

Abstract

Studies towards the Total Synthesis of Mumbaistatin and structural Analogues as potential Antidiabetic Drugs

This work describes the development of a new synthetic strategy for the preparation of the aromatic natural product mumbaistatin, and analogues thereof, with its highly substituted, sterically hindered benzophenone-scaffold showing interesting pharmacological properties. The anthraquinone polyketide mumbaistatin is the strongest naturally occurring inhibitor of the enzyme glucose-6-phosphate translocase and therefore represents a lead structure for the development of new antidiabetic drugs.

The fully functionalized “southern” anthraquinone scaffold of mumbaistatin could be assembled by a Diels-Alder reaction, starting from commercially available and inexpensive compounds.

Furthermore, an analogous anthraquinone derivative could be prepared efficiently (5 linear steps, 45 % yield) as a model system for further investigations of the envisioned synthetic methodology.

Moreover, a tetra-*ortho*-substituted diphenylmethane intermediate was synthesized (8 steps, 18 %) starting from commercially available and inexpensive compounds. This diphenylmethane derivative, which already exhibits the complete carbon-skeleton of mumbaistatin, can be seen as an elaborated precursor of di-deoxymumbaistatin.

The critical key connection step in the presented synthesis is a transition metal mediated sp^2 - sp^3 C,C-bond formation by Stille cross-coupling between a benzylic brominated anthraquinone and an arylstannane. With this new synthetic strategy it was, in contrast to former works, possible for the first time to involve all four *ortho*-substituents of a diphenylmethane scaffold, which seem to be crucial for the pharmacological activity. Other investigated coupling reactions failed in this case.

Surprisingly, the introduction of the “northern” side chain turned out to be challenging, but a solution could be found by applying a nucleophilic addition of a transition metal acetylide to the aromatic aldehyde function.

The preparation of the functionalized arylstannanes could be achieved by regioselective *ortho*-lithiation reactions.

In the future, it should be possible to apply and further develop the elaborated synthetic strategy for the synthesis of mumbaistatin itself and related derivatives.

Kurzzusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Entwicklung neuer Synthesestrategien zur Herstellung eines aromatischen Naturstoffs und dessen Derivate mit interessantem pharmakologischen Potential. Die Zielstruktur Mumbaistatin ist ein Anthrachinon-Polyketid mit einem hochsubstituierten Benzophenon-Gerüst und stellt als stärkster bisher bekannter natürlicher Inhibitor des Enzyms Glucose-6-Phosphat-Translocase eine Leitstruktur für die Entwicklung neuartiger Antidiabetes-Wirkstoffe dar.

Es konnte der Aufbau des voll funktionalisierten „südlichen“ Anthrachinon-Gerüsts des Mumbaistatins ausgehend von kommerziell erhältlichen und preisgünstigen Edukten, mittels einer Diels-Alder-Reaktion realisiert werden.

Entsprechend wurde ein analoges Modell-Anthrachinon effizient synthetisiert (5 lineare Stufen, 45 % Ausbeute), welches im Rahmen dieser Arbeit für die weitere Synthese verwendet wurde.

Ferner konnte ein weit entwickeltes Vorläufermolekül des Di-Deoxymumbaistatins in Form eines tetra-*ortho*-substituierten Diphenylmethan-Intermediates, ausgehend von kommerziell erhältlichen und preisgünstigen Edukten, synthetisiert werden (8 lineare Stufen, 18 % Ausbeute). Dieses Intermediat weist bereits das vollständige Kohlenstoff-Gerüst des Mumbaistatins auf.

Der schwierige Schlüsselschritt in dieser Synthese ist eine übergangsmetallvermittelte sp^2 - sp^3 C,C-verknüpfende Stille-Kreuzkupplung zwischen einem benzylich bromierten Anthrachinon und einem aromatischen Zinnorganyl. Mit dieser neuen Synthesestrategie konnten, im Vergleich zu früheren Arbeiten, erstmalig alle vier, für die pharmakologische Wirkung wichtig erscheinenden, *ortho*-Substituenten in die Synthese involviert werden. Alternative Verknüpfungsreaktionen schlugen bislang fehl.

Der Anbau der noch fehlenden „nördlichen“ Seitenkette erwies sich als unerwartet schwierig, eine Lösung wurde in der nucleophilen Addition eines Übergangsmetall-Acetylides an eine aromatische Aldehyd-Funktion gefunden.

Die Synthese der funktionalisierten aromatischen Stannane wurde u. a. durch regioselektive *ortho*-Lithierungs-Reaktionen erreicht.

Die erarbeitete Synthesestrategie sollte sich in Zukunft durch Anwendung und Weiterentwicklung zur Herstellung von Mumbaistatin und dessen Derivaten heranziehen lassen.