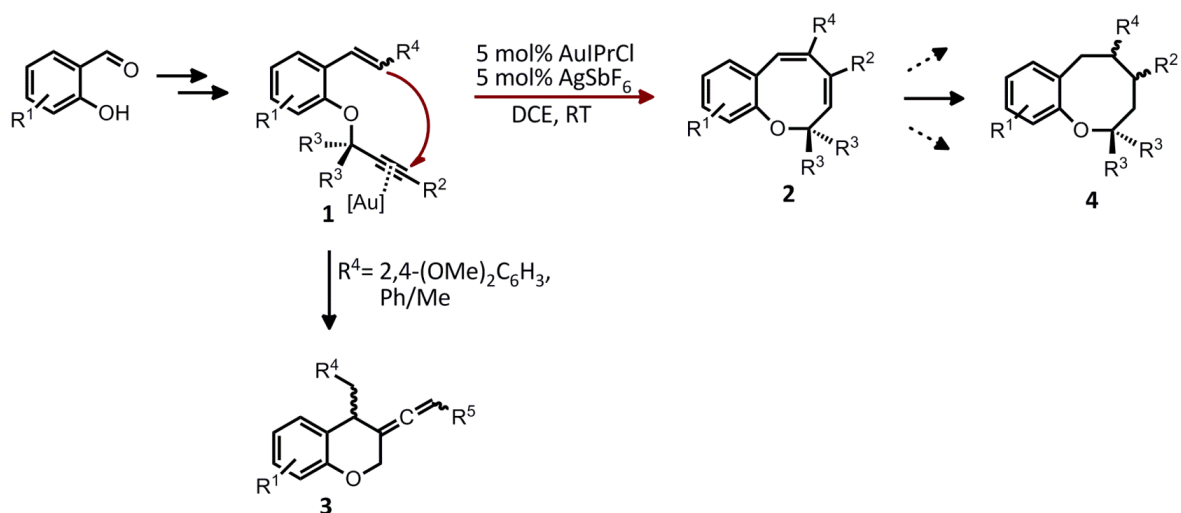


## Zusammenfassung

Das Prinzip der Biologie-orientierten Synthese (BIOS) beinhaltet die Erstellung von Substanzbibliotheken auf der Grundlage biologisch relevanter Gerüststrukturen. Die Wahrscheinlichkeit neue aktive Verbindungen für die Wirkstoffentwicklung oder als molekulare Werkzeuge für die Erforschung von Signalübertragungswegen zu identifizieren, wird durch die Berücksichtigung biosynthetisch erzeugter Moleküle erhöht.<sup>[1]</sup> Im Rahmen dieser Dissertation wurden verschiedene Cyclisierungs- und Cycloadditionsreaktionen für die Synthese solcher Naturstoff-inspirierten Gerüststrukturen untersucht.

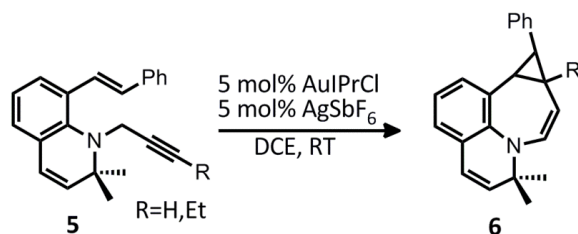
Den Schwerpunkt bildete die Entwicklung einer Gold-katalysierten 8-endo-dig Cyclisierung, die einen schnellen Zugang zu achtgliedrigen benzanellierten cyclischen Ethern ermöglicht. Mittelgroße cyclische Ether sind in unterschiedlichen biologisch aktiven Naturstoffen enthalten und stellen ein interessantes Strukturmotiv für die Synthese Naturstoff-inspirierter Substanzbibliotheken dar. Der Ringschluss wird jedoch durch ungünstige Spannungsenergien erschwert<sup>[2]</sup> und die Übertragung etablierter Methoden ist oft problematisch.<sup>[3]</sup>

Die Synthese der Verbindungen erfolgte ausgehend von leicht zugänglichen Enin-Startmaterialien (**1**), die durch Standardreaktionen aus Salicylaldehyden hergestellt wurden. Diese ermöglichten an mehreren Positionen die Einführung unterschiedlicher Substituenten. Davon wurden die meisten bei der Reaktion gut toleriert, so dass sich verschiedene Benzoxocinderivate (**2**) erzeugen ließen (Schema 1). Einzig die Verwendung von stark elektronenschiebenden Substituenten am Alken führte zu der Bildung der entsprechenden Benzopyranderivate (**3**) durch eine 6-exo-dig Cyclisierung. Eine genauere Untersuchung zeigte, dass die Benzoxocine in Form von Z- und E-Diastereomeren erhalten wurden, die aus der unterschiedlichen Konfiguration einer der beiden Doppelbindungen resultieren.



**Schema 1:** Synthese achtgliedriger benzanellierter cyclischer Ether durch eine Gold(I)-katalysierte 8-endo-dig-Cyclisierung ausgehend von Salicylaldehyden und die entsprechenden sechsgliedrigen exo-Produkte bei Verwendung stark elektronenschiebender Alken-Substituenten

Die besten Ergebnisse konnten durch die Verwendung eines Gold(I)-Komplexes mit einem Carben-Liganden erhalten werden, der als starker  $\sigma$ -Donor fungiert. Durch die Synthese unterschiedlicher Substrate wurden der Reaktionsmechanismus sowie einflussnehmende Faktoren untersucht. Aber auch die Isolierung einiger interessanter Nebenprodukte lieferte zusätzliche Informationen über die Reaktion. Auf diese Weise wurde festgestellt, dass der enthaltene Sauerstoff eine endo-Addition des Alkens an das aktivierte Alkin und den Übergangszustand zum achtgliedrigen cyclischen Ether begünstigt. Die Ergebnisse deuten sowohl auf einen elektronischen als auch konformativen Effekt des Heteroatoms hin. Versuche mit deuterierten Startmaterialien bestätigten die Vermutung einer abschließenden Protodemetallierung des Intermediates. Bei der Untersuchung des möglichen Substratspektrums stellte sich heraus, dass die Reaktion für die Synthese weiterer achtgliedriger Carbo- oder Heterocyclen nicht anwendbar ist. Durch die konformative Einschränkung des entsprechenden Amin-Startmaterials konnte lediglich ein siebengliedriges Azepinderivat (**6**) erzeugt werden (Schema 2).



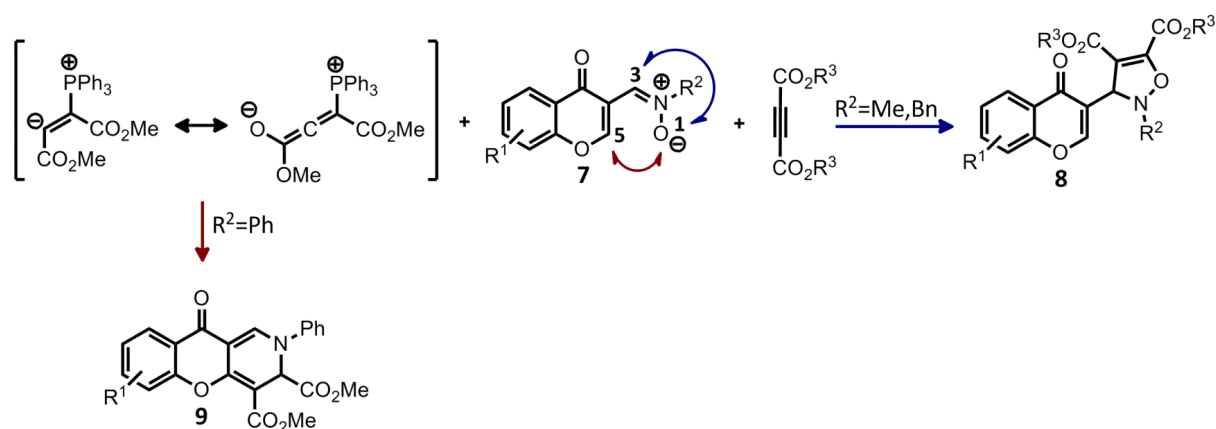
**Schema 2:** Synthese der siebengliedrigen Azepinderivate (**6**)

Insgesamt wurde eine effiziente Methode für die Synthese verschiedener Benzoxocinderivate ausgearbeitet, die zusätzlich einen guten Ausgangspunkt für die Bildung von Benzoxocan-Verbindungen (**4**, Schema 1) liefern.

Ein weiteres Projekt beschäftigte sich mit der Synthese neuer Benzopyranderivate durch verschiedene dipolare Cycloadditionen. Dabei wurde ein Ansatz verfolgt, der die Erzeugung unterschiedlicher Gerüststrukturen ausgehend von Chromon als privilegiertem Strukturmotiv beinhaltet. Zum einen wurde die Reaktivität von  $\alpha$ -Chromonyl-Nitronen in 1,3- und 1,5-dipolaren Cycloadditionen untersucht und zum anderen eine Anellierungssequenz mit 3-Formylchromon entwickelt.

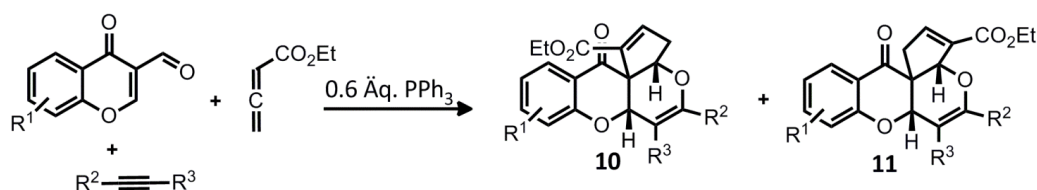
Die Verwendung N-Alkyl-substituierter  $\alpha$ -Chromonyl-Nitronen (**7**) führte durch eine [3+2]-Cycloaddition mit elektronenarmen Alkinen zu verschiedenen Benzopyron-Dihydroisoxazolderivaten (**8**, Schema 3). Mit den entsprechenden N-Phenyl-Nitronen konnte eine Reaktion des Chromon-Startmaterials als 1,5-Dipol bewirkt werden. Durch die Umsetzung mit einem zwitterionischen Intermediat des DMAD wurden auf diese Weise Benzopyron-Dihydropyridinderivate (**9**) in einer Dipol-Dipol-Additionsreaktion unter Eliminierung von Triphenylphosphinoxid erzeugt. Der Mechanismus dieser formalen [5+3]-Cycloaddition wurde durch verschiedene Testexperimente untersucht. Die noch unbekannt

und mechanistisch interessante Reaktion ermöglicht die Synthese von Dihydropyridinderivaten, jedoch zeigten weitere Versuche, dass die Anwendbarkeit beschränkt ist.



**Schema 3:** Synthese verschiedener Benzopyronderivate **3** durch 1,3- und 1,5-dipolare Cycloadditionen von  $\alpha$ -Chromonyl-Nitronen

Aus einer bereits beschriebenen [4+2]-Anellierung des 3-Formylchromons<sup>[4]</sup> und einer [3+2]-Additionsreaktion mit aktivierten Allenen wurde eine sequentielle Anellierung für die Synthese tetracyclischer Benzopyronderivate entwickelt (Schema 4). Beide Reaktionsschritte werden durch Triphenylphosphin initiiert. Es wurden zwei Regioisomere gebildet, deren relative Konfiguration durch die Röntgenstrukturanalyse erhaltener Kristalle bestimmt werden konnte. In biologischen Untersuchungen, die anschließend von Dr. Sayantani Roy mit den tetracyclischen Derivaten durchgeführt wurden, wurde für einige dieser Verbindungen (**11**) eine cytotoxische Aktivität gegenüber HeLa-Zellen festgestellt. Diese Ergebnisse liefern eine erste Bestätigung für das hier angewendete Konzept der Biologie-orientierten Synthese.



**Schema 4:** Sequentielle Anellierungsreaktion mit 3-Formylchromonen

- [1] S. Wetzels, R. S. Bon, K. Kumar, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10990 -11018; *Angew.Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10800-10826.
- [2] a) N. L. Allinger, M.T. Tribble, M.A. Miller, D.H. Wertz, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1637; b) G. Illuminati, L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14(4)*, 95-102.
- [3] A. Michaut, J. Rodriguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5740.
- [4] H. Waldmann, V. Khedkar, H. Dueckert, M. Schürmann, I. M. Oppel, K. Kumar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6869-6872.