

## Synthesen auf dem Gebiet der Anthrapyran-Antibiotika

Die Anthrapyran-Antibiotika sind für ihre antibakteriellen und antitumor Eigenschaften bekannt. Ihre Chemie, Biochemie und biologischen Aktivitäten wurden ausgiebig untersucht. Es wird angenommen, dass eine Reihe von Claisenkondensationen Moleküle mit  $\beta$ -Polyketonfunktionalitäten hervorbringen, deren intramolekulare Kondensationen und Enolisierungen aromatische Kerne bilden. Die Biosynthese der aromatischen Polyketide dient als Grundlage zum biomimetischen Aufbau der Grundstrukturen vom Typ der Anthracycline, Angucycline und Anthrapyrene. Bislang wurde sie jedoch nur theoretisch erwähnt und durch Funde der isolierten „End“-Strukturen bekräftigt. Nur die Identifizierung offenkettiger Verbindungen als Intermediate liefert den entscheidenden Beitrag zur Aufklärung der Biosynthese. Allerdings wurden solche Precursor bislang noch nicht isoliert, sodass solche offenkettigen Vorstufen bisher nur hypothetisch formuliert wurden. Die Natur dieser offenkettigen Substanzen neigt sehr zu intramolekularen Cyclisierungen. Dieser unvermeidbaren Aldolkondensation kann man nur entgegenwirken, indem diese Verbindungen geschützt werden. Bevorzugt werden hier Silyl-Schutzgruppen eingesetzt, da diese sich unter sehr milden Reaktionsbedingungen abspalten lassen. Aus diesen Untersuchungen gingen die für dieses Projekt interessantesten drei Verbindungsarten hervor; nämlich die tricyclischen Hemiacetale **66a/b**, die offenkettigen Ketoester **65a/b** und die bis-silylgeschützten offenkettigen Struktur **68**. Die Zielsetzungen der Identifizierung von Biogenese-Vorläufern konnte mit der erfolgreichen Synthese der bis-silylgeschützten offenkettigen Struktur **68** umgesetzt werden.

Hinsichtlich der Darstellung von Anthrapyran-Antibiotika, genauer gesagt den Indomycinon-Derivaten, werden zwei Synthesepfade verfolgt; nämlich der lineare Totalsyntheseweg und der konvergente Syntheseweg. Die lineare Totalsynthese basiert auf dem bewährten Weg zur Darstellung des  $\gamma$ -Indomycinons über Baker-Venkataraman Umlagerung. Mit der Verwendung des Propionylsäurechlorids entsteht nach 13 linearen Stufen das Etylanthrapyran **62** als Schlüsselverbindung. An dieser Ethylkette erfolgt die Anknüpfung der Seitenkette, welche zu den jeweiligen Indomycinon-Derivaten führen.

Parallel zu der linearen Totalsynthese wurden für die konvergente Synthesestrategie zwei weitere Synthesebausteine dargestellt. Das silylgeschützte Isocoumarin ist nach fünf Stufen zugänglich. Aus diesem Baustein geht die Grundstruktur der Anthrachinone bzw. Anthrapyranone hervor. Das Acetylaceton-Derivat **90**, als zweiter Synthese-Baustein, ist auch in wenigen Stufen herzustellen und enthält die stereochemische Information der Alkylseitenkette. Die Verknüpfung dieser beiden Synthesebausteine bringt den tricyclischen Silylether **91** hervor. Die Silylschutzgruppe könnte, wie bereits in der Literatur bekannt, mit fluoridhaltigen Reagenzien wie z. B. HF entfernt werden zum Anthrachinon **98** oxidieren. Diese 1,3-Diketoverbindung **98** cyclisiert in TFA dann voraussichtlich zum benzylethergeschützten  $\gamma$ -Indomycinons **99**.