

Thomas Redert

**Synthese von Tetracyclen durch Domino-
Tsuji-Trost-Heck-Mizoroki-Reaktion und
Untersuchungen zur Totalsynthese von
12-Desoxytetracyclin**

**Synthese von Tetracyclen durch Domino-*Tsuji-Trost-Heck-Mizoroki*-Reaktion und
Untersuchungen zur Totalsynthese von
12-Desoxytetracyclin**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten

der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Thomas Redert

aus Gießen

Göttingen 2007

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2008

Zugl.: Göttingen, Univ., Diss., 2007

978-3-86727-551-4

D7

Referent:

Prof. Dr. Dr. h. c. L. F. Tietze

Korreferent:

Prof. Dr. U. Diederichsen

Tag der mündlichen Prüfung:

22. Januar 2008

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2008

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2008

Gedruckt auf säurefreiem Papier

978-3-86727-551-4

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 2004 bis November 2007
im Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Universität Göttingen
unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h. c. L. F. Tietze angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. L. F. Tietze für die interessante
Themenstellung, die Bereitstellung eines vorbildlich ausgestatteten Arbeitsplatzes,
sein stetes Interesse am Fortgang dieser Arbeit sowie für die zahlreichen Diskussionen
und Anregungen.

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

A ALLGEMEINER TEIL.....	1
1 Einleitung.....	1
2 Tetracyclin-Antibiotika.....	3
2.1 Entdeckung der Tetracycline.....	3
2.2 Klinische Anwendung und Wirkmechanismus der Tetracycline.....	4
2.3 Tetracycline mit interessanten strukturellen Variationen	5
2.4 Ausgewählte Totalsynthesen von Tetracyclinen.....	5
2.4.1 Synthese von (\pm)-6-Demethyl-6-deoxytetracyclin (14) nach <i>Woodward</i>	6
2.4.2 Synthese von (\pm)-Oxytetracyclin (Terramycin, 2) nach <i>Muxfeldt</i>	8
2.4.3 Synthese von (\pm)-12a-Deoxytetracyclin (16) nach <i>Stork</i>	10
2.4.4 Synthese von natürlichem (–)-Tetracyclin (3) nach <i>Tatsuta</i>	12
2.4.5 Synthese von natürlichem (–)-Tetracyclin (3) nach <i>Myers</i>	14
3 Palladium-katalysierte Reaktionen.....	16
3.1 Die <i>Heck-Mizoroki</i> -Reaktion	16
3.1.1 Der Katalysator	17
3.1.2 Oxidative Addition	18
3.1.3 Koordination des Alkens und Insertion.....	19
3.1.4 Innere Rotation und β -Hydrid-Eliminierung.....	20
3.1.5 Reduktive Eliminierung.....	20
3.1.6 Anwendung der <i>Heck-Mizoroki</i> -Reaktion in Domino-Reaktionen.....	21
3.1.7 Enantioselektive <i>Heck-Mizoroki</i> -Reaktion.....	22
3.2 Die <i>Tsuji-Trost</i> -Reaktion	22
3.2.1 Chirale Liganden	25
3.2.2 Mechanismen der Enantiodisriminierung und Verwendung der <i>Tsuji-Trost</i> -Reaktion als dynamische kinetische asymmetrische Transformation	25
3.2.3 Die Anwendung der asymmetrischen allylischen Alkylierung als dynamische kinetische asymmetrische Transformation.....	27
B AUFGABENSTELLUNG.....	29
1 Zielsetzung und Planung der Arbeit.....	29
C DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE.....	33
1 Synthese des Tetracyclus 112.....	33
1.1 Synthese des A-Ring-Bausteins 115	33
1.1.1 Diskussion der spektroskopischen Daten von 115	35
1.2 Synthese des D-Ring-Bausteins 116	38
1.2.1 Diskussion der spektroskopischen Daten von 116	39

1.3	Kupplung des A-Ring- und D-Ring-Bausteins 115 und 116 sowie Synthese des Tetracyclus 112 mittels Domino- <i>Tsuji-Trost-Heck-Mizoroki</i> -Reaktion	42
1.3.1	Diskussion der spektroskopischen Daten von 112	46
2	Untersuchungen zur Synthese von 12-Desoxytetracyclin (117)	50
2.1	Synthese der A-, B- und D-Ring-Bausteine 124 , 125 und 121	50
2.1.1	Synthese des A-Ring-Bausteins 124	50
2.1.2	Synthese des B-Ring-Bausteins 161	56
2.1.3	Synthese des D-Ring-Bausteins 121	57
2.2	Verknüpfung des A-Ring-Bausteins 124 und B-Ring-Bausteins 125 durch <i>Michael</i> -Reaktion	58
2.3	Synthese eines modifizierten B-Ring-Bausteins 198	65
3	Zusammenfassung	71
3.1	Synthese des Tetracyclus 112	71
3.2	Untersuchungen zur Synthese von 12-Desoxytetracyclin (117).....	73
D EXPERIMENTELLER TEIL		77
1	Allgemeine Methoden	77
1.1	Verwendete Geräte	77
1.2	Chromatographische Methoden	78
1.3	Verwendung und Herstellung von Reagenzien.....	79
2	Synthese des Tetracyclus 112	80
2.1	Synthese des A-Ring-Bausteins 115	80
2.1.1	2,6-Dihydroxy-4-methyl-benzoesäure (131).....	80
2.1.2	2,6-Dimethoxy-4-methylbenzoesäuremethylester (132).....	81
2.1.3	3-Brom-2,6-dimethoxy-4-methylbenzoesäuremethylester (133).....	82
2.1.4	3-Brom-4-brommethyl-2,6-dimethoxy-benzoesäuremethylester (134) ..	83
2.1.5	3-Brom-4-hydroxymethyl-2,6-dimethoxy-benzoesäuremethylester (135)	84
2.1.6	3-Allyl-4-hydroxymethyl-2,6-dimethoxy-benzoesäuremethylester (136)	85
2.1.7	3-Allyl-4-brommethyl-2,6-dimethoxy-benzoesäuremethylester (115)..	86
2.2	Synthese des D-Ring-Bausteins 116	87
2.2.1	2-Iod-3-methoxy-benzaldehyd (139).....	87
2.2.2	3-Hydroxy-3-(2-iod-3-methoxy-phenyl)-propionsäuremethylester (140)	88
2.2.3	3-Oxo-(2-iod-3-methoxy-phenyl)-propionsäuremethylester (116).....	89
2.3	Synthese des Tetracyclus 112	90
2.3.1	2-(2-Allyl-3,5-dimethoxy-4-methoxycarbonyl-benzyl)-3-(2-iod-3-methoxy-phenyl)-3-oxo-propionsäuremethylester (114)	90

2.3.2	3-(4-Acetoxy-but-2-enyl)-4-[3-(2-iodo-3-methoxyphenyl)-2-methoxy-carbonyl-3-oxopropyl]-2,6-dimethoxybenzoesäuremethylester (113)... 92	92
2.3.3	(<i>Cis</i>)-1,3,10-Trimethoxy-11-methylen-6-oxo-(5,5a,6,11,11a,12-hexahydro-naphthacen)-2,5a-dicarbonsäuredimethylester (112) <u>und</u> (<i>Trans</i>)-1,3,10-Trimethoxy-11-methylen-6-oxo-(5,5a,6,11,11a,12-hexahydro-naphthacen)-2,5a-dicarbonsäuredimethylester (112)	93
3	Untersuchungen zur Synthese von 12-Desoxytetracyclin (117)	96
3.1	Synthese des A-Ring-Bausteins 124	96
3.1.1	Dibromoformaldoxim (126)	96
3.1.2	3-Bromo-5-chloromethyl-isoxazol (150)	97
3.1.3	(3-Bromo-isoxazol-5-ylmethyl)-dimethylamin (151)	97
3.1.4	(3-Benzylloxy-isoxazol-5-ylmethyl)-dimethylamin (154)	98
3.1.5	3-Benzylloxy-5-dimethylaminomethyl-isoxazol-4-carbonsäuremethylester (124)	99
3.1.6	(3-Methoxy-isoxazol-5-ylmethyl)-dimethylamin (155)	100
3.1.7	3-Methoxy-5-dimethylaminomethyl-isoxazol-4-carbonsäuremethylester (157)	101
3.2	Synthese des B-Ring-Bausteins 161	102
3.2.1	(<i>S</i>)-(-)- <i>tert</i> -Butyl-dimethyl-oxiranylmethoxy-silan (129)	102
3.2.2	(<i>R</i>)-(-)-6-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-hydroxy-hex-2-insäuremethylester (159)	103
3.2.3	(<i>R</i>)-6-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silanoxy)-5-hydroxy-hex-2-ensäuremethylester (160)	104
3.2.4	(<i>R</i>)-(-)-5-Acetoxy-6-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silanoxy)-hex-2-ensäuremethylester (161)	105
3.3	Synthese des D-Ring-Bausteins 121	106
3.3.1	1-Amino- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-3-methoxy-benzol (162)	106
3.3.2	1-[2-Amino- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-6-methoxyphenyl]-ethanol (163)	107
3.3.3	2-Amino- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-6-methoxy-acetophenon (164)	107
3.3.4	2-Amino-6-methoxy-acetophenon (165)	108
3.3.5	2-Iod-6-methoxy-acetophenon (121)	109
3.4	Synthese eines dimethoxycarbonyl-substituierten <i>Michael</i> -Akzeptors und <i>Michael</i> -Reaktion zu 177	110
3.4.1	2-Ethyliden-malonsäuredimethylester (176)	110
3.4.2	3-[(3-Benzylloxy-4-methoxycarbonyl-isoxazol-5-yl)-dimethylaminomethyl]-2-methoxycarbonyl-butansäuremethylester (177)	111
3.5	Untersuchungen zur Synthese des variierten B-Ring-Bausteins 178	112
3.5.1	Butan-1,2,4-triol (183)	112

3.5.2	4-(2-Hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (182)	113
3.5.3	(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-acetaldehyd (181)	113
3.5.4	2-[2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-ethyliden]-malonsäure-dimethyl- ester (180)	114
3.5.5	3,4-Dihydroxybutansäureethylester (191)	115
3.5.6	3,4-Bis-(<i>tert</i> -butyl-dimethyl-silanyloxy)-butansäureethylester (190)..	116
3.5.7	3,4-Bis-(<i>tert</i> -butyl-dimethyl-silanyloxy)-butanal (189)	117
3.5.8	2-[3,4-Bis-(<i>tert</i> -butyl-dimethyl-silanyloxy)-butyliden]-malonsäure-di- ethylester (198)	117
E ANHANG.....		119
1 Literatur		119
2 Abkürzungsverzeichnis		127
F DANKSAGUNG		130
G LEBENSLAUF.....		132

A ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

Im Jahre 1928 bemerkte der schottische Bakteriologe *Alexander Fleming* auf einer Bakterienkultur von *Staphylococcus aureus* eine Verunreinigung, welche von einer bakterienfreien Zone umgeben war. Bei weiteren Versuchen charakterisierte er diese Verunreinigung als den Schimmelpilz *Penicillium notatum* und fand heraus, dass dieser eine Substanz (**A**) produziert, die er nach dem Pilz Penicillin nannte und das Wachstum mehrerer, vor allem Gram-positiver Bakterien verhindert.¹ Erst 10 Jahre später interessierten sich der australische Mediziner *Howard W. Florey* und der deutsche Chemiker *Ernst B. Chain* für das Penicillin. *Chain* gelang die Extraktion und Reinigung des Penicillin G (**B**) aus der Kulturflüssigkeit, während *Florey* auf einer Reise in die USA das Interesse an der Verbindung vor allem beim Militär wecken konnte.² Als Ergebnis ihrer Zusammenarbeit konnten die beiden Forscher 1941 das erste als Medikament einsetzbare Penicillin präsentieren. Bereits drei Jahre später begann die industrielle Produktion in den USA und Kanada und im Jahre 1982 wurden weltweit geschätzte 12000 t verschiedener Penicilline hergestellt. 1945 wurde die Konstitutionsformel von *R. B. Woodward*³ veröffentlicht und 20 Jahre später von *D. Crowfoot Hodgkin*⁴ (Penicillin V, **C**) durch röntgenstrukturanalytische Bestimmung der absoluten Struktur bestätigt. *A. Fleming*, *H. W. Florey* und *E. B. Chain* wurde für ihre maßgebliche Beteiligung an der Entdeckung und Entwicklung des Penicillins 1945 der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin in je gleichen Teilen zuerkannt.⁵

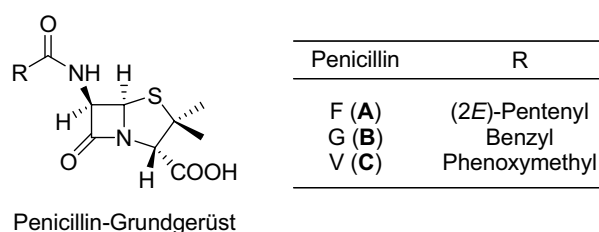


Abbildung 1: Struktur der Penicilline F, G und V.

Mit dem Penicillin begann das Zeitalter der Antibiotika, die *S. A. Waksman* in den 40er Jahren als niedermolekulare Sekundärmetabolite von Mikroorganismen definierte, welche in geringen Konzentrationen das Wachstum anderer Mikroorganismen hemmen oder diese abtöten.⁶ Aufgrund des steigenden Interesses an dieser Substanzklasse wurden in den folgenden Jahren Cloramphenicol,⁶ Chlortetracyclin⁶ und Cephalosporin⁶ als erste Vertreter neuer Antibiotika-Klassen isoliert. Krankheiten, die in der Vergangenheit noch fast einem Todesurteil gleichgekommen waren,

schiene nun ihrerseits vom Aussterben bedroht zu sein. So starben vor dem Zweiten Weltkrieg noch über 80 % der an Lungenentzündung Erkrankten, wohingegen 1964 mehr als 80 % der Patienten überlebten.²

Die Euphorie über die Wunderwaffe Penicillin wurde jedoch schnell gedämpft, denn die behandelten Bakterien zeigten sich äußerst anpassungsfähig und entwickelten schon bald eine Resistenz gegen dieses Medikament. Die Behandlung solcher Keime gelang zunächst durch die Anwendung von neuen Antibiotika, deren Erfolg meist auf einem anderen Wirkmechanismus beruhte, doch der Einsatz von immer neuen Substanzen führte mit der Zeit zu multi- und kreuzresistenten Keimen, gegen die gleich mehrere Antiinfektiva wirkungslos sind. So waren 1940 nur etwa 1 % der Staphylokokken gegen Penicillin resistent, wogegen es heute circa 95 % sind.²

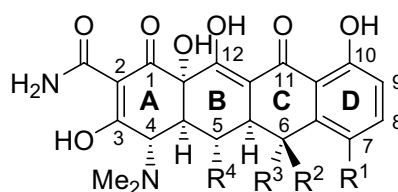
Dennoch leisten Antibiotika nach wie vor gute Dienste in der Behandlung von Infektionskrankheiten, doch der Wettstreit zwischen den Fähigkeiten der Wissenschaftler und dem Anpassungsvermögen der Erreger wird sich auch in Zukunft fortsetzen.

In der vorliegenden Arbeit sollte auf der Grundlage der im Arbeitskreis von *L. F. Tietze* entwickelten neuartigen *Domino-Tsuji-Trost-Heck-Mizoroki*-Reaktion eine Synthese des Tetracyclin-Grundgerüsts als erster Schritt für einen allgemeinen Zugang zu dieser Antibiotika-Klasse erarbeitet werden.

2 Tetracyclin-Antibiotika

2.1 Entdeckung der Tetracycline

Im Jahre 1948 begann mit der Entdeckung des Chlortetracyclins (**1**, Tabelle 2) durch *B. M. Duggar* die wissenschaftliche Geschichte der Erforschung der Tetracycline.⁷ Bereits zwei Jahre später wurde der zweite Vertreter dieser Antibiotika-Familie, das Oxytetracyclin (**2**) von *A. C. Findlay* entdeckt.⁸ Tetracyclin (**3**) wurde 1950 von *J. H. Boothe*⁹ und *L. H. Conover*¹⁰ isoliert und vier Jahre später wurde mit 6-Demethylchlortetracyclin (**4**) ein weiteres medizinisch nutzbares Tetracyclin-Antibiotikum durch *J. R. D. McCormick* entdeckt.¹¹ Im Jahre 1963 wurden mit dem Auffinden von Methacyclin (**5**) durch *R. K. Blackwood*¹² und Doxycyclin (**6**) durch *C. R. Stephens*,¹³ sowie 1967 mit der Entdeckung von Minocyclin (**7**) durch *M. J. Martell* und *J. H. Boothe*¹⁴ drei weitere therapeutisch einsetzbare Tetracycline isoliert, die mit einer höheren Potenz, einer längeren Serum-Halbwertszeit und einem breiteren Wirkspektrum verbesserte pharmakologische Eigenschaften gegenüber den vorher erwähnten Tetracyclinen aufweisen. Allen bisher vorgestellten Tetracyclin-Antibiotika ist die medizinische Anwendung bereits in ihrem Entdeckungsjahr gemeinsam.¹⁵



Name	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
Chlortetracyclin (1)	Cl	OH	Me	H
Oxytetracyclin (2)	H	OH	Me	OH
Tetracyclin (3)	H	OH	Me	H
6-Demethylchlortetracyclin (4)	Cl	OH	H	H
Methacyclin (5)	H	R ² ≡ R ³ : CH ₂	R ² ≡ R ³ : CH ₂	OH
Doxycyclin (6)	H	H	Me	OH
Minocyclin (7)	NMe ₂	H	H	H

Tabelle 1: Strukturen einiger Tetracycline.

Die strukturelle Vielfalt der in Tabelle 1 dargestellten Tetracycline wird durch die Variation der Substituenten an C-5, C-6 und C-7 hervorgerufen, was die Vermutung nahe legt, der übrige Teil des Moleküls sei hauptsächlich für die antibakterielle Wirkung verantwortlich. Intensive Studien zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen belegten die Richtigkeit dieser Annahme: Veränderungen der Molekülstruktur im markierten Bereich (Abb. 2) vermindern die biologische Aktivität stark, wohingegen Manipulationen in anderen Bereichen kaum zu Aktivitätsverlust führten.

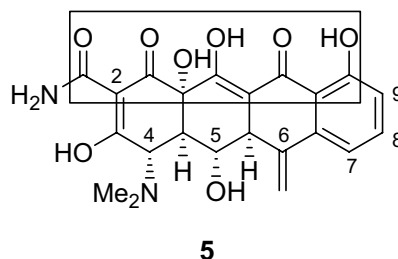


Abbildung 2: Für die Wirkung essentieller Bereich am Beispiel des Methacyclins (5).

2.2 Klinische Anwendung und Wirkmechanismus der Tetracycline

Bei den Tetracyclinen handelt es sich um oral verabreichbare Breitband-Antibiotika, welche bakteriostatisch sowohl gegen Gram-positive (hauptsächlich Streptokokken, Pneumokokken, Listerien), als auch Gram-negative Bakterien (hauptsächlich Neisserien, Yersinien, Francisella, Haemophilus, Brucellen, Bordetella pertussis, Campylobacter jejuni), Spirochäten (hauptsächlich Borrelien, Treponomen, Leptospiren) und intrazelluläre Keime (hauptsächlich Mykoplasmen, Rickettsien, Chlamydien) wirken.¹⁶ Ihre Wirkung gegen die genannten Bakterien und Keime entfalten die Tetracycline durch Hemmung der ribosomalen Proteinsynthese. Hierbei verhindern die Tetracycline durch nicht-kompetitive oder allosterische Effekte die Bindung der Aminoacyl-tRNA an die Akzeptorstelle der Ribosomen und damit die Verlängerung der Peptidkette. Ihre geringe Toxizität für den Menschen ist auf ihre wesentlich höhere Affinität zu bakteriellen als zu eukaryoten Ribosomen zurückzuführen. Die Tendenz der Bakterien und Keime zur Resistenzentwicklung während der Therapie ist bei Tetracyclinen gering. Dennoch auftretende Resistenzen der Keime beruhen entweder auf dem Auswärtstransport der Tetracycline aus der Zelle, wodurch die notwendige minimale Wirkkonzentration nicht mehr erreicht werden kann, oder auf Punktmutationen der ribosomalen RNA, wodurch die Bindungsstelle am Wirkort für den Wirkstoff derart modifiziert wird, dass dieser seine Affinität verliert.

Von klinischer Bedeutung sind heute nur noch Doxycyclin (6) und Minocyclin (7).¹⁶