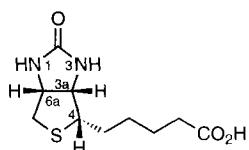


## Synthese von D-(+)-Biotin durch selektiven Ringschluß von N-Acyliminium-Silylenolethern\*\*

Marinus J. Moolenaar, W. Nico Speckamp\*,  
Henk Hiemstra, Eike Poetsch und Michael Casutt

Seit vielen Jahren sind sowohl Synthese<sup>[1]</sup> als auch Biosynthese<sup>[2]</sup> des mit der Nahrung aufzunehmenden Cofaktors D-(+)-Biotin **1**<sup>[3, 4]</sup> von stetem Interesse. Wegen der kommerziellen Bedeutung und der zunehmenden Verwendung dieser Substanz im medizinischen Bereich<sup>[5]</sup> werden ständig neue Syn-

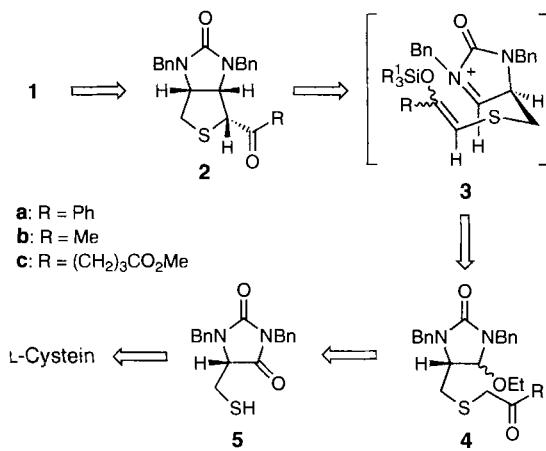


1

thesen publiziert<sup>[6]</sup>, von denen einige die gute Verfügbarkeit von L-Cystein oder L-Cystin als chiraler Ausgangsverbindung nutzen<sup>[1c, 6d–f, h, i]</sup>.

Die Kondensation von Silylenolethern mit N-Acyliminium-Zwischenstufen ist nicht

nur als inter-<sup>[7]</sup>, sondern auch als intramolekulare Reaktion effizient, was sich beispielhaft an unserer Totalsynthese von Gelsemid<sup>[8]</sup> belegen lässt, in der sie der Schlüsselschritt ist. Die Übertragung dieser Strategie auf die Synthese von (+)-Biotin **1** führt zu der in Schema 1 gezeigten Retrosynthese, in der die

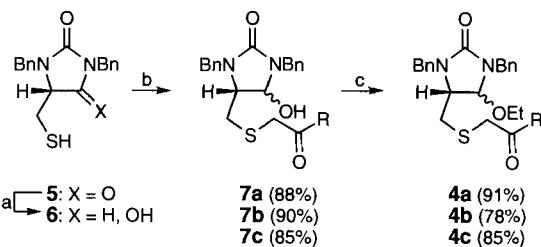


Schema 1. Retrosynthese von D-(+)-Biotin **1**. R<sup>1</sup> = Schutzgruppe.

notwendige C-C-Verknüpfung durch die Cyclisierung der Zwischenstufe **3c** (R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Me) erreicht wird. Diese Verbindung sollte in wenigen Stufen aus dem bekannten Imidazolidinon **5**<sup>[6a, 9]</sup> herstellbar sein. Voraussetzungen für einen mit maximaler Effizienz verlaufenden Cyclisierungsschritt sind 1) die vollständige Unterdrückung der konkurrierenden Deprotinierung der Zwischenstufe **3c**, 2) die regioselektive Bildung des Silylenolethers aus dem entsprechenden Keton und 3) die durch das benachbarte stereogene Zentrum gesteuerte Bildung des gewünschten (3aS,4R,6aR)-Isomers über den abgebildeten sesselförmigen Übergangszustand. Um Aussagen über die Durchführbarkeit eines solchen Ringschlusses der Iminiumverbindung **3c** machen zu können, wurde zunächst das Verhalten der

analogen Verbindungen **3a** (R = Ph) und **3b** (R = Me) untersucht.

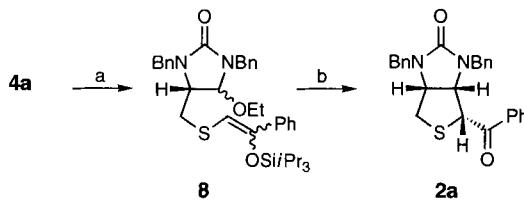
Die Darstellung der Cyclisierungsvorstufen **4a–c** geht aus von dem kommerziell erhältlichen Imidazolidinon **5** (Schema 2). Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH) in THF führte zum entsprechenden Hydroxyimidazolidinon **6** in quantitativer Ausbeute (*cis:trans* ≈ 10:1 gemäß <sup>1</sup>H-NMR).



Schema 2. a) 2.2 Äquiv. DIBALH, -70 °C, THF, 1 h, 99%; b) 1.05 Äquiv. RC(O)CH<sub>2</sub>Cl, 1.5 Äquiv. Et<sub>3</sub>N, 0 → 25 °C, 4 h; c) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/EtOH, Methylorange, pH = 3.1, 0 °C, 2 h.

Dieses wurde nach Umsetzung mit geeigneten  $\alpha$ -Chlorketonen in die Thioether **7a–c** in 85–90 % Ausbeute überführt. Unter sorgfältiger Kontrolle der Reaktionsbedingungen wurden diese Verbindungen zu den entsprechenden Ethoxyverbindungen **4a–c** in 78–91 % Ausbeute umgesetzt. Das Gelingen dieser Reaktion deutet bereits darauf hin, daß es möglich ist, eine kationische Zwischenstufe zu bilden, ohne die Konfiguration des dem kationischen Zentrum benachbarten, empfindlichen Chiralitätszentrums zu beeinflussen<sup>[10]</sup>.

Der stabile Triisopropylsilyl(TIPS)-Enoether **8** (Schema 3) konnte durch Umsetzung von **4a** mit einem Überschuß TIPSOTf in 81 % Ausbeute als 46:54-Gemisch der *E/Z*-Isomere



Schema 3. a) 5.5 Äquiv. TIPSOTf, 6.0 Äquiv. Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 18 h, 81 % (E:Z = 46:54); b) 1.5 Äquiv. TMSOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 1 h, 91%.

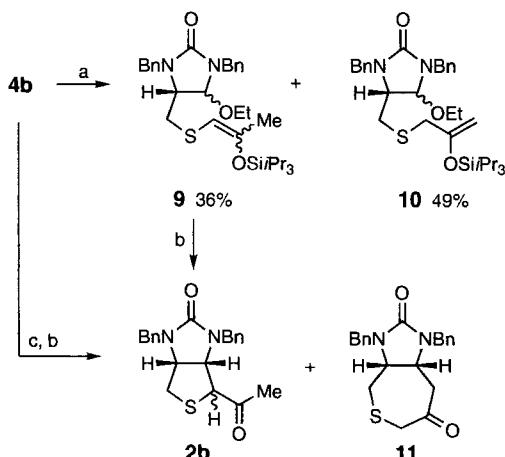
erhalten werden (Tf = SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>). Die leicht trennbaren Isomere dieses Gemisches wurden einzeln den Cyclisierungsbedingungen unterworfen und führten beide in 91 % Ausbeute zu kristallinem **2a** (Schmp. 143–144 °C,  $[\alpha]_{D}^{25} = -77.6$  (c = 1.1 in CHCl<sub>3</sub>)) als einzigm Reaktionsprodukt, dessen Konfiguration nach <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischer Analyse (NOE-Differenz, COSY, NOESY) der des D-(+)-Biotins **1** entspricht. Die Bildung von nur einem Diastereomer läßt sich dadurch erklären, daß beide Isomere unabhängig von der Konfiguration der Doppelbindung über den bereits erwähnten, sesselförmigen Übergangszustand cyclisieren.

Diese ermutigenden Ergebnisse veranlaßten uns, das Methyl-derivat **4b** zu untersuchen (Schema 4), um an dieser Verbindung den Einfluß enolisierbarer Methylprotonen auf die Bildung der Enoether zu untersuchen. Dabei stellte sich heraus, daß sowohl die Regio- als auch die Stereoselaktivität der Enoetherbildung maßgeblich durch geringste Änderungen der Versuchsbedin-

[\*] Prof. Dr. W. N. Speckamp, M. J. Moolenaar, Dr. H. Hiemstra  
Laboratory of Organic Chemistry, University of Amsterdam  
Nieuwe Achtergracht 129, NL-1018 WS Amsterdam (Niederlande)  
Telefax: Int. + 20/5255670

Dr. E. Poetsch, Dr. M. Casutt  
E. Merck, Darmstadt

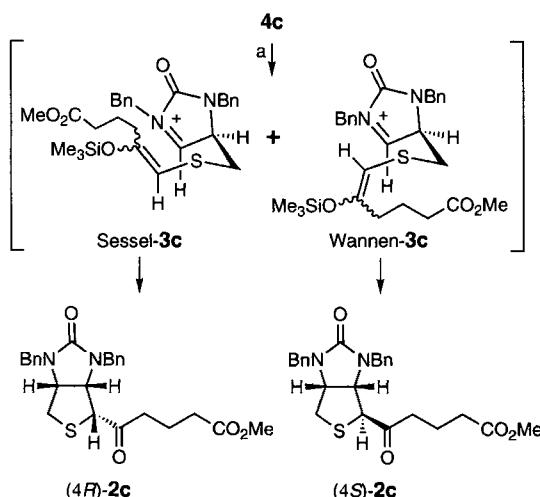
[\*\*] Wir danken J. R. Frowijn für experimentelle Mitarbeit.



Schema 4. a) 3.0 Äquiv. TIPSOTf, 3.3 Äquiv. Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 18 h; b) 1.5 Äquiv. TMSOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 1 h; c) 2.2 Äquiv. TMSOTf, 2.5 Äquiv. Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 → 10 °C, 2 h.

gungen beeinflußt wird und die Umsetzungen stets zu *E/Z*-Gemischen von **9** und dessen Regioisomer **10** führen, deren relatives Verhältnis nicht hinreichend kontrolliert werden konnte. Darüber hinaus ergab die Cyclisierung des reinen (*Z*)-TIPS-Enolethers **9** wie auch der Ringschluß des *in situ* hergestellten, entsprechenden Trimethylsilyl(TMS)-Enolethers unweigerlich Produktgemische aus **2b** und **11**, so daß wir uns der Cyclisierung von **4c** und der Synthese von D-(+)-Biotin **1** zuwenden.

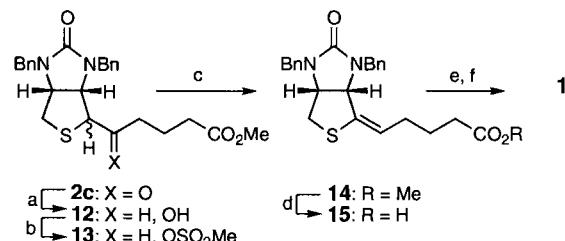
Es war zu erwarten, daß die Gegenwart der Esterseitenkette wegen der verringerten Acidität der  $\alpha$ -Methylenprotonen vorzugsweise zur Bildung des erwünschten Silylenolethers führen sollte. Erfreulicherweise gab die Umsetzung von **4c** mit TMSOTf (1.0 Äquiv., 1.05 Äquiv. Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 → 10 °C, 2 h) unter Bildung des Enolethers *in situ* und dessen Reaktion mit einem zweiten Äquivalent TMSOTf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -70 °C, 1 h) die Produkte (*4R*)-**2c** und das (*4S*)-Diastereomer im Verhältnis 2:1 in 69 % Ausbeute (Schema 5). Eine Optimierung der Reaktionsbedingungen führte zu keinem besseren Produktverhältnis, doch mit TMSCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et/Tetra-*n*-butylammoniumfluorid(TBAF)<sup>[11]</sup> zur In-situ-Darstellung des Enolethers und Cyclisierung durch nachfolgende Zugabe von TMSOTf wurden (*4R*)-**2c** und das (*4S*)-Diastereomer in einer



Schema 5. a) 2.1 Äquiv. TMSCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, 0.03 Äquiv. TBAF, THF, -78 °C, 18 h, dann 1.5 Äquiv. TMSOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 1 h, 78% (3:2-Diastereomerengemisch 4*R*:4*S*).

leicht verbesserten Ausbeute (78%) im Verhältnis 3:2 erhalten. Offensichtlich verläuft diese Cyclisierung zum Teil auch über einen wannenförmigen Übergangszustand zum (*4S*)-Diastereomer. Durch lediglich eine Kristallisation wurde reines (*4R*)-**2c** (Schmp. 101.5–102.5 °C,  $[\alpha]_D^{25} = -10.7$  ( $c = 0.2$  in CHCl<sub>3</sub>)) erhalten, dessen Konformation <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestätigt wurde. Dieses zweistufige Eintopfverfahren ist eine neuartige Anwendung der bereits bewährten *N*-Acyliminium-Zwischenstufen in der Naturstoffsynthese<sup>[12]</sup>.

Der Verlust an Kontrolle über die Konfiguration an C-4 hatte keinen Einfluß auf die Überführung des Diastereomerengemisches **2c** in D-(+)-Biotin **1** (Schema 6). Diese Sequenz wurde



Schema 6. a) 1.0 Äquiv. NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 25 °C, 1 h; b) 5.0 Äquiv. MeSO<sub>2</sub>Cl, Et<sub>3</sub>N/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1/1, 0 → 35 °C, 1.5 h; c) DBU, 60 °C, 2 h; d) KOH/MeOH, 2 h, 87% (vier Stufen); e) H<sub>2</sub> (10 bar), 10% Pd/C, 2-Propanol, 50 °C, 18 h; f) 48% HBr, 100 °C, 2 h, 85% (zwei Stufen).

durch Standardreaktionen realisiert: 1) Reduktion des Ketons mit NaBH<sub>4</sub> zum Alkohol **12**; 2) Bildung des Mesylats **13**; 3) Eliminierung des Mesylats mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) zum Olefin **14**; 4) Verseifung des Methylesters; 5) Hydrierung der Doppelbindung der Carbonsäure **15** und schließlich 6) Entschützen der Imidazolidinon-Einheit. D-(+)-Biotin **1** wurde über die sechs Stufen in 74% Gesamtausbeute erhalten.

In dieser Mitteilung haben wir eine neue, elfstufige Totalsynthese des Vitamins D-(+)-Biotin **1** in einer Gesamtausbeute von 42% ausgehend vom Imidazolidinon **5**<sup>[9b]</sup> beschrieben. Bemerkenswert ist die regioselektive *In-situ*-Bildung des Enolethers, an die sich der Ringschluß über ein *N*-Acyliminium-Ion unter Bildung des erwünschten *cis*-anellierten Bicyclus anschließt. Trotz einer unvollständigen Selektivitätskontrolle am stereogenen Zentrum C-4 ist die Effizienz der Gesamtsequenz nicht beeinträchtigt.

#### Experimentelles

**6:** Eine Lösung von **5** (9.80 g, 30.0 mmol) in THF (200 mL) wurde bei -70 °C tropfenweise mit DIBALH (66.0 mL einer 1.0 M Lösung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 66.0 mmol) versetzt. Nach 1 h Rühren bei -70 °C wurden tropfenweise H<sub>2</sub>O (50 mL), 10proz. wäßrige NaOH (50 mL) und nochmals H<sub>2</sub>O (150 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei 25 °C gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit wäßriger, gesättigter NaCl-Lösung (3 × 100 mL) extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingeeignet. Das Hydroxyimidazolidinon **6** (9.82 g, 99%) wurde als zähes, farbloses Öl erhalten.  $R_f = 0.40$  (Ethylacetat/Petrolether 50/50).  $[\alpha]_D^{25} = -14.8$  ( $c = 0.87$  in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.40$ –7.10 (m, 10 H, ArH), 5.00 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1 H, CHOH), 4.86 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.82 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.23 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.04 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.43–3.33 (m, 1 H, CHCH<sub>2</sub>), 2.85 (br.t,  $J = 10.0$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>SH), 2.64 (br.d,  $J = 10.5$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>SH), 2.37 (s, 1 H, SH); IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu} = 3520$ –3170, 1690 cm<sup>-1</sup>.

**7c:** Eine Lösung von **6** (2.30 g, 7.00 mmol) in THF (15 mL) wurde bei 0 °C zunächst mit Et<sub>3</sub>N (1.4 mL, 10.0 mmol), dann mit 6-Chlor-5-oxo-hexanocarbonsäuremethylester (1.31 g, 7.35 mmol) versetzt und das Reaktionsgemisch 2 h bei 0 °C gerührt. Nach 2 h Rühren bei 25 °C wurde das Gemisch filtriert, eingeeignet und durch Kieselgel (vorbehandelt mit Ammoniak, Ethylacetat/Petrolether 60/40) filtriert. Man isolierte **7c** (2.79 g, 85%) als zähes, farbloses Öl, das direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

**4c:** Eine Lösung von **7c** (4.70 g, 10.0 mmol) in EtOH (200 mL) wurde bei 0 °C mit einer H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 N)/EtOH-Lösung tropfenweise bis pH 3.1 (gegen Methylorange) angesäuert. Nach 2 h Rühren bei 0 °C wurde der pH-Wert der Lösung vorsichtig durch Zugabe einer 2proz. KOH-Lösung in EtOH bis pH 5.5 erhöht und das Reaktionsgemisch eingeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (100 mL) aufgenommen, mit H<sub>2</sub>O (100 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingeengt und Flash-chromatographisch (mit Ammoniak vorbehandeltes Kieselgel, Ethylacetat/Petrolether 50/50) gereinigt. Man isolierte **4c** (4.24 g, 85%, *trans:cis* = 9:1) als zähes, farbloses Öl. **trans-4c:** *R*<sub>f</sub> = 0.62 (50 % Ethylacetat/Petrolether 50/50); <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.32–7.22 (m, 10 H, ArH), 4.92 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.88 (d, *J* = 14.9 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.50 (s, 1 H, CHOEt), 4.12 (d, *J* = 15.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.65 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.50–3.10 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S, OCH<sub>2</sub>), 3.07 (s, 2 H, SCH<sub>2</sub>C(O)), 2.75–2.25 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C(O), CH<sub>2</sub>S), 1.85 (Quintett, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): ν = 1725, 1700 cm<sup>-1</sup>.

**2c:** Ein Gemisch aus **4c** (249 mg, 0.500 mmol) und Ethyl(trimethylsilyl)acetat (189 μL, 1.05 mmol) in THF (1 mL) wurde tropfenweise bei –78 °C in 20 min mit TBAF (150 μL einer 0.1 M Lösung in THF, 15 μmol) versetzt. Nach 20 min Röhren bei –78 °C und 18 h Röhren bei 25 °C, wurde das Gemisch eingeengt und der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) aufgenommen. Die Lösung wurde auf –78 °C gekühlt, tropfenweise mit TMSOTf (135 μL, 0.750 mmol) versetzt und das Gemisch 1 h bei –78 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter, wäßriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (5 mL) hydrolysiert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde mit H<sub>2</sub>O (40 mL) und gesättigter, wäßriger NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, eingeengt und durch Flashchromatographie (Ethylacetat/Petrolether 80/20) gereinigt. Man erhielt das Imidazolidinon **2c** (175 mg, 78%) als 3:2-Isomergemisch. Beide Isomere konnten in reiner Form durch Umkristallisation aus Ethylacetat/Hexan erhalten werden.

**(4R)-2c:** *R*<sub>f</sub> = 0.65 (Ethylacetat/Petrolether 60/40); Schmp. 101.5–102.5 °C; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –10.7 (*c* = 0.2 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.32–7.22 (m, 10 H, ArH), 4.78 (d, *J* = 15.2 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.57 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.22 (d, *J* = 15.2 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.05 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.04–4.02 (m, 2 H, H-6a, H-3a), 3.65 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, H-4), 2.82–2.71 (m, 2 H, H-6), 2.56 (dt, *J* = 17.5, 7.5 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C(O)), 2.25 (dt, *J* = 1.7, 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>C(O)), 1.95 (dt, *J* = 17.5, 7.5 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C(O)), 1.78 (Quintett, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): ν = 1725, 1700, 1680 cm<sup>-1</sup>; HR-MS (EI, 70 eV): ber. für C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: 452.1770; gef.: 452.1766. **(4S)-2c:** *R*<sub>f</sub> = 0.70 (Ethylacetat/Petrolether 60/40); Schmp. 82.5–83 °C; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –21.2 (*c* = 1.3 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.35–7.25 (m, 10 H, ArH), 4.75 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.50 (d, *J* = 15.2 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.45 (d, *J* = 15.2 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, H-3a), 4.21 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.20 (dd, *J* = 4.6, 7.9 Hz, 1 H, H-6a), 3.65 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.58 (s, 1 H, H-4), 2.75 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H, H-6), 2.69 (dt, *J* = 7.5, 17.3 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C(O)), 2.56 (dd, *J* = 4.8, 12.9 Hz, 1 H, H-6), 2.26–2.19 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>C(O)), 1.78 (Quintett, *J* = 7.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): ν = 1725, 1700, 1680 cm<sup>-1</sup>; HR-MS (EI, 70 eV): ber. für C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: 452.1770; gef.: 452.1760.

Eingegangen am 9. Juni 1995 [Z 8078]

**Stichworte:** Acyliminium-Ionen · Biotin · Cyclisierungen · Silylenoether · Totalsynthesen

- [1] Für frühe Synthesen von D-(+)-Biotin siehe: a) M. W. Goldberg, L. H. Sternbach, US-A 2 489 232, 1949 [*Chem. Abstr.* 1951, 45, 184b]; b) H. Ohru, S. Emoto, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2765; c) P. N. Confalone, G. Pizzolato, E. G. Baggio, D. Lollar, M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 7020; d) T. Ogawa, T. Kawano, M. Matsui, *Carbohydr. Res.* 1977, 57, C31; e) H. Ohru, N. Sueda, S. Emoto, *Agric. Biol. Chem.* 1978, 42, 865; f) J. Vasilevskis, J. A. Gaultier, S. D. Hutchings, R. C. West, J. W. Scott, D. R. Parrish, F. T. Bizzarro, G. F. Field, *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 7423; g) F. G. M. Vogel, J. Paust, A. Nürenbach, *Liebigs Ann. Chem.* 1980, 1972.
- [2] Biosynthese von D-(+)-Biotin: a) R. J. Parry, *Tetrahedron* 1983, 39, 1215; b) A. Marquet, *Pure Appl. Chem.* 1993, 65, 1249; c) P. Baldet, H. Gerbling, S. Axiotis, R. Douce, *Eur. J. Biochem.* 1993, 217, 479.
- [3] Die erste Isolierung ist beschrieben in: V. du Vigneaud, D. B. Melville, J. Rachelle, *J. Biol. Chem.* 1941, 140, 763.
- [4] a) Themenheft: *Ann. Acad. Sci.* 1985, 447, 1–441; b) M. R. Uskokovic, *Kirk-Othmer Encycl. Chem. Technol.* 3rd Ed. 1978–1984, 24, 41.
- [5] Für einige Anwendungen siehe: a) M. Ahlers, W. Müller, A. Reichert, H. Ringsdorf, J. Venzmer, *Angew. Chem.* 1990, 102, 1310; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1990, 29, 1269; b) O. Livnah, E. A. Bayer, M. Wilchek, J. L. Sussman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993, 90, 5076; c) H. Martini, J. Rétey, *Angew. Chem.* 1993, 105, 287; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1993, 32, 278; d) I. Sanyal, S.-L. Lee, D. H. Flint, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 2637.
- [6] Für weitere Synthesen von D-(+)-Biotin siehe: a) R. R. Schmidt, M. Maier, *Synthesis* 1982, 747; b) R. A. Volkmann, J. T. Davis, C. N. Meltz, *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 5946; c) T. Ravindramathan, S. V. Hiremath, D. Reddy, A. V. R. Rao, *Carbohydr. Res.* 1984, 134, 332; d) E. Poetsch, M. Casutt, *Chimia* 1987, 41, 148; e) H. L. Lee, E. G. Baggio, M. R. Uskokovic, *Tetrahedron*

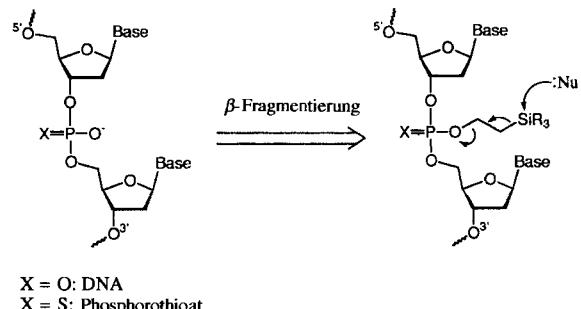
1987, 43, 4887; f) E. J. Corey, M. M. Mehrotra, *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 57; g) R. Bihovsky, V. Bodepudi, *Tetrahedron* 1990, 46, 7667; h) T. Fujisawa, M. Nagai, Y. Koike, M. Shimizu, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 5865; i) F. D. Deroose, P. J. De Clercq, *ibid.* 1995, 60, 321.

- [7] a) R. Kober, K. Papadopoulos, W. Miltz, D. Enders, W. Steglich, H. Reuter, H. Puff, *Tetrahedron* 1985, 41, 1693; b) T. Almendinger, G. Rihs, H. Wetter, *Helv. Chim. Acta* 1988, 71, 395; c) R. M. Williams, P. J. Sinclair, D. Zhai, D. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 1547; d) H. H. Mooiweer, K. W. A. Ettema, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* 1990, 46, 2991; e) E. C. Roos, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, B. Kaptein, J. Kamphuis, H. E. Schoemaker, *Recl. Trav. Chim. Pays Bas* 1992, 111, 360.
- [8] N. J. Newcombe, Y. Fang, R. J. Vijn, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1994, 767.
- [9] a) A. Schöberl, R. Hamm, *Chem. Ber.* 1948, 81, 210; b) M. Casutt, E. Poetsch, W. N. Speckamp (Merck GmbH), DE-A 3926 690, 1991 [*Chem. Abstr.* 1991, 115, 8429k].
- [10] Die Hydroxy- und Ethoxyimidazolidinone wurden Flash-chromatographisch gereinigt, wobei das verwendete Kieselgel mit Ammoniak vorbehandelt wurde, um die Eliminierung von Wasser bzw. Ethanol zu verhindern. Alle Reaktionsprodukte wurden durch IR- und NMR-Spektroskopie sowie Massenspektrometrie charakterisiert.
- [11] E. Nakamura, T. Murofushi, M. Shimizu, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 2346.
- [12] a) H. Hiemstra, W. N. Speckamp in *The Alkaloids*, Vol. 32 (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, San Diego, 1988, S. 271–239; b) H. de Koning, M. J. Moolelaar, H. Hiemstra, W. N. Speckamp in *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 13 (Hrsg.: Atta-ur-Rahman), Elsevier, Amsterdam, 1993, S. 473–518.

## Phosphorothioate: β-Fragmentierung gegen β-Silicium-Effekt\*\*

Achim H. Krotz\*, Patrick Wheeler und Vasulina T. Ravikumar

Modifizierte Oligonukleotide können als Antisense-Therapeutika wirken<sup>[1]</sup>. Unter den bisher berichteten DNA-Modifikationen waren Phosphorothioate die erste Verbindungsklasse, die zu klinischen Versuchen am Menschen herangezogen wurde<sup>[2]</sup>. Um im großen Maßstab durchgeführte Oligonukleotidsynthesen zu optimieren, untersuchen wir neue Phosphor-haltige Schutzgruppen<sup>[3, 4]</sup>. Bei der automatischen DNA-Synthese werden meist β-Cyanethyl-3'-phosphoramidite eingesetzt<sup>[5]</sup>. Die Schutzgruppen werden dabei selektiv durch β-Eliminierung entfernt<sup>[6]</sup>. Die Möglichkeit, β-Silylethyl-geschützte Oligonukleotide mit Nucleophilen selektiv durch β-Fragmentierung zu spalten<sup>[4, 7]</sup> (Schema 1), veranlaßte uns, eine Reihe von



Schema 1. Selektive Abspaltung der Schutzgruppen der β-Silylethyl-geschützten Oligonukleotide durch β-Fragmentierung.

[\*] Dr. A. H. Krotz, P. Wheeler, Dr. V. T. Ravikumar  
Isis Pharmaceuticals  
2292 Faraday Avenue, Carlsbad, CA 92008 (USA)  
Telefax: Int. + 6 19/9 29-05 28  
E-mail: achim\_krotz@isisph.com

[\*\*] Die Autoren danken Dr. T. K. Wyrzykiewicz und Dr. D. L. Cole für hilfreiche Diskussionen.