



Kerstin Matthias Gericke (Autor)

Biosynthese und Synthese von biologisch aktiven Anthrachinon-Naturstoffen Totalsynthese von (S)-Epicufolin und Kwanzochinon C

Kerstin Matthias Gericke

**Biosynthese und Synthese von biologisch
aktiven Anthrachinon-Naturstoffen -
Totalsynthese von (S)-Epicufolin und
Kwanzochinon C**



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/2233>

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>

I. Allgemeiner Teil

1 Einleitung

„Nature continues to be exceedingly generous to the synthetic chemist in providing ample opportunity for discovery and creative endeavor of highest magnitude and in surrounding him with an incredible variety of fascinating and complicated structures.“

E. J. Corey^[1]

Der Nobelpreisträger *E. J. Corey* beschreibt treffend, wie die Natur den Organischen Chemiker mit einer immer währenden Fülle faszinierender und komplizierter Verbindungen inspiriert und zu einer Synthese beinahe herausfordert, die hohe Ansprüche an seine intellektuellen und technischen Fähigkeiten stellt.

Auch Fachfremde können oftmals auf Anhieb nachempfinden, was die Faszination ausmacht, mit diesem letztlich übermächtigen „Gegner“ in eine Art Wettstreit zu treten. So lässt sich ein komplexer Naturstoff vielleicht am besten als ein dreidimensionales Puzzle veranschaulichen, wobei in dieser Allegorie das Motiv bereits durch die Natur vorgegeben ist und der Synthetiker sämtliche Puzzleteile in Form von niedermolekularen Bausteinen in den Händen hält. Dieses Sinnbild beschreibt auch den wissenschaftlichen Ehrgeiz, einen möglichst allgemeinen Bauplan für die vorgegebene Struktur zu finden. Mit dem Erfolg stellt sich ein gewisser Grad an Befriedigung ein, welcher umso größer ist, wenn beim Erforschen ein Weg beschritten wurde, den zuvor noch niemand gegangen ist. Für den Laien läßt sich die Berufsbezeichnung Synthesechemiker daher recht anschaulich als „Architekt auf molekularer Ebene“ übersetzen, wobei meist nicht nur die Erstellung der Entwürfe, sondern auch deren praktische Ausführung in seinen Händen liegt. Diese Berufsumschreibung wird auch dadurch belegt, dass inzwischen Adjektive wie kunstvoll und elegant zum selbstverständlichen Vokabular des Synthetikers gehören.

Das Ziel des Chemikers ist demnach eine möglichst schnelle und effiziente Synthese, mit dem Synergieeffekt, dabei innovative Methoden und Techniken zu entwickeln und erfolgreich anzuwenden.

Wie lässt sich jedoch der zumeist hohe Aufwand rechtfertigen, der betrieben wird, um einen Naturstoff auf chemischem Wege nachzubilden? Ist es nicht etwa eine Verschwendung von kostbaren Rohstoffen und wertvoller Arbeitskraft, da letztlich die Natur an synthetischer Effizienz nicht zu schlagen ist? Worin liegt hier der Nutzen für die Allgemeinheit?

Seit über 2500 Jahren werden zur Behandlung von Krankheiten chemische Substanzen der belebten und unbelebten Natur eingesetzt. Pflanzen und deren Extrakte gehören dabei zu den ältesten Heilmitteln der Menschheit und finden auch heute noch in der traditionellen Heilkunde vieler Völker sowie als Hausmittel in unserem Kulturkreis zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten. Das Auffinden der Salicylsäure in der Rinde der Silberweide sowie der Opioid-Alkaloide Morphin und Codein im Milchsaft des Schlafmohns lassen sich in diesem Zusammenhang als Meilensteine in der Geschichte der Pharmakologie betrachten. Diese Verbindungen sind nach wie vor, wenn auch zum Teil in leicht abgewandelter Form, essentiell in der klinischen Schmerztherapie.^[2] Es ist schwer vorstellbar, dass bis zum Ende des 19. Jahrhunderts die Natur die einzige Quelle für wirksame Medikamente war. Dabei sind es nicht nur Pflanzen, die zur Isolierung von Naturstoffen herangezogen werden können, sondern auch die Sekundärmetaboliten von Bakterien, Pilzen und Meeresorganismen zeigen ein breites Spektrum an biologischer und besonders pharmakologischer Wirksamkeit. Die Tatsache, dass ungefähr 40 % der zur Zeit zugelassenen Arzneistoffe genuine, d. h. nicht veränderte, Naturstoffe bzw. auf ihren Strukturen basierende Analoga sind, beweist eindrucksvoll die Stärke der Natur bezüglich der Produktion von Verbindungen mit großer struktureller Diversität und vielförmiger biologischer Aktivität.^[3,4] Von insgesamt 1031 zwischen 1981 und 2002 durch die United States Food and Drug Administration (FDA) neu zugelassenen Präparaten waren nur 33 % rein synthetischen Ursprungs, bei den anderen dienten Naturstoffe zumindest als Leitstruktur.^[5] Hier zeichnet sich eine Renaissance der Naturstoffchemie ab.

Krankheiten wie Krebs und AIDS stellen nach wie vor eine beachtliche Gefährdung der Bevölkerung dar und rücken deswegen weiter in den Mittelpunkt der Pharmaforschung. Krebs ist, nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen, mit 25 % die zweithäufigste Todesursache in den Industrienationen. Die hohe Zahl der jährlichen Neuerkrankungen zeigt deutlich, dass auch in Zukunft Krebserkrankungen ein zentrales Problem der Medizin darstellen werden (Abbildung 1). Auch die Vielgestaltigkeit der auftretenden Krebserkrankungen unterstreicht, welcher immenser Forschungsbedarf auf dem Gebiet der Krebsbehandlung besteht. Nahezu jede Form von malignen Tumoren bedarf eines maßgeschneiderten Therapiekonzeptes mit unterschiedlichen Medikamenten. Da mit den zur Zeit zur Verfügung stehenden Cytostatika durch auftretende Nebenwirkungen, begrenzte Tumorselektivität und/oder sich bildender Tumoresistenzen nur bedingt Erfolge erzielt wurden, ist die weitere Suche nach neuen Wirkstoffen mit verbesserten Eigenschaften ein unverzichtbarer Teil der Naturstoffforschung.



Abbildung 1. Statistik über die Zahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2000 (Quelle: Robert-Koch-Institut).

In vielen Fällen lassen sich die pharmakologisch interessanten Substanzen jedoch nur in sehr geringen Mengen aus ihren natürlichen Quellen isolieren. Außerdem wird immer deutlicher, dass meist nicht die Naturstoffe selbst, sondern vielmehr deren Derivate und synthetische Analoga den Weg in die klinische Anwendung finden. Zur Bereitstellung ausreichender Substanzmengen für umfangreiche Untersuchungen oder Anwendungen in der Medizin werden deshalb effiziente und hochselektive Synthesekonzepte benötigt, die den Aufbau selbst strukturell komplexer Moleküle in hoher Ausbeute erlauben. Hier schließt sich der Kreis, und es wird überdeutlich, dass nicht nur akademisches Interesse und die persönliche Herausforderung, sondern vielmehr das Ziel, neue potente Therapeutika zu entwickeln, die treibenden Kräfte in der Naturstoffsynthese darstellen.

Doch auch Kenntnisse über den Biosyntheseweg eines Naturstoffes sind von großem Interesse. Durch die genetische Kontrolle des biochemischen Aufbaus eines Naturstoffes kann zum einen die Menge als auch die Struktur des produzierten Naturstoffes beeinflusst werden. Die Vereinigung des genetischen Materials verschiedener Produzenten kann somit durch eine Art “kombinatorischer Biosynthese” zu neuen, pharmakologisch wirksamen Verbindungen führen.^[6]

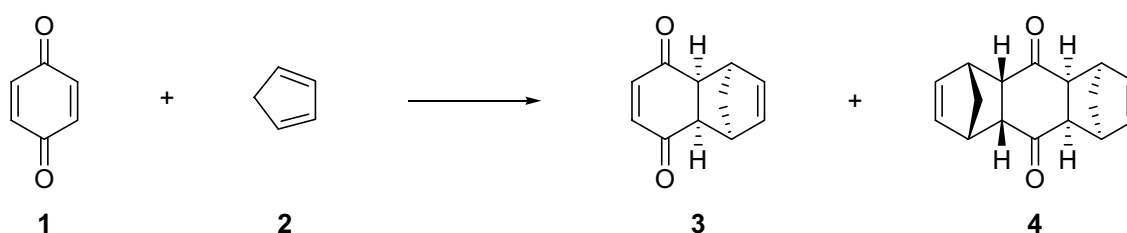
Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Synthese von ^{13}C -isotopenmarkierten Biosynthesevorläufern und strukturell vereinfachten Analoga eines neuartigen und vielversprechenden, cytostatischen und cytotoxischen Naturstoffes. Die Verbindungen sollen zum einen durch Fütterungsexperimente neue Einblicke in die Biosynthese ermöglichen und zum anderen anhand zellbiologischer Untersuchungen wichtige Erkenntnisse über die Struktur-Wirkungsbeziehung des Naturstoffes liefern. Darüber hinaus wurde die Totalsynthese von biologisch aktiven Anthrachinon-Naturstoffen sowie ein neuer und vielseitig anwendbarer Zugang zu den *4H*-Anthra[1,2-*b*]pyran-Antibiotika entwickelt.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Theorie der *Diels-Alder*-Reaktion

2.1.1 Allgemeines

Mit der Entdeckung, dass die Reaktion von *p*-Chinon (**1**) und Cyclopentadien (**2**) zu zwei Cycloaddukten **3** und **4** führt, vollbrachten *O. Diels* und *K. Alder* 1928 eine Pionierleistung, die noch heute als Meilenstein in der Organischen Synthesechemie betrachtet werden kann (Schema 1).^[7] Die Erkenntnis, dass aus leicht zugänglichen Edukten mittels einer einstufigen Cycloaddition der Aufbau eines neuen sechsgliedrigen Ringes erreicht wird, veranlasste ihre Erfinder schon damals zu der Prophezeiung, dass diese Methode einen Quantensprung, insbesondere hinsichtlich der Synthese von Naturstoffen mit komplizierter Molekülstruktur, darstellen sollte. Ihren Gründern zu Ehren wurde die Transformation fortan als *Diels-Alder*-Reaktion bezeichnet, wobei als endgültige Bestätigung ihrer herausragenden Leistung die Verleihung des Nobelpreises 1950 erwähnt werden muss.

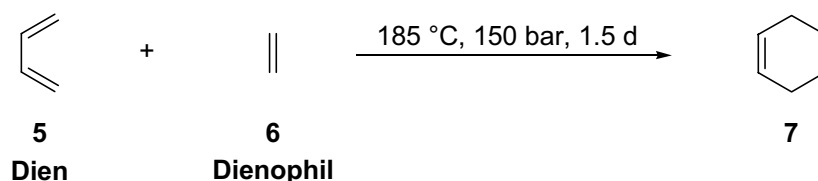


Schema 1. Historische *Diels-Alder*-Reaktion aus dem Jahr 1928.

Die *Diels-Alder*-Reaktion hat sich in der heutigen modernen Organischen Synthesechemie als eine der leistungsfähigsten Methoden etabliert und stellt ein nahezu unentbehrliches Werkzeug in der Totalsynthese komplexer Naturstoffe dar.^[8] Die große synthetische Bedeutung liegt zum einen in der zumeist einfachen Durchführbarkeit als zum anderen in der großen Variationsmöglichkeit bezüglich der einzelnen Komponenten. Aufgrund einer großen Toleranz gegenüber vielen verschiedenen Funktionalitäten wird ein leichter Zugang zu einer Vielzahl cyclischer Ringsysteme eröffnet. Bei der auch aus heutiger Sicht hocheffizienten Transformation erfolgt eine konzertierte und in den meisten Fällen regioselektive Knüpfung von zwei σ -Bindungen, bei der bis zu vier stereogene Zentren aufgebaut werden können. Die Knüpfung von zwei σ -Bindungen bei gleichzeitiger Aufgabe zweier π -Bindungen resultiert in einem beträchtlichen Energiegewinn, der die große Triebkraft der Reaktion, selbst wenn ein ringgespanntes Cycloaddukt entsteht, begründet. Es konnte sogar gezeigt werden, dass die *Diels-*

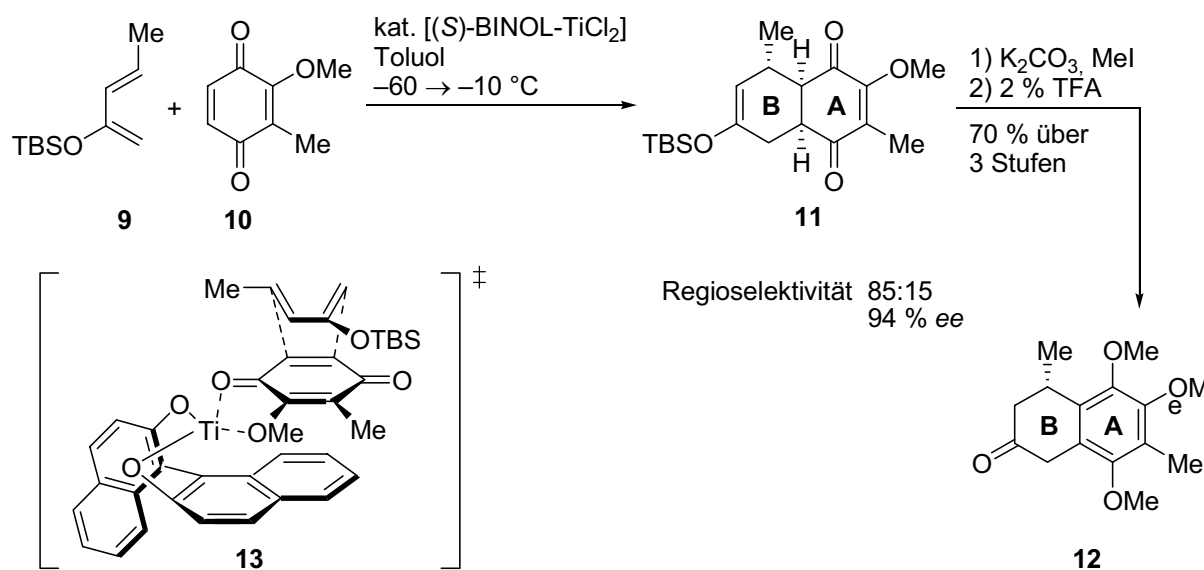
Alder-Reaktion einen synthetischen Zugang zu komplizierten Brückenkopf-Olefinen, welche die *Bredtsche* Regel verletzen,^[9,10] bietet.

Bei der *Diels-Alder*-Reaktion wird der einfach ungesättigte sechsgliedrige Ring in einer [4 + 2]-Cycloaddition gebildet. Das einfachste Beispiel stellt hierbei die jedoch nur unter drastischen Bedingungen ablaufende Reaktion von 1,3-Butadien (**5**) (konjugiertes Dien) und Ethen (**6**) (Dienophil) zum Cyclohexen (**7**) dar (Schema 2).



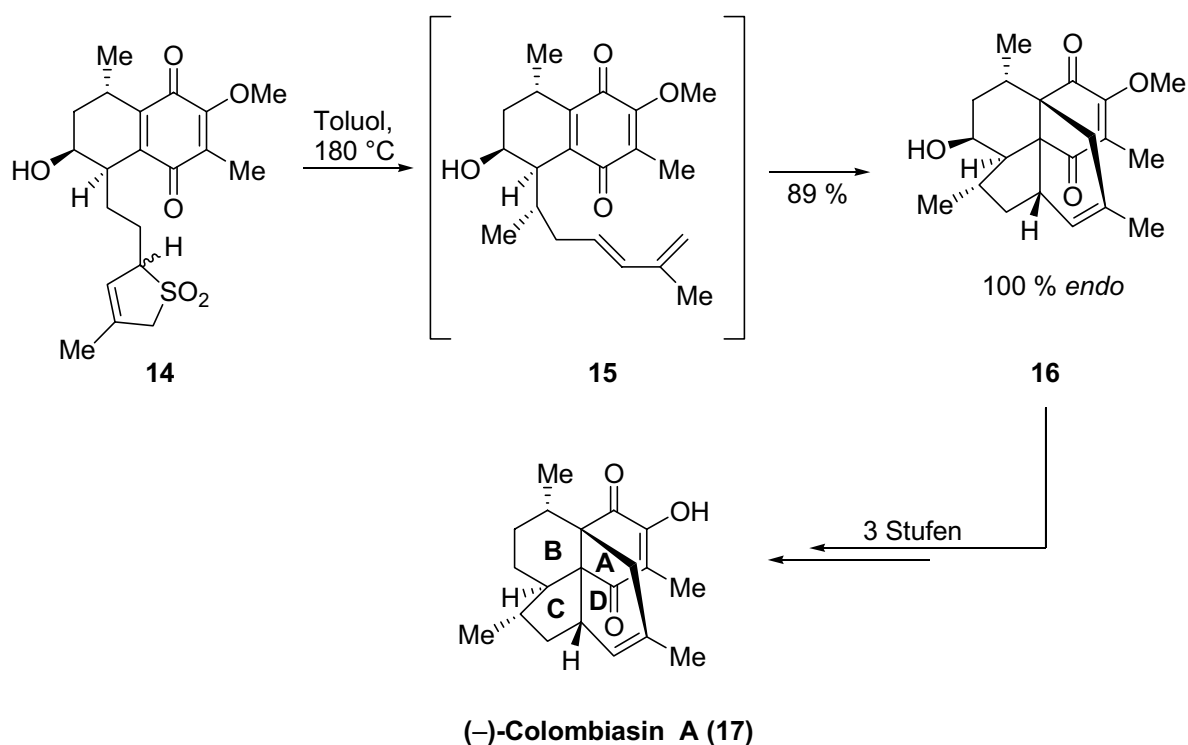
Schema 2. *Diels-Alder*-Reaktion mit neutralem Elektronenbedarf.

Ein bemerkenswertes Beispiel einer enantioselektiven *Diels-Alder*-Reaktion zeigte kürzlich die Arbeitsgruppe von *K. C. Nicolaou* bei der Totalsynthese des marinen und biologisch aktiven (gegen *Mycobacterium tuberculosis* H37RV) Naturstoffes (–)-Colombiasin A (**17**) (Schema 4).^[11] So konnte zunächst das Cycloaddukt **11** in einer *Lewis*-Säure-katalysierten intermolekularen *Diels-Alder*-Reaktion regio- und stereoselektiv aus dem Dien **9** und der Dienophil-Komponente **10** aufgebaut werden (Schema 3). Die anschließende Aromatisierung des A-Ringes und nachfolgende Silylenolether-Spaltung lieferte das A/B-Ring-Fragment **12** in 70 % Ausbeute über drei synthetische Stufen.



Schema 3. *Nicolaous* intermolekulare *Diels-Alder*-Reaktion zum Aufbau des A/B-Ring-Fragmentes **12** von (–)-Colombiasin A (**17**).

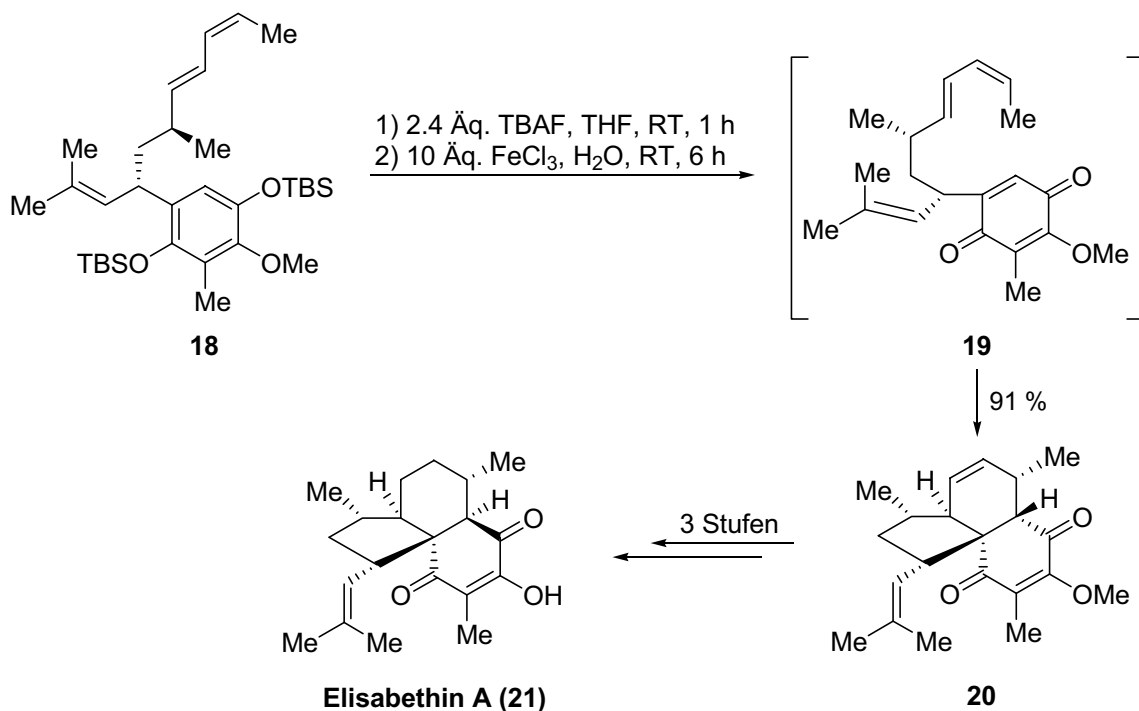
Der weitere Aufbau des C- und D-Ringes gelang durch eine intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion, bei der das Dien **15** bis zum Zeitpunkt der Cycloaddition in einer maskierten Form vorlag und erst *in situ* durch cheletrope Eliminierung von SO₂ aus dem cyclischen Sulfon **14** generiert wurde (Schema 4). Der verbrückte Tetracyclus **16** war somit in beeindruckender Ausbeute von 89 % zugänglich, wobei zusätzlich eine hervorragende Selektivität von 100 % zu Gunsten des *endo*-Produktes erzielt wurde.



Schema 4. Nicolaous intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion zum stereoselektiven Aufbau des C- und D-Ringes von (-)-Colombiasin A (**17**).

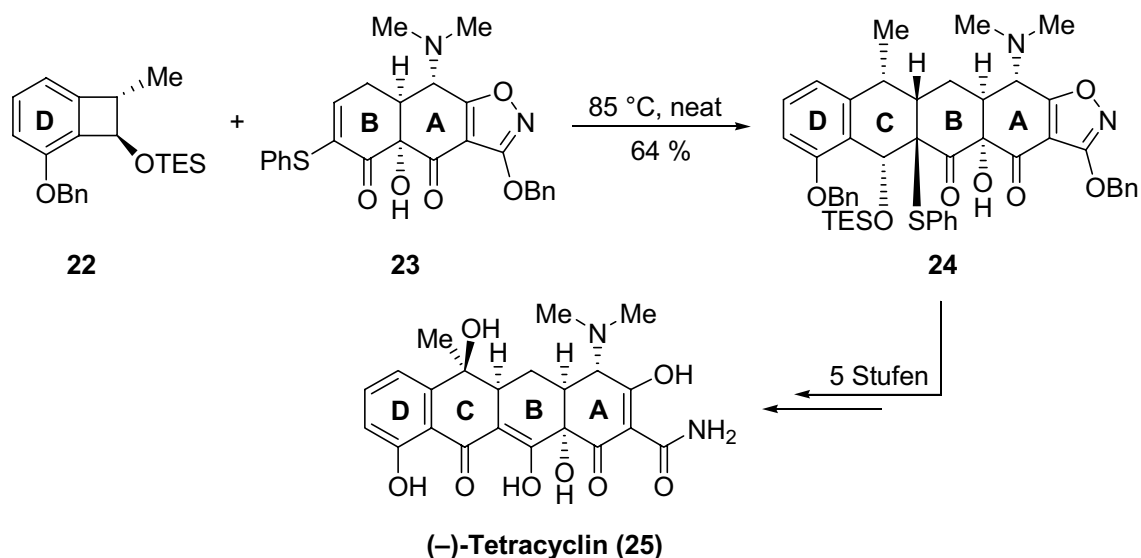
Weitere eindrucksvolle Beispiele innerhalb der Naturstoffsynthese verkörpern außerdem die Arbeiten zu der in Schema 5 dargestellten Totalsynthese des marinen Diterpenoids Elisabethin A (**21**) von J. Mulzer *et al.*^[12] und die Strategie zum Aufbau des (-)-Tetracyclins (**25**) aus der Arbeitsgruppe um A. G. Myers^[13] (Schema 6). Neben bedeutsamen pharmakologischen Eigenschaften wecken sowohl die komplexen Molekülarchitekturen als auch die vielschichtige Funktionalisierung der Verbindungen das Interesse des organischen Synthesechemikers und stellen somit eine große Herausforderung für die Syntheseplanung und die technische Umsetzung dar. In Mulzers Synthese des Elisabethins A kommt der *Diels-Alder*-Reaktion in ihrer intramolekularen Variante eine Schlüsselrolle zum Aufbau des tricyclischen Grundgerüsts zu. So können als signifikante Merkmale der erstmalige Einsatz eines terminalen (*Z*)-Olefinen im Cyclisierungsvorläufer **18**, die Reaktionsführung unter ungewöhnlich

milden biomimetischen Bedingungen (wässriges Medium, Raumtemperatur), die bemerkenswert hohe Ausbeute von 91 %, sowie die sehr gute Stereoselektivität (nur Spuren von anderen Isomeren sind detektierbar) hervorgehoben werden. Durch einfache Entschützung der Silylether und anschließende Behandlung mit wässriger Eisen(III)chloridlösung konnte die Oxidation zum Chinonsystem **19** realisiert werden, welches ohne vorherige Isolierung *in situ* zum Tricyclus **20** reagierte. Nur drei weitere synthetische Stufen vervollständigten die Totalsynthese des Elisabethins A (**21**).



Schema 5. Biomimetische intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion in *Mulzers* stereoselektiven Totalsynthese von Elisabethin A (**21**).

Als eine Besonderheit der *Diels-Alder*-Cycloaddition in der Totalsynthese des (–)-Tetracyclins (**25**), eines Antibiotikums, das seit über 50 Jahren Verwendung in der Human- sowie Veterinärmedizin findet, präsentiert sich die eines als Cyclobutan maskierten Diens, welches durch thermisch-induzierte konrotatorische electrocyclische Ringöffnung im Vorläufermolekül **22** *in situ* für die *Diels-Alder*-Reaktion bereitgestellt wird (Schema 6). Durch direkte Umsetzung mit A/B-Ring-Fragment **23** unter lösungsmittelfreien Reaktionsbedingungen konnte der hochkomplexe Tetracyclus **24** in einer Ausbeute von 64 % erhalten werden, welcher nach nur fünf weiteren synthetischen Stufen das (–)-Tetracyclin (**25**) lieferte.



Schema 6. *Diels-Alder*-Reaktion unter Verwendung eines maskierten Diens **22** in *Myers* Totalsynthese von (-)-Tetracyclin (**25**).

Da die *Diels-Alder*-Reaktion nicht nur auf den Aufbau von Carbocyclen beschränkt ist, eröffnen sich hierdurch weitere Variationsmöglichkeiten. Bei den sogenannten Hetero-*Diels-Alder*-Reaktionen kann prinzipiell jede Position im Dien oder Dienophil von einem Heteroatom wie Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel besetzt sein, so dass hiermit ein einfacher und effizienter Weg für die Synthese von sechsgliedrigen Heterocyclen gegeben ist. Aufgrund dieser Tatsache nimmt die Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion gerade in der modernen Naturstoffsynthese eine besondere Stellung ein.^[14]

Der Arbeitsgruppe von *D. A. Evans*^[15] gelang es beispielsweise in beeindruckender Weise, das aus der Haut des Pfeilgiftfrosches (*Epipedobates tricolor*) isolierte^[16] Alkaloid (-)-Epibatidin (**29**) über eine hoch-*exo*-selektive, asymmetrische Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion zwischen einem Bistriethylsilyloxy-azadien **26** und einem ungesättigten Acyloxazolidinon **27** aufzubauen (Schema 7). Die Reaktion erfolgte unter *Lewis*-Säure-Katalyse, wobei die Stereoselektivität einerseits über eine faciale Differenzierung durch das von *Evans* etablierte chirale Oxazolidinon und andererseits durch eine bereits bekannte Bevorzugung des *exo*-Übergangszustandes von 2-Azadienen^[17] gesteuert wurde. Das Cycloaddukt **28** konnte so mit einem bemerkenswerten *exo/endo*-Verhältnis von 20:1 in einer Ausbeute von 79 % erhalten werden. Epibatidin (**29**) übertrifft die analgetische Wirkung des hochpotenten und in der Klinik vielfach angewendeten Opium-Alkaloids Morphin um etwa das 200-fache^[18] und steht somit in großem pharmakologischen Interesse hinsichtlich eines Einsatzes in der Schmerztherapie. Es stellte sich zwar heraus, dass Epibatidin für die direkte Anwendung am Menschen eine zu hohe Toxizität aufweist, aber unter den mehr als 500 synthetisierten und getesteten Strukturanaloga