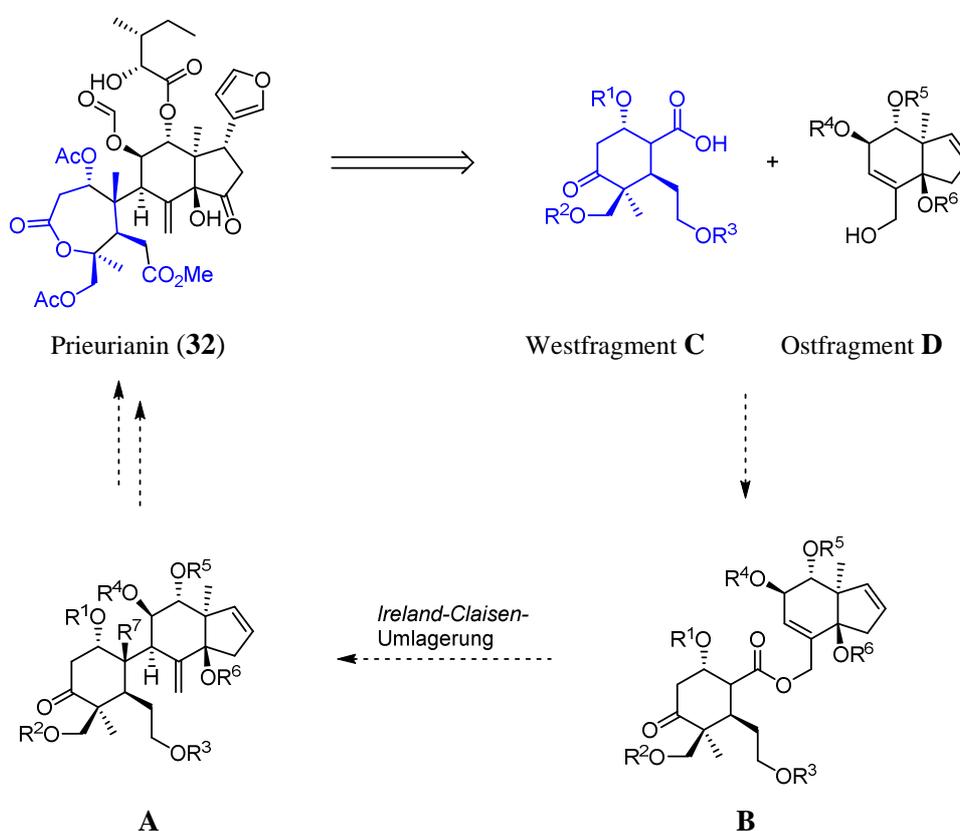


## Zusammenfassung

### Studien zur Totalsynthese von Prieurianin

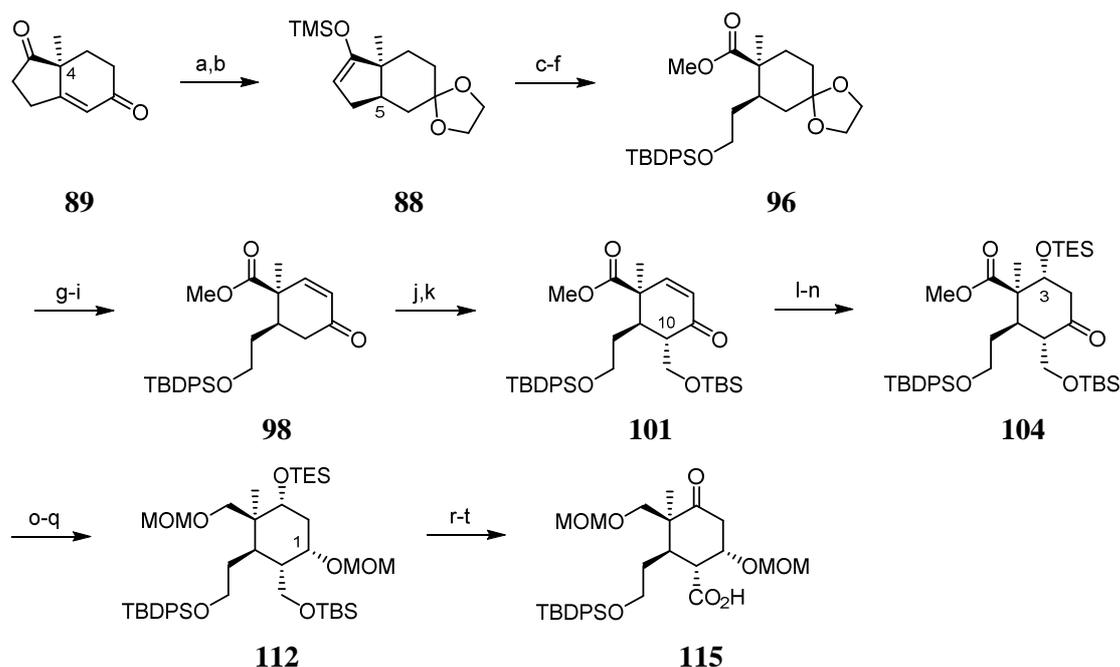
Die vorliegende Dissertation beinhaltet experimentelle Studien zur Totalsynthese von Prieurianin (**32**), die auf der in Schema 1 skizzierten Synthesestrategie mit einer *Ireland-Claisen-Umlagerung* als Schlüsselschritt basieren. Retrosynthetisch konnte Prieurianin (**32**) demzufolge auf ein West- **C** und ein Ostfragment **D** zurückgeführt werden. Grundlage für diesen Syntheseansatz waren vorangehenden Studien<sup>[48]</sup> aus dem Arbeitskreis von Prof. *Waldmann*, in denen bereits ein guter Zugang zum Ostfragment **D** entwickelt wurde, sowie erfolgreich durchgeführte Modellstudien zur geplanten [3,3]-sigmatropen Umlagerung.



**Schema 1.** Geplante Syntheseroute zur Darstellung von Prieurianin (**32**). R<sup>7</sup> = CO<sub>2</sub>H.

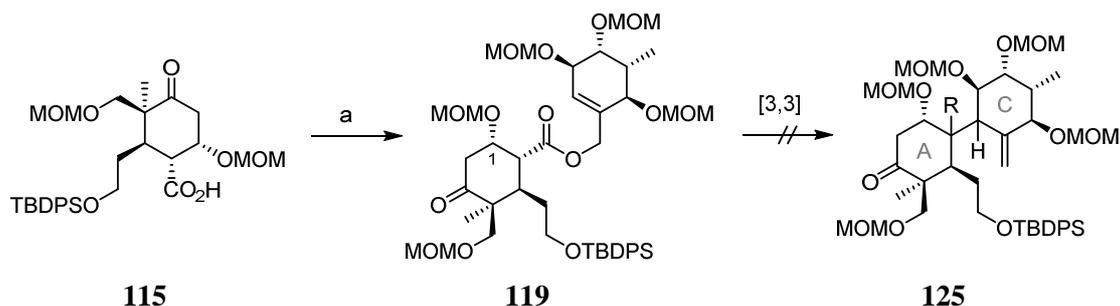
Die Synthese des Westfragments konnte im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich abgeschlossen werden. Ausgehend vom *Hajos-Parrish-Keton* **89** konnte es in 20 Stufen in einer Gesamtausbeute von 2% erhalten werden (Schema 2). Das *Hajos-Parrish-Keton* **89** lieferte bereits die korrekte Stereochemie des quartären Zentrums an C<sup>4</sup>, während das Stereozentrum an C<sup>5</sup> durch substratkontrollierte stereoselektive Hydrierung aufgebaut werden konnte. Die Spaltung des Fünfrings erfolgte mittels

Ozonolyse. Die regioselektive Dehydrierung zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **98** gelang am besten über eine *Saegusa*-Oxidation. Nach Einführung der C<sup>10</sup>-Seitenkette über Hydroxymethylierung erfolgte die Installation der Sauerstofffunktion an C<sup>3</sup> über eine Sequenz aus Epoxidierung der Doppelbindung und regioselektiver Epoxidöffnung. Die Reduktion des Ketons **104** lieferte zwei diastereomere Alkohole im Verhältnis 2:1 zugunsten des gewünschten (1*S*)-konfigurierten Diastereomers. Abschließende Redox- und Schutzgruppen-manipulationen lieferten schließlich das Westfragment **115**.



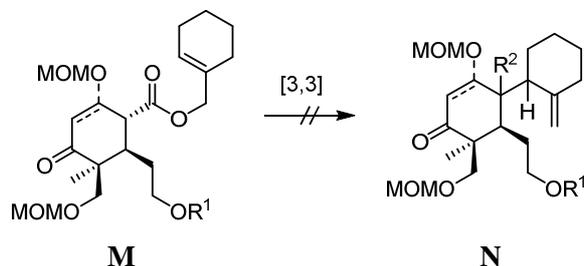
**Scheme 2.** Synthese des Westfragments **115**. Bedingungen: a) HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, THF, Pd/C, H<sub>2</sub>, pH = 5, RT, 5 h, 97%; b) LDA, TMSCl, THF, -78 °C nach RT, 1.5 h, quant.; c) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, dann DMS, -78 °C nach RT; d) TMSCHN<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1:1), RT, 30 min, 59% (2 Stufen); e) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0 °C, 30 min; f) TBDPSCI, Imidazol, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 30 min, 78% (2 Stufen); g) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O/HClO<sub>4</sub> (25:5:1), RT, 6 h; h) LiHMDS, TMSCl, THF, -78 °C nach RT, 1.5 h; i) Pd(OAc)<sub>2</sub>, DMSO, O<sub>2</sub>, RT, über Nacht, 72% (3 Stufen); j) LDA, 1*H*-Benzotriazole-1-methanol, THF, -78 °C, 3 h, 67%, *de* = 100%; k) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, über Nacht, 90%; l) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaOH, MeOH, 0 °C, 1 h, 80%, *de* = 100%; m) NaBH<sub>4</sub>, (PhSe)<sub>2</sub>, EtOH, 0 °C nach RT, 10 min, 93%; n) TESCl, Imidazol, DMF, 40 °C, 2 h, 99%; o) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0 °C, 3 h, 64%; p) LiBH<sub>4</sub>, THF, 65 °C, 4 Tage, 67% (92% brsm); q) MOMCl, DIPEA, NaI, THF, 50 °C, 4 Tage, 70%; r) 5% TFA in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 30 min, 74%; s) DMP, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 3 h, 76%; t) NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2-Methyl-2-buten, *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O (4:1), RT, 3.5 h, 91%.

Um die Durchführbarkeit der geplanten [3,3]-sigmatropen Umlagerung mit einem vollfunktionalisierten Westfragment zu untersuchen, wurde es zunächst mit einem monocyclischen, aber vollständig substituierten Modell-Ostfragment<sup>[83]</sup> verestert (Schema 3). Während in früheren Studien die Umlagerung erfolgreich durchgeführt werden konnte, gelang sie in diesem Fall unter den etablierten Bedingungen nicht.



**Schema 3.** Veresterung des Westfragments mit einem Modell-Ostfragment und fehlgeschlagene *Ireland-Claisen*-Umlagerung. Bedingungen: a) **118**, EDC-HCl, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 2 Tage, 52%. R = CO<sup>2</sup>H.

In Folge der gescheiterten Versuche, den komplexen Allylester bestehend aus Westfragment und Modell-Ostfragment umzulagern, wurden verschiedene vereinfachte Umlagerungsvorläufer **M** mit einem unsubstituierten Modell-Ostfragment synthetisiert (Schema 4). Auch hier konnte allerdings unter verschiedenen Reaktionsbedingungen bei Variation der Base (LiHMDS, KHMDS, LDA), Lösungsmittel (Toluol, THF), Zusätze (HMPA, Et<sub>3</sub>N) und Temperaturführung (graduelles Erwärmen bis 110 °C) keine Umlagerung eingeleitet werden.

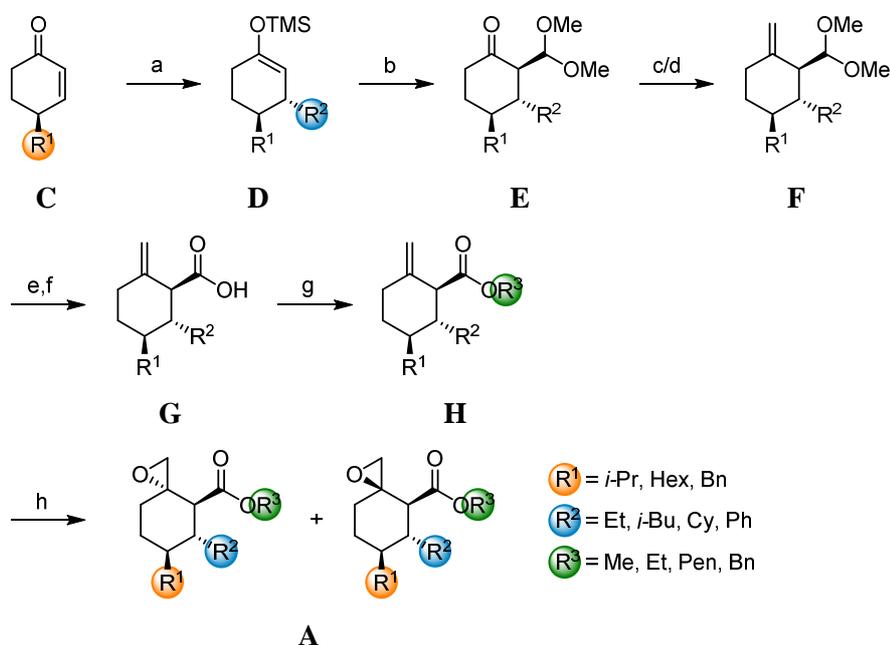


**Schema 4.** Fehlgeschlagene *Ireland-Claisen*-Umlagerung von Modellsystemen mit vollfunktionalisiertem Westfragment. R<sup>1</sup> = TBDPS oder TBS, R<sup>2</sup> = CO<sup>2</sup>H.

Die Studien zeigen dass ein vollsubstituiertes Westfragment für die *Ireland-Claisen*-Umlagerung ungeeignet ist. Ursache dafür ist vermutlich die sterische Hinderung zusammen mit der Rigidität bedingt durch den intermediär gebildeten Silylenolether. Da sich das Grundgerüst von Prieurianin (**32**) demzufolge nicht über eine *Ireland-Claisen*-Umlagerung aufbauen lässt, wurde entschieden diese Synthesestrategie nicht weiter zu verfolgen.



Das zweite Synthesekonzept (**II**), das im Zuge dieser Arbeit etabliert wurde, umfasst sieben Stufen und liefert die dreifach unterschiedlich substituierten Heptelidsäure-Analoga **A** (Abbildung 1). Als Startpunkt für die Synthese dienen die bekannten Cyclohexenone **C** (Schema 6). Diese können nach einer konjugierten Addition von verschiedenen Alkylresten in die Dimethylacetale **E** überführt werden. Eine Sequenz aus Olefinierung, Acetalspaltung, Oxidation und Veresterung liefert verschiedene Ester **H**. Finale Epoxidierung ergibt die Spiroepoxide **A** als Diastereomergemische, die säulenchromatographisch getrennt werden können. Das (*R*)-konfigurierte Diastereomer bildet das Hauptdiastereomer. Auf Grundlage der entwickelten Strategie wurde eine aus vierzehn Spiroepoxiden bestehende Substanzsammlung synthetisiert.



**Schema 6.** Synthesestrategie **II** zur Darstellung der Spiroepoxide **A** in sieben Stufen ausgehend von den 4-substituierten Cyclohexenonen **C**. Bedingungen: a) CuBr·SMe<sub>2</sub>, TMEDA, R<sup>2</sup>MgBr, TMSCl/NEt<sub>3</sub> (1:1), THF, -78 °C, 1 h, dann 4 h bei 0 °C, dann 30 min bei RT, 71-88%; b) (MeO)<sub>3</sub>CH, TMSOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 14-18 h, 63-81%; c) Cp<sub>2</sub>TiClCH<sub>2</sub>AlMe<sub>2</sub>, THF, RT, 15 min; d) Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub>, THF, 90 °C, 4 h, 15-59%; e) THF/2 M HCl (2:1), RT, 3-5 h; f) NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2-Methyl-2-buten, *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O (4:1), 0 °C nach RT, 15-30 min, 72-92%; g) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, R<sup>3</sup>Br oder MeI, DMF, RT, über Nacht, 83-96%; h) *m*CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C nach RT, über Nacht, 85-99%.

Die synthetisierten Verbindungen wurden *in vitro* auf ihre Fähigkeit zur GAPDH-Inhibierung getestet. Bedauerlicherweise konnte für keine der Substanzen eine inhibitorische Wirkung nachgewiesen werden. Möglicherweise ist ein intakter Siebenring für eine Bindung an das Enzym erforderlich. Bisherige Versuche Heptelidsäure-Analoga mit einem intakten 7-Ring-Lacton über Ringschlussmetathese aufzubauen sind jedoch gescheitert.

Unabhängig davon sollen die Substanzen in anderen biologischen Screens getestet werden. Möglicherweise könnten dabei gemäß des BIOS-Konzepts andere Zielproteine gefunden werden.