

Kurzzusammenfassung

Isoindolinone sind eine privilegierte Strukturklasse, die in vielen Naturstoffen und dutzenden pharmakologisch untersuchten Verbindungen vorkommt.

Diese Arbeit beschreibt die Entwicklung einer effizienten und modularen Methode zur Synthese von C3-alkylierten Isoindolinonen aus 2-Formyl-arylketonen, die dazu benutzt wurde, eine Substanzbibliothek auf Isoindolinonbasis aufzubauen. Dabei wurde ein potenter Wirkstoff zur Inhibierung der humanen Cholesterolesterase entdeckt. Der stereochemische Verlauf der Reaktion wurde durch den Einsatz von chiralen primären Aminen diastereoselektiv beeinflusst. Außerdem wurde die Methode derart optimiert, dass sie organokatalytisch und moderat enantioselektiv geführt werden konnte. Die entwickelte Isoindolinonchemie wurde schließlich als Schlüsselreaktion eingesetzt, um während der Studien zur Totalsynthese von Marilin A die Kernstruktur des marinen Naturstoffs zu erhalten.

Abstract

Isoindolinones are privileged structures which occur in several natural products and dozen of pharmacologically relevant compounds.

This work describes the development of an efficient and modular synthetic method to gain C3-alkylated isoindolinones from 2-formyl-arylketones, which was used to create an isoindolinone compound library. A potent inhibitor of the human cholesterol estrase was identified herein. The stereochemical course of the isoindolinone formation was affected in a diastereoselective manner by the use of chiral primary amines. Furthermore, the reaction could be optimized to proceed in an organocatalytic fashion with moderate enantioselectivity. Finally, the new isoindolinone chemistry was implemented as the key step of studies towards the total synthesis of Marline A to form the core structure of this marine natural product.