1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Seuchen und Infektionskrankheiten haben bis zum 20. Jahrhundert mehr Menschen getötet als alle Kriege. Vor allem dank Antibiotika und modernen Tuberkulostatika sind viele dieser Krankheiten heute, zumindest in den industrialisierten Ländern, stark zurückgedrängt.[1] Die Antibiotika-Era begann 1928, als Alexander Fleming die antibiotische Wirkung von *Penicillium notatum* entdeckt hat. Fleming beobachtete eine verdorbene Staphylokokkenkultur, bei der sich auf dem Nährmedium um eine Schimmelinfektion ein Hof gebildet hatte, in dem keine Bakterien wuchsen. Weitere Untersuchungen zeigten, dass dieser Pilz auch andere Bakterien hemmte. Den noch unbekannten Wirkstoff nannte Fleming Penicillin. Erst 1940 gelang Ernst Boris Chain und Howard Florey die Isolierung und Charakterisierung. Der hohe therapeutische Wert von Penicillin gegen Streptokokken-, Staphylokokken- und Gasbrand-Infektionen, gegen Meningitis epidemica, Gonorrhoe und Syphilis wurde durch die herrschende Kriegszeit dramatisch belegt. Seitdem wurde die Antibiotikaforschung - die Suche nach weiteren therapeutisch anwendbaren antibakteriellen Naturstoffen und vorteilhaften chemischen Abwandlungen – intensiviert. Die neue Klasse von Medikamenten – Antibiotika – hat die Erfolge der Pharmaindustrie, die Bekämpfung von vielen Krankheiten, eine deutliche Verbesserung des Lebensstandards und der Lebensqualität, geprägt. Als Selman Waksman 1952 für seine Entdeckung des Streptomycins den Nobelpreis erhielt, gratulierte ein kleines Mädchen mit einem Blumenstrauß. Sie war die erste Patientin, deren tuberkulöse Hirnhautentzündung mit Streptomycin geheilt wurde.

Trotz dieser beeindruckenden Erfolge gibt es noch viele ungelöste Probleme, die die Suche nach neuen antibiotisch wirksamen Stoffen erforderlich macht. Das größte Problem ist die Entstehung immer neuer resistenter Bakterien, die dazu führt, dass einige Infektionskrankheiten und die Tuberkulose wieder auf dem Vormarsch sind. Das liegt auch daran, dass viele Antibiotika früher zu breit und nicht immer konsequent eingesetzt wurden. Leider tragen auch die Krankenhäuser zur Ausbreitung multiresistenter Erreger bei. Für die erdgeschichtlich sehr viel älteren Bakterien scheinen auch *„modernste“ Antibiotika* immer wieder keine *„unbekannte Überraschung“* zu bieten.[2]

So stellt die bakterielle Resistenzentwicklung immer neue Anforderungen an die Suche nach neuen Antibiotika, deren Synthese eine große Herausforderung für die moderne organische Chemie ist.

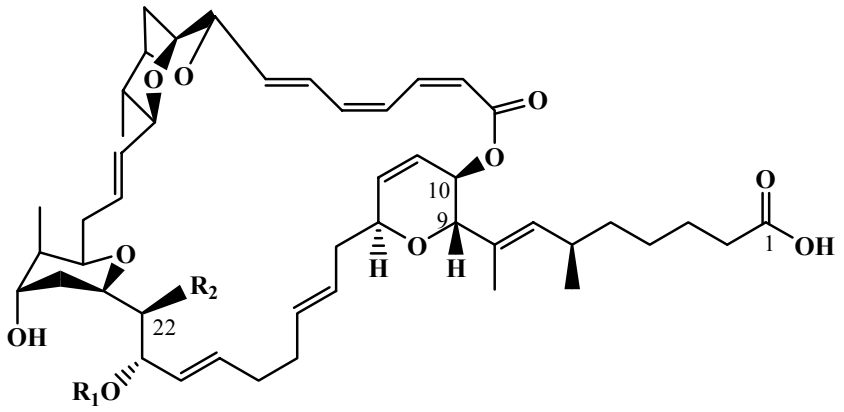
1.2 Myxobakterien als Produzenten biologisch wirksamer Stoffe

Seit der Isolierung von Penicillin haben die Mikroorganismen große Aufmerksamkeit der Forscher bei der Suche nach neuen Wirkstoffen erregt. In diesen Rahmen werden in der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig seit 1975 Myxobakterienstämme gezüchtet und auf die Produktion biologisch aktiver Verbindungen hin untersucht.[3] Bisher wurden 80 neue Grundstrukturen mit über 350 Strukturvarianten isoliert. Zu den größten Erfolgen zählt die Isolierung des neuartigen Antitumor-Wirkstoffs Epothilon aus dem Myxobakterienstamm *Sorangium cellulosum* (So ce90). Die isolierten Verbindungen gehören zu verschiedenen Verbindungsklassen, wie z.B. Makrolaktamen und –lactonen, Polyenen, Heterocyclen, Aromaten, Alkaloiden und Peptiden, sowie ihren Kombinationen. Die Fähigkeit, einen bestimmten Strukturtyp zu produzieren ist stammspezifisch und nicht auf eine bestimmte Art beschränkt. Da es eine praktisch unbegrenzte Zahl von Stämmen gibt, hat die Forschung an den Myxobakterien eine große Bedeutung für die Pharmazie und Medizin.

1.3 Sorangicine – neue Antibiotika aus *Sorangium Cellulosum*

In gleitenden Bakterien, insbesondere den Myxobakterien, wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl neuartiger Antibiotika gefunden. Im Rahmen eines Screeningprogrammes zur Isolierung und Strukturaufklärung biologisch aktiver Sekundärmetaboliten von Mikroorganismen, wurde Sorangicin A (**1**) 1985 an der GBF in Braunschweig entdeckt.[4] Dieser Bakterienstamm war 1978 aus einer Bodenprobe aus Xcaret in Mexico isoliert worden und wurde später von der Gruppe von Professor G. Höfle kultiviert.[5]

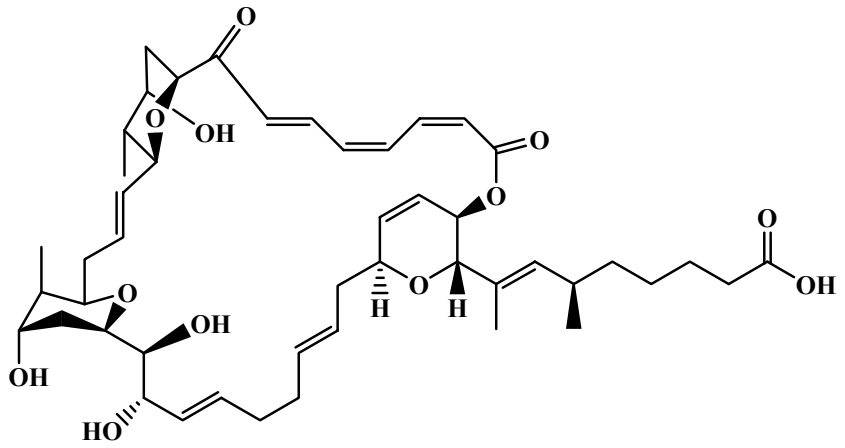
Sorangicin A ist ein *in vivo* und *in vitro* hochaktives antibakterielles Antibiotikum, das aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum*, So ce12, isoliert wurde. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) liegen im Bereich von 3-30 µg/ml gegen gramnegative und 0.004 - 0.1 µg/ml gegen grampositive Bakterien. Bei 2-4 facher Konzentration der MHK wirkt Sorangicin bactericid.



1: R_1 =H, R_2 = OH **Sorangicin A**

2. R_1 = H, R_2 = H **Sorangicin B**

3. R_1 = β-D-Glucopyranosyl; R_2 = H oder OH **Sorangioside**



4. Sorangicin C

Abbildung 1: Strukturen der natürlich vorkommenden Sorangicine

In Aktivität und Wirkungsspektrum ist Sorangicin A mit dem Antibiotikum Rifampicin,[2] das in der Tuberkulose-Kombinationstherapie angewandt wird, zu vergleichen. Beide Antibiotika sind spezifische Inhibitoren der eubakteriellen DNS-abhängigen RNS-Polymerase und blockieren den Start der RNS-Synthese.[6] Leider gleichen sich das Rifampicin und das Sorangicin A nicht nur in

ihrer Wirkungsweise, sondern auch in der Resistenzentwicklung der Bakterien gegen dese Antibiotika. So besteht eine partielle Kreuzresistenz für Rifampicin und Sorangicin A. Dabei sind z.B. die gegen Rifampicin resistenten Mutanten von *Escherichia coli* nur teilweise gegen Sorangicin A resistent, während im umgekehrten Fall alle gegen Sorangicin A resistenten Mutanten auch gegen Rifampicin unempfindlich sind.[7]

In vitro hemmt Sorangicin A verschiedene Tumorzellinien (IC_{50} = 15 - 25 µg/ml) und die reverse Transkriptase des „Moloney murine Leukemia Virus“ (IC_{50} = 7 µg/ml) sowie transplantierte „human lung carcinoma in nu/nu mice“ (10 mg/kg b.i.d.). Auch bei hoher Dosierung (z.B. 0.3 g/kg Maus) wurde in Tierversuchen bisher keine akute Toxizität von Sorangicin A beobachtet.

Verwandt mit Sorangicin A ist das Sorangicin B (2), das sich durch die Substitution an Position 22 unterscheidet. Es zeigt noch etwas höhere antibiotische Aktivität und hat noch zusätzlich antivirale Wirkung, zum Beispiel gegen das Hepatitis B-Virus.[8]

Eine gute *in vivo* Wirkung verbunden mit einer relativ niedrigen akuten Toxizität machen die Sorangicine A und B zu guten Kandidaten für eine mögliche klinische Anwendung.

1.4 Publizierte Teilsynthese

Im Jahr 2004 berichtete A. B. Smith III *et al.*[9] über die Synthese des Dioxabicyclo[3.2.1]-octan – C - 30 – C - 38 Fragments der Sorangicine A und B, das über eine regio- und stereokontrollierte säurekatalysierte Epoxidöfnung aufgebaut wurde. Dank einer Komplexbildung zwischen dem Alkin **5** und $Co_2(CO)_8$ konnte eine hohe Regio- und Stereoselektivität erreicht werden.

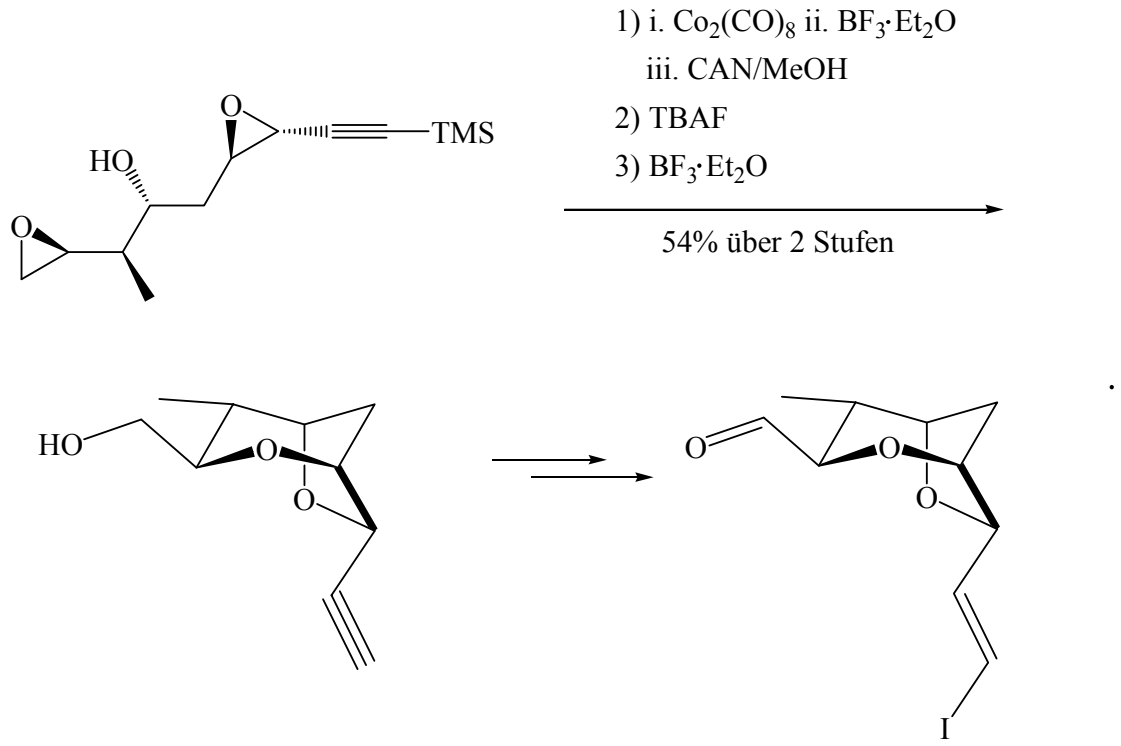


Abbildung 2: Synthese des C - 30 – C - 38 Fragments der Sorangicine nach A. B. Smith III *et al*.

2 Aufgabenstellung

Bei den Sorangicinen A(**1**) und B(**2**) handelt es sich um 31-gliedrige-macrocyclische Lactone mit 14 bzw. 15 Stereozentren, die vier Ringether und eine Säureseitenkette enthalten. Bei der retrosynthetischen Analyse haben wir das Makrolakton in drei Hauptfragmente (**I**, **II** und **III**) zerlegt.

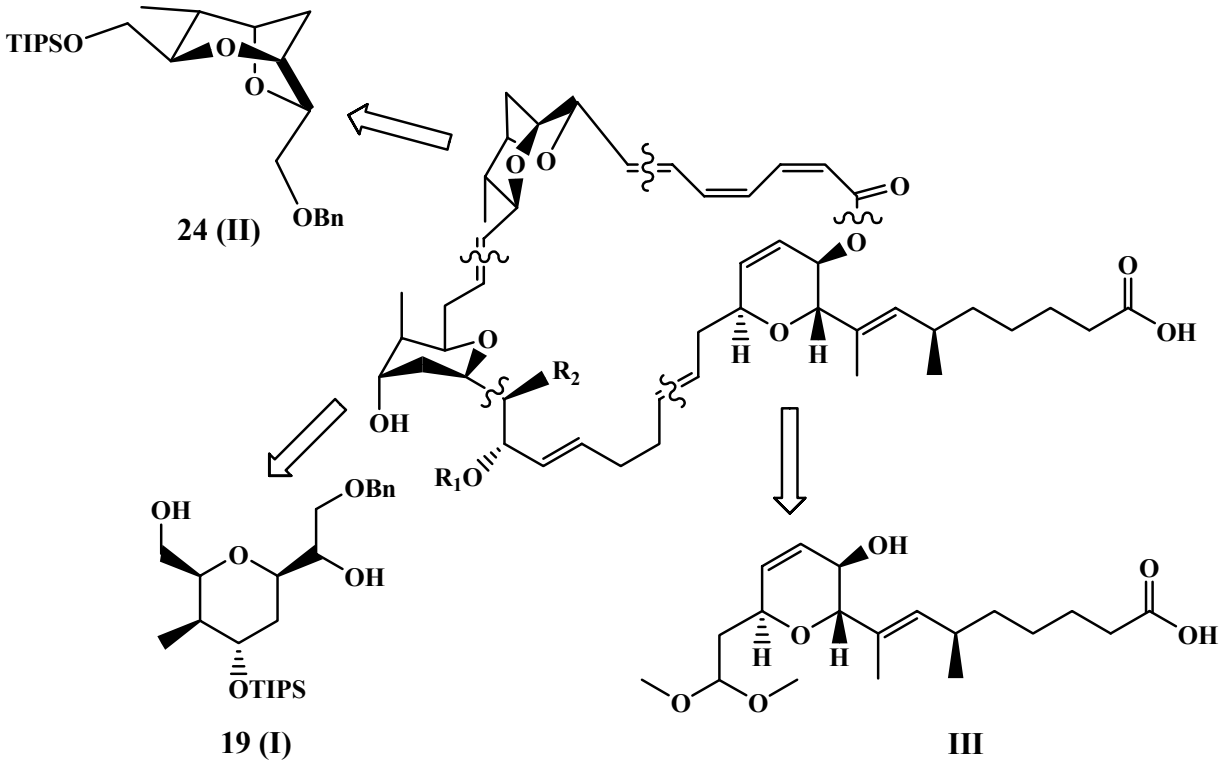


Abbildung 3: Retrosynthetische Analyse der Sorangicine A und B

Im Rahmen dieser Arbeit soll ein möglichst effizienter Zugang zu dem C-1 - C-16 Fragment (**III**) der Sorangicine A und B entwickelt werden. Da das Fragment vier Stereozentren enthält, ist die Anwendung synthetischer Methoden mit möglichst hoher Stereoselektivität von besonderer Bedeutung.

3 Theoretischer Teil

3.1 Exkurs 1: Synthese der C - 23 - C - 28 und C - 30 - C - 37 – Fragmente der Sorangicine

Die synthetischen Studien zu Sorangicinen wurden in unserem Arbeitskreis 1996 von Claudia Merten (geb. Schulz) begonnen. Im Rahmen ihrer Dissertation[10] untersuchte sie die Synthese der C-23 – C-28 und C-30 – C-37 (Fragmente **I** und **II)** der Sorangicine.

Bei Fragment **I** handelt es sich um ein Tetrahydropyran, bei Fragment **II** um ein Dioxabicyclo[3.2.1]-octan, das auch ein Tetrahydropyran enthält.

Da die Tetrahydropyranfragmente **19 (I)** und **18** (Vorstufe für das Fragment **II)** sich nur in der Konfiguration an einem Kohlenstoffatom unterscheiden, konnten sie aus dem selben Ausgangsprodukt über die gleichen Sequenz synthetisiert werden. Die Synthese der beiden Tetrahydropyrane ist in Schema **4** präsentiert.

Nach der stereoselektiven Crotylborierung[11] des Aldehyds **9** wurde die Doppelbindung mit Osmiumtetroxid dihydroxyliert.[12] Die Dihydroxylierung unter Sharpless Bedingungen[13] mit AD-mix α oder AD-mix β ergab leider keine Vorteile. Es wurden beide Diole **12** und **13** isoliert, die voneinander getrennt werden konnten und beide für die Synthese der Tetrahydropyran-Fragmente eingesetzt wurden. Nach dem Schützen des Diols **12** als Acetonid, wurde der primäre Alkohol gleichzeitig entschützt, zum Aldehyd **14** oxidiert und schließlich in einer Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion mit Still-Gennari Reagenz[14] gebracht, wobei nur das *Z*-Isomer **15** entstand. Die Säure wurde zum Alkohol **16** mit DIBAH reduziert[15] und der entstandene Allylalkohol unter Sharpless-Bedingungen[16] epoxidiert. Dabei wurden beide Diastereomere im Verhältnis 3:1 zugunsten des benötigen Epoxids in einer Gesamtausbeute von 89% isoliert. Die anschließende CSA-katalysierte Cyclisierung[17] des Epoxids **17** schließt **18** mit einer Ausbeute von 52% und 82 % von **16 (**Fragment **I)** die Synthese der Tetrahydropyrane ab.

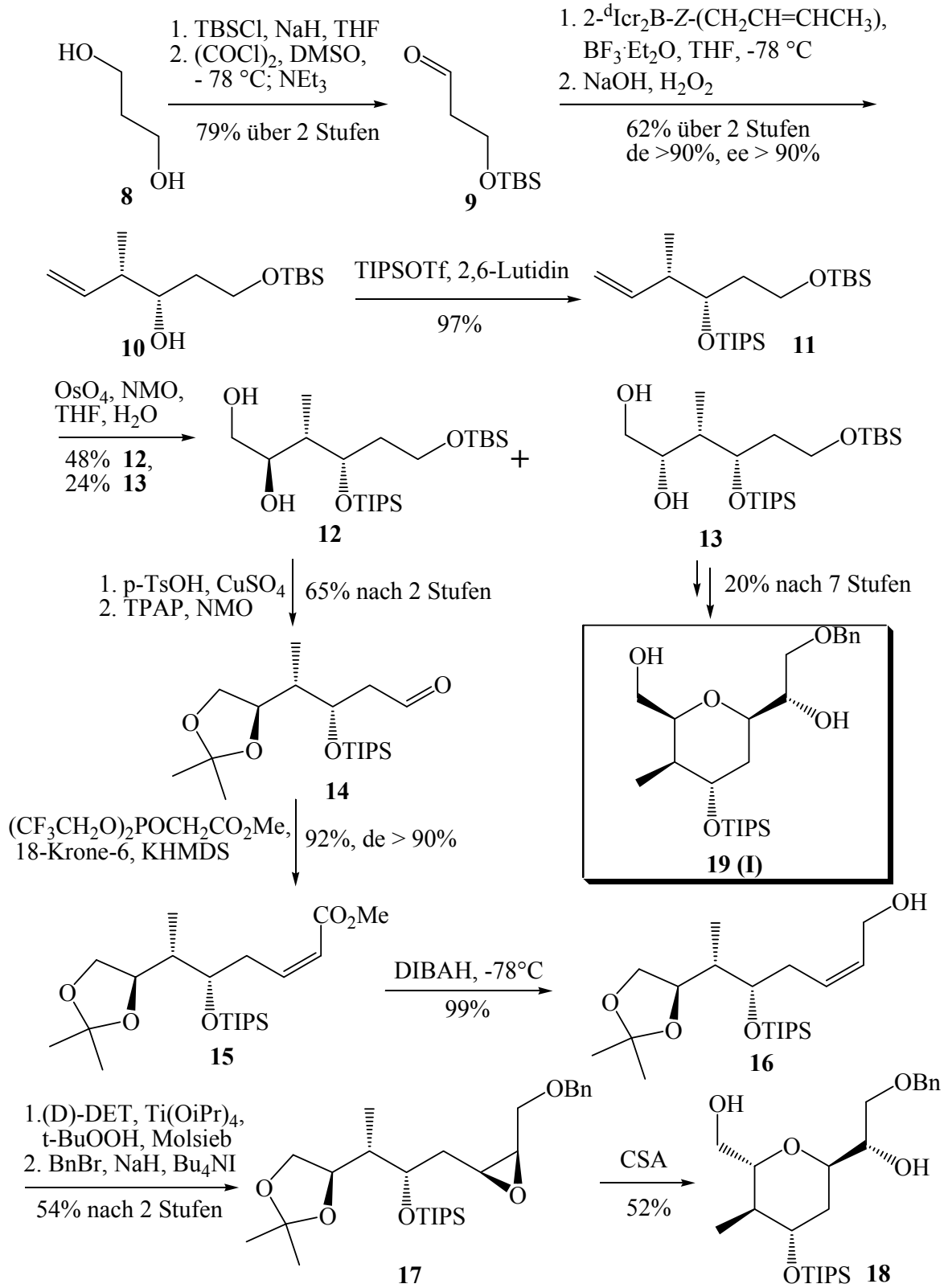


Abbildung 4: Synthese der Tetrahydopyrane **19** (Fragment **I**) und **18** (Vorstufe zum Fragment **II**)

Die ganze Sequenz **12** → **18** wurde auch für **13** → **19** wiederholt. Die Gesamtausbeute **12** → **18** beträgt 3.7 %, **13** → **19** – 2.3 %.

Für den Aufbau des bicyclischen Fragments **24 (II)** geht man von Tetrahydropyran **18** aus. Zuerst wurde der primäre Alkohol in **18** selektiv als TIPS-, und der sekundäre als PMB-Ether zu **20** geschützt.

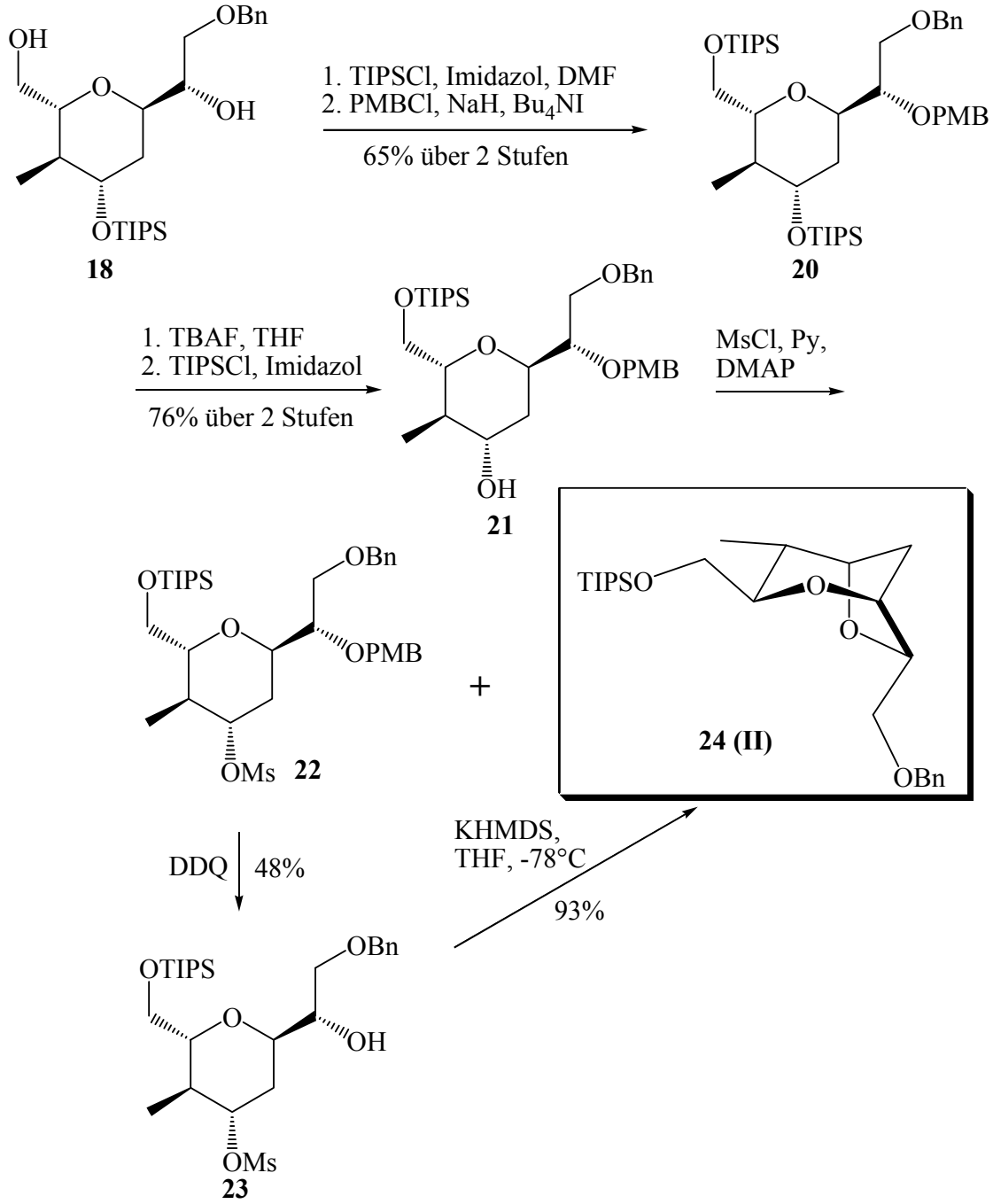


Abbildung 5: Syntheseweg zum bicyclischen Fragment **18 (II)** [10]