

Florian Kaiser: Studien zur Totalsynthese von Mumbaistatin und anderen komplexen Benzophenonen als potentielle Antidiabetes-Wirkstoffe

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Erschließung von Synthesestrategien zur Darstellung von medizinisch interessanten aromatischen Naturstoffen mit hochsubstituiertem Benzophenon-Gerüst. Zielstrukturen waren das neuartige Antibiotikum Pestalon und vor allem das Anthrachinon-Polyketid Mumbaistatin, das als stärkster bisher gefundener natürlicher Glucose-6- Phosphat Translocase-Inhibitor eine Leitstruktur für neue Antidiabetes- Wirkstoffe darstellt.

In einer hochkonvergenten Synthese wurde zunächst ein Mumbaistatin-Analogen hergestellt, dem die Benzoessäure-Funktionalität des Naturstoffes fehlte. Der Aufbau des Anthrachinon-Gerüsts erfolgte durch eine Arin-Phthalid- Anellierungsreaktion. Die zentrale Benzophenon-Struktur wurde durch eine nucleophile Kupplung eines Aryllithium-Dianions mit einem Anthracenaldehyd und nachfolgender Multi-Oxidation aufgebaut.

Die weiteren Untersuchungen konzentrierten sich auf die Synthese von 3- Deoxymumbaistatin unter Ausnutzung der entwickelten Strategie. Die benötigten aromatischen Synthesebausteine wurden u. a. durch selektive Bromierungs- und ortho-Lithierungs-Reaktionen dargestellt. Für den Aufbau der hochsubstituierten Anthrachinon-Teilstruktur wurden unterschiedliche Zugänge evaluiert, darunter verschiedene Arin-Phthalid-Anellierungen und eine anionische Cyclisierung.

Die zentrale CC-Verknüpfung zum tetra-ortho-substituierten Benzophenon, die zuvor an Modellsystemen optimiert worden war, konnte aufgrund der unerwarteten Instabilität der beteiligten Verbindungen nicht erreicht werden.

In einem separaten Teil der Arbeit wurde ein erster Zugang zu dem marinen Naturstoff Pestalon untersucht. Ausgehend von einfachen Resorcin-Derivaten wurden die beiden aromatischen Molekülteile zunächst durch Halogenierungs- und Alkylierungsreaktionen funktionalisiert und dann wiederum durch eine nucleophile Kupplung einer Aryllithiumverbindung an einen Benzaldehyd und nachfolgende Oxidation zum Benzophenon verknüpft. So konnte Deformyl- Pestalon in 10 Stufen und hoher Gesamtausbeute synthetisiert werden. Die erarbeiteten Synthesesequenzen und -Strategien sollten sich in Zukunft durch Weiterentwicklung und Optimierung auch zur Darstellung der beiden Naturstoffe selbst nutzen lassen.

This work describes the development of synthetic strategies for the preparation of new aromatic natural products with highly substituted, sterically hindered benzophenone scaffolds which showed interesting medicinal properties. The target structures were the marine antibiotic pestalone and particularly the anthraquinone polyketide mumbaistatin. As the strongest naturally occurring inhibitor of the enzyme glucose-6- phosphate translocase, mumbaistatin represents a lead structure for the development of new antidiabetic drugs.

In a highly convergent approach a close mumbaistatin analog was synthesized which lacks the benzoic acid functionality of the natural product. The anthraquinone scaffold was prepared utilizing an aryne-phthalide annulation reaction. The elaboration of the central benzophenone structure was achieved via nucleophilic coupling of a lithiated arene dianion with an anthracene carbaldehyde followed by multiple oxidation.

The following studies concentrated on the synthesis of 3-deoxymumbaistatin applying the developed strategies. The preparation of the functionalized arene intermediates was achieved exploiting highly regioselective bromination and ortho-lithiation reactions. For the construction of the densely substituted anthraquinone core various approaches were evaluated, among them different aryne-phthalide-annulations and an anionic cyclization. The key connection of the building blocks to the tetra-ortho substituted benzophenone, which was previously optimized on model substrates, could not be achieved due to the unexpected instability of the involved compounds.

In a separate part of the thesis a first synthetic access towards the marine natural product pestalone was elaborated. Starting from simple resorcinol derivatives, the aromatic building blocks were first

functionalized by halogenation- and alkylation reactions and then again connected to a benzophenone structure by nucleophilic coupling followed by oxidation. In this manner, the derivative deformyl-pestalone was prepared in 10 steps and high overall yield.

In the future, it should be possible to optimize and further develop the elaborated synthetic sequences and strategies for the preparation of the natural products themselves.