

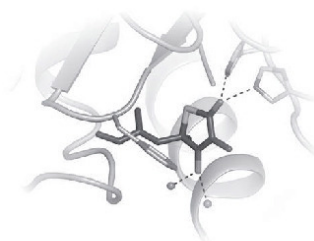


Korinna Dormann (Autor)

**Entwicklung einer variationsfähigen Synthese für
das Antibiotikum (+)-Thiolactomycin und für
verwandte Thiotetronsäuren**

Korinna L. Dormann

Entwicklung einer variationsfähigen Synthese für das
Antibiotikum (+)-Thiolactomycin und
für verwandte Thiotetronsäuren



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/1767>

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>

1	Einleitung	1
1.1	Thiotetronsäure-Naturstoffe: Isolierung und Strukturvergleich.....	3
1.2	Biologische Aktivität von Thiolactomycin	6
1.2.1	Wirkmechanismus von Thiolactomycin.....	6
1.2.2	Bekannte Resistenzmechanismen gegenüber Thiolactomycin	10
1.3	Literaturbekannte Synthesen von Thiolactomycin.....	11
1.3.1	Biosynthese von Thiolactomycin	11
1.3.2	Die erste, racemische Synthese von Thiolactomycin.....	13
1.3.3	Derzeit bekannte Synthesen von optisch aktivem Thiolactomycin	14
1.4	Arbeitskreis-eigene Synthesestrategie und daraus resultierende Aufgabenstellung .	25
2	Darstellung und SHARPLESS-Epoxidierung von 3-methylierten 2,4-Pentadienolen...	33
2.1	Darstellung von 3-methylierten Pentadienolen	33
2.1.1	Übersicht über literaturbekannte Synthesen von 3-Methylpentadienolen	33
2.1.2	Darstellung von 3-Methylpentadienolen in dieser Arbeit	36
2.2	Alkynyl-, Alkenyl- und Aryl-substituierte Glycidole	53
2.2.1	Literaturbekannte SHARPLESS-Epoxidierungen zur Darstellung von Alkynyl-, Alkenyl- und Arylglycidolen	53
2.2.2	SHARPLESS-Epoxidierung zur Darstellung von 3-methylierten Alkynyl- und Alkenylglycidolen in dieser Arbeit	60
2.2.3	Semipinacol-Umlagerung von Glycidolen und deren Auftreten bei der SHARPLESS-Epoxidierung von 3-methylierten Pentadienolen.....	63
3	Untersuchungen zur Thiolactomycin-Synthese I: Versuche zur S_N-Thiolyse von Glycidolen	71
3.1	Darstellung 5-Brom-substituierter Alkynyl- und Alkenylglycidole und daran unternommene Thiolyseversuche.....	71
3.1.1	Synthese des Alkynylglycidols 159 bzw. des davon abgeleiteten Silylethers 165	72
3.1.2	Darstellung des Alkenylglycidols 163 und des davon abgeleiteten Silylethers 169	75
3.1.3	Thiolyseversuche an den Glycidolen 163 und 159 sowie den silylierten Glycidolen 165 und 169	83
3.1.4	Darstellung von stabileren Substraten für die Thiolyse	88
3.2	Weiterführung des Syntheseansatzes von Böhnke.....	91
3.2.1	Modellverbindungen zum Optimieren der DIECKMANN-Kondensation zu Thiotetronsäuren.....	92
3.2.2	Darstellung der Monothiodiester und deren Einsatz in der DIECKMANN-Kondensation.....	96
4	Untersuchungen zur Thiolactomycin-Synthese II: Darstellung von Thiolactomycin über die S_N'-Thiolyse eines Alkenylglycidols	109
4.1	Darstellung der Ester-substituierten Alkenylglycidole 221 und <i>ent</i> - 221	112
4.2	Ist die Thiolyse von Alkenylepoxiden Palladium-katalysierbar?	115
4.2.1	Literaturhinweise zur Pd-katalysierten Thiolyse von Alkenylepoxiden	115

4.2.2 Eigene Versuche zur Pd-katalysierten Thiolyse von Modellsubstraten und Alkenylglycidol 221	121
4.3 "Klassische" Thiolyse des silylierten Alkenylglycidols 221	127
4.3.1 Literaturbeispiele zur Thiolyse von Alkenylglycidolen und anderen Epoxiden.....	127
4.3.2 Ergebnisse der "klassischen" Thiolyse von Alkenylglycidol 221 mit Thioessigsäure bzw. mit deren Anion	129
4.4 Fertigstellung der Synthese von Thiolactomycin.....	136
5 Untersuchung zur Variationsfähigkeit des entwickelten Syntheseweges.....	147
5.1 Literaturbekannte Synthesen von Thiolactomycin-Analoga.....	147
5.1.1 Totalsynthesen von 3-Demethyl-Thiolactomycin 275	147
5.1.2 Semisynthesen von optisch aktiven Thiolactomycin-Analoga	148
5.1.3 Darstellung von racemischen Thiolactomycin-Analoga	150
5.2 Anwendung der Synthesestrategie dieser Arbeit auf die Darstellung ausgewählter Thiolactomycin-Analoga.....	156
5.2.1 Wege zur Darstellung von Thiolactomycin-Analoga mit variabler Dien- Seitenkette	158
5.2.2 Darstellung von Thiolactomycin-Analoga mit variiertem Thiotetronsäure-Grundkörper aus den Alkenylglycidolen 221 und 338	165
5.2.3 Bewertung der Anwendungsbreite meiner Synthesestrategie.....	176
5.3 Aktivitätstests einiger synthetisierter Thiotetronsäuren	177
6 Zusammenfassung und Ausblick	179
7 Experimenteller Teil	187
7.1. Allgemeine Arbeitsvorschriften	190
7.2. Beschreibung der Versuche.....	193
7.3. Analoga-Tabelle	345
8 Anhang	349
8.1 Übersicht über weitere in dieser Arbeit durchgeführte Reaktionen	349
8.2 Formelverzeichnis	350
8.3 Zusammenfassung der zur Zeit bekannten Thiolactomycin-Analoga.....	355
8.3.1 Thiolactomycin-Analoga mit 1-Substituent-Variation.....	355
8.3.2 Thiolactomycin-Analoga mit 2-Substituent-Variationen.....	357
8.3.3 Thiolactomycin-Analoga mit 3-Substituent-Variationen.....	358
8.3.4 Thiolactomycin-Analoga mit 4-Substituent-Variationen.....	359
9 Literatur	360