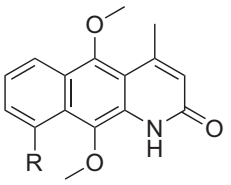
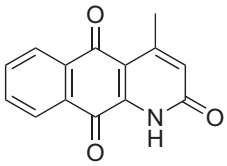
3 Ergebnisse und Diskussion

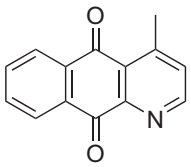
3.1 Synthesen



Kalasinamid (R = H)
Geovanin (R = OMe)



Marcanin A



Cleistopholin

Abbildung 3.1: Grundkörper von Azaanthracenonen

Monoazaanthracenone sind eine Klasse von Naturstoffen, die sich durch die Anwesenheit eines Stickstoffs an der 1-Position sowie einer benachbarten 2-Ketogruppe auszeichnen. Es ergibt sich eine δ-lactam-ähnliche Struktureinheit, die für die biologische Aktivität dieser Substanzklasse von wesentlicher Bedeutung ist. Dadurch unterscheidet sich diese Klasse beispielsweise von Azaanthracenen wie Cleistopholin. Monoazaanthracenone liegen im Wesentlichen in zwei Formen vor. Enthalten die Verbindungen neben der Lactameinheit im B-Ring ein Hydrochinon, so spricht man vom Kalasinamid-Typ. Wenn der zentrale Ring ein Chinon aufweist, gehört die Verbindung zum Typ der Marcanine.

3.1.1 Vergleich von Ringschlussreaktionen

Für den Aufbau des Azaanthracenons **26** bestehen zwei grundlegend verschiedene Möglichkeiten. Einerseits kann der Ring A im letzten Schritt durch eine Reihe von Ringschlussreaktionen ausgehend von **27** dargestellt werden. Andererseits kann aber auch Ring C retrosynthetisch abgespalten werden. Auf diesem Weg gelangt man zu dem Chinolonsystem **28**, für das eine Vielzahl von Darstellungsmöglichkeiten bekannt sind. Ein weiterer Vorteil dieses Wegs ist die Möglichkeit der Einführung einer 9-Methoxygruppe, wie sie im Naturstoff Geovanin vorkommt.

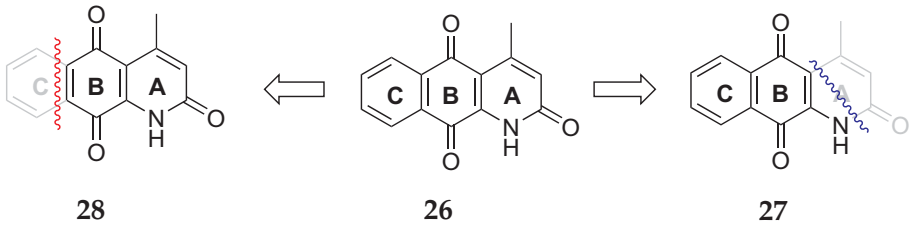


Abbildung 3.2: Ansätze für mögliche Retrosynthesen

3.1.2 9-Methoxyazaanthracenone

3.1.2.1 Retrosynthese

Zur Synthese von 9-methoxysubstituierten Azaanthracenonen des Tys **29** wurde der retrosynthetische Ansatz in Abb. 3.3 gewählt.

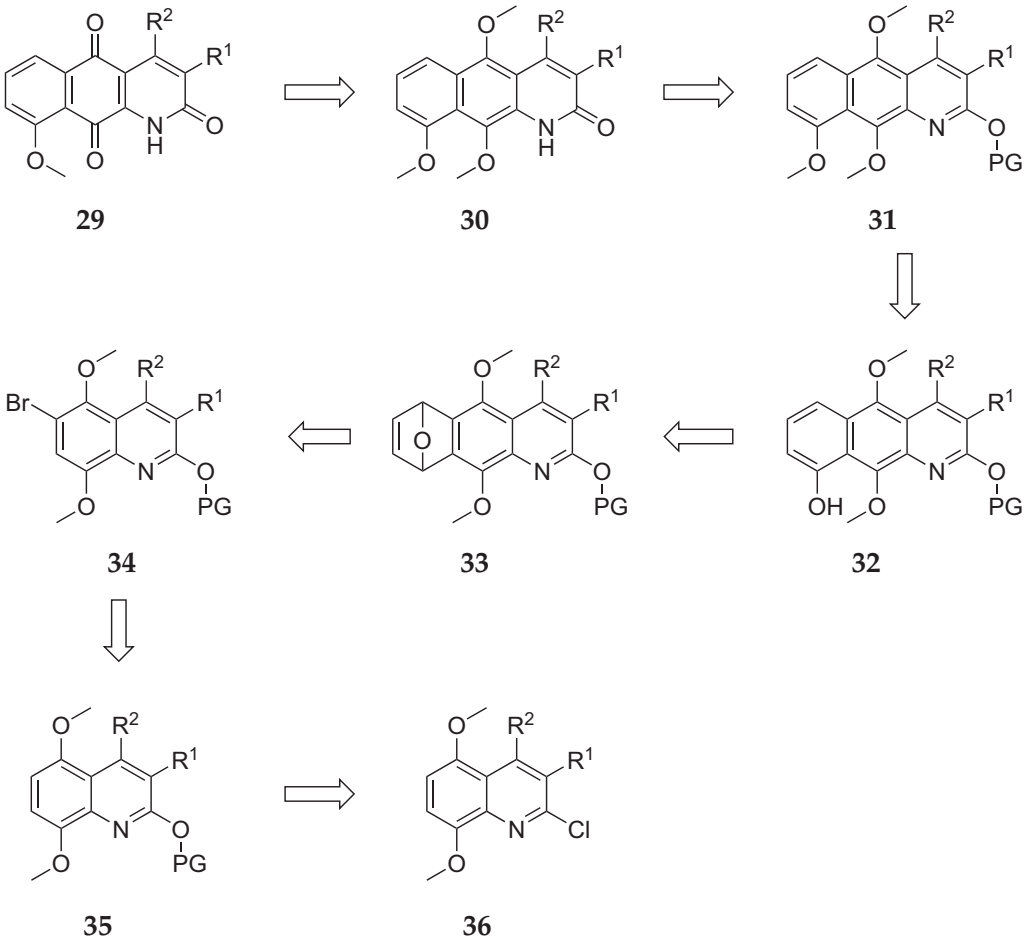
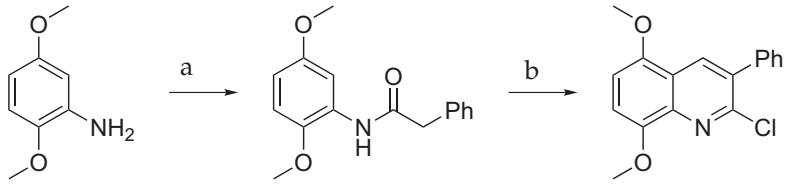


Abbildung 3.3: Retrosynthese von Geovaninderivaten durch Diels Alder Reaktion

Marcaninähnliche Verbindungen vom Typ **29** lassen sich durch oxidative Demethylierung aus Verbindungen des Kalasinamid-Typs **30** darstellen. Um diesen Aufbau zu ermöglichen, müsste in **30** die Lactamstruktur beispielsweise durch eine Alkylgruppe wie in **31** geschützt werden. Diese könnte wiederum über die Zwischenstufe einer Verbindung des Typs **32** aus der Epoxyverbindung **33** synthetisiert werden. Verbindung **33** ist ein typisches Diels Alder Produkt eines Hydrochinondimethylether-Arins mit Furan. Dieses Arin ließe sich beispielsweise aus dem Bromid **34** durch Deprotonierung darstellen. Über eine retrosynthische Deprotonierung gelangt man zu **35**. Eine Alkoxyschutzgruppe könnte durch Umsetzung des Chlorids **36** mit dem entsprechenden Alkoholat eingeführt werden.

3.1.2.2 Entwicklung der Synthese

Zunächst wurde nach einem einfachen System gesucht, mit dem die Durchführbarkeit der Synthesestrategie erprobt werden konnte. Dazu wurde durch Umsetzung von Dimethoxyanilin **37** mit Phenylessigsäurechlorid das Amid **38** dargestellt.



37 **38** **39**

Abbildung 3.4: Darstellung des Zwischenprodukts **39** durch eine Meth-Cohn Reaktion
Bedingungen: ***a)*** *$PhCH_2COCl$, Et_3N, DCM, RT;* ***b)*** *$POCl_3$, DMF, rf, 52% über zwei Stufen*

Dieses wurde über eine Meth-Cohn Reaktion[27] in **39** überführt. Dazu wurde zunächst aus Phosporoxychlorid und Dimethylformamid das Vilmeier-Haack Reagenz **40** (Abb. 3.5) generiert. Nach der Zugabe von **38** wurde dieses durch einen Überschuss an Phosporoxychlorid zu **41** chloriert und griff anschließend **40** nucleophil an, wobei sich zunächst **42** bildete. In **42** oder dessen Tautomeren **43** erfolgte ebenfalls ein nucleophiler Angriff des Benzolrings an dem Kohlenstoff, welcher der Dimethylaminogruppe am nächsten liegt. Es bildete sich **44**, welches durch Eliminierung von Dimethylamin unter den sauren Bedingungen in **39** überging.

Bei der Wahl der Lactamschutzgruppe mussten einige Erfordernisse der späteren Synthese berücksichtigt werden. Diese Schutzgruppe musste stabil gegen folgende Reagenzien sein:

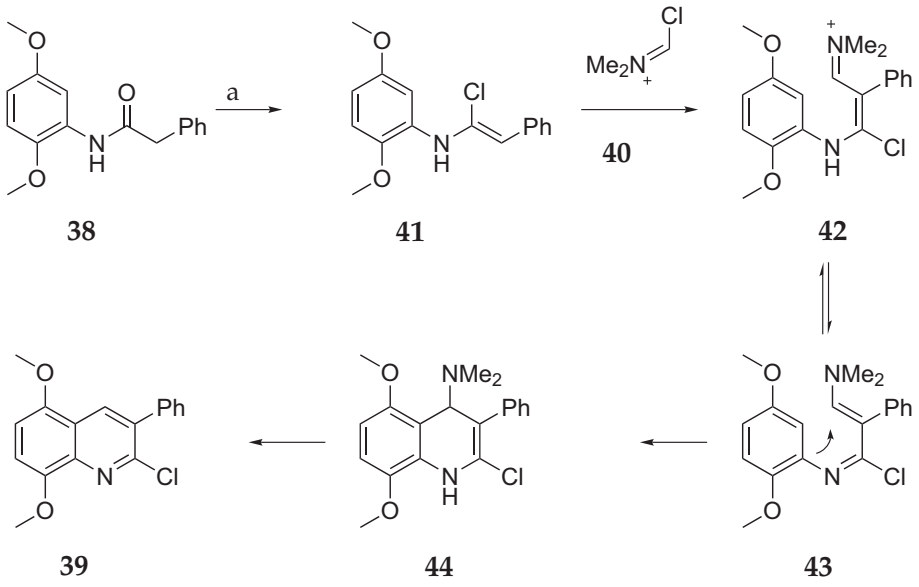


Abbildung 3.5: Mechanismus der Meth-Cohn Reaktion. Bedingungen: ***a)*** *$POCl_3$, DMF, RF*

1. Brom und Bromwasserstoffsäure, wegen der anschließenden Bromierung (**44-43**)
2. Basische Lithiumverbindungen, da für die Einleitung der Diels Alder Reaktion (**43-42**) starke Basen benötigt werden.
3. Säure, die bei der O-Ringöffnung (**33-32**, Abb. 3.3) benötigt wird.
4. Methyljodid und Base, wegen der Methylierung des Phenols (**32-31**).

Außerdem musste die Schutzgruppe entfernt werden können, ohne gleichzeitig den Hydrochinondimethylether in Verbindung **31** (Abb. 3.3) zu spalten. Der Versuch, *tert*-Butyl als Schutzgruppe zu verwenden, scheiterte nicht erst im Bromierungsschritt. Bereits nach der Butoxylierung wandelte sich bei der Aufarbeitung ein Großteil des Produkts in das entsprechende Chinolon um. Benzyl als Schutzgruppe war zwar stabil, jedoch ergaben sich Komplikationen mit dem Einsatz von Lithiumdi-*iso*-propylamid (LDA) bei der Diels-Alder Reaktion. Außerdem kann bei der Entfernung der Benzylgruppe auf der drittletzten Stufe leicht eine Überhydrierung erfolgen.

Schließlich zeigte die einfache Methyl-Schutzgruppe die besten Eigenschaften. Anfangs wurde diese Gruppe nicht in Betracht gezogen, da zu befürchten war, dass im weiteren Verlauf der Synthese unter den Bedingungen zum Entfernen der Methylgruppe auch der Hydrochinondimethylether gespalten würde. Außerdem sind in der Literatur nur vereinzelte Beispiele[28–30] zum Einsatz dieser Schutzgruppe für aromatische Lactame bekannt.