

Synthese und Konformationsanalyse von Biphenomycin-Analoga

Zusammenfassung der Dissertation von Lars Arve

Die zunehmende Resistenz von immer mehr Bakterienstämmen stellt eine große Herausforderung für die Medizin und Pharmaforschung dar, gilt es doch neuartige Wirkstoffe zu entwickeln, die über bislang gar nicht oder kaum etablierte Wirkmechanismen agieren, um so die Ausbildung von Resistenzen zu verzögern. Die Naturstofffamilien der Biphenomycine (1) und der Arylomycine (2) stellen dabei vielversprechende Ausgangspunkte für die Entwicklung solcher neuartigen Antibiotika dar, da sie selbst potente antimikrobielle Eigenschaften aufweisen.

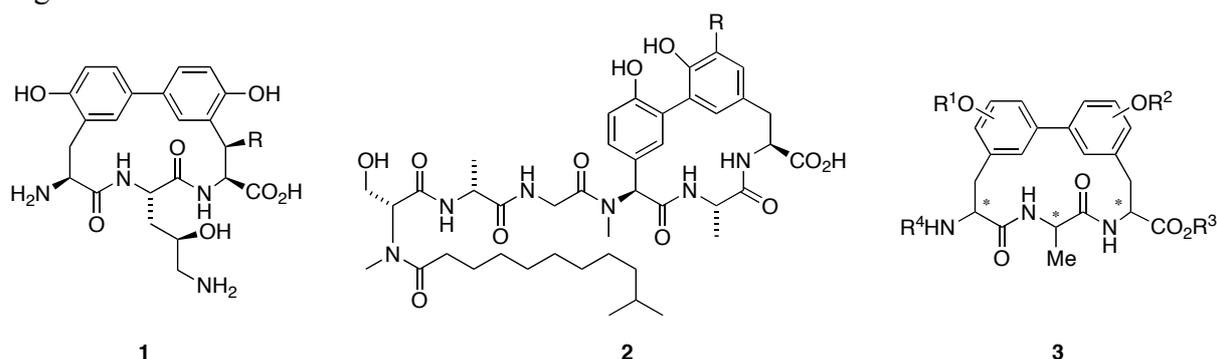


Abb. 1: Biphenomycin (1), Arylomycin (2) und Analoga (3).

Um ein tieferes Verständnis über die molekularen Wirkmechanismen dieser Naturstoffe zu erhalten, wurden im Rahmen dieser Arbeit ausgehend vom Biaryl-cyclopeptid-Grundgerüst der Biphenomycine und Arylomycine diastereomere Hybride vom Typ 3 dargestellt. Dabei wurden insbesondere die Konfigurationen im Tripeptid-Teil variiert, um einen Einfluß auf die Konfiguration der Biarylachse zu untersuchen. Die Synthese ging aus von entsprechend funktionalisierten Tyrosin-Derivaten. Die Biarylstruktur wurde über eine Suzuki-Miyaura-Kupplung aufgebaut. Eine anschließend über eine Peptidkupplung bewerkstelligte Verlängerung des Biarylbausteins mit der Aminosäure Alanin lieferte den Cyclisierungsvorläufer.

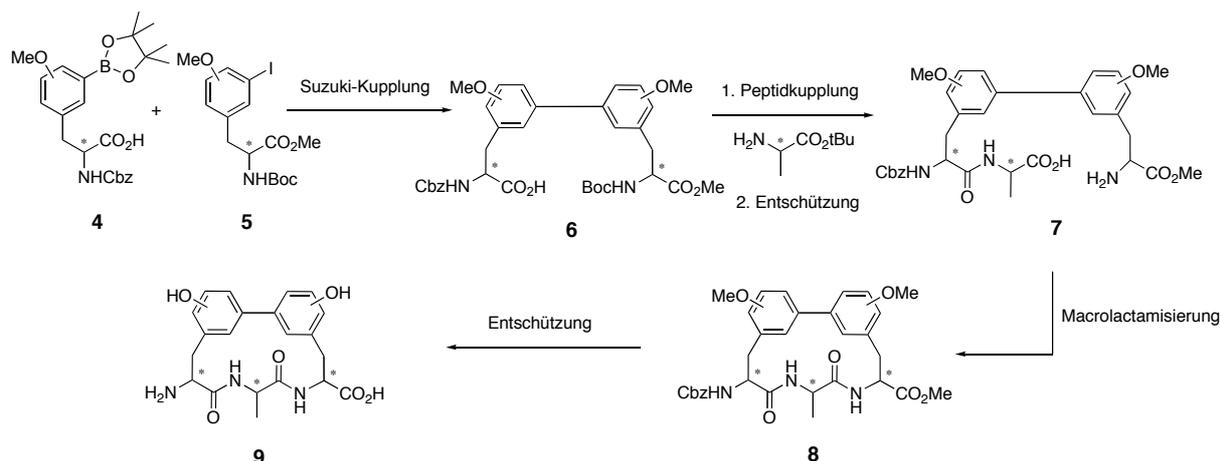


Abb. 2: Synthese der Biphenomycin-Analoga.

Der Ringschluß zum gespannten 15-gliedrigen Macrocyclus wurde über eine Macrolactamisierung unter Pseudo-Hochverdünnungsbedingungen erreicht. Eine anschließende globale Entschützung lieferte vier zueinander diastereomere Biphenomycin-Analoga.

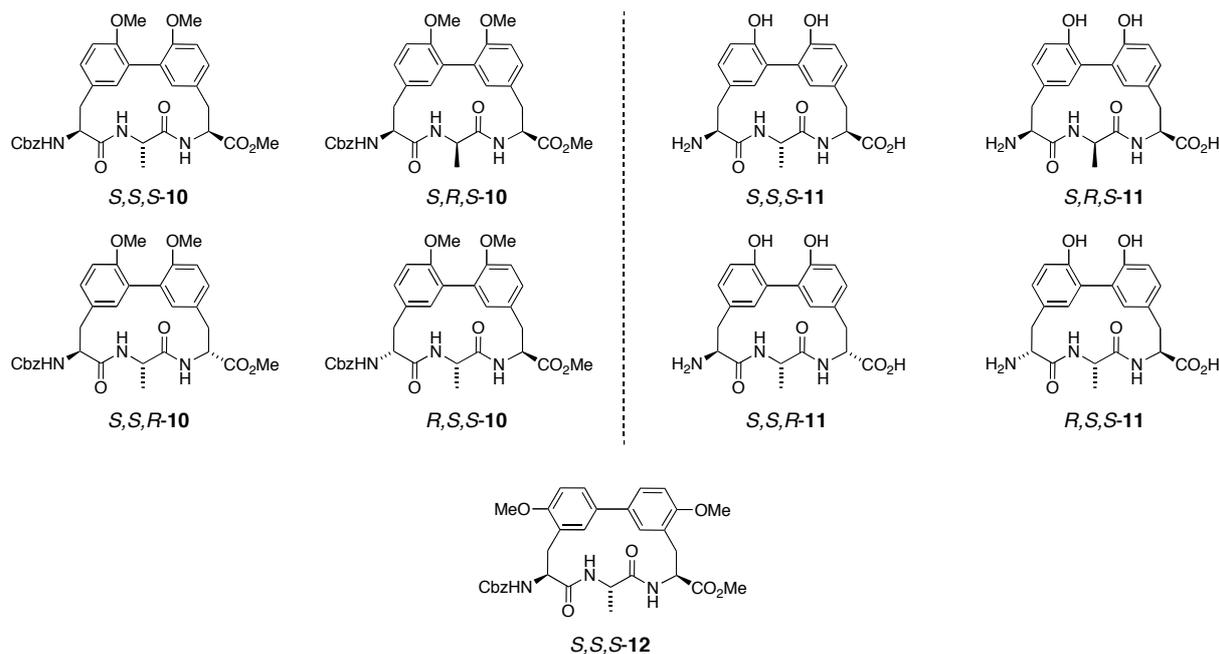


Abb. 3: Dargestellte Biphenomycin-Analoga.

Die erhaltenen Verbindungen wurden einer Konformationsanalyse unterworfen, wobei einerseits CD- und NMR-Spektroskopie und andererseits Kraftfeldrechnungen eingesetzt wurden. Die CD-spektroskopischen Untersuchungen zeigen einen klaren Einfluß der Konfigurationen im Tripeptid auf die Konfiguration der Biarylachse. So wurden z.B. bei einer *S-like*-Konfiguration von C- und N-Terminus einheitlich *M*-konfigurierte Biarylachsen beobachtet, wogegen *unlike*-konfigurierte C- und N-Termini zu Gemischen aus

Atropisomeren führen, wobei das Verhältnis von *M*- zu *P*-Biaryl vom Lösungsmittel abhängig ist. Diese Ergebnisse wurden durch die NMR-Untersuchungen bestätigt. Aus den ROESY-Spektren bestimmte Abstände wurden bei den Kraftfeldrechnungen als Randbedingungen eingesetzt. Die energieniedrigsten Konformationen der vier diastereomeren Biphenomycin-Analoga sind in Abb. 4 dargestellt.

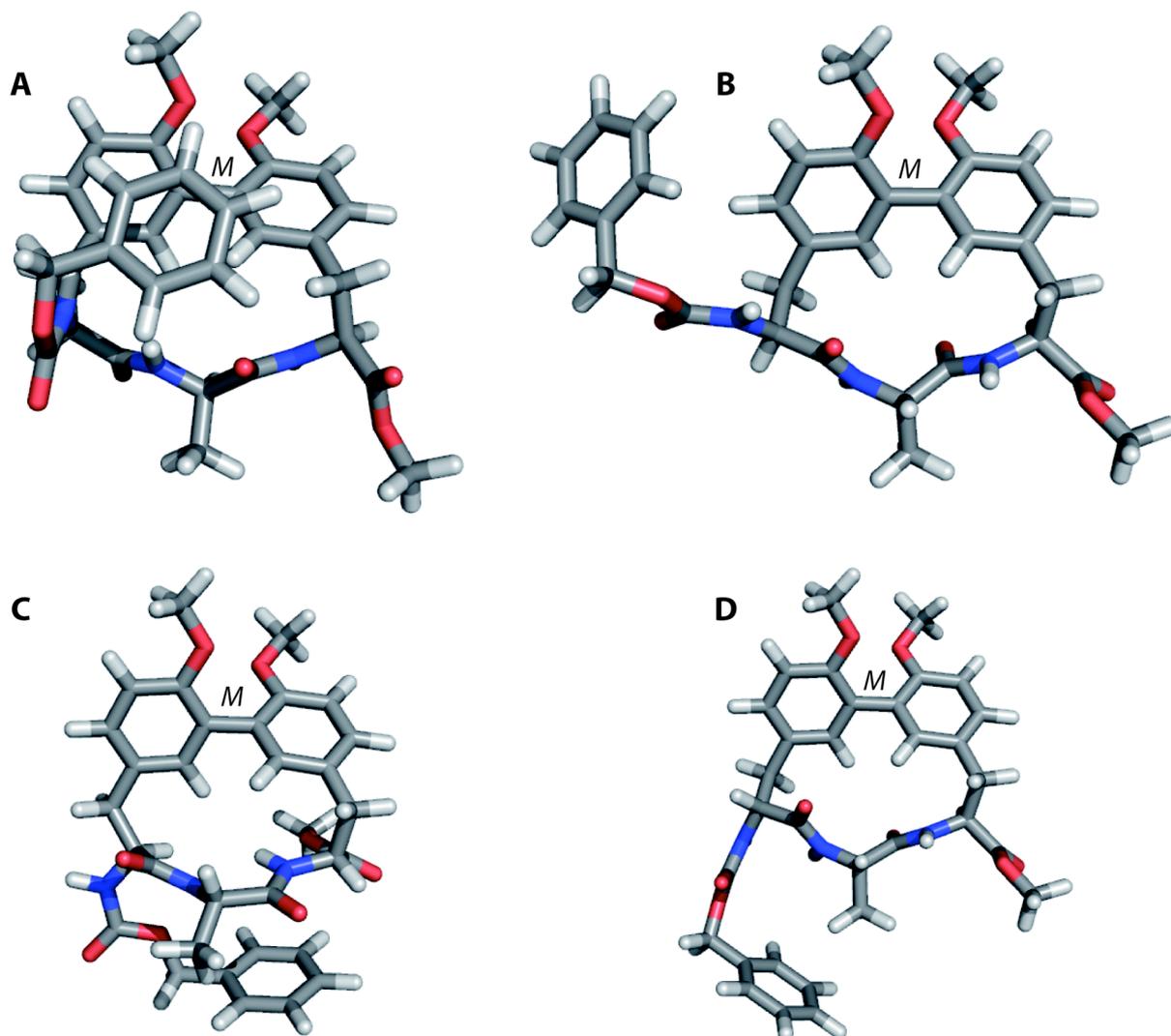


Abb. 4: Ergebnisse der Kraftfeldrechnungen.

Die mit Hilfe der Konformationsanalysen gefundenen Leitlinien zur Erzeugung von definierter Helicalität durch die Peptidstereozentren ermöglichen in Kombination mit der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten modularen Synthesestrategie das selektive Design von Biarylcylopeptiden. Eine Korrelation von biologischer Aktivität (antibiotische Wirkung) mit der Konformation der Moleküle eröffnet somit die gezielte Suche nach Leitstrukturen für neuartige Antibiotika und hilft bei der Aufklärung der Wirkmechanismen für diese Substanzklasse.