

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Entwicklung und Anwendung von Metall-katalysierten Cycloisomerisierungen, mit deren Hilfe sich komplizierte aromatische und aliphatische Verbindungen aufbauen lassen.

So konnte die Synthese hochfunktionalisierter Phenanthrene in wenigen Schritten über eine PtCl_2 -katalysierte Cycloisomerisierung realisiert werden. Bei den Verbindungen **33-36** handelt es sich um natürlich vorkommende Derivate des Combretastatins A-4 (Abbildung 15). Ein Derivat dieses Stilbens, das Combretastatin-A-4-phosphat, befindet sich in Phase I/II klinischer Studien und zeigt vielversprechende zytotoxische Eigenschaften gegenüber bestimmten Krebszellen. Aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit lässt sich vermuten, dass die synthetisierten Phenanthrene vergleichbare pharmakologische Eigenschaften besitzen.

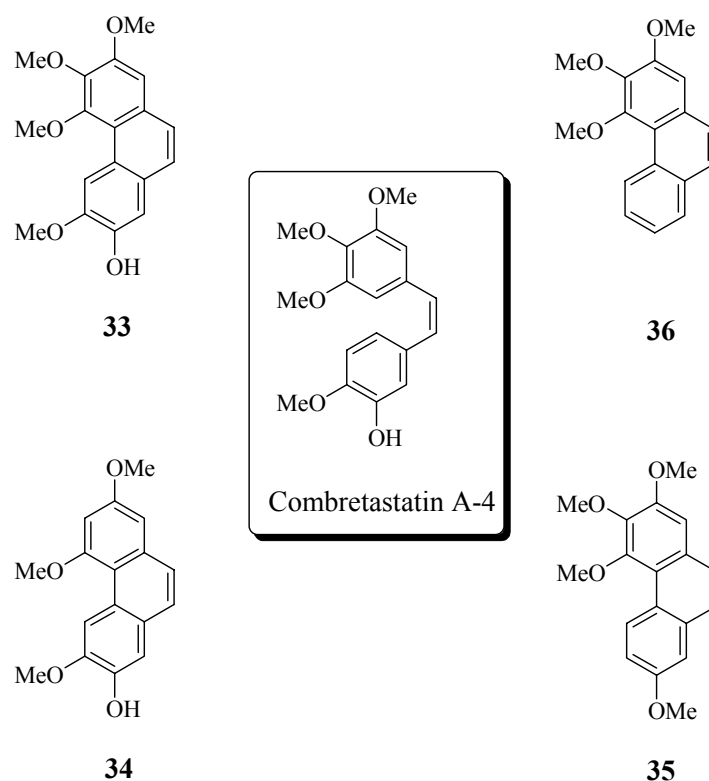
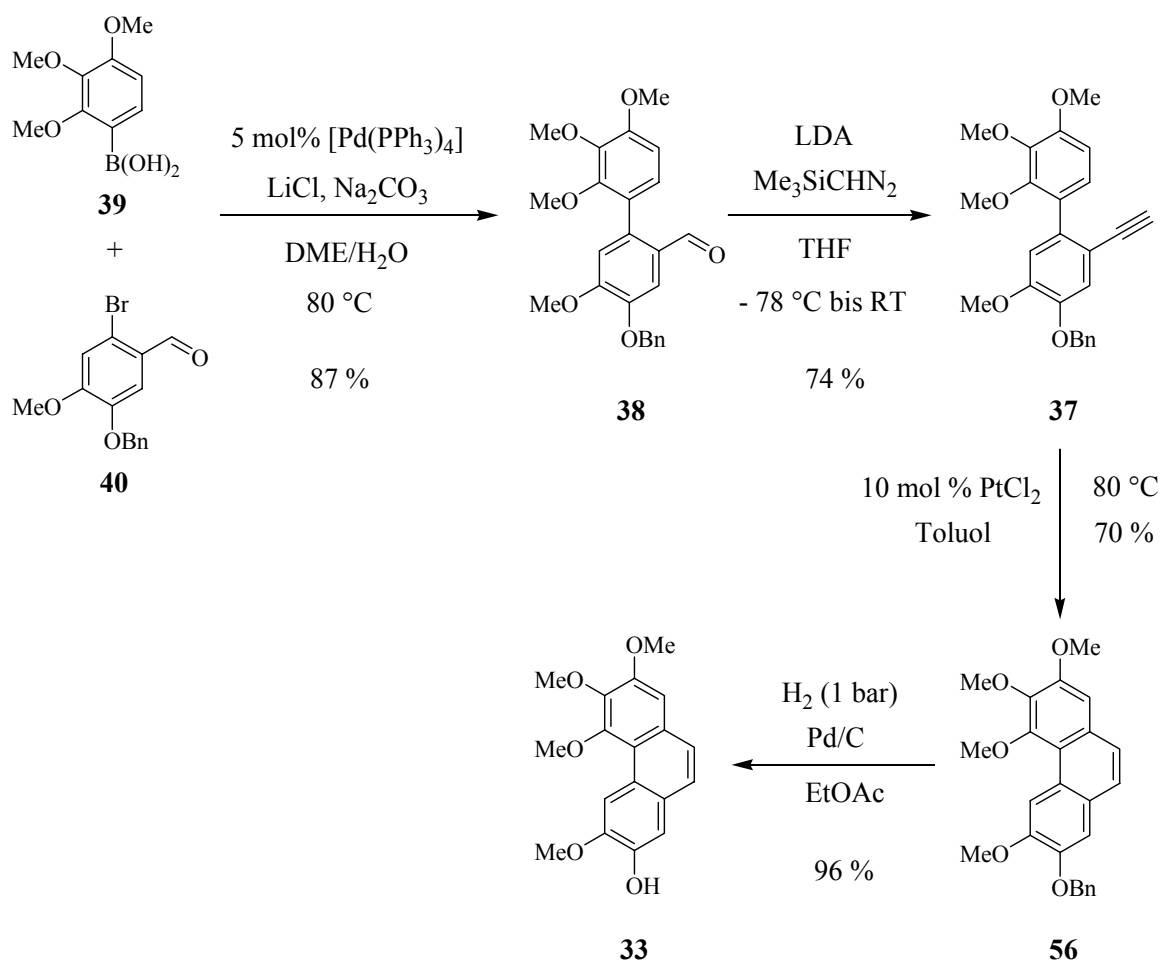


Abbildung 15: Phenanthren-Analoga von Combretastatin A-4.

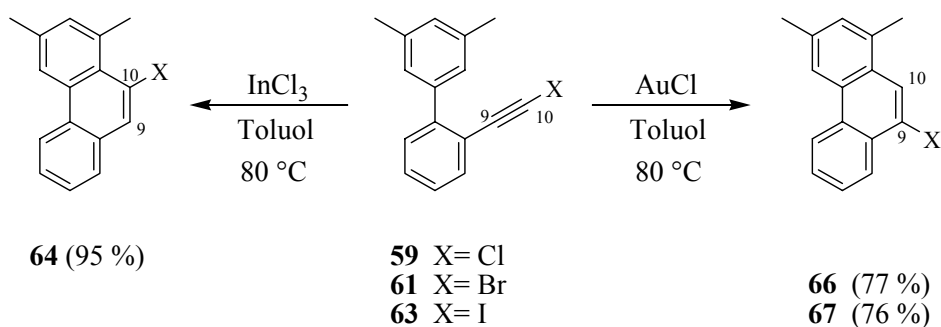
Das Konzept soll anhand der Synthese von Phenanthren **33** zusammengefasst werden. Der Aldehyd **38** war über eine SUZUKI-MIYAUURA Kupplung der Boronsäure **39** mit Bromid **40** in guter Ausbeute zugänglich (Schema 110). Die Bildung des entsprechenden Alkins **37** gelang durch Umsetzung mit TMS-Diazomethan und LDA. Bei der PtCl_2 -katalysierten

Cycloisomerisierung als Schlüsselschritt bildete sich das Phenanthren **56** in guter Ausbeute. Der letzte Schritt der Synthese bestand in der hydrogenolytischen Abspaltung der Benzylschutzgruppe, bei der das Phenanthren **33** erhalten wurde. Die Synthese der Phenanthrene **34-36** erfolgte in analoger Weise mit vergleichbar guten Ergebnissen.



Schema 110: Synthese von Phenanthren **33**.

Die Methode der Synthese von Phenanthrenen mit Hilfe der Cycloisomerisierung eignete sich auch zum Aufbau von 9- und 10-Halophenanthrenen. Hier gelang es durch die Wahl des Metallsalzes und des Halogensubstituenten an der Alkingruppe den Verlauf der Reaktion präzise zu lenken (Schema 111). Demnach ließ sich ein Biphenylalkin wie **59**, dessen Alkingruppe ein Chloratom trägt, mit InCl₃ als Katalysator in sehr hoher Ausbeute zum 10-Chlorphenanthren **64** cyclisieren. War die Alkingruppe mit einem Brom- oder Iodatomen substituiert, wurde bei Einsatz von AuCl als Katalysator das 9-Halophenanthren **66** bzw. **67** mit guten Ausbeuten erhalten.

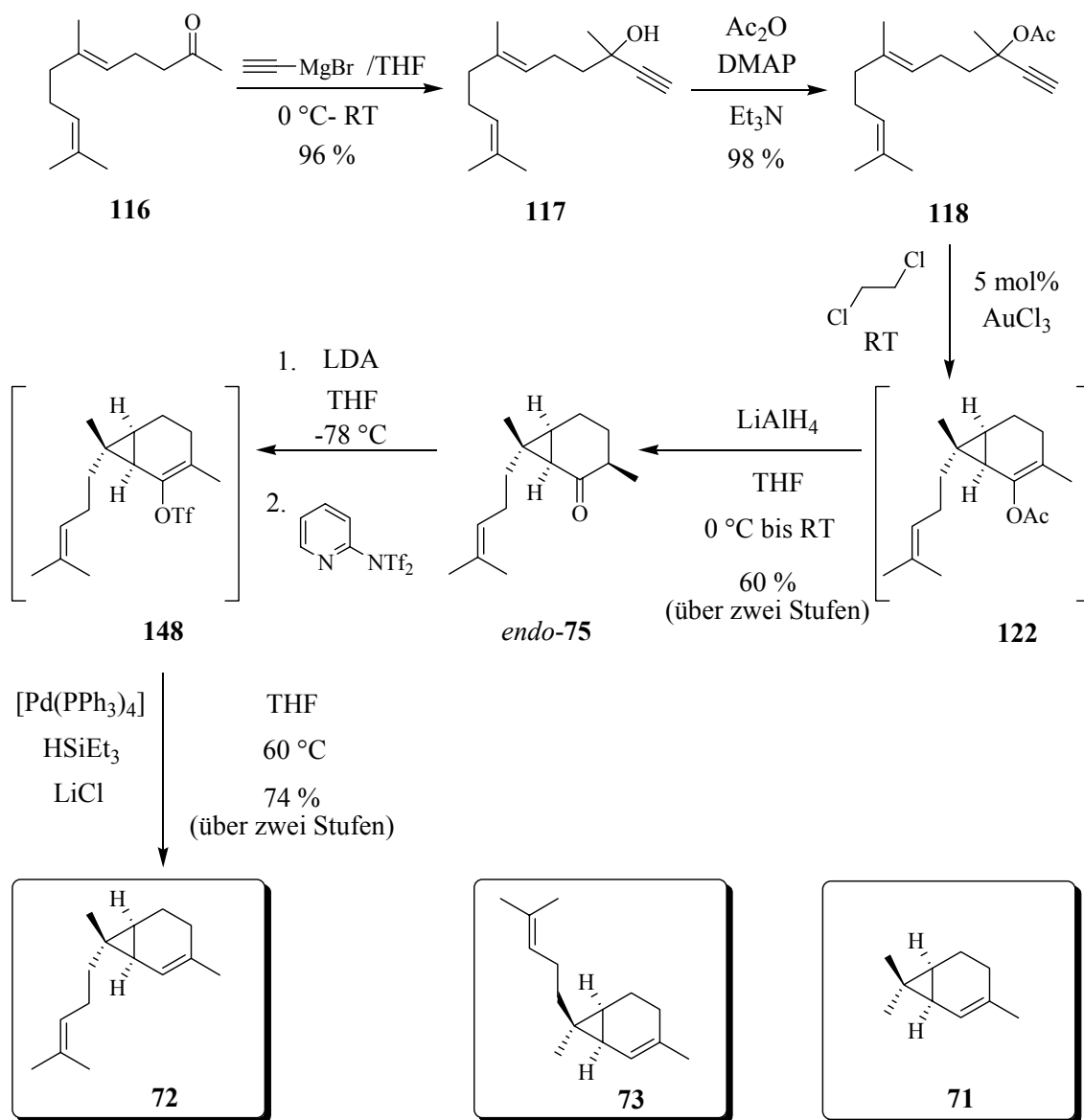


Schema 111: Synthese von 9- bzw. 10-Halophenanthrenen.

Der Zugang zu den 9- bzw. 10-Halophenanthrenen schließt ein wichtige Lücke, da nun die Möglichkeit besteht diese Positionen z.B. durch Kreuzkupplungen weiter zu funktionalisieren. Dies war vorher nicht möglich oder mit erheblichem synthetischem Aufwand verbunden.

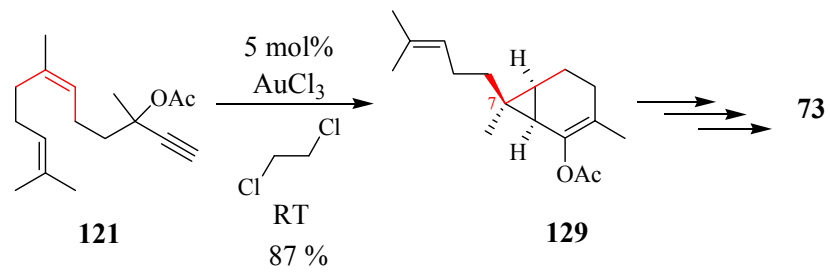
Der Aufbau komplizierter aliphatischer Verbindungen durch Cycloisomerisierung konnte anhand der Synthese von Terpenen der 2-Caren Familie demonstriert werden. Hierzu wurde eine leistungsstarke Methode für die Umlagerung von Propargylacetaten entwickelt. Die Synthese von 2-Sesquicaren ist zusammenfassend in Schema 112 dargestellt. Ausgehend von Geranylaceton (**116**) ließ sich Popargylacetat **118** in wenigen Schritten mit hohen Ausbeuten darstellen. Im Schlüsselschritt der Synthese wurde das [4.1.0]-bicyclische Skelett des Produktes in einer AuCl_3 -katalysierten Cycloisomerisierung selektiv aufgebaut. Nach Spaltung des Enolacetats **122** ließ sich aus Keton *endo*-**75** das Enoltriflat **148** synthetisieren. In einer sauber verlaufenden Pd-vermittelten Reduktion mit Triethylsilan konnte das 2-Sesquicaren (**72**) in hoher Ausbeute isoliert werden. Die Terpene 2-Caren (**71**) sowie *epi*-2-Sesquicaren (**73**) wurden in analoger Weise synthetisiert.

Die AuCl_3 -katalysierte Cycloisomerisierung von Propargylacetaten ist den herkömmlichen Methoden zur Synthese von Terpenen der 2-Caren Familie hinsichtlich Zahl der Stufen, Selektivität sowie Ausbeute deutlich überlegen. Die Substrate sind leicht zugänglich und im Gegensatz zu den oftmals verwendeten Diazoverbindungen sicher zu handhaben. Neben der Cycloisomerisierung stellt auch der letzte Schritt der Synthese, die Bildung des Alkens **72** aus dem Keton **75**, eine deutliche Verbesserung gegenüber früheren Methoden dar. Die in diesen Fällen oftmals benutzte SHAPIRO-Olefinierung führt zu komplexen Produktgemischen, die aufwändig getrennt werden mussten und den gewünschten Naturstoff nur in sehr geringen Ausbeuten lieferte.



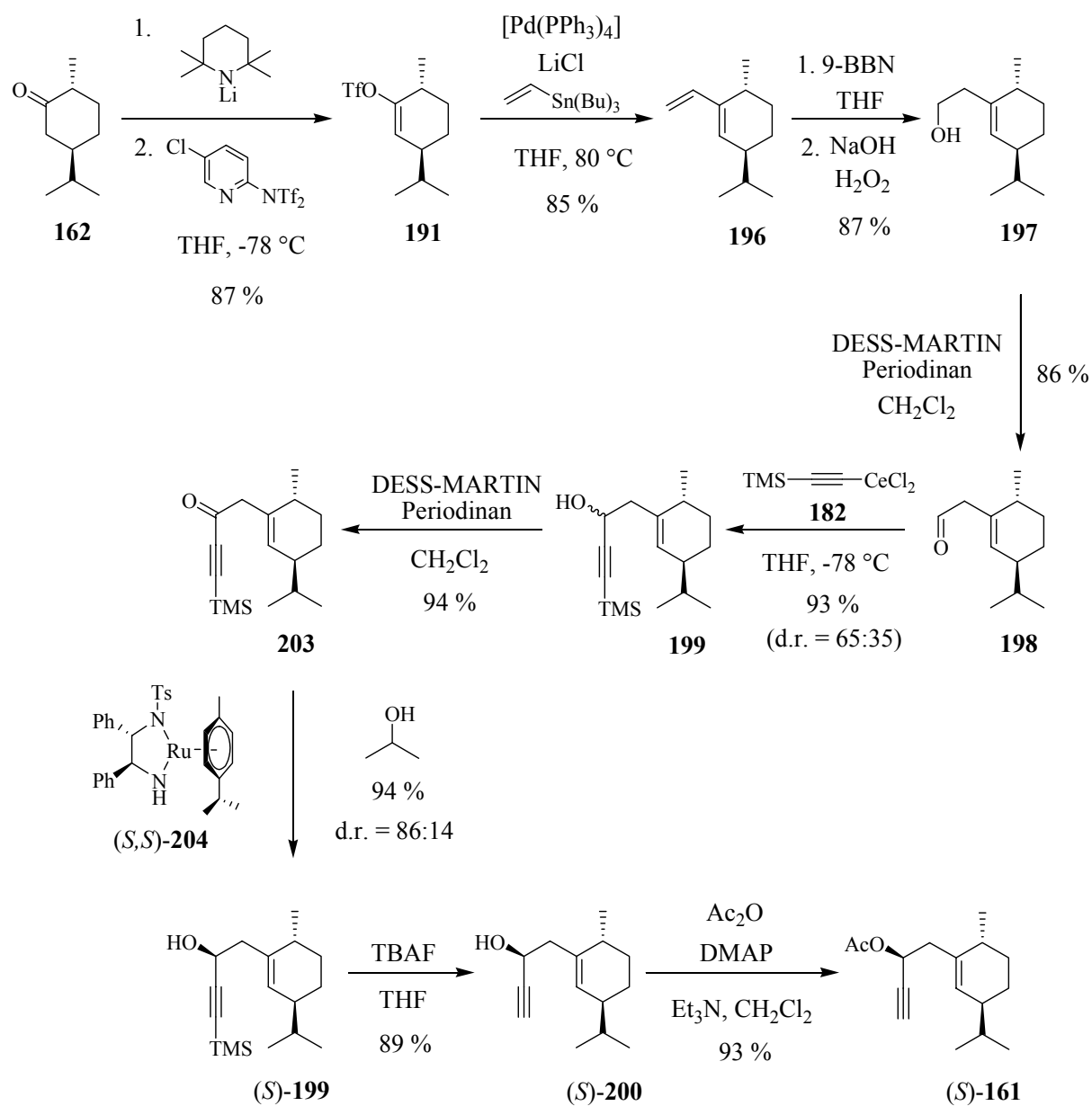
Schema 112: Synthese von 2-Sesquicaren (**72**).

Der stereospezifische Verlauf der Cycloisomerisierung konnte anhand der Synthese von *epi*-2-Sesquicaren (**73**) belegt werden. Dabei bildet das (*Z*)-konfigurierte Propargylacetat **121** im Cycloisomerisierungsschritt selektiv das C-7 Epimer **129** (Schema 113).



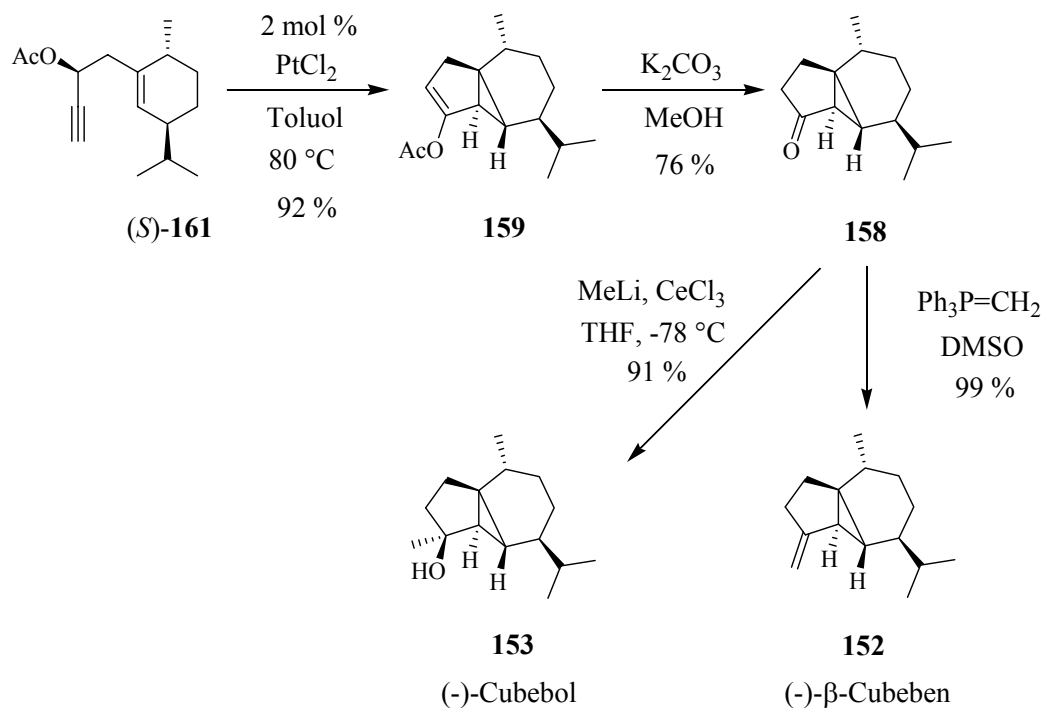
Schema 113: Stereospezifischer Verlauf der Cycloisomerisierung von Propargylacetat **121**.

Die Methode der Cycloisomerisierung von Propargylacetaten wurde ebenfalls erfolgreich in der Synthese von Terpenen der Cubeban-Familie eingesetzt. Ausgehend von (+)-Carvomenthon (**162**) wurde das zur Cycloisomerisierung eingesetzte Propargylacetat (*S*)-**161** in wenigen Stufen synthetisiert (Schema 114).



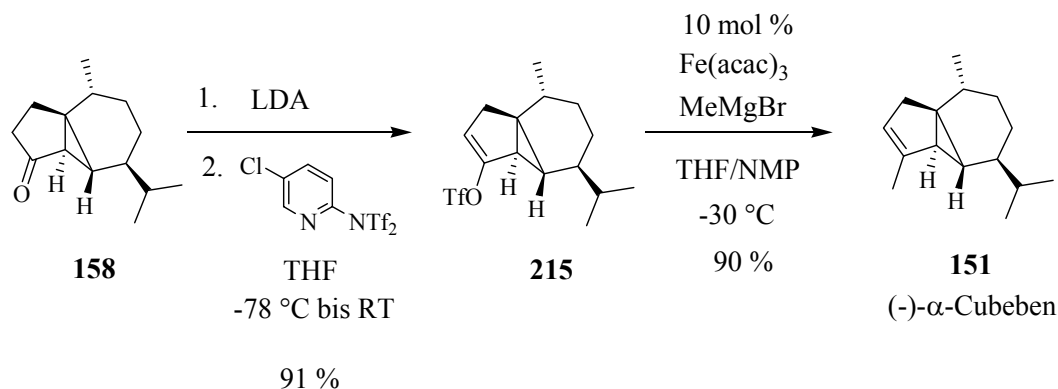
Schema 114: Synthese von Propargylacetat (*S*)-**161**.

Bei der PtCl₂-katalysierten Cycloisomerisierung von Propargylacetat (*S*)-**161** wurde nach Spaltung des Enolacetats **159** das Norketon **158** als Schlüsselintermediat in hoher Ausbeute erhalten (Schema 115).



Schema 115: Cycloisomerisierung Propargylacetat (S)-161 und anschließender Synthese von (-)-Cubebol und (-)-β-Cubeben.

Ausgehend von Norketon **158** waren die Cubeban-Terpene (-)-β-Cubeben (**152**) und (-)-Cubebol (**153**) in wenigen Schritten und mit hohen Ausbeuten zugänglich. (-)-α-Cubeben (**151**) wurde über das Enoltriflat **215** in einer Fe-katalysierten Kreuzkupplung mit MeMgBr unter milden Bedingungen synthetisiert (Schema 116).

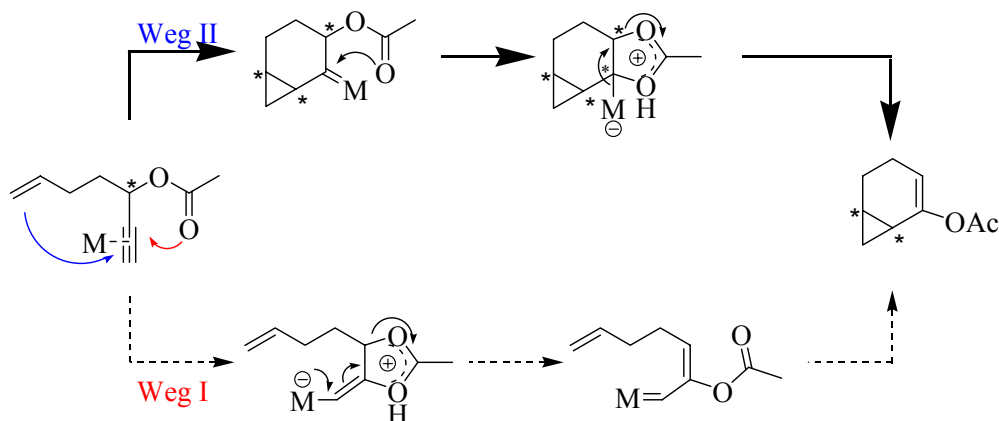


Schema 116: Synthese von (-)-α-Cubeben mittels Fe-katalysierter Kreuzkupplung.

Im Vergleich zu früheren Synthesen der Cubeban-Terpene, die im Schlüsselschritt auf der Zersetzung von Diazoverbindungen beruhen, ist die entwickelte Cycloisomerisierung von

Propargylacetat (*S*)-**161** diastereoselektiv und bildet das Cubeban-Skelett in hoher Ausbeute. Zwei weitere entscheidende Verbesserungen wurden bei der Synthese von (-)-Cubebol und (-)- α -Cubeben aus dem Norketon **158** erzielt. Bei der Fe-katalysierten Kreuzkupplung von MeMgBr mit dem Enoltriflat **215** zum (-)- α -Cubeben handelt es sich um eine sehr sauber verlaufende Reaktion, die den Naturstoff in hohen Ausbeuten liefert. Bisher wurde das Terpen mittels präparativer Gaschromatographie aus einem Gemisch verschiedener Isomere isoliert, das bei der Dehydratisierung von Cubebol entstand. (-)-Cubebol selbst wurde zuvor durch Addition von MeMgBr oder MeLi an die Carbonylgruppe von Norketon **158** in einer Ausbeute von lediglich 42 % erhalten. Durch den Einsatz von CeCl₃ konnte die Ausbeute in der hier entwickelten Synthese auf 91 % gesteigert werden.

Bei den Arbeiten zur Synthese der Cubeban-Terpene konnten erstmals Einblicke in den mechanistischen Verlauf der Cycloisomerisierung von Propargylacetaten erhalten werden. Demnach verläuft die Reaktion über einen dem Weg II (Schema 117) entsprechenden Mechanismus und nicht wie bisher angenommen über eine OHLOFF-RAUTENSTRAUCH Umlagerung (Weg I).



Schema 117: Mögliche Reaktionswege bei der Umlagerung von Propargylacetaten. Weg I: OHLOFF-RAUTENSTRAUCH Mechanismus. Weg II: Alternativer Mechanismus.

In Kapitel 5 wurden schließlich die Grenzen der Cycloisomerisierung von Propargylacetaten anhand der versuchten Synthese der Thujopsan-Terpene (\pm)-3-Thujopsen (**216**) und (\pm)-15-Nor-4-thujopsen-on (Mayuron) (**217**) gezeigt. Eine systematische Untersuchung der Cycloisomerisierung erfolgte unter Verwendung einfacher Propargylacetate.