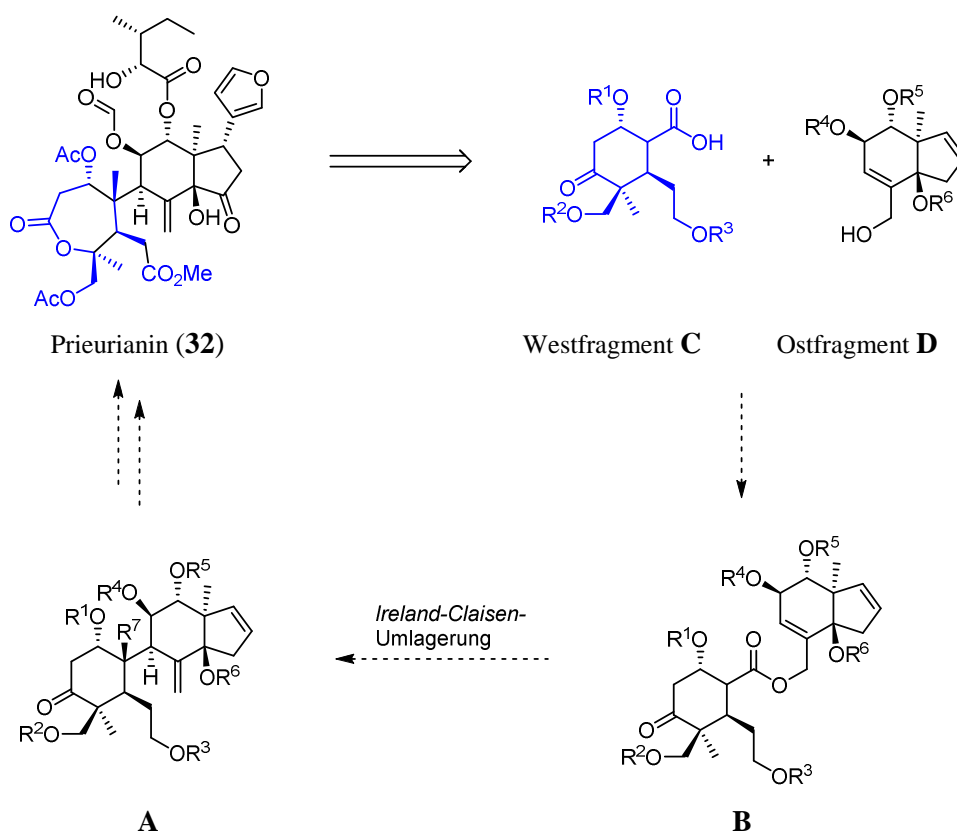


Zusammenfassung

Studien zur Totalsynthese von Prieurianin

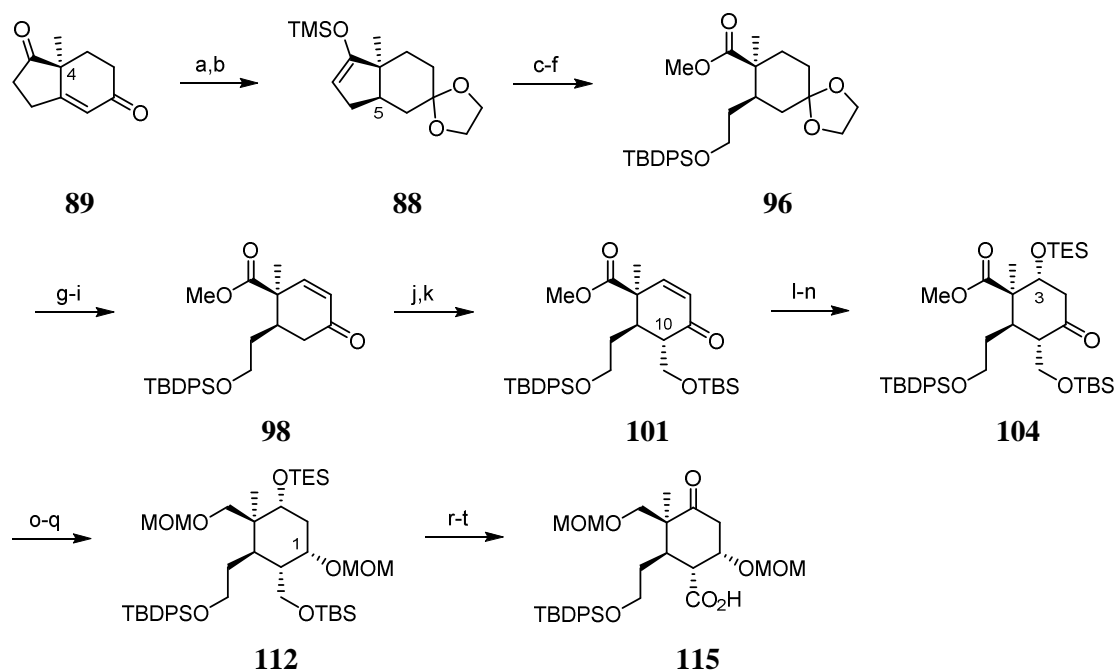
Die vorliegende Dissertation beinhaltet experimentelle Studien zur Totalsynthese von Prieurianin (**32**), die auf der in Schema 1 skizzierten Synthesestrategie mit einer *Ireland-Claisen-Umlagerung* als Schlüsselschritt basieren. Retrosynthetisch konnte Prieurianin (**32**) demzufolge auf ein West- **C** und ein Ostfragment **D** zurückgeführt werden. Grundlage für diesen Syntheseansatz waren vorangehenden Studien^[48] 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**). R⁷ = CO₂H.

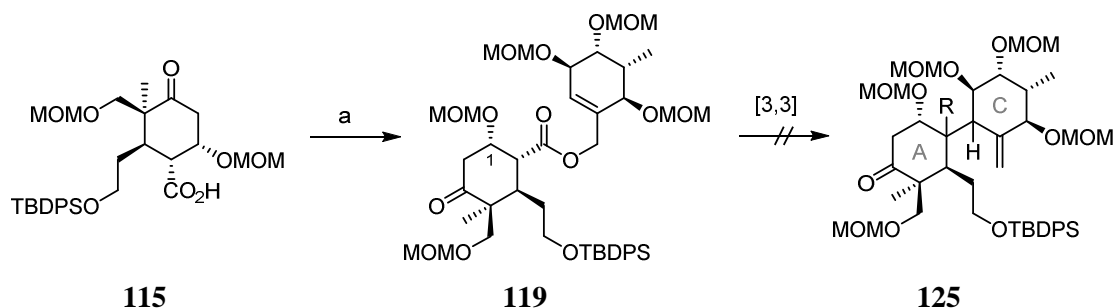
Die Synthese des Westfragments konnte im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich abgeschlossen werden. Ausgehend vom *Hajos-Parrish-Keton* **89** konnte es in 20 Stufen in einer Gesamtausbeute von 2% erhalten werden (Schema 2). Das *Hajos-Parrish-Keton* **89** lieferte bereits die korrekte Stereochemie des quartären Zentrums an C⁴, während das Stereozentrum an C⁵ durch substratkontrollierte stereoselektive Hydrierung aufgebaut werden konnte. Die Spaltung des Fünfrings erfolgte mittels

Ozonolyse. Die regioselektive Dehydrierung zum α,β -ungesättigten Keton **98** gelang am besten über eine *Saegusa*-Oxidation. Nach Einführung der C¹⁰-Seitenkette über Hydroxymethylierung erfolgte die Installation der Sauerstofffunktion an C³ 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**.



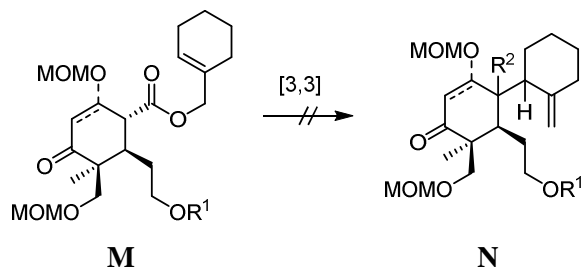
Scheme 2. Synthese des Westfragments **115**. Bedingungen: a) HO(CH₂)₂OH, THF, Pd/C, H₂, pH = 5, RT, 5 h, 97%; b) LDA, TMSCl, THF, -78 °C nach RT, 1.5 h, quant.; c) O₃, CH₂Cl₂, -78 °C, dann DMS, -78 °C nach RT; d) TMSCHN₂, CH₂Cl₂/MeOH (1:1), RT, 30 min, 59% (2 Stufen); e) NaBH₄, MeOH, 0 °C, 30 min; f) TBDPSCI, Imidazol, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 30 min, 78% (2 Stufen); g) CH₂Cl₂/H₂O/HClO₄ (25:5:1), RT, 6 h; h) LiHMDS, TMSCl, THF, -78 °C nach RT, 1.5 h; i) Pd(OAc)₂, DMSO, O₂, 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) H₂O₂, NaOH, MeOH, 0 °C, 1 h, 80%, *de* = 100%; m) NaBH₄, (PhSe)₂, EtOH, 0 °C nach RT, 10 min, 93%; n) TESCl, Imidazol, DMF, 40 °C, 2 h, 99%; o) NaBH₄, MeOH, 0 °C, 3 h, 64%; p) LiBH₄, THF, 65 °C, 4 Tage, 67% (92% brsm); q) MOMCl, DIPEA, NaI, THF, 50 °C, 4 Tage, 70%; r) 5% TFA in CH₂Cl₂, RT, 30 min, 74%; s) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 3 h, 76%; t) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-Methyl-2-buten, *t*-BuOH/H₂O (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^[83] 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, CH₂Cl₂, RT, 2 Tage, 52%. R = CO²H.

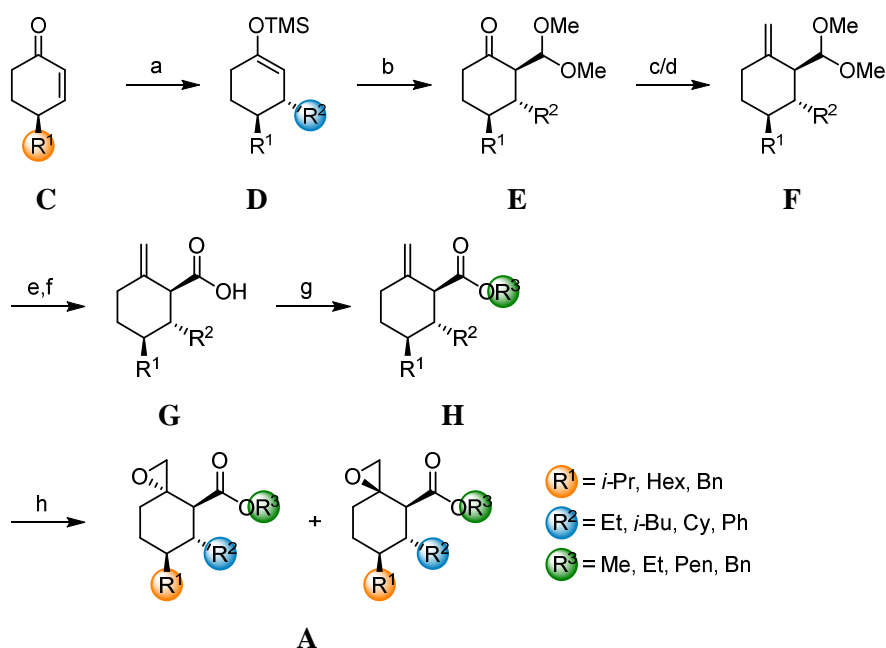
In Folge der gescheiterten Versuche, den komplexen Allylester bestehend aus Westfragment und Modell-Ostfragment umzulagern, wurden verschiedene vereinfachte Umlagerungsvorläufer **M** mit einem unsubstituierten Modell-Ostfragment synthetisiert (Schema 4). Auch hier konnte allerdings unter verschiedenen Reaktionsbedingungen bei Variation der Base (LiHMDS, KHMDS, LDA), Lösungsmittel (Toluol, THF), Zusätze (HMPA, Et₃N) und Temperaturführung (graduelles Erwärmen bis 110 °C) keine Umlagerung eingeleitet werden.



Schema 4. Fehlgeschlagene *Ireland-Claisen*-Umlagerung von Modellsystemen mit vollfunktionalisiertem Westfragment. R¹ = TBBDPS oder TBS, R² = CO²H.

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·SMe₂, TMEDA, R²MgBr, TMSCl/NEt₃ (1:1), THF, -78 °C, 1 h, dann 4 h bei 0 °C, dann 30 min bei RT, 71-88%; b) (MeO)₃CH, TMSOTf, CH₂Cl₂, -78 °C, 14-18 h, 63-81%; c) Cp₂TiClCH₂AlMe₂, THF, RT, 15 min; d) Cp₂TiMe₂, THF, 90 °C, 4 h, 15-59%; e) THF/2 M HCl (2:1), RT, 3-5 h; f) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-Methyl-2-buten, *t*-BuOH/H₂O (4:1), 0 °C nach RT, 15-30 min, 72-92%; g) K₂CO₃, R³Br oder MeI, DMF, RT, über Nacht, 83-96%; h) *m*CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 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.