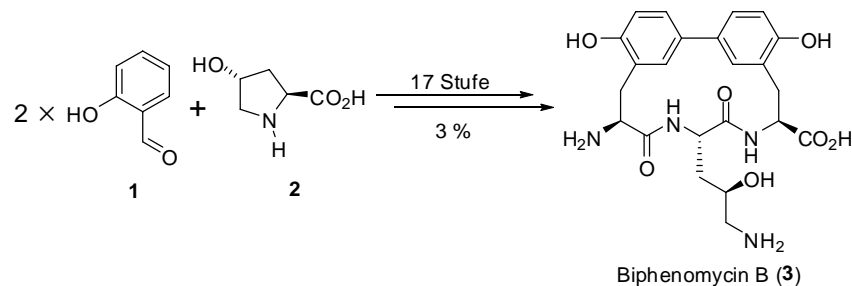


Zusammenfassung über meine Doktorarbeit

1, Total Synthese von Biphenomycin B

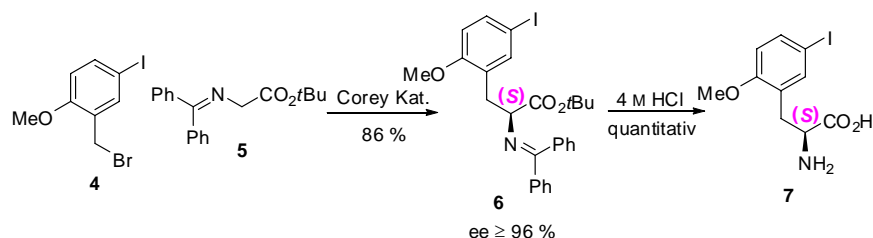
Die Biphenomycine sind eine Familie von Cyclopeptid-Antibiotika, die 1985 von Ezaki et al. aus *Streptomyces Filipinensis* und *S. Griseorubiginosus* isoliert wurden. Biphenomycin B, welches in der Natur seltener im Vergleich zu Biphenomycin A vorkommt, zeigt Bioaktivität in Mikroben. Wegen ihrer bekannten Bioaktivitäten und ihrer besonderen Biphenyl-Cyclopeptid-Struktur wurde eine flexible Synthesestrategie entwickelt, die einen schnellen Zugang zu Biphenomycin B (**3**) eröffnet. Das Zielmolekül **3** wurde aus Salicylaldehyd (**1**) in nur 17 Schritten in der längsten Synthesesequenz und mit 3 %iger Ausbeute über alle Schritte erhalten.



Als Schlüsselschritte der entwickelten Synthesestrategie ergaben sich folgende Umsetzungen:

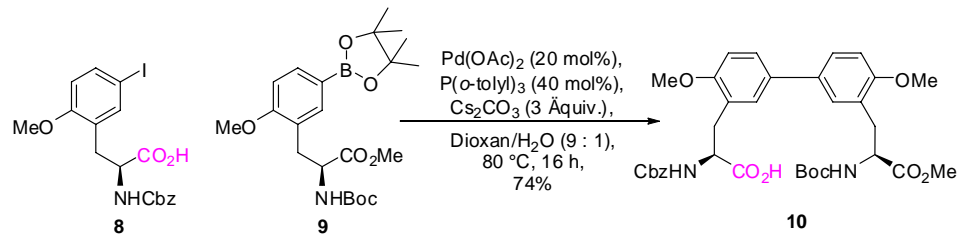
- * Herstellung der chiralen Aminosäuren durch enantioselective Alkylierung:

In der enantioselectiven Alkylierung wurde das stereogene Zentrum der Aminosäure mit Hilfe eines Corey-Katalysators erzeugt. Der Corey-Katalysator ist als Phasentransfer-Katalysator wegen der einfachen Aufarbeitung, milden Reaktionsbedingungen, den niedrigen Kosten und hoher Enantioselectivität (ee > 96 %) in der Synthese verwendet worden.



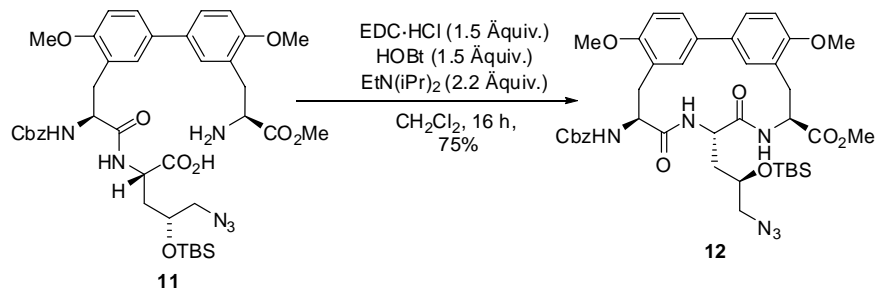
- * Intermolekulare Suzuki-Kupplung zum Aufbau der Biaryleinheit:

Bei dieser Suzuki-Kupplung liegt Baustein **8** als freie Carbonsäure vor. Im Vergleich zur Literatur ist diese Reaktion vorteilhaft, da nicht nur eine Schutzgruppe und zwei Reaktionsschritte eingespart wurde, sondern insgesamt die Syntheseroute für Biphenomycin B und Derivate flexibler wurde.



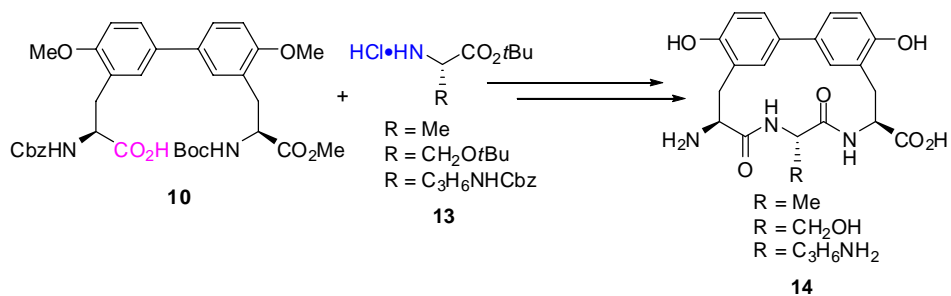
* Macrolactamisierung zur cyclischen Struktur:

In dieser Arbeit wurden bessere Cyclisierungsbedingungen gefunden. Damit wurde das cyclische Tripeptid **12** in 75 %iger Ausbeute erhalten.

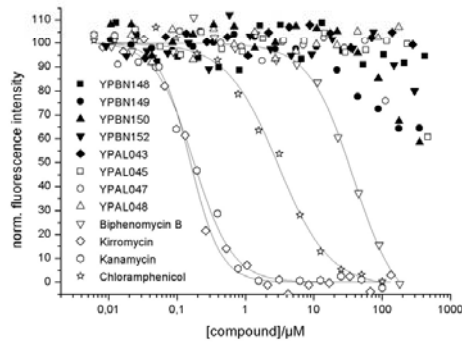
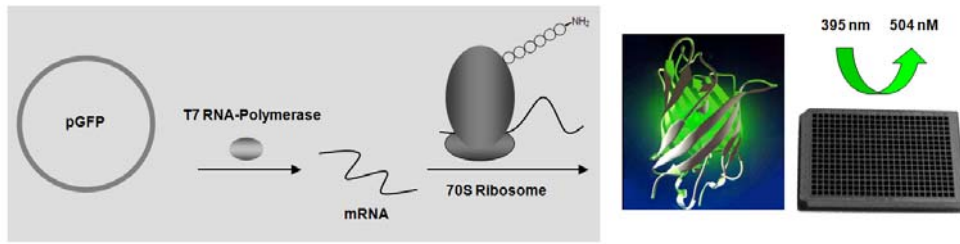


2, Herstellung der Biphenomycin-Derivate und Untersuchung der Bioaktivitäten

Unter Verwendung der Synthesestrategie von Biphenomycin B wurden mehrere Derivate mit unterschiedlichen Substituenten aus der Biarylcarbonsäure **10** hergestellt.

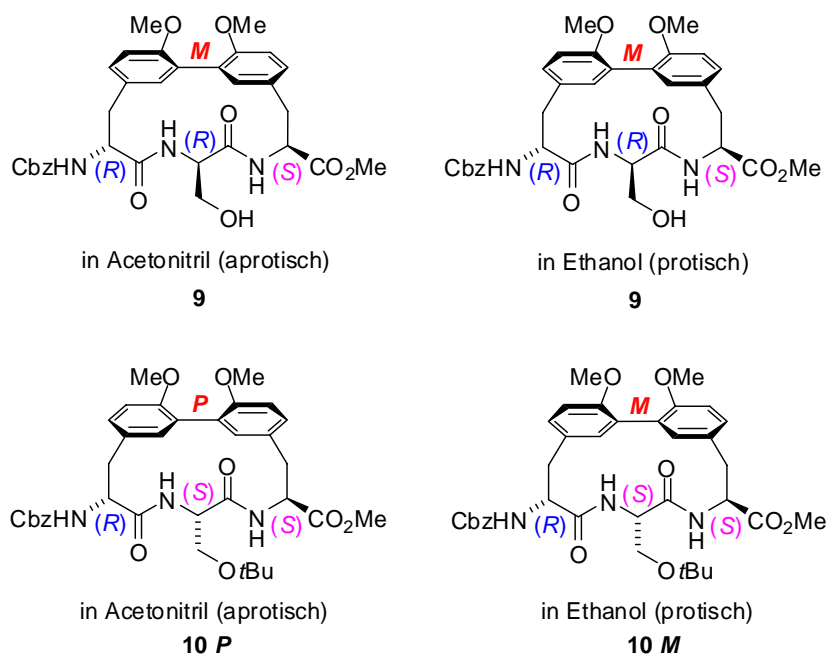


Für den *in vitro* Transkriptions/Translation-Assay wurden T7 RNA-Polymerase und das 70S Ribosom verwendet. Der IC_{50} -Wert von Biphenomycin B lag bei $37.8 \mu\text{M} \pm 7.9 \mu\text{M}$. Weitere Forschungen zur Bioaktivität werden im Moment durchgeführt.



3, Synthese und Konfigurationsanalyse von makrocyclischen Biraylverbindungen

Für die Konfigurationsanalyse von makrocyclischen Biraylverbindungen wurde eine Substanzbibliothek mit verschiedenen Stereozentren und Substitutionsgruppen hergestellt. Mit Hilfe von NOE und CD-Spektren wurden die Konfigurationen zugeordnet, die abhängig von Unterschieden in den Stereozentren der Verbindungen und der Polaritäten der Lösungsmittel sind. Die folgende Abbildung zeigt die Beispiele.



Während der Baustein **9** sowohl in einem aprotischen Lösungsmittel (ACN) als auch in einem protischen Lösungsmittel (EtOH) in *M*-Konfiguration vorliegt, liegt Baustein **10** in Acetonitril in *P*-Konfiguration und in Ethanol in *M*-Konfiguration vor. Diese Untersuchungen sind die Voraussetzung, um einen Zusammenhang zwischen den Konfigurationen und den Bioaktivitäten der Verbindungen zu finden bzw. auszuschließen.