

"Studien zur Totalsynthese von Skyllamycin A"

von Alexander Denisiuk

Abstract

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Studien zur Totalsynthese des zyklischen Depsipeptids Skyllamycin A. Dieser Naturstoff wurde aus dem Stamm *Streptomyces* sp. Acta 2897 isoliert und zeichnet sich durch seine Inhibierung des Wachstumsfaktors PDGF-BB mit einem $IC_{50} = 11 \mu M$ aus. Das 34-gliedrige Makrolacton Skyllamycin A beinhaltet 11 Aminosäuren, wobei eine hohe Anzahl an Hydroxylierungen vorhanden ist. Zu den drei β -Hydroxylierungen reiht sich zusätzlich ein ungewöhnliches und sehr seltenes strukturelles Motiv ein, das α -OH-Glycin. Dieses wurde bisher nur bei dem immunsuppressiven Naturstoff Spergualin bzw. Desoxyspergualin beschrieben. Seine Instabilität als Aminosäure ermöglicht keinen direkten Einbau in eine peptidische Struktur und erlaubt keine Verwendung als Standard in der chiralen GCMS-Analytik. Des Weiteren enthält der Naturstoff Skyllamycin A *N*-terminal eine 2-[1-(*Z*)-Propenyl]-cinnamoyl-Einheit, die bisher nur bei dem Tachykinin-Anatagonisten WS9326A und der Farnesyl-Transferase-Inhibitorgruppe der Pecticinnamine gefunden wurden. Weitere Kennzeichen der komplexen Diversität dieses Peptids sind unterschiedliche Methylierungen wie am Tyrosin und an der Asparaginsäure. Um eine Bestätigung der Struktur zu erhalten, gelang es in dieser Arbeit, die Darstellung aller einzelnen Struktureinheiten zu etablieren. Darüber hinaus konnte das Peptid durch eine konvergente Synthesestrategie aufgebaut werden. Die Schutzgruppenlimitierungen konnten durch eine gezielte Fragmentsynthese vernachlässigt werden, wobei die Wahl der Zyklisierungsseite das zyklische Peptid lieferte. Die anschließende saure globale Entschützung führte zum Schluss nicht zur Bildung von Skyllamycin A, was auf die stark sauren Bedingungen zurückzuschließen war. Dennoch ermöglichte die Syntheseroute die Darstellung der Peptidgrundstruktur und bietet Grundlage, nach einem Austausch der finalen Schutzgruppenstrategie, zur Synthese von Skyllamycin A.