

**Eine neue Synthese von Zincophorin**  
**und**  
**Synthese eines**  
**enantiomerenreinen Cyoctols**

**Inaugural Dissertation**  
**zur**  
**Erlangung der Doktorwürde**  
**des Fachbereichs Biologie, Chemie, Pharmazie**  
**der Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von**  
**ANDREAS SIEG**  
**aus Berlin**  
**2000**

1. Gutachter: Prof. Dr. Johann Mulzer
2. Gutachter: Prof. Dr. Hans-Ulrich Reißig

Tag der Disputation: 22.12.2000

## Abstract

Im ersten Teil der vorliegenden Dissertation wird eine neue und konvergente Strategie zur Synthese von Zincophorin beschrieben, einem natürlichen Polyether-Antibiotikum, das vor allem in der Veterinärmedizin Anwendung findet. Ausgehend vom käuflichen enantiomerenreinen  $\beta$ -Hydroxy-isobuttersäuremethylester werden im 25 Schritten drei wichtige Schlüsselbausteine aufgebaut, wobei die Evans-Aldoladdition und die Evans-Alkylierung zur definierten Einführung neuer stereogener Zentren genutzt werden können. Die Synthese der wichtigen Tetrahydropyran-Einheit erfolgt direkt über eine regio- und diastereoselektive Cyclisierung aus einem 1,5-Diol. Mittels Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung gelingt die Verknüpfung zweier Fragmente. Zwölf der insgesamt 15 stereogenen Zentren des Zincophorins können so mit hohen Diastereoselektivitäten sehr effizient aufgebaut werden.

Der zweite Teil der Arbeit beschreibt eine neue Synthese eines enantiomerenreinen Cyoctols. Ausgehend vom bicyclischen Grundgerüst eines Carbacyclin-Vorläufers werden verschiedene Alkylierungen zur Einführung der Seitenkette untersucht. Die kürzeste Synthese gelingt in einer Sequenz von fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 37%, als Schlüsselreaktion kann eine Schlosser-Fouquet-Kupplung erfolgreich genutzt werden.

The first part of this Ph.D. thesis describes a novel and convergent strategy to synthesize Zincophorine. This natural polyether antibiotic is of importance in the veterinary medicine. Starting from the commercially available methyl  $\beta$ -hydroxy isobutyrate three key intermediates are generated in 25 steps overall. Evans aldol addition and Evans alkylation serve as key steps to introduce new stereogenic centers with defined configuration. The synthesis of the tetrahydropyrane sub-unit results from a direct regio and diastereoselective cyclization of a 1,5 diol precursor. The coupling of two fragments succeeded via Horner-Wadsworth-Emmons olefination. Twelve of fifteen stereogenic centers of the target Zincophorine are efficiently built-up with high diastereoselectivities.

The second part of this thesis describes a novel synthesis of an enantiopure Cyoctol. Starting from the bicyclic core fragment of a carbacycline precursor a range of alkylation methods are investigated to introduce the side chain. The shortest sequence involves a Schlosser Fouquet reaction as the key step allowing to complete the total synthesis in five steps with an overall yield of 37 %.

Mich interessiert vor allem die Zukunft,  
denn das ist die Zeit in der ich leben werde.

Albert Schweitzer (1875 – 1965)

Die vorliegende Arbeit wurde auf Vorschlag und unter der Betreuung von

**Herrn Prof. Dr. Johann Mulzer**

am Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin in der Zeit von April 1993 bis November 1998 angefertigt.

Meinem Doktorvater danke ich für die freundliche Aufnahme in seiner Arbeitsgruppe, für die Bereitstellung eines hervorragend ausgestatteten Arbeitsplatzes und die mir gewährten Freiheiten. Darüber hinaus danke ich ihm herzlich für die ausgezeichnete fachliche Ausbildung und für seine großzügige persönliche Förderung.

Viele haben zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. Udo Nubbemeyer, der neben seiner zeitraubenden Tätigkeit und seinen vielen Aufgaben immer Zeit für fachliche und persönliche Gespräche fand.

Auch danke ich meinen Laborkollegen für die gute Atmosphäre und Hilfsbereitschaft, allen voran Andreas Kohlmann und Holger Kühne, aber auch den Nachbarn Frank Schülzchen, Stefan Ölinger, Michel Diederich und allen anderen Mitstreitern der Arbeitskreise Mulzer und Nubbemeyer.

Ferner möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Serviceabteilungen bedanken, vom Glasbläser bis zum Elektrotechniker, insbesondere jedoch bei den Damen und Herren der Spektrenabteilungen, die nicht nur Routinespektren gemessen haben, sondern auch alle Sonderwünsche erfüllten.

Zu guter letzt danke ich Winfried Münch für seine Hilfsbereitschaft, seine tatkräftige Unterstützung bei HPLC-Trennungen und so manche nächtliche NMR-Messung sowie für die Erkenntnis, daß Trennprobleme oft nur eine Frage der richtigen 'Einstellung' sind.

# Theoretischer Teil

## Teil A Eine neue Synthese von Zincophorin

<b>1 Einleitung</b> .....	3
1.1 Einführung und Motivation .....	3
1.2 Zincophorin .....	4
1.2.1 Stoffklasse .....	4
1.2.2 Toxizität und physiologische Wirksamkeit .....	6
1.2.3 Entdeckung und Strukturaufklärung .....	6
1.2.4 Biogenese.....	7
<b>2 Literatursynthesen</b> .....	8
2.1 Totalsynthese nach Danishefsky.....	8
2.1.1 Synthese des C <sub>1</sub> -C <sub>17</sub> -Fragments (14).....	8
2.1.2 Synthese des C <sub>17</sub> -C <sub>25</sub> -Fragments (20).....	11
2.1.3 Verknüpfung der Fragmente und Restarbeiten .....	12
2.1.4 Zusammenfassung der Totalsynthese nach Danishefsky.....	12
2.2 Synthese nach Kallmerten .....	13
2.2.1 Synthese des C <sub>12</sub> -C <sub>25</sub> -Fragments (24).....	14
2.2.2 Versuchte Synthese des C <sub>1</sub> -C <sub>11</sub> -Fragments .....	15
2.2.3 Zusammenfassung der Synthese nach Kallmerten .....	17
2.3 Diastereoselektive Synthese hochsubstituierter THP-Bausteine .....	17
2.3.1 Additionen, Substitutionen und Umlagerungen .....	18
2.3.2 Cyclodehydratisierung von Diolen .....	22
2.4 Konvergente Synthese komplexer Polyketid-Strukturen.....	25
2.5 Vergleich der Literatursynthesen: Stärken und Schwächen .....	27
<b>3 Aufgabenstellung</b> .....	28
<b>4 Synthesen</b> .....	28
4.1 Syntheseplanung.....	28
4.2 Synthese des C <sub>1</sub> -C <sub>9</sub> -Fragments (Baustein A) .....	32
4.2.1 Synthese der Stereotriade .....	32
4.2.2 Die Wahl der Schutzgruppe.....	35
4.2.3 Die Peterson-Olefinierung .....	36
4.2.4 Die Evans-Aldoladdition .....	38
4.2.5 Versuchte Hydrierungen der Doppelbindung .....	40
4.2.6 Alternativer Aufbau des Kohlenstoffgerüsts .....	42
4.2.7 Cyclisierungen .....	44
4.2.8 Konfigurationsbeweis.....	46
4.3 Synthese des C <sub>10</sub> -C <sub>16</sub> -Fragments (Baustein B) .....	49
4.3.1 Aufbau der Stereozentren .....	49
4.3.2 Die Corey-Kwiatkowski-Reaktion .....	51
4.4 Synthese des C <sub>17</sub> -C <sub>25</sub> -Fragments (Baustein C).....	52
4.4.1 Enantioselektive Synthese des Aldehyds 112.....	52
4.4.2 Die HWE-Olefinierung.....	52
4.4.3 Die CBS-Reduktion.....	54
4.4.4 Konfigurationsbeweis.....	57
4.5 Verknüpfung der Bausteine .....	58
<b>5 Zusammenfassung Teil A</b> .....	59

## Teil B Synthese eines enantiomerenreinen Cyoctols

<b>6</b>	<b>Einleitung</b> .....	61
<b>7</b>	<b>Aufgabenstellung</b> .....	62
<b>8</b>	<b>Synthesen</b> .....	62
8.1	Synthese des Schlüsselbausteins 128 .....	62
8.2	Synthese der Seitenkette .....	64
8.3	Die Schlosser-Fouquet-Kupplung .....	65
8.4	Die Sulfonkupplung.....	68
<b>9</b>	<b>Zusammenfassung Teil B</b> .....	70

## Experimenteller Teil

<b>10</b>	<b>Methoden</b> .....	71
10.1	Allgemeine experimentelle Bedingungen.....	71
10.1.1	Arbeitsmethoden.....	71
10.1.2	Lösungsmittel .....	71
10.1.3	Chemikalien.....	72
10.2	Chromatographie .....	72
10.3	Instrumentelle Analytik .....	73
10.3.1	$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie.....	73
10.3.2	Massenspektroskopie.....	73
10.3.3	IR-Spektroskopie .....	74
10.3.4	Polarimetrie .....	74
10.3.5	Elementaranalysen .....	74
10.3.6	Schmelzpunkte .....	74
<b>11</b>	<b>Synthesevorschriften und analytische Daten</b> .....	75
11.1	Synthese verwendeter Reagenzien und Auxiliare .....	75
11.2	Synthese des $\text{C}_1\text{-C}_9$ -Fragments (Baustein A) .....	82
11.3	Synthese des $\text{C}_{10}\text{-C}_{16}$ -Fragments (Baustein B).....	121
11.4	Verknüpfung der Bausteine .....	134
11.5	Synthese des $\text{C}_{17}\text{-C}_{25}$ -Fragments (Baustein C).....	136
11.6	Cyoctol-Synthese .....	148

## Anhang

<b>Anhang A: Verwendete Abkürzungen</b> .....	161
<b>Anhang B: Nomenklatur</b> .....	162