



Hubertus Peter Bell (Autor)

**Palladium-katalysierte Dominocyclisierungen zur
effizienten Totalsynthese von Tetracyclin-Antibiotika**

Hubertus Peter Bell

**Palladium-katalysierte Dominocyclisierungen
zur effizienten Totalsynthese
von Tetracyclin-Antibiotika**



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/2960>

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>

ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

"There are countless antibiotics: more than 50 penicillins, 70 cephalosporins, 12 tetracyclines, 8 aminoglycosides, 1 monobactam, 3 carbapenems, 9 macrolides etc. Despite all these antibiotics, a person could die in a hospital in New York, San Francisco, Paris etc. as a result of a resistant bacterial infection." (H. C. Neu, 1992).¹

Dieses Zitat hat auch 11 Jahre nach seinem Erscheinen nichts an Aktualität eingebüßt. Auch wenn die Zahl der verfügbaren Antibiotika sich inzwischen noch einmal vervielfacht haben dürfte und trotz eines Verschreibungsvolumens von weltweit ca. 25 Mrd. € (Abbildung 1) stellt sich die Situation mittlerweile fast noch dramatischer dar. Durch ihre schnelle Anpassungsfähigkeit, die häufig noch durch eine falsche Applikation oder den Mißbrauch von Antibiotika in der Viehmast gefördert wurde, ist es vielen Mikroorganismen gelungen, Resistenzen gegen bewährte Wirkstoffe zu entwickeln, die damit zu einer stumpfen Waffe im Kampf gegen Infektionskrankheiten wurden. Dies macht die Entwicklung immer neuer Derivate notwendig, eine Herausforderung insbesondere für die organischen Synthesechemiker in den Laboratorien der pharmazeutischen Industrie.

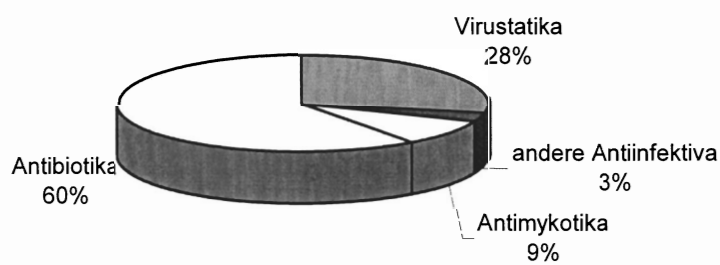
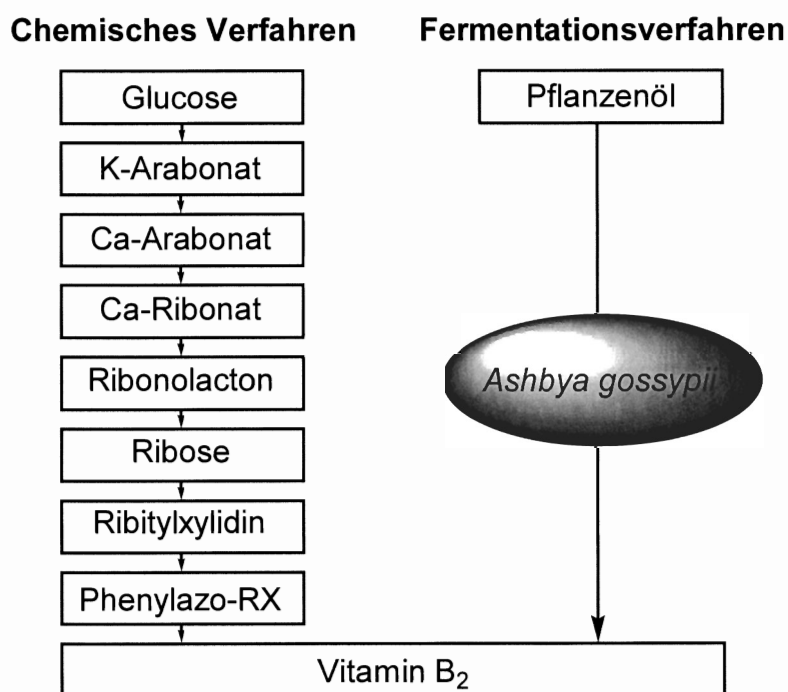


Abbildung 1. Die Aufteilung des Weltmarkts für Antiinfektiva im Jahr 2002.²

Seit Wöhlers Harnstoffsynthese 1828, die allgemein als die Geburtsstunde der organischen Chemie angesehen wird, hat die organische Synthesechemie eine atemberaubende Entwicklung erfahren. Markierte im 19. Jahrhundert noch *E. Fischers* Totalsynthese von (+)-Glucose³ einen der spektakulären Höhepunkte, immerhin eines der ersten Beispiele für eine stereokontrollierte Reaktion, so wurden im 20. Jhd. die bezwungenen Gipfel immer anspruchsvoller: Vitamin B₁₂, Brevetoxin B und Vancomycin seien hier nur exemplarisch genannt.⁴ Allerdings haben viele dieser zweifelsohne beeindruckenden Totalsynthesen der Vergangenheit allenfalls akademische Bedeutung, sind "gleichzeitig eine exakte Wissenschaft und eine schöne Kunst."⁵

Die Natur ist viel effizienter, es erscheint daher häufig sehr viel einfacher, die entsprechenden Verbindungen aus natürlichen Quellen zu isolieren und dann ggf. weiter zu derivatisieren, wie z. B. bei der Synthese des Cytostatikums Taxols, dessen Vorläufer 10-Deacetylbaccatin aus den Nadeln der europäischen Eibe (*Taxus baccata*) gewonnen wird.

Der Chemiker kann von der Natur lernen, indem er biologische Systeme in seine Syntheseplanung einbezieht. So gelang es z. B. der BASF durch biotechnologische Optimierung des Pilzes *Ashbya gossypii* die Herstellung von Vitamin B₂ zu revolutionieren (Schema 1).



Schema 1. In einem Schritt zu Vitamin B₂: Biotechnologisches Verfahren der BASF.⁶

Benötigte das chemische Verfahren noch acht Stufen vom Ausgangsstoff Glucose zum Zielprodukt, so kommt das Fermentationsverfahren, ausgehend von preiswertem Pflanzenöl mit nur einer Stufe aus.

Anstelle ganzer Organismen kann man aber auch lediglich in der Natur ubiquitäre Prozesse oder Reaktionsprinzipien auf die chemische Synthese übertragen. Hierbei sind es besonders Dominoreaktionen, bei denen unter denselben Reaktionsbedingungen mehrere bindungsbildende Schritte in einem Prozeß erfolgen, die einen wertvollen Beitrag zu einer sowohl ökologisch als auch ökonomisch vorteilhaften Steigerung der Gesamteffizienz chemischer Reaktionen leisten können.⁷

In der vorliegenden Arbeit werden die Untersuchungen im Rahmen einer von *G. Nordmann* in der Arbeitsgruppe von *L. F. Tietze* entwickelten Palladium-katalysierten Domino-*Tsuji-Trost-Heck*-Reaktion zum Aufbau polycyclischer Systeme fortgesetzt.⁸ Diese könnten einen einfachen synthetischen Zugang zur Klasse der Chinonantibiotika (Tetracycline, Anthracycline, Anthrachinone) mit ihren linear kondensierten Polycyclen eröffnen.