

1. Zusammenfassung

1.1 O-Arylierung von Tyrosinderivaten

Ziel dieser Arbeit war die Synthese naturstoffinspirierter Biarylether mit Hilfe der *Chan-Evans-Lam* Kreuzkupplung. Dabei wurden Reaktionsbedingungen optimiert, verschiedene Boronsäuren und Phenole getestet, aber auch die Einschränkungen dieser Methode untersucht. Die Reaktion wurde für phenolhaltige α Aminosäuren, Tri- und Hexapeptide sowie für eine Biaryletheruntereinheit des Naturstoffes RA-VII (**4**) optimiert.

Es wurde gefunden dass katalytische Mengen $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (10- 20 mol%), 5 Äquivalente Pyridin, gemahlene Molekularsieb 4\AA und 1,2-Dichlorethan als Lösungsmittel zu optimalen Ergebnissen führen. Es gelang dabei, die notwendigen Überschüsse an wertvoller Boronsäure auf ein Mindestmaß zu beschränken, indem durch langsame Zugabe Ausbeuten und die Effizienz der Reaktion gesteigert wurden. Elektronenreiche Boronsäuren reagierten zu den entsprechenden Kupplungsprodukten in annehmbaren bis sehr guten Ausbeuten. Sterisch gehinderte Boronsäuren mussten hingegen elektronenarm sein, um unter diesen Bedingungen umgesetzt zu werden, während alle untersuchten heterozyklischen Boronsäuren nicht stabil waren.

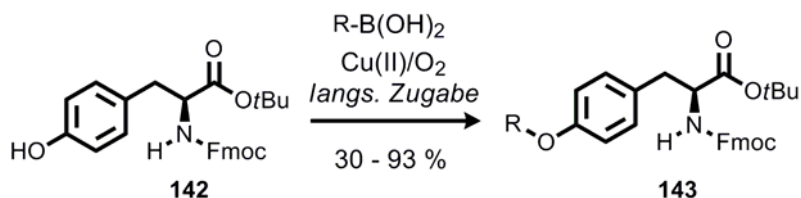


Abbildung 1 Arylboronsäuren in *Chan-Evans-Lam* Kreuzkupplungen.

Auch bei den verschiedenen Phenolen konnten Reaktivitätstrends festgestellt werden. Die Reaktivität war von der Substitution der Aminogruppe abhängig und sank in der Reihe tertiäres Carbamat > sekundäres Carbamat > sekundäres Amin. Primäre Amine wurden unter den oxidativen Bedingungen mit Kupfer(II) bevorzugt substituiert. War ein basisches Amin vorhanden, so trat Zersetzung ein. Tyrosinderivate mit freier Carboxylgruppe wurden i. A. nicht umgesetzt, mit Ausnahme eines Tripeptids, welches mit Phenylboronsäure zum entsprechenden Ether reagierte. Insgesamt mussten

Nukleophilie und sterische Faktoren sorgfältig abgestimmt werden, um beste Ergebnisse zu erzielen.

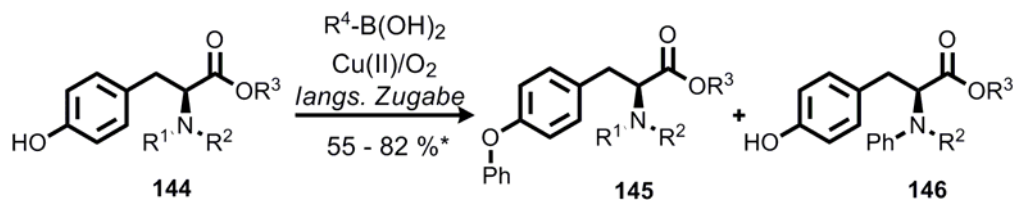


Abbildung 2 Chan-Evans-Lam Kreuzkupplungen mit verschiedenen Tyrosinderivaten.

Die Reaktivität eines Tripeptids war stark abhängig von der Funktionalisierung des C-Terminus. Der Allylester reagierte glatt, während ein Amid an dieser Stelle zur Bildung verschiedener Nebenprodukte führte. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Amide zu starken Wechselwirkungen mit Kupferionen neigen. Längerkettige Peptidester reagierten meist ähnlich, wie die zuvor beschriebenen Verbindungen. Diese Ergebnisse erlauben den Schluss, dass die Chan-Evans-Lam Kreuzkupplung geeignet ist, um komplexe Peptide regioselektiv zu modifizieren. Dabei sollten jedoch *N*-terminale Funktionalitäten, die mit dem Kupferkatalysator interagieren können, selbst in stark konkurrierenden Lösungsmitteln wie DMF vermieden werden.

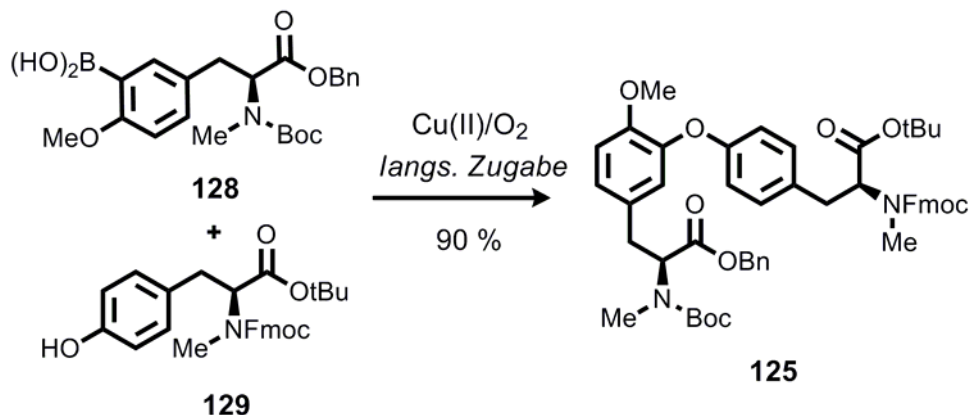


Abbildung 3 Chan-Evans-Lam Kreuzkupplung zur Isodityrosinuntereinheit von RA-VII (4) (langsame Zugabe der Boronsäure).

Ein Baustein für die Synthese des Naturstoffs RA-VII konnte durch diese optimierten Reaktionsbedingungen effektiv synthetisiert werden. Boronsäure und Phenol wurden in Gegenwart von $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ und Pyridin als Base bzw. Ligand in Dichlorethan und unter langsamer Zugabe der Boronsäure gekuppelt. Auf diese Weise konnten Ausbeuten von 90% erzielt werden.

1.2 Beiträge zur Synthese von RA-VII mittels transannularem Ringschluß

Um RA-VII (**4**) mittels Totalsynthese zu erschliessen, wurde ein transannularer Ringschluß untersucht. Für die Synthese des makrozyklischen Vorläufers von RA-VII (**4**) sollten sich festphasengestützte Methoden einsetzen lassen um durch hohe Flexibilität, und Zeiteffizienz die Option einer automatischer Parallelsynthese von Bibliotheken analoger Substanzen zu eröffnen. Der Makrozyklus **119** könnte retrosynthetisch aus drei verschiedenen primären Aminen aufgebaut werden (Schnitte A, B und C in Abbildung 6). Alle drei linearen Vorläufer sollten zyklisiert werden, um die beste Position für die Makrolactamisierung zu identifizieren. Im nächsten Schritt sollte dann der transannulare Ringschluss zu RA-VII (**4**) untersucht werden.

Zunächst wurde deshalb die Synthese verschiedener Tyrosinderivate im Multigrammmaßstab und mit hohem Enantiomerenüberschuss (94 - >98% ee) verwirklicht. Es konnte gezeigt werden, dass die *N*-Methylierung an Aminosäuren dabei besonders günstig mit $\text{Ag}_2\text{O} \times \text{H}_2\text{O}$ als Aktivator durchgeführt werden kann. Nachdem die Kupplung zu Isodityrosin **125** (Abbildung 5) etabliert worden war, konnten Studien zum Aufbau des Bizyklus RA-VII (**4**) durchgeführt werden. Selektive Spaltung der Fmoc- bzw. Benzylschutzgruppe in Ether **125** ergaben ein sekundäres Amin und eine Säure, die zum Aufbau der Hexapeptide verwendet wurden. Mit Hilfe der Festphasenpeptidsynthese konnten die beiden linearen Hexapeptide, die aus den retrosynthetischen Zerlegungen **B** und **C** hervorgehen, in sehr guten Ausbeuten aufgebaut werden (insgesamt 30 - 65%). Auch das lineare Hexapeptid aus Schnitt **A** konnte durch eine Fragmentkupplung in 40% Ausbeute (nach Isolierung aus der Diastereomerenmischung) erhalten werden. Die in diesem Fall eintretende Racemisierung konnte durch Peptidkupplung in der Mikrowelle unterdrückt werden und lieferte das Produkt in 35% Ausbeute. Ringschlussexperimente zeigten, dass das lineare Hexapeptid **211** (Schnitt B) am Besten geeignet ist, um RA-VII (**4**) aufzubauen.

Für die Makrolactamisierung von **211**, wurden neben verschiedenen Kupplungsreagenzien auch Reagentien getestet, die als Template fungieren können (KPF_6 oder Cs_2CO_3). Die Verwendung anorganischer Basen, wie Cs_2CO_3 oder $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{KPF}_6$ in Kombination mit PyBrop/HOAt als Kupplungsreagentien verbesserte die Ausbeute von Makrozyklus **119** von 5 auf 35%.

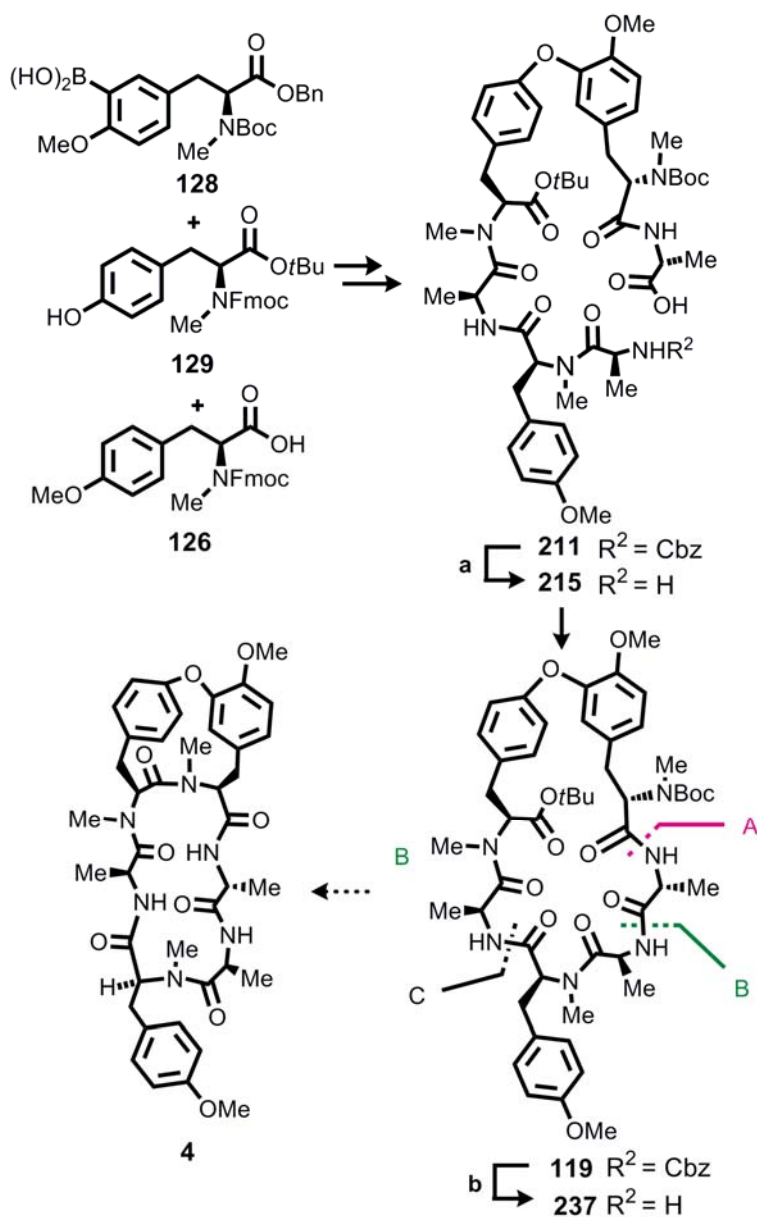


Abbildung 4 Strategien zur Synthese von RA-VII (4).

Die transannulare Makrolactamisierung des linearen RA-VII (4) Vorläufers **206** wurde dann vergleichend mit den ebenfalls hergestellten Epimeren **235** und **236** untersucht. Diese Epimere konnten mit nach TFA-vermittelter Entschützung HATU/HOAt erfolgreich zu den RA-VII-Epimeren **252** und **253** umgesetzt werden, wohingegen **206** unter den untersuchten Bedingungen nicht zu RA-VII (4) reagierte.

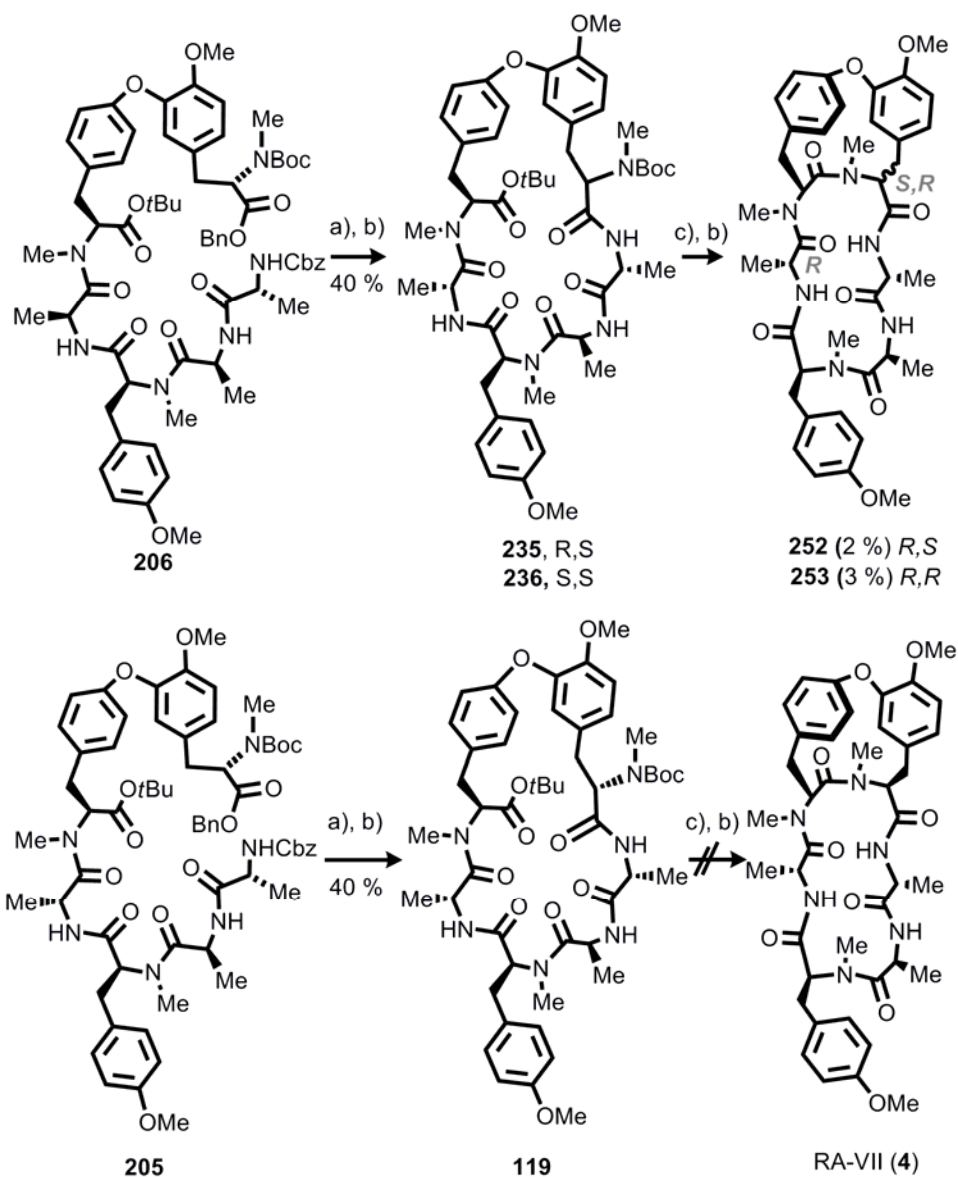


Abbildung 5 Synthese von RA-VII (4) Epimeren mittels transannularem Ringschluß. a) H₂, Pd/C b) HATU/HOAt; c) 50 % TFA.

Die Makrozyklen **119**, **235** und **236** wurden auf ihre Cytotoxizität in L1210 Krebszelllinien sowie auf Translationsinhibition in einem kombinierten Transkriptions/Translations-Initiations-Assay getestet. Um transannular Ringschlüsse unabhängig von der Stereochemie des Rückgats realisieren zu können, sollten sich zukünftige Arbeiten auf die Entwicklung von Vorläufern mit Auxiliaren konzentrieren, die eine transannulare Makrolaktamisierung unterstützen. Dies könnte eine flexible Synthese von RA-VII (4) und verwandten Bicyklen ermöglichen, die dann zur weiteren biologischen Profilierung nützlich sein könnten.