

KURZZUSAMMENFASSUNG

Die aus der hawaiianischen Blaualge *Lyngbya majuscula* isolierten Teleocidine weisen eine große Vielfalt biologischer Aktivitäten auf. Durch die erst kürzlich bekanntgewordene inhibitorische Wirkung gegenüber des Proteinase aktivierten Rezeptors 2 (PAR2) sind sie unter anderem in der Lage das Wachstum verschiedener Krebszellen zu unterdrücken. Die strukturell verwandte, biosynthetische Vorstufe (-)-Indolactam V zeigt eine vergleichbare biologische Wirkung und kann als strategischer Ausgangspunkt für die Synthese von Teleocidin-Analoga betrachtet werden. Obwohl die Teleocidine bereits 1960 und das (-)-Indolactam V 1984 isoliert wurden und Ziel verschiedener Totalsynthesen waren, bleibt eine kurze und effiziente Synthese aufgrund der geringen natürlichen Verfügbarkeit bis heute von großer Bedeutung. Die vorliegende Arbeit zeigt eine kurze und effiziente Totalsynthese von (-)-Indolactam V, wobei der Aufbau der Stereozentren über den Einsatz chiraler Substrate erfolgte. Durch eine variable Verwendung verschiedener Schutzgruppen konnte der Naturstoff im Grammmaßstab über 16 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 22% hergestellt werden. Zur biologischen Charakterisierung wurde (-)-Indolactam V an verschiedenen Positionen funktionalisiert. Über die Anwendung einfacher Substitutions-Reaktionen, Kreuzkupplungen bis zu verschiedenen Carbonylierungsreaktionen konnten so insgesamt 30 Indolactam V Derivate synthetisiert werden. Die erhaltenen Ziel-strukturen zeigten die bis heute höchste bekannte inhibitorische Wirkung gegenüber PAR2.

ABSTRACT

Isolated from the cyanobacteria *Lyngbya majuscula* the teleocidins are known for their wide variety of biological activities, including a strong inhibitory effect against Protease-activated receptor 2 (PAR2), which leads to a prevention of tumor growth. (-)-Indolactam V, a biosynthetic precursor of the teleocidins, shows similar bioactivity and could be used as a strategic starting point for the synthesis of teleocidin analogs. Although the teleocidins and (-)-indolactam V have been isolated already 1960 and 1984, respectively, and different total synthetic approaches have been reported, a short and efficient synthesis remains a challenge due to their limited natural availability. The thesis presented describes a particularly short and efficient total synthesis of (-)-Indolactam V. The stereocenters are built up using chiral substrates and a newly developed protecting group strategy provides access to (-)-indolactam V in 16 steps with 22% yield in a gram scale. For the biological characterization the natural product was functionalized at different positions, using simple substitution reactions, cross-coupling reactions and various carbonylation reactions. 30 indolactam-derivates were synthesized and tested for their PAR2 inhibition. The new structures showed the highest currently known inhibition against PAR2.
