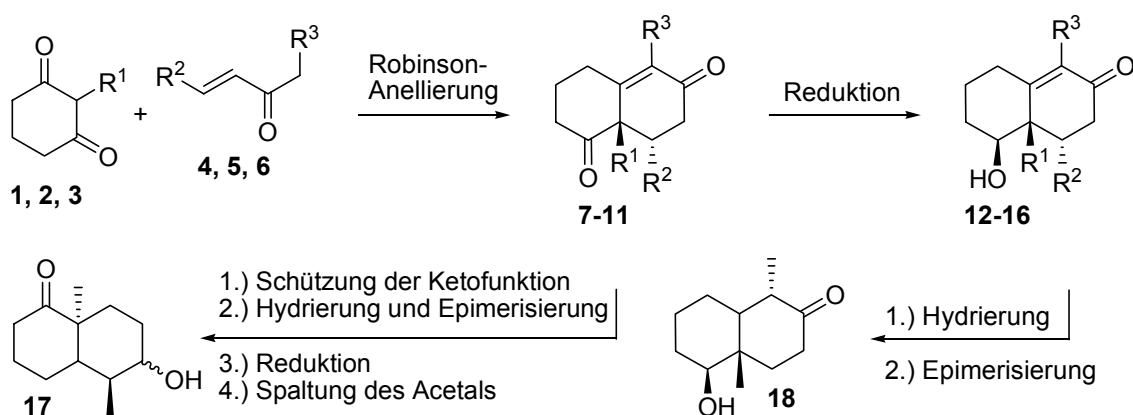


Synthese von Naturstoff-Analoga und ihre biologische Evaluierung als Phosphataseinhibitoren

Zusammenfassung

Aufgrund der großen Bedeutung von Protein-Phosphatasen wurden im Rahmen dieser Arbeit Inhibitoren einiger wichtiger Phosphatasen basierend auf biologisch relevanten Naturstoffen mit einem Dekalringgrundgerüst synthetisiert.

Ausgehend von verschiedenen Cyclohexandionen (**1, 2, 3**) und Vinylketonen (**4, 5, 6**) wurden in Lösung mittels Robinson-Anellierung und anschließender Reduktion stereoselektiv die 5 Grundgerüste (**12-16**) synthetisiert. Das Dion **12** wurde zusätzlich über Schützung der Keto-Funktion, Hydrierung, Reduktion und abschließende Acetal-Spaltung in das Grundgerüst **18** überführt. Aus dem Alkohol **7** konnte außerdem durch Hydrierung und Epimerisierung das Grundgerüst **17** erhalten werden (Schema 1).

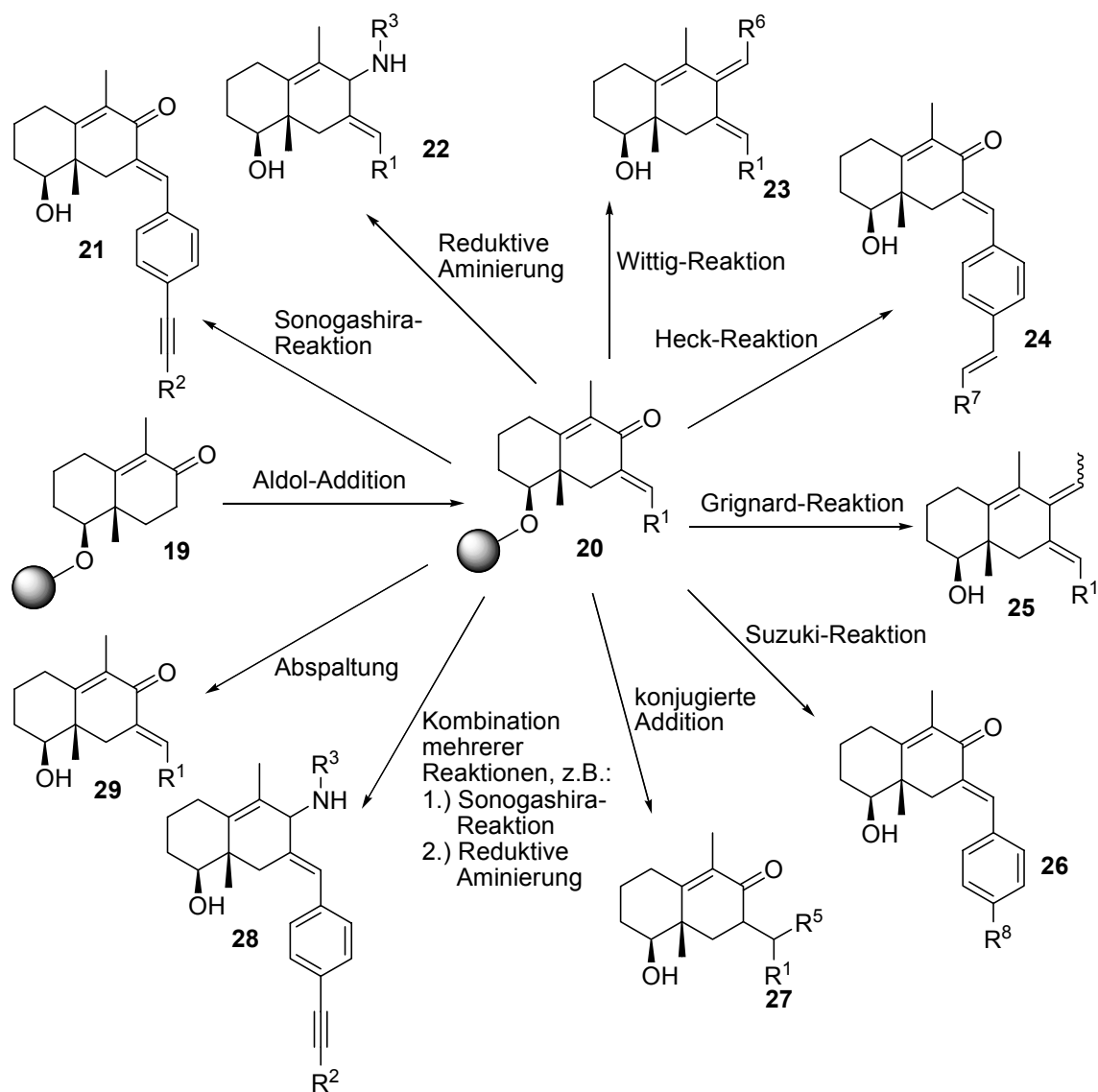


Nr.	7, 12	8, 13	9, 14	10, 15	11, 16
R ¹ =	Me	Me	Me	Benzyl	Allyl
R ² =	H	Me	H	H	H
R ³ =	Me	H	H	Me	Me

Schema 62: Synthese der Grundgerüste.

Die so dargestellten Grundgerüste wurden an die feste Phase gekuppelt. Als polymerer Träger wurde THP-funktionalisiertes Merrifield-Harz verwendet. Nach Optimierung der Reaktionen

zum Einbringen und Funktionalisieren der Seitenketten konnte die kombinatorische Synthese an fester Phase erfolgreich durchgeführt werden. Hierzu wurde die Teebeutel-Methode in Kombination mit einer Radiofrequenzcodierung genutzt. Eine Übersicht der durchgeführten Reaktionen zeigt Schema 2 am Beispiel eines Grundgerüsts.

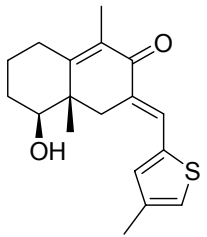
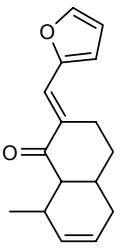
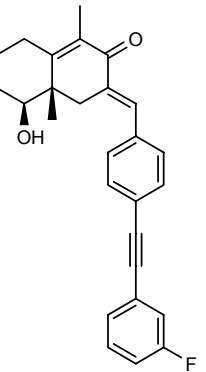
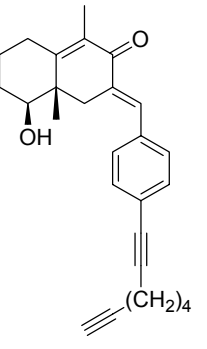
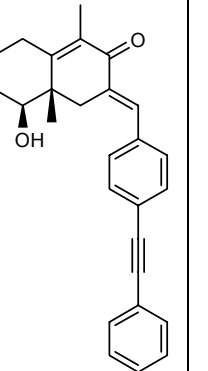


Schema 2: Synthese der Dekaline an fester Phase am Beispiel des Grundgerüsts 12.

Die genannten Reaktionen bilden die Basis um die Diversität in der zu synthetisierenden Bibliothek nicht nur über die verschiedenen Grundgerüste und Bausteine, sondern auch über verschiedene Reaktionen einzuführen. Des Weiteren wurde auch die Möglichkeit aufgezeigt, Dekaline in analoger Weise zur festen Phase in Lösung zu synthetisieren. Insgesamt wurde eine Bibliothek von 483 Dekalinen generiert.

Diese wurden anschließend mittels *in vitro* Inhibitions-Assays auf ihre biochemische Wirksamkeit gegen die Phosphatasen Cdc25A, MPTPA, PP1, PP2A, VHR und PTP1B, sowie gegen Acetylcholinesterase, 11 β -HSD1 und 11 β -HSD2 getestet.

Eine Zusammenfassung der Resultate dieser Assays zeigt Abbildung 1.

Phosphatase	VHR	PTP1B	Cdc25A	Cdc25A	PP1
Anzahl Treffer < 10 μ M	5	2	11	11	6
Inhibitor: Nr. Struktur	30 	31 	32 	33 	34 
IC ₅₀ / μ M	6.0 \pm 0.8	3.8 \pm 0.5	1.2 \pm 0.5	2.6 \pm 0.8	5.2 \pm 1.1

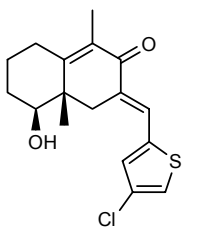
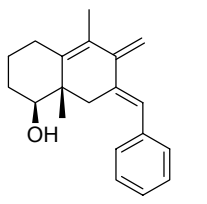
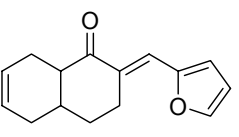
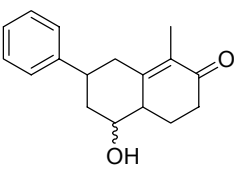
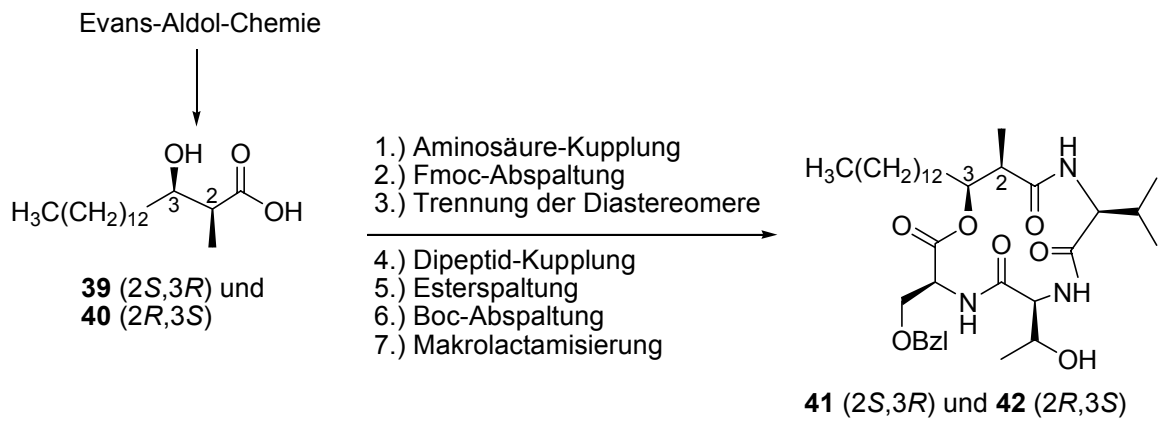
Enzym	MPTPA	11 β -HSD1	11 β -HSD2	AChE
Anzahl Treffer < 10 μ M	2	26	3	3
Inhibitor: Nr. Struktur	35 	36 	37 	38 
IC ₅₀ / μ M	7.6 \pm 2.4	0.35 \pm 0.04	2.0 \pm 0.4	3.7 \pm 0.4

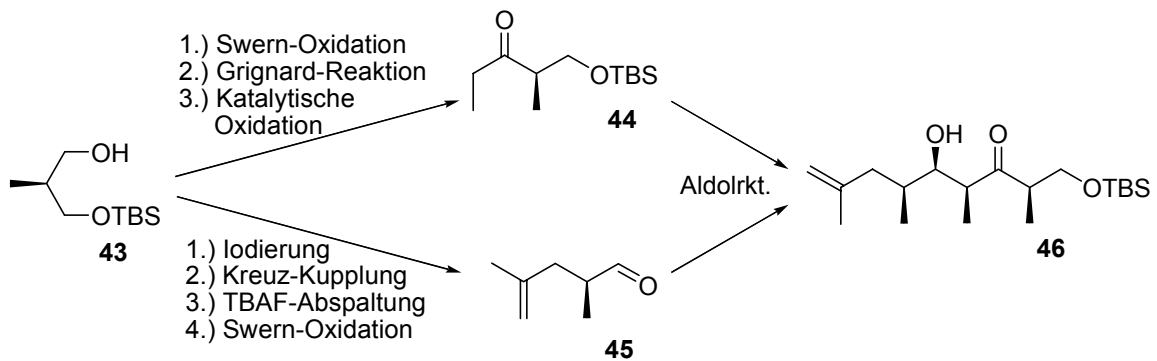
Abbildung 1: Inhibitoren der getesteten Enzyme

In einem weiteren Projekt wurden Analoga der Naturstofffamilie der Stevasteline synthetisiert und gegen verschiedene Phosphatasen getestet (Schema 3).



Schema 3: Synthese der cyclischen Stevastelinderivate **41** und **42**.

Außerdem konnte die C₁₅-C₂₃-Einheit des Leptomycin A synthetisiert werden (Schema 4).



Schema 4: Synthese der C₁₅-C₂₃-Einheit des Leptomycin A.