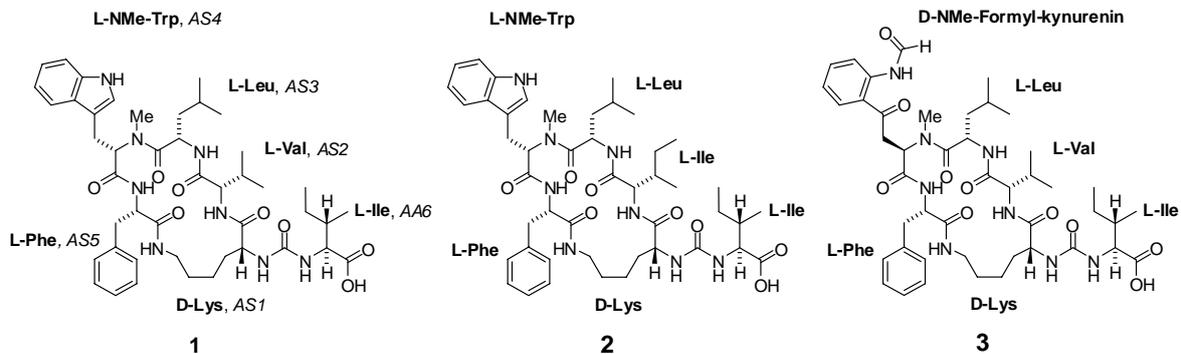


# Zusammenfassung der Dissertation, Thilo Walther

## Synthese und Struktur-Wirkungs-Beziehung von Brunsvicamid-Analoga

Naturstoffe sind durch die Evolution ausgewählte und optimierte biologisch aktive Moleküle, deren Grundgerüste deshalb als privilegierte Strukturen betrachtet werden. Die Brunsvicamide A (**1**), B (**2**) und C (**3**) gehören zu den Anabaenopeptinen. Ihr zyklisch-verzweigtes Grundgerüst besteht aus sechs Aminosäuren (AS), die Zyklisierung erfolgt über die Seitenkette des D-Lysins. Charakteristische strukturelle Merkmale der Brunsvicamide (BVA) sind der Harnstoff zwischen AS1 und AS6, sowie die *N*-Methylierung von AS4.

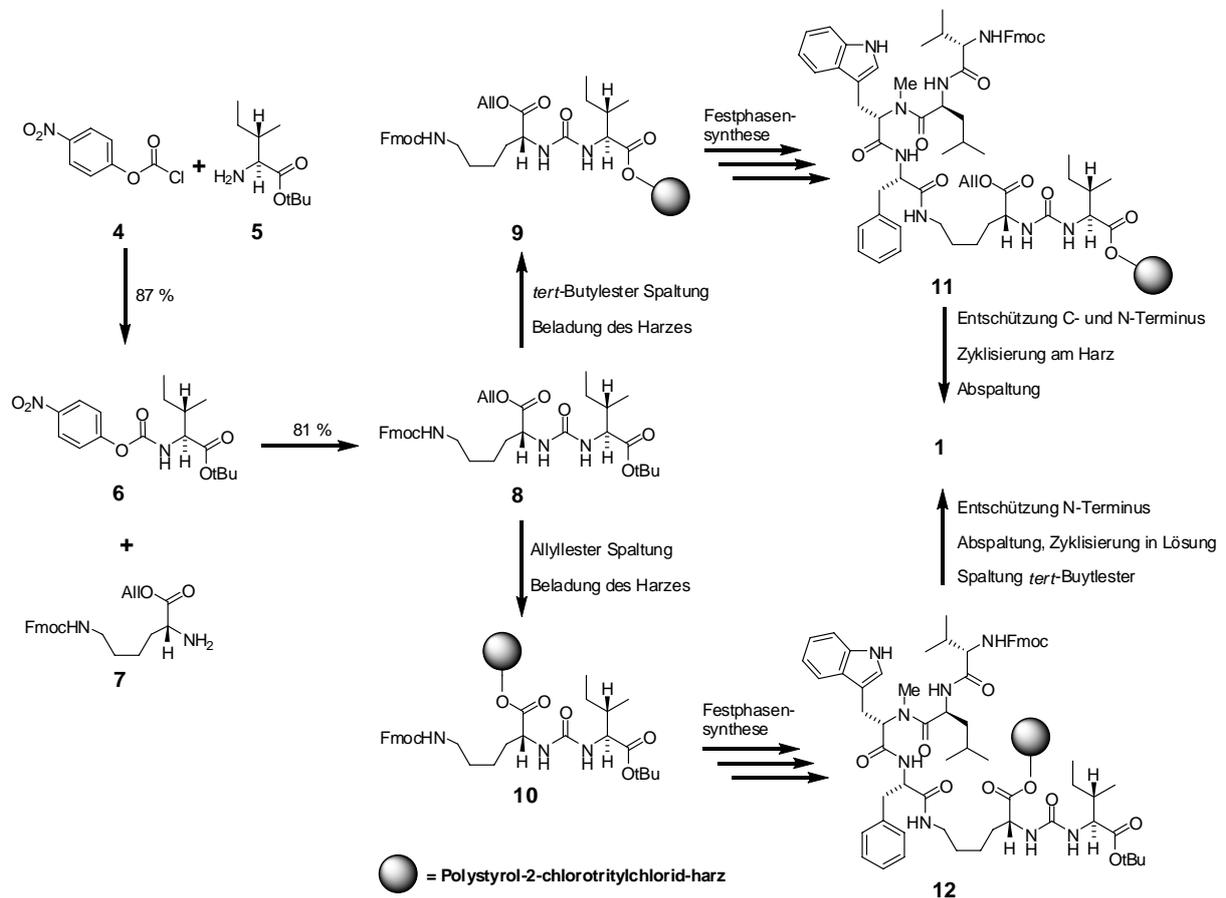


Die BVA wurden aus Cyanobakterien isoliert und zuerst eine ein L-Lysin enthaltene Struktur sowie folgende biologische Aktivitäten publiziert: Die BVA inhibieren in nanomolaren Konzentrationen die Carboxypeptidase A (CPDA). Die CPDA ist die prototypische Zinkprotease und das Modellenzym für zahlreiche therapeutisch relevante Proteasen. Weiterhin wurde berichtet, dass die BVA in mikromolaren Konzentrationen den vom *Mycobacterium tuberculosis* abgesonderten essentiellen Virulenzfaktor Protein Tyrosin Phosphatase B (MtpB) inhibieren.

Im Rahmen meiner Arbeit wurde eine robuste und flexible Synthese etabliert, die einen schnellen Zugang zum BVA-Grundgerüst mit variierender Stereochemie und Aminosäuresequenz bietet. Durch die Synthese von Analoga konnte die korrekte Struktur der BVA ermittelt und ihre biologische Aktivität evaluiert werden.

Die Reaktion von 4-Nitrophenolchloroformiat (**4**) und L-Isoleucin-*tert*-butylester (**5**) lieferte den *N* $\alpha$ -(4-Nitrophenyloxycarbonyl)-L-isoleucin-*tert*-butylester (**6**). Dessen Umsetzung mit dem Lysinbaustein **7** ergab den Schlüsselbaustein **8**. Die Beladung

von Polystyrol-2-chlorotrylchloridharz mit den nach der selektiven *tert*-Butyl- bzw. Allylesterspaltung erhaltenen freien Säuren lieferte die festphasengebundenen Harnstoffe **9** und **10**. Nach einer Festphasensequenz wurden die offenkettigen Zyklisierungsvorläufer **11** und **12** dargestellt, die Zyklisierungsstellen freigesetzt und abschließend das zyklische Produkt **1** in einer Gesamtausbeute von 16 % erhalten.



Es wurden alle acht Stereoisomere des vollständig orthogonal geschützten Harnstoffs in Lösung und mit ihnen die zugehörigen BVA A Analoga an fester Phase dargestellt und die korrekte Stereochemie des Naturstoffs (**1**) ermittelt. Die acht erhaltenen zyklischen Verbindungen inhibierten die CPDA mit  $IC_{50}$ -Werten von 5 nm bis 27  $\mu$ M. Durch den Austausch jeweils einer Aminosäure des BVA A gegen Alanin bzw. Serin wurden zehn weitere Analoga erhalten und die für die biologische Aktivität essentiellen Strukturelemente identifiziert. Abweichend von der Literatur inhibierte bei einer Konzentration von 100  $\mu$ M keine der erhaltenen Verbindungen MptpB.

Durch die Synthese, biochemische Assays und Modellrechnungen konnte ein wichtiger Beitrag zum Verständnis der Struktur-Aktivitäts-Beziehung einer interessanten Naturstoffklasse geleistet und die Grundlagen für die Entwicklung neuer Proteaseinhibitoren gelegt werden.