

Kurzfassung

Teil A - Synthese eines fluorierten Derivats des Phenolischen Glykolipids I

Das phenolische Glykolipid I (PGL-I, Abbildung 1) ist ein spezielles Glykolipid, das ausschließlich auf der Zelloberfläche des *Mycobacterium leprae*, dem Verursacher der Krankheit Lepra, gefunden wurde. Es konnte gezeigt werden, dass PGL-I eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese dieser Krankheit spielt. Nach wie vor sind jedoch zahlreiche Fragen zur Entstehung der Krankheit Lepra ungeklärt.

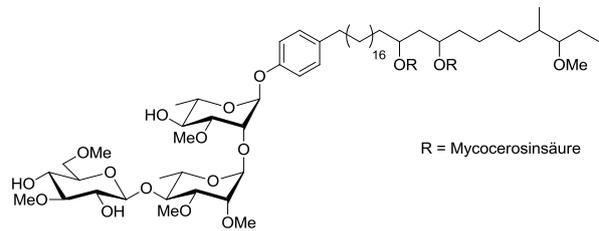


Abbildung 1: Phenolisches Glykolipid 1.

Im Rahmen dieser Dissertation wird die Synthese eines fluorierten Derivats des PGL-I (Abbildung 2) beschrieben. In diesem wurde die Hydroxyl-Gruppe in 4-Position des ersten Rhamnose-Bausteins selektiv durch ein Fluor ersetzt.

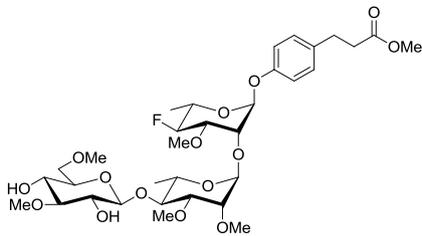


Abbildung 2: Fluoriertes Derivat des PGL-I

Zunächst wird die Synthese verschiedener Monosaccharid-Bausteine beschrieben. Besonders aufwendig war die Darstellung des fluorierten Rhamnose-Bausteins, die letztlich in einer 12-stufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 8% gelang.

Anschließend wurde die Verknüpfung der einzelnen Bausteine zum Zielmolekül nach einer konvergenten Synthesestrategie untersucht. Hierbei waren jedoch einige Schwierigkeiten bei den Glykosylierungsreaktionen zu beobachten. Daher wurde eine alternative Strategie ausgearbeitet, nach der das fluorierte Derivat des PGL-I in einer „Blocksynthese“ dargestellt wurde. Hierzu wurde zunächst der obere Rhamnose-Baustein mit dem phenolischen Linker zu einem Block verknüpft. Der zweite Synthesebaustein wurde durch die Glykosylierung des mittleren Rhamnose mit dem Glucose-Baustein erhalten. Die abschließende Glykosylierung zum Trisaccharid gelang in ausgezeichneter Selektivität. Die korrekte Konfiguration konnte durch Röntgen-Kristallstrukturanalyse nachgewiesen werden.

Die längste lineare Sequenz in der Synthese des Zielmoleküls beinhaltete 15 Stufen, über die eine Gesamtausbeute von 5.9% erreicht werden konnte.

Teil B – Studien zur Synthese der Myxotyroside A und B

Im Jahr 2009 konnten mit den Myxotyrosiden A und B (Abbildung 3) zwei neue Sekundärmetaboliten aus dem *Myxococcus*-Strang 131 isoliert werden. Diese zählen zu einer neuen Klasse myxobakterieller Metaboliten und besitzen charakteristische Strukturmerkmale: eine modifizierte

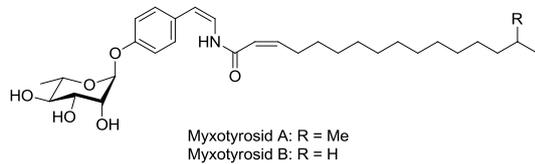


Abbildung 3: Myxotyroside A und B

Aminosäure (Tyrosin), die mit einer langkettigen Fettsäure acyliert und an der phenolischen Hydroxylgruppe mit einer Rhamnose glykosyliert ist.

In ersten Studien zeigte das Myxotyrosid A zwar keine antimikrobielle Aktivität gegen verschiedene Bakterien (*Escherichia coli*, *Bacillus megateriu*), jedoch

konnte neben einer geringen antiplasmodialen Aktivität gegen *Plasmodium falciparum* auch eine mäßige Aktivität gegen verschiedene Krebszelllinien nachgewiesen werden.

Im Rahmen dieser Arbeit werden Studien zur Synthese der Myxotyroside A und B beschrieben. Hierfür wurden verschiedene Synthesestrategien untersucht. Zunächst sollte der Aufbau des Myxotyrosids B aus zwei Bausteinen erfolgen: Neben einem Amid sollten hierfür verschiedene Vinylhalogenide hergestellt werden, die abschließend in einer Kupfer-vermittelten Kupplung selektiv zum Enamid verknüpft werden sollten.

Da die Kupplung des Amids mit den Vinylhalogeniden jedoch nicht gelang, wurde eine weitere Strategie untersucht. Hierbei sollte die Darstellung des Enamids durch eine Hydroamidierung erfolgen. Neben dem Amid wurden verschiedene terminale Alkine dargestellt, die in einer Ruthenium-katalysierten Reaktion selektiv das Enamid liefern sollten. Leider konnte auch dieser Weg zur Darstellung der Myxotyroside nicht erfolgreich abgeschlossen werden.