

Untersuchungen zur Biomimetischen Synthese von Palmarumycinen

In den achtziger Jahren wurde die Suche nach neuen Antibiotika stark eingeschränkt, weil man sich dem Sieg über die Infektionskrankheiten sehr nahe glaubte und die Anzahl der vorhandenen Wirkstoffe als völlig ausreichend betrachtete. Die zunehmende Resistenz vieler Bakterien gegen gebräuchliche Präparate hat aber offensichtlich ein Umdenken bewirkt, so dass inzwischen wieder intensiv nach neuen Strukturen bzw. neuen Substanzklassen gesucht wird. Die Gruppe der Palmarumycin-Antibiotika erregte aufgrund ihres breiten biologischen Wirkpektrums Aufmerksamkeit; es wurden antibakterielle, antifungische, Herbizide und Cytostatische Eigenschaften gefunden.

Bislang wurden verschiedene Wege benutzt, um 1,8-Naphthalindiol-Spiroacetale direkt aus zwei Naphthalin-Einheiten aufzubauen. Einer davon ist die biomimetische oxidative Cyclisierung, bei dem anderen handelt es sich um eine säurekatalysierter Ketalisierung. Aufgrund der höheren Variabilität des ersten Weges wurde die oxidative Kupplung zwischen 1-Benzyl-8-Hydroxynaphthalin und 1-Fluor-4-Nitrobenzen als Ansatzpunkt gewählt. Der Schlüsselschritt bei diesem Weg ist die Bildung des Diarylethers. Dieser wurde durch die nucleophile Substitution am Aromaten synthetisiert. Die anschließende oxidative Kupplung wurde mit dem Diarylether durchgeführt, der durch Reduktion einer Nitrogruppe und Entfernen der Benzylgruppe entstanden ist. Daraus bildete sich das Benzochinonketal. Dieses sollte dann durch Diels-Alder-Reaktionen in verschiedene Palmarumycine transformiert werden. Durch Variation der Diene sollte man sowohl aromatische als auch hydrierte Ringe erhalten können. Das auf diesem Weg synthetisierende 5-Methoxy-4a,8a-Dihydro-spiro[Naphthalin 1,2-Naphtho[1,8-de][1,3]-dioxan]-4-on sollte dann in weiteren Folgereaktionen derivatisiert werden. Die so gebildeten Palmarumycine wurden in weiterenreaktionen wie der Aromatisierung, Eliminierung, Doppelbindungsomerisierung und Epoxidierung eingesetzt. Weiterhin wurde das Palmarumycin 5-methoxy-4a,8a-dihydro-spiro[naphthalin 1,2-naphtho[1,8-de][1,3]-dioxan]-4-on durch Reaktionen an der α,β -ungesättigten Carbonylgruppe in das Oxim und das Produkt einer Grignardreaktion überführt. Die Untersuchungen zur Synthese des Palmarumycine führten zu wertvollen Zwischenergebnissen, die eine mögliche Synthese weiterer, biologisch aktiver Naturstoffe aufzeigen. Die Herstellung dieser Palmarumycine eröffnet eine Vielzahl an neuenmöglichkeiten zur Derivatisierung, die ein lohnendes Untersuchungsobjekt für weiterführende Arbeit abgeben. Weiterhin wurden ausreichende ausreichende Substanzmengen für die Testung der fungiziden Eigenschaften dieser Palmarumycine durch die BASF AG bereitgestellt.