



Nicht nur Antibiotika!**

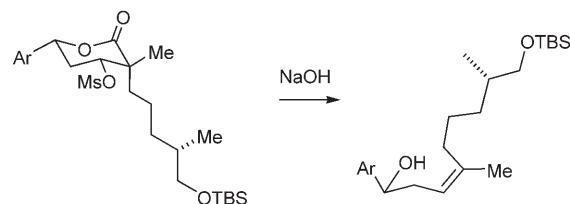
Karsten Krohn*

„Antibiotics, Past, Present, Future“. Walsh legte anhand der neuesten Befunde zu den Wirkungsmechanismen von Antibiotika dar, dass eine Resistenzbildung unvermeidlich ist und mit einer weiteren raschen Ausbreitung von Multiwirkstoffresistenzen zu rechnen ist. Schon heute sind ca. 30 % der *Enterococci* sogar gegen Vancomycin resistent, was zu ca. 25 % Mortalität bei immungeschwächten infizierten Patienten führt. Vor diesem Hintergrund ist die große zeitliche Lücke bei der Entwick-

lung neuer Antibiotika bedenklich, die nach fast vierzig Jahren erst mit den Präparaten Oxazolidinonen (2000) und Daptomycin (2003) unterbrochen wurde. Fazit seines Vortrags war die Forderung nach erhöhten Forschungsanstrengungen, um neue Targets zu finden und eine höhere Erfolgsquote beim Auffinden von gegen resistente Keime wirksamen Antibiotika zu erzielen.

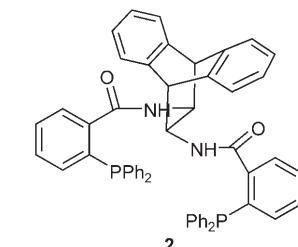
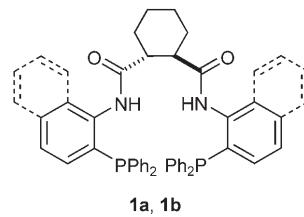
Mit der Naturstoffsynthese eng verbunden ist die Weiterentwicklung präparativer Methoden. Dieses Motiv zog sich wie ein roter Faden durch die Mehrzahl der Vorträge zu präparativen Arbeiten, auf denen der Schwerpunkt der Tagung lag. Ein Paradebeispiel lieferte gleich zu Beginn J. Mulzer (Universität Wien), der die neuesten Arbeiten zu zwei schwierigen Problemen präsentierte: Kontrolle der *E/Z*-Geometrie der Doppelbindung (z.B. in Epothilonen) und Stereokontrolle radikalischer Prozesse im Zusammenhang mit Isoprostan-Synthesen. So lieferte z.B. die Metathese-Reaktion in der Epothilon-Synthese von Danishefsky et al. nur ein 1:1-Verhältnis der *E/Z*-Isomere,^[3] und nun konnte die Diastereoselektivität durch ein neues Konzept der Fragmentierung von β -Hydroxyestern (simultane Eliminierung von CO_2 und HOR) ausgehend von cyclischen Vorstufen stark erhöht werden (Schema 1).

Die Kontrolle des stereochemischen Verlaufs und die Entwicklung neuer Synthesestrategien waren die Leitmotive des Plenarvortags von B. M. Trost (Stanford University). Auch er demon-



Schema 1. Anti-Eliminierung von CO_2 und HOMs (Ms = Mesityl) zu Z-Dienen; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

strierte – am Beispiel der Synthese des Siccanins –, wie radikalische Cyclisierungen stereoselektiv gemacht werden können. Die Leistungsfähigkeit und die Substratbreite bei der Kontrolle durch Palladium- oder Ruthenium-katalysierte Allylierungen mithilfe der C_2 -symmetrischen Amidophosphine **1a**, **1b** und **2** wurden anhand zahlreicher Naturstoffsynthesen eindrucksvoll demonstriert.



Die Synthese antitumorwirksamer Polyketide (meist Makrolide) bleibt wegen deren geringen natürlichen Vorkommens eine bedeutende Aufgabe. Zu diesen Polyketiden zählen auch die

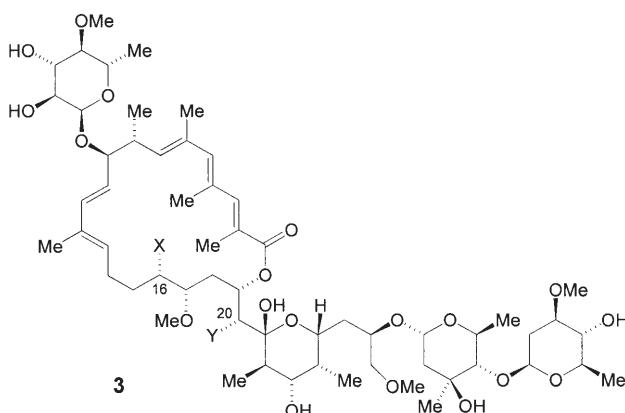
Die Synthese bioaktiver Natur- und Wirkstoffe ist ein Forschungsgebiet mit unverminderter Aktualität. Ein Forum zum Austausch der neuesten Ergebnisse bot die jetzt zum neunten Mal in Arcachon stattfindende internationale Konferenz über die Chemie der Antibiotika und anderer bioaktiver Verbindungen (ICCA-9). Ein Markenzeichen dieser Tagungsserie ist die Beteiligung nicht nur von Hochschulen, sondern auch der Industrie. So stellten auch bei dieser von Stéphane Quideau (Universität Bordeaux) hervorragend organisierten neunten Tagung in Arcachon die Industriechemiker etwa ein Drittel der 140 Tagungsteilnehmer.

Im Mittelpunkt standen bioaktive Verbindungen aller Art, also nicht nur Antibiotika im engeren Sinne, mit denen sich nur etwa ein Drittel der Vorträge befasste. Die in jüngster Zeit zunehmend beobachtete Resistenz von Bakterien verleiht der Antibiotika-Forschung allerdings besondere Dringlichkeit. Wer konnte in diese Thematik besser einführen als C. Walsh (Harvard Medical School), der durch Monographien^[1] und jüngst als Herausgeber eines ganzen Heftes der *Chemical Reviews*^[2] zu der Thematik internationales Renommee genießt? Dementsprechend stand das Thema Resistenzbildung auch im Zentrum seines Plenarvortrags über

[*] Prof. Dr. K. Krohn
Department Chemie
Universität Paderborn
Warburger Straße 100, 33098 Paderborn
(Deutschland)
Fax: (+49) 525-1603-245
E-mail: karsten.krohn@uni-paderborn.de

[**] „9th International Conference on the Chemistry of Antibiotics and other Bioactive Compounds“ vom 25. bis 29. September in Arcachon.

Modulatoren der Apoptose wie (–)-Rasfonin oder (–)-Apoptolidin (**3**); so stellte R. K. Boeckman, Jr. (University of Rochester, USA) die Synthese von



(–)-Rasfonin sowie Syntheseansätze für **3** vor. Oxazaborolidine oder Aluminium-At-Komplexe wurden als enantioselektive Katalysatoren für Mukaiyama-artige Reaktionen entwickelt; aber auch chirale Auxiliare wie die Oppolzerschen Lactame oder chirale Ausgangsmaterialien wie das chirale Bisepoxid von Butadien boten noch Raum für Innovation beim bidirektionalen Aufbau unsymmetrischer 1,2-Diole.

Die von G. A. Sulikowski (Vanderbilt University, USA) vorgestellte Totalsynthese des komplexen Apoptolidins, das zuvor auch schon von Nicolaou^[4] und Koert^[5] (Apoptolidin) sowie Crimmins (Apoptolidinon)^[6] synthetisiert worden war, erforderte das ganze Spektrum der modernen stereoselektiven Synthesechemie. Die Synthese umfasste nur 14 Stufen in der längsten linearen Sequenz. Einmal mehr zeigte sich das Potenzial der Metathese-Reaktionen, die gleich mehrfach inter- und intramolekular Verwendung fanden. Die Prinzipien der Ringumlagerungs-metathese (RRM) und der diastereoselektiven doppelten RRM wurden gleich im Anschluss von S. Blechert (TU Berlin) anhand von Beispielen für die effiziente Synthese stickstoffhaltiger Heterocyclen demonstriert.

Im Arbeitskreis von I. Paterson (Cambridge University, Großbritannien) ist die Synthese von antitumor-wirksamen Makroliden aus marinen Schwämmen zur Perfektion entwickelt worden. Am Beispiel des 1994 von Pettit

et al.^[7] isolierten Dictyostatins (nur 1.35 mg aus >400 kg Schwamm!) wurde deutlich, dass die Synthese nicht nur der Bereitstellung von Material für die biologische Testung dient, sondern auch weiterhin für die Strukturaufklärung von Bedeutung ist. Dictyostatin inhibiert die Proliferation of Taxol-resistanten Brust-, Eierstock- und Dickdarm-Krebszellen. Die revidierte Struktur von Dictyostatin (**4**) zeigt gleichzeitig die Analogie zu

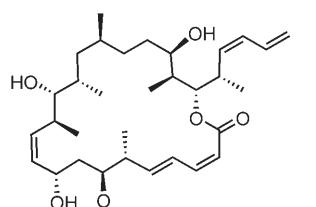
Discodermolid (**5**), dessen Synthese in jüngster Zeit auch für die Industrie interessant geworden ist.^[8] Die neu zugeordnete Konfiguration von Dictyostatin wurde durch Synthese vollständig be-

figuration von Spirastrellolid A konnte vom Arbeitskreis Paterson mithilfe präparativer und spektroskopischer Untersuchungen revidiert werden.

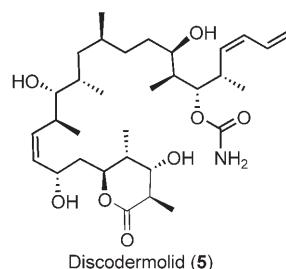
Um die Synthese von Naturstoffen polyketiden Ursprungs ging es auch bei M. Miyashita (Hokkaido University, Japan). Im Zuge der Zincophorin-Synthese wurden neue Reagentien mit bemerkenswerter Regio- und Stereoselektivität an offenkettigen Systemen entwickelt. Ein Beispiel zeigt die Öffnung des ungesättigten Epoxids **6**, das mit hoher Regio- und Stereoselektivität in den Allylalkohol **7** überführt wird (Schema 2). Die ebenfalls von Miyashita vorgestellten Synthesen von Zoanthamin und Norzoanthamin, beides hochkomplexe biologisch aktive Verbindungen mit anti-osteoporotischer bzw. analgetischer Wirkung, verliefen über 41 Stufen in einer bemerkenswerten Gesamtausbeute von 3.5%.^[10]

Eine allgemeine Lösung für den Aufbau der konjugierten Z-Dienole, wie sie in zahlreichen bioaktiven Naturstoffen wie Dictyostatin, Discodermolid oder Mycothiazol vorkommen, wurde von J. Cossy (ESPCI, Paris, Frankreich) vorgestellt. Die Effizienz der Methode wurde anhand einer Reihe von Totalsynthesen wie jener von Mycothiazol demonstriert. Das über Metathese hergestellte Sulton **8** wurde nach Deprotierung mit ICH_2MgCl zu **9** umgesetzt, das zum konjugierten Z-Dienol **10** unter SO_2 -Ausstoß fragmentierte (Schema 3).

Dass auch die Synthese etwas kleinerer Moleküle eine schwierige Aufgabe sein kann, wurde im Bericht von L. Chabaud (Arbeitskreis Y. Landais, Universität Bordeaux, Frankreich) deutlich. Die Synthese des hydroxylierten Pyrrolizidin-Alkaloids 3-*epi*-Hycinthacin A₁ gelang durch Carboazidierung chiraler Allylsilane in nur 13 Stufen und einer Gesamtausbeute von 8%.^[11] Der Trend zu vereinfachten Strukturen, in denen nur die für die biologische Wirkung essenziellen Strukturmerkmale enthalten sind, kam

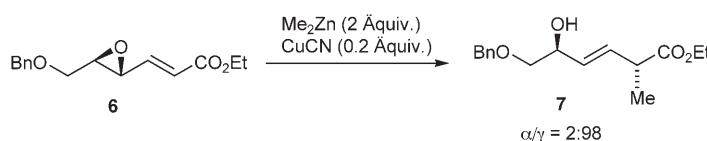


revidierte Struktur von Dictyostatin (**4**)

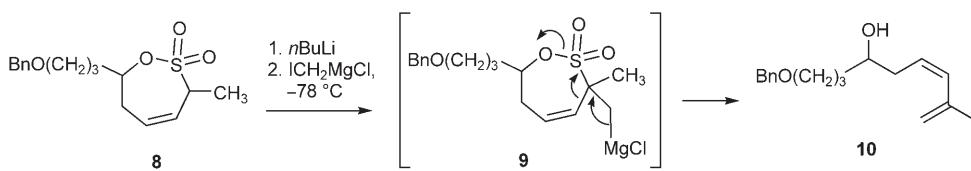


Discodermolid (**5**)

stätigt und stimmt im Übrigen auch mit den zeitgleich erhaltenen Befunden von Curran et al. überein.^[9] Auch die Kon-



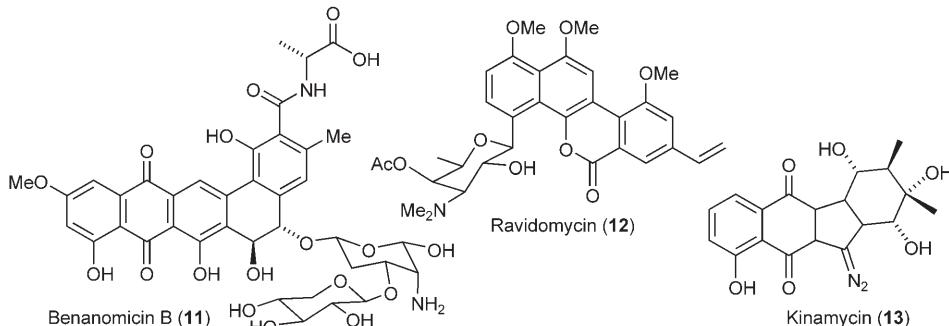
Schema 2. Öffnung des ungesättigten Epoxids **6** unter Bildung des Allylalkohols **7**; Bn = Benzyl.



Schema 3. Synthese des konjugierten Z-Dienols **10** unter SO₂-Ausstoß über **9**.

im Bericht von M. E. Maier (Universität Tübingen) über „*Synthetic Strategies towards Benzolactone Collections*“ zum Ausdruck. Das vielleicht bekannteste Beispiel dieser biologisch hochaktiven Benzolactone ist die Familie der Salicylihalamide. Maier konnte zeigen, dass sich solche Benzolactone ausgehend von Epichlorhydrin durch eine Abfolge von standardisierten Reaktionen, wie der Mitsunobu-Reaktion, den Ringschluss-Metathese-Reaktionen oder Übergangsmetall-katalysierten Kupplungen, in der Tat relativ einfach aufbauen lassen. Ein ähnliches Konzept für die Suche nach essenziellen Strukturmerkmalen für biologische Wirkung klang auch in dem Bericht von M. Braun (Universität Düsseldorf) an, der die systematische Synthese von Aryl-Indanyl-Ketonen als neuen Inhibitoren der Peptidyl-Prolyl-*cis/trans*-Isomerase vorstelle, die die *cis*- und *trans*-Isomerisierung von Peptidyl-Prolyl-Bindungen katalysiert.

Polypropionate sowie die aromatischen oder chinoiden Polyketide zeichnen sich oft durch interessante biologische Wirkungen aus. Besonders aktuell sind zurzeit die angular aufgebauten Ringsysteme der Angucycline, Gilvocarcine und Kinamycine, denen sich gleich sechs Vorträge des Symposiums widmeten. Ein Höhepunkt war der Vortrag von K. Suzuki (Tokyo Institute of Technology, Japan), der unter anderem die Totalsynthesen von Benanomi-

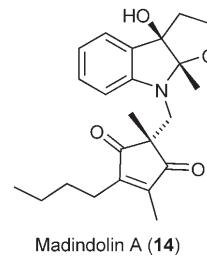


cin B (**11**),^[12] TAN-1065 und Ravidomycin (**12**) vorstelle. Der enantioselektive Aufbau des Diols in Benanomicin B gelang durch Chiralitätstransfer von der axialen zur zentralen Chiralität. Schlüsselschritt beim Aufbau der *C*-Glycoside wie im Ravidomycin (**12**) waren die durch harte Lewis-Säuren der frühen Übergangsmetalle wie $[(\text{Cp}_2\text{HfCl})\text{ClO}_4]$ katalysierte Umlagerung der *O*-Glycoside zu den *C*-Glycosiden. Diese Reaktion ist von fundamentaler Bedeutung für die Synthese einer Vielzahl von bioaktiven *C*-Glycosiden. Das biosynthetisch von Angucyclinen abgeleitete Kinamycin (**13**) ist in 50 nm Konzentration gegen Gram-positive Bakterien wie *Staphylococcus aureus* wirksam. Die Rolle und Reaktivität der in Naturstoffen äußerst raren Diazogruppe ging K. Feldmann (Pennsylvania State University, USA) in detaillierten mechanistischen Untersuchungen auf den Grund.

In die Gruppe der aromatischen Polyketide fallen auch die Naphthopyran-Antibiotika Nanaomycin, Kalafungin und Medermycin, deren umfassende Synthese von K. Tatsuta (Waseda University, Japan) vorgestellt wurde. Bei der Synthese des chiralen Teils der Naphthopyran-Antibiotika wurde Rhamnose als chirales Templat genutzt. Dass dieser „ex chiral pool“-Ansatz unvermindert aktuell ist, zeigten die Berichte von M. Chmielewski (Polish Academy of Science, Polen), J. Thiem (Universität Hamburg) und K. Krohn (Universität

Paderborn). Mit diesem Ansatz lassen sich nicht nur ungewöhnliche Verbindungen wie die Oxo-Analoga der Penicilline und Cephalosporine oder sieben- und achtgliedrige Cyclitol-Mimetika synthetisieren, er ist auch vielversprechend für die Herstellung von Bausteinenzur Makrolid-Synthese.

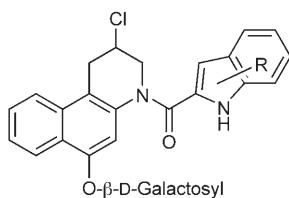
Stand bei einer Reihe von Vorträgen über antitumorwirksame Naturstoffe weitgehend die Synthese im Vordergrund (siehe oben), so widmete sich eine weitere Vortragsreihe speziellen Antitumorwirkungen. F. Roussi (CNRS Gif-sur-Yvette, Frankreich) demonstrierte, dass einige steroidartige Cholin-Derivate die Wirkung der Taxole in Bezug auf die Organisation der Mikrotubuli imitieren können. J. Dubois aus demselben Institut berichtete über die Synthese der Protein-Farnesyltransferase-Inhibitoren. Endiine haben zwar wegen ihrer hohen Toxizität noch keinen Eingang in die Therapie gefunden, sind aber immer noch ein weites Feld für grundlegende Untersuchungen der faszinierenden Bergman-Cyclisierung (A. Basak, Indian Institute of Technology, Indien). Die Madindoline sind als selektive Interleukin-6-Inhibitoren aufgefallen, und der erste Bericht über ihre



Madindolin A (14)

Totalsynthese kam von T. Sunazuka
(Kitasato University, Japan).

Ein großes Problem bei der Chemotherapie von Tumoren ist bekanntlich die systemische Toxizität, was die Entwicklung selektiverer Präparate dringend geboten macht. Einen Höhepunkt auch in konzeptioneller Hinsicht bot der Vortrag von L. F. Tietze (Universität Göttingen) über „*New Prodrugs of Cytotoxic Antibiotics for a Selective Treatment of Cancer*“. Das Konzept basiert auf der selektiven Transformation einer Vorstufe („Prodrug“) in den cytotoxischen Wirkstoff durch ein konjugiertes Enzym, das den Wirkstoff frei-



setzt, und einen monoklonalen Antikörper, der an die tumorassoziierten Antigene bindet.^[13] Der Erfolg des Konzepts ist an eine Reihe von Voraussetzungen gebunden, insbesondere an eine starke Differenz zwischen der Toxizität der Wirkstoffvorstufe und jener des Wirkstoffs (Quotient der ED₅₀-Werte > 1000). Im Rahmen eines aufwändigen Syntheseprogramms wurden vielversprechende neue Produkte wie **15** hergestellt, die sich vom Naturstoff Duocarmycin ableiteten.

Die ICCA-Tagungsserie hat sich als Forum für die Präsentation der neuesten Syntheseverfahren auf dem Gebiet natürlicher und synthetischer Wirkstoffe

auf höchstem Niveau etabliert. Auf das nächste Symposium in den Vereinigten Staaten (Nashville, TN) darf man schon jetzt gespannt sein.

- [1] C. Walsh, *Antibiotics: Actions, Origins, Resistance*, ASM, Washington, DC, **2003**.
- [2] C. Walsh, G. D. Wright (Guest Editors), *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 391–774.
- [3] D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, D.-S. Su, T. Kamenecka, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073–10092.
- [4] K. C. Nicolaou, Y. Li, K. Sugita, H. Monenschein, P. Guntupalli, H. J. Mitchell, K. C. Fylaktakidou, D. Vourloumis, P. Giannakakou, A. O'Brate, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15443–15454.
- [5] H. Wehlan, M. Dauber, M.-T. Mujica Fernaud, J. Schuppan, R. Mahrwald, B. Ziemer, M.-E. Juarez Garcia, U. Koert, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4698–4702; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4597–4601.
- [6] M. T. Crimmins, H. S. Christie, K. Chaudhary, A. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13810–13812.
- [7] G. R. Pettit, Z. A. Cichacz, F. Gao, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1111–1112.
- [8] S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, R. Daeffler, A. Osmani, K. Schreiner, M. Seeger-Weibel, B. Bérod, K. Schaer, R. Gamboni, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 92–100 und vier nachfolgende Arbeiten in derselben Ausgabe.
- [9] Y. Shin, J.-H. Fournier, Y. Fukui, A. M. Brückner, D. P. Curran, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4734–4737; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4634–4637.
- [10] M. Miyashita, M. Sakai, I. Hattori, M. Sasaki, K. Tanino, *Science* **2004**, *305*, 495–499.
- [11] L. Chabaud, Y. Landais, P. Renaud, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2587–2590.
- [12] K. Ohmori, M. Tamiya, M. Kitamura, H. Kato, M. Oorui, K. Suzuki, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3939–3942; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3871–3874.
- [13] Übersicht: L. F. Tietze, T. Feuerstein, *Curr. Pharm. Des.* **2003**, *9*, 2155–2175.

DOI: 10.1002/ange.200504256