

**Daniel Schlawe: Neuartige, Apoptose induzierende Nucleosidanaloga mit
(Butadien)tricarboneisen-Substruktur**

Beschrieben werden de novo-Synthesen und Strukturvariationen Vinyl- substituierter, Tricarboneisen-komplexierter 2',3'-Dideoxy-2',3'- didehydronucleoside und die Messung ihrer in vitro-Aktivität bezüglich der Induktion von Apoptose in Tumorzellen. Basierend auf diesen Messergebnissen werden Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufgestellt.

Ausgehend von D-Glucopyranosiden wurden durch Ringverengung enantiomerenreine 2,5-Dihydrofuran-carbaldehyde erhalten, die durch Wittig- Olefinierung in eine Reihe 4-Vinyl-substituierter 2,5-Dihydrofurane überführt wurden. Ausgehend von Ribonsäure- γ -lacton wurde durch Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid und Stille-Kupplung ein regioisomeres 3-Vinyl-2,5-dihydrofuran erhalten.

Diese Verbindungen wurden anschließend mit Dieisennonacarbonyl ($\text{Fe}_2(\text{CO})_9$) zu den entsprechenden (Butadien)tricarboneisen-Komplexen umgesetzt. Der Mechanismus und der Einfluss der Substratstruktur auf die Diastereoselektivität dieser Reaktion wurden untersucht.

Anschließend wurden die Komplexe durch Vorbrücken-Glycosidierung in eine Reihe von Nucleosidanaloga mit (Butadien)tricarboneisen-Substruktur überführt, wobei die Nucleobase mit guter bis vollständiger Diastereoselektivität in die entsprechenden Komplexe eingeführt wurde. Dabei zeigte sich ein deutlicher Einfluss der Stellung der (Butadien)tricarboneisen-Einheit auf die Diastereoselektivität dieser Reaktion.

Described are the de novo synthesis and structural variations of vinyl substituted, tricarbonyliron complexed 2',3'-dideoxy-2',3'- didehydronucleosides and the determination of their in vitro activity to induce apoptosis in tumour cells. Based on these results structure activity relations (SAR) are deduced. Ring contraction of D-glucopyranosides lead to enantiomerically pure 2,5-dihydrofuran-carbaldehydes which were converted to a number of 4-vinyl substituted 2,5-dihydrofuranes by Wittig reaction. A regioisomeric 3-vinyl- 2,5-dihydrofurane was obtained starting from ribonic acid γ -lactone by its reaction with triflic anhydride and subsequent Stille coupling.

These dienes were converted to the corresponding (butadiene)tricarbonyliron complexes by the reaction with diironnonacarbonyl ($\text{Fe}_2(\text{CO})_9$). The mechanism and some influences of the substrate structure on the diastereoselectivity of this reaction were examined.

These complexes were transferred into a range of nucleoside analogues bearing the (butadiene)tricarbonyliron moiety by Vorbrücken glycosidation. These reactions proceeded with good to complete diastereoselectivity depending on the position of (butadiene)tricarbonyliron moiety.