

5 Zusammenfassung und Ausblick

Gegenstand des ersten Teils der vorliegenden Arbeit war die Synthese von Arylcyclohexenen, die weiter zu Dynemicin-analogen Verbindungen umgesetzt werden sollten. Die synthetischen Endiine sollten dabei auf die fundamentalen Struktureinheiten des Dynemicins - Chinon-System, Epoxid und Endiin - reduziert sein. Im zweiten Teil der Arbeit sollte ein effektiver Zugang zu höher funktionalisierten Arylcyclohexenen ausgearbeitet werden, wobei die Kontrolle der Stereochemie der Methylgruppe und des Endiinbügels über Diels-Alder-Reaktionen erzielt werden sollte.

5.1 Die Synthese von Dynemicin-analogen Verbindungen

Zunächst wurde versucht, ein makrocyclisches Endiin zu synthetisieren, das einen Dimethoxyphenylrest als Vorstufe für das Chinon enthält. Die Kupplung von metallierten Aromaten und α -Iodoenonen erwies sich dabei als ein besonders effektiver Syntheseweg zu Arylcyclohexenen (s. Abb. 76). Die Stille-Kupplung lieferte zufriedenstellende Resultate, wobei die Verwendung von polaren, aprotischen Lösungsmitteln, schwach an das Palladium koordinierende Liganden und praktisch stöchiometrische Mengen an CuI wesentlich war. Bessere Ergebnisse wurden mit Arylboronsäuren als Kupplungspartner der α -Iodoenone erzielt. Auch hier konnten die Ausbeuten durch den Einsatz von polaren Lösungsmitteln und schwach koordinierenden Liganden deutlich erhöht und die Reaktionszeiten verkürzt werden.

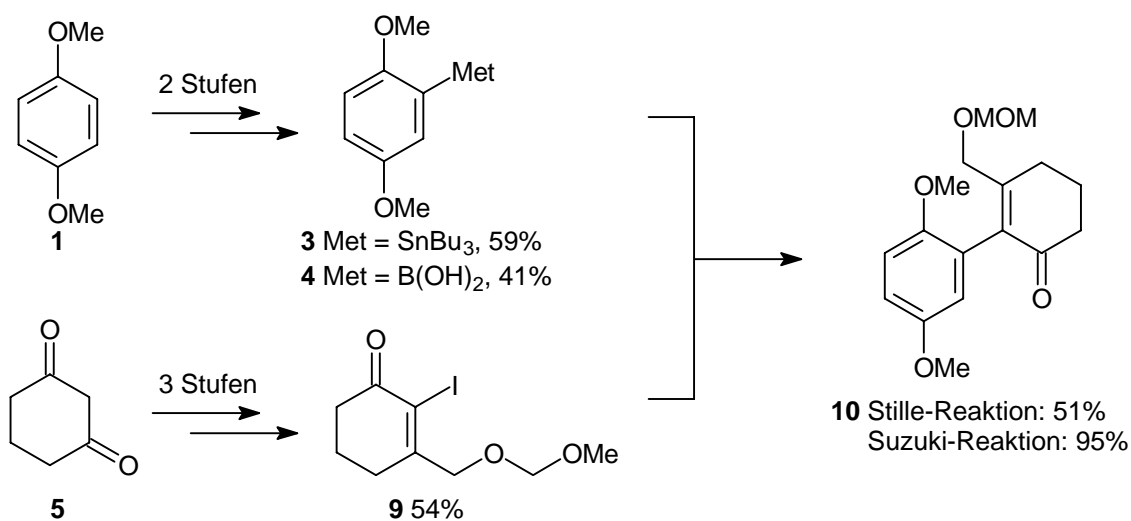


Abb. 76 Synthese des Arylcyclohexens **10** über Kupplungsreaktionen.

Ausgehend vom Arylcyclohexenenon **10** konnte nach Schutzgruppenmanipulation, Aufbau des Endiinbügels über palladiumkatalysierte Reaktionen, Epoxidierung mit *m*CPBA und Oxidation das Cyclisierungssubstrat **20** erhalten werden.

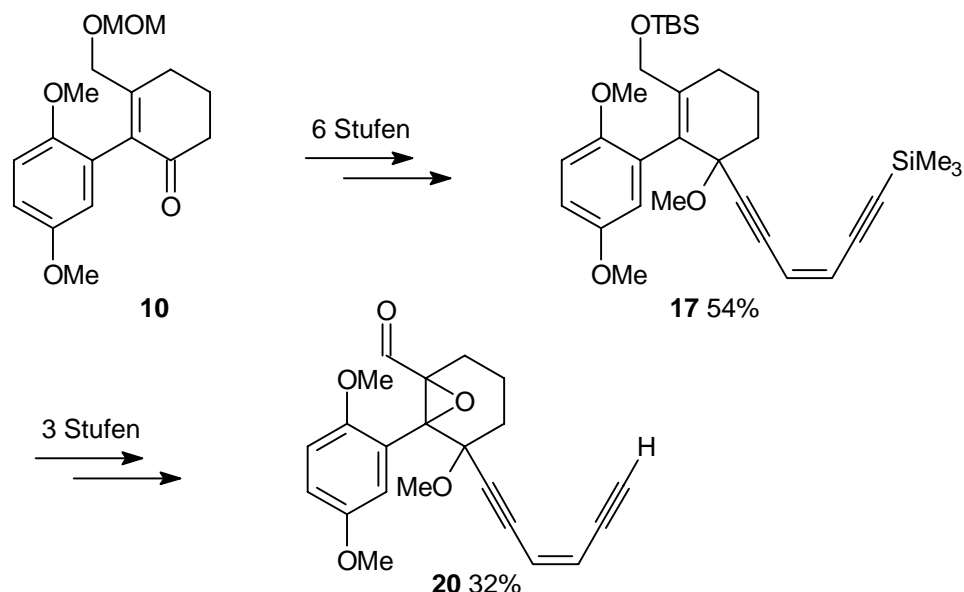


Abb. 77 Synthese des Cyclisierungssubstrats **20**.

Ausgehend von der Verbindung **17** ließ sich nach Hydrolyse des Methylethers und Epoxidierung mit *t*BuOOH unter Vanadium-Katalyse ein stereoisomeres Epoxid erhalten, ohne daß sich die Konfiguration der beiden Epoxide bestimmen ließ. Nach Schutzgruppenmanipulation und Oxidation konnten die Endiine **24**, **29** und **30** erhalten werden.

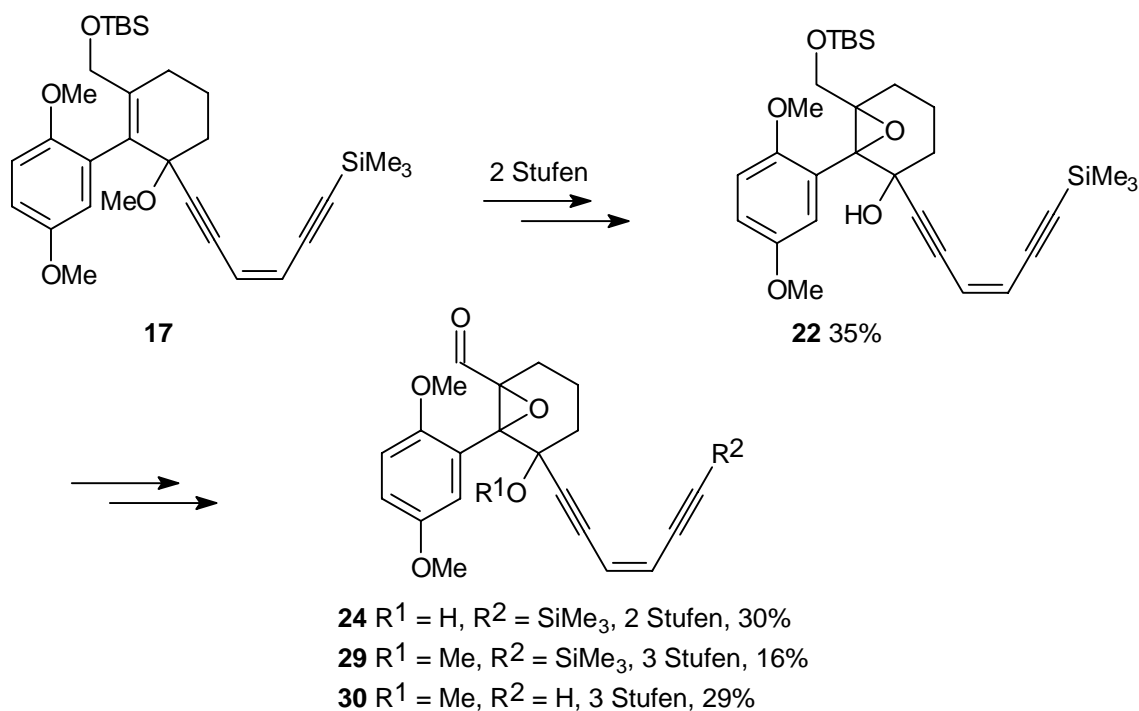


Abb. 78 Synthese der Cyclisierungssubstrate **24**, **29** und **30**.

Die Cyclisierung der Endiine **20**, **24**, **29** und **30** gelang dagegen nicht. Weder die fluoridkatalysierten Cyclisierungsversuche der silylgeschützten Endiine noch die Basen-induzierten Ringschlußreaktionen führten zum Erfolg. Die negativen Ergebnisse sind

vermutlich auf die *ortho*-ständige MeO-Gruppe des Phenylringes zurückzuführen. Die MeO-Gruppe bedingt eine relativ große Aktivierungsbarriere der Rotation um die Arylcyclohexyl- σ -Bindung und führt dazu, daß der Aromat senkrecht zum Hexyrling orientiert ist. Die damit verbundene Abschirmung der Ober- und Unterseite des Cyclohexylringes kann für das Scheitern der Ringschlußreaktion verantwortlich sein. Denkbar ist aber auch, daß die Ringschlußversuche zum makrocyclischen Endiin führen, aber das Produkt nicht stabil ist. Die hohe Elektronendichte des Dimethoxyphenylrestes kann zur Öffnung des Epoxids und zur Zerstörung des Endiins führen.

Erfolgreich verlief dagegen die Synthese eines makrocyclischen Dynemicin-Analogons mit einem 3-*tert*-(Butyldimethylsilyloxy)phenylrest als Vorläufer für das Chinon.

Über die bereits mit Erfolg angewendete Kupplungsreaktion zwischen einem Iodoenon und einem metallierten Aromaten war das Arylcyclohexenon **54** über vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 40% zugänglich. Der Aufbau des Endiinbügels zur Verbindung **64** gelang wiederum mittels palladiumkatalysierter Reaktionen.

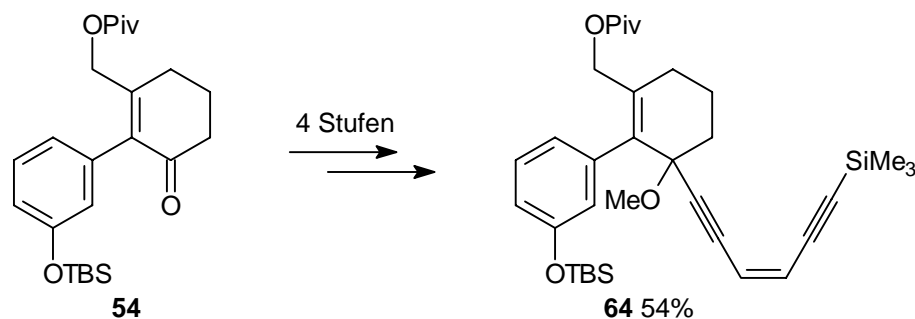


Abb. 79 Synthese des Endiins **64**.

Nach stereoselektiver Epoxidierung und Oxidation des Alkohols zum Aldehyd konnten die Cyclisierungssubstrate **67** und **69** erhalten werden.

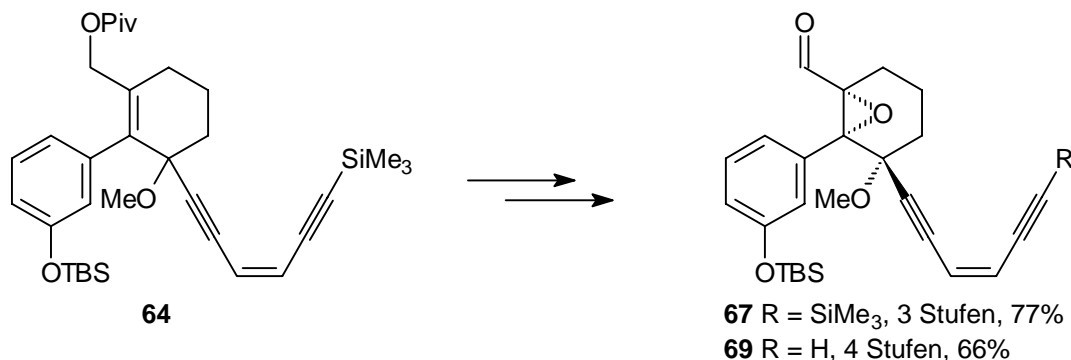


Abb. 80 Synthese der Aldehyde **67** und **69**.

Die Aldehyde **67** und **69** ließen sich zu den makrocyclischen Endiinen **70**, **71** und **72** durch Basen-induzierten oder fluoridkatalysierten Ringschluß umsetzen. Die Reaktion des Aldehyds **69** mit $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ lieferte das Endiin **70**. Die Cyclisierung der Verbindung **67**

gelang mit katalytischen Mengen an TBAF zum Silylether **71**. Die nachfolgende Desilylierung mit stöchiometrischen Mengen an TBAF führte zum Diol **72**.

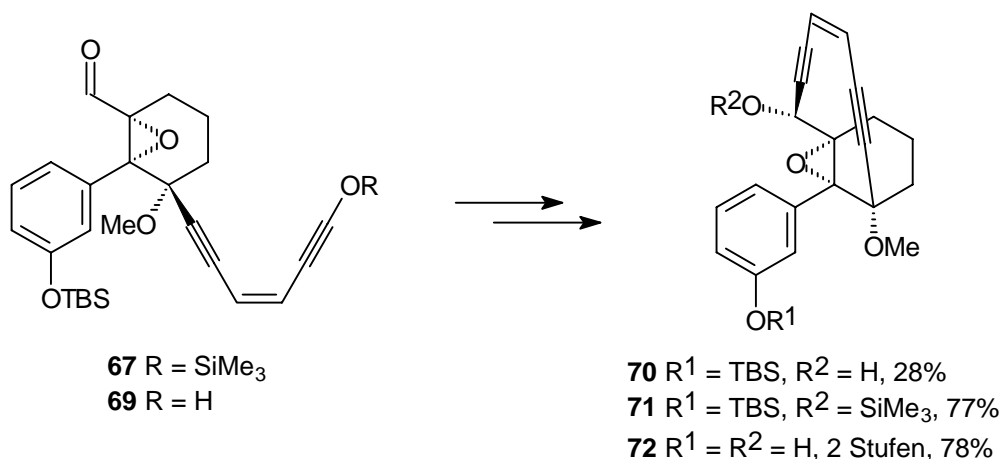


Abb. 81 Cyclisierung der Aldehyde **67** und **69** zu den Endiinen **70**, **71** und **72**.

Die Versuche das Phenol **72** direkt zum Chinon zu oxidieren ließen sich nicht realisieren. Die Oxidation des Aromaten gelang aber schließlich mit Iodbenzoldiacetat in Methanol zum Chinon-Ketal **73**.

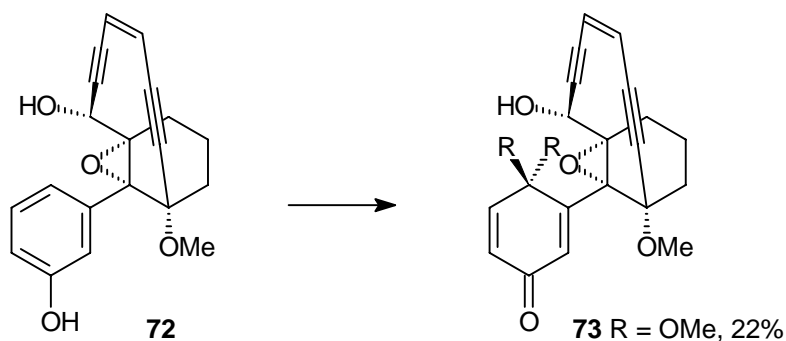


Abb. 82 Oxidation des Phenols **72** zum Chinon-Ketal **73**.

Das gut zugängliche Phenol **72** wurde hinsichtlich seiner biologischen Aktivität untersucht. Die Versuche wurden vom National Cancer Institute/USA durchgeführt. Das Endiin besitzt cytotoxische Eigenschaften und hemmt das Zellwachstum verschiedener Tumorzellarten bei Konzentrationen zwischen 10 und 100 $\mu\text{mol l}^{-1}$.

Die ersten Ergebnisse zur biologischen Aktivität sind vielversprechend. Die cytotoxische Wirkung des makrocyclischen Endiins sollte sich noch erhöhen lassen, wenn es gelänge den Aromaten effektiv zum Chinon zu oxidieren. Ein solches Endiin könnte dann entsprechend dem natürlichen Vorbild reduktiv aktiviert werden. Durch die Synthese eines analogen Endiins mit einem Aromaten, der sich leichter oxidieren läßt sollte ein effektiver Zugang zu Dynemicin-analogen Endiinen möglich sein. Als Aromaten kommen 5,8-disubstituierte Naphtylreste oder 5,10-disubstituierte Anthracenreste in Frage.

5.2 Die Synthese von höher funktionalisierten Arylcyclohexenen

Der Aufbau von höher funktionalisierten Arylcyclohexenen sollte über eine Diels-Alder-Reaktionen möglich sein. Die Stereochemie der Methylgruppe und des Endiinbügels im Cyclohexen ließe sich so einfach kontrollieren und die gewünschte *syn*-Konfiguration stereospezifisch realisieren.

Zunächst wurde versucht ein Arylcyclohexen über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion darzustellen. Dazu sollten verschiedene C₄-Bausteine mit geeignet funktionalisierten Aromaten umgesetzt werden.

Die Synthese der verschiedenen C₄-Bausteine gelang durchweg mit zufriedenstellenden Ausbeuten und hoher stereochemischer Reinheit. Dazu wurde ausgehend von unterschiedlichen Alkinen die Dreifachbindung stereoselektiv hydrostannyliert und anschließend mit Iod zu den Vinyljodiden umgesetzt.

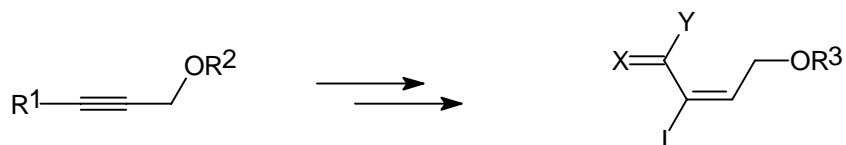


Abb. 83 Synthese der C₄-Bausteine.

R ¹	R ²	X	Y	R ³	Stufen	Ausbeute
HOCH ₂	H	O	H	Piv	4	85 31%
HOCH ₂	H	TBSO, H	H	Piv	4	83 32%
HOCH ₂	H	I, H	H	Piv	4	84 31%
H	H	O	OMe	THP	4	94 16%

Tabelle 24 Synthese der C₄-Bausteine.

Das Diin **101** konnte ausgehend vom Anilin **95** über drei Stufen mit einer Ausbeute von 52% dargestellt werden. Der Syntheseversuch von höher funktionalisierten Cyclohexenen über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion wurde nicht weiter untersucht, nachdem sich die N-Alkylierung des Carbamats **101** mit dem C₄-Baustein **84** nicht realisieren ließ und die Hydrostannylierung des Diins **101** das Vinylstannan **108** mit der unerwünschten Regiochemie lieferte.

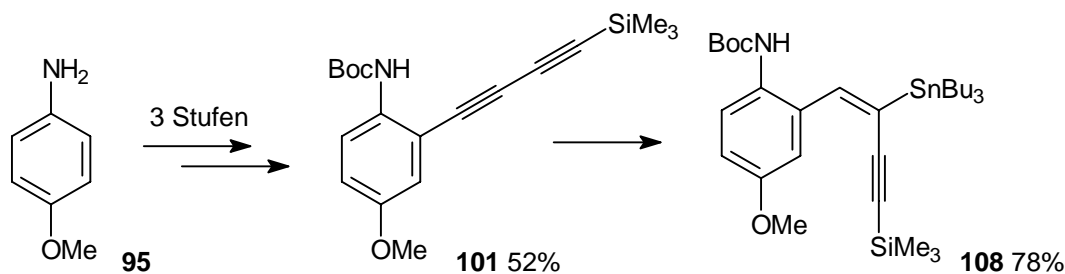


Abb. 84 Synthese des Diins **101** und die Hydrostannylierung zum Vinylstannan **108**.

Die Synthese eines Arylcyclohexens gelang dagegen über eine intermolekulare Cycloaddition. Der Bicyclus **115** ließ sich über eine Stille-Reaktion mit dem Aromaten **60** zur Verbindung **116** umsetzen. Die nachfolgende Ozonolyse der elektronenreicheren Doppelbindung lieferte nach reduktiver Aufarbeitung des Ozonids das Lacton **118**.

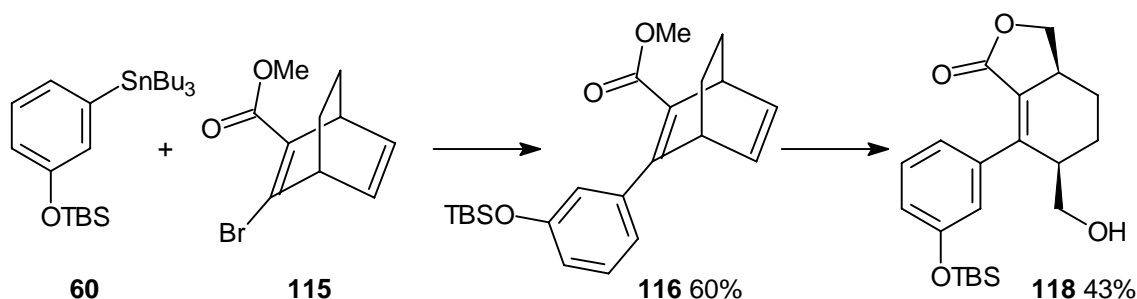


Abb. 85 Stereoselektiver Aufbau des Arylenons **118** über eine intermolekulare Diels-Alder-Reaktion.

In ersten Untersuchungen ist der Aufbau eines Arylcyclohexens über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion nicht gelungen. Der stereoselektive Aufbau der trisubstituierten Doppelbindungen ließ sich nicht realisieren. Die Hydrostannylierung des Diins **101** lieferte ein Vinylstannan mit der unerwünschten Regiochemie. Die Kontrolle der Regiochemie der Hydrometallierung einer Dreifachbindung sollte durch die Verwendung eines 3-Arylpropargylalkohols an Stelle des Diins **101** leichter möglich sein. Mit Hilfe der Alkoholfunktion sollte sich die Stereochemie der Additionsreaktion in der gewünschten Weise steuern lassen¹³⁹. Nach erfolgreicher Kupplung des Vinylstannans mit einem geeigneten C₄-Baustein ließe sich anschließend aus dem Alkohol nach CORREY et al.¹⁴⁰ die Acetyleneinheit später aufbauen.

Über eine intermolekulare Diels-Alder-Reaktion ist ein höher funktionalisiertes Arylcyclohexen leicht zugänglich, das als wichtige Zwischenstufe auf dem Syntheseweg zu Dymemicin-analogen Verbindungen dienen kann. Durch die Verwendung von 3,5-Cyclohexadien-1,2-diol als Enophil in der Diels-Alder-Reaktion¹⁴¹ sollten sich weitere funktionalisierte Cyclohexene darstellen lassen.