

Development of Cascade Reactions to Ring-Fused Quinoilzines for the Synthesis of a Natural Product-Inspired Compound Collection

Vincent Eschenbrenner-Lux

Die Synthese Naturstoffinspirierter Substanzsammlungen sind effiziente Werkzeuge für die Entdeckung neuer Verbindungen mit interessanten biologischen Aktivitäten, und möglicherweise zur Entdeckung neuer Leitstrukturen für die Wirkstoffentwicklung.^[103] Ziel dieser Methode ist es, auf einfachem und elegantem Wege Substanzen mit strukturellen Ähnlichkeiten zu dem zugrundeliegenden Naturstoff zu synthetisieren.^[7, 104-105] Die in dieser Arbeit beschriebene Synthese anellierter Quinolizine wurde durch Indol-Alkaloide mit antitumor- und zytotoxischen Effekten inspiriert, insbesondere durch die Centrocountine, eine Klasse von Mitosemodulatoren, die zentrosomale Proteine adressieren.

Durch eine einzigartige organokatalysierte Kaskadenreaktion über 12 Stufen wurde eine kleine Sammlung von Centrocountinen in einem direkten Ein-Topf-Verfahren aus kommerziell erhältlichen 3-Formylchromonen, DMAD und diversen Tryptaminen erhalten. Die mechanistische Untersuchung dieser 12-Stufen-Kaskadenreaktion wurden Zwischenprodukte abgefangen. Diese Erkenntnisse ermöglichen einen neuen Zugang zu alternativen Kaskadenreaktionen zur Synthese von Indoloquinolizinen und deren Analoga, die die bisherigen Einschränkungen langer Kaskadenreaktionen überwinden. Inspiriert vom letzten Teil der Kaskadenreaktion zur Synthese von Centrocountinen wurde eine enantioselektive Imino-Diels-Alder Reaktion mit inversem Elektronbedarf (IEBIDA) zwischen zyklischen Iminen und Chromondienen entwickelt um Zugang zu neuen Centrocountinanaloga zu erhalten (Abbildung 1), wie Indoloquinolizine **72** and Pyridoisoquinoline **96**.

Zu trockenem Toluol wurde Diethylzinc and (*R*)-Binol (*R*)-**80a** or (*R*)-dianthracenylbinol (*R*)-**80e** gegeben bei raum Temperatur unter Argon. Nach 15 Minuten, wurde zyklische Imin **69** oder **94** (synthetisiert durch eine Bischler-Napieralski reaktion) zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde dann auf -78 °C gekühlt. Nach Zugabe von Chromone dien **70** (synthetisiert durch eine Wittig reaktion) wurde die Lösung weitere 12 bis 24 Stunde gerührt

unter Argon und ergab nach Reinigung mittels Flash Chromatographie die gezielten quinolizine mit Ausbeute bis 97% und ees bis 94%.

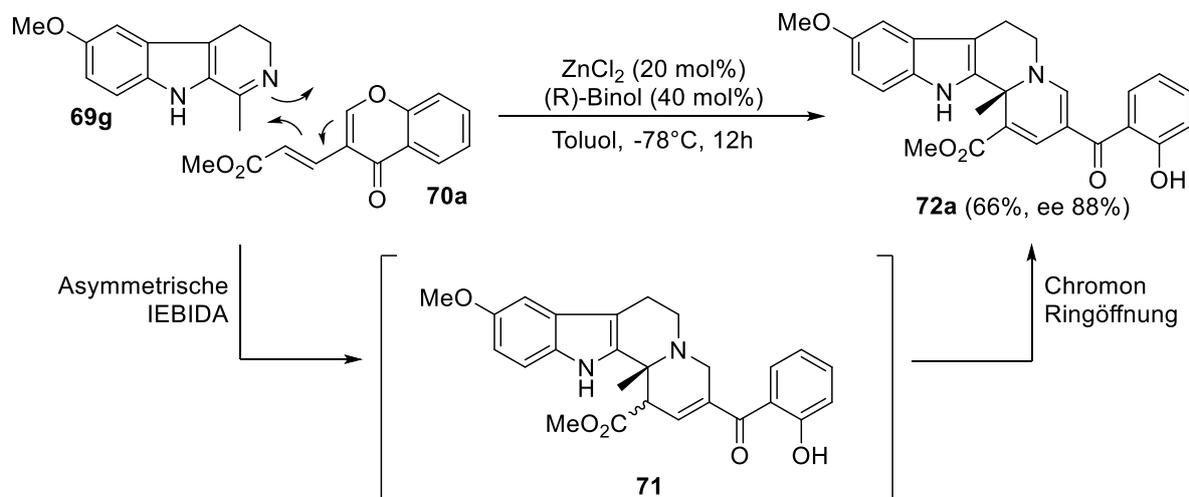


Abbildung 1: Synthese von Indoloquinolizin **72a** durch asymmetrische IEBIDA-Reaktion von zyklischen Imin **69g** mit Chromondien **70a**.

Diese ermutigenden Ergebnisse führten zur Erweiterung des Anwendungsbereiches der Reaktion und dem weiteren Ausbau der Centrocountin-inspirierten Substanzsammlung. Als neue Verbindungsunterklassen wurden mittels der IEBIDA Reaktion Pyridoisoquinoline **96**, Dihydropyridoisoindole **111**, hexazyklische Indoloquinolizine **114** und pentazyklische Pyridoisoquinoline **117**, sowie die Zwitterionen aus deren Oxidation, die Indolopyridiniumsalze **87** und Pyridoisoquinolinsalze **97** synthetisiert (Abbildung 2).

Bei der biologischen Evaluierung wurde Pyridoisoquinolin **96a** als potenter Modulator der Mitose identifiziert, der denselben Phänotyp wie Centrocountin-1 in Hela-Zellen induziert jedoch bereits bei niedrigeren Konzentrationen wirksam ist. Die Behandlung von Zellen mit (*S*)-**96a** ergab einen höheren Anteil mitotischer Zellen bei gleicher Substanzkonzentration (bei $10\mu\text{M}$ 25% statt 12%) in Vergleich zu Centrocountin-1, und der Effekt auf die Zellen war bereits bei niedrigeren Konzentrationen nachweisbar (**17a**, IC_{50} : $4.7 \pm 0.5 \mu\text{M}$ statt $17.2 \pm 2.4 \mu\text{M}$). Es wurde zudem beobachtet, dass nur das (*S*)-Enantiomer für die biologische Aktivität verantwortlich ist, das (*R*)-Enantiomer ist inaktiv (Abbildung 3).

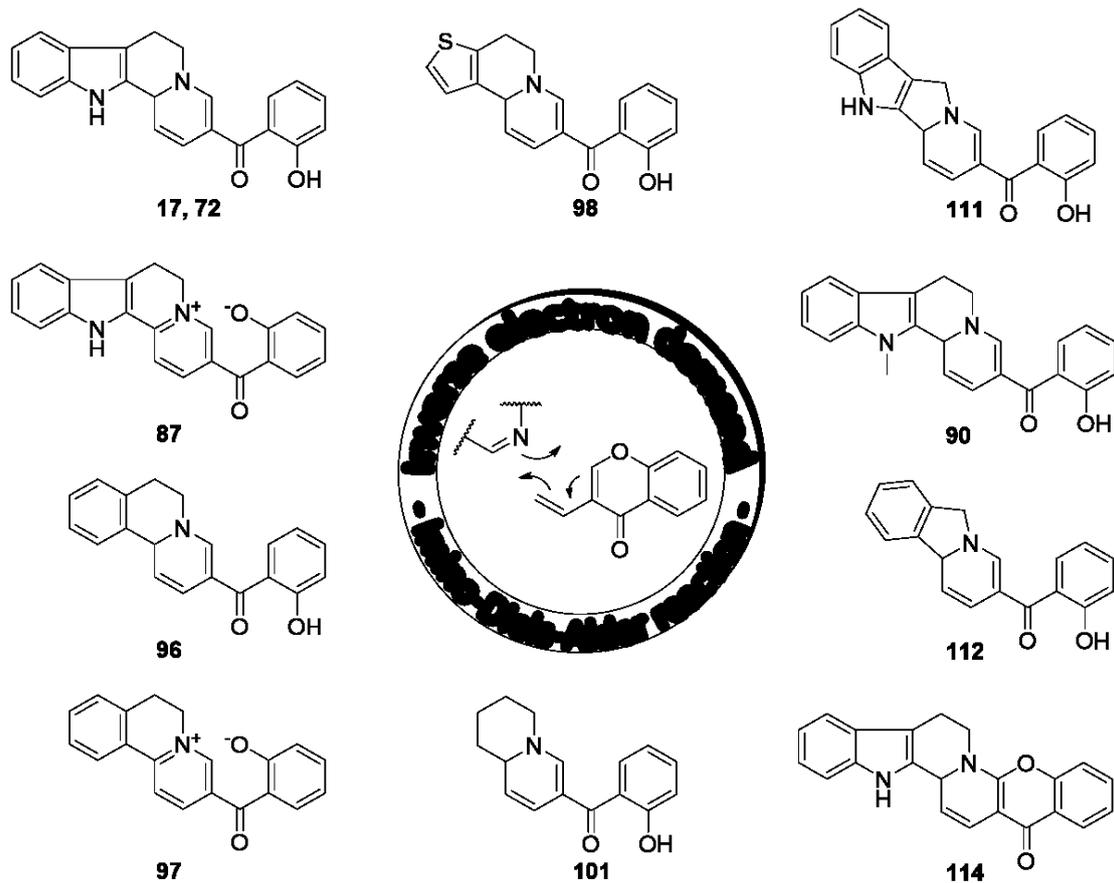


Abbildung 2: Darstellung von den diversen Quinolizines Unterklassen synthetisiert durch Imino-Diels-Alder Reaktion mit inversem Elektronbedarf.

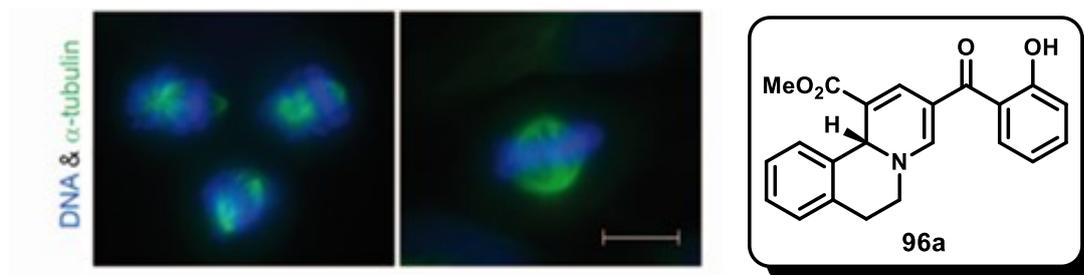


Abbildung 3: Bilder von den mitotischen HeLa-Zellen bei Behandlung mit **96a**.

Weitere Anwendungen der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Imino-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronbedarf sind aufgeregt und scheinen möglich. Zum Beispiel könnten die Chromondiene durch andere zyklische Diene ersetzt werden, um neue Substanzunterklassen zu entdecken, die sich strukturell von den originalen Centrocontinen unterscheiden, aber weiterhin biologische Aktivität aufweisen und somit neue interessante Substanzen für die Forschung im Bereich der chemischen Biologie darstellen.