

Zusammenfassung

„Stereoselektive Synthese von α,β -ungesättigten δ -Laktonen an der festen Phase und Protein-Modifikation durch Palladium-Katalyse“

Die Arbeit beschreibt die Synthese naturstoffabgeleiteter Verbindungen am polymeren Träger und Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen an Peptiden und Proteinen.

Naturstoffe mit einer α,β -ungesättigten δ -Lakton-Einheit weisen eine Vielzahl biologischer Aktivitäten auf, z.B. Phosphatase-Inhibition, Cytotoxizität gegen Krebszellen oder Modulation des Cytoskeletts. Diese Eigenschaften machen Verbindungen dieses Typs zum Ausgangspunkt für die naturstoffabgeleitete Synthese.

In einem Ansatz konnten die Zielverbindungen ausgehend von einfachen, polymergebundenen Aldehyden durch iterativen Einsatz des Brownschen Allylborans und einer abschließenden Ringschlussmetathese in hoher Enantio- und Diastereoselektivität erhalten werden. Auf diese Weise ließ sich die in Naturstoffen häufig angetroffene 1,3-Diol-Untereinheit stereochemisch variabel an der festen Phase synthetisieren. Der beschriebene Weg bewährte sich in der Synthese aller Diastereomere von Naturstoffgrundgerüsten wie z.B. Cryptocarya Diacetat. Die Zielverbindungen konnten nach bis zu 14 Stufen am polymeren Träger nach einem Aufreinigungsschritt erhalten werden.

Ein zweiter Weg zu Verbindungen mit einer α,β -ungesättigten δ -Lakton-Einheit beruht auf einer enantioselektiven oxa-Diels-Alder-Reaktion von polymergebundenen Dienen mit Glyoxalsäureethylester. Diese Reaktion wurde in der vorliegenden Arbeit ausgiebig untersucht, besonders im Hinblick auf Katalysatoren, die auf Kupfer(II)-haltigen Lewis-Säuren basierten.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Möglichkeit untersucht, Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen an Proteinen mit geeigneten funktionellen Gruppen durchzuführen. Am Beispiel der Sonogashira-Reaktion konnte gezeigt werden, dass Übergangsmetall-Katalyse unter wässrig-neutralen Bedingungen an peptidischen Substraten möglich ist. Der Transfer der Reaktionsbedingungen auf vollständige Proteine, die mit einem Aryliodid funktionalisiert worden waren, erbrachte jedoch die gewünschten Produkte nur in geringer Ausbeute.