

Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung eines synthesesweges zu den natürlich vorkommenden cytotoxischen Verbindungen Latrunculin A und B. Insbesondere sollte dabei die Möglichkeit untersucht werden, ob eine zur Makrolaktonisierung alternative Ringschluss-Alkinmetathese ebenfalls zum gewünschten Grundgerüst der Naturstoffe führt.

Die Retrosynthesen von Latrunculin A und B zeigen dass man beide Verbindungen auf dasselbe Intermediat **83** und zwei ähnliche Säuren (**84** und **26**) zurückführen kann (Fig. 1).

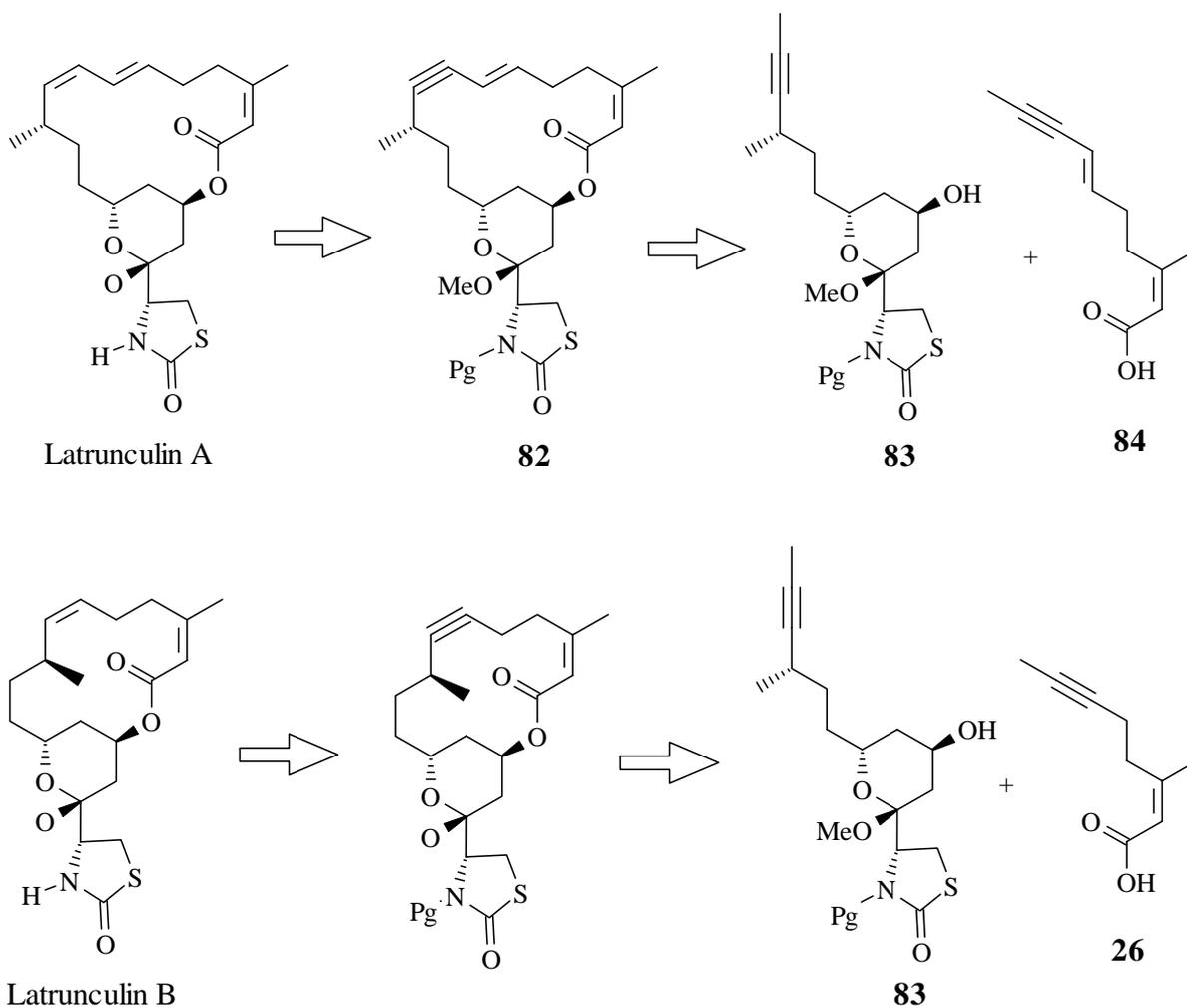


Fig. 1: RetrosyntheseSchema von Latrunculin A und B.

Das Schlüssel-Intermediat **83** sollte mittels Aldolreaktion aus den Fragmenten **25** und **13** hergestellt werden (Fig. 2).

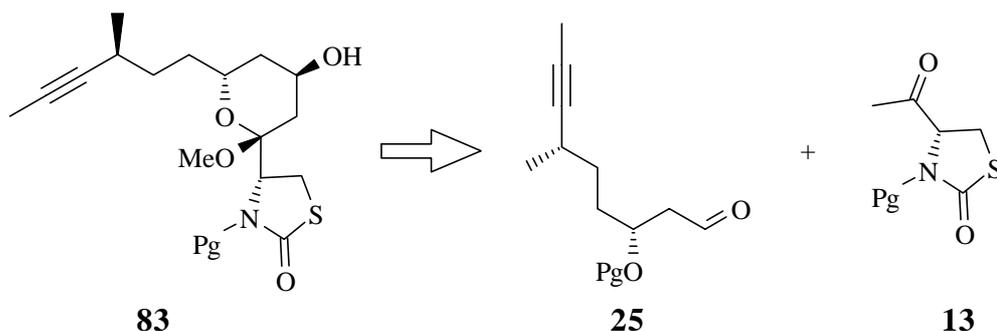


Fig. 2: Aldolreaktion zum Schlüssel-Intermediat **83**.

Die zwei enantiomerenreinen Fragmente **13** und **25** konnten in guten Ausbeuten erhalten werden.

Keton **13** wurde in 44 % Ausbeute über 4 Stufen im Gramm-Massstab erhalten. Das Produkt zeigte ein enantiomerenüberschuss von bis zu 98.5 % (Fig. 3).

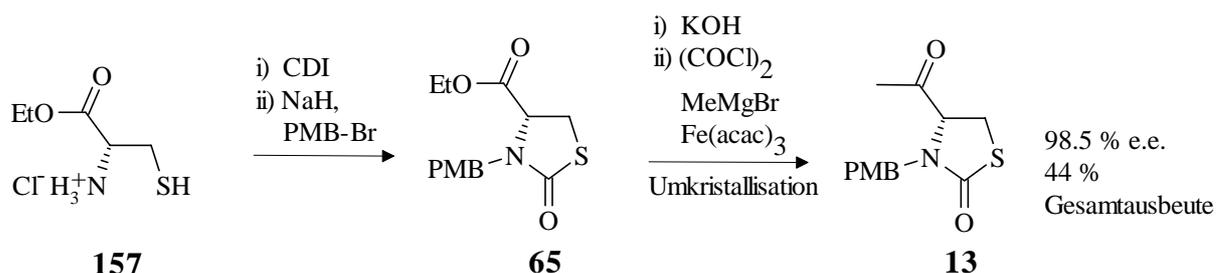


Fig. 3: Synthese von Keton **13**.

Wenn $\text{Fe}(\text{acac})_3$ als Katalysator in das letzte Stufe der Synthese das Keton **13** eingesetzt wurde folgt von umkristallisierung in Hexan, könnte das enantiomereine Produkt (e.e. = 98.5 %) in mehrere gram erholt werden. Der in Figur 3 gezeigte Syntheseweg lässt sich viel einfacher reproduzieren und führt zu einer deutlich höheren Ausbeute als die aus der Literatur bekannte Methode⁴³ die nur Ausbeuten zwischen 20 und 34 % gab und auch in teilweiser Racemisierung resultierte.

Aldehyd **25** konnte in 13 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 12 % ausgehend von Hydroxy-2-(*R*)-methylpropansäuremethylester **41** synthetisiert werden. Schlüsselstufen waren hier eine “hydrolytic kinetic resolution” die das enantiomerenreine Epoxid **18** lieferte, eine Kupplungsreaktion zwischen Sulfon **17** und Epoxid **18** und schliesslich eine Corey-Fuchs Reaktion um das Alkin zu erreichen. (Fig. 4).

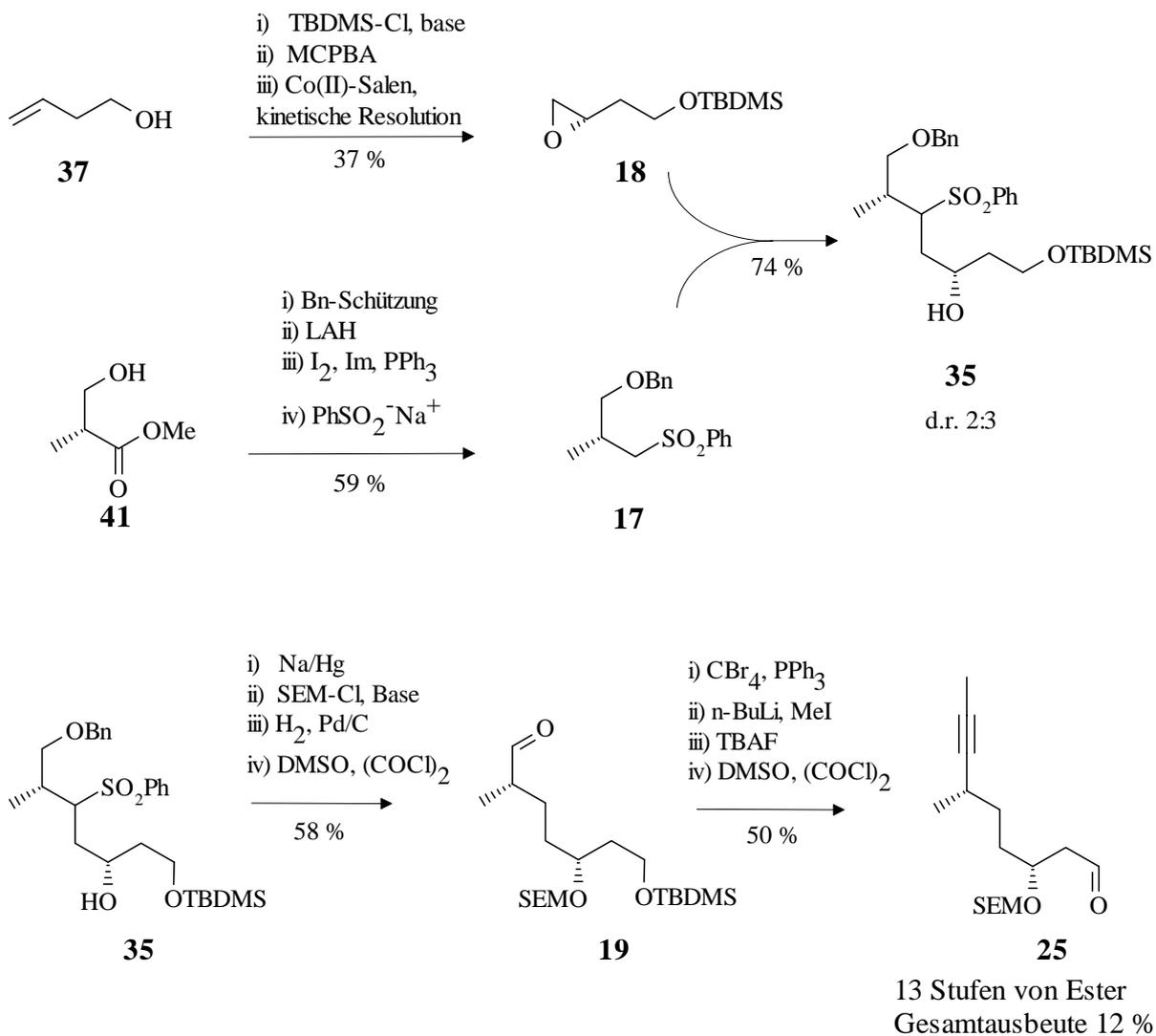


Fig. 4: Synthese von Aldehyd **25**.

Eine alternative Reaktion zwischen den beiden Vorstufen **13** und **25** wurde nur untersucht bei Raumtemperatur beobachtet. Da aber die SEM-Schutzgruppe unter diesen Bedingungen nicht stabil war wurde ein andere Verfahren für diese Stufe und zwar eine Kreuzkupplungs-Olefinmetathese um **129** herzustellen in Erwägung gezogen. Dieser weg wird an einem Model optimiert (Fig. 5).

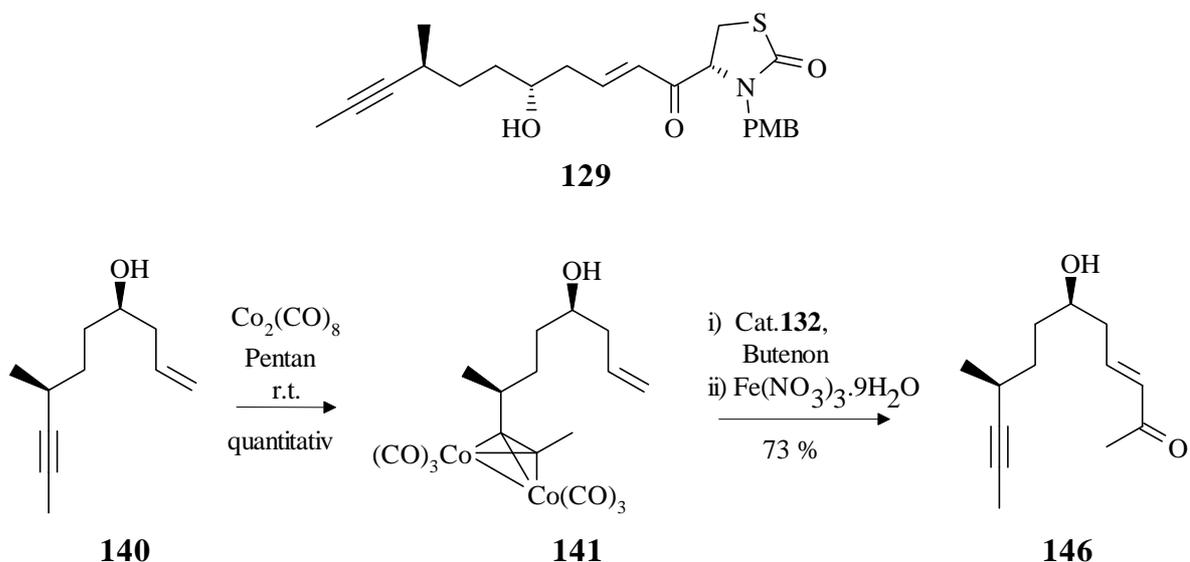


Fig. 5: Kreuzkupplungs-Olefinmetathese.

Die Kreuzkupplungs-Olefinmetathese zwischen Substrat **141** und Acrolein gab gute Ausbeuten und es war möglich die Cobalt-carbonyl-Schutzgruppe am Alkin in guten Ausbeuten zu entfernen wobei Verbindung **146** resultierte.

Die für Latrunculin A nötige Säure **84** wurde in 5 Stufen und mit einer Gesamtausbeute von 17 % hergestellt. Schlüsselschritt dabei war eine Fe(acac)₃-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion zwischen der Triflat **44** und dem kommerziell erhältlichen Grignard-Reagens **95** (Fig. 6).

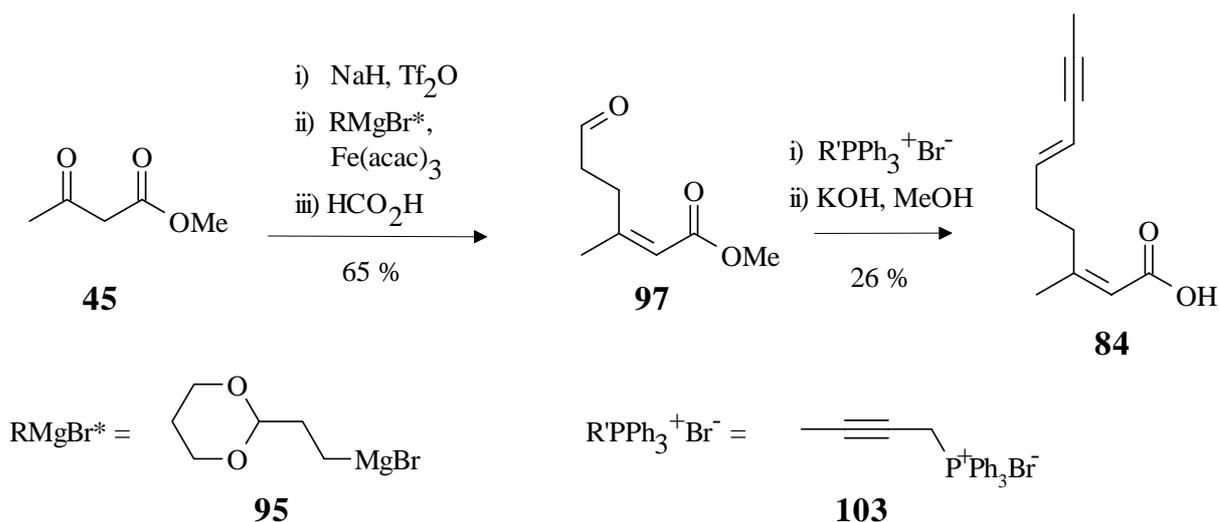


Fig. 6: Herstellung von Säure **84**.

Als alle nötigen Vorstufen synthetisiert waren, wurde die RingSchluss-Alkin-Metathese als untersucht. Es wurde ein Modellsubstrat (**116**) erzeugt und mit Molybdän basierend Komplex **5** und einmal Wolfram-Komplex **4** umgesetzt (Fig. 7).

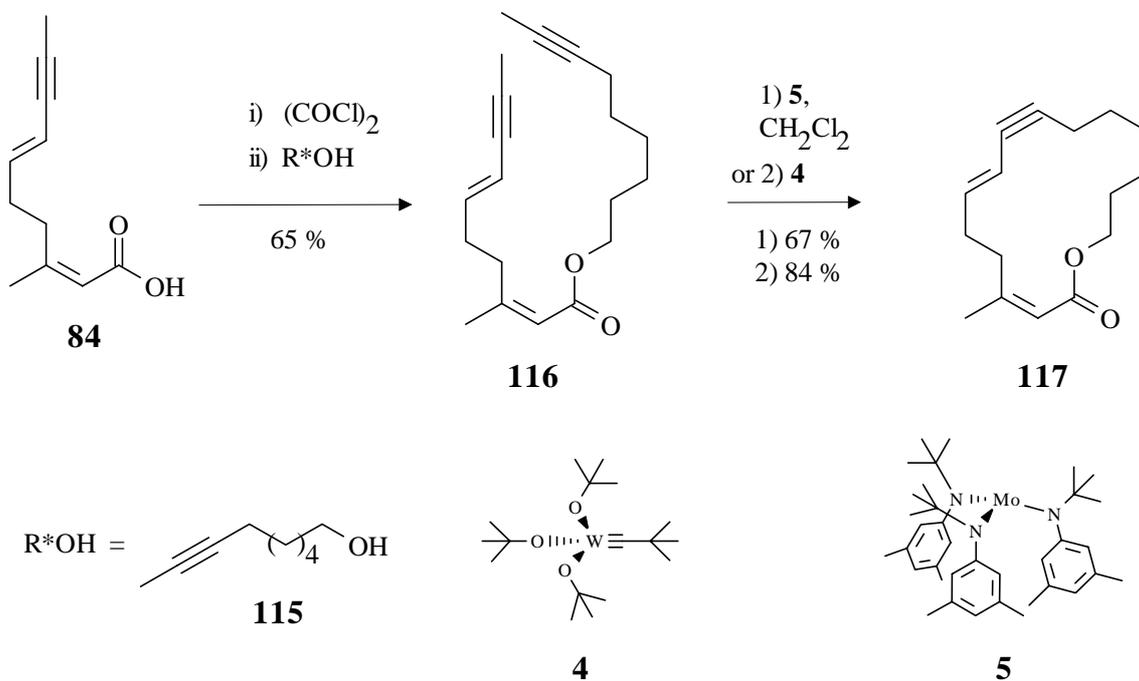


Fig. 7: Herstellung von **116** und nachfolgende RCAM von **116** mit zwei verschiedene Katalysatoren.

Makrocyclus **117** konnte mit beiden Katalysatoren in gute Ausbeuten erreicht werden. In keinem Fall war Dimerisierung oder Isomerisierung vom Edukt nachweisbar. RingSchluss-Alkin-Metathese scheint vielversprechend als Methode für die Herstellung von latrunculin A aus eine Dialkin ähnlich **116** zu verwenden.