

Zusammenfassung.

1. De novo Synthese von 3-Hydroxypyridinen mittels Hetero-Diels-Alder (HDA) Reaktion

1.1. HDA Cycloaddition mit Alkinen

Um die Totalsynthese von Nosiheptid **3** zu ermöglichen, musste 3-Hydroxypyridine in effizienter Weise und in möglichst wenigen Stufen aufgebaut werden. Wir haben einen allgemein anwendbaren und flexiblen Zugang zu dieser wichtigen Heterozyklenklasse entwickelt.

3-Hydroxypyridin **88** und sein Isomer **89** konnten in einem Schritt aus Alkin **84** und 1-Azadien **85** mittels HDA Cycloaddition aufgebaut werden (Abb. 4-1).

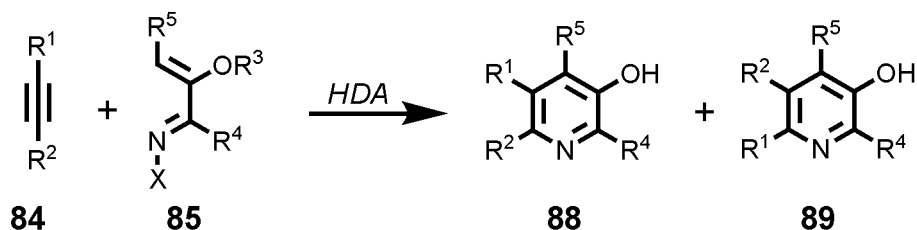


Abb. 4-1. Synthese von 3-Hydroxypyridinen aus Alkinen.

Als eine Reihe von Alkinen und 1-Azadienen unter verschiedenen Reaktionsbedingungen umgesetzt wurden, zeigte sich, dass hohe Temperatur und hohe Konzentrationen sich positiv auf die Effizienz dieser Cycloaddition auswirken. Elektronenziehende Gruppen oder ein terminales Alkin erhöhten Ausbeute und Regioselektivität, wobei monosubstituierte Alkinylnketone selektiv zum 6-Isomer reagierten. Allerdings führte die Verwendung von sterisch gehinderten 1-Azadienen und Alkindienophilen zu einer Verminderung der Effizienz. Elektronenreiche Alkine reagierten unter diesen normalen HOMO_{diene}-kontrollierten Reaktionsbedingungen nicht.

1.2. Regioselektive HDA Cycloaddition mit Dicyanoalkenen

Unsere Untersuchungen zeigten, dass neben Alkinen auch Bis-Nitrile **188** mit Enoloximen zu Tetrahydropyridinintermediaten **189** reagieren, welche nach

Aromatisierung die Pyridine **191** liefern (Abb. 4-2). Diese Reaktion liefert regioselektiv ausschließlich 6-Cyano-3-Hydroxypyridine. Die besten Ergebnisse wurden mit 1-Azadien **195** in DMF unter Erhitzen in der Mikrowelle erreicht.

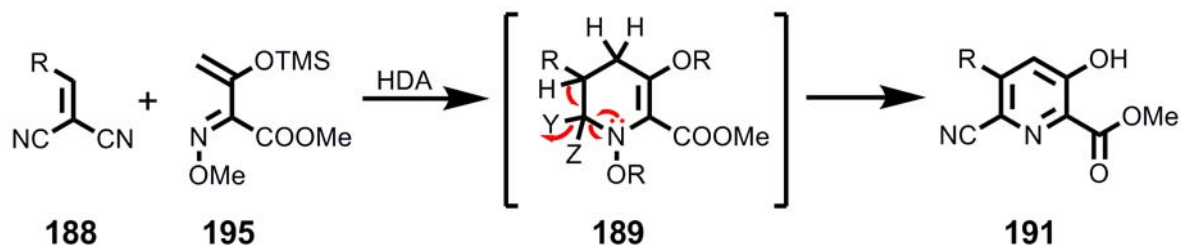


Abb. 4-2. Regioselektive 3-Hydroxypyridinbildung mit Dicyanoalkenen.

Viele verschiedene Substituenten, so z.B. elektronenarme und elektronenreiche Aromaten, Heteroaromaten und Alkylsubstituenten, können in dieser Cycloaddition verwendet werden. In jedem Fall wurde vollständige Regioselektivität beobachtet, aber durch elektronenarme Substituenten am Alken konnten höhere Ausbeuten erzielt werden. Es ist wichtig zu erwähnen, dass 3-Hydroxypyridin **191t** mithilfe dieser Reaktion in hervorragender Ausbeute hergestellt werden kann, wobei **184t** chemoselektiv am Dicyanoalken reagiert (Abb. 4-3). Aus diesem Grund ist diese Methode sehr vielversprechend für die zielgerichtete und diversitätsorientierte *de novo* Synthese von Pyridinen.

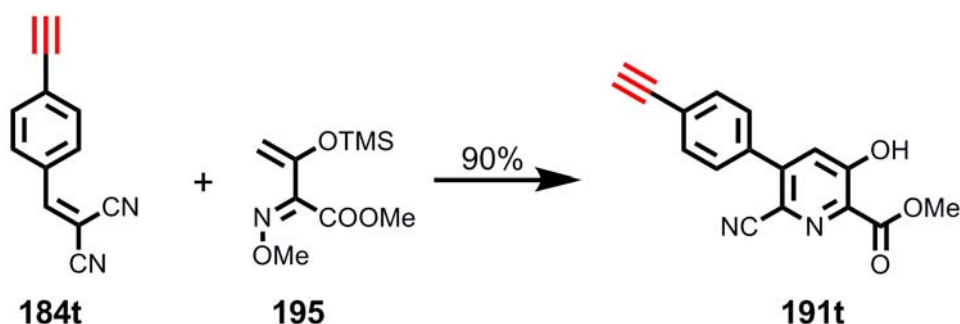


Abb. 4-3. Chemoselektive Synthese des 3-Hydroxypyridins **191t**.

1.3. Untersuchung der HDA Reaktion mittels DFT Rechnungen

Um einen besseren Verständnis für die Triebkraft dieser Reaktion zu entwickeln, wurde der Mechanismus in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von T. Jacob (Universität Ulm) untersucht. DFT Rechnungen ergaben, dass für diese Reaktion ein konzertierter,

unpolarisierter Übergangszustand erwartet werden kann (Abb. 4-4). Erwähnenswert ist die gute Übereinstimmung der berechneten Diengeometrie mit den Röntgenstrukturdaten. Außerdem waren die passenden Polaritäten von Dien und Dienophil in voller Übereinstimmung mit dem vernachlässigbaren Lösemittelleffekt in diesem Experiment.

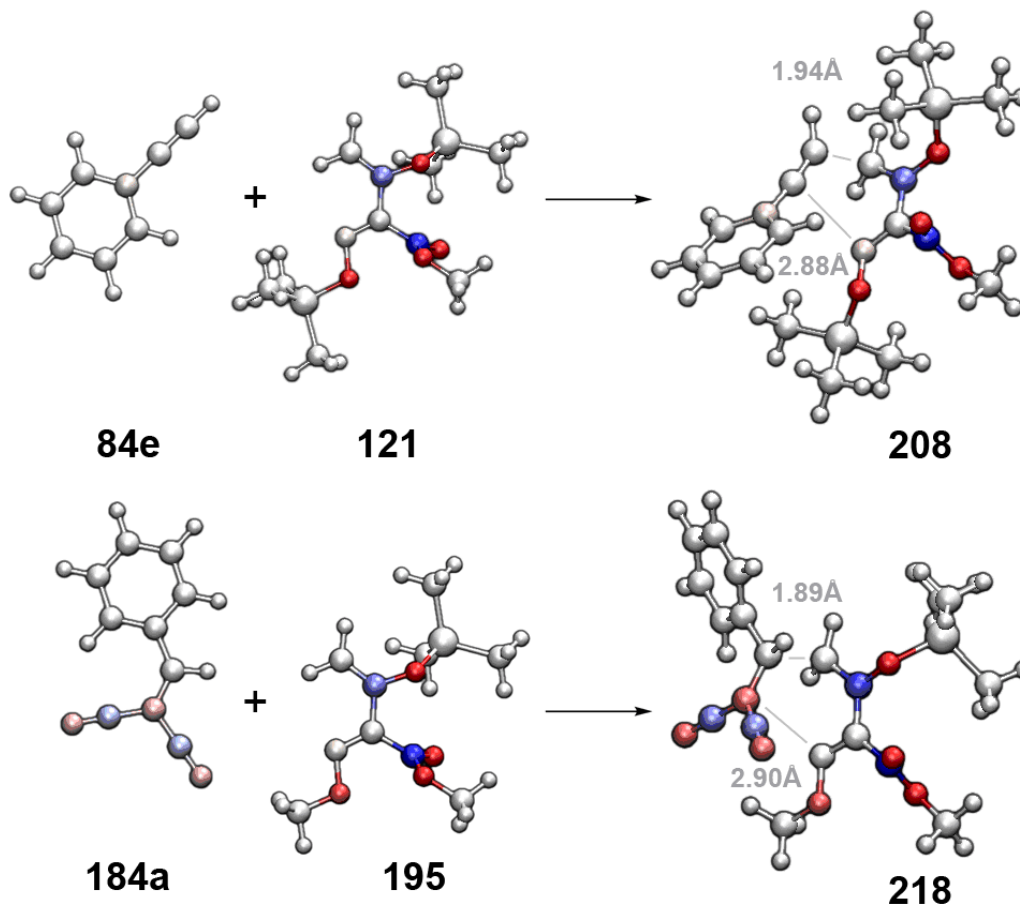


Abb. 4-4. Konzertierte Übergangszustandsgeometrien für Alkin- und Dicyanoalken-cycloadditionen.

2. Totalsynthese des Nosiheptide A-Rings

Diese neu entwickelte HDA Reaktion wurde in der Multigrammsynthese des Pyridins **233** angewendet, welches mit guter Regioselektivität und Ausbeute erhalten wurde (Abb. 4-5). Geschütztes Cysteinthioamid **250** und das Bromoketon **243** wurden racemisierungsfrei zum vollständig geschützten Pyridin **245** verknüpft. Die Verwendung von $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ als Katalysator erlaubte eine hydroxyldirigierte, regioselektive Esterhydrolyse. Diese Reaktion lieferte 3-Hydroxypyridincarbonsäure **283** in hoher Ausbeute und unter milden Bedingungen. Um die

Bildung des A-Rings von Nosiheptid zu ermöglichen musste die Ketschutzgruppe orthogonal ausgetauscht werden (**258**). Eine PPh_3 induzierte Aza-Wittig Reaktion erlaubte die Annelierung eines weiteren Thiazolrings zum Tris-Thiazolylpyridin **327**. Die Tosylschutzgruppe erwies sich als wichtig für die darauffolgenden Peptidkupplungen.

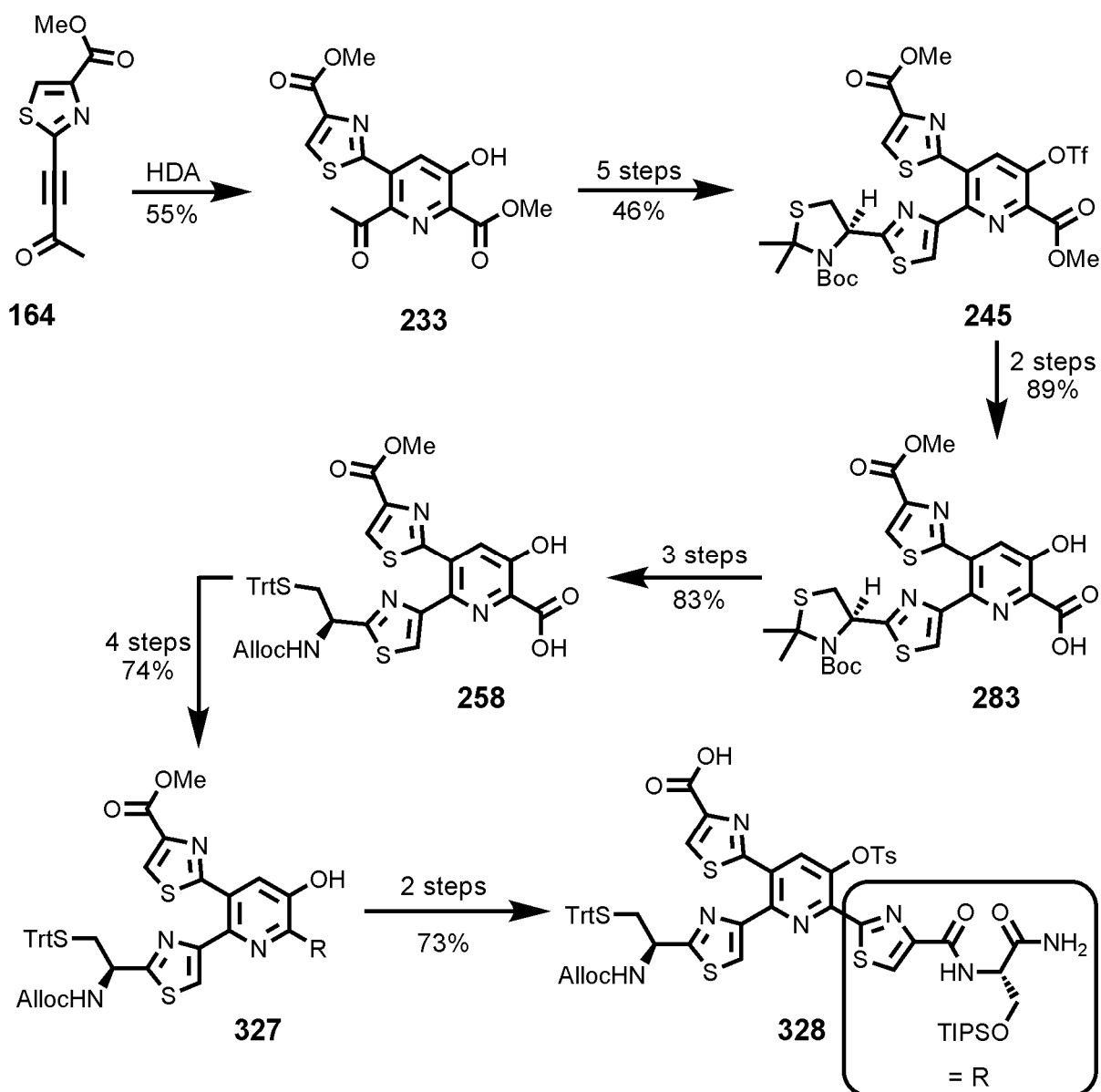


Abb. 4-5. Synthese der Pyridincarbonsäure **328**.

Amin **279** und Pyridincarbonsäure **328** wurden in einer DEPBT-aktivierten Kupplung verknüpft. Das Kupplungsprodukt **329** konnte in guter Ausbeute erhalten werden (Abb. 4-6). Die Allyl- und die Allocschutzgruppe von **329** wurden durch eine Pd^0 -katalysierte Reaktion

entfernt. In hoher Verdünnung wurde **329** dann effizient in das Makrolactam **330** überführt. Nach Entschützung der Tritylgruppe gelang schließlich die Darstellung des Amids **350**.

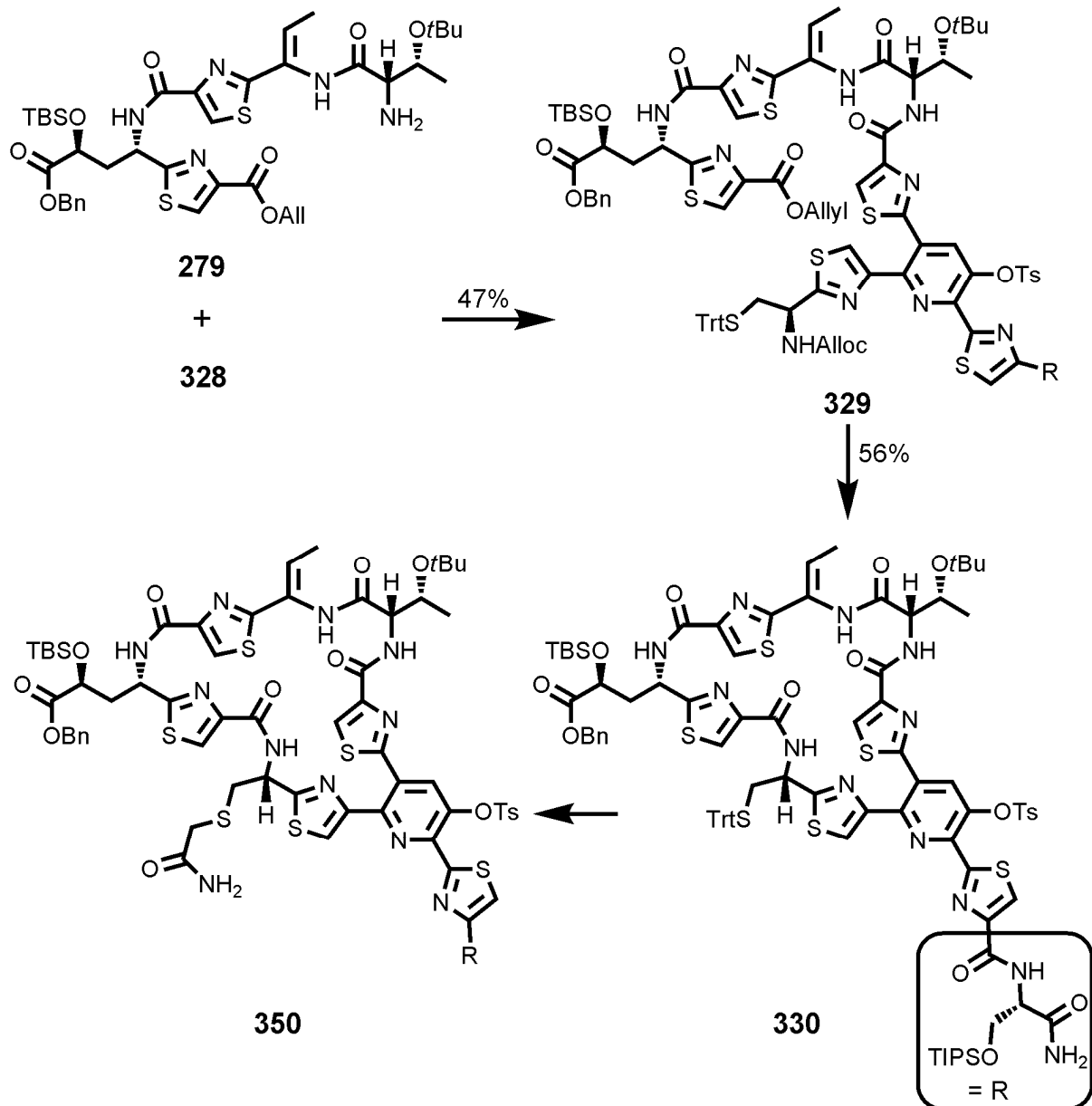


Abb. 4-6. Makrolactambildung.

Zusammenfassend wurde eine neue Methode für die Herstellung von hochsubstituierten 3-Hydroxypyridinen entwickelt. Sowohl Bausteinsynthesen, als auch Kupplungsbedingungen und Schutzgruppenstrategie wurden optimiert, um eine Totalsynthese von Nosiheptid zu ermöglichen. Der A-Ring von Nosiheptid konnte vollständig funktionalisiert und orthogonal geschützt hergestellt werden.