

Kurzzusammenfassung

Andreas Lanver

Studien zur Übergangsmetallvermittelten Synthese von bioaktiven carbocyclischen Nucleosiden und von Rotenoiden

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurden Apoptose-induzierende carbocyclische Nucleosidanaloga synthetisiert. Es konnte ein Strukturraum mit einer hohen strukturellen Diversität erschlossen werden. Potentielle Synthesestufen für monogeschützte, 2',3'-ungesättigte carbocyclische Nucleosidanaloga mit einem Hydroxymethyl-Substituenten in 3'-Position sind bicyclische Enone. Deren Synthese wurde in systematischen Studien zu Cobalt-vermittelten Pauson-Khand-Reaktionen untersucht, welche mit hoher Diastereoselektivität abliefen. Die Einführung verschiedener Nucleobasen (Chlorpurin, Bromuracil und Ioduracil) in die carbocyclischen Grundgerüste gelang mit Hilfe einer Palladium-katalysierten, allylischen Substitution bzw. alternativ durch eine Mitsunobu-Reaktion. Eine sehr effiziente kinetische Racematspaltung der Pauson-Khand-Produkte gelang unter den Bedingungen der Oxazaborolidin-katalysierten Boran-Reduktion und eröffnete den Einstieg in die jeweilige enantiomerenreine Reihe. Das biologische Potential der hergestellten Nucleosidanaloga als antitumorale Wirkstoffe wurde in biologischen Tests, die in Kooperation mit Dr. Dr. Prokop von der Berliner Charité durchgeführt wurden, demonstriert (LC_{50} bis zu 8.5 μ M).

Mit Hilfe von Mikrowellen-Strahlung konnte eine Vorschrift zur direkten Aminierung eines Chlorpurin-Derivates entwickelt und so ein effizienter Zugang zu acyclischen Nucleosidanaloga geschaffen werden.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden synthetische Studien zum Aufbau des Rotenoidgerüsts durchgeführt. Die jeweiligen Schlüsselschritte der drei evaluierten Strategien waren: (a) eine intermolekulare carbonylierende Stille-Kupplung; (b) die nucleophile Addition einer *in situ* (durch Shapiro-Reaktion) generierten Organolithium-Verbindung an einen Aldehyd; (c) eine Palladium-vermittelte carbonylierende Aminierung. Im Laufe dieser Studien konnte eine formale Totalsynthese von Deguelin, einem bioaktiven Rotenoid mit hohem Potential als Wirkstoff gegen Krebs, realisiert werden.

Abstract

Andreas Lanver

Studies on transition metal-mediated syntheses of bioactive carbocyclic nucleosides and rotenoids

The first part of this work describes the synthesis of apoptosis-inducing carbocyclic nucleoside analogues. A high structural diversity of compounds was made accessible. Potential synthetic precursors of 2',3'-unsaturated carbocyclic nucleoside analogues with a hydroxymethyl substituent in 3'-position are bicyclic enones. Their synthesis was investigated in systematic studies on the Cobalt-mediated Pauson-Khand reaction, leading to high diastereoselectivities. The introduction of different nucleobases (chloropurine, bromouracil and iodouracil) into the carbocyclic backbone was achieved by Palladium-catalyzed allylic substitution or by a Mitsunobu reaction. The enantiomerically pure material was obtained through efficient kinetic resolution of the Pauson-Khand products by means of an oxazaborolidine-catalyzed borane reduction. The biological potential of the nucleoside analogues prepared as anti-tumoral drugs was shown in a series of biological test (LC_{50} down to 8.5 μM), which were carried out in cooperation with Dr. Dr. Prokop (Charité Berlin). Additionally, a protocol for the microwave-assisted amination of a chloropurine derivative was elaborated giving an efficient access to a range of acyclic nucleoside analogues.

In a second part of this work, studies on the synthesis of the rotenoid ring skeleton are described. Three strategies were evaluated, involving the following key steps: (a) an intermolecular carbonylative Stille coupling; (b) a nucleophilic addition of an *in situ* (via Shapiro reaction) generated aryl-lithium compound to an aldehyde; (c) a Palladium-mediated carbonylative amination. Based on these studies, a formal total synthesis of deguelin, a bioactive rotenoid with potential as anticancer agent, was achieved.