

Zusammenfassung

Formale Totalsynthese von Kendomycin mittels Alkinmetathese/Goldkatalyse

Kendomycin **1** [(–)-TAN 2162] tritt als natürliches Stoffwechselprodukt von *Streptomyces violaceoruber* auf. Das vielfältige biologische Profil umfasst Aktivität als Endetholinrezeptor-Agonist, Antiosteoporotikum und eine bemerkenswerte antibakterielle und zytotoxische Wirkung. Der polyketidische 18-gliedrige Carbozyklus besteht aus einem *para*-Chinonmethid-Grundgerüst und einem hochsubstituierten Tetrahydropyranring. Die vielseitigen pharmakologischen Eigenschaften und die faszinierende Struktur des Kendomycins veranlassten bereits zahlreiche andere Forschungsgruppen, Bemühungen hinsichtlich einer Totalsynthese zu unternehmen.

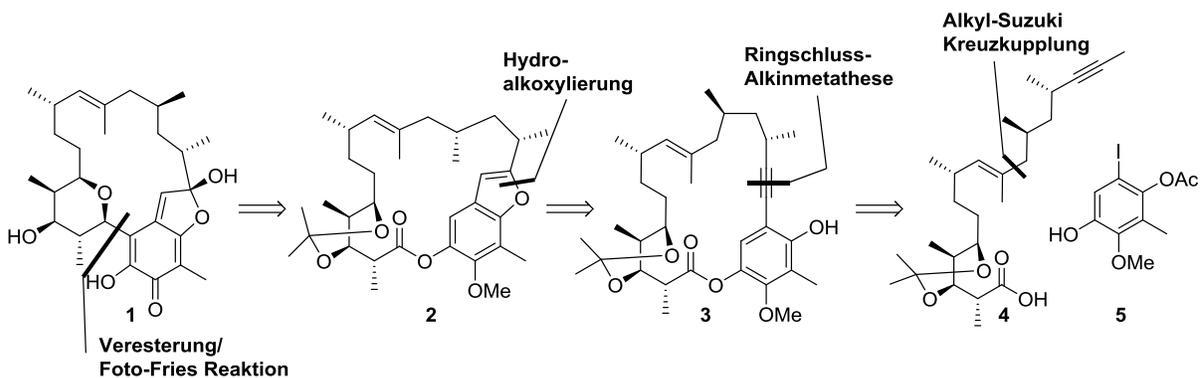


Abbildung 1: Retrosynthetische Analyse des Polyketids Kendomycin **1**.

Eine Ringschluss-Alkinmetathese (RCAM) und die direkte postmetathetische Umsetzung des Alkinmakrozyklus zum Benzofuran mittels π -Säureaktivierung sollten die Schlüsselschritte der hier vorgestellten Totalsynthese darstellen.

Das benötigte polyketidische Fragment **4** (12 Stufen) konnte mittels einer Alkyl-Suzuki-Kupplung zwischen einem Alkenyliodid und einem Alkylidiod aufgebaut und anschließend mit Phenol **5** (3 Stufen) verestert werden. Unter Verwendung einer weiteren Variante der Suzuki-Miyaura Kupplung wurde das zweite Alkin eingeführt und der Alkinmetathese-Vorläufer erhalten. Der Ringschluss des erhaltenen Dialkins erfolgte unter milden Bedingungen in Anwesenheit eines Molybdän-Alkylidinkatalysators. Nach Abspaltung der Acetatschutzgruppe wurde der Heterozyklus in Anwesenheit eines elektrophilen Goldkomplexes gebildet, während z.B. einfache Platin(II)- oder Gold(I/III)chloride keinen Erfolg brachten. Weiterhin konnte durch Foto-Fries Umlagerung eine Ringkontraktion herbeigeführt werden, durch die das gewünschte

hexasubstituierte Cyclophan erhalten wurde. Die anschließenden Redoxschritte und Schutzgruppenmanipulationen führten in Analogie zur Literatur zum angestrebten Naturstoff **1**.

Totalsynthese eines halogenierten marinen 4-Pyron-Derivats

Im weiteren Verlauf der Doktorarbeit sollte ein aus roten Algen der Spezies *Phacelocarpus labillardieri* isolierter 4-Pyron-haltiger makrozyklischer Naturstoff synthetisiert werden. Erste biologische Tests zeigten eine Inhibition der Phospholipase A₂ bei mikromolarer Konzentration (IC₅₀ < 4,4 μM).

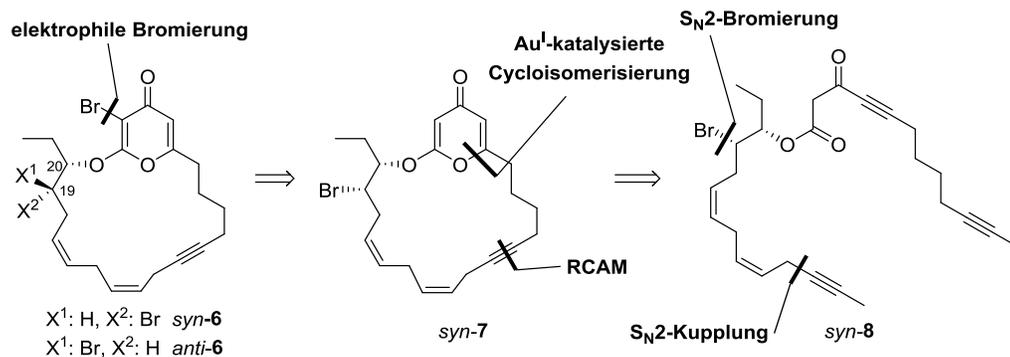


Abbildung 2: Retrosynthetische Strategie für den marinen Naturstoff **6**.

Der polyungesättigte Metabolit **6** gehört einer interessanten und seltenen Verbindungsklasse an, die sich durch ein dibromiertes Molekülskelett mit einem Ketenacetal als einzigartiges Strukturmotiv auszeichnet. Zur Aufklärung der bis dahin unbekanntenen relativen Stereochemie sollten zwei mögliche Diastereomere *syn*-**6** und *anti*-**6** synthetisiert werden.

Der Schlüsselschritt der Synthese sollte eine π -Säure-katalysierte Cycloisomerisierung des entsprechenden β -Ketoesters zum 4-Pyron sein, gefolgt von einer RCAM zum Aufbau des Cycloalkins. Dazu wurde zunächst das entsprechende Alkoholfragment (8 Stufen) unter Inversion an C19 bromiert und nach Entschützung mit einer β -Ketosäure (6 Stufen) verestert. Die Pyronsynthese sowie die darauffolgende Makrozyklisierung mittels Alkinmetathese verliefen problemlos. Die finale Bromierung am 4-Pyron konnte erfolgreich unter elektrophilen Bromierungsbedingungen durchgeführt werden. Jedoch konkurrierte diese in deutlichem Maße mit einer *cis/trans*-Isomerisierung der (*Z*)-Olefine. Ausgehend von einem späten Intermediat konnte durch doppelte Inversion die diastereomere Verbindung *anti*-**6** hergestellt werden. Ein Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten von *syn*-**6** und *anti*-**6** ergab, dass die Substituenten an C19 – C20 im Naturstoff *syn* zueinander stehen. Somit konnte die relative Stereochemie des Naturstoffs ermittelt werden.