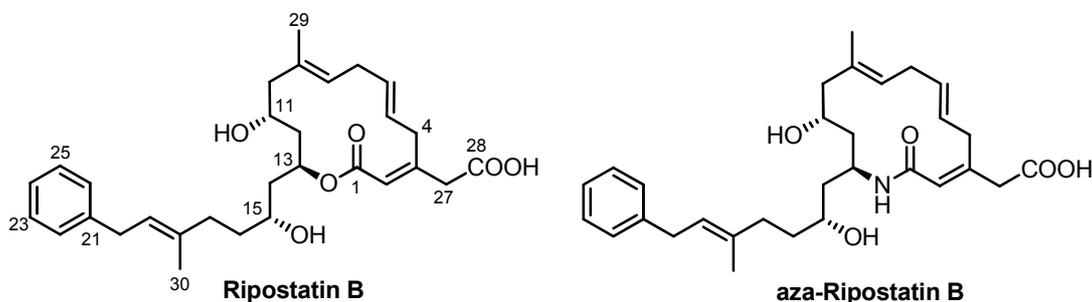


Kurzfassung

Schlagworte: Antibiotika, Naturstoffe, Polyketide, Ripostatin B, Metathese, Totalsynthese

Im Rahmen dieser Dissertation wurde ein hoch konvergenter, totalsynthetischer Zugang zu Ripostatin B entwickelt. Der aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* isolierte Sekundärmetabolit hemmt selektiv die RNA-Polymerase gram-positiver Bakterien (MIC $\sim 1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$). Im Gegensatz zu etablierten Antibiotika, die ebenfalls diesen Wirkmechanismus besitzen, adressiert Ripostatin B eine andere Bindestelle und weist daher keine Kreuzresistenzen auf.

Als Startmaterial in der Synthese diente leicht verfügbares Geranylacetat, das in wenigen Schritten durch bidirektionale Funktionalisierung in fortgeschrittene Intermediate umgewandelt wurde. Sowohl das C¹¹-, als auch das C¹⁵-Stereozentrum wurden über katalytisch asymmetrische Methoden eingeführt. Weitere Schlüsselschritte zum Aufbau des C⁵-C²⁶-Hauptfragments waren eine Dreikomponenten-Linchpin-Kupplung und eine diastereoselektive Reduktion. Die Ergebnisse zeigten, welche Reaktionen zum Aufbau von 1,4-Dienen geeignet sind, ohne dass eine Isomerisierung stattfindet. Weiterhin sollte untersucht werden, ob sich eine Ringschlussmetathese zum Aufbau der C⁵-C⁶-Doppelbindung des 14-gliedrigen Makrolactons eignet. Dazu mussten zwei 1,4-Diene isomerisierungsfrei miteinander reagieren. Tatsächlich konnte diese Transformation sowohl mit Varianten des *Grubbs-I*-, als auch des *Grubbs-II*-Katalysators realisiert werden. Für die NMR-spektroskopische Bestimmung der C⁵-C⁶-Doppelbindungskonfiguration wurde ein breit anwendbares Homoentkopplungsexperiment durchgeführt. Die längste lineare Sequenz zur Darstellung von Ripostatin B beinhaltete 14 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 5.3% und kam ohne zusätzliche Schutzgruppenoperationen aus.



Im zweiten Teil der Arbeit sollte untersucht werden, ob sich die Synthesesequenz auch zur Darstellung von Derivaten eignet. Es konnte gezeigt werden, wie sich das aza-Ripostatin B über 16 Stufen in einer Gesamtausbeute von 4.7% darstellen lässt.

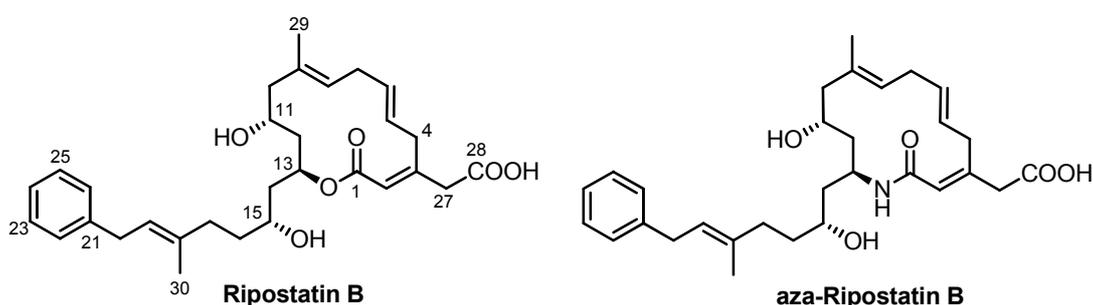
Abstract

Key words: antibiotics, natural products, polyketides, ripostatin B, metathesis, total synthesis

This thesis establishes a highly convergent total synthesis of the complex macrolide antibiotic ripostatin B. The secondary metabolite, isolated from the myxobacterium *Sorangium cellulosum*, is a potent RNA polymerase inhibitor with moderate activity (MIC ~ 1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) against strains of *Staphylococcus aureus*. Gratifyingly, there is no cross-resistance between the clinically validated rifamycins and ripostatin B, suggesting a different binding mode.

The simple bulk terpene geranyl acetate was identified as a cheap and versatile starting material for the synthesis. Moreover, geranyl acetate could be converted into advanced intermediates in only 3-4 steps through the concept of bidirectional functionalization. Applying asymmetric metal- and organocatalysis, the C¹¹- and C¹⁵-stereocenters could be established. Key steps for the synthesis of the C⁵-C²⁶-fragment were a three-component-linchpin-coupling and a diastereoselective reduction. The results indicated which reactions are suitable for the synthesis of skipped 1,4-dienes and under which conditions an isomerization occurred. A ring closing metathesis event allowed for the construction of the C⁵-C⁶-double bond within the 14-membered macrocycle. For this challenging task, two skipped 1,4-dienes reacted without isomerization under carefully optimized metathesis conditions. The C⁵-C⁶-double bond configuration was verified using a NMR-homodecoupling experiment.

During this work, a short, concise and productive total synthesis of the RNA polymerase inhibitor ripostatin B was achieved. The synthesis nicely showcases the powerful interplay of modern organocatalytic and transition metal catalyzed transformations and comprises 14 steps in the longest linear sequence with an overall yield of 5.3%.



The second part of the thesis showed the applicability of the developed strategy for the modular synthesis of ripostatin B derivatives. Thereby, the complex, non-natural analog aza-ripostatin B was synthesized in 16 steps with an overall yield of 4.7%.