

Diss. ETH Nr. 7659

V E R S U C H E Z U R
T O T A L S Y N T H E S E
D E S M A K R O D I O L I D S
E L A I O P H Y L I N

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels eines
Doktors der Naturwissenschaften
der
EIDGENOESSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZUERICH

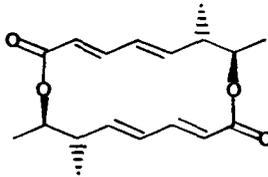
vorgelegt von
MARIUS SUTTER
Dipl.Chem. ETH
geboren am 28. Juni 1957
von Zürich und Schönholzerswilen (TG)

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. D. Seebach, Referent
Prof. Dr. W. Keller-Schierlein, Korreferent

Zürich 1984

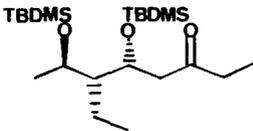
D. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit einer Totalsynthese des Makrodiolids Elaiophyllin (19). In einem ersten Teil wurden die für die Cyclisierung zum zentralen, stark gespannten Ring notwendigen Bedingungen an einem Modellsystem (24) erarbeitet.

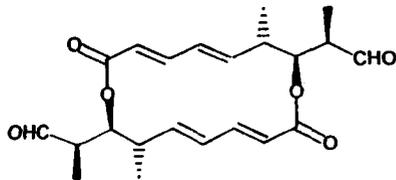


24

Als Ausgangsprodukte für die Synthese von Elaiophyllin (19) wurden (R)-3-Hydroxy-buttersäureethylester (25) sowie (S)-Äpfelsäureethylester (47) - zwei Hydroxycarbonsäuren aus dem "chiral pool" - verwendet. Die Chiralitätszentren, die nicht bereits in diesen Edukten enthalten sind, wurden entweder via diastereoselektive Alkylierung von Alkoholat-Enolaten oder via Aldolreaktionen erzeugt. So gelang die Darstellung des Ketons 86 und des Dialdehyds 21. Erste Versuche, diese beiden Bausteine mittels einer Aldolreaktion zu verknüpfen, führten zu einem Diastereomergemisch von 88, das allerdings nicht zum Aglykon 20 entschützt werden konnte.



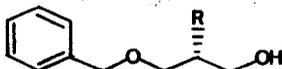
86



21

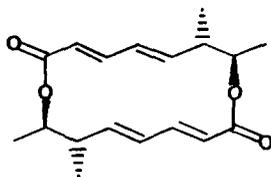
Im Verlaufe der Synthese wurde auch ein allgemeiner Zugang zu beiden enantiomeren Formen von 2-Alkyl-3-benzyloxy-1-propanolen, einer breit anwendbaren Gruppe von chiralen Synthesebausteinen, erarbeitet.

Die Synthese von 2-Alkyl-3-benzyloxy-1-propanolen erfolgt über die Reaktion von 2-Alkyl-3-hydroxy-1-propanolen mit Benzylchlorid in Gegenwart von Natriumhydroxid. Die Reaktion verläuft quantitativ und liefert die entsprechenden 2-Alkyl-3-benzyloxy-1-propanole in hoher Ausbeute.



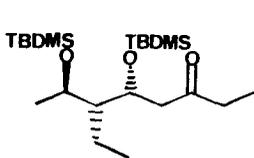
E S U M M A R Y

The present work deals with a total synthesis of the macrodiolide Elaiophylin (19). In the first part, the conditions, necessary for the cyclisation of the central, highly strained ring have been worked out on a model-system (24).

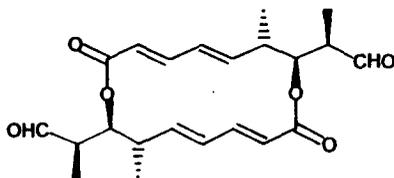


24

As starting materials for the synthesis of Elaiophylin (19) Ethyl-(R)-3-hydroxy-butylate (25) and (S)-Malic acid-ethyl-ester (47) - two hydroxyacids from the chiral pool - have been chosen. The centers of chirality, not yet present in these building blocks, have been introduced either by diastereoselective alkylation of alcoholate-enolates or by aldol-reactions. Thus the synthesis of the ketone 86 as well as the dialdehyde 21 was achieved. First experiments, directed to the connection of these two molecules produced a diastereoisomeric mixture of 88, which could not be deprotected to give the aglycone 20.



86



21

During the course of this synthesis, a general approach to both enantiomers of 2-Alkyl-3-benzyloxy-1-propanols, a widely applicable group of chiral building blocks, has been worked out.

