



Thomas Redert (Autor)

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

Thomas Redert

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

 Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/1509>

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>

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	93
3	Untersuchungen zur Synthese von 12-Desoxytetracyclin (117) 96	96
3.1	Synthese des A-Ring-Bausteins 124 96	96
3.1.1	Dibromoformaldoxim (126) 96	96
3.1.2	3-Bromo-5-chloromethyl-isoxazol (150) 97	97
3.1.3	(3-Bromo-isoxazol-5-ylmethyl)-dimethylamin (151) 97	97
3.1.4	(3-Benzylloxy-isoxazol-5-ylmethyl)-dimethylamin (154) 98	98
3.1.5	3-Benzylloxy-5-dimethylaminomethyl-isoxazol-4-carbonsäuremethylester (124) 99	99
3.1.6	(3-Methoxy-isoxazol-5-ylmethyl)-dimethylamin (155) 100	100
3.1.7	3-Methoxy-5-dimethylaminomethyl-isoxazol-4-carbonsäuremethylester (157) 101	101
3.2	Synthese des B-Ring-Bausteins 161 102	102
3.2.1	(<i>S</i>)-(-)- <i>tert</i> -Butyl-dimethyl-oxiranylmethoxy-silan (129) 102	102
3.2.2	(<i>R</i>)-(-)-6-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-hydroxy-hex-2-ensäuremethylester (159) 103	103
3.2.3	(<i>R</i>)-6-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silanoxy)-5-hydroxy-hex-2-ensäuremethylester (160) 104	104
3.2.4	(<i>R</i>)-(-)-5-Acetoxy-6-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silanoxy)-hex-2-ensäuremethylester (161) 105	105
3.3	Synthese des D-Ring-Bausteins 121 106	106
3.3.1	1-Amino- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-3-methoxy-benzol (162) 106	106
3.3.2	1-[2-Amino- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-6-methoxyphenyl]-ethanol (163) 107	107
3.3.3	2-Amino- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-6-methoxy-acetophenon (164) 107	107
3.3.4	2-Amino-6-methoxy-acetophenon (165) 108	108
3.3.5	2-Iod-6-methoxy-acetophenon (121) 109	109
3.4	Synthese eines dimethoxycarbonyl-substituierten <i>Michael</i> -Akzeptors und <i>Michael</i> -Reaktion zu 177 110	110
3.4.1	2-Ethyliden-malonsäuredimethylester (176) 110	110
3.4.2	3-[(3-Benzylloxy-4-methoxycarbonyl-isoxazol-5-yl)-dimethylaminomethyl]-2-methoxycarbonyl-butansäuremethylester (177) 111	111
3.5	Untersuchungen zur Synthese des variierten B-Ring-Bausteins 178 112	112
3.5.1	Butan-1,2,4-triol (183) 112	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	LEBENS LAUF.....	132