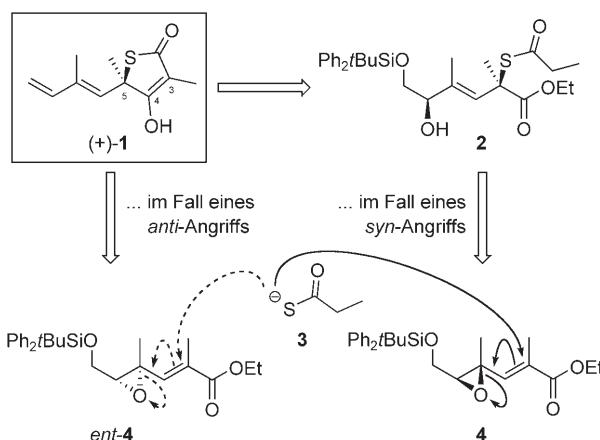


Variationsfähige Synthese der optisch aktiven Thiotetronsäure-Antibiotika Thiolactomycin, Thiotetromycin und 834-B1**

Korinna L. Dormann und Reinhart Brückner*

Bakterielle Infektionen bedrohen den Menschen nach wie vor, und zwar nicht zuletzt wegen der zunehmenden Zahl an Resistzenzen gegen bekannte Antibiotika.^[1] Bei der dadurch unabdingbaren Entwicklung von neuen antibakteriellen Wirkstoffen nimmt man oft einschlägig wirksame Naturstoffe als „Leitstruktur“ zum Vorbild und verbessert deren Aktivität durch Variieren der Substituenten. Vor diesem Hintergrund ist auch die Thiotetronsäure (+)-Thiolactomycin (**1**; Schema 1), die vom Actinomyceten *Nocardia* sp.^[2] produziert



Schema 1. Retrosynthetische Analyse von (+)-Thiolactomycin (**1**).

wird und eine Reihe von Pathogenen^[2] wie *Mycobacterium tuberculosis*^[3] und den Malaria-Erreger *Plasmodium falciparum*^[4] abtötet, eine vielversprechende Leitstruktur. Die rasche Verteilung von Thiolactomycin im Gewebe, seine Wirksamkeit im Mausmodell^[2,5,6] und seine geringe Toxizität^[2] verstärkten das Interesse an dieser Verbindung. Auf molekularer Ebene ist **1** ein Inhibitor^[5] von Enzymen der bakteriellen,^[7] aber nicht der menschlichen Fettsäurebiosynthese. Das verhindert den Zusammentritt des Malonyl-Acyl-Carrier-Proteins („Malonyl-ACP“) mit den Acyl-ACP-Zwischenstufen der wachsenden Kette zu den β-Ketoacyl-ACP-Vorstufen bakterieller Fettsäuren.^[5,8] Die Kristallstruktur des

Enzym-Thiolactomycin-Komplexes legt nahe, dass Thiolactomycin als ein Malonyl-ACP-Analogon wirkt.^[9,10]

Seit seiner Isolierung^[2] wurde Thiolactomycin einmal in racemischer Form synthetisiert,^[13] das rechtsdrehende Enantiomer dreimal^[14–16] und dessen linksdrehender Antipode zweimal.^[17,18] Die Erstsynthese von (–)-**1** durch Thomas und Chambers umfasste ausgehend von Ethyl-L-lactat 19 Stufen, erbrachte 0.3 % Gesamtausbeute und bewies vor allem, dass natürliches **1** die spiegelbildliche Konfiguration aufweist.^[17] Die Erstsynthese von (+)-**1** gelang Townsend et al. aus D-Alanin in nur neun Stufen (6 % Gesamtausbeute).^[14] Ohata und Mitarbeiter stellten (+)-**1** über ein von D-Phenylalanin abgeleitetes Enolat und (–)-**1** über das entsprechende L-Isomer dar; außer den acht eigentlichen Synthesestufen war eine HPLC-Trennung erforderlich (22 % Gesamtausbeute).^[15] Kürzlich veröffentlichten Takabe et al. eine weitere Synthese von (+)-**1**; sie beruht auf einer enzymatischen Racematspaltung und besteht ab Propionsäuremethylester aus zwölf Stufen (3 % Gesamtausbeute).^[16] Varianten der genannten Synthesewege,^[13,14] Spin-off-Produkte davon^[15,17] und Strukturveränderungen,^[18] die beim Naturstoff (+)-**1** begannen, etablierten einen Fundus racemischer^[19] oder enantiomerenreiner^[20] Thiolactomycin-Analoga mit zahlreichen nichtnatürlichen Substituenten an den Zentren C-3, O-4 und/oder C-5. Nichtsdestoweniger betonten Forscher Anfang des Jahres 2006, dass „eine der Beschränkungen für Fortschritte auf diesem Gebiet der schwierige Zugang zu synthetischen Thiolactomycin-Analoga“ sei.^[6] In diesem Zusammenhang eröffnet der im folgenden geschilderte Weg zu dieser Verbindungsklasse eine neue Perspektive. Eine seiner Besonderheiten ist, dass er erstmals per *katalytisch*-asymmetrischer Synthese zu Thiotetronsäuren führt. Außerdem baut er die stereogene C-S-Bindung in einer neuartigen und vollständig diastereoselektiven Weise auf.

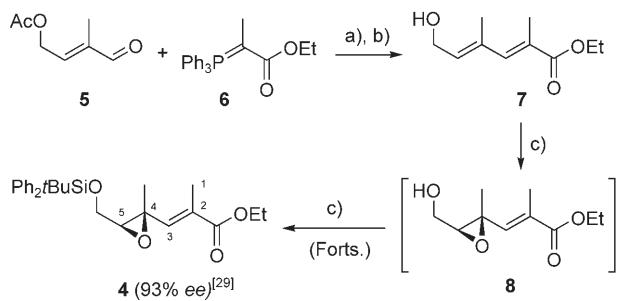
Retrosynthetisch wurde (+)-Thiolactomycin (**1**) auf den Diester **2** mit *syn*-orientierten C-S- und C-OH-Bindungen als Vorstufe zurückgeführt (Schema 1) bzw. auf den diastereomeren Diester mit identischer Orientierung der C-S-, aber umgekehrter Orientierung der C-O-Bindung (nicht gezeigt). Damit setzten wir auf eine Reaktionsfolge aus *vic*-Didesoxygenierung und Dieckmann-Kondensation als Zugang zu (+)-**1**, der von egal welchem der beiden diastereomeren Diester ausgehen könnte. Konkret sahen wir das Diester-Stereoisomer **2** als Vorstufe von **1** an, sollte das Thiocarboxylat **3** eine *syn*-selektive S_N'-Ringöffnung des Vinylepoxids **4** vornehmen. Den epimeren Diester wollten wir als Vorstufe von (+)-**1** einsetzen, falls das Thiocarboxylat **3** und das Vinylepoxid *ent*-**4** eine *anti*-selektive S_N'-Reaktion unternähmen. Die Stereochemie vergleichbarer Vinylepoxid-Öffnungen wurde allerdings fast nur^[22] mit anderen als Schwefel-Nucleophi-

[*] Dipl.-Chem. K. L. Dormann, Prof. Dr. R. Brückner
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Universität Freiburg
Albertstraße 21, 79104 Freiburg (Deutschland)
Fax: (+ 49) 761-2036100
E-Mail: reinhard.brueckner@organik.chemie.uni-freiburg.de

[**] Wir danken Prof. Dr. K. Ditrich (BASF AG, Ludwigshafen) für eine Schenkung von Aldehyd 5.

len^[23a,b] und nur an einfacheren Vinyllepoxyden^[24] als unserem sterisch gehinderten und Alkoxy carbonyl-substituierten Substrat **4** (oder seinem Enantiomer *ent*-**4**) untersucht. Dabei wurde sowohl *syn*^[23] als auch *anti*^[23a,b] als auch gar keine Stereoselektivität beobachtet. Die für uns resultierende Planungsunsicherheit wurde bei unserem Vorhaben aber dadurch ausgeglichen, dass jedes Enantiomer – **4** oder *ent*-**4** – des einzusetzenden Vinyllepoxyds über die Silylierung des geeigneten konfigurierten Vinylglycidols zugänglich wäre. Letzteres wiederum sollte mithilfe einer asymmetrischen Sharpless-Epoxidierung^[25] (ASE) des zugrundeliegenden Allylalkohols in Gegenwart von L- (→→**4**) bzw. D-Diisopropyltartrat (→→*ent*-**4**) zugänglich sein.

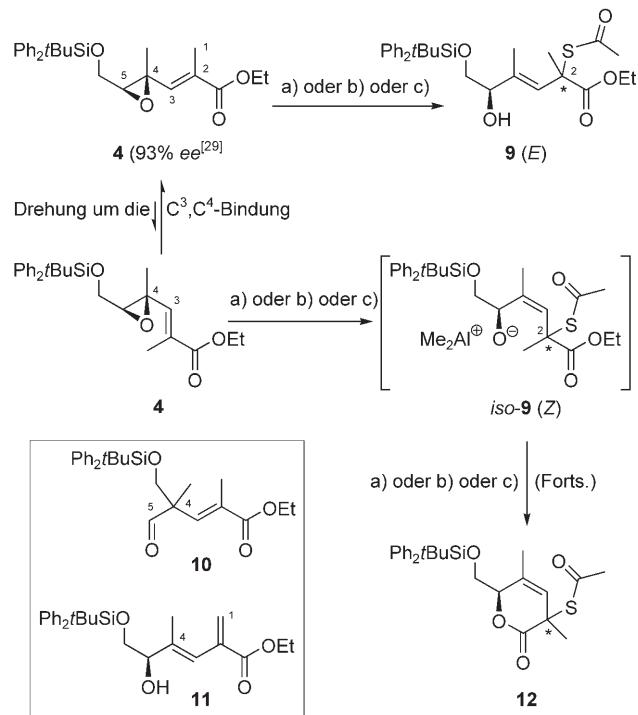
Der fragliche Allylalkohol war das Ethoxycarbonyl-substituierte Pentadienol **7** (Schema 2).^[26] Es wurde gemäß einer schon früher in unserem Labor entwickelten Prozedur^[21]



Schema 2. Synthese des Vinyllepoxyds **4**. a) Zugabe von **5** zu einer Lösung von **6** (1.1 Äquiv.) in CH_2Cl_2 , 50 °C, 5 h (Lit. [21]: 85 %); b) NaOH (5 Mol-%), EtOH, 25 °C, 12 h; 84 % über beide Stufen (Lit. [21]: 91%; 77% über beide Stufen); c) tBuOOH (2.0 Äquiv.), L-(+)-DIPT (12 Mol-%), Ti(O*i*Pr)₄ (10 Mol-%), CH_2Cl_2 , 4 Å Molsieb, -30 °C, 12 h; PPh₃ (2.0 Äquiv.); tBuPh₂SiCl (1.0 Äquiv.), Imidazol (2.2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 25 °C, 1 h; 83 %. DIPT = Diisopropyltartrat.

durch eine Wittig-Reaktion zwischen Aldehyd **5**^[27] und Phosphoran **6** und eine anschließende Ethanolyse hergestellt. Indem wir das Pentadienol **7** der katalytischen ASE^[25b] unterwarfen,^[28] konnten wir den gebildeten Epoxyalkohol **8** ohne aufzuarbeiten in einem Eintopfverfahren mit Diphenyl-*tert*-butylsilylchlorid schützen. Auf diese Weise erhielten wir das Vinyllepoxyd **4** in 83 % Ausbeute und mit 93 % ee.^[29] Die analoge ASE von Pentadienol **7** in Gegenwart von D-(–)-DIPT gefolgt von In-situ-Silylierung ergab das enantiomere Epoxid *ent*-**4** mit 92 % ee.^[29]

Die Thiolysse des Vinyllepoxyds **4** wurde zunächst mit kommerziell erhältlicher Thioessigsäure anstelle der später aus Propionylchlorid und H₂S hergestellten Thiopropionsäure untersucht (Schema 3 und Tabelle 1). Bei dieser Reaktion galt es, das Nucleophil in die Position C-2 des Substrats (→ S_N'-Reaktion) zu lenken statt in die Positionen C-3 (→ Michael-Addition) oder C-4 bzw. C-5 (→ S_N-Reaktionen). Tatsächlich erwiesen sich nicht diese Nebenreaktionen als problematisch, sondern die geringe Reaktivität und Chemoselektivität. Thioessigsäure allein oder kombiniert mit Na₂CO₃ setzte das Vinyllepoxyd **4** nur unvollständig um, während Cs₂CO₃, Triethylamin, Hünig-Base oder Pyridin als Zusätze **4** zersetzen. Thioessigsäure bewirkte zwar in Gegenwart von



Schema 3. Optimierung einer Modell-Thiolysen. a) Reagentien (siehe Tabelle 1), CH_2Cl_2 , -78 °C, 3 h; b) Reagentien, CH_2Cl_2 , -78 °C; → 25 °C, 60 min; -78 °C, Zugabe von **4**; → 25 °C, 2 h; c) Reagentien, CH_2Cl_2 , -78 °C; → 25 °C, 60 min; Zugabe von **4** bei 25 °C, 1 h.

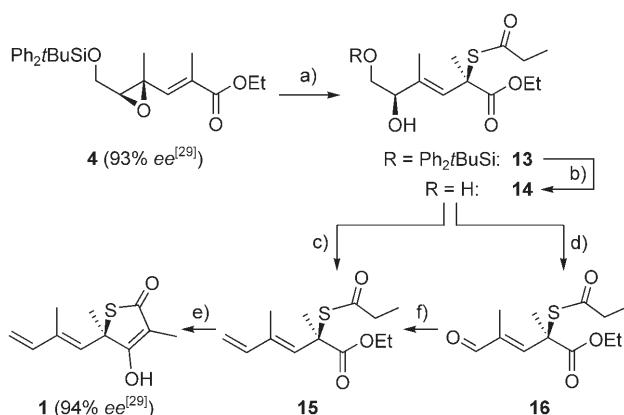
Tabelle 1: Reaktionsbedingungen und Produktausbeuten nach Schema 3

Bedingung	Reagentien (Äquiv.)	isierte Produkte
a)	BF ₃ -OEt ₂ (1.0), AcSH (0.0–1.0)	bis 50 % 10 (51 % ee)
b)	AlMe ₃ (4.0), AcSH (4.0–5.0)	19 % 9 + bis 10 % 11 + bis 10 % 12
c)	AlMe ₃ (5.0), AcSH (5.0)	48 % 9

Ti(O*i*Pr)₄ eine Ringöffnung von 2,3-Epoxy-1-hexanol,^[30] aber keine von **4**. Wir konnten jedoch Mischungen aus **4** und Thioessigsäure mit anderen Lewis-Säuren aktivieren (siehe Tabelle 1). Das lieferte unter anderem das gewünschte S_N'-Produkt **9**, das an der C=C-Doppelbindung die erwartete *E*-Konfiguration und an C-2 ein Stereozentrum von ebenfalls einheitlicher, wenn auch ungeklärter Konfiguration aufwies. Daneben erhielten wir etwas Lacton **12**, das offensichtlich aus dem isomeren S_N'-Produkt *iso*-**9** mit der *Z*-konfigurierten C=C-Doppelbindung durch intramolekulare Umesterung entstanden war. Außerdem isolierten wir zwei Reaktionsprodukte, die keine Thioessigsäure enthielten, nämlich den Aldehyd **10** und das 1,3-Dien **11**. Aldehyd **10** entstand vermutlich durch eine Semipinakol-Umlagerung des Substrats (**4**), eine wohlbekannte Reaktion silylierter Epoxyalkohole.^[31] Das Dien **11** muss aus dem Substrat **4** durch eine 1,4-Eliminierung oder aus dem zunächst gebildeten S_N'-Produkt **9** durch eine 1,2-Eliminierung gebildet worden sein. Die höchste Ausbeute an S_N'-Produkt **9** (48 %) und größte Chemoselektivität (fast keine Nebenprodukte **10–12**) ergaben sich, wenn je genau 5.0 Äquivalente Me₃Al und Thioessig-

säure in einer Dichlormethan-Lösung von -78°C auf Raumtemperatur erwärmt wurden und anschließend das Vinylepoxyd **4** zugegeben wurde.^[32,21]

Die Thiolysen-Bedingungen von Schema 3 waren ohne weiteres auf die Öffnung des Vinylepoxyds **4** mit Thiopropionsäure übertragbar (Schema 4, Stufe a). Dabei isolierten wir das S_{N}' -Produkt **13** in 60% Ausbeute diastereomerrein und



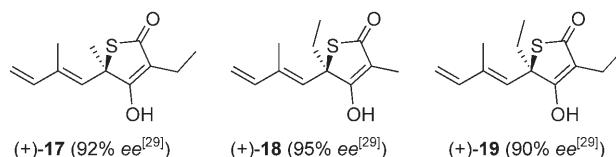
Schema 4. Totalsynthese von (+)-Thiolactomycin (**1**). a) Thiopropionsäure (5.0 Äquiv.), AlMe_3 (5.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -78°C ; $\rightarrow 25^{\circ}\text{C}$, 60 min; -78°C ; Zugabe von **4**, CH_2Cl_2 , $\rightarrow 25^{\circ}\text{C}$, 2 h; 60%; b) HF/Pyridin, THF, 25°C , 1.5 h; 85%; c) I_2 (4.0 Äquiv.), PPh_3 (4.0 Äquiv.), Imidazol (5.0 Äquiv.), Toluol, $0^{\circ}\text{C} \rightarrow 25^{\circ}\text{C}$, 40 min; 69%; d) NaIO_4 (1.0 Äquiv.), Dioxan/ H_2O , 25°C , 20 min; 90%; e) LiHMDS (2.5 Äquiv.), THF, -78°C , 2.5 h; 65% (Lit. [14] 70%); f) MePPh_3Br (1.3 Äquiv.), $n\text{BuLi}$ (1.1 Äquiv.), THF (entgast), $0^{\circ}\text{C} \rightarrow 25^{\circ}\text{C}$, 30 min; Zugabe von **16**, Ausschluss von Licht, 25°C , 10 min; 55%. LiHMDS = Lithium-hexamethyldisilazid.

mit unveränderten 93% ee.^[33] Folglich hatte ein 100-proz. Chiralitätstransfer von der $\text{C}^4\text{-O}$ -Bindung (gebrochen) auf die $\text{C}^2\text{-S}$ -Bindung (neu aufgebaut) stattgefunden. Den Beweis, dass die Stereostruktur der Verbindung **13** tatsächlich **2** ist – was gleichbedeutend damit ist, dass die C-OH- und die C-S-Bindung *syn* zueinander stehen und nicht *anti* –, erbrachte die Bildung von rechtsdrehendem Thiolactomycin auf diesem Syntheseweg. Da letzteres *R*-konfiguriert ist,^[17] muss das entsprechende Stereozentrum der Verbindung **13** ebenso konfiguriert sein. Diese Erkenntnis kommt einer vollkommen *syn*-selektiven Epoxidöffnung **4** \rightarrow **13** gleich.

Der Weiterweg zum Thiolactomycin (Schema 4, Stufen b–e) begann mit der Desilylierung von **13** mit dem HF/Pyridin-Komplex. Sie lieferte 85% des Glycols **14**. Anfangs spalteten wir dieses mit NaIO_4 zum Aldehyd **16** (90% Ausbeute). Erstaunlicherweise gelang dessen Olefinierung mit Methylenetriphenylphosphoran zum Dien **15** nur mit schwankender (2–55%) und fast immer niedriger Ausbeute (30%). Weder Lichteausschluss noch der Zusatz von Radikalfängern noch die Verwendung von entgasten Lösungsmitteln bis zum Ende der Aufarbeitung konnten Abhilfe schaffen. Glücklicherweise ließ sich dieser Engpass umgehen, indem wir **14** durch Umsetzung mit PPh_3 , Imidazol und I_2 einer reduktiven *vic*-Didesoxygenierung nach Garegg und Samuelsson^[34] unterwiesen. Diese Reaktion verkürzte unsere Synthese um eine Stufe, denn sie führte unmittelbar zu dem Diendiester **15**. Vor allem

lieferte sie **15** reproduzierbar in 69% Ausbeute. Townsends^[14] Dieckmann-Kondensation dieser Verbindung ergab (+)-**1** mit 94% ee (Schema 4, Stufe e).^[29] Damit war die bisher kürzeste Synthese von (+)-Thiolactomycin beendet. Sie erforderte sieben Stufen ab Aldehyd **5** und Ylid **6**.

Die Flexibilität unseres Syntheseplans ermöglichte, die Thiotetronsäuren (+)-**17** (92% ee),^[29] (+)-**18** (95% ee)^[29] und (+)-**19** (90% ee)^[29] ebenso zielfestig herstellen zu können (Schema 5).^[35] Verbindung (+)-**17** ist ein nichtnatürliches Homologes von Thiolactomycin (**1**), während es sich bei den



Schema 5. Weitere Thiotetronsäuren, die mit der in Schema 2 und 4 dargestellten Synthesestrategie hergestellt wurden.

Verbindungen (+)-**18** und (+)-**19** um die Antibiotika 834-B1^[36] und Thiotetromycin^[37] handelt. Ihre Synthesen gelangen hier zum ersten Mal.

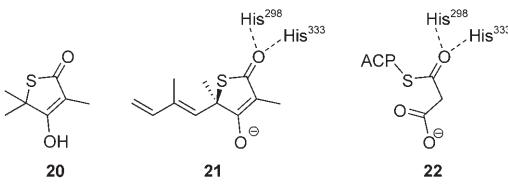
Zusammengefasst entwickelten wir eine kurze asymmetrische Synthese von Thiotetronsäure-Antibiotika. Aus dem Aldehyd **5**, einem Zwischenprodukt der technischen Vitamin-A-Synthese, wurden die Naturstoffe Thiolactomycin (**1**), 834-B1 (**18**) und Thiotetromycin (**19**) in jeweils sieben Stufen und mit bis zu 16% Gesamtausbeute hergestellt. Schlüsselreaktionen waren asymmetrische Sharpless-Epoxidierungen von Alkoxy carbonyl-substituierten Pentadienolen, *anti*-selektive S_{N}' -Thiolyse von Vinylepoxyden und Olefin-aufbauende *vic*-Didesoxygenierungen.

Eingegangen am 31. August 2006,
veränderte Fassung am 27. September 2006
Online veröffentlicht am 20. Dezember 2006

Stichwörter: Chiralitätstransfer · Didesoxygenierungen · Sharpless-Epoxidierung · Stereoselektive Synthese · Vinylepoxyde

- [1] a) J. Wang, S. M. Soisson, K. Young, W. Shoop, S. Kodali, A. Galgoci, R. Painter, G. Parthasarathy, Y. S. Tang, R. Cummings, S. Ha, K. Dorso, M. Motyl, H. Jayasuriya, J. Ondeyka, K. Herath, C. Zhang, L. Hernandez, J. Allocco, A. Basilio, J. R. Tormo, O. Genilloud, F. Vicente, F. Pelaez, L. Colwell, S. H. Lee, B. Michael, T. Felcetto, C. Gill, L. L. Silver, J. D. Hermes, K. Bartizal, J. Barrett, D. Schmatz, J. W. Becker, D. Cully, S. B. Singh, *Nature* **2006**, *441*, 358–361; b) F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5194–5254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072–5129.
- [2] H. Oishi, T. Noto, H. Sasaki, K. Suzuki, T. Hayashi, H. Okazaki, K. Ando, M. Sawada, *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 391–419.
- [3] R. A. Slayden, R. E. Lee, J. W. Armour, A. M. Cooper, I. M. Orme, P. J. Brennan, G. S. Besra, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 2813–2819.
- [4] a) R. F. Waller, P. J. Keeling, R. G. K. Donald, B. Striepen, E. Handman, N. Lang-Unnach, A. F. Cowman, G. S. Besra, D. S. Roos, G. I. McFadden, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*,

- 12352–12357; b) S. M. Jones, J. E. Urch, R. Brun, J. L. Harwood, C. Berry, I. H. Gilbert, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 683–692.
- [5] Übersichtsartikel: R. J. Heath, S. W. White, C. O. Rock, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2002**, *58*, 695–703.
- [6] Y.-M. Zhang, S. W. White, C. O. Rock, *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 17541–17544.
- [7] R. J. Heath, S. Jackowski, C. O. Rock in *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes* (Hrsg.: D. E. Vance, J. E. Vance), 4. Aufl., Elsevier, **2002**, S. 56–63 und 88–89.
- [8] J. T. Tsay, C. O. Rock, S. Jackowski, *J. Bacteriol.* **1992**, *174*, 508–513.
- [9] A. C. Price, K.-H. Choi, R. J. Heath, Z. Li, S. W. White, C. O. Rock, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 6551–6559.
- [10] Falls die Aciditäten von Thiolactomycin und Malonyl-ACP in der Bindungstasche des Enzyms den Aciditäten der Modellverbindungen **20**^[11] ($pK_s = 4.1$)^[12] und Malonsäuremonoethylester ($pK_s = 3.7$)^[12] in Wasser ähneln, werden vom Enzym wahrscheinlich nicht die protonierten, sondern die deprotonierten Formen von Thiolactomycin (—**21**) und Malonyl-ACP (—**22**) gebunden.
- [11] K. Dormann, Dissertation in Vorbereitung, Universität Freiburg.
- [12] Titrationen von 5–10 μM wässrigen Lösungen mit 0.1 M NaOH aus einer Schellbach-Bürette; pH-Aufzeichnung mit einem Membran-pH-Meters HI 8314 (HANNA Instruments); Auswertung der Daten graphisch.
- [13] C.-L. J. Wang, J. M. Salvino, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5243–5246 [ausgehend von Methyl-(α -propionylpropionat) 11% Ausbeute über fünf Stufen].
- [14] J. M. McFadden, G. L. Frehywot, C. A. Townsend, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3859–3862.
- [15] K. Ohata, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2787–2791.
- [16] K.-i. Toyama, T. Tauchi, N. Mase, H. Yoda, K. Takabe, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7163–7166. Die Autoren berichten über die Synthese von „R-(–)-Thiolactomycin, meinten aber R-(+)-Thiolactomycin (persönliche Mitteilung von N.M. an R.B.).
- [17] M. S. Chambers, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 23–24.
- [18] a) S. M. Sakya, M. Suarez-Contreras, J. P. Dirlam, T. N. O'Connell, S. F. Hayashi, S. L. Santoro, B. J. Kamicker, D. M. George, C. B. Ziegler, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2751–2754; b) P. Kim, Y.-M. Zhang, G. Shenoy, Q.-A. Nguyen, H. I. Boshoff, U. H. Manjunatha, M. B. Goodwin, J. Lonsdale, A. C. Price, D. J. Miller, K. Duncan, S. W. White, C. O. Rock, C. E. Barry III, C. S. Dowd, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 159–171.
- [19] Seit 2003 hergestellte racemische Analoga von (+)-**1**: a) S. J. Senior, P. A. Illarionov, S. S. Gurcha, I. B. Campbell, M. L. Schaeffer, D. E. Minnikin, G. S. Besra, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3685–3688; b) Lit. [4b]; c) J. M. McFadden, S. M. Medghalchi, J. N. Thupari, M. L. Pinn, A. Vadlamudi, K. I. Miller, F. P. Kuhajda, C. A. Townsend, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 946–961; d) A. Kamal, A. A. Shaik, R. Sinha, J. S. Yadav, S. K. Arora, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1927–1929; e) Lit. [18b]; f) P. Kim, C. E. Barry III, C. S. Dowd, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3447–3451.
- [20] Enantiomereneine Analoga von (+)-**1**: a) M. S. Chambers, E. J. Thomas, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1228–1230; b) Lit. [17]; c) M. S. Chambers, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 417–431; d) Lit. [18a]; e) Lit. [15]; f) Lit. [18b].
- [21] O. Böhnke, Dissertation, Universität Freiburg, **2002**.
- [22] S-Nucleophile wie PhSH (mit CuI, AlEt₃ oder Et₃B), Me₃SiSPh (zusammen mit ZnI₂ oder einem Pd-Katalysator) und Bi(SPh)₃ bewirkten S_{N'}-Öffnungen von Vinylepoxiden, denen allerdings die Voraussetzung für das Auftreten von *syn*- oder *anti*-Selektivität fehlte. Unseres Wissens ist die S_{N'}-Ringöffnung (neben der konkurrierenden S_N-Ringöffnung) von Vinylepoxiden mit RSH/NET₃ der einzige Fall, der stereochemisch anders gelagert war; dort beobachtete man ein 1:1-Verhältnis von *syn*- zu *anti*-Angriff: E. J. Corey, W.-G. Su, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2113–2116.
- [23] Übersichtsartikel über nichtkatalysierte S_{N'}-Ringöffnungen von Vinylepoxiden: a) R. M. Magid, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1901–1930; b) J. A. Marshall, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1503–1511. – Übersichtsartikel über *syn*-selektive Pd-katalysierte S_{N'}-Ringöffnungen von Vinylepoxiden: Übersichtsartikel: c) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422; d) J. Tsuji, T. Mandai, *Synthesis* **1996**, 1–24; e) A. Heumann in *Transition Metals in Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 307–320.
- [24] Durch Pd-Katalyse wurden bereits stereoselektive Ringöffnungen von mit **4** verwandten Alkoxy carbonyl-substituierten Vinyl-epoxiden mit O-Nucleophilen ausgeführt, jedoch im S_N- statt S_{N'}-Modus: B. M. Trost, J. K. Lynch, S. R. Angle, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 375–378.
- [25] Methode: a) mit stöchiometrischen Mengen an Ti^{IV}-Tartrat: T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976; b) unter Verwendung von Molsieb und mit <10 Mol-% Ti^{IV}-Tartrat: R. M. Hanson, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922–1925; Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765–5780.
- [26] Alle neuen Verbindungen ergaben zufriedenstellende ¹H-NMR-, ¹³C-NMR- und IR-Spektren (letzteres mit Ausnahme von **11** und **12**) sowie korrekte Elementaranalysen (stattdessen hochaufgelöste Massenspektren für **12**, **17**–**19**; niedrig aufgelöstes Massenspektrum für **10**; ohne vergleichbare Charakterisierung: **11**).
- [27] Aldehyd **5** ist eine Zwischenstufe der Vitamin-A-Synthese der BASF AG.
- [28] Erste ASE eines Alkoxy carbonyl-substituierten Pentadienols: T. Takahashi, H. Watanabe, T. Kitahara, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9219–9222.
- [29] Die ee-Werte von **4** und *ent*-**4** wurden durch HPLC an chiraler Phase bestimmt (L7100, Merck Hitachi LaChrom; Chiralpak OD-H-Säule, *n*-Heptan/iPrOH 200:1, 0.8 mL min⁻¹, 25 °C, UV-Detektion bei 230 nm): *t*_r(S-Enantiomer) = 8.68 min, *t*_r(R-Enantiomer) = 10.25 min. Die ee-Werte von (+)-**1**, (+)-**17**, (+)-**18** und (+)-**19** wurden auf analoge Weise bestimmt, wobei ggf. andere Säulenmaterialien und/oder Eluenten verwendet wurden; dort stellten wir stets *t*_r(Mindermengenenantioner) < *t*_r(Hauptmengenenantioner) fest.
- [30] Fußnote [25] in M. Caron, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1557–1560.
- [31] a) K. Maruoka, T. Ooi, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6431–6432; b) K. Maruoka, S. Nagahara, T. Ooi, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5607–5610; c) M. E. Jung, R. Marquez, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3129–3132.
- [32] Epoxidöffnung mit Me₂AlSAC (hergestellt wie von E. J. Corey, D. J. Beames, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5829–5831 beschrieben): R. C. Newbold, T. L. Shih, H. Mrozik, M. H. Fisher, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3825–3828.



- [33] **13:** Bei -78°C wurde Thiopropionsäure (1.03 g, 11.4 mmol, 5.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (40 mL) innerhalb von 25 min zu AlMe_3 (2.0 M in Heptan, 5.7 mL, 11 mmol, 5.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (40 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde innerhalb 60 min auf Raumtemperatur gebracht und anschließend wieder auf -78°C abgekühlt. Innerhalb von 40 min wurde eine Lösung des Vinyllepoxyds **4** (93 % ee in diesem Experiment; 1.0 g, 2.3 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 30 min gerührt. Nach Zugabe von wässriger NaOH -Lösung (1 M, 40 mL) und anschließender Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (80 mL) und gesättigter, wässriger Na/K-Tartrat-Lösung (80 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wurde per Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 7:1 als Eluens) zur Titelverbindung (*2R,5R*)-6-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-5-hydroxy-2,4-dimethyl-2-(propionylsulfanyl)-3-hexensäureethylester (730 mg, 60%) als farbloses Öl gereinigt. $[\alpha]_D^{25} = +13.3$ ($c = 1.03$ in CHCl_3); 93 % ee bestimmt per HPLC (L7100, Merck Hitachi LaChrom; Chiralpak AD-Säule, *n*-Heptan/EtOH 19:1, 1.0 mL min^{-1} , 25 °C, UV-Detektion bei 230 nm); t_r (*R*-Enantiomer) = 10.59 min, t_r (*S*-Enantiomer) = 12.55 min; $^1\text{H-NMR}$ (300.1 MHz, TMS als interner Standard in CDCl_3): $\delta = 1.06$ [m_c , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.11 (t , $J_{3',2'} = 7.5$ Hz, $3'\text{-H}_3$), 1.22 (t , $J_{2',1'} = 7.1$ Hz, $2''\text{-H}_3$), 1.66 (d , $J_{4\text{-Me},3} = 1.0$ Hz, 4- CH_3), 1.84 (s , 2- CH_3), 2.48 (q , $J_{2',3'} = 7.6$ Hz, 2'- H_2), 2.60 (d , $J_{5\text{-OH},5} = 3.1$ Hz, 5-OH), AB-Signal ($\delta_A = 3.53$, $\delta_B = 3.65$, $J_{AB} = 10.2$ Hz, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,5} = 7.5$ Hz, $J_{B,5} = 4.0$ Hz, 6- H_2), 4.05 (m_c , 5-H), 4.17 (q , $J_{1',2'} = 7.1$ Hz, 1'- H_2), 5.72 (br. s, 3-H), 7.36–7.47 (m, 4 \times meta-H, 2 \times para-H), 7.64–7.67 (m, 4 \times ortho-H)]; $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 als interner Standard in CDCl_3): $\delta = 9.55$ (C-3'), 14.05 (4-Me, C-2''), 19.31 [C(CH_3)₃], 25.94 (2-Me), 26.92 [C(CH_3)₃], 36.90 (C-2'), 54.72 (C-2), 61.97 (C-1''), 66.72 (C-6), 76.96 (C-5), 126.09 (C-3), 127.91 (C_{meta}), 129.96 und 129.99 (C_{para}), 133.06 und 133.10 (C_{ipso}), 135.62 (C_{ortho}), 139.58 (C-4), 172.19 (C-1), 199.30 (C-1'); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3510, 2975, 2930, 2860, 1735, 1695, 1460, 1445, 1380, 1115, 1075 \text{ cm}^{-1}$; C,H,S-Analyse (%): ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{SSi}$ (528.8): C 65.87, H 7.62, S 6.06; gef.: C 65.70, H 7.59, S 6.09.
- [34] Methode: P. J. Garegg, B. Samuelsson, *Synthesis* **1979**, 469–470.
- [35] Die ee-Werte von (+)-**1**, (+)-**17**, (+)-**18** und (+)-**19** variierten etwas (90–95 %) mit der jeweils verwendeten Charge des Vinyllepoxyds **4** oder seines α -Ethylanalogons. Deren Enantiomerenüberschüsse hingen empfindlich von der Epoxidierungstemperatur ab.
- [36] T. Sato, K. Suzuki, S. Kadota, K. Abe, S. Takamura, M. Iwanami, *J. Antibiot.* **1989**, 42, 890–896.
- [37] S. Omura, Y. Iwai, A. Nakagawa, R. Iwata, Y. Takahashi, H. Shimizu, H. Tanaka, *J. Antibiot.* **1983**, 36, 109–114.