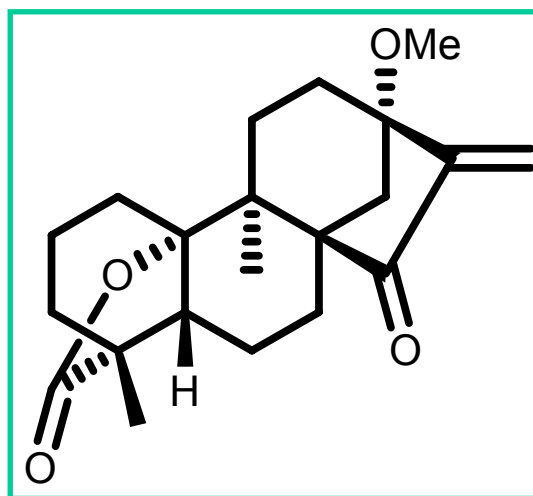


Totalsynthese von (±)-13-Methoxy-15-oxoapatlin



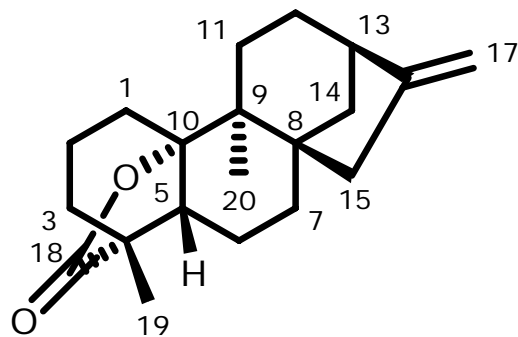
Robert A. Britton, Edward Piers and Brian O. Patrick

*Department of Chemistry, University of British Columbia,
Vancouver, British Columbia, Canada V6T 1Z1*

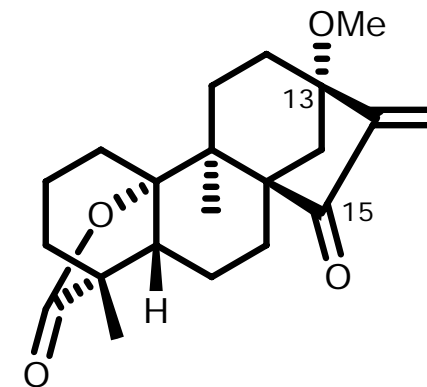
J.Org.Chem. **2004**, *69*, 3068-3075.

Einleitung

- 1970 erstmalige Isolierung von (-)-Zoapatlin aus Zoapatl-Busch
→ neues Diterpenoid-Skelett, Zoapatlin als Klassenname
- Mitte der 90er Isolierung von (-)-15-Oxozoapatlin, (-)-13-Hydroxy-15-oxozoapatlin und (-)-13-Methoxy-15-oxozoapatlin aus verschiedenen Pflanzen (Parinari curatellifolia (Mobola-Pflaume) und Parinari capensis (Kap-Pflaume))
- biologische Aktivität
 - hemmt Pilzwachstum des *Cladosporium cucumerinum* (Verursacher der Gurkenkrätze)
 - Zellgift (ED₅₀ zwischen 0,3 und 16,5 µM) durch Eingriff in Zellteilungskreislauf bei menschlichen Krebszellen (Ketogruppe reagiert z. B. mit Thiol-Gruppe in Proteinen) → Einsatz als Krebstherapeutikum
 - Wirksam gegen Malaria (IC₅₀ 0,67 µg/ml)

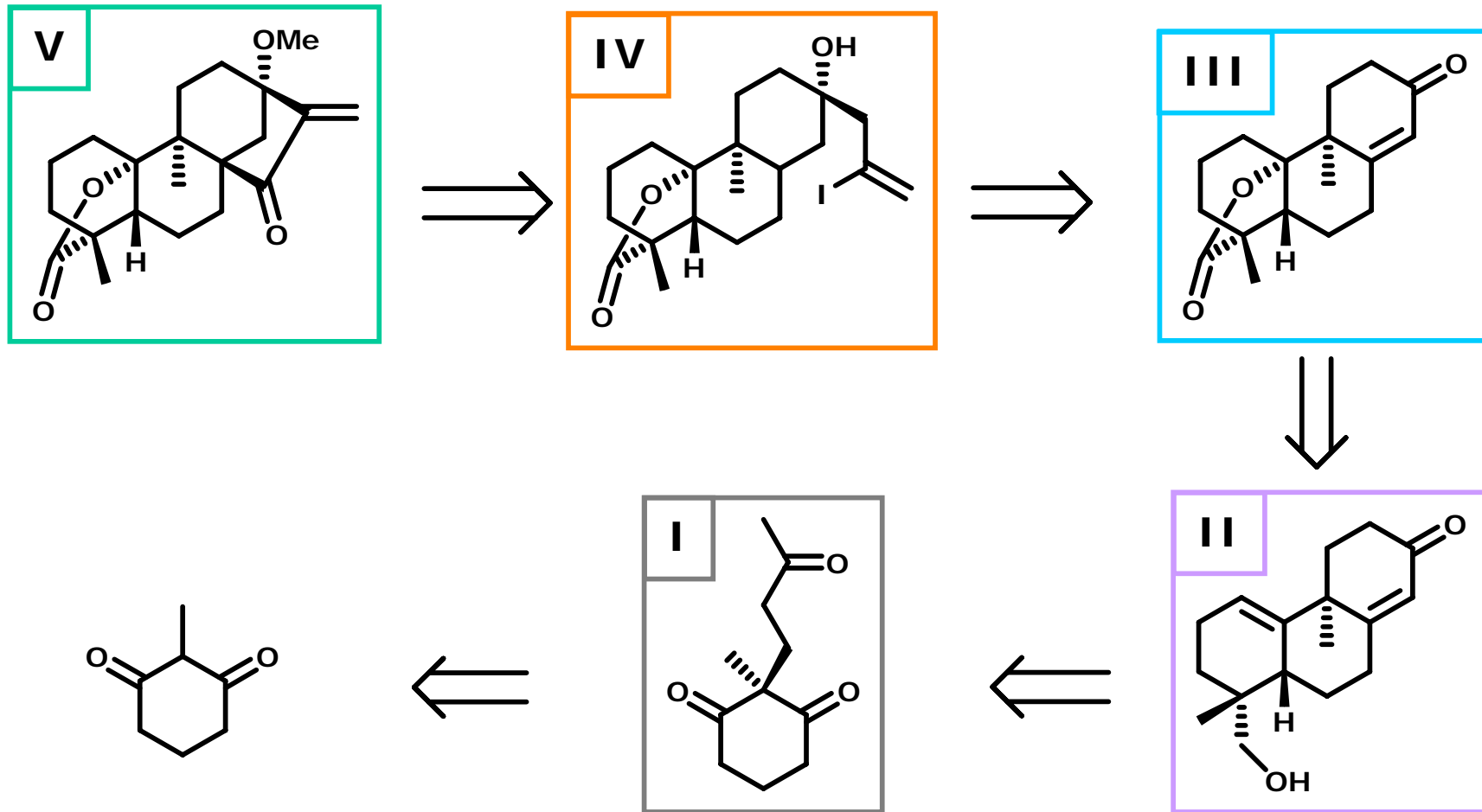


(-)-Zoapatlin

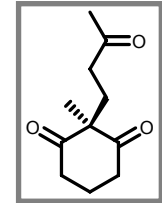
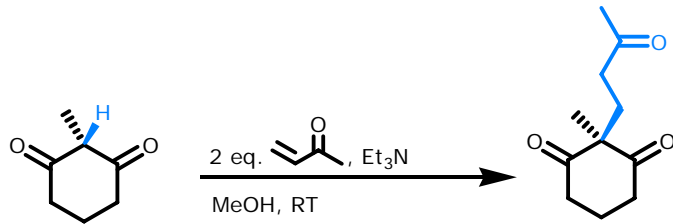


(±)-13-Methoxy-15-Oxozoapatlin

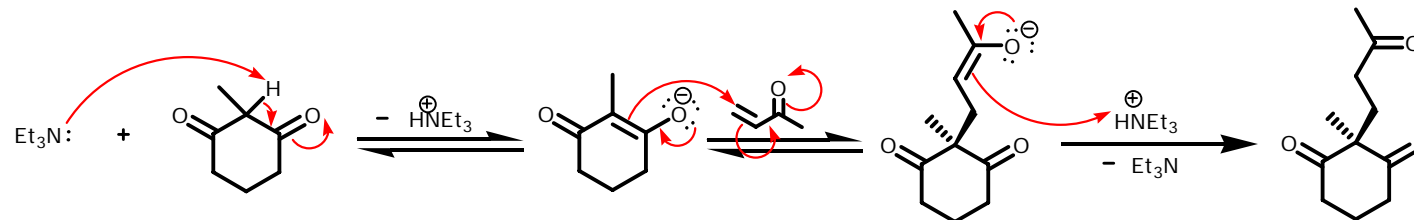
Retrosynthese



I.1 *Michael-Addition*

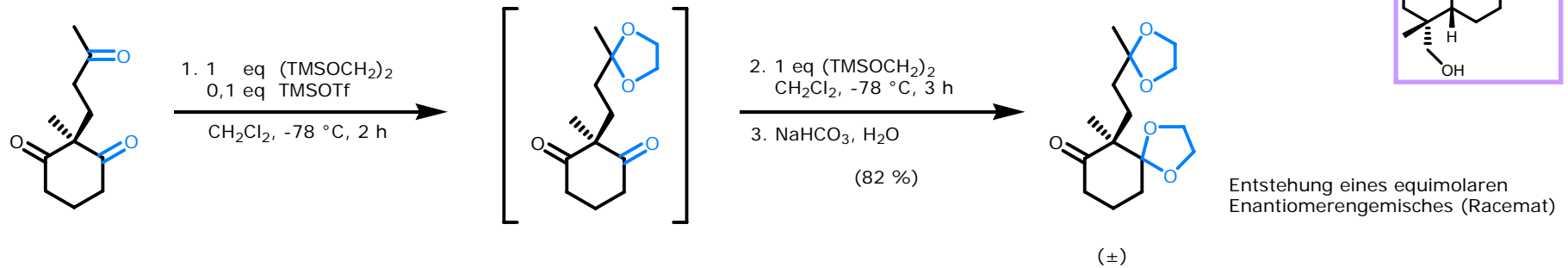


Mechanismusvorschlag:

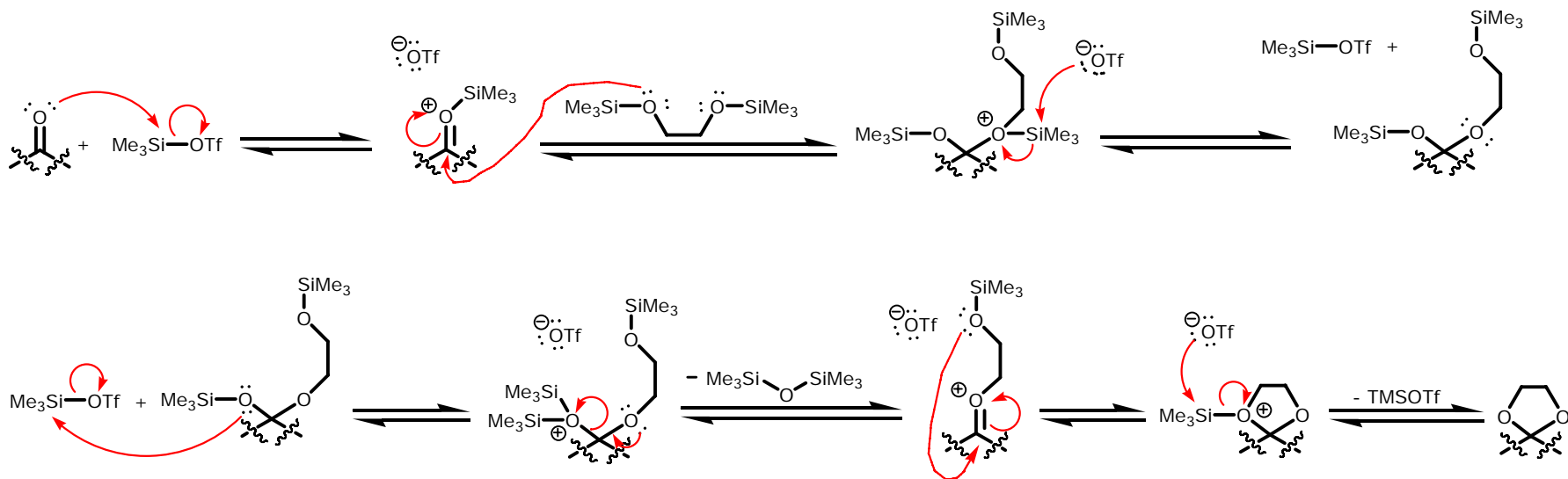


Lit.: Wendler, N.L.; Slates, H.L.; Tishler, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 3816
 Brückner, R. „*Reaktionsmechanismen*“, 3. Aufl., **2004**, S. 580f.

II.1 Ketalisierung

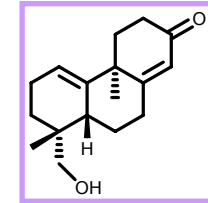
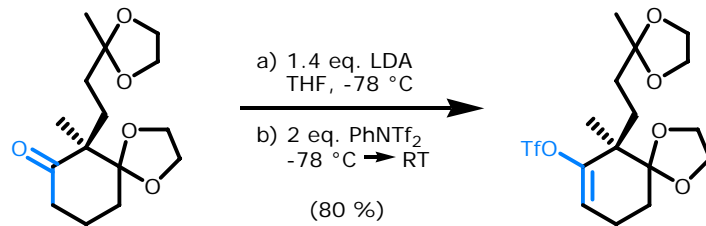


Mechanismusvorschlag:

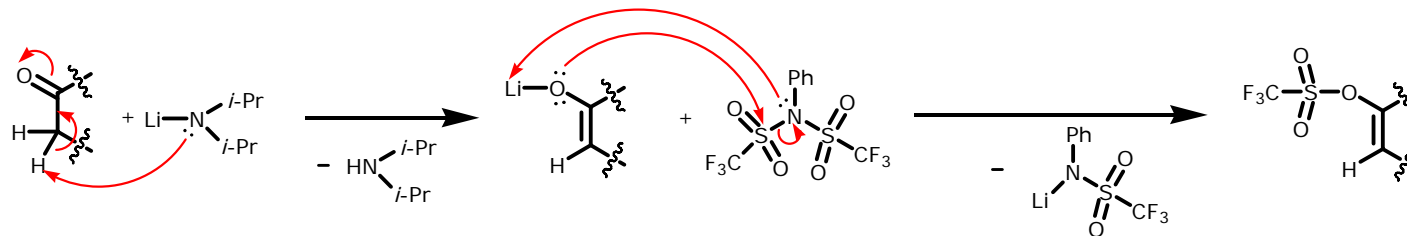


Lit.: Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P., „Organic Chemistry“ 2004, S. 1289.

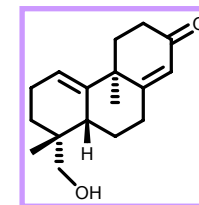
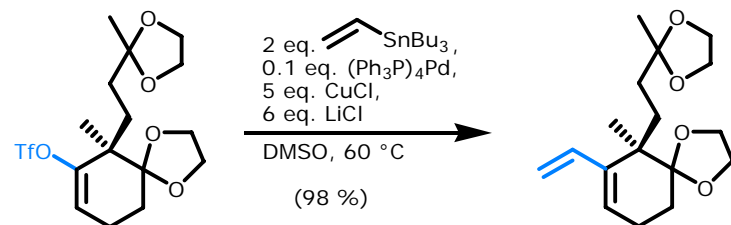
II.2 Darstellung des Triflatenolethers



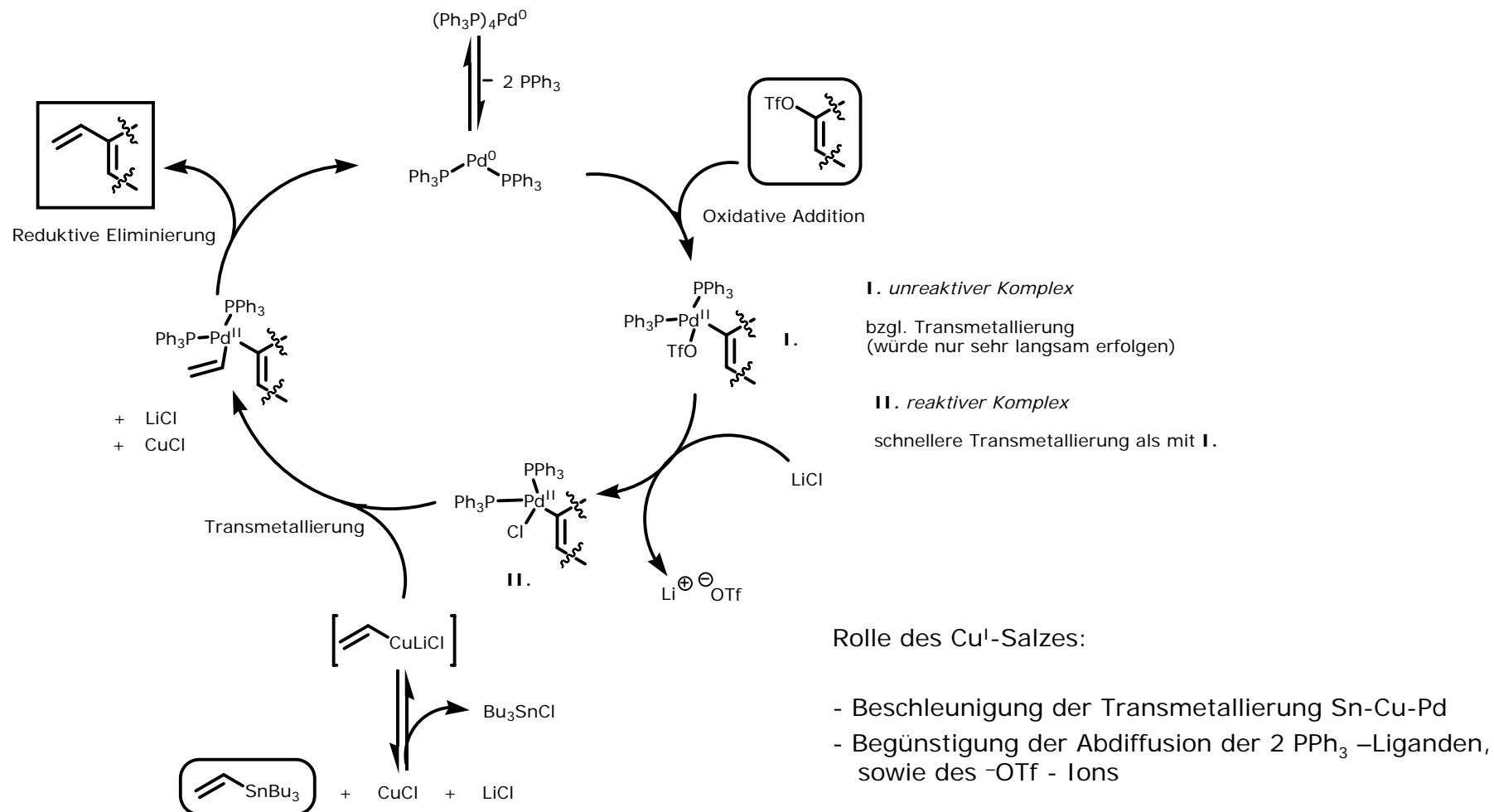
Mechanismusvorschlag:



II.3 Stille - Kupplung

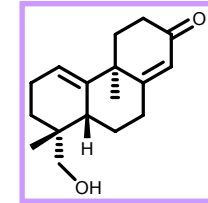
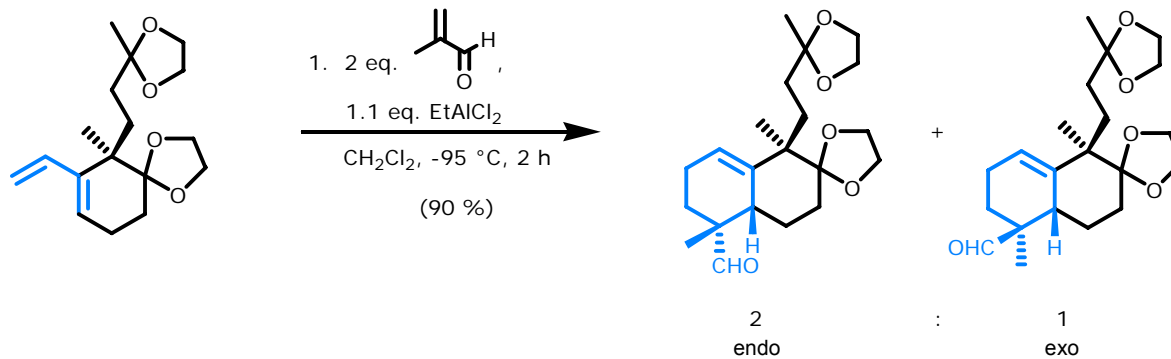


Mechanismusvorschlag:



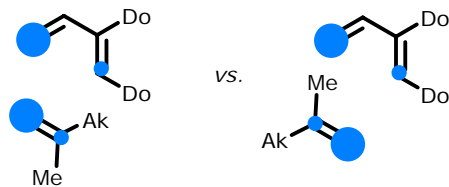
Lit.: Liebeskind, L. S.; Fengl, R. W., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5359
 Farina, V.; Kapadla, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905
 Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E., *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1152-1156
 Han, X.; Stolz, B. M.; Carey, E. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7600.

II.4 Diels-Alder-Reaktion



Selektivitätsberachtungen:

Orientierungsselektivität:



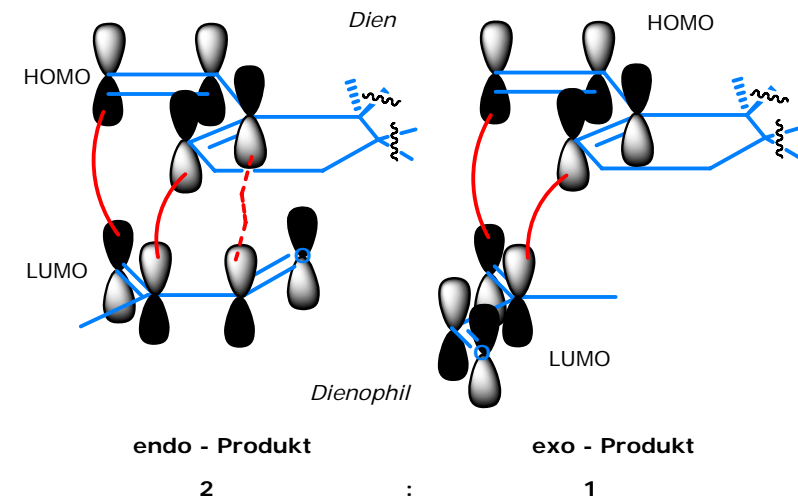
Do... e⁻ - Donator

Ak... e⁻ - Akzeptor

● großer LCAO-Koeffizient am HOMO_{Dien} / LUMO_{Dienophil}

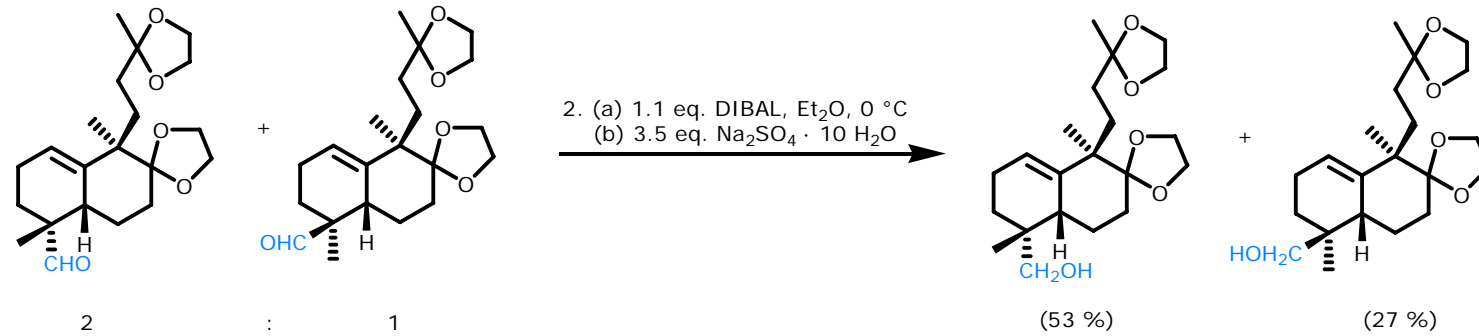
● kleiner LCAO-Koeffizient am HOMO_{Dien} / LUMO_{Dienophil}

endo/exo-Produkt (normaler Elektronenbedarf):

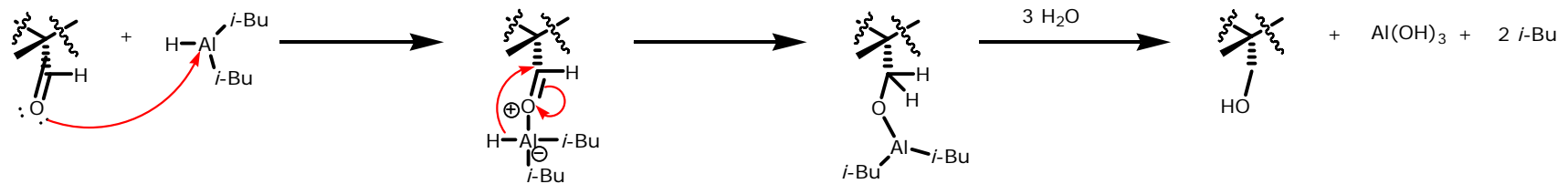


Lit.: Brückner, R. „Reaktionsmechanismen“, 3. Aufl., 2004, S. 648-664.

II.5 Reduktion mit DIBAL

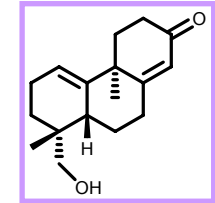
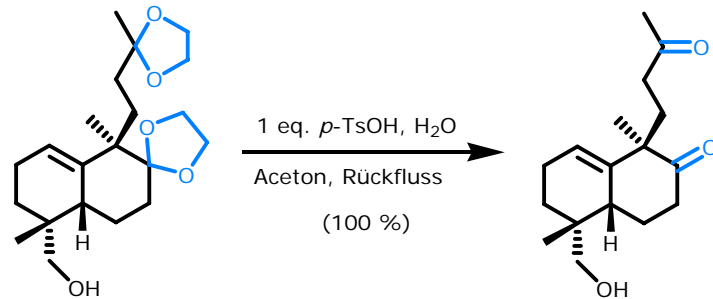


Mechanismusvorschlag:

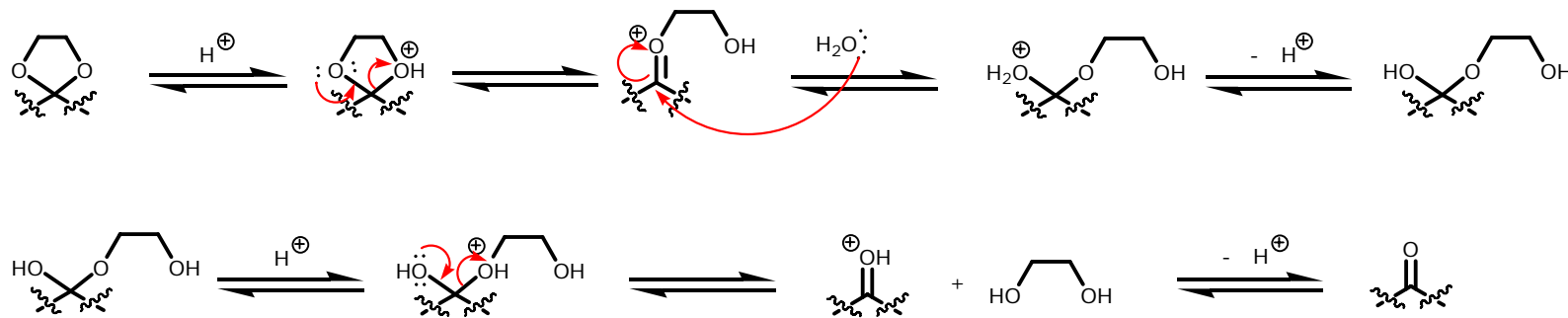


Lit.: Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P., „Organic Chemistry“ 2004, S. 621.

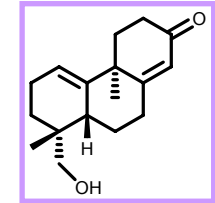
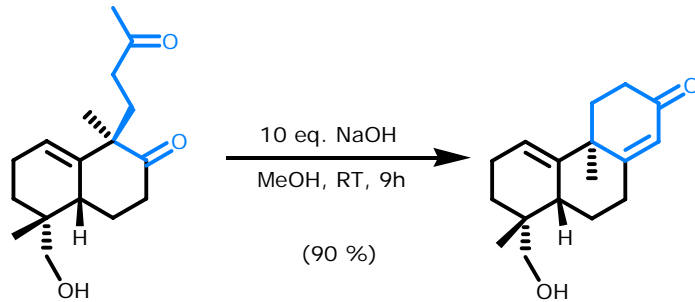
II.6 Saure Hydrolyse



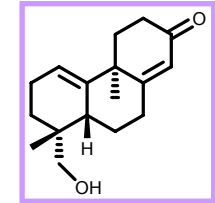
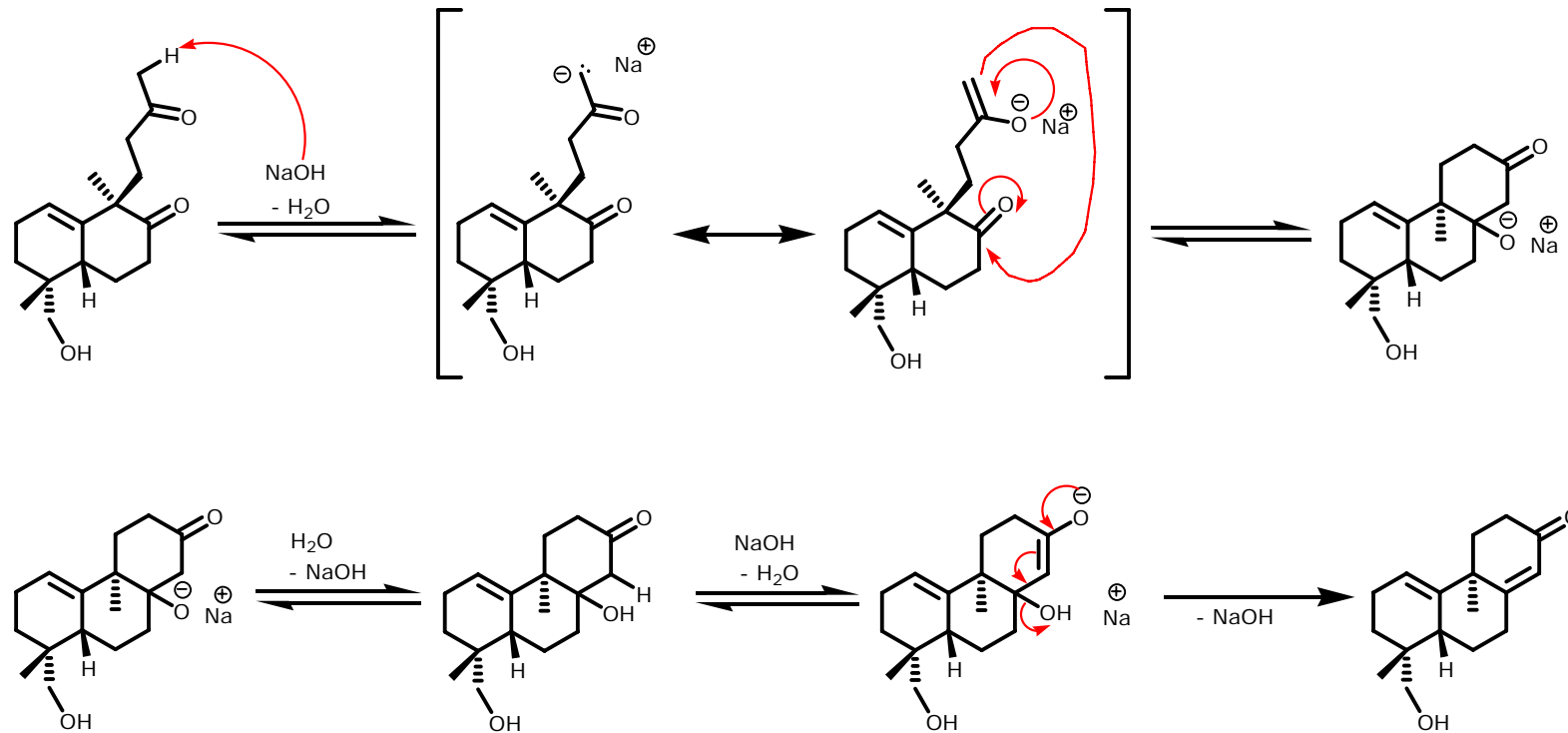
Mechanismus:



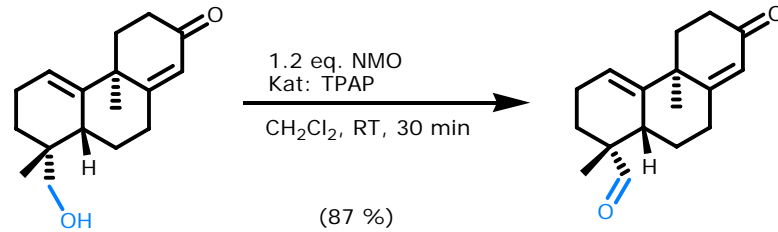
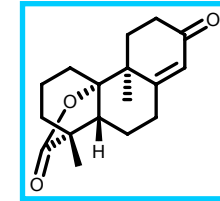
II.7 Intramolekulare Aldolkondensation



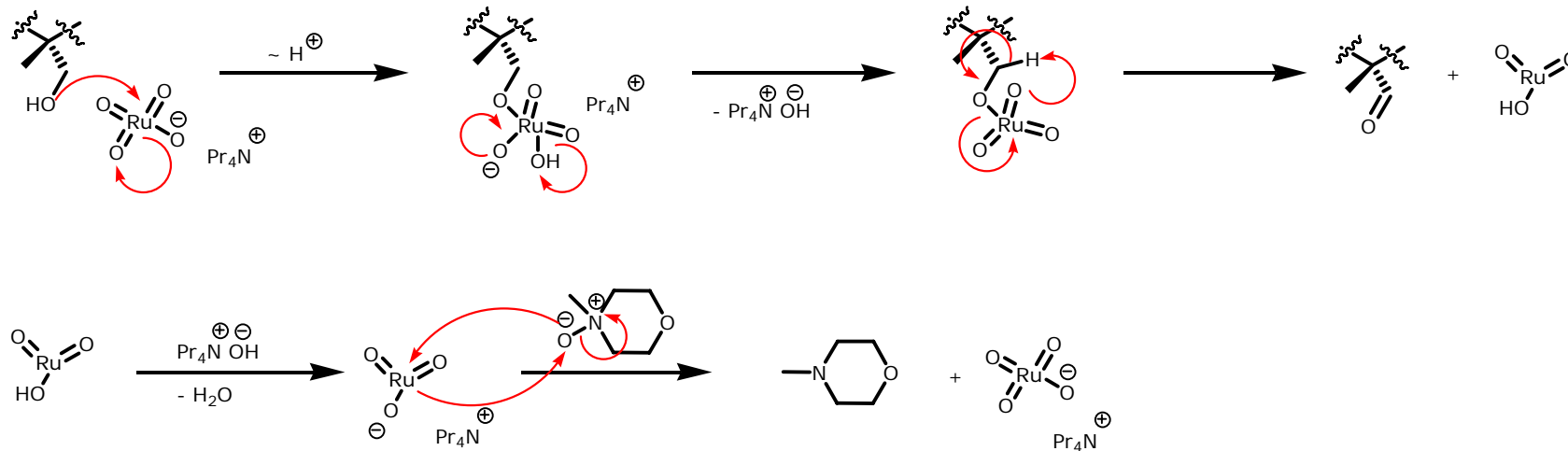
Mechanismus:



III.1 TPAP/NMO-Oxidation des 1° Alkohols zum Aldehyd

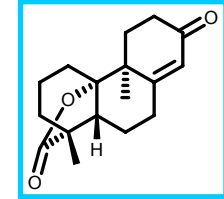
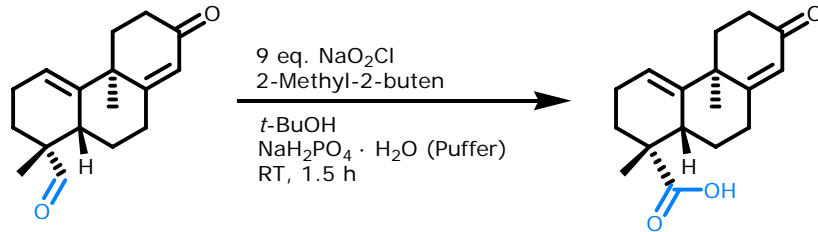


Mechanismus:

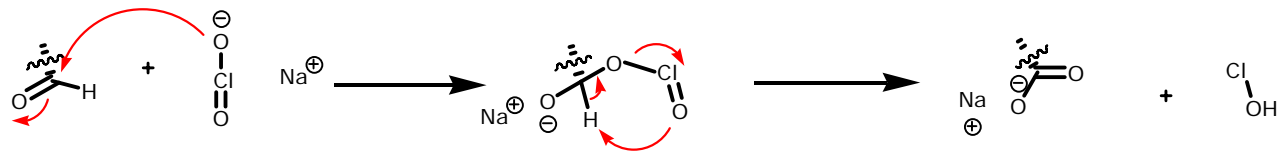


Lit.: Brückner, R. „Reaktionsmechanismen“, 3. Aufl., 2004, S. 747.

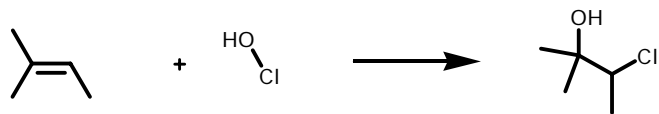
III.2 Oxidation des Aldehyds zur Carbonsäure mit NaO_2Cl



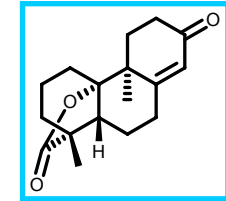
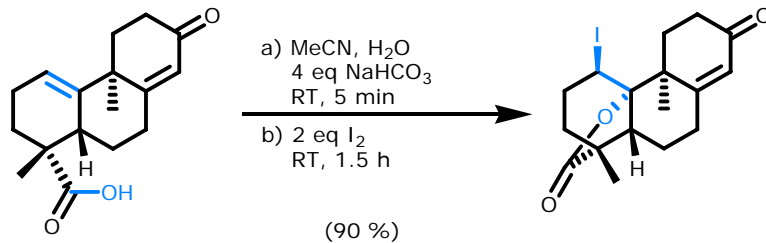
Mechanismusvorschlag:



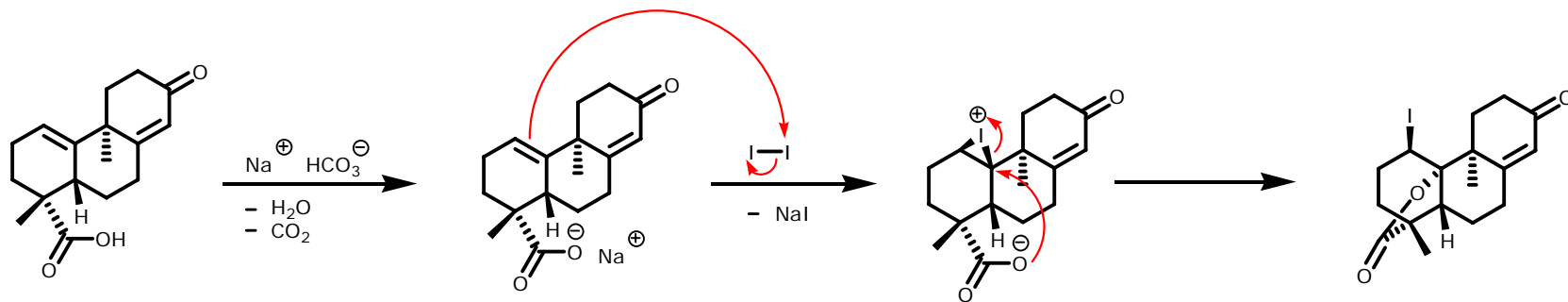
Abfangen der Säure mit 2-Methyl-2-buten:



III.3 Iodolactonisierung zur Bildung des γ -Lactons



Mechanismus:

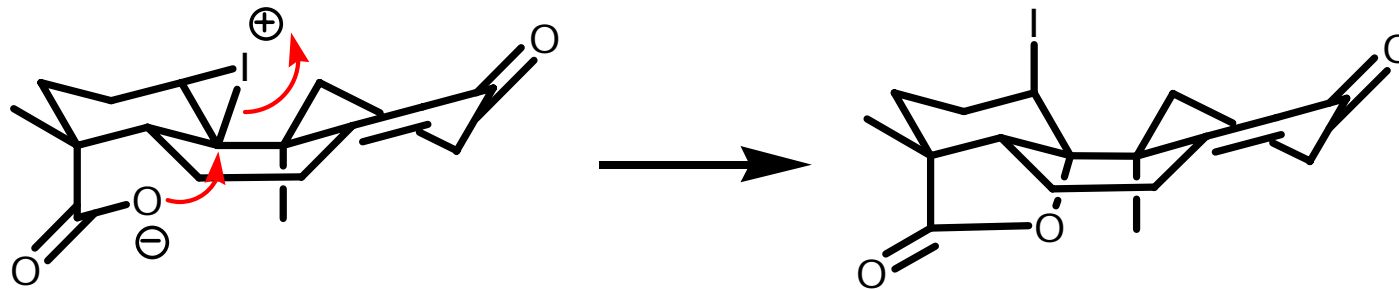
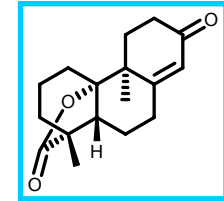


- Iodoniumion nach Markownikow-Regel geöffnet
- Entstehung des γ -Lactons gegenüber des δ -Lactons kinetisch bevorzugt

Lit.: J. Mulzer, "Halolactonization: The Career of a Reaction", aus „Organic Synthesis Highlights“, J. Mulzer u. a. VCH, Weinheim, New York, etc., **1991**, S. 158-164.

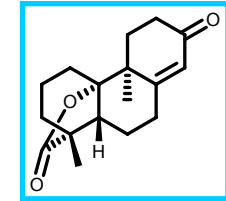
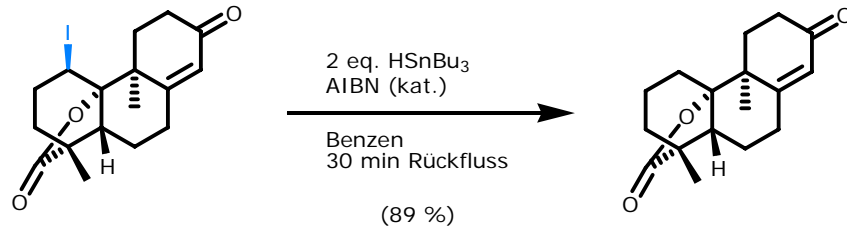
III.3.1 Selektivitätsbetrachtungen

Rückseitenangriff der Carboxylat-Gruppe aus dem unteren Halbraum



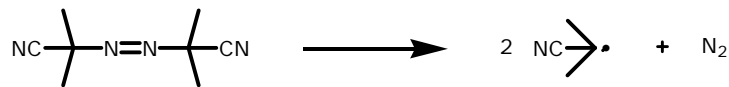
- die Addition des Iods erfolgt zunächst reversibel in beiden Halbräumen des Moleküls.,
- der Ringschluss kann nur von der Unterseite erfolgen, weil die Carboxylat-Gruppe einzig im unteren Halbraum zum Ringschluss fähig ist
→ im Produkt liegt Iod nur im oberen Halbraum vor (Bildung des exocyclischen cis-Produktes)

III.4 Defunktionalisierung mit Tributylstannan

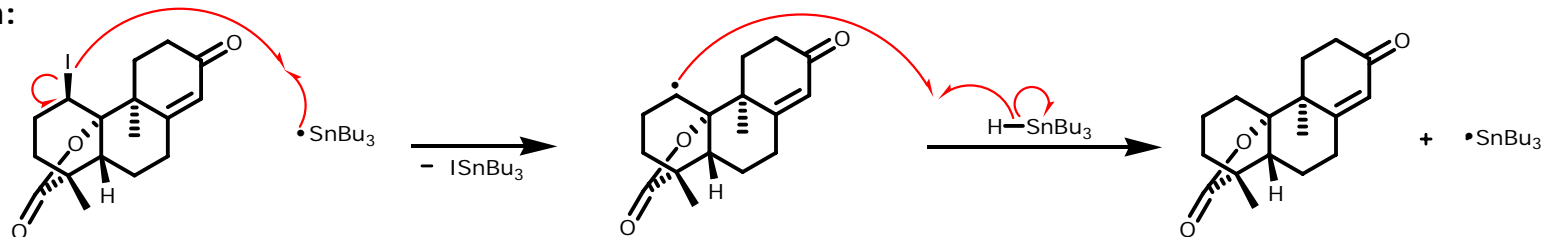


Mechanismus:

Initiierung:

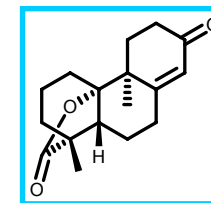
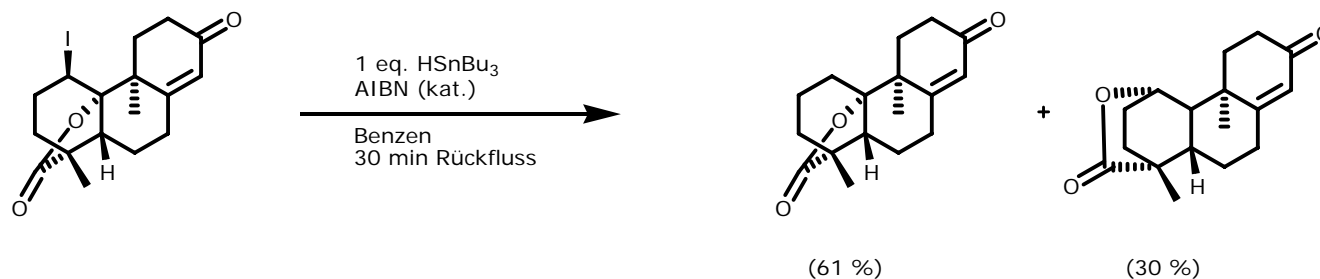


Propagation:

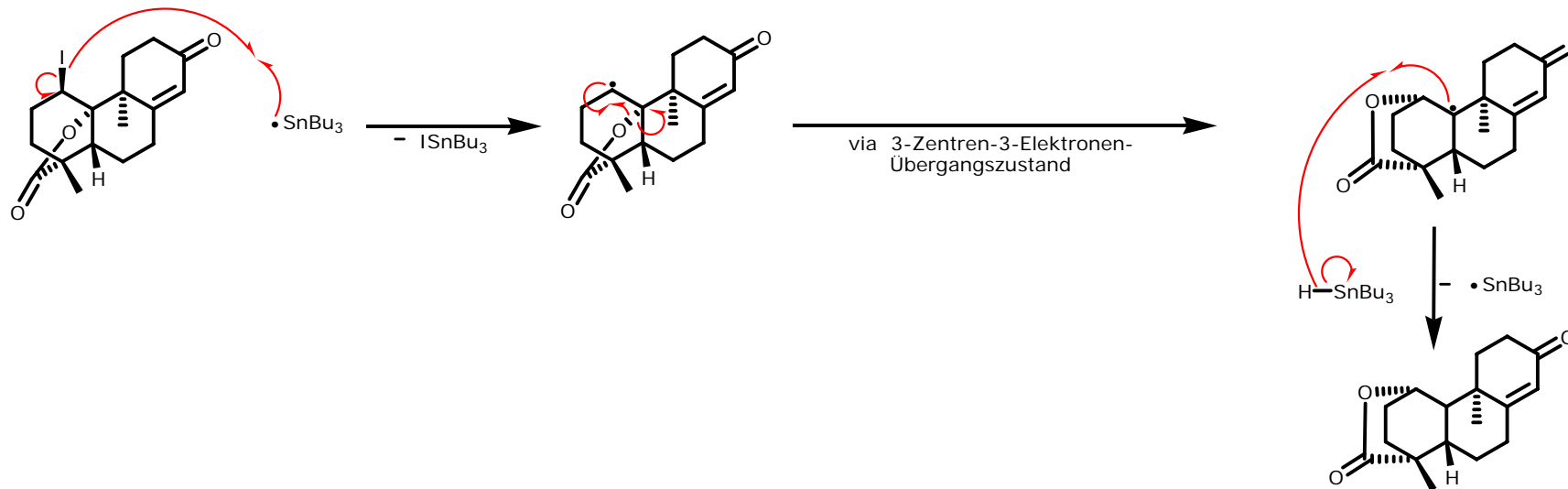


Lit.: Brückner, R. „Reaktionsmechanismen“, 3. Aufl., 2004, S. 44ff.

III.4.1 Umlagerungsmöglichkeit zum δ -Lacton (NP)

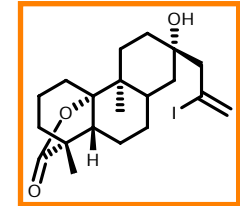
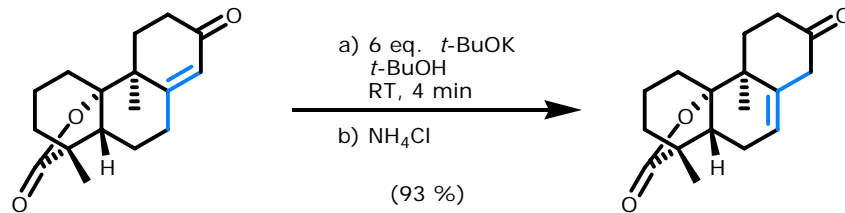


Mechanismusvorschlag für Nebenproduktbildung:

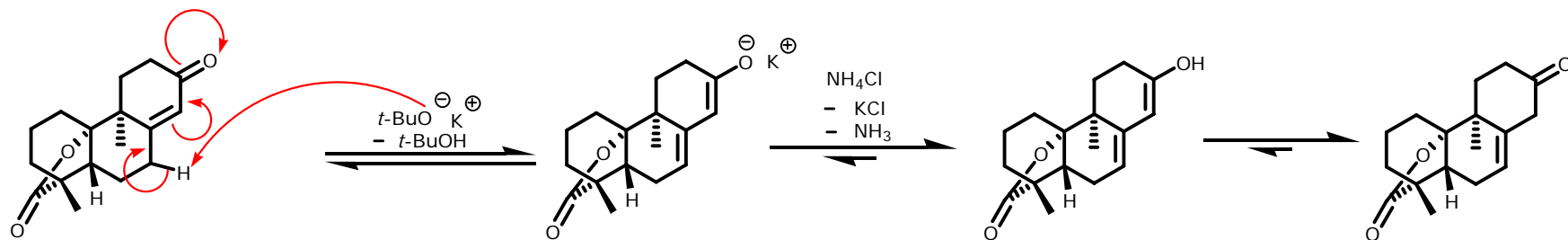


Lit.: Crich, D.; Beckwith, A. L. J.; Filzen, G. F.; Longmore, R. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, S. 7422f.

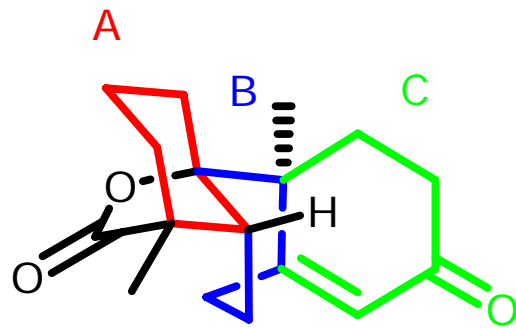
IV.1 Äquilibrierung der Doppelbindung



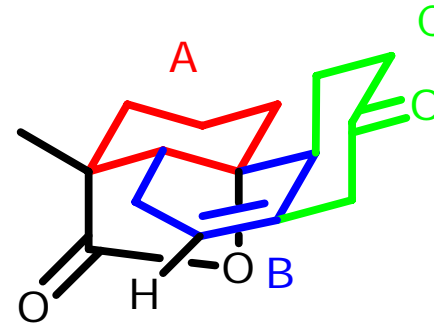
Mechanismusvorschlag:



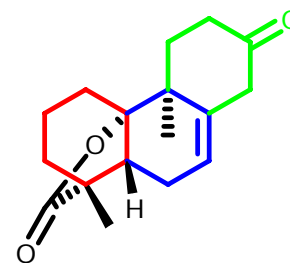
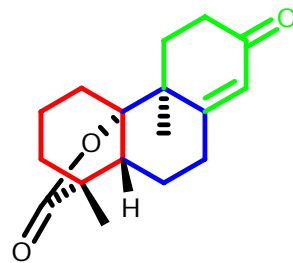
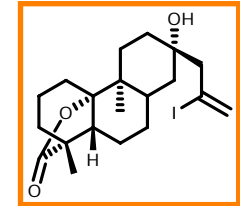
IV.1.1 Konformationsbetrachtungen des Produktes



A: Sessel
 B: Boot
 C: Halbsessel

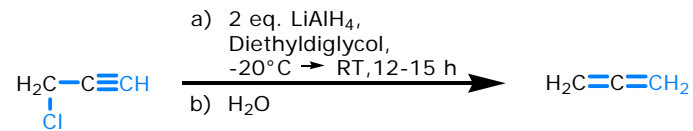
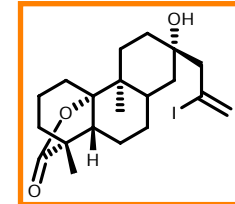


A: Sessel
 B: Halbsessel
 C: Sessel

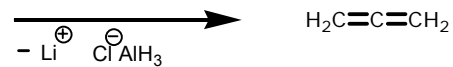
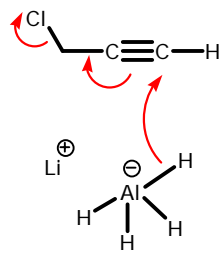


IV.2 Grignard-Reaktion

IV.2.1 Mögliche Darstellung des Allens



S_N2'-Mechanismus:



1,2-Propadien

Sdp.: -34,4 °C

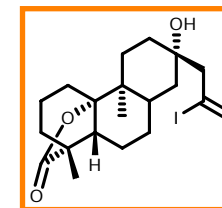
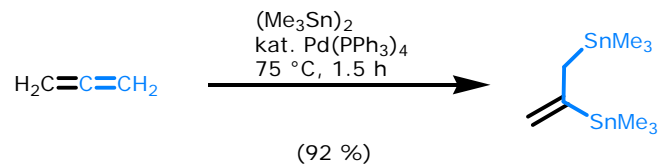
Smp.: -136,3 °C

- unter Druck verflüssigtes farbloses Gas

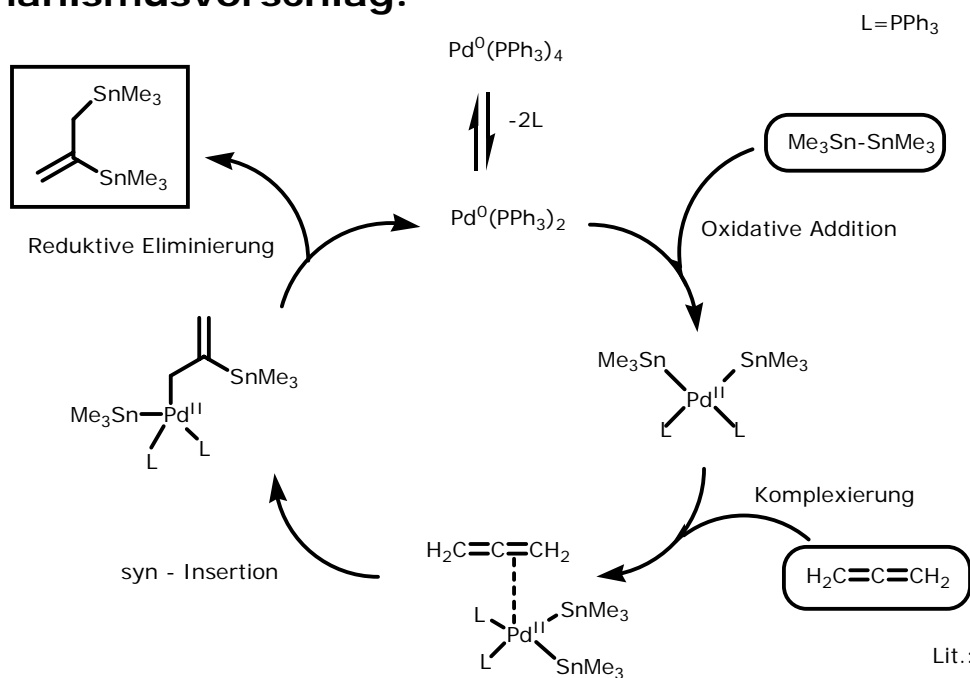
- Verkauf in Gasflaschen

Lit.: March, J., *Advanced organic chemistry: reactions, mechanisms and structure* **1992**, 4. edition, S. 440
 Crandall, J. K.; Keyton, D.; Kohne, J.; *J. Org. Chem.* **1968**, 33, S. 3655
www.airliquide.de/loesungen/produkte/gase/gasekatalog/stoffe/propadien_druck.html

IV.2.2 Pd-katalysierte Addition des Allens

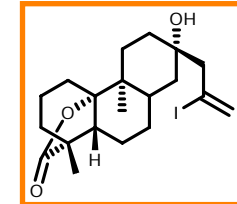
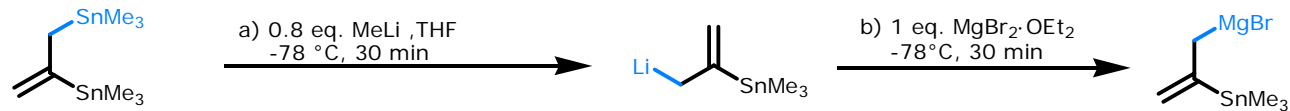


Mechanismusvorschlag:



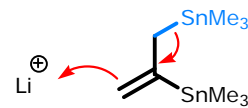
Lit.: Mitchell, T.N.; Kwetkat, K.; Rutschow, D.; Schneider, U., *Tetrahedron* **1989**, 45, S. 975
 Watanabe, H.; Saito, M.; Sutou, N.; Kishimoto, K.; Inose, J.; Nagai, Y., *J. Organomet. Chem.* **1982**, S. 352
 Okamoto, K.; Kai Y.; Yasuoka, N.; Kasai, N., *J. Organomet. Chem.* **1974**, 65, S. 427ff.

IV.2.3. Transmetallierungen



Mechanismusvorschlag:

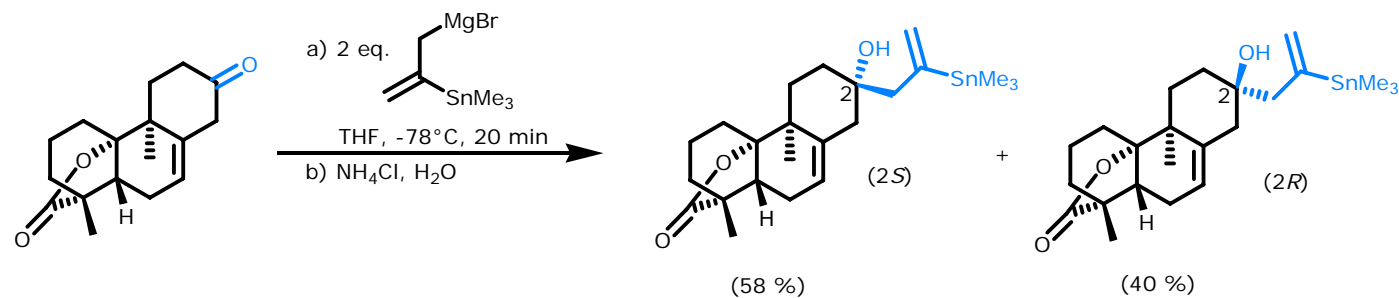
S_N2'-Mechanismus



Allylstannan reagiert nach S_N2'-Mechanismus

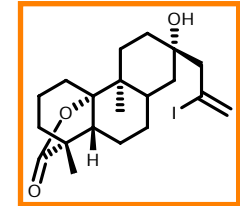
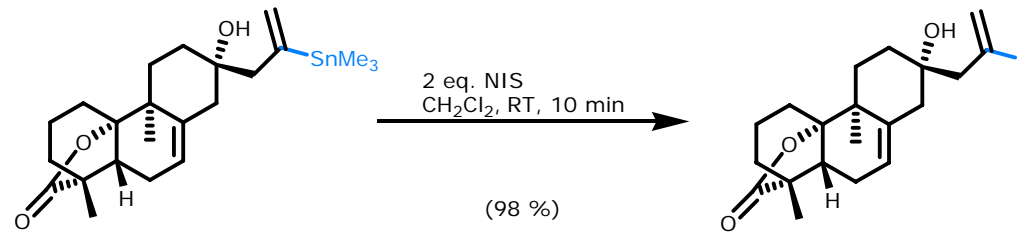
Lit.: Britton, R.; Piers, E.; Patrick, B., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, S. 3071.

IV.2.4. Grignard-Reaktion

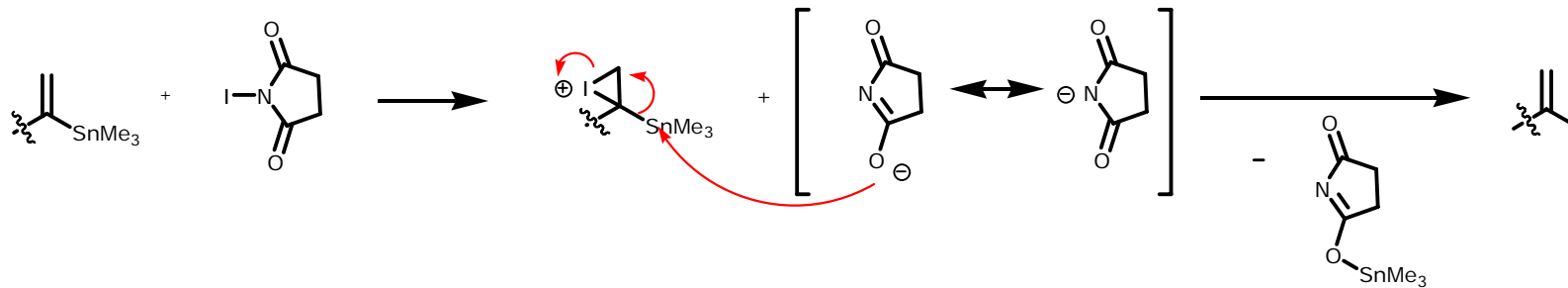


Lit.: Brückner, R., *Reaktionsmechanismen*, 2. Aufl., **2003**, S. 426.

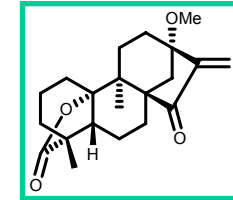
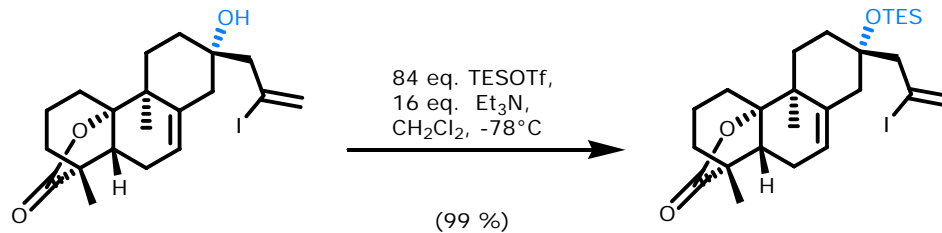
IV.3 Halogenierung mit NIS



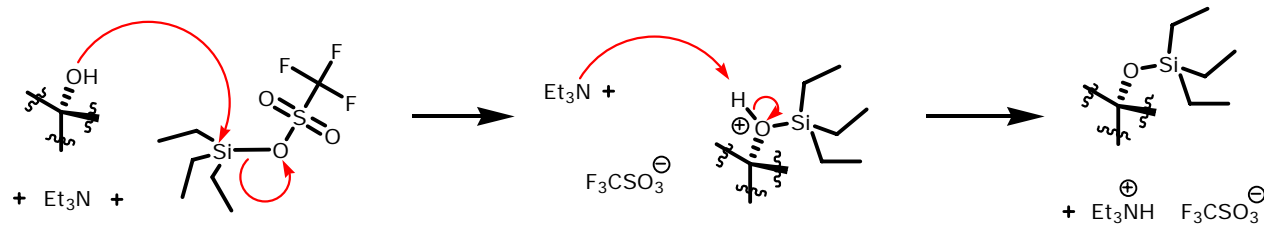
Mechanismusvorschlag:



V.1 Einführung der TES-Schutzgruppe

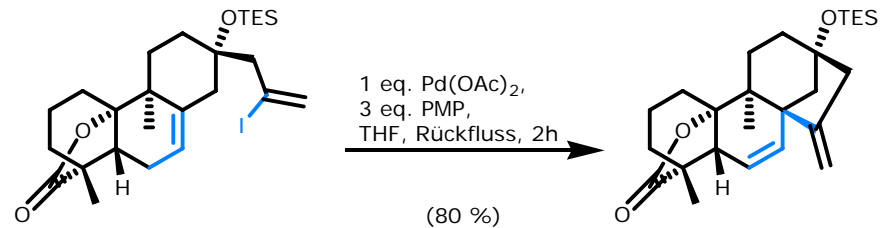
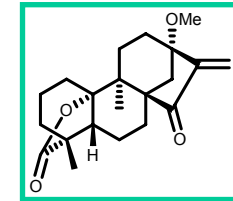


Mechanismus:

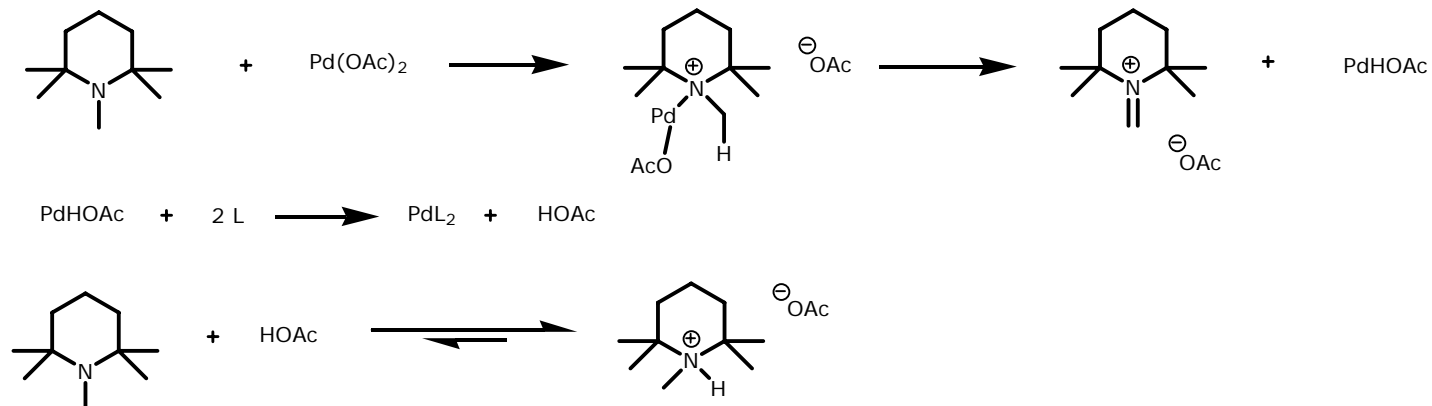


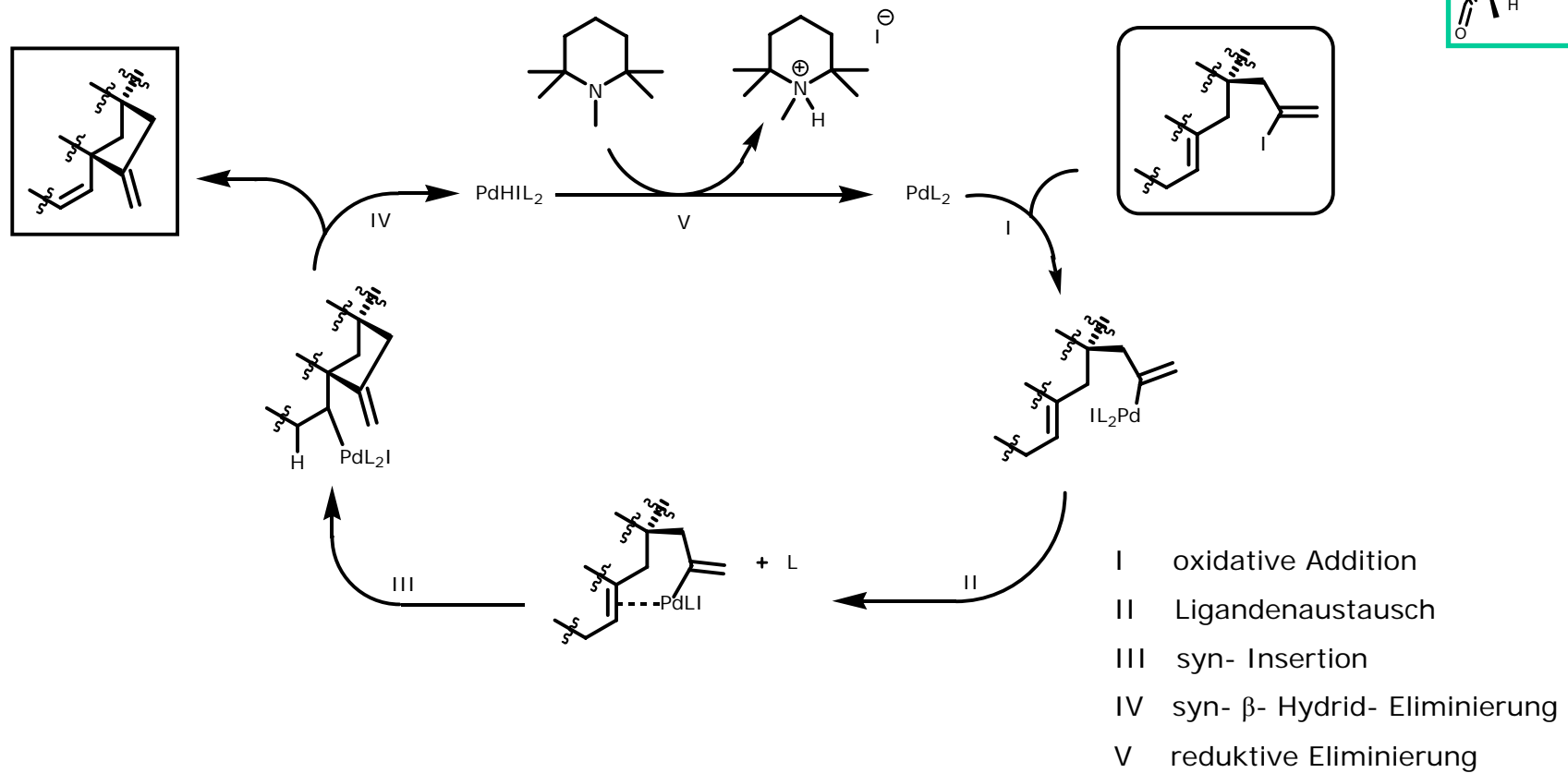
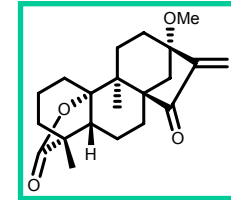
V.2 Heck-Reaktion

Ringschluss und Verschiebung der Doppelbindung

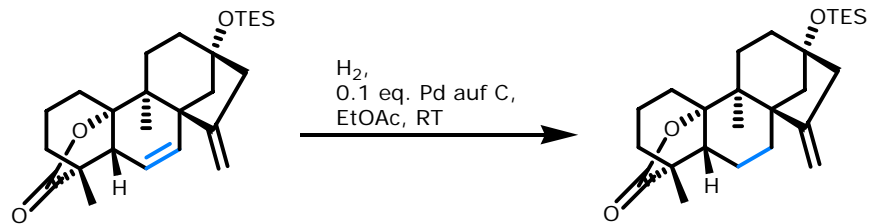
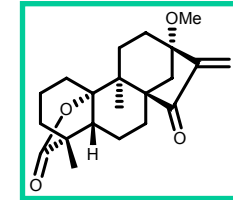


Mechanismus:





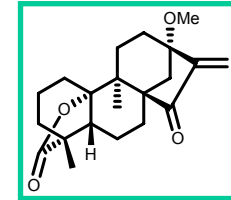
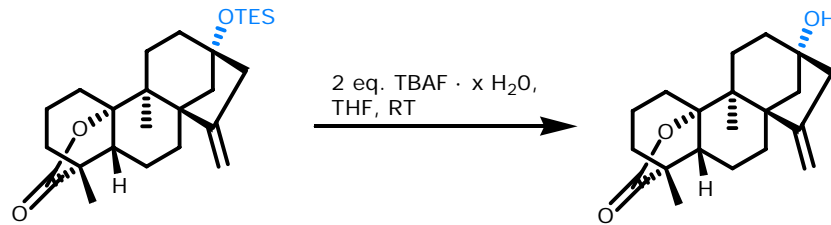
V.3 Chemoselektive Reduktion der innercyclischen Doppelbindung



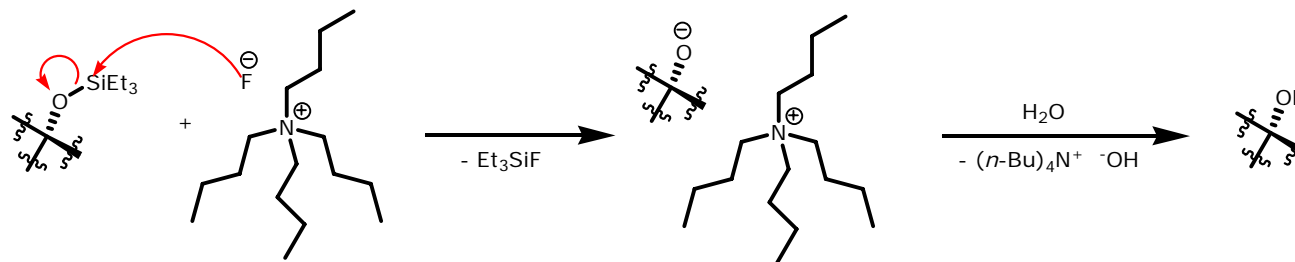
Mechanismus:

Oberflächenreduktion an Pd/C-Kat. – siehe Literatur

V.4 Abspaltung der TES-Schutzgruppe

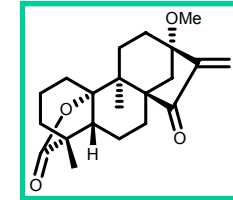
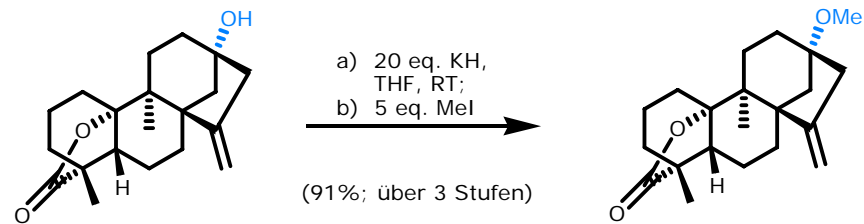


Mechanismus:

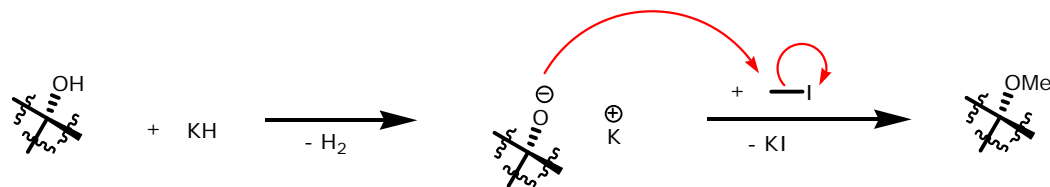


V.5 Williamson–Ethersynthese

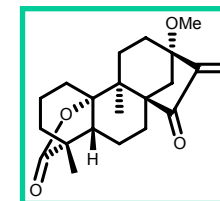
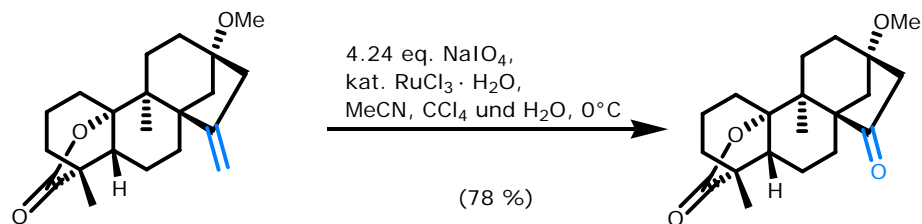
Methylierung des Alkohols



Mechanismus:



V.6 Oxidation unter C-C- Spaltung

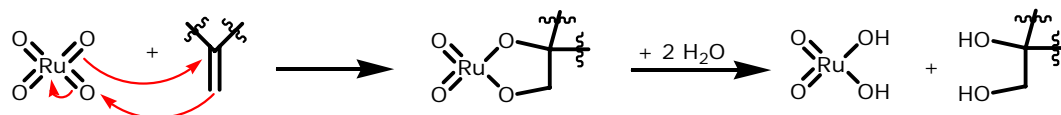


Mechanismus:

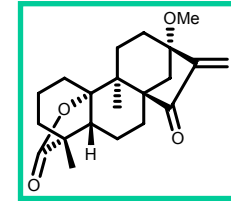
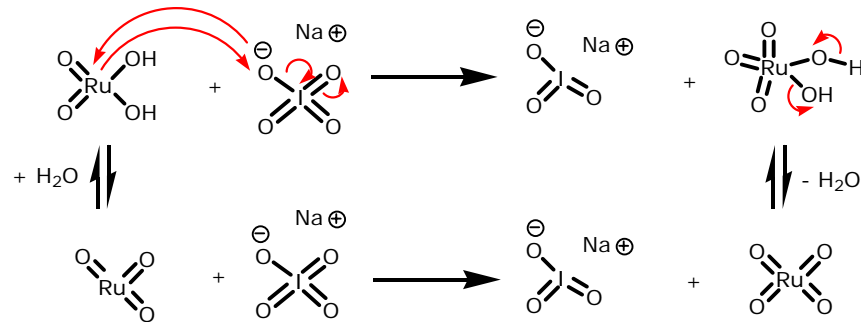
Darstellung des RuO₄:



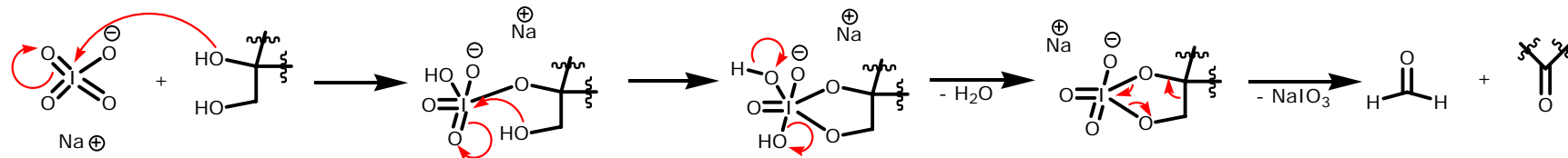
Bildung des Diols:



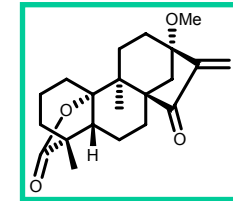
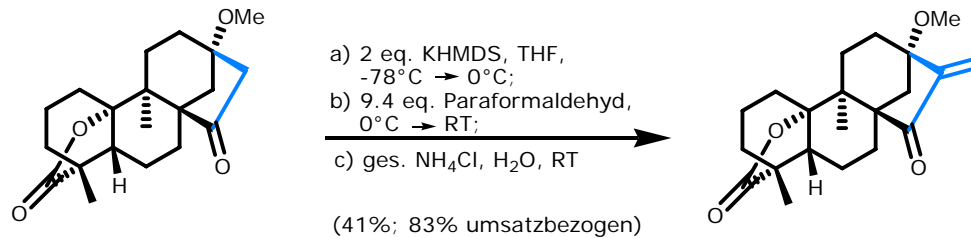
Reoxidation zum RuO_4 :



Oxidation unter C-C- Spaltung:

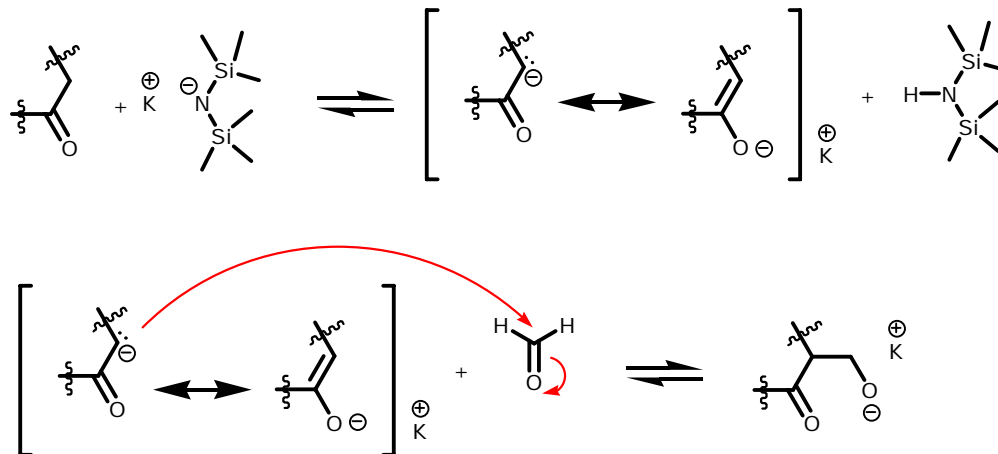


V.7 α -Methylenierung



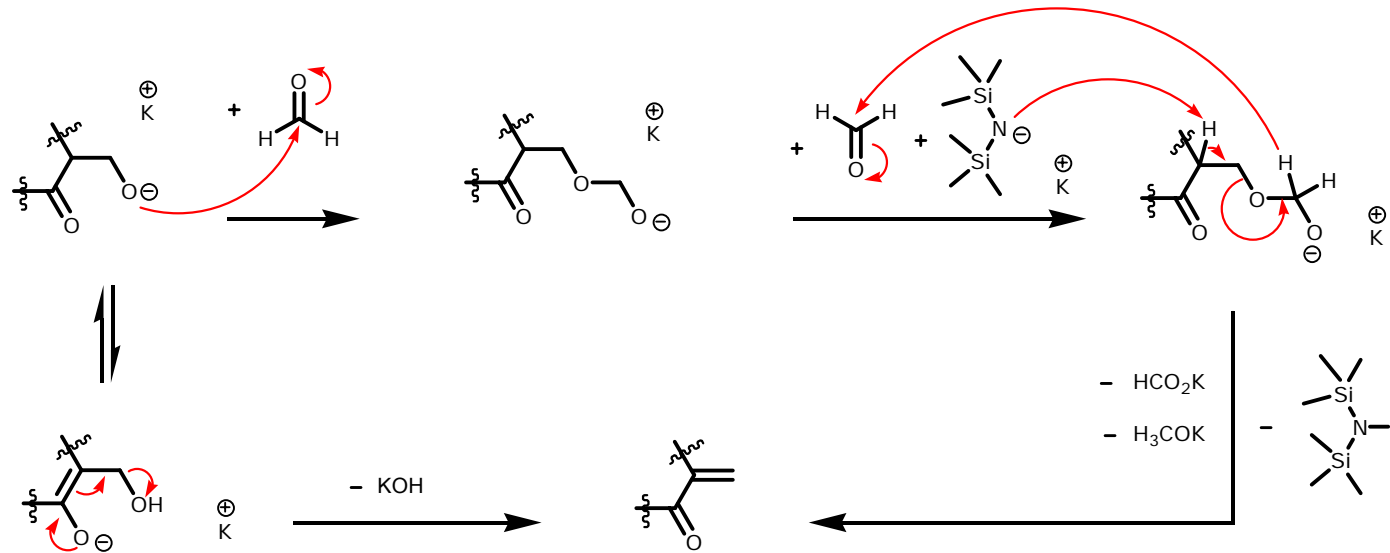
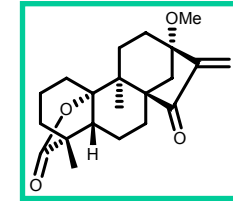
Mechanismusvorschlag:

Aldoladdition:

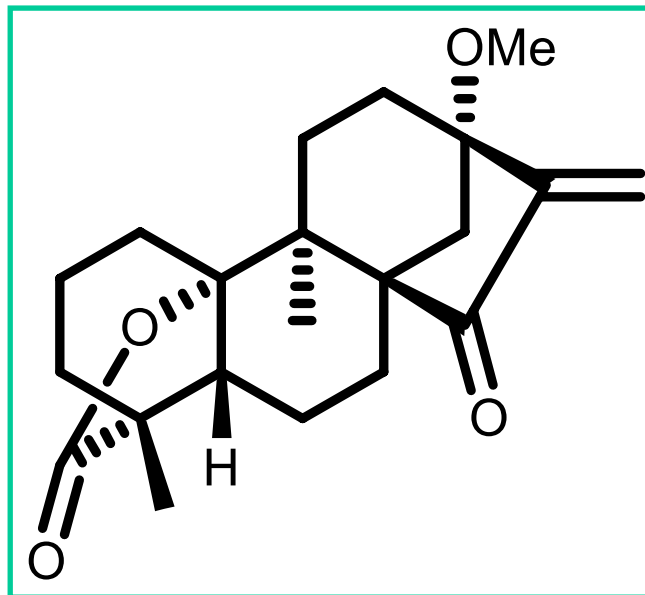


Lit.: Brückner, R. „Reaktionsmechanismen“, 3. Aufl., 2004, S. 561
Merten, J., Dissertation, TU Dresden 2005.

Aldolkondensation oder *Cannizzaro*-ähnliche Reaktion:



Lit.: Brückner, R. „*Reaktionsmechanismen*“, 3. Aufl., 2004, S. 561
Merten, J., Dissertation, TU Dresden 2005.



(±)-13-Methoxy-15-oxoapatlin

Schutzgruppen und Abkürzungen

AIBN	Azobisisobutyronitril
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMSO	Dimethylsulfoxid
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
NMO	N-Methylmorpholin-N-oxid
NIS	N-Iodsuccinimid
PMP	Pentamethylpiperidin
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TEMPO	Tetramethylpiperidin-Nitroxyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl-
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
p-TsOH	p-Toluolsulfonsäure

Reaktions-Übersicht

	Seite		Seite
Schutzgruppeneinführung:		Nucleophile Substitution:	
Ketalisierung	5	<i>Williamson</i> - Ethersynthese (S_N2)	31
Einführung der TES- Gruppe	26	Allendarstellung (S_N2')	22
		Halogenierung mit NIS	25
Schutzgruppenabspaltung:		Addition:	
saure Hydrolyse der Acetale	11	Iodolactonisierung	16
Abspaltung der TES- Gruppe mit TBAF	30		
Einführung einer guten Abgangsgruppe:		C-C- Knüpfungsreaktionen:	
Darstellung der Triflatenolethers	6	<i>Michael</i> - Addition	4
		<i>Stille</i> - Kupplung	7/8
		<i>Diels- Alder</i> - Reaktion (Cycloaddition)	9
		intramolekulare Aldolkondensation	12/13
Oxidation:		<i>Grignard</i> - Reaktion	24
Alkohol zu Aldehyd mit TPAP/NMO	14	<i>Heck</i> - Reaktion	27/28
Aldehyd zu Säure mit NaClO_2	15	α - Methylenierung	34/35
unter C-C- Spaltung mit $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$	32/33		
		Äquilibrierung:	
Reduktion:		Äquilibrierung der Doppelbindung	20
Aldehyd zu Alkohol mit DIBAL	10		
eines Alkens mit H_2 an Pd/C	29	Organometall-Reaktion:	
		Allen- Addition	23
Radikalreaktionen:		Transmetallierung	24
radikalische Defunktionalisierung mit AIBN/ Bu_3SnH	18		