

Juraj Velcicky: Transition metal mediated, enantioselective synthesis of novel carbocyclic nucleoside analogs with strong apoptosis-inducing properties. 2003

Die vorliegende Arbeit beschreibt die enantioselective Synthese von zwei neuartigen Typen 3'-substituierten-2',3'-ungesättigten carbocyclischen Nucleosidanaloga (CNAs). In dieser Dissertation wurden 19 neuen CNAs hergestellt, von denen 14 in beiden enantiomeren Formen synthetisiert wurden. Bei diesen insgesamt 33 Derivaten zeigten 13 eine starke Apoptose-induktion in Tumorzellen mit einem Wert von $LD50 < 50 \text{ M}$.

Die neu entwickelte Synthese ist kurz (nur 11 bis 13 Stufen vom Propargylalkohol), hoch effizient (die Endprodukte sind in bis zu 34% Ausbeute ohne kinetische Racematspaltung erhalten) und hoch stereoselektiv. Zwei Schlüsselreaktionen sind Übergangsmetall (Kobalt und Palladium) vermittelt. Die erste Kobalt-vermittelte Pauson-Khand (PK) Reaktion wurde für die Konstruktion eines hochsubstituierten bicyclischen Intermediates von einem einfachen und leicht zugänglichen Ausgangsmaterial benutzt. Das racemische PK-Produkt wurde effizient mit Hilfe von Corey-Bakshi-Shibata (CBS) Reduktion vermittelter kinetische Racematspaltung gespalten. Der beobachtete Selektivitätsfaktor ($s = 25-40$) deutet eine hohe Effizienz des Prozesses an, da das langsamere reagierende Enantiomer in einem hohen e.e. ($>99\%$) nach nur 56-61% Umsatz gewonnen wurde. Die absolute Konfiguration der Produkte der kinetischen Racematspaltung wurde zuerst vom Corey-Modell für CBS-Reduktion vorausgesagt und später mit Hilfe von drei unabhängigen Methoden (CD-Spektroskopie, Mosher Ester Analyse sowie Vergleich der optischen Drehungen mit literaturbekannten Verbindungen) bestimmt.

Die zweite Schlüsselreaktion ist die Pd-katalysierte allylische Substitution, die die Einführung von fünf natürlichen und zwei modifizierten Nucleobasen ermöglicht. Die Kompatibilität dieses konvergenten Prozesses und die spätere Einführung verschiedener Substituenten in die 4'-Position des zentralen Bausteins bietet einen Zugang zu verschiedenen CNAs in späten Stufen der Synthese. In der Synthese der eisenhaltigen CNAs wurde eine diastereoselektive Komplexierung benutzt, wobei eine signifikante Diastereoselektivität (2.2 bis 4.1:1) als Folge der sterischen Hinderung von einer der π -Seiten des Diens beobachtet wurde. Die relative Konfiguration der gewonnenen Komplexe wurde mit Hilfe von drei Methoden (Dipolmoment Modell, CD- und NMR- Spektroskopie) bestimmt. Zusammenfassend konnten in dieser Arbeit zwei neue Typen enantiomerreiner, stereochemisch volldefinierter und stark apoptose-induzierender CNAs effektiv synthetisiert werden.

This work describes the enantioselective synthesis of two novel types of 3'-substituted-2',3'-unsaturated carbocyclic nucleoside analogs (CNAs). During this thesis 19 new CNAs were prepared, 14 of which were synthesized in both enantiomeric forms. Among the 33 derivatives, 13 exhibit a strong apoptosis induction with $LD50 < 50 \text{ M}$ in cancer cells.

The newly developed synthesis is short (only 11 to 13 steps starting from propargyl alcohol), highly efficient (the final CNAs are obtained in up to 34% overall yield - excluding the resolution step), and highly stereoselective.

Two key-steps of the synthesis are mediated by transition metals (Cobalt and Palladium). First, a Cobalt-mediated Pauson-Khand (PK) reaction was applied for the construction of the highly substituted key-bicyclic intermediate starting from a simple and easily available precursor. The racemic PK-product was efficiently resolved, employing a kinetic resolution by means of a Corey-Bakshi-Shibata (CBS) reduction. The observed selectivity factors ($s = 25-40$) indicate the high efficiency that allows to obtain the slower reacting enantiomer in a very high e.e. ($>99\%$) after "only" 56-61% conversion. The absolute configuration of the products of the kinetic resolution was first assigned from the Corey-model for CBS- reduction and later confirmed by 3 independent methods (CD-spectroscopy, Mosher's ester analysis and by comparison of optical rotations with known compounds).

The second key-reaction is a Pd-catalyzed allylic substitution allowing the attachment of all 5 natural

plus 2 modified nucleobases. The compatibility of this convergent process for the further introduction of different substituents into the 4'-position the central building block offers access to a large number of diverse CNAs in a late stage of the synthesis.

In the synthesis of iron-containing CNAs, the diastereoselective η -facial complexation of the dienes by irontricarbonyl-group proceeded with a significant diastereoselectivity (2.2 to 4.1:1) caused by a sterical hindrance of the substituents close to diene. The relative configuration of the produced complexes was confirmed by three methods (dipole-moment model, CD- and NMR-spectroscopy). In conclusion, 2 types of new, enantiomerically pure and stereochemically well defined CNAs were prepared, many of which showed a strong apoptosis-inducing activity.