

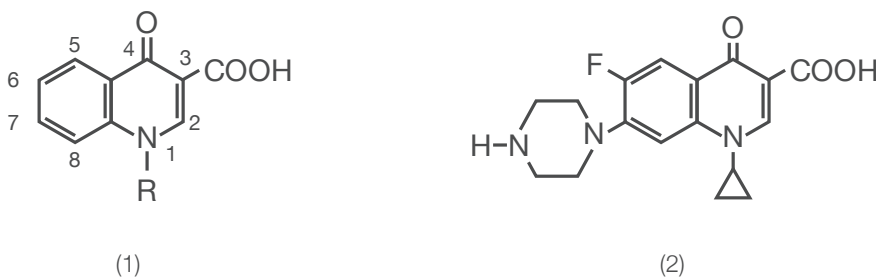


# Die Grohe-Methode und die Chinolon-Antibiotika

Antibiotika sind Medikamente, um bakterielle Infektionskrankheiten zu therapieren. Sie umfassen Wirkstoffe unterschiedlicher Substanzklassen, wovon die modernen Fluorchinolone zu den bedeutendsten zählen. Aus der Human- und Veterinärmedizin sind sie nicht mehr wegzudenken. Dass diese totalsynthetische Antibiotikaklasse heute eine so wichtige Rolle in der ärztlichen Praxis spielt, begründet sich vor allem auf den Arbeiten von Klaus Grohe, dem „Vater der Bayer-Chinolone“. Während seiner Tätigkeit als Forschungschemiker im Wissenschaftlichen Hauptlabor (WHL) der Bayer AG in Leverkusen von 1965 bis 1997 entwickelte er 1975 aus der Grundlagenforschung einen neuen mehrstufigen Syntheseweg für Chinolone: „das Grohe Verfahren“. Nach diesem konnte er beispielsweise erstmals den antibakteriellen Wirkstoff

Ciprofloxacin darstellen, der als Prototyp der modernen Fluorchinolone gilt. Das Grohe-Verfahren und die Darstellung von Ciprofloxacin war die Initialzündung für die umfangreiche Fluorchinolon-Forschung bei der Bayer AG und der weltweiten Konkurrenz, aus der weitere potente Antibiotika hervorgingen.

Die vereinfachend Chinolone genannten Antibiotika leiten sich chemisch von der in 1-Stellung substituierten *1,4-Dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (1)* ab. Fluorchinolone besitzen in 6-Stellung ein Fluoratom. *Ciprofloxacin (2)* hat außerdem in 1-Stellung eine Cyclopropylgruppe und in 7-Stellung noch einen Piperazin-Rest (**Abbildung A**). Dieses Substituentenmuster ist ausschlaggebend für die herausragende antibakterielle Wirksamkeit.



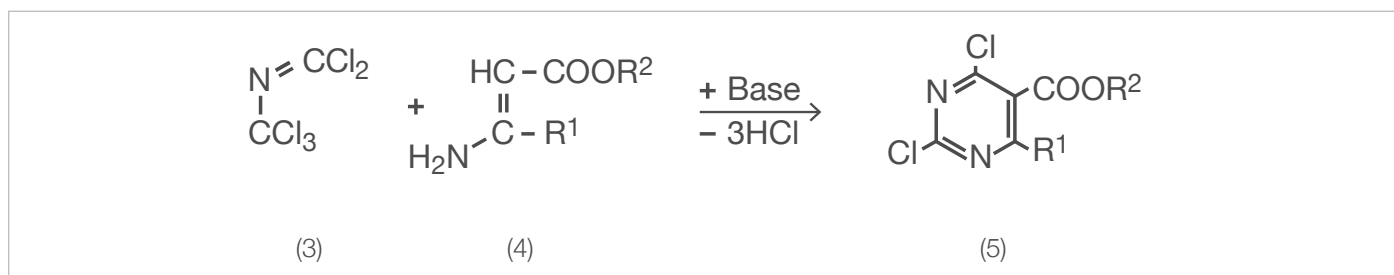
**Abbildung A: Chinolon-Grundstruktur (1) (R = unterschiedliche Substituenten), Ciprofloxacin (2)**

Chinolone sind antibakteriell wirksam, weil sie lebenswichtige Enzyme von Bakterien hemmen: die DNA-Gyrase (Topoisomerase II) und die Topoisomerase IV. Die Wirkstoffe verhindern die Überspiralisierung (supercoiling) der bakteriellen DNA, sodass sich die Erreger nicht mehr vermehren können und schließlich absterben. Die Chinolone werden daher in der Medizin auch als Gyrasehemmer bezeichnet.

Aufgrund dieses einzigartigen Wirkmechanismus sind Fluorchinolone auch gegen eine Vielzahl von Penicillin-, Cephalosporin-, Aminoglykosid- und Tetracyclin-resistente, pathogene Bakterien hochwirksam.

Als Grohe 1965 als Chemiker im WHL bei der Bayer AG begann, beschäftigte er sich zunächst mit der Synthese von chlor- und fluororganischen Zwischenprodukten. 1969 wechselte er auf eigenen Wunsch in die Pharmaforschung des WHL. Anfang der 70er-Jahre fand er in der Grundlagenforschung ein allgemeines Syntheseprinzip für 5- und 6-gliedrige N-Heterocyklen, das sogenannte

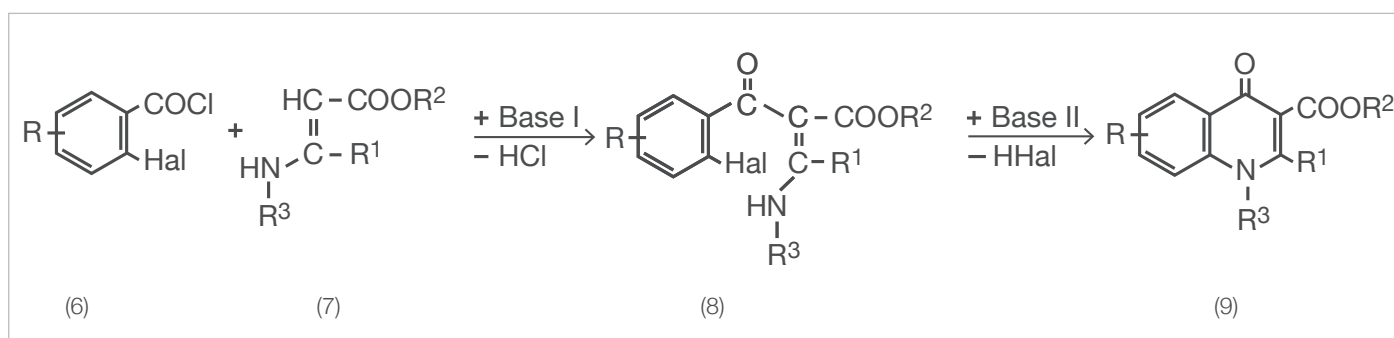
Cycloacylierungsverfahren. Damit konnte er polyfunktionelle Acylierungsmittel mit tautomeriefähigen Enaminen und Enhydrazinen zu Pyrimidinen, Thiazolonen, Uracilen, Pyrazolium-Betainen u.a. cyclocondensieren. Beispielsweise erhielt er durch Cycloacylierung von *Trichlormethylisocyanidchlorid* (3) mit *Enaminoestern* (4) die *Pyrimidincarbonester* (5) (**Abbildung B**).



**Abbildung B: Darstellung von Pyrimidincarbonestern (5) nach dem Cycloacylierungsverfahren.**

Obwohl sich viele Derivate dieser Heterocyklen in der Weiterprüfung auf den verschiedensten Gebieten der Pharma- und Pflanzenschutzforschung befanden, konnte ein Durchbruch zum Handelsprodukt nicht erreicht werden.

1975 modifizierte Grohe dieses allgemeine Reaktionsprinzip. Er verwendete erstmals *o*-Halogenbenzoylchloride (6) als Cyclocondensationsmittel. Durch kombinierte Acylierung und Arylierung mit sekundären Enaminoestern (7) erhielt er so über die Zwischenprodukte (8), auf einem völlig neuen Weg, die *Chinolone*carbonsäureester (9).



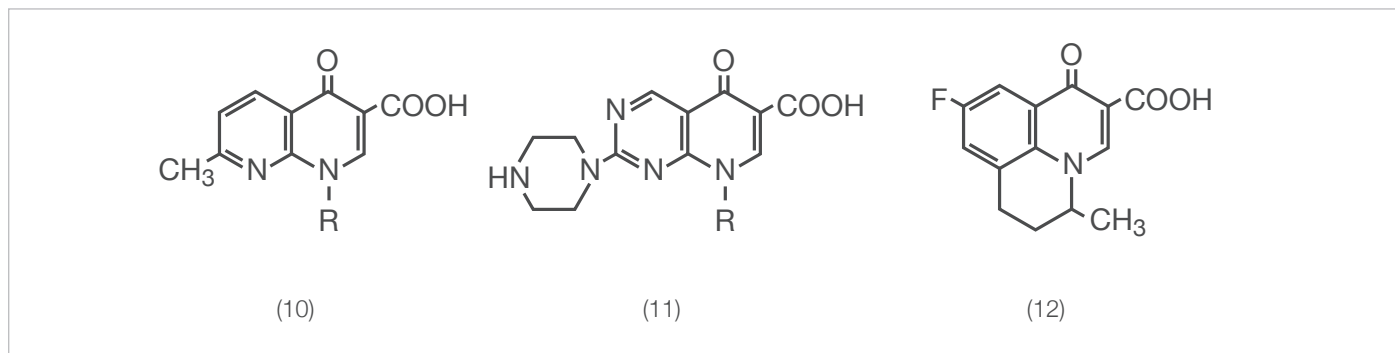
**Abbildung C: Grohe-Verfahren. (Hal = Cl, Br)**

Dieses sogenannte Cycloaracylierungsverfahren (**Abbildung C**) ging später als Grohe-Verfahren oder Grohe-Methode in die Literatur ein.

Noch im gleichen Jahr wurde Grohe von dem neuen Forschungsleiter, da er seine Chinolon-Arbeiten nicht aufgeben wollte, von der Pharma- in die Pflanzenschutz-Forschung des WHL versetzt. Dort hat er dennoch diese Arbeiten nebenher weiterverfolgt.

Als leidenschaftlichen Experimentator reizten Grohe die vielfältigen neuen chemischen Möglichkeiten, die seine Methode im Vergleich zur klassischen Gould-Jacobs-Reaktion bot. Auch vermutete er schon, dass die von ihm hergestellten Chinolone ein großes medizinisch-pharmazeutisches

Potential besitzen. Diese Annahme gründete sich auf eine begleitende Literaturrecherche, bei der Grohe auf die *Nalidixinsäure* (10), die *Pipemidsäure* (11) und *Flumequin* (12) stieß (**Abbildung D**).



**Abbildung D: Nalidixinsäure (10, R = Ethyl), Pipemidsäure (11, R = Ethyl), Flumequin (12)**

Diese antibakteriell wirksamen *Azachinoloncarbonsäuren* (10, 11) sowie die tricyclische *Chinoloncarbonsäure* (12) sind strukturell verwandt mit den von Grohe synthetisierten Verbindungen. Allerdings besitzen diese Substanzen nur eine relativ schwache antibiotische Wirkung gegen gram-negative Bakterien, werden oral schlecht resorbiert und führen zu einer raschen Resistenzentwicklung. Sie wurden daher vorwiegend zur Therapie von Harnwegsinfektionen verwendet.

Um zu einem systemisch anwendbaren Chinolon-Antibiotikum zu gelangen, wollte Grohe diese Eigenschaften mithilfe seines neuen Verfahrens verbessern, denn es ermöglichte die Synthese von Chinolonen mit völlig neuartigem Substituentenmuster. Insbesondere neue chemische Gruppen in 1-Stellung, also am Stickstoffatom, interessierten den erfahrenen Chemiker. Bislang galt eine Ethylgruppe, wie in der *Nalidixinsäure* (10) oder *Pipemidsäure* (11), in dieser Position als optimal für die antibakterielle Wirkung.

Grohe schien allerdings eine Cyclopropylgruppe von ihrer Größe und aus sterischen und energetischen Gründen eine vielversprechendere Alternative zu sein. Zudem fiel ihm auf, dass 1-Cyclopropylchinoloncarbonsäuren in der Literatur nicht beschrieben waren. Den Grund fand er schnell heraus: Solche Verbindungen konnten z.B. mit der Gould-Jacobs-Reaktion nicht hergestellt werden.

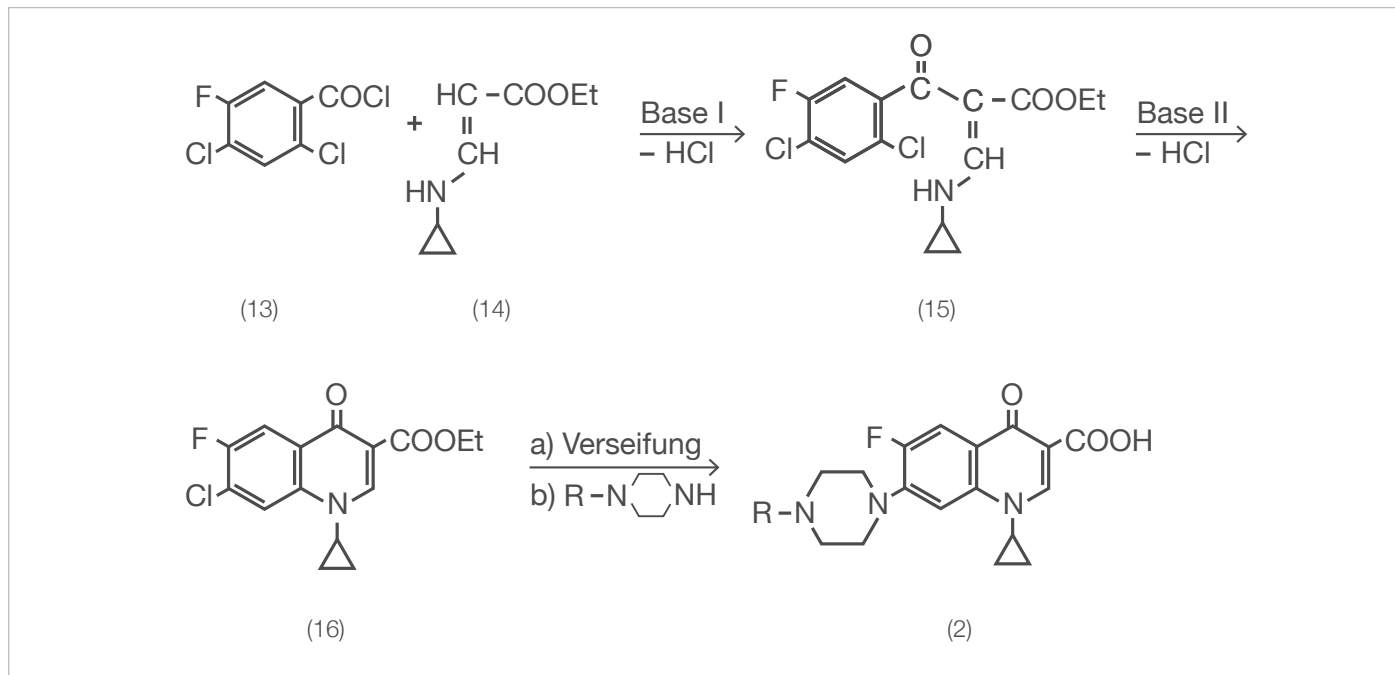
Mit der Grohe-Methode gelang das problemlos, wie er am Beispiel der Cyclopropyl-Varianten der *Nalidixinsäure* (10) und *Pipemidsäure* (11) (R = Cyclopropyl) zeigen konnte. Beide waren, wie erhofft, wesentlich besser antibakteriell wirksam als die Vergleichsverbindungen. Dieser deutlich erkennbare Fortschritt reichte zu jener Zeit aber leider für eine Weiterentwicklung nicht aus.

Die Erkenntnis, dass eine Cyclopropylgruppe in 1-Stellung eine beträchtliche antibakterielle Wirkungssteigerung hervorrufen kann, zeigte Grohe jedoch, dass er auf dem richtigen Weg war – und das bestärkte ihn, seine Forschungsarbeiten fortzusetzen.

Der Durchbruch gelang ihm, als er Ende der 70er-Jahre – zunächst auf dem Papier – das Chinolon-Grundgerüst mit dem Cyclopropylrest in 1-Stellung, dem Fluoratom in 6-Stellung und dem Piperazinrest in 7-Stellung kombinierte. Auf diese Weise konzipierte er am 20. November 1979, damit lange vor dem Bekanntwerden von Norfloxacin der japanischen Firma Kyorin, die Strukturformel von Ciprofloxacin und wurde so zum „Vater der Cyclopropylfluorquinolone“.

Weder eine schwere Krankheit noch ein Beschluss der Pharma-Sparte des Unternehmens im September 1980, die Chinolon-Arbeiten einzustellen, hielten Grohe davon ab,

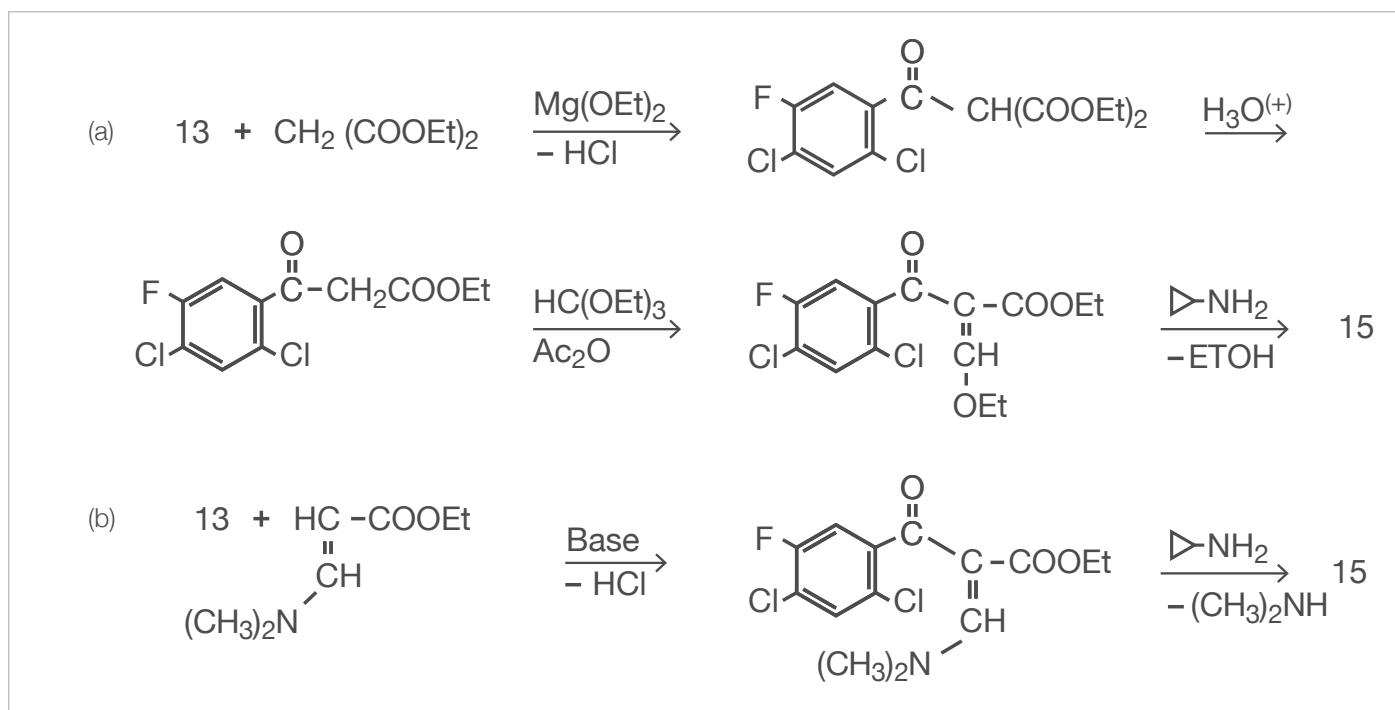
am 15. April 1981 Ciprofloxacin (2, R = H) und drei Tage später Enrofloxacin (2, R = Ethyl) nach dem Grohe-Verfahren zu synthetisieren (**Abbildung E**).



**Abbildung E: Darstellung von Ciprofloxacin (2, R=H) und Enrofloxacin (2, R = Ethyl) nach dem Grohe-Verfahren (Cycloaracylierungsverfahren).**

Da der *Enaminoester* (14) nicht einfach herzustellen war und mit (13) nur mittelmäßige Ausbeuten des *Zwischenprodukts* (15) lieferte, erfand Grohe für die Herstellung von

(15) zwei weitere Reaktionsfolgen (**Abbildung F**). Diese erweiterten die Variationsmöglichkeiten seiner Methode im Labor und in der Technik beträchtlich.



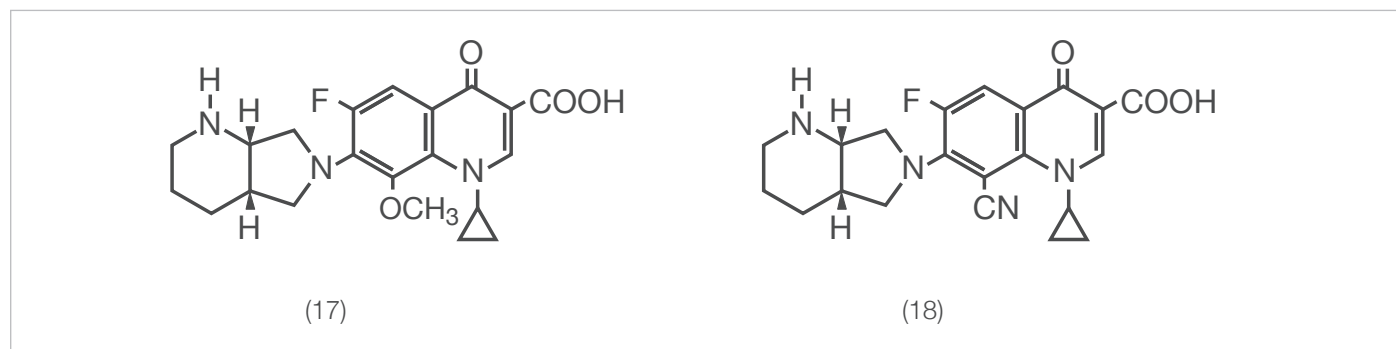
**Abbildung F: Malonester- (a) und Dimethylaminoacrylester-Variante (b) des Grohe-Verfahrens zur Herstellung des zentralen Zwischenprodukts (15).**

Ciprofloxacin besitzt ein außergewöhnlich breites Wirkungsspektrum, das neben gramnegativen Bakterien, einschließlich des schwer zu behandelnden Erregers *Pseudomonas aeruginosa*, auch grampositive Bakterien umfasst. Durch die ausgezeichnete Pharmakokinetik, die rasche Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt und die hervorragende Gewebegängigkeit kann Ciprofloxacin gegen eine Vielzahl von systemischen Infektionen eingesetzt werden. Als erstes Chinolon-Antibiotikum ließ sich Ciprofloxacin sowohl oral als auch parenteral anwenden.

Ciprofloxacin wurde 1987 von Bayer als Breitband-Antibiotikum in Deutschland und Großbritannien sowie in den USA ausgeboten. Enrofloxacin folgte 1988 als Veterinärtherapeutikum. Aufgrund seiner herausragenden antibakteriellen Eigenschaften wurde Ciprofloxacin bereits 1992 zum umsatzstärksten Antibiotikum weltweit und zum Goldstandard der Fluorchinolone. Viele hundert Millionen Menschen wurden inzwischen mit Ciprofloxacin erfolgreich behandelt. Internationale Aufmerksamkeit erlangte das Antibiotikum im Jahr 2001, nachdem Milzbranderreger in den USA als Biowaffen eingesetzt wurden („Anthrax-Anschläge“). Ciprofloxacin war zu diesem Zeitpunkt das einzige zugelassene Medikament gegen diese gefährliche Erkrankung und wurde erfolgreich in der Prävention und der Therapie eingesetzt.

Der Kampf gegen pathogene Bakterien hört aber nie auf. So galt es nach der Synthese von Ciprofloxacin im Jahr 1981 die Wirksamkeit der Chinolone, insbesondere im grampositiven Bereich, weiter zu verbessern. Unter der Projektleitung, Anleitung und experimentellen Mitarbeit von Klaus Grohe beschäftigte sich ein langsam wachsendes Team mit der systematischen Modifizierung der Substituenten des Ciprofloxacin-Moleküls. Ein besonderer Schwerpunkt war hierbei die Funktionalisierung der 7-Position mit cyclischen Diaminen.

Nach mehreren hoffnungsvollen Entwicklungsprodukten, die aufgrund toxikologischer Probleme scheiterten, wurde 1988 *Moxifloxacin* (17) erhalten, das den obigen Zielvorstellungen entsprach und von Bayer 1999 zur Therapie bakterieller Atemwegserkrankungen in den Markt eingeführt wurde. **(Abbildung G)**. Moxifloxacin wirkt besonders gegen grampositive Bakterien wie beispielsweise Strepto- und Pneumokokken, aber auch gegen atypische Erreger wie Chlamydien, Mycoplasmen und Legionellen. Das Antibiotikum wird erfolgreich bei ambulant erworbener Pneumonie (Lungenentzündung), Bronchitis, Sinusitis, aber auch bei der Behandlung von Tuberkulose eingesetzt.



**Abbildung G: Moxifloxacin (17), Pradofloxacin (18).**

Anfang der 90er-Jahre ging aus den Chinolon-Arbeiten noch der Wirkstoff *Pradofloxacin* (18) hervor, der vor allem bei bakteriellen Infektionskrankheiten bei Hund und Katze Verwendung findet **(Abbildung G)**.

Mit dem Grohe-Verfahren und der Synthese von Cipro- und Enrofloxacin begründete Grohe in den 70er- und 80er-Jahren im WHL der Bayer AG in Leverkusen die „Evolution der Fluor- und insbesondere der Cyclopropylfluorchinolone“.

Mit den Varianten seines neuartigen Verfahrens können nicht nur die altbekannten Chinolone vom Nalidixinsäure-Typ (Chinolone der 1. Generation) hergestellt werden, sondern erstmals auch die modernen Cyclopropyl-

fluorchinolone vom Ciprofloxacin-Typ (2. Generation) und Moxifloxacin-Typ (3. Generation), die nach der klassischen Gould-Jacobs-Reaktion nicht zugänglich sind.

Das Grohe-Verfahren, mit dem man außer der Cyclopropylgruppe auch viele andere Substituenten erstmals in die wirkungssensible 1-Stellung der Chinoloncarbonsäuren einführen konnte (Phenyl, 4-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, Hetaryl, tert.-Butyl u.a.), war ein enormer Impuls für die weltweite Chinolon-Forschung. Das spiegelte sich in einer Flut von Vorträgen auf internationalen Kongressen, Publikationen und Patenten wider.

In der Folge wurden auf der Basis des Grohe-Verfahrens von der internationalen Konkurrenz eine Vielzahl von Fluorchinolon-Entwicklungsprodukten bekannt. In der Humanmedizin sind das zum Beispiel Gati-, Gemi-, Fina-, Besi- und Delafloxacin und in der Veterinärmedizin beispielsweise Di-, Dano- und Orbifloxacin. Einige dieser Wirkstoffe sind wie Cipro-, Moxi-, Enro- oder Pradofloxacin aus den Arzt- und Tierarztpraxen sowie den Kliniken nicht mehr wegzudenken.

### Zur Person:

Prof. Dr. Klaus Grohe, geboren 1934 in Ludwigshafen am Rhein, studierte Chemie und Medizinische Chemie an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg. Nach der Promotion 1964 in organischer Chemie und fast zwei Jahren als Wissenschaftlicher Assistent begann er Ende 1965 seine Tätigkeit im Wissenschaftlichen Hauptlaboratorium der Bayer AG in Leverkusen. 1975 erfand er die Grohe-Methode, mit der er erstmals die antibakteriellen Wirkstoffe Cipro- und Enrofloxacin darstellen konnte. Damit initiierte er die Chinolon-Forschung bei Bayer, aus der noch unter seiner Anleitung der Chinolon-Wirkstoff Moxifloxacin und später Pradofloxacin hervorgegangen sind.

1987 wurde er mit der Otto-Bayer-Medaille für Ciprofloxacin ausgezeichnet. 2001 erhielt Grohe, der 1997 in Pension ging, ein weiteres Mal die Otto-Bayer-Medaille für sein Lebenswerk („Vater der Bayer-Chinolone“). Eine zweifache Auszeichnung ist ihm bis dahin als Einzigem gelungen. Im Jahr 2005 wurde er mit dem Bundesverdienstkreuz 1. Klasse geehrt. Die Landesregierung von Nordrhein-Westfalen verlieh Grohe den Professorentitel 2010 für herausragende wissenschaftliche Leistungen.

Das Ehepaar Grohe gründete kurz nach der Jahrtausendwende zwei Stiftungen, um junge Wissenschaftler auf dem Gebiet der medizinischen Wirkstoffforschung bzw. der Infektiologie zu fördern.

In der Literatur gibt es zudem viele konkrete Hinweise, dass Chinoloncarbonsäuren und Chinoloncarbonsäureamide zukünftig auch in der Helicobacter pylori-, Antimykobakterien-, Antivirus-, Antitumor- und Antiplasmodien-Forschung eine bedeutsame Rolle spielen könnten. Für diese noch anstehenden Forschungsarbeiten ist die Grohe-Methode sicherlich das „Handwerkszeug“ der Wahl.

