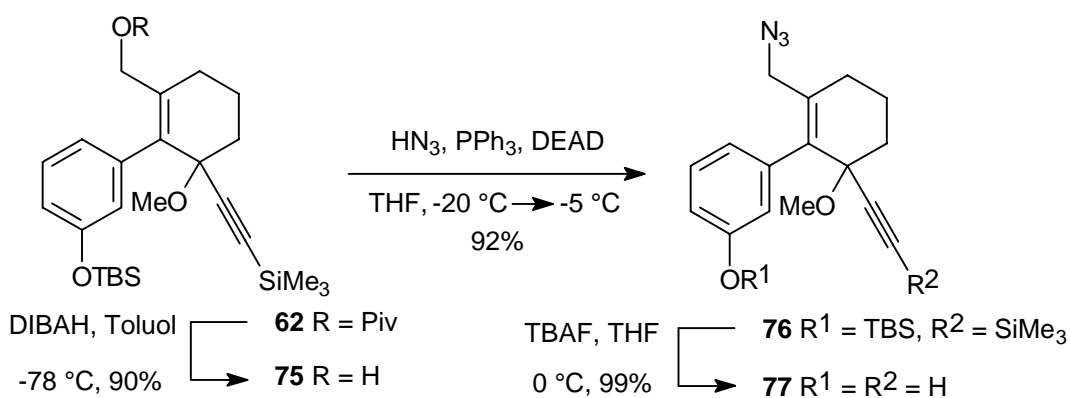


Abb. 49 Versuch zur Einführung eines Azids unter Mitsunobu-Bedingungen.

Dagegen gelang die Einführung von Stickstoff auf einer früheren Stufe der Synthese (s. Abb. 50). Nach reduktiver Entfernung des Esters wurde der Allylalkohol **75** erhalten, der nachfolgend in das Azid **76** überführt werden konnte. Die Hydrolyse der Silylschutzgruppen lieferte das Oxidationssubstrat **77**.

Abb. 50 Synthese des Azids **77**.

Die sich anschließende Oxidation zum Chinon ließ sich nicht realisieren. Wie die Ergebnisse in Abb. 51 und Tabelle 14 zeigen, führten die unterschiedlichen Oxidationsmittel nur zur Zersetzung des Phenols **77** oder es konnte nur Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Ohne Erfolg blieb auch die Oxidation mit Bis(trifluoracetoxy)-iodbenzol, die nach KITA direkt zum Chinonimin führen sollte^{97c}.

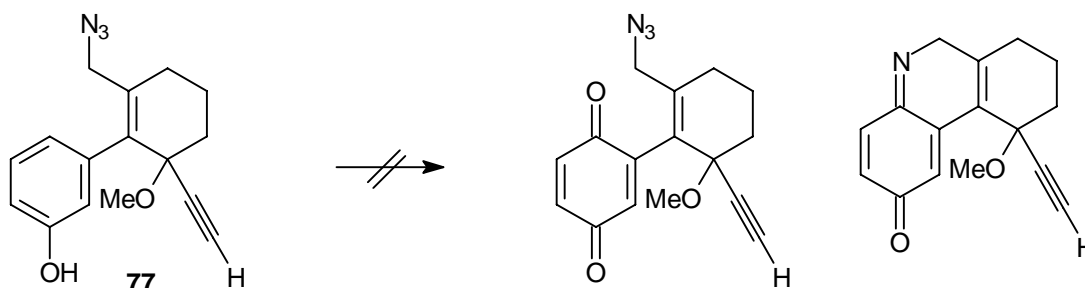


Abb. 51 Versuche zur Oxidation des Phenols **77**.

Oxidationsmittel	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
Iodbenzoldiacetat	K ₂ CO ₃ , Acetonitril, H ₂ O, -10 °C → RT, 14 h	Zers.
Bis(trifluoracetoxy)-iodbenzol	CF ₃ CH ₂ OH, 0 °C, 20 min	Zers.
Bis(trifluoracetoxy)-iodbenzol	K ₂ CO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , -20 °C → -10 °C, 1 h	Zers.
CAN	Acetonitril, H ₂ O, 0 °C, 6 h	Zers.
Frèmys Salz	NaOAc, MeOH, H ₂ O, RT, 2 h	keine Rkt.

Tabelle 14 Reaktionsbedingungen zu den Oxidationsversuchen des Phenols **77**.

3.4.8 Untersuchungen zur biologischen Aktivität

Da es nicht gelungen war ein Dynemicin-Analogon mit einem Chinon-Trigger in ausreichender Menge für biologische Tests zur Verfügung zu stellen, wurde das gut zugängliche Diol **72** hinsichtlich seiner biologischen Aktivität untersucht. Die Versuche wurden vom National Cancer Institute/USA durchgeführt. Die Ergebnisse der *in vitro* Untersuchungen sind in Abb. 52 zusammengefasst. Die Graphik zeigt die Abhängigkeit des prozentualen Wachstums verschiedener Tumorzellarten bei fünf verschiedenen Konzentrationen des Endiins **72**. Das Zellwachstum der Proben wurde nach Inkubation für 48 Stunden mit Hilfe des Sulforhodamin B (SRB) Protein Essays bestimmt.

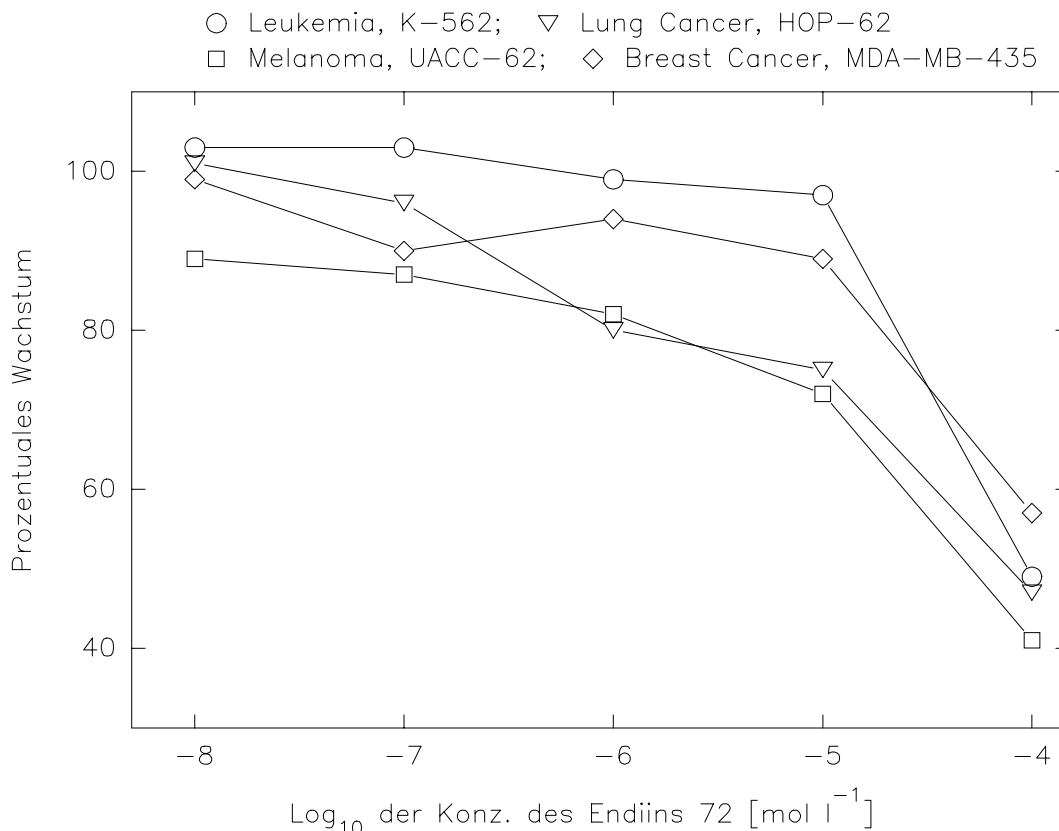


Abb. 52 Untersuchungen zur Cytotoxizität von **72**.

Es ist zu erkennen, daß das makrocyclische Endiin **72** cytotoxische Eigenschaften besitzt. Bei Konzentrationen zwischen 10 und 100 $\mu\text{mol l}^{-1}$ wird das Wachstum verschiedener Tumorarten deutlich gehemmt. Erstaunlich ist die Cytotoxizität des Endiins **72** trotz Fehlens des Chinons als Trigger, der nach erfolgter *in vitro* Reduktion die Bergman-Cyclisierung des Endiins auslösen sollte. Allerdings ließ sich nicht klären, ob die cytotoxischen Eigenschaften der Verbindung **72** auf die Bildung von Diradikalen nach erfolgter Cycloaromatisierung beruhen.

3.5 Untersuchungen zur Synthese höher funktionalisierter Arylcyclohexene über eine intramolekulare Cycloaddition

3.5.1 Retrosynthetische Analyse der Zielverbindung **53.1**

Die Zielverbindung **53.1** läßt sich retrosynthetisch auf den Acrylsäureester **53.2** zurückführen (s. Abb. 53). Durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion sollte sich das annelierte Cyclohexen in Verbindung **53.1** darstellen lassen, unter gleichzeitigem, stereospezifischem Aufbau von zwei der drei Asymmetriezentren. Die *cis*-Konfigurationen der Doppelbindungen des Diels-Alder-Substrats bedingen die *syn*-Orientierung des

Acetylen mit dem als Lacton intramolekular geschützten Homoallylkohols. Der Allylkohol **53.3** sollte sich nach Abspaltung der Schutzgruppe und Veresterung mit Acrylsäure in das Diels-Alder-Substrat **53.2** überführen lassen.

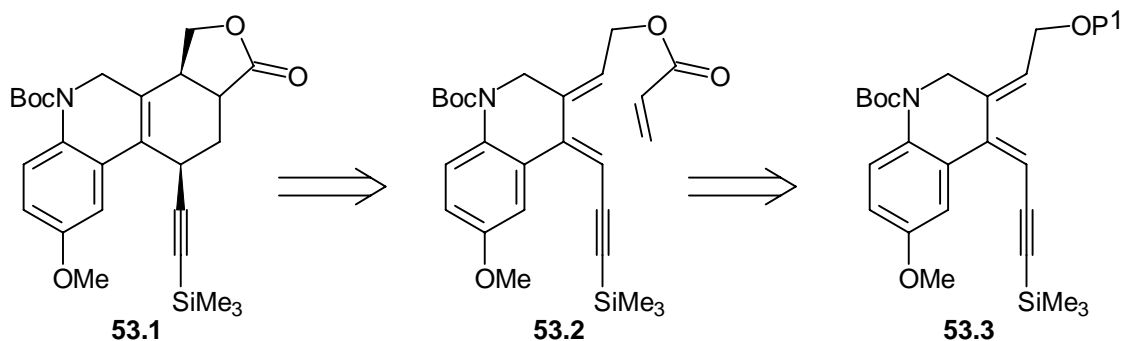


Abb. 53 Retrosynthese der Zielverbindung **53.1**.

Das Indien **53.3** läßt sich auf verschiedene Vorstufen zurückführen, wobei der stereospezifische Aufbau der beiden trisubstituierten Doppelbindungen von entscheidender Bedeutung für den Erfolg der Synthese ist. Der intramolekulare Angriff des Vinylhalogenids an die Dreifachbindung führt ausgehend vom Diin **54.1** unter Aufbau des Heterocyclus zur Verbindung **53.3** (s. Abb. 54). Durch eine radikalische, ionische oder palladiumkatalysierte *syn*-Addition sollte sich die Konstruktion der zweiten trisubstituierten Doppelbindung realisieren lassen¹⁰¹.

Alternativ kann das Indien **53.3** durch eine Kupplungsreaktion verschiedener C₄-Bausteine mit dem Vinylstannan **54.2** dargestellt werden. Die Kupplung des Lactons **54.3** bzw. des Vinylhalogenids **54.4** führt, gefolgt vom Aufbau des Heterocyclus, zum Indien **53.3**.

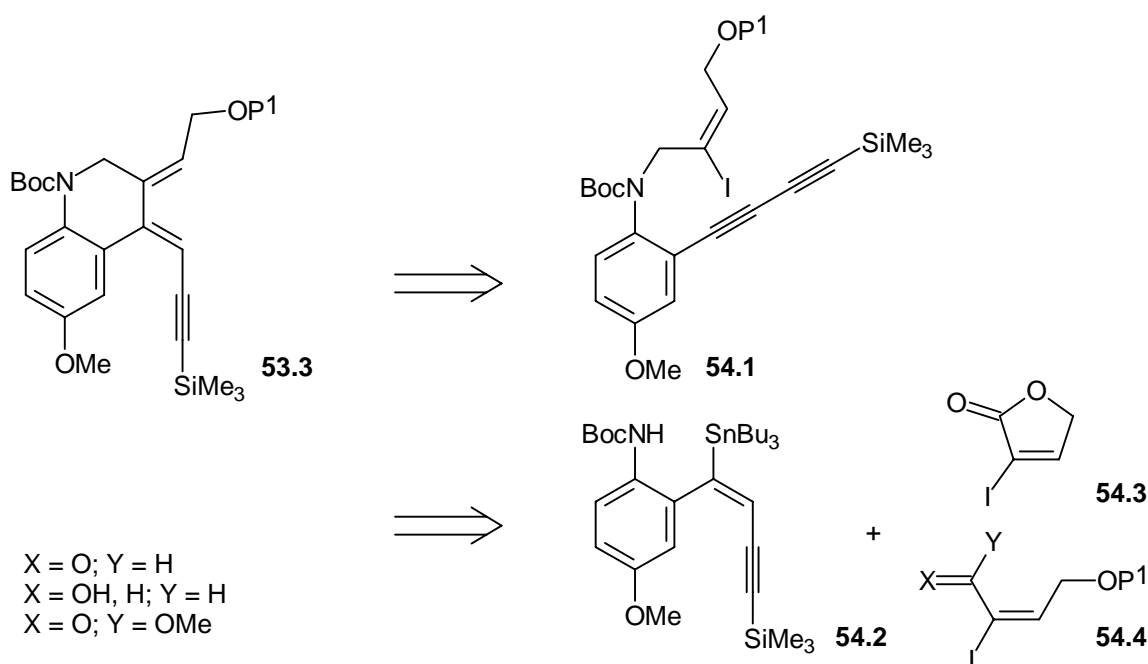


Abb. 54 Retrosynthetische Analyse des Indiens **53.3**.

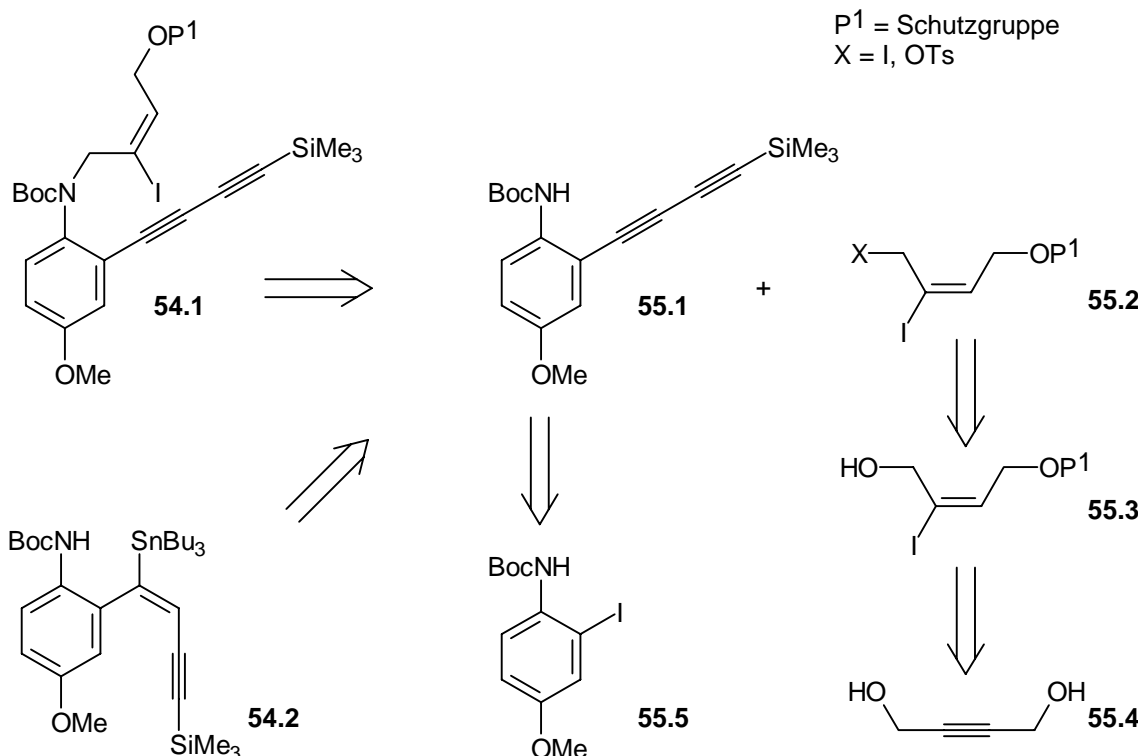


Abb. 55 Retrosynthetische Analyse des Vinylhalogenids **54.1** und des Vinylstannans **54.2**. Aus dem Diin **55.1** sollte sich sowohl das Vinylhalogenid **54.1** als auch das Vinylstannan **54.2** darstellen lassen (s. Abb. 55). Die N-Alkylierung der Verbindung **55.1** mit dem C₄-Baustein **55.2** führt zum Vinylhalogenid **54.1**. Das Vinylstannan **54.2** kann durch Addition von Tributylzinnhydrid an das Diin **55.1** erhalten werden, wobei die Kontrolle der Regiochemie der Reaktion von entscheidender Bedeutung ist. Die Hydrostannylierung von Butindiol, gefolgt von der selektiven Umsetzung zum monogeschützten Diol, liefert nach der Reaktion mit Iod das Vinyljodid **55.3** aus dem die verschiedenen C₄-Bausteine zugänglich sein sollten. Nach der Umwandlung der ungeschützten Alkoholfunktion in ein Halogenid bzw. Tosylat erhält man den C₄-Baustein **55.2**. Das Lacton **54.3** sollte sich ebenfalls aus dem Vinylhalogenid **55.3** nach Oxidation des Alkohols zur Säure und anschließender Lactonisierung darstellen lassen. Das Diin **55.1** läßt sich auf das Aryliodid **55.5** zurückführen. Durch sukzessive Kupplung von Alkinen mit dem Iodid **55.5** unter Übergangsmetall-Katalyse kann die Diineinheit aufgebaut werden.

3.5.2 Die Synthese der C₄-Bausteine

Trisubstituierte Doppelbindungen sind auf verschiedenen Wegen zugänglich. Besonders einfach und mit hoher Stereoselektivität lassen sie sich durch Hydrometallierung von Dreifachbindungen¹⁰² und anschließender Umsetzung mit einem Elektrophil darstellen. Die

verschiedenen C₄-Bausteine konnten nach dieser Synthesemethode mit befriedigenden Ausbeuten erhalten werden. Dazu wurde das Vinylstannan **79** nach einer Vorschrift von FLEMING et al. aus Butindiol (**78**) und dem Zinn-Cuprat **56.1** dargestellt (s. Abb. 56)¹⁰³. Das resultierende Diol ließ sich anschließend regioselektiv mit TBSCl oder Pivaloylchlorid zum monogeschützten Vinylstannan **80** bzw. **81** umsetzen, wobei die sterisch leichter zugängliche Alkoholfunktion bei tiefen Temperaturen bevorzugt reagierte (s. u.)¹⁰⁴.

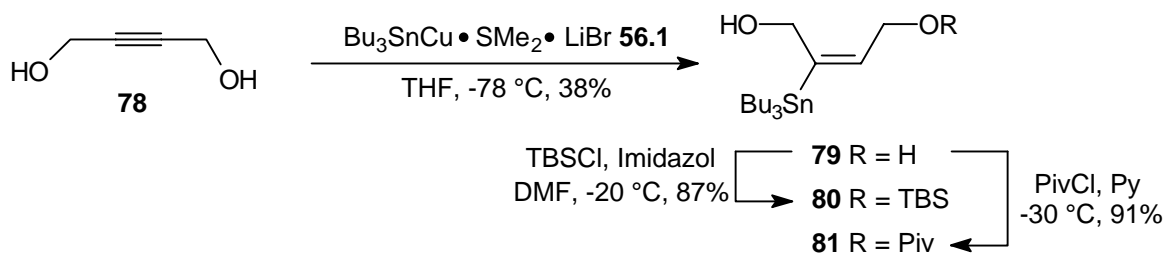


Abb. 56 Synthese der Vinylstannane **80** und **81**.

Durch Zugabe von Iod zu dem Stannan **81** wurde das entsprechende Vinyljodid **82** unter Retention der Konfiguration dargestellt^{102b,d}. Anhand der Kopplungskonstanten des ¹H-NMR-Spektrums ließ sich die Regiochemie der vorangegangenen Einführung der Pivaloylschutzgruppe beweisen. Der Vinylwasserstoff und die benachbarten CH₂OPiv-Protonen spalten zu einem Triplett bzw. Dublett auf. Die Kopplungskonstante liegt mit 7.5 Hz in der charakteristischen Größenordnung für eine Kopplung über drei Bindungen. Die CH₂OH-Gruppierung spaltet ebenfalls zu einem Dublett bzw. Triplett auf, wobei die Kopplungskonstante hier 6.7 Hz beträgt. Der freie Alkohol ließ sich mit TBSCl und Imidazol als Silylether schützen oder mit Iod und Triphenylphosphin in das Iodid¹⁰⁵ überführen und führte mit guten Ausbeuten zu den C₄-Bausteinen **83** und **84** (s. Abb. 57).

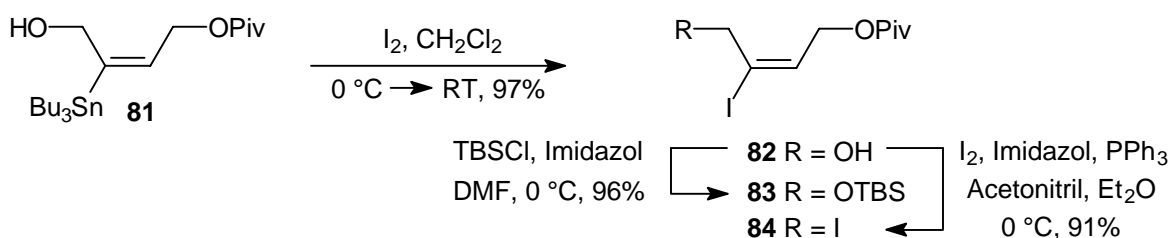
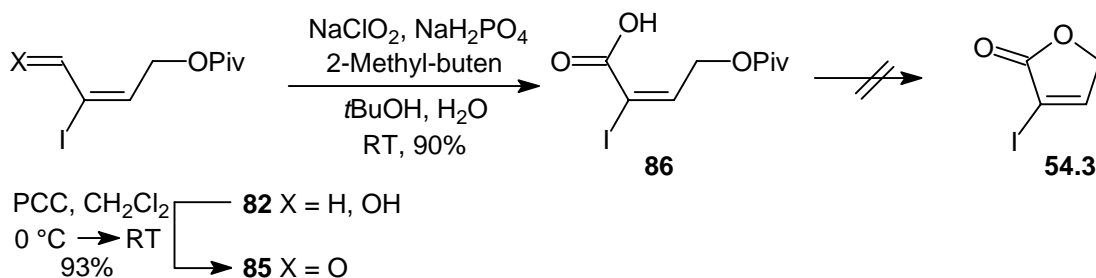


Abb. 57 Synthese der C₄-Bausteine **83** und **84**.

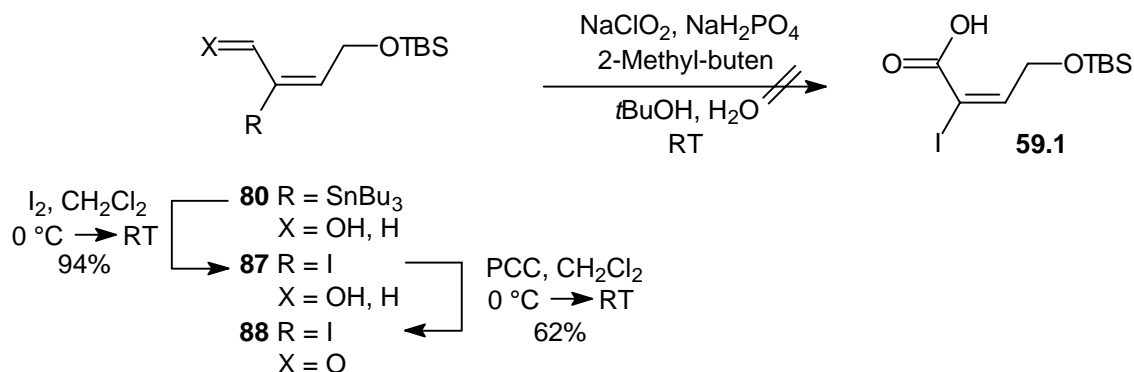
Das Lacton **54.3** als weiterer C₄-Baustein ließ sich aus dem Alkohol **82** nicht synthetisieren (s. Abb. 58 und Tabelle 15). Zwar gelang die Oxidation des Alkohols **82** zum Aldehyd **85**¹⁰⁶ und nachfolgend zur Carbonsäure **86**¹⁰⁷, doch die Versuche zur Cyclisierung zum Lacton hatten keinen Erfolg. Es ließen sich keine Produkte isolieren, die eindeutig in ihrer Struktur aufgeklärt werden konnten.

Abb. 58 Untersuchungen zur Synthese des Lactons **54.3**.

Reaktionsbedingungen

TFA, CHCl_3 , RT, 3 h1. NaOH, H_2O , EtOH, RT, 100 min; 2. HCl (pH 1.5), RT, 18 h1. K_2CO_3 , MeOH, RT, 24 h; 2. 10%-ige HCl, RT, 2 hTabelle 15 Reaktionsbedingungen zur Lactonisierung der Säure **86**.

Die Hydrolyse von Silylschutzgruppen ist im Vergleich zum Pivaloyl-ester unter mildereren Bedingungen möglich. Die Lactonisierung einer silylgeschützten, sonst analogen Verbindung zur Säure **86** könnte einfach durch Zugabe von Fluorid oder unter milden sauren Bedingungen mit HF erfolgen. Die Synthese der Carbonsäure **59.1** ließ sich aber nicht realisieren (s. Abb. 59). Der Aldehyd **88**, der aus dem Stannan **80** nach Überführung in das Iodid und Oxidation mit PCC mit nur noch mäßigen Ausbeuten zugänglich war, ließ sich in konzentrierter Form nur für kurze Zeit lagern und zersetzte sich sehr schnell bei Raumtemperatur. Der Versuch, den Aldehyd **88** unter identischen Reaktionsbedingungen umzusetzen, die bei der Oxidation der Verbindung **85** mit Erfolg zur Carbonsäure führten, brachte kein positives Ergebnis.

Abb. 59 Synthese des Aldehyds **88**.

Auch die Bemühungen, das Lacton ausgehend von der literaturbekannten Verbindung **91** darzustellen, die bereits die Carboxylgruppe enthält und deren Schutzgruppe sich unter milden sauren Bedingungen hydrolysieren lassen sollte, führten nicht zum Erfolg. Ausgangsverbindung war Propargylalkohol (**89**), der zunächst als THP-Ether geschützt

wurde (s. Abb. 60)¹⁰⁸. Der Ester **91** lässt sich in Anlehnung einer Vorschrift von LAROCK et al. nach Überführung des Alkins in die Grignard-Verbindung und Zugabe von Chlorameisensäuremethylester als C₁-Baustein darstellen¹⁰⁹. Nach Destillation und chromatographischer Reinigung wurde der THP-Ether **91** in 25%-iger Ausbeute isoliert. Mit 35% Ausbeute konnte darüber hinaus der Alkohol **92** erhalten werden.

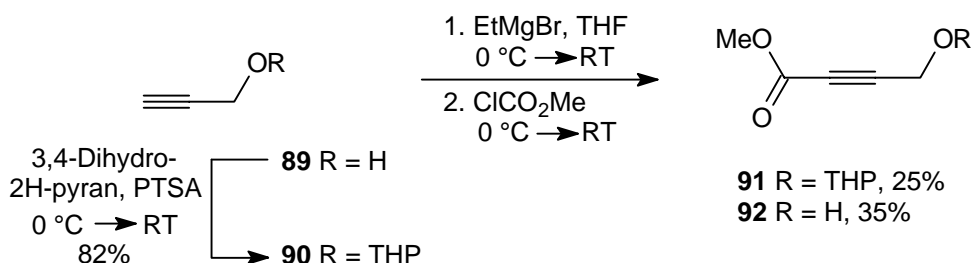


Abb. 60 Synthese des Esters **91**.

Die Hydrostannylierung mit Tributylzinnhydrid unter Palladium-Katalyse lieferte das Vinylstannan **93**^{102b,d}. Unter Retention der Konfiguration erhielt man das Vinyljodid **94** aus dem Stannan **93** durch Zugabe von Iod (s. Abb. 61).

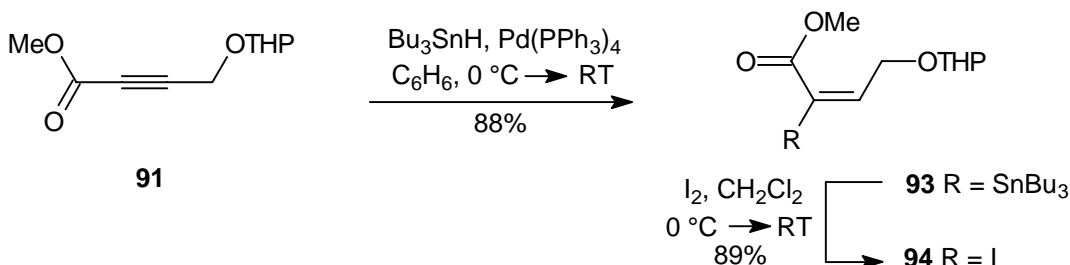
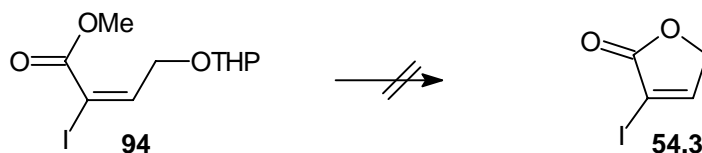


Abb. 61 Synthese des Vinyljodids **94**.

Die *syn*-Addition des Zinnhydrids konnte mittels der ^{117/119}Sn-Vinyl-H Kopplungskonstanten bewiesen werden. Mit 58 Hz liegt sie in der für *syn*-Vinylstannane charakteristischen Größenordnung¹¹⁰. Die Regiochemie der Verbindung **93** konnte ebenfalls NMR-spektroskopisch bewiesen werden. Die chemische Verschiebung des Vinylwasserstoffatoms des Iodids **94** als Folgeprodukt ist mit 7.12 ppm deutlich tieffeldverschoben. Die benachbarte CH₂-Gruppe führt zu einer Aufspaltung des Signals zu einem Dublett mit der typischen Kopplungskonstanten von 5 Hz.

Die Lactonisierung des Esters gelang dagegen nicht. Die Versuche sind in Abb. 62 und Tabelle 16 zusammengefasst. Mit PPTS konnte nur Edukt zurückgewonnen werden. Mit der stärkeren Säure PTS wurden dagegen keine Produkte isoliert, die in ihrer Struktur eindeutig aufgeklärt werden konnten.

Abb. 62 Untersuchungen zur Synthese des Lactons **54.3** aus dem Ester **94**.

Säure	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
PPTS	MeOH, RT, 2 ½ h	keine Reaktion
PTS	MeOH, RT, 1 h	Zers.

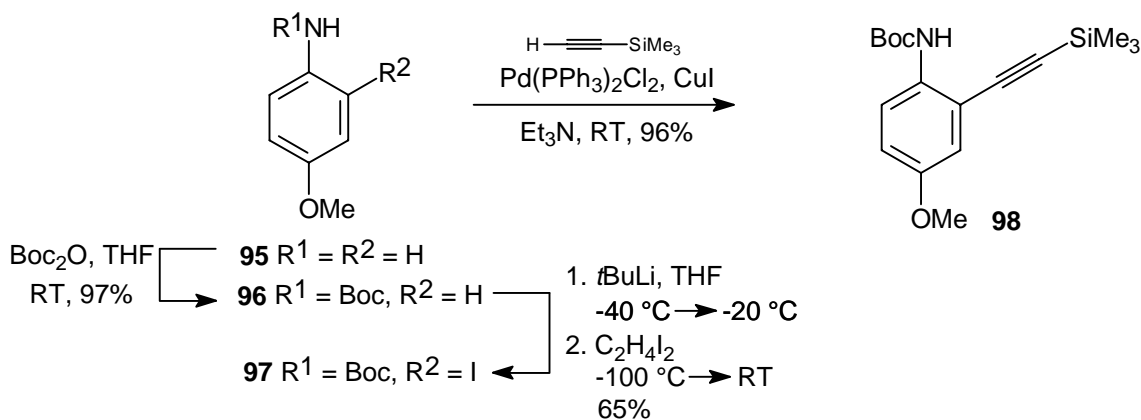
Tabelle 16 Reaktionsbedingungen zur Lactonisierung.

Nachdem es nicht gelungen war, das Lacton aus den verschiedenen Vorstufen darzustellen, wurden keine weiteren Untersuchungen zur Synthese durchgeführt. Der Ester **94** sollte als C₄-Baustein direkt für die weitere Synthese entsprechend der Retrosynthese eingesetzt werden.

3.5.3 Die Synthese des Diins **101**

Unsymmetrisch 1,4-disubstituierte Diene lassen sich auf unterschiedlichen Wegen darstellen¹¹¹. Die Knüpfung der C-C-Bindung zwischen Aromaten und Acetylen gelingt besonders einfach mittels palladiumkatalysierter Kupplung eines Arylhalogenids mit einem Alkin unter CuI-Cokatalyse. Die zweite Acetyleneinheit sollte sich ebenfalls unter Übergangsmetall-Katalyse über eine Kreuzkupplungsreaktion mit einem weiteren Acetylen einführen lassen.

Die Synthese des Alkins **98** ist in Abb. 63 dargestellt und erfolgte nach einer Vorschrift von KONDO et al¹¹².

Abb. 63 Synthese des Arylalkins **98**.

Die Versuche zur Darstellung des Diins **101** sind in Abb. 64 und Tabelle 17 dargestellt. Der Versuch, das silylgeschützte Acetylen nach einer Vorschrift von ISOBE et al. direkt in das entsprechende Iodid **100** zu überführen, gelang nicht¹¹³. Dagegen konnte das Iodid **100**

mit guten Ausbeuten nach Hydrolyse der Silylschutzgruppe und anschließender Iodierung mit Iod und Morpholin erhalten werden¹¹⁴. Die sich anschließende Kreuzkupplungsreaktion mit unterschiedlichen Alkinen führte mit unbefriedigenden Ausbeuten zum Diin **101**. Obwohl das Lösungsmittels zunächst entgast und die Reaktion unter Ausschluß von Sauerstoff durchgeführt wurde, konnte überwiegend nur das dimere Produkt **102** isoliert werden. Beim Versuch aus dem Acetylen **100** und Propargylalkohol ein 5-Aryl-2,4-pentadiin-1-ol darzustellen, das sich anschließend mit MnO₂ und KOH in das Arylbutadiin überführen lassen sollte^{111b}, konnten keine Produkte isoliert werden.

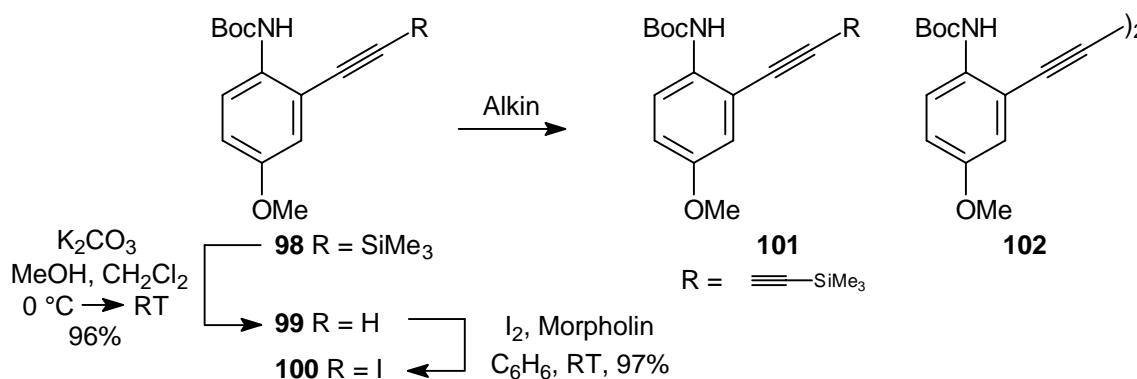


Abb. 64 Synthese des Diins **101** über eine Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung.

Alkin	Reaktionsbedingungen	isolierte Produkte
TMS-Acetylen	CuI, Pyrrolidin, 0 °C	18% 101 , 26% 100 , 38% 102
TMS-Acetylen	CuBr·SMe ₂ , Pyrrolidin, 0 °C	11% 101
DPMS-Acetylen ¹¹⁵	CuI, Pyrrolidin, 0 °C	42% 99
Propargylalkohol	CuI, Pyrrolidin, 0 °C	Zers.

Tabelle 17 Reaktionsbedingungen zur Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung.

Auch der Versuch, Iodotrimethylsilylacetylen (**103**), das nach einer Vorschrift von AMATORE et al. synthetisiert wurde¹¹⁶, mit dem Acetylen **99** zu koppeln, führte mit nur 6% zum gesuchten Diin (s. Abb. 65).

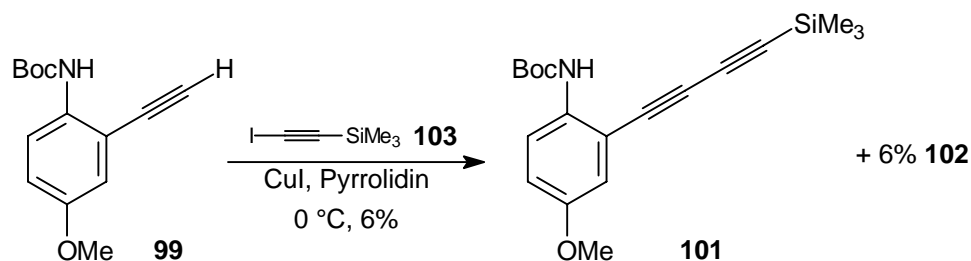


Abb. 65 Synthese des Diins **101** aus dem Acetylen **99** und dem Iodid **103**.

Die Schwierigkeiten, die sich bei der Verknüpfung zweier Acetylene ergaben, ließen sich durch die direkte Kupplung eines Diins mit dem Aryliodid **97** umgehen. Das Diin **107**

wurde entsprechend einer literaturbekannten Vorschrift dargestellt¹¹⁷. Es zersetzt sich bei Raumtemperatur, in konzentrierter Form relativ schnell und ist auch bei tiefen Temperaturen nur begrenzt haltbar. Die besten Resultate bei der sich anschließenden Kupplungsreaktion mit dem Iodid **97** wurden erzielt, wenn das Butadiin **107** gleich weiter umgesetzt wurde. Die Verbindung **101** ließ sich so mit 82% Ausbeute darstellen (s. Abb. 66).

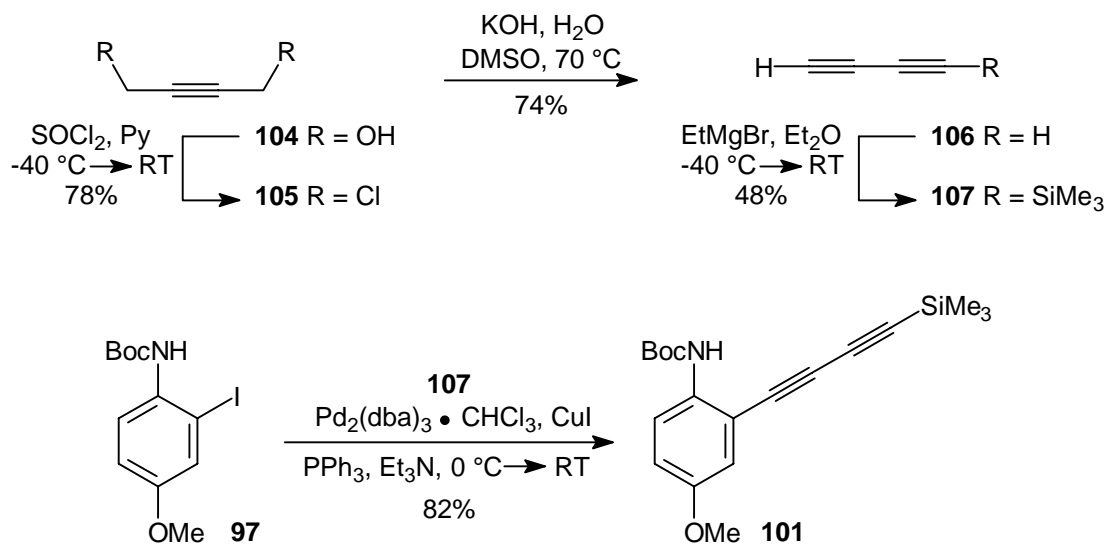


Abb. 66 Synthese des Diins **101** aus dem Iodid **97** und dem Butadiin **107**.

3.5.4 Untersuchungen zur Verknüpfung der C4-Bausteine mit dem Diin **101**

Zunächst wurde versucht, das Carbamat **101** mit dem Diiodid **84** zu alkylieren. Die Synthese der Verbindung **54.1** gelang nicht. Der Einsatz unterschiedlicher Basen führte jeweils zu einer Vielzahl von Produkten, die in ihrer Struktur nicht aufgeklärt werden konnten (s. Abb. 67 und Tabelle 18).

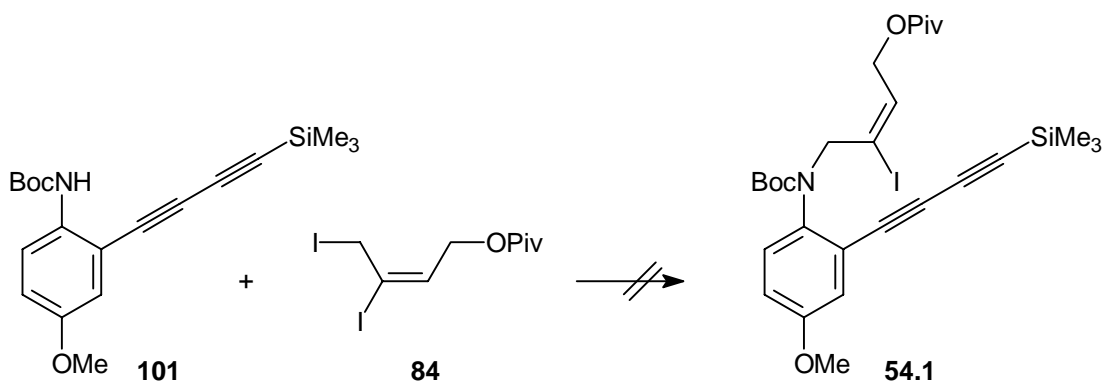
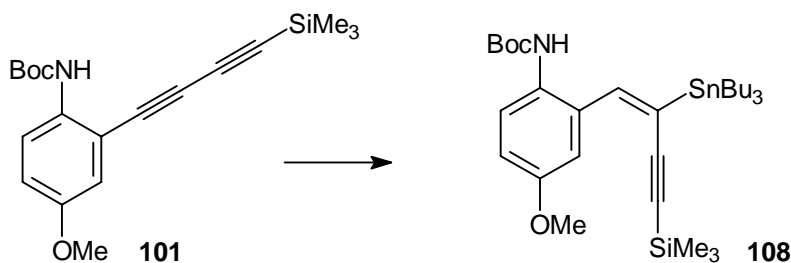


Abb. 67 Versuch der Alkylierung des Carbamats **101** mit dem Diiodid **84**.

Base	Reaktionsbedingungen
Natriumhydrid	THF, 0 °C
Natriumhydrid	DMF, 0 °C → RT
<i>t</i> BuLi	THF, -40 °C → RT
<i>t</i> BuLi	Diethylether, -100 °C → RT
<i>t</i> BuLi	Diethylether, HMPT, -100 → RT

Tabelle 18 Reaktionsbedingungen zu den Alkylierungsversuchen des Carbamats **101**.

Die Hydrostannylierung des Diins **101**¹¹⁸ entsprechend der Retrosynthese zum Vinylstannan **54.2**, um nachfolgend über eine Kupplungsreaktion den C₄-Baustein einzuführen, ließ sich ebenfalls nicht realisieren. Die Addition von Tributylzinnhydrid führte unter Palladium-Katalyse zum unerwünschten Regioisomer **108**, wie sich am späteren Kupplungsprodukt **111** NMR-spektroskopisch beweisen ließ (s. u.). Die Hydrostannylierung unter ionischen Bedingungen lieferte mit vergleichbaren Ausbeuten ebenfalls das falsche Isomer (s. Abb. 68 und Tabelle 19).

Abb. 68 Die Hydrostannylierung des Diins **101**.

Reaktionsbedingungen	Ausbeute
Bu ₃ SnH, Pd(PPh ₃) ₄ , C ₆ H ₆ , RT, 15 h	78%
1. Bu ₃ Sn(Bu)Cu(CN)Li ₂ , THF, -78 °C, 15 h	62%
2. H ⁺ , RT, 90 min	

Tabelle 19 Reaktionsbedingungen zur Hydrostannylierung des Diins **101**.

Die nachfolgende Kupplung des Vinylstannans **108** mit den unterschiedlichen C₄-Bausteinen ist in Abb. 69 und Tabelle 20 zusammengefaßt. Die Ergebnisse zeigen, daß die Kupplungsreaktion des Aldehyds **85** und des Esters **94** mit befriedigenden Ausbeuten gelang. Der freie Alkohol **82** ließ sich nicht mit dem Vinylstannan **108** zum Kupplungsprodukt umsetzen. Das zweifach geschützte Diol **83** reagierte dagegen mit guten Ausbeuten zum Endiin **111**.

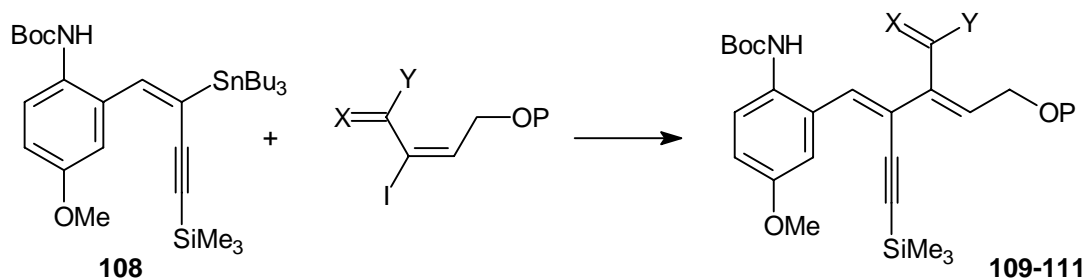


Abb. 69 Kupplung des Vinylstannans **108** mit den verschiedenen C₄-Bausteinen.

Vinyliodid	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
82 X = OH, H; Y = H, P = Piv	Pd ₂ (dba) ₃ •CHCl ₃ , CuI, AsPh ₃ NMP, 70 °C, 15 h	Zers.
85 X = O, Y = H, P = Piv	Pd ₂ (dba) ₃ •CHCl ₃ , CuI, PPh ₃ NMP, 40 °C, 15 h	49% 109
94 X = O, Y = OMe, P = THP	Pd ₂ (dba) ₃ •CHCl ₃ , CuI, PPh ₃ NMP, 50 °C, 6 h	54% 110
83 X = OTBS, H; Y = H, P = Piv	Pd ₂ (dba) ₃ •CHCl ₃ , CuI, PPh ₃ NMP, 50 °C, 26 h	85% 111

Tabelle 20 Reaktionsbedingungen zu den Kupplungsreaktionen des Vinylstannans **108**.

Die Konstitution der Verbindung **111** konnte durch ein C-H-gekoppeltes NMR-Experiment bewiesen werden. Die Kopplungskonstante des Acetylen-C-Atoms und des Vinylwasserstoffs liegt mit 12.4 Hz in der für eine vicinale Kopplungskonstanten charakteristischen Größenordnung¹¹⁹. Die für die regioisomere Verbindung **53.3** (entsprechend der Retrosynthese, s. Abb. 54) erwartete geminale Kopplungskonstante sollte deutlich kleiner sein (s. Abb. 70). Darüber hinaus ist die chemische Verschiebung des Vinylwasserstoffs des Kupplungsproduktes mit 7.02 ppm im Protonenspektrum aufgrund des Ringstromeffekts des Aromaten deutlich tieffeld-verschoben.

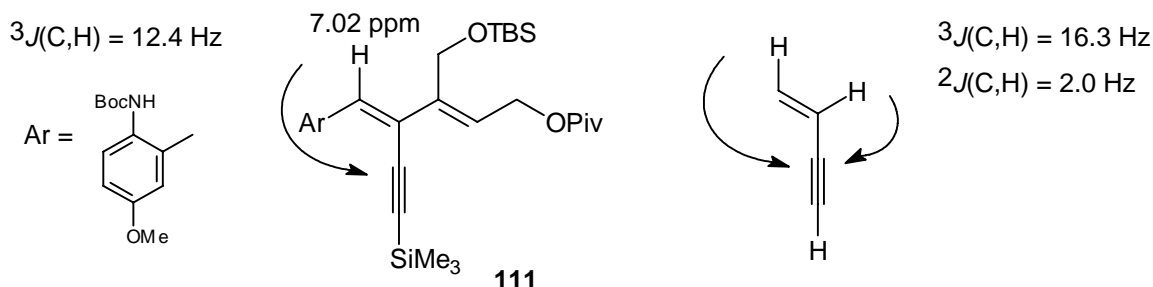


Abb. 70 Untersuchungen zur Regiochemie des Kupplungsprodukts **111**.

Die Synthese der Zielverbindung **53.1** entsprechend der Retrosynthese (s. Abb. 53) ließ sich auf diesem Weg somit nicht realisieren. Es ist in ersten Untersuchungen nicht gelungen, die trisubstituierten Doppelbindungen regioselektiv aufzubauen und ein dem Endiin **53.3** analoges Molekül darzustellen. Die Hydrostannylierung des Diins **101** führte

wie in Abb. 68 gezeigt zum falschen Regioisomer und die nachfolgenden Kupplungsreaktionen mit den C₄-Bausteinen lieferten unter Retention der Konfiguration die unerwünschten Endiine.

Der Aufbau eines Arylcyclohexens über eine Diels-Alder-Reaktion und die damit verbundene Kontrolle der Stereochemie der Methylgruppe und des Endiinbügels im Cyclohexen-Ring erscheint aber dennoch aussichtsreich und sollte durch Modifikation der Synthese möglich sein. Ein weiterer Versuch zur Synthese höher funktionalisierter Cyclohexene ist im folgenden Abschnitt beschrieben.

3.6 Untersuchungen zur Synthese höher funktionalisierter Arylcyclohexene über eine intermolekulare Cycloaddition

3.6.1 Retrosynthetische Analyse der Zielverbindung 71.1

Die Synthese des Arylcyclohexens **71.1** sollte aus der bicyclischen Verbindung **71.2** durch selektive Spaltung der sterisch leichter zugänglichen und elektronenreicheren Doppelbindung möglich sein. Der Bicyclus sollte sich nach Dihydroxylierung der Doppelbindung und anschließender Diolsplaltung oder durch Ozonolyse zum Cyclohexen **71.1** öffnen lassen. Über eine Kreuzkupplungsreaktion oder eine 1,4-Addition sollte sich die C-C-Bindung zwischen dem Aromaten **71.4** und dem Vinylhalogenid **71.3** knüpfen lassen. Der Bicyclus **71.3** läßt sich als literaturbekannte Verbindung aus Cyclohexadien und Brompropioisäure über eine Diels-Alder-Reaktion darstellen.

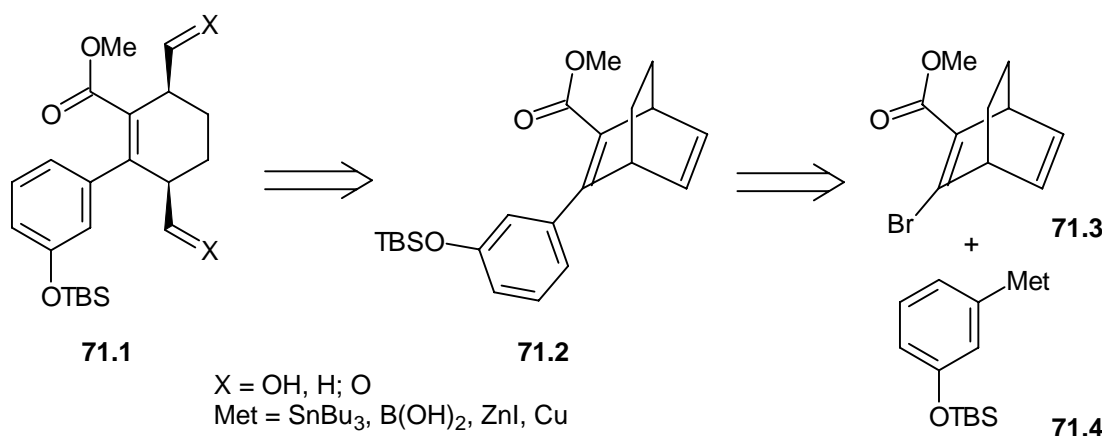


Abb. 71 Retrosynthetische Analyse der Zielverbindung **71.1**.

3.6.2 Die Synthese des Arylcyclohexens 118

Das Vinylbromid **115** wurde aus Brompropioisäuremethylester **113** und Cyclohexadien **114** über eine Diels-Alder-Reaktion nach einer Vorschrift von CHAMBERLAIN et al.

dargestellt¹²⁰. Der Ester **113** ließ sich als literaturbekannte Verbindung mit 83%-iger Ausbeute aus Propiolsäuremethylester und NBS synthetisieren¹²¹.

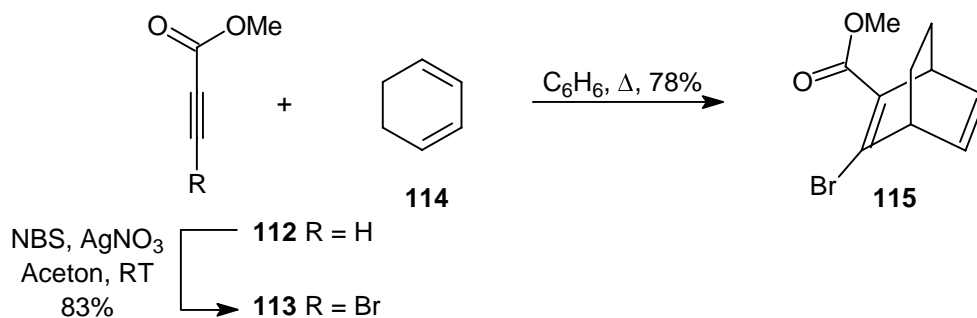


Abb. 72 Synthese des Bromids **115**.

Die Untersuchungen zur Kupplung des Bicyclus **115** mit den metallierten Aromaten sind in Abb. 73 und Tabelle 21 zusammengefaßt.

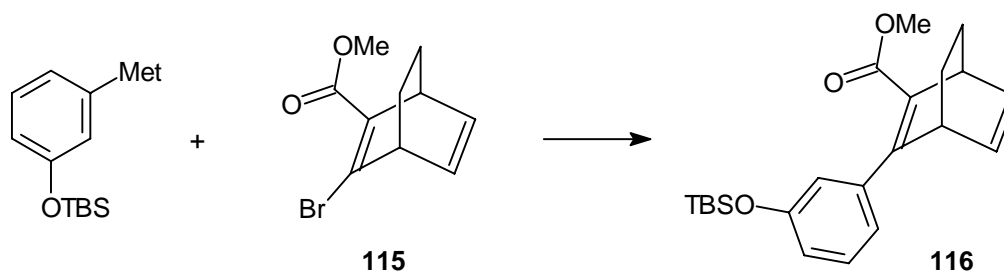


Abb. 73 Synthese des Bicyclus **116**.

Met	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
60 SnBu ₃	Pd(PPh ₃) ₄ , CuI, Dioxan, RT, 24 h	Keine Reaktion
60 SnBu ₃	Pd ₂ (dba) ₃ •CHCl ₃ , AsPh ₃ , CuI, NMP, 45 °C, 44 h	60%
ZnBr	Pd ₂ (dba) ₃ •CHCl ₃ , PPh ₃ , THF, -78 °C → RT, 15 h	40%
Cu(CN)ZnI	THF, -78 °C → RT, 15 h	Zers.
33 B(OH) ₂	Pd ₂ (dba) ₃ •CHCl ₃ , AsPh ₃ , 2 M Na ₂ CO ₃ , Dioxan, 45 °C, 16 h	45%

Tabelle 21 Reaktionsbedingungen zur Synthese der bicyclischen Verbindung **116**.

Der Versuch, den Aromaten als Cuprat über eine 1,4-Addition an den vinylogenen Bromsäureester **115** zu addieren, führte zur Zersetzung der Ausgangsverbindungen¹²². Erfolgreich verliefen dagegen die palladiumkatalysierten Kupplungsreaktionen, wobei die Temperatur genau zu kontrollieren ist¹²³. Bei Raumtemperatur war keine Umsetzung zu beobachten und bei erhöhten Temperaturen reagierte der Bicyclus über eine Retro-Diels-Alder-Reaktion unter Eliminierung von Ethen zum Aromaten¹²⁴. Die Stille-Kupplung lieferte die besten Resultate bei Reaktionstemperaturen um 45 °C. Da sich das Bromid **115** und das Kupplungsprodukt **116** mittels analytischer DC nicht trennen lassen, ist der

Reaktionsverlauf zweckmäßigerweise mittels HPLC zu verfolgen, um die Reaktion rechtzeitig zu beenden.

Nach der erfolgreichen Kupplung des Aromaten mit dem Vinylbromid **115** sollte nachfolgend die elektronenreichere Doppelbindung dihydroxyliert und anschließend das Diol mit Natriumperiodat gespalten werden¹²⁵. Die Untersuchungen sind in Abb. 74 und Tabelle 22 zusammengefaßt. Versuche die Reaktion zu optimieren, führten nicht zum gewünschten Erfolg und die Ausbeute ist mit 37% sehr gering. Die Oxidation liefert vermutlich das Diol mit der *exo*-Konfiguration, wie sie von BURDISSO et al. bei ähnlich funktionalisierten Bicyclen nach Dihydroxylierung gefunden wird¹²⁶.

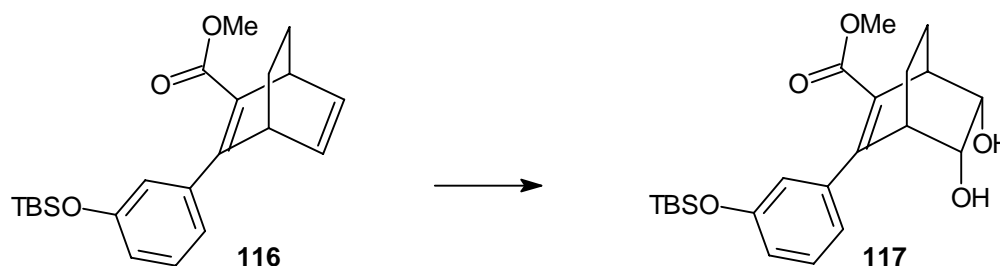


Abb. 74 Dihydroxylierung der Verbindung **116**.

Oxidationsmittel	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
NMO, OsO ₄	<i>t</i> BuOH, THF, H ₂ O, 0 °C → RT, 23 h	28%
K ₃ [Fe(CN) ₆], OsO ₄	DBU, <i>t</i> BuOH, H ₂ O, 0 °C → RT, 3 h	Zers.
<i>t</i> BuOOH, OsO ₄	Bu ₄ NOAc, Aceton, 0 °C → RT	37%

Tabelle 22 Reaktionsbedingungen zur Dihydroxylierung des Alkens **116**.

Bessere Ergebnisse wurden erzielt, wenn man die Doppelbindung in einem Schritt mit Ozon spaltet (s. Abb. 75 und Tabelle 23)¹²⁷. Der Endpunkt der Ozonolyse wurde mit Sudan III als Indikator bestimmt¹²⁸. Die reduktive Aufarbeitung des Ozonids führte zum Diol, das weiter zum Lacton **118** reagierte, so daß eine der beiden Alkoholfunktionen günstigerweise intramolekular geschützt ist.

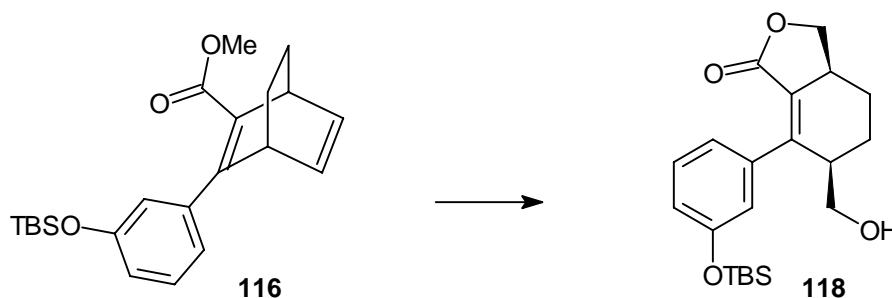


Abb. 75 Ozonolyse der bicyclischen Verbindung **116**.

Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1. O ₃ , Pyridin, Sudan III, MeOH, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	43%
2. NaBH ₄ , -78 °C → RT, 14 h	
3. H ⁺	
1. O ₃ , Sudan III, MeOH, -78 °C	35%
2. NaBH ₄ , -78 °C → RT, 3 h	
3. H ⁺	

Tabelle 23 Reaktionsbedingungen zur Ozonolyse des Olefins **116**.