



Sven Meyer (Autor)

**Strukturaufklärung der Phenalinolactone und
Beiträge zur Biosynthese der Hexacyclinsäure**

Sven Meyer

**Strukturaufklärung der Phenalinolactone
und
Beiträge zur Biosynthese der Hexacyclinsäure**

 Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/1831>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

Inhaltsverzeichnis

A. Theoretischer Teil

1.	Einleitung	1
1.1	Quo vadis Life Sciences?	1
1.2	Zur Rolle von Naturstoffen in der Pharmaforschung	3
1.3	Wie sieht die Zukunft der pharmazeutischen Forschung aus?	5
1.4	Aufgabenstellung	10
2.	Phenalinolactone A - D aus <i>Streptomyces</i> sp. Tü 6071	11
2.1	HPLC-DAD-Screening	11
2.2	Der Stamm <i>Streptomyces</i> sp. Tü 6071	12
2.3	Metabolitenspektrum des Stammes <i>Streptomyces</i> sp. Tü 6071	12
2.4	Strukturaufklärung der Phenalinolactone	14
2.4.1	Strukturaufklärung der Hauptkomponente Tü-6071 A	15
2.4.2	Zur Struktur des Zuckeranteils	17
2.4.3	Methyl-pyrrolcarbonsäure und Acetylgruppe	19
2.4.4	Tricyclus des Aglycons	20
2.4.5	Lactonbaustein des Aglycons	23
2.4.6	Relative Stereochemie der Phenalinolactone	25
2.4.7	Phenalinolacton A	26
2.4.8	Phenalinolactone B - D	28
2.5	Strukturvergleich mit Brasilicardin A	29
2.6	Überlegungen zur Biosynthese der Phenalinolactone	30
2.7	Fütterungsexperimente mit dem Stamm Tü 6071	39
2.8	Chemische Derivatisierung des Phenalinolacton A	40
2.9	Biologische Wirkungen	40
2.10	Beurteilung der Biosyntheseleistung des Stammes Tü 6071	41
2.11	Ausblick	42

3.	<i>Streptomyces cellulosa</i> subsp. <i>griseorubiginosus</i> S 1013	43
3.1	Bekannte Metaboliten des Stammes S 1013	43
3.2	Reproduzierbarkeit der Hexacyclinsäure-Bildung	46
3.3	Neue Metabolite aus dem Stamm S 1013	48
3.3.1	<i>N</i> -Acetyl-Tryptamin	48
3.3.2	7- <i>O</i> -Methyl-Gabosin E	49
3.3.3	14-Desacetyl-14-propionyl-hexacyclinsäure	50
4.	Untersuchungen zur Biosynthese der Hexacyclinsäure	51
4.1	Zur Hexacyclinsäure strukturverwandte Substanzen	51
4.1.1	Strukturvergleich von Hexacyclinsäure und FR182877	51
4.1.2	Zur biologischen Aktivität von FR182877	52
4.1.3	Überlegungen zur Biosynthese von FR182877	53
4.1.4	Hexacyclinsäure und FR182877 aus der Sicht eines Synthetikers	55
4.2	Kennt die Natur die Diels-Alder-Reaktion?	57
4.3	Bekannte Fütterungsexperimente mit ¹³ C-markierten Vorläufern	59
4.3.1	Fütterung von [1- ¹³ C]Acetat, [2- ¹³ C]Acetat und [1,2- ¹³ C ₂]Acetat	60
4.3.2	Fütterung von [1- ¹³ C]Propionat und [3- ¹³ C]Propionat	60
4.3.3	Fütterung von [1,4- ¹³ C ₂]Succinat	61
4.3.4	Diskussion der Fütterungsergebnisse	62
4.4	Fütterungsexperimente mit ¹³ C- und ¹⁸ O-markierten Vorläufern	63
4.4.1	Fütterung von [1- ¹³ C, ¹⁸ O ₂]Acetat	63
4.4.2	Fütterung von [1- ¹³ C, ¹⁸ O ₂]Propionat	66
4.4.3	Scrambling in der Biosynthese	69
4.5	Weitere Fütterungsexperimente	69
4.5.1	Fütterung von deuteriertem Acetat	69
4.5.2	Kultivierung des Stammes S 1013 unter [¹⁸ O ₂]Atmosphäre	71
4.6	Hypothetischer Biosyntheseweg der Hexacyclinsäure	71
4.7	Chemische Modifikation der Hexacyclinsäure	78
4.7.1	Umsetzung mit methanolischer Natronlauge	79
4.7.2	Umsetzung mit p-Toluolsulfonsäure	80

4.7.3	Acetylierung	80
4.7.4	Diskussion der chemischen Reaktivität	82
4.8	Biologische Wirkungen der Metaboliten	83
4.9	Ausblick	84
5.	Chemisches Screening von Streptomycetenstämmen	86
5.1	Zur Technik des chemischen Screenings	87
5.2	Untersuchte Streptomycetenstämme	88
5.3	Der Stamm Alv 5	89
5.4	Ausblick	91
6.	Zusammenfassung der Ergebnisse	92
B. Experimenteller Teil		
1.	Allgemeines	95
1.1	Instrumentelle Analytik	95
1.2	Chromatographische Methoden	97
1.3	Mikrobielle Methoden	98
2.	Phenalinolactone A - D aus <i>Streptomyces</i> sp. Tü 6071	102
2.1	Stammhaltung	102
2.2	Kultivierung und Standardaufarbeitung	102
2.3	Durchführung von Fütterungsexperimenten	103
2.4	Kristallisierungsversuche	103
2.5	Chemische Derivatisierung von Phenalinolacton A	104
2.6	Isolierung und Charakterisierung der Metaboliten	104

3.	<i>Streptomyces cellulosae</i> subsp. <i>griseorubiginosus</i> S 1013	111
3.1	Stammhaltung	111
3.2	Kultivierung und Standardaufarbeitung	111
3.3	Wachstumskurve und Ausbeutebestimmung mittels HPLC	112
3.4	Durchführung von Fütterungsexperimenten	113
3.5	Chemische Modifikation der Hexacyclinsäure	114
3.6	Isolierung und Charakterisierung der Metaboliten aus S 1013	114
3.7	Isolierung und Charakterisierung der Hexacyclinsäure-Derivate	119
4.	Chemisches Screening	122
4.1	Durchführung des chemischen Screenings	122
4.2	6-Dihydro-3-desmethyl-acetomycin aus Stamm Alv 5	123
C.	Literaturverzeichnis	125
D.	Anhang	129