

Synthese von chinoiden Naturstoffen. Ein neuer Weg zum 2'-Desalkyl-Mumbaistatin

Mumbaistatin ist der stärkste bekannte Inhibitor von Glucose-6-phosphat Translactose (G6P-T1), einem Enzym, welches die Glucoseproduktion in der Leber reguliert. Mumbaistatin bietet sich somit als Leitstruktur zur Entwicklung von Medikamenten zur Behandlung von Diabetes Typ II, dem so genannten „Alterszucker“ an.

Die Struktur von Mumbaistatin stellt wegen ihrer Säureempfindlichkeit unter synthetischen Gesichtspunkten eine besondere Herausforderung dar.

Trotz intensiver Bemühungen ist die Synthese bisher noch nicht beschrieben und scheiterte unter anderem am Einbau einer Säurefunktion. Wir konnten diese Funktionalität mit Hilfe einer an den Biosyntheseweg angelehnten biomimetischen Synthese realisieren. Im Unterschied zu anderen Ansätzen wird der sterisch anspruchsvolle Bereich intramolekular aufgebaut. Die hierfür benutzte Aldol-Kondensationsreaktion galt es als einen der Schlüsselschritte zu kontrollieren. In einem weiteren innovativen Schritt wurde eine sterisch stark gehinderte benzyliche Position mit einer durch Brom-Radikale induzierten Reaktion zum Carbonyl oxidiert. Der Vorteil unserer Strategie besteht darin, dass die für die Säureempfindlichkeit verantwortlichen Gruppen erst am Ende der Synthese eingeführt werden und die Bausteine für eine noch anzuknüpfende Seitenkette bereits beschrieben sind.

Komplementär wurden Synthesewege zu den antibiotisch wirksamen Angucyclinen untersucht. Hierzu wurde die oxidative Dearomatisierung mit dem Mimoun-Komplex näher untersucht. Bei dieser Umsetzung treten häufig Umlagerungsprodukte in unterschiedlichen Verhältnissen auf. An Modellreaktionen konnte gezeigt werden, dass sich diese, durch die Wahl verschiedener Schutzgruppen mit unterschiedlichem Elektronenzug steuern lassen. Weiterhin gelang der Aufbau einer hoch funktionalisierten Seitenkette, die bereits das komplette Oxygenierungsmuster des Naturstoffs enthält.