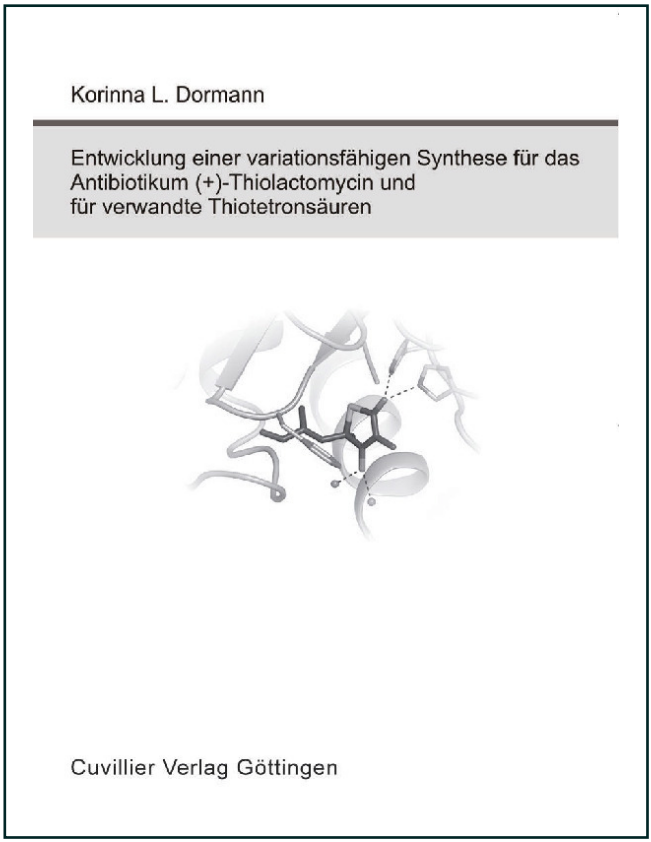
Korinna Dormann (Autor)

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



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

Copyright:
Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-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 Alkinyl-, Alkenyl- und Aryl-substituierte Glycidole ... 53
2.2.1 Literaturbekannte SHARPLESS-Epoxidierungen zur Darstellung von Alkinyl-, Alkenyl- und Arylglycidolen ... 53
2.2.2 SHARPLESS-Epoxidierung zur Darstellung von 3-methylierten Alkinyl- und Alkenylglycidolen in dieser Arbeit ... 60
2.2.3 Semipinakol-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 Alkinyl- und Alkenylglycidole und daran unternommene Thiolyseversuche ... 71
3.1.1 Synthese des Alkinylglycidols **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 *ent*-**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 Literaturbeipiele 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