

Abstract

The diversity-oriented synthesis of bioactive allocolchicinoids and colchicinoids using transition metal-catalyzed cycloadditions under microwave acceleration is described. (1) A compound library of B/C-ring-modified allocolchicinoids was built up with excellent yields through an intramolecular alkyne cyclotrimerization approach ([2+2+2]-cycloaddition) using Co- and Rh-catalysis. A remarkable degree of complexity was created by simultaneous formation of three new rings in one single transformation (A→ABCD-strategy). For the synthesis of the triyne-key intermediates a short and modular sequence has been developed allowing an easy diversification. The structural diversity of the synthesized analogues could be further expanded through additional modifications. Additionally the new allocolchicinoids were tested for their biological properties. (2) Highly-substituted pyridine-C-ring-analogues were synthesized through intermolecular cyclotrimerization of 1,8-diynes and nitriles. The target compounds were accessible with high regioselectivity and moderate yields regarding the desired regioisomers. (3) Colchicine was diversified through a Cu(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition (*click*-chemistry). The azide-key-intermediate was synthesized by degradation of colchicine and a direct diazo transfer reaction. A prototype compound library of triazole analogues containing natural-product-hybrid-like conjugates has been built up with excellent yields and all members were evaluated for their pharmacological properties. The corresponding allocolchicinoids were made accessible through a colchicine/allocolchicine rearrangement.

Kurzzusammenfassung

Die diversitätsorientierte Synthese von bioaktiven Allocolchicinoiden und Colchicinoiden unter Verwendung Mikrowellen-vermittelter, Übergangsmetall-katalysierter Cycloadditionen wird beschrieben. (1) Eine Substanzbibliothek von B/C-Ring-modifizierten Allocolchicinoiden wurde mittels einer Co- bzw. Rh-katalysierten intramolekularen Alkin-Cyclotrimerisierung ([2+2+2]-Cycloaddition) mit hervorragenden Ausbeuten aufgebaut. Dabei konnte durch die Bildung von drei neuen Ringen in nur einer Transformation (A→ABCD-Strategie) ein beachtliches Maß an Komplexität geschaffen werden. Für die zur Schlüsseltransformation benötigten Triin-Intermediate wurde eine kurze und modulare Synthesesequenz entwickelt, wodurch eine einfache Diversifizierung erreicht werden konnte. Durch nachträgliche Modifikationen der Trimerisierungsprodukte konnte die strukturelle Vielfalt noch zusätzlich erweitert werden. Darüber hinaus wurden die neuen Allocolchicinoiden hinsichtlich ihrer biologischen Wirksamkeit untersucht. (2) Durch eine intermolekulare Cyclotrimerisierung zwischen 1,8-Diinen und Nitrilen wurden hoch substituierte Pyridin-C-Ring-Analoga synthetisiert. Die Zielverbindungen konnten mit einer hohen Regioselectivität zu Gunsten des gewünschten Regioisomers sowie moderaten Ausbeuten hergestellt werden. (3) Die Diversifizierung von Colchicin wurde mittels einer Cu(I)-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition (*Click*-Chemie) erreicht. Das Azid-Schlüsselintermediat wurde durch Abbau von Colchicin sowie unter Verwendung eines direkten Diazo-Transfers bereitgestellt. Eine Prototyp-Substanzbibliothek von Triazol-Analoga, die unter anderem naturstoffhybridartige Konjugate umfasst, wurde mit sehr guten Ausbeuten aufgebaut und ihre pharmakologischen Eigenschaften untersucht. Mittels einer Colchicin/Allocolchicin-Umlagerung wurde zudem ein Weg zu den entsprechenden Allocolchicinoiden eröffnet.
