

Inhaltsverzeichnis

1	Kurzzusammenfassung	1
2	Einleitung.....	3
2.1	Naturstoffsynthese und die Suche nach neuen Wirkstoffen	3
2.2	Kombinatorische Chemie in der Wirkstoffforschung.....	5
2.3	Strukturmotiv der 2-Mercaptobenzimidazole in biologisch aktiven Verbindungen.....	7
2.4	Strukturmotiv der Diazepine in biologisch aktiven Verbindungen	9
2.4.1	Benzodiazepine	9
2.4.2	Pyrrolobenzodiazepine.....	10
2.4.3	Methoden zur Synthese von Pyrrolobenzodiazepinen.....	14
2.4.3.1	Bekannte Totalsynthesen von Pyrrolobenzodiazepin-Alkaloiden.....	14
2.4.3.1.1	Totalsynthese von Porothramycin A und B	14
2.4.3.1.2	Totalsynthese von Prothracarcin.....	17
2.4.3.1.3	Totalsynthese von Tomaymycin	19
2.4.3.2	Weitere Synthesemethoden von Pyrrolobenzodiazepin-Derivaten	21
2.4.3.2.1	Synthese von Pyrrolobenzodiazepinen an der festen Phase	21
2.4.3.2.2	Pyrrolobenzodiazepin-Dimere als Antikörper-Konjugate	23
2.5	Organofluorverbindungen.....	24
2.5.1	Chemische und physikalische Eigenschaften von Organofluorverbindungen.....	25
2.5.2	Organofluorverbindungen in der Wirkstoffforschung.....	26
2.5.3	Methoden zur Einführung von Fluor in organische Verbindungen.....	26
2.6	Keten-Dithiane und polymergebundene Dithiane	29
2.6.1	Keten-Dithiane – Synthese, Beispiele und Anwendungen	29

2.6.2	Vorarbeiten zu immobilisierten Dithianen.....	32
2.6.2.1	Festphasengebundene Dithiane über Copolymerisation nach BERTINI et al. ...	32
2.6.2.2	Immobilisierung verschiedener Dithian-Linker an käufliche Harze	33
3	Ziel der Arbeit.....	37
4	Hauptteil	39
4.1	Neue <i>S,N</i> -substituierte Mercaptobenzimidazole	39
4.1.1	Vorarbeiten zu immobilisierten 2-Mercaptobenzimidazolen	39
4.1.2	Aufbau des polymergebundenen 2-Meraptobenzimidazolgrundgerüsts	40
4.1.3	Darstellung von immobilisierten 2-Meraptobenzimidazol-Derivaten über die MITSUNOBU-Reaktion	43
4.1.4	Abspaltung zu den 2-Mercaptobenzimidazol-Derivaten über Umesterung.....	47
4.1.5	Abspaltung zu den 2-Mercaptobenzimidazol-Derivaten über Aminolyse.....	48
4.2	Studien zur Synthese von Sibiromycin-Analoga	51
4.2.1	Retrosynthetische Betrachtung und Syntheseplan I.....	51
4.2.1.1	Synthese des Amin-Fragments 185	53
4.2.2	Retrosynthetische Betrachtung und Syntheseplan II	54
4.2.2.1	Synthese des Amin-Fragments 193	55
4.2.2.2	Synthese des aromatischen Fragments 184	56
4.2.2.3	Kupplung der beiden Fragmente und Versuche zur Darstellung von Verbindung 183	58
4.2.3	Alternative Schutzgruppenstrategie	61
4.2.3.1	Retrosynthetische Betrachtung und Syntheseplan III.....	62
4.2.3.2	Synthese der benzylisch geschützten aromatischen Fragmente und Kupplung zum Amid.....	63
4.2.3.3	Synthese eines Amids mit PMB-Schutzgruppe.....	67

4.2.4	Studien zur Synthese des Zucker-Fragments	68
4.2.4.1	Literaturbekannte Synthesen	69
4.2.4.2	Eigene Arbeiten zur Synthese von Sibirosamin	72
4.3	Darstellung und Anwendung neuer Festphasenlinker auf Dithian- Basis	76
4.3.1	Herstellung des Schlüsselbausteins 135.....	76
4.3.2	Herstellung von 5-Hydroxy-1,3-dithian als Linker	78
4.3.3	Herstellung von 1,3-Dithian-5-carbaldehyd als Linker	81
4.3.4	Synthese eines Benzaldehyds mit Dithianfunktionalität.....	83
4.3.5	1,3-Dithian-5-carbonsäure als Linker	86
4.3.6	Vorversuche zur Keten-Dithianbildung an einem Modellsystem in flüssiger Phase	87
4.3.7	Immobilisierte Aminoketen-Dithiane als Bausteine für die Synthese neuer (fluorierter) Cyclohex-2-enone	91
4.3.7.1	Vorarbeiten zur Generierung von Dithian-geschützten Cyclohex-2-enone	91
4.3.7.2	Vorversuche zur Fluorierung von Dithian-geschützten Cyclohex-2-enone in flüssiger Phase	93
4.3.7.3	Immobilisierung von Nitrilen, deren Modifizierung und Abspaltung zu gem-Difluorverbindungen.....	96
4.3.7.4	Immobilisierung aliphatischer Aldehyde als alternativer Zugang zu Spiro-Cyclohexenonen.....	101
4.3.8	Studien zu Umpolungsreaktionen an neuartigen Dithian-Linkern	104
4.3.8.1	Untersuchungen mit Linker 265 und 275	104
4.3.8.2	Untersuchungen mit Dithiazinen	106
5	Zusammenfassung und Ausblick.....	109
5.1	Zusammenfassung.....	109
5.1.1	Festphasensynthese von <i>S,N</i> -substituierten Mercaptobenzimidazolen.....	109

5.1.2	Studien zur Synthese von Sibiromycin-Analoga	110
5.1.3	Etablierung neuer Dithian-Linker zur Darstellung neuer fluorierter Cyclohex-2-enone	112
5.2	Ausblick	115
6	Experimenteller Teil	117
6.1	Arbeitsweise und Analytik.....	117
6.1.1	Lösungsmittel und Chemikalien	118
6.1.2	Analytik und Geräte	118
6.1.3	Analytik von Festphasenreaktionen	124
6.2	Synthese und Charakterisierung der Einzelverbindungen	126
6.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	126
6.2.2	Synthese der <i>S,N</i> -substituierten Mercaptobenzimidazole.....	133
6.2.3	Studien zur Synthese von Sibiromycin-Analoga	162
6.2.4	Darstellung der Dithian-Linker und weitere Derivatisierungen	193
7	Abkürzungsverzeichnis.....	247
8	Literaturverzeichnis.....	253
9	Anhang.....	269
9.1	Kristallographische Daten.....	269
9.2	Daten zu Abschnitt 4.3.8.1	273
9.3	Lebenslauf.....	276
9.4	Publikationen und Konferenzbeiträge.....	277
9.5	Danksagung.....	278