



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>

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

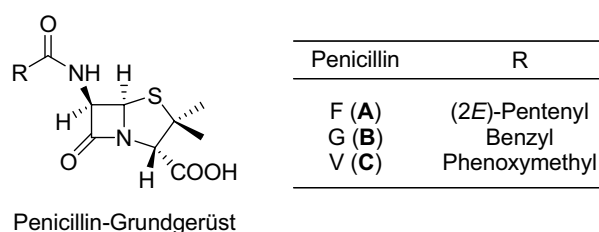


Abbildung 1: Struktur der Penicilline F, G und V.

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 Chloramphenicol,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

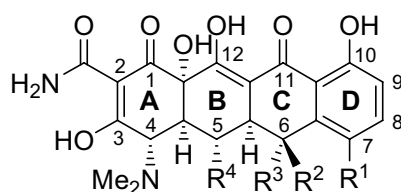
Dennoch leisten Antibiotika nach wie vor gute Dienste in der Behandlung von Infektionskrankheiten, doch der Wettstreit zwischen den Fähigkeiten der Wissenschaftler und dem Anpassungsvermögen der Erreger wird sich auch in Zukunft fortsetzen.

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.

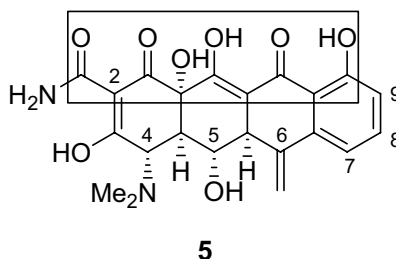


Abbildung 2: Für die Wirkung essentieller Bereich am Beispiel des Methacyclins (5).

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

2.3 Tetracycline mit interessanten strukturellen Variationen

Einige Tetracycline weisen interessante strukturelle Variationen auf: so ist mit Rolitetraacyclin (**8**, Abb. 3) ein an der Amid-Funktion substituiertes Tetracyclin isoliert worden. Zu den glykosilierten Vertretern der Tetracyclin-Familie zählen Dactylocyclin A (**9**) und B (**10**, Abb. 3).¹⁷ Einige solcher strukturell untypischer Tetracycline weisen weitere interessante Eigenschaften auf. So besitzen z. B. die drei 1992 bzw. 1994 aus Kulturen von *Streptomyces* sp. AL-16012 isolierten Tetracyclinderivate TAN-1518A (**11**), B (**12**) und X (\equiv SF-2575) (**13**, Abb. 3) eine starke Zytotoxizität,¹⁸ welche auf einem seltenen Topoisomerase I hemmenden Wirkmechanismus basiert.

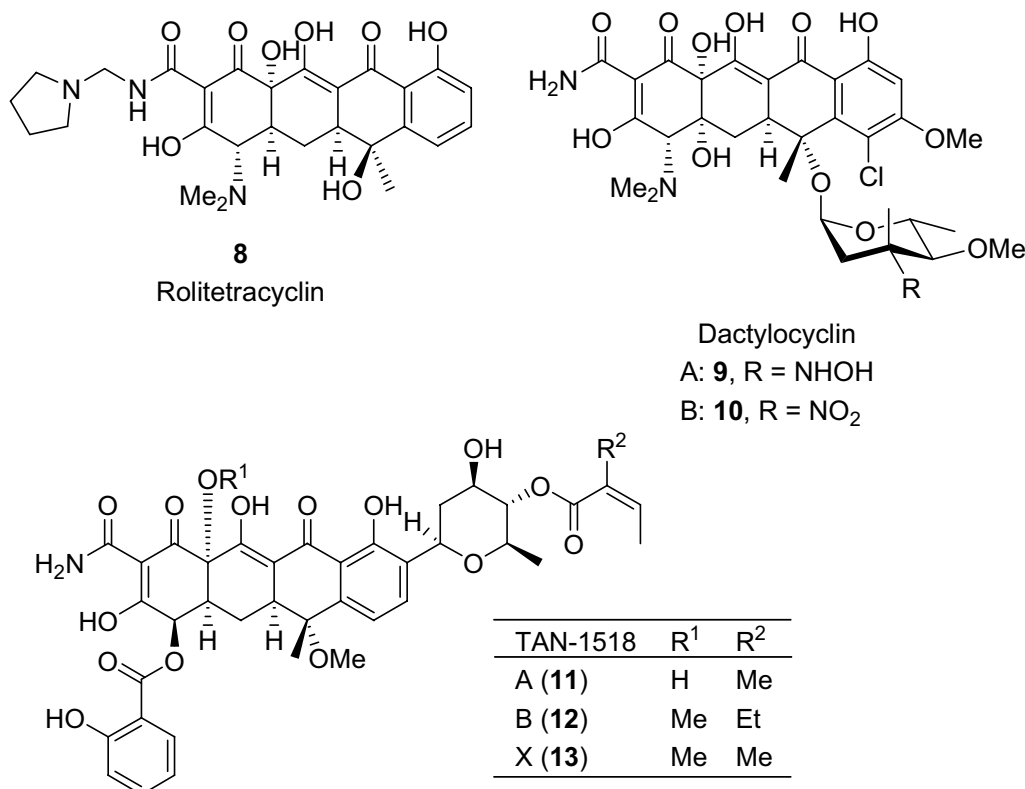


Abbildung 3: Tetracycline mit ungewöhnlichen Substitutionsmustern.

2.4 Ausgewählte Totalsynthesen von Tetracyclinen

Aufgrund ihrer großen medizinischen Bedeutung sind die Tetracycline bis heute das Ziel zahlreicher synthetischer Arbeiten.¹⁵

Den Beginn der Totalsynthese von Mitgliedern der Tetracyclin-Familie markierte die 1962 von *R. B. Woodward* publizierte Synthese von racemischem 6-Desmethyl-6-deoxytetracyclin (**14**), wobei ausgehend von 3-Methoxybenzoesäuremethylester (**15**) als D-Ring-Baustein nacheinander die Ringe C, B und A aufgebaut wurden

(Kap. 2.4.1). *H. Muxfeldt* gelang 1968 die Totalsynthese von (\pm)-Oxytetracyclin (Terramycin, **2**). Herausragend ist hierbei der Aufbau des Grundgerüsts der Tetracycline, wobei in nur einer Stufe aus einem DC-Ring-Baustein in einer Kondensationsreaktion die Ringe A und B aufgebaut wurden (Kap. 2.4.2). 1996 veröffentlichte *G. Stork* eine Synthese von (\pm)-12a-Deoxytetracyclin (**16**), die durch den Aufbau des C- und D-Rings in nur einer Stufe bemerkenswert ist (Kap. 2.4.3). Mit der Synthese von natürlichem (–)-Tetracyclin (**3**) gelang *K. Tatsuta* im Jahr 2000 die erste enantioselektive Totalsynthese eines Tetracyclins (Kap. 2.4.4). Als zentrale, den B- und C-Ring aufbauende Reaktion wurde hier die *Diels-Alder*-Reaktion erfolgreich eingesetzt. Ihren vorläufigen Höhepunkt erreichten die Untersuchungen zur Totalsynthese von Tetracyclinen im Jahr 2005 mit den von *A. G. Myers* publizierten Totalsynthesen der natürlichen Tetracycline (–)-Doxycyclin (**6**) und (–)-Tetracyclin (**3**, Kap. 2.4.5), sowie der Derivate (–)-6-Deoxytetracyclin (**17**) und 10-Deoxysanicyclin (**18**) in enantiomerenreiner Form. Besonders effizient ist hierbei vor allem der divergente Ansatz zur Synthese zweier AB-Ring-Bausteine, der in der nachfolgenden *Diels-Alder*-Reaktion ein großes Substratspektrum von natürlichen und nicht-natürlichen Substanzen zugänglich macht.

Die zentralen Probleme in allen bis heute veröffentlichten Totalsynthesen waren der Aufbau des hochsubstituierten D-Rings und der stereokontrollierte Aufbau der Zentren C-4, C-4a, C-5, C-5a, C-6 und C-12a (Tabelle 1).

2.4.1 Synthese von (\pm)-6-Demethyl-6-deoxytetracyclin (**14**) nach *Woodward*¹⁹

R. B. Woodward veröffentlichte im Jahr 1962 eine Totalsynthese von (\pm)-6-Demethyl-6-deoxytetracyclin (**14**), in der 3-Methoxybenzoesäuremethylester (**15**) und Dimethylsuccinat als Ausgangssubstanzen dienten und zunächst in sechs Stufen unter Verwendung einer *Claisen*-Esterkondensation, einer *Michael*-Reaktion mit Methylacrylat, einer sauren Verseifung mit anschließender Decarboxylierung, einer Reduktion gefolgt von einer aromatischen Chlorierung sowie einer intramolekularen *Friedel-Crafts*-Acylierung in das Tetralon **20** überführt wurden (Abb. 4). In weiteren drei Stufen war das Schlüsselintermediat **22** durch Veresterung mit Methanol, doppelte Aldol-Kondensation mit Dimethyloxalat (**21**) zum Aufbau des B-Rings und erneuter, decarboxylierender saurer Verseifung zugänglich. Die C-H-Aktivität an C-3-Position ermöglichte die diastereoselektive Einführung der Aminosäureseitenkette durch Aldol-Kondensation von **22** mit Glyoxalsäure-*n*-butylester (**23**) und nachfolgender Addition von Dimethylamin. Anschließend wurde die Ketogruppe an C-2 durch Reduktion in den sekundären Alkohol überführt und so **24** erhalten. Durch Lactonisierung, Reduktion und aromatische Dechlorierung wurde der Ester **24** in die Säure **25** überführt, welche durch Bildung eines gemischten *iso*-Buttersäure-Anhydrids für die

nachfolgende Aldol-Reaktion mit dem Magnesiumenolat des *N-tert*-Butyl-malonsäuremonoethylester-monoamids zu **26** aktiviert wurde. Die Cyclisierung zum Grundgerüst der Tetracycline erfolgte durch *Dieckmann*-Kondensation des Trianions von **26**. Die Entschützung der Methylether mit *Lewis*-Säure und anschließende Cer(III)chlorid vermittelte Oxidation der 12a-Position lieferte (\pm)-6-Demethyl-6-deoxytetracyclin (**14**).

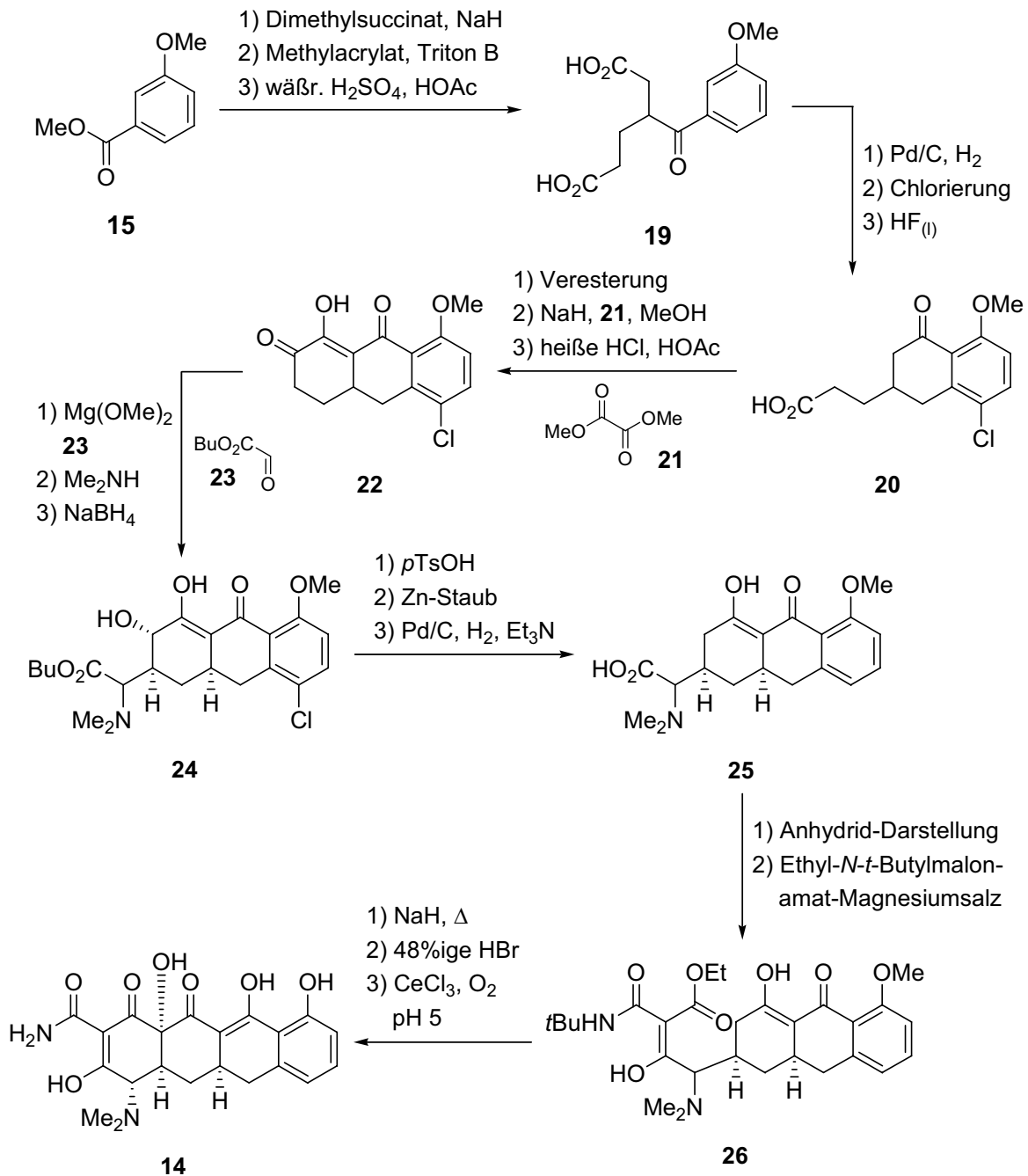


Abbildung 4: Totalsynthese von (\pm)-6-Demethyl-6-deoxytetracyclin (**14**) nach Woodward.

2.4.2 Synthese von (\pm)-Oxytetracyclin (Terramycin, **2**) nach *Muxfeldt*²⁰

Die im Jahr 1979 von *H. Muxfeldt* publizierte Synthese von (\pm)-Oxytetracyclin (Terramycin, **2**) zählt zu den besonders beeindruckenden Arbeiten auf dem Gebiet der Totalsynthese von Tetracyclin-Antibiotika, da alle Stereozentren mit der korrekten relativen Konfiguration aufgebaut wurden (Abb. 5). Ausgehend von Juglon (**27**) als DC-Ring-Baustein wurde zunächst in 5 Stufen das Intermediat **29** mittels Acetylierung, *Diels-Alder*-Reaktion, Methylierung, basischer Verseifung mit gleichzeitiger Inversion der Konfiguration an C-11a und Acetonid-Schätzung aufgebaut, wobei die relative Konfiguration substratkontrolliert durch die in der zweiten Stufe entstandenen Stereozentren gesteuert wurde. Nach erneuter Acetylierung, oxidativer Spaltung der C-C-Doppelbindung zum Diol, Oxidation zum Dialdehyd, *Mannich*-Reaktion und Eliminierung wurde der Aldehyd **30** erhalten. Dieser konnte durch Ozonolyse, gefolgt von Hydrolyse und Natriumcarbonat-vermittelter Spaltung in das Schlüsselintermediat **31** umgewandelt werden, welches zusammen mit seinem C-2-Epimer erhalten wurde. Durch Bildung des Enamins mit Piperidin, MOM-Schätzung und Epimerisierung mittels desaktiviertem Kieselgel konnte diese Mischung zum reinen Schlüsselintermediat **32** umgesetzt werden. Unter Verwendung von basischem Bleiacetat und Thiazolinon **33** konnte ein *Michael*-Akzeptor erhalten werden. Der A-Ring wurde durch eine *Michael*-Reaktion des erhaltenen Akzeptors mit dem Lithiumbisenolat des 4-Carbamoyl-3-oxo-butansäuremethylesters (**34**) und anschließende *Dieckmann*-Kondensation in nur einer Stufe aufgebaut. In der folgenden *Dieckmann*-Kondensation wurde dann der B-Ring aufgebaut und so das tetracyclische Grundgerüst **35** erhalten. Durch saure Hydrolyse der MOM-Gruppe, Oxidation an der Position 12a und erneuter saurer Hydrolyse des Acetonids wurde **36** erhalten. Nach Methylierung am Schwefel, saurer Spaltung des Iminiumions und zweifacher Methylierung des Amin-Stickstoffs wurde (\pm)-Oxytetracyclin (Terramycin, **2**) erhalten.