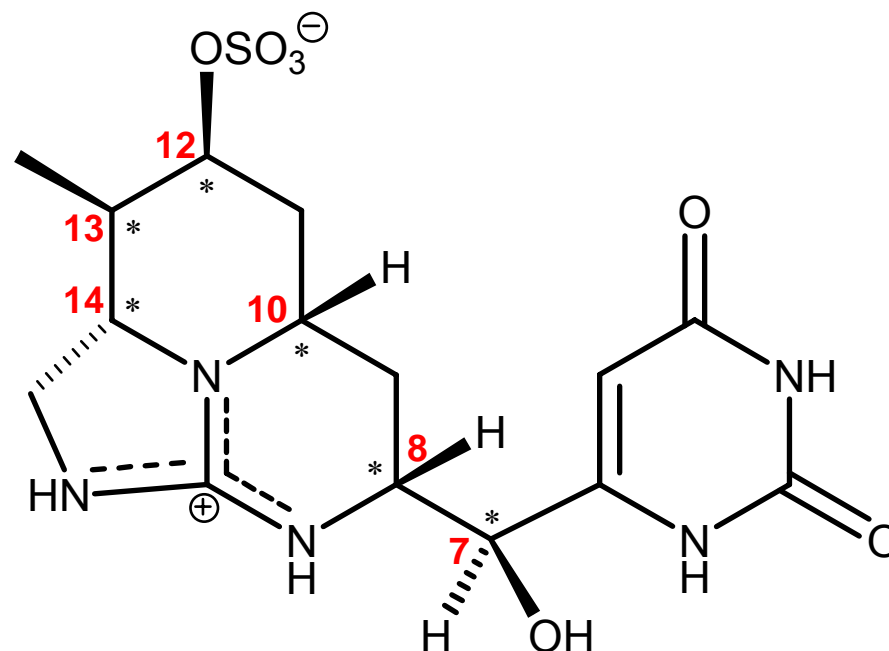


Totalsynthese
von
(-)-7-Epicylindrospermopsin

James D. White und
Joshua D. Hansen
J. Org. Chem. **2005**, 70, 1963-1977

(-)-7-Epicylindrospermopsin

- natürlich vorkommendes Alkaloid
- toxisches Stoffwechselprodukt des Cyanobakteriums *Cylindrospermopsis raciborskii*
- bestehend aus einer Dreiring-Guanidin-Einheit verbunden mit einer Hydroxymethyl-Uracil-Einheit
- farbloser Feststoff
- relativ pH- und temperaturstabil
- zwitterionisch vorliegend
- gut wasserlöslich
- besitzt 6 stereogene Zentren



Vorkommen und Wirkung

- Das Süßwasser-Cyanobakterium *Cylindrospermopsis raciborskii* kommt hauptsächlich in tropischen und subtropischen Seen und Flüssen vor, aber zunehmend auch in eutrophierten Gewässern der gemäßigten Breiten
- Es wurde als umweltgefährdend eingestuft, weil es zunehmend in Trinkwasserreservoirs gefunden wird.
- Das produzierte Toxin Cylindrospermopsin und sein C-7-Epimer wirken toxisch auf Leber, Niere und Thymus und inhibieren die Biosynthese des Glutathions (wichtiges Antioxidans)



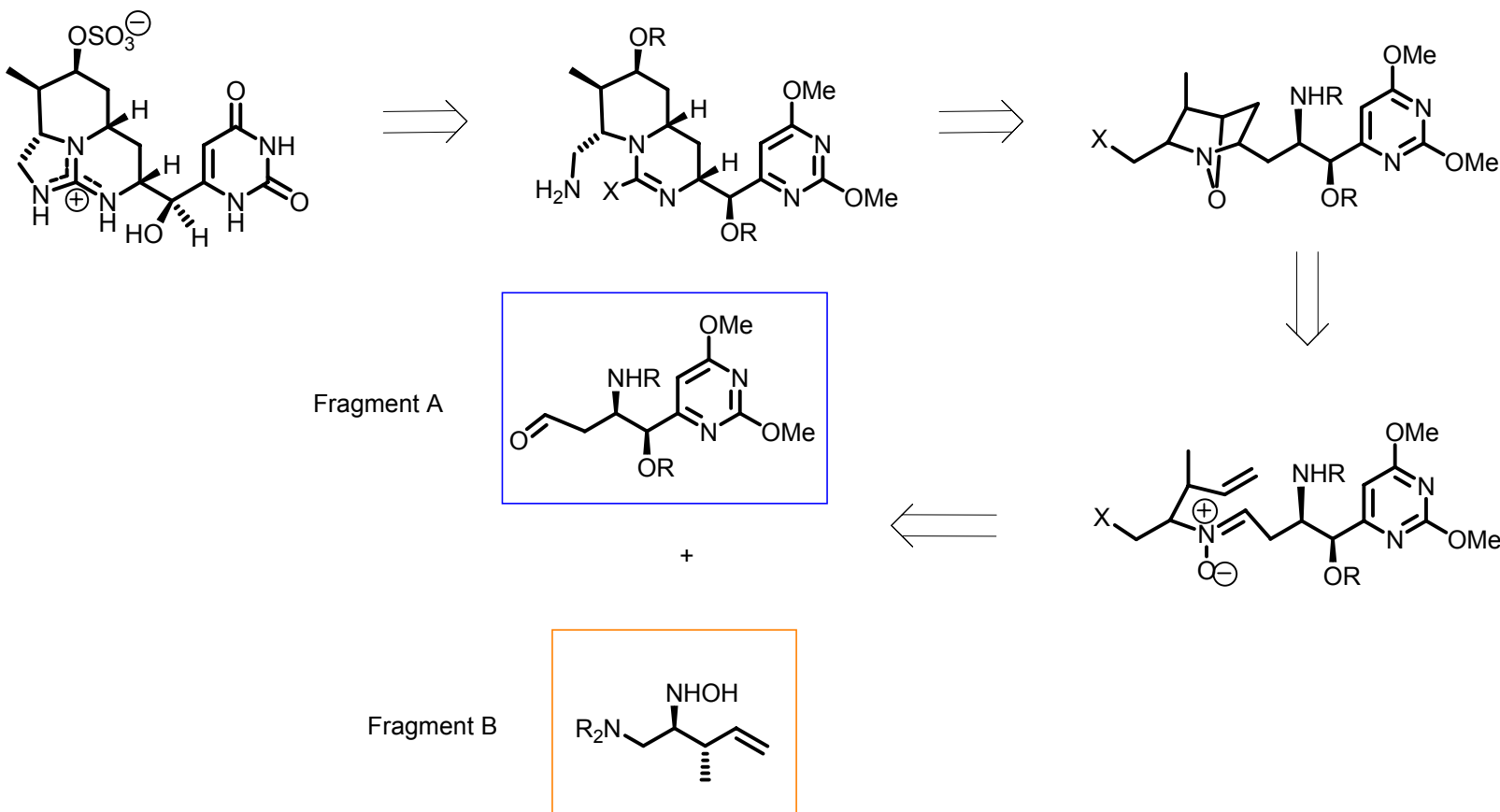
Cylindrospermopsis raciborskii

- Eine Zerstörung des Bakteriums durch Algizide bewirkt sogar eine Erhöhung der Konzentration an Toxin im Wasser, weil die Zellen durch Lyse zerstört werden.

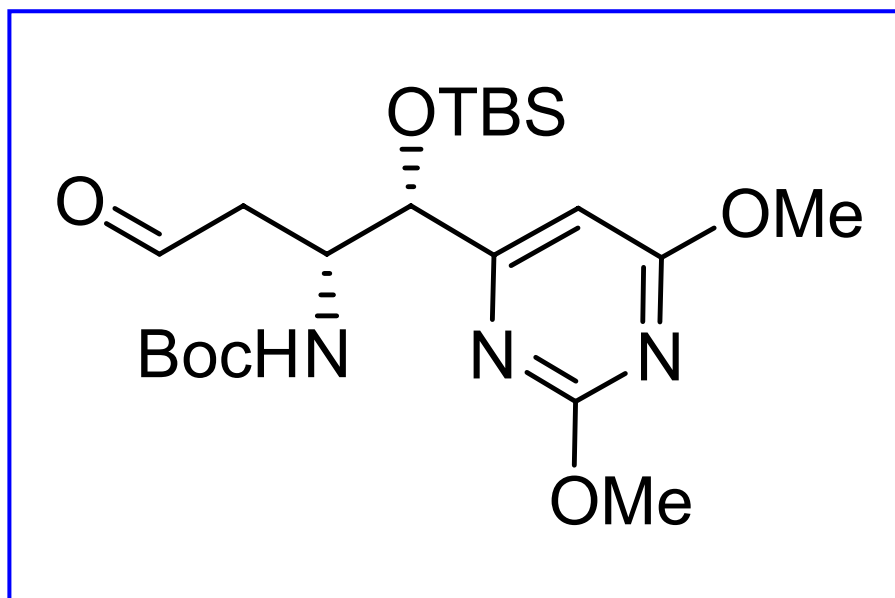
Literatur: TOXICOLOGICAL SUMMARY FOR CYLINDROSPERMOPSIN
Bonnie Carson, M.S.
Integrated Laboratory Systems
Research Triangle Park, North Carolina 27709

http://ntp-server.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/Chem_Background/ExSumPdf/Cylindrospermopsin.pdf

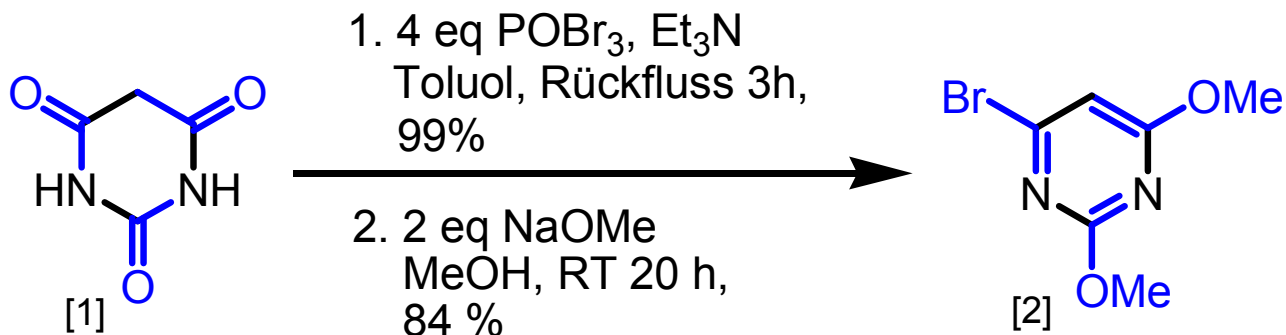
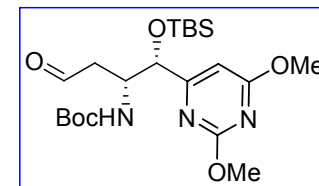
Retrosynthese



I. Darstellung von Fragment A



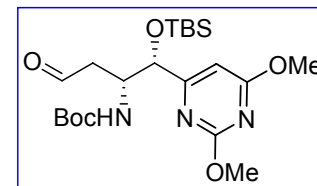
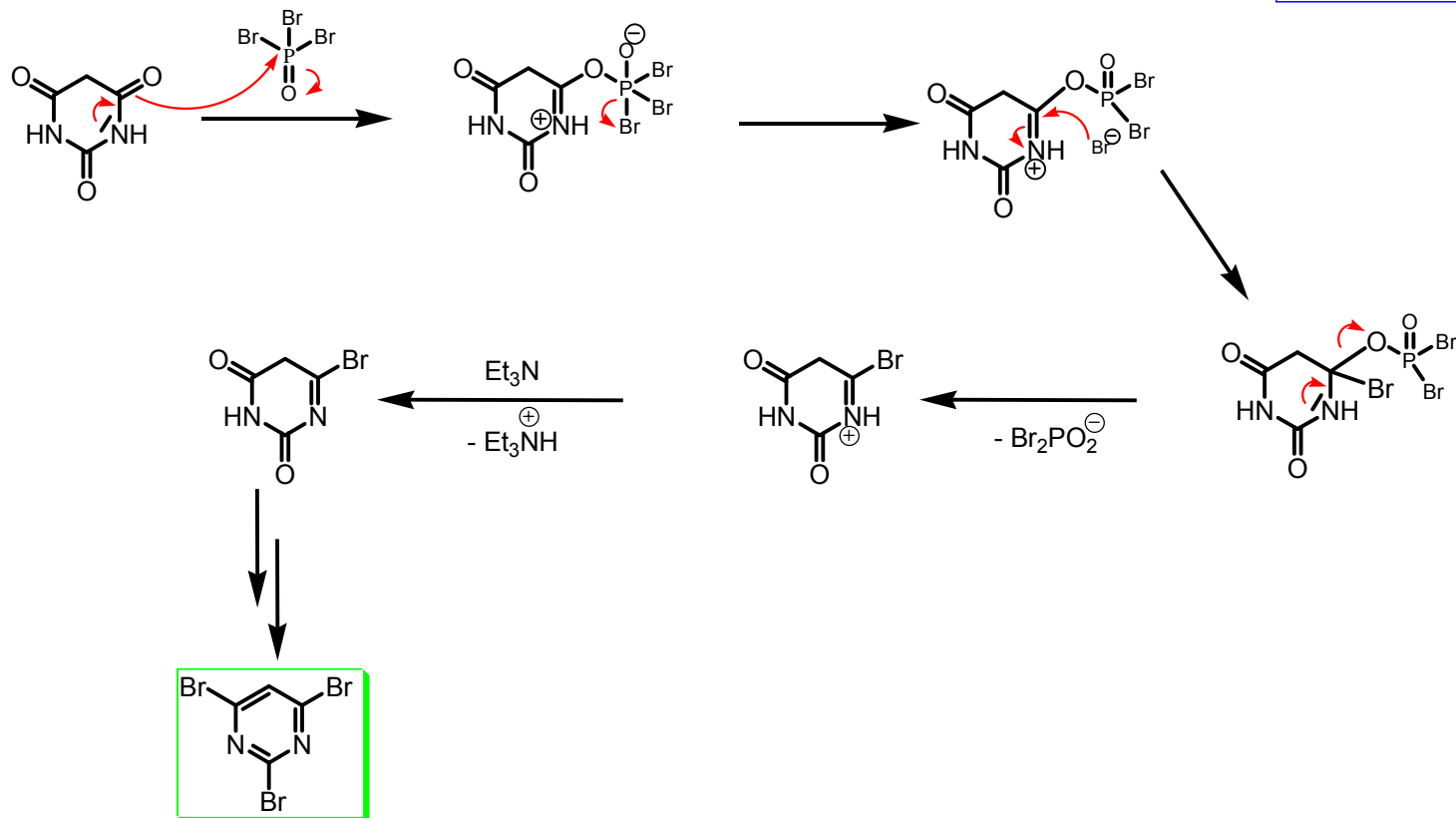
I.1. Aromatisierung der Barbitursäure
und Einführung zweier Methoxygruppen



Langley, B. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *78*, 2136
 Baddiley, J.; Topham, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, 678

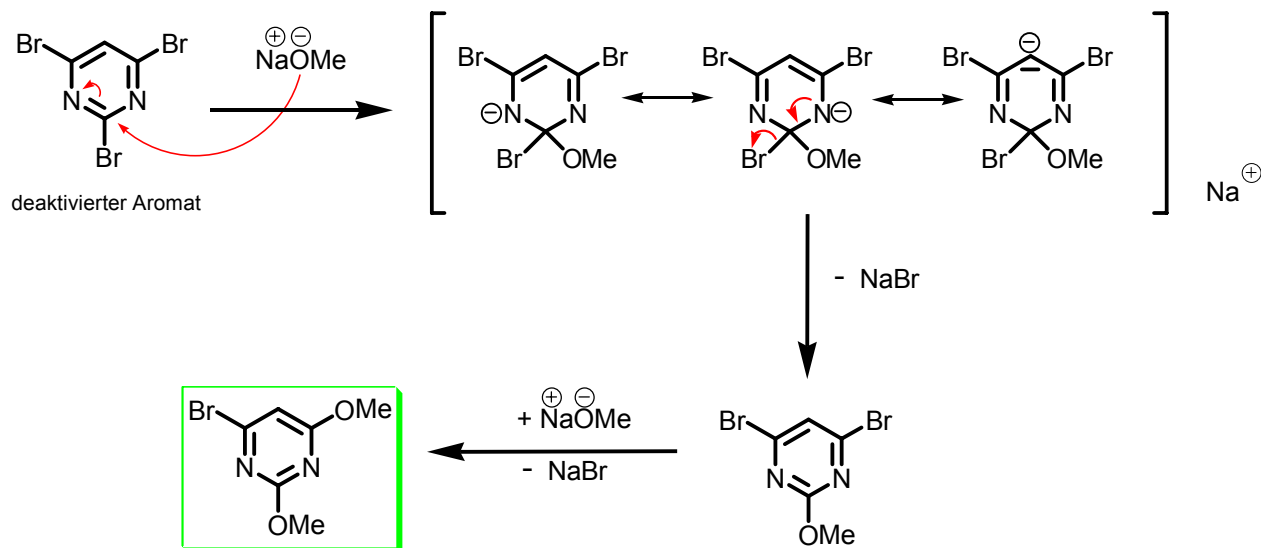
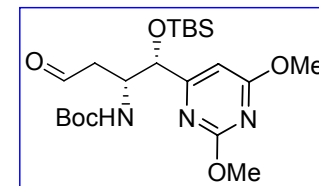
I.1.1. Aromatisierung

Mechanismusvorschlag:

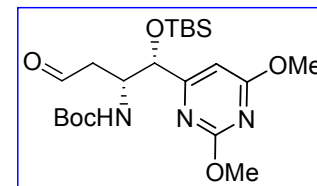


I.1.2. Nucleophile Substitution am Aromaten

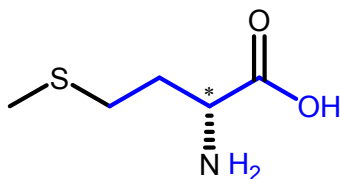
Mechanismus:



I.2 Darstellung des γ - Lactons



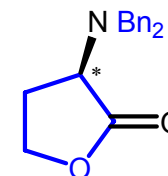
- aus R-Methionin



[3]

1. 3 eq K_2CO_3
 2. 6 eq BnBr
 H_2O

3 h, 100°C \rightarrow RT

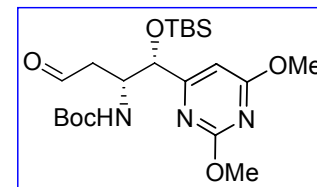
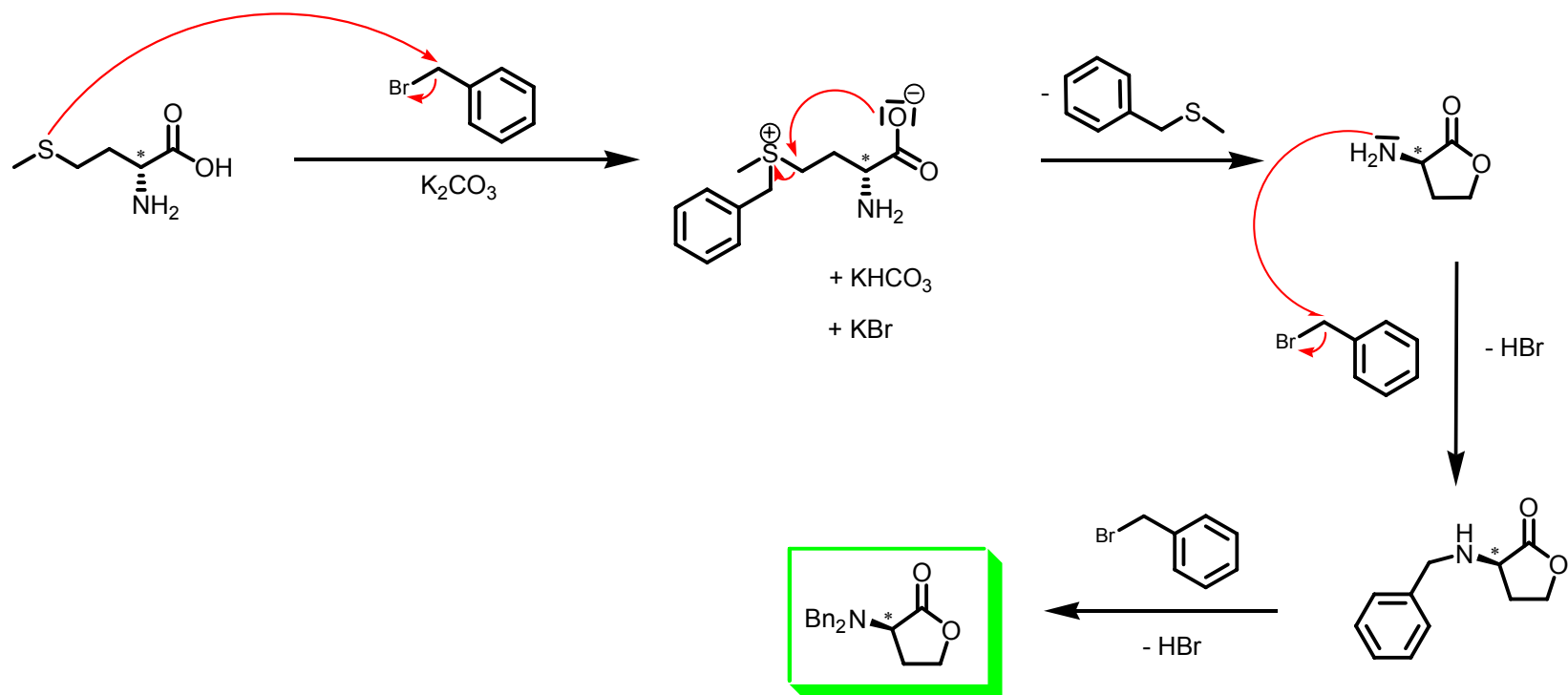


[4]

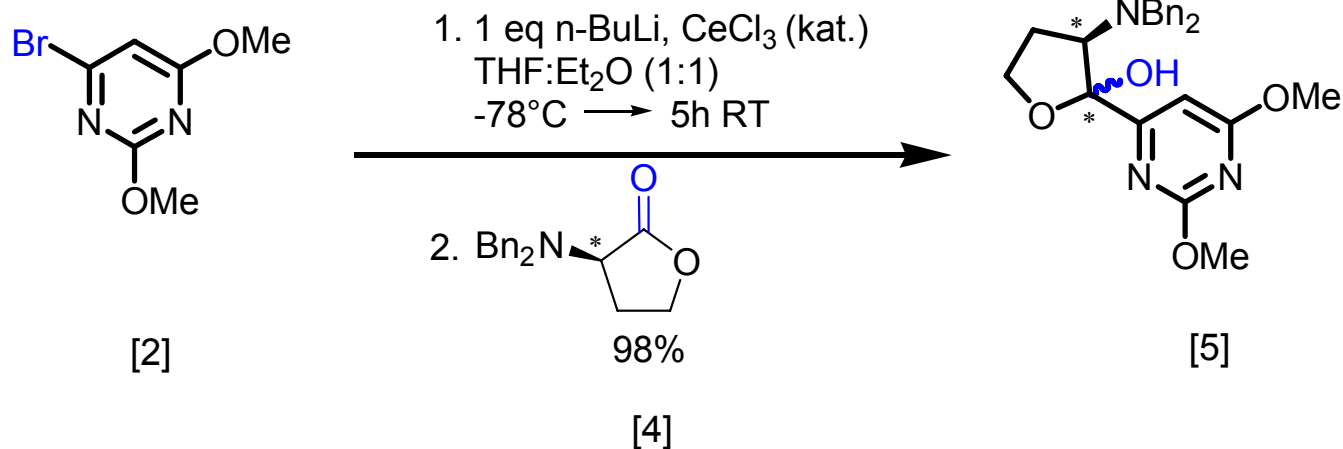
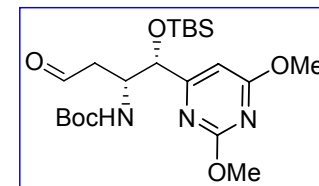
- Zur Einführung des ersten stereogenen Zentrums

Reetz, M. T.; Schmitz, A.; Holdgroen, X., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5421

Mechanismusvorschlag:

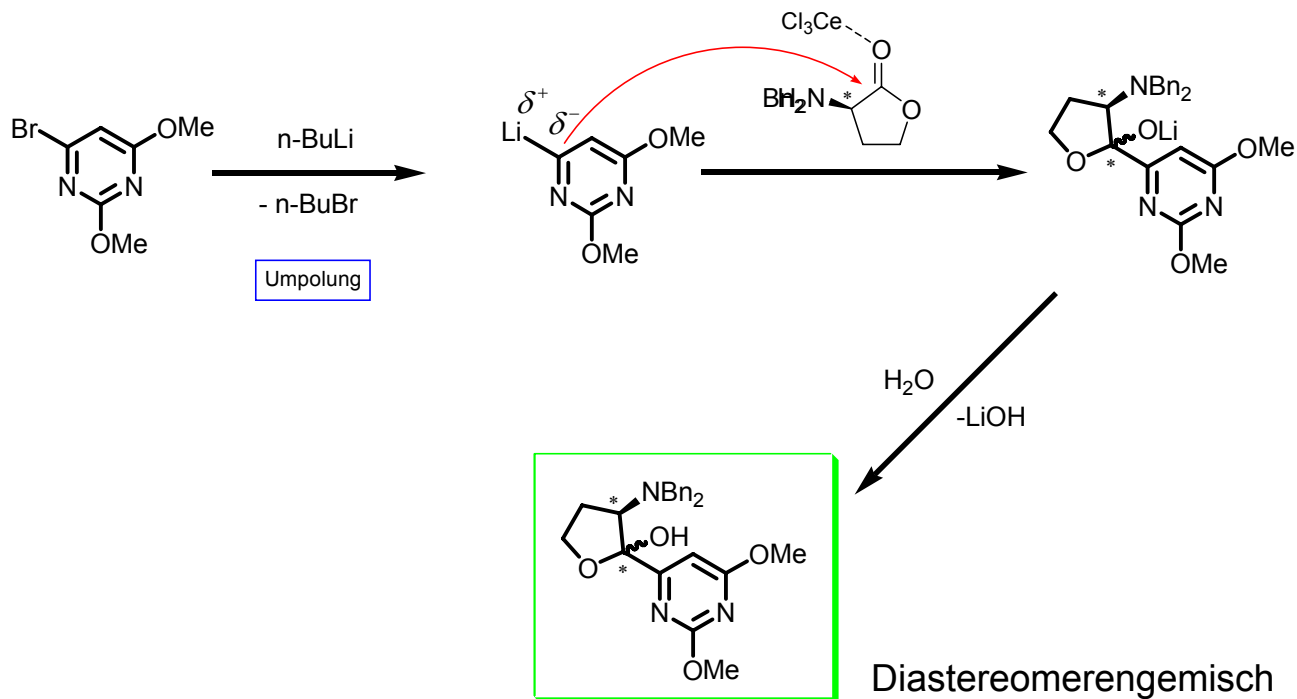
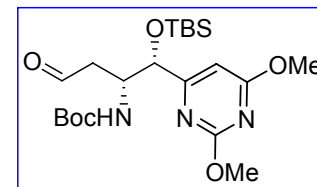


I.3. Einbau des γ - Lactons



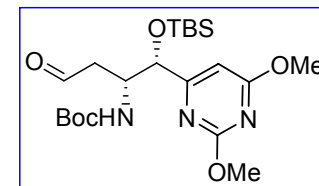
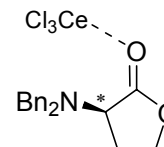
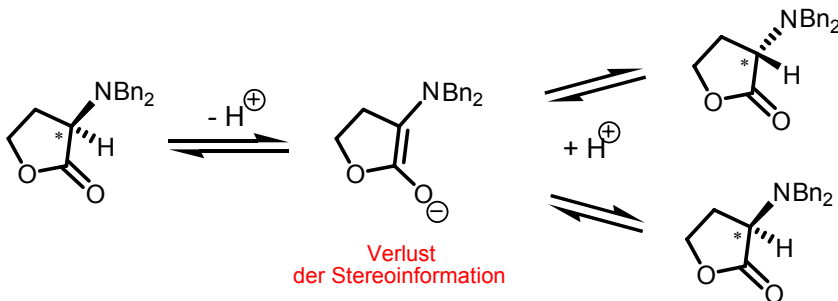
Iamamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K.;
 Hatajima, T.; Kamiya, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4392

Mechanismusvorschlag:

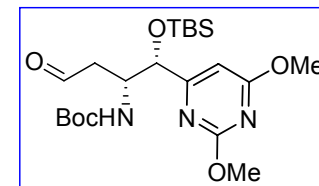


Funktion des CeCl_3 :

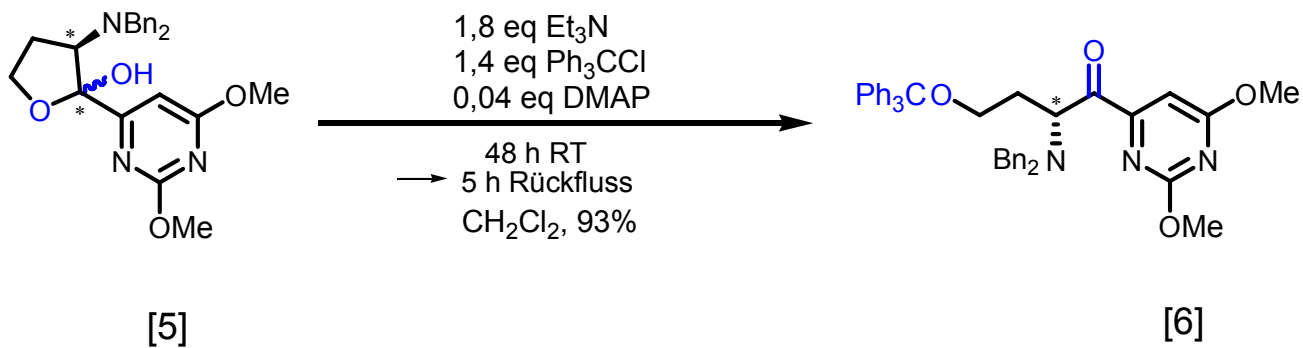
- CeCl_3 verhindert Racemisierung des Lactons
- harte Lewis-Säure:
 - Aktivierung der Carbonylposition durch e^- -ziehende Wirkung



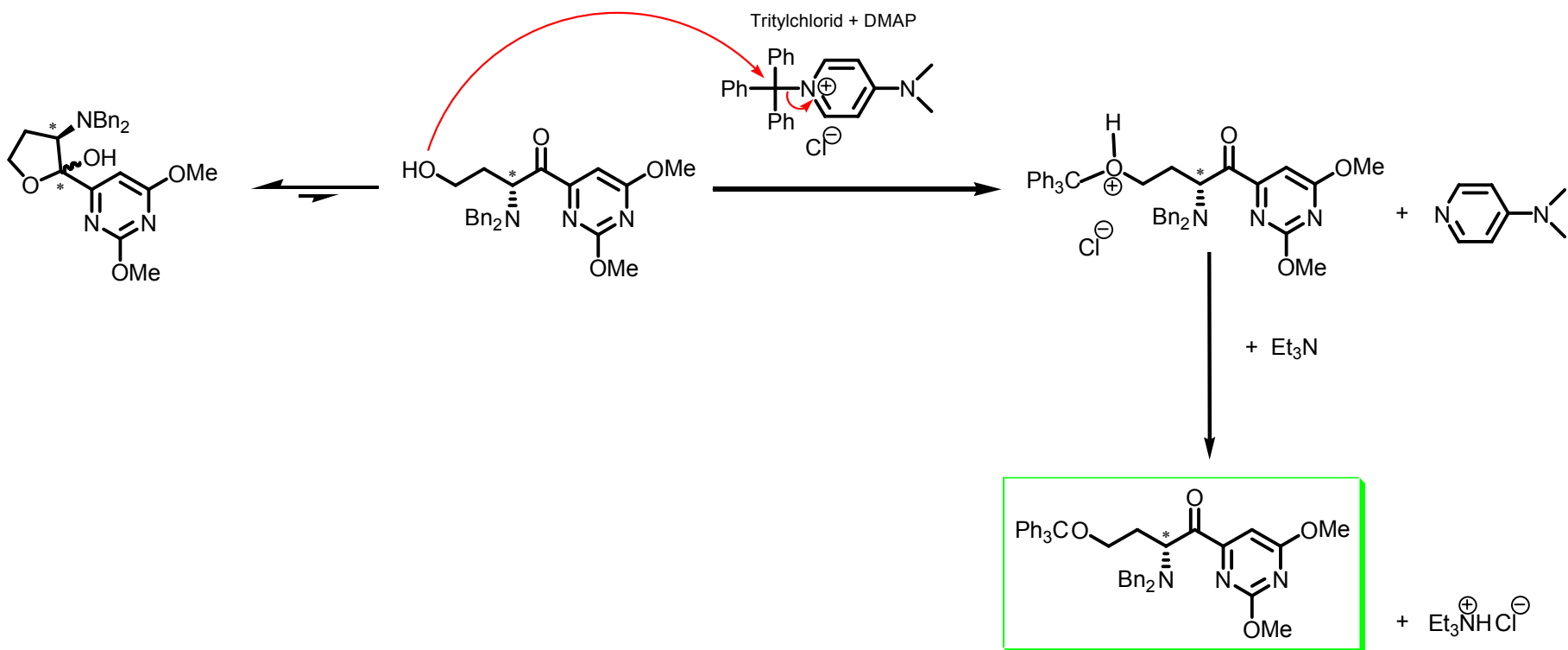
25% Racemisierung bei Umsetzung mit $n\text{-BuLi}$ ohne CeCl_3



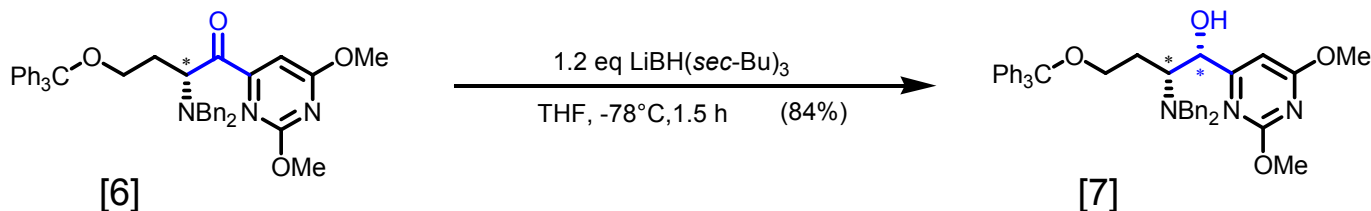
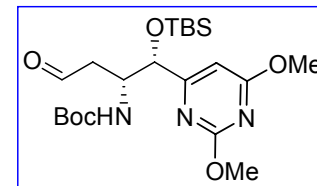
I.4. Lactolsplaltung und Schützen der Alkoholfunktion



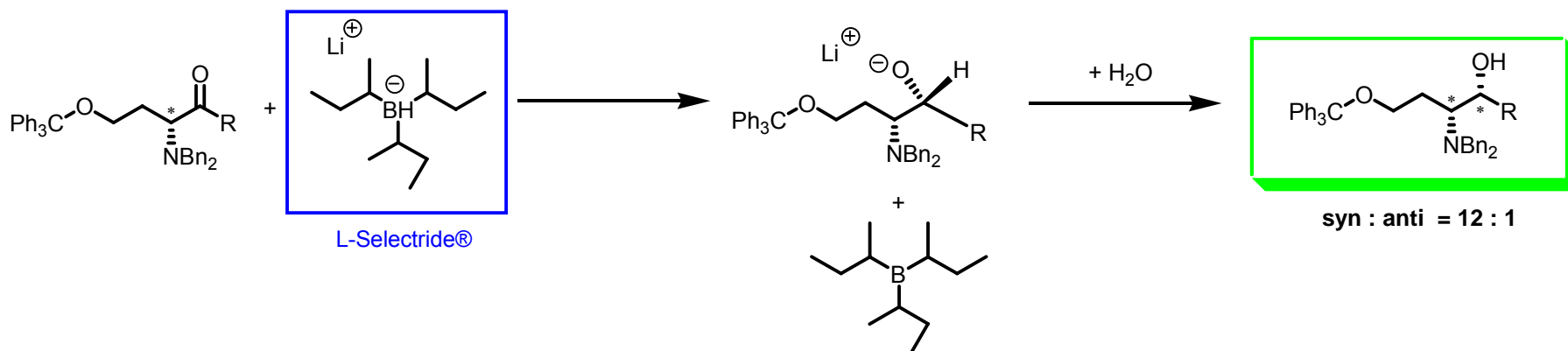
Mechanismusvorschlag:



I.5. Reduktion des Ketons zum Alkohol mit L-Selectride®

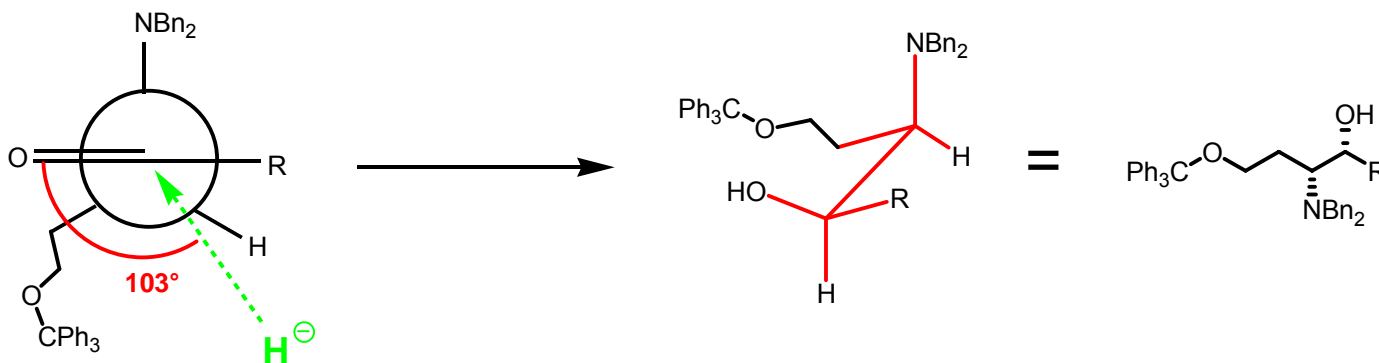
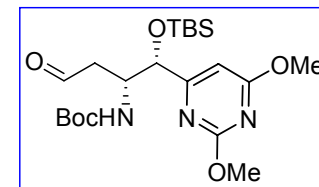


Mechanismusvorschlag:



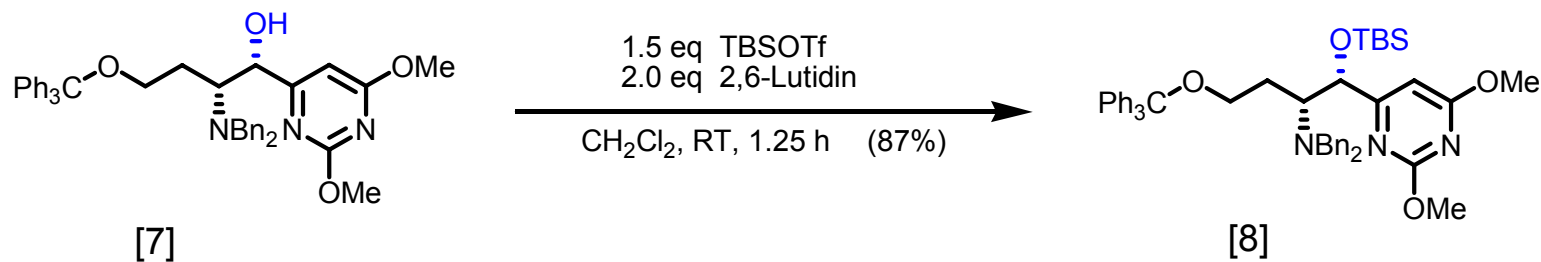
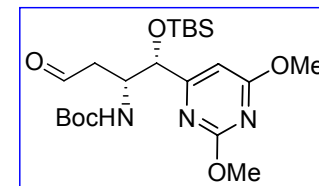
Reetz, M. T., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 1531

Felkin-Anh-Modell

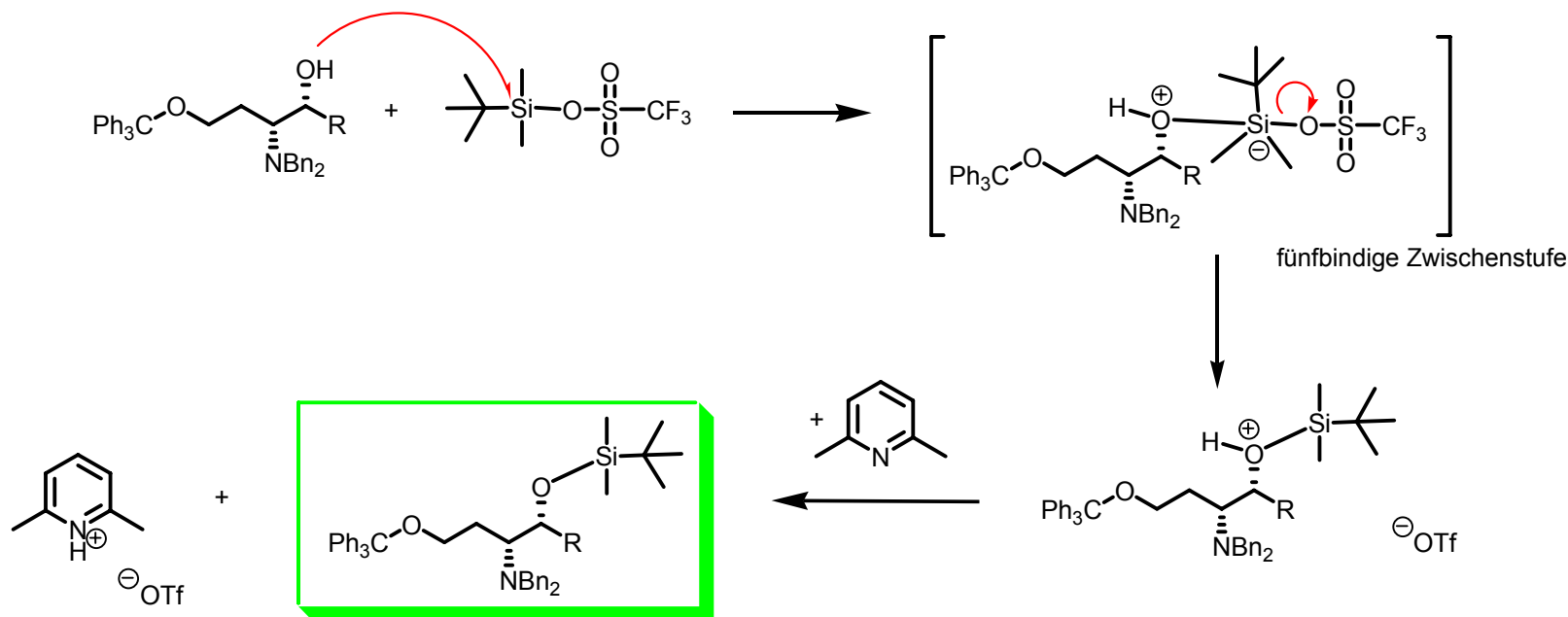
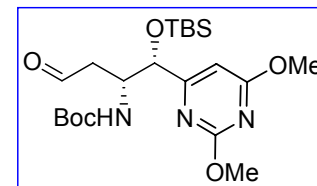


Literatur: Brückner, R. „Reaktionsmechanismen“, 3. Aufl., 2004, S. 410f.

I.6. Schützen des sekundären Alkohols mittels TBS-Gruppe

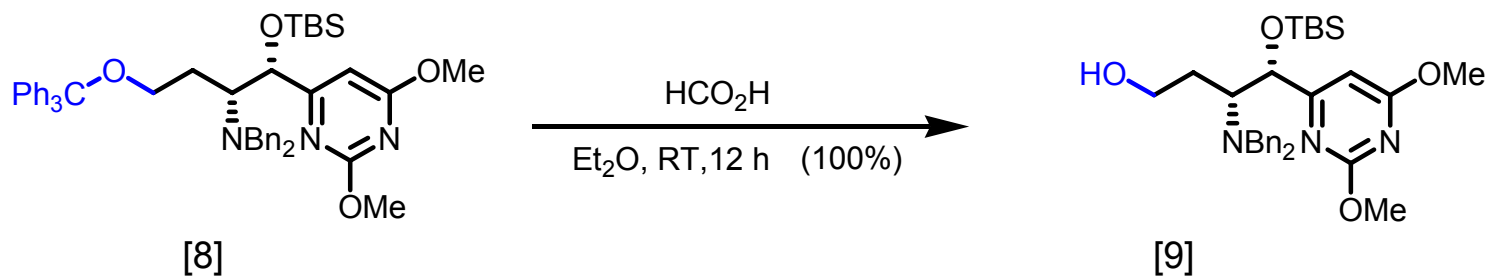
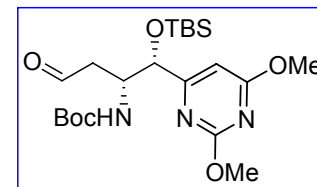


Mechanismusvorschlag:

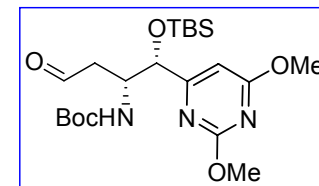
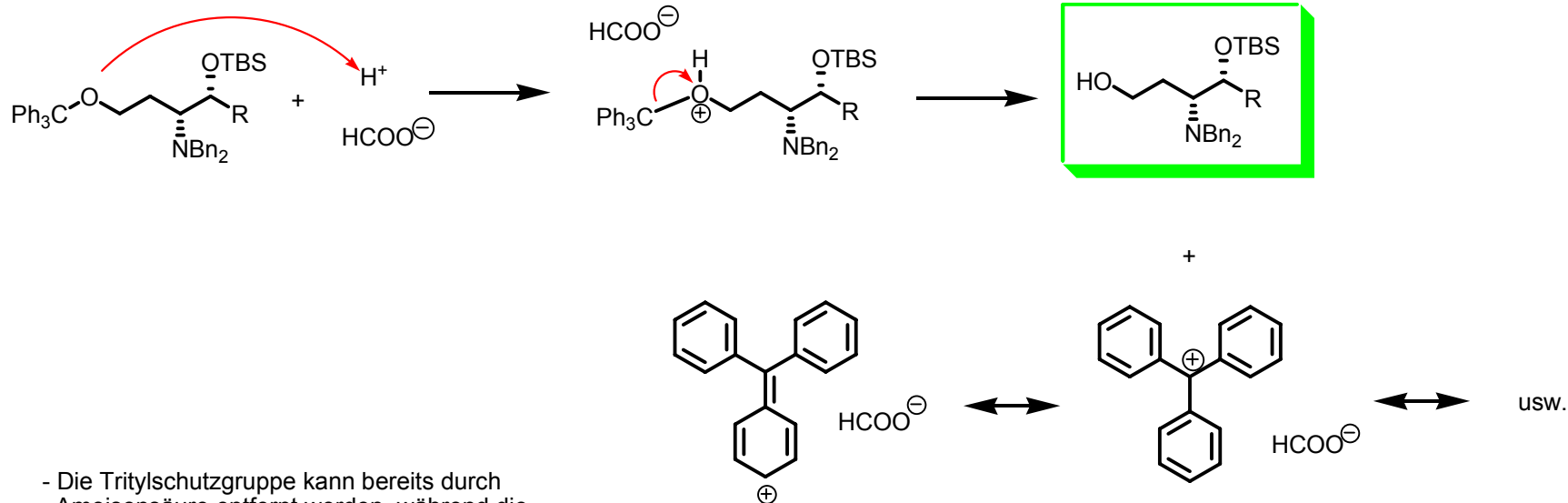


- S_N-Reaktion am Silicium-Atom
über fünfbindige Zwischenstufe

I.7. Entfernen der Tritischutzgruppe des primären Alkohols

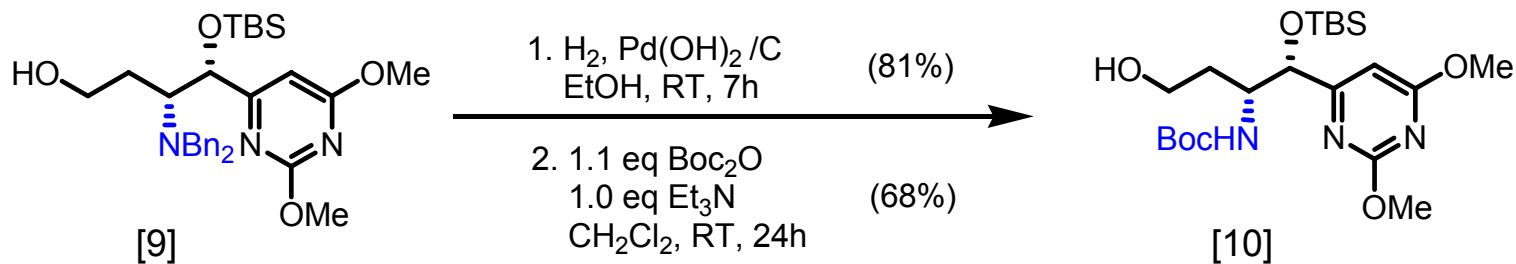
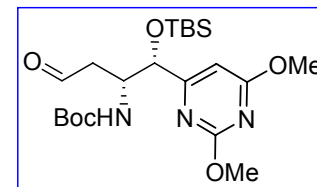


Mechanismusvorschlag:



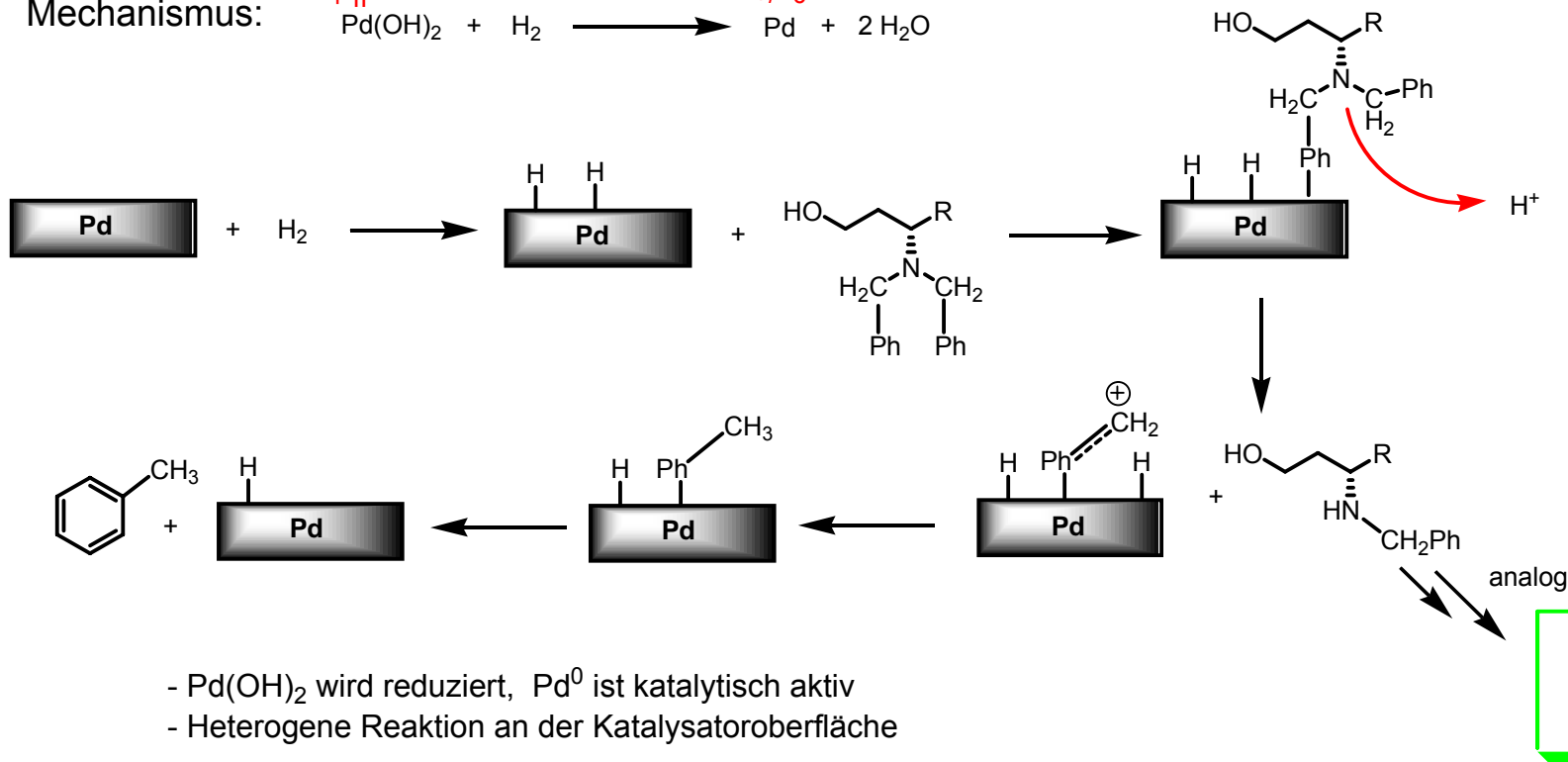
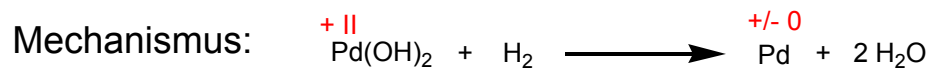
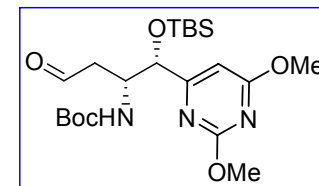
- Die Tritylschutzgruppe kann bereits durch Ameisensäure entfernt werden, während die TBS-Gruppe nicht angegriffen wird.
- Das Trityl-Kation ist mesomeriestabilisiert.

I.8. Schutzgruppentausch am Stickstoff

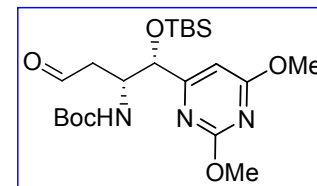


Literatur: Robertson, Jeremy
Protecting Group Chemistry, S. 89
Oxford Chemistry Primers
New York 2000

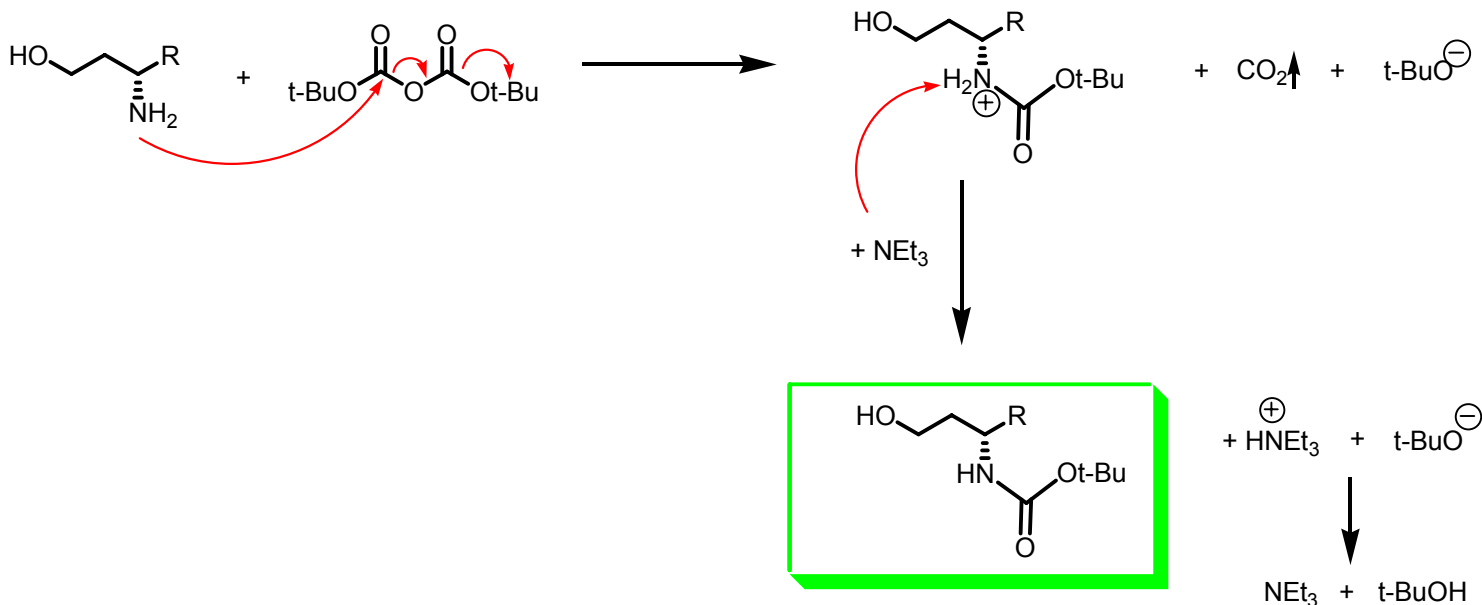
I.8.1. Entfernung der Benzylschutzgruppen durch Hydrogenolyse am Pearlmankatalysator



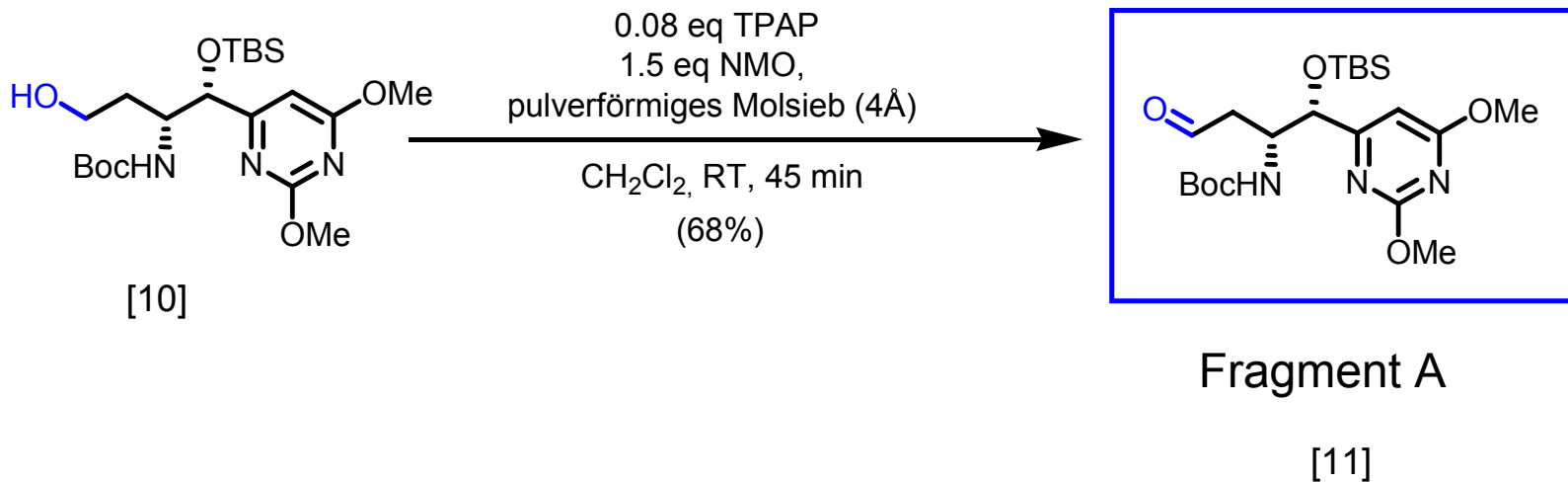
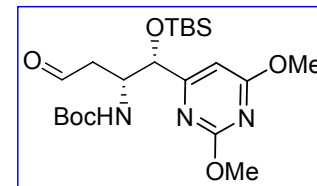
I.8.2. Einführung einer Boc-Schutzgruppe für Aminofunktionalität



Mechanismus:

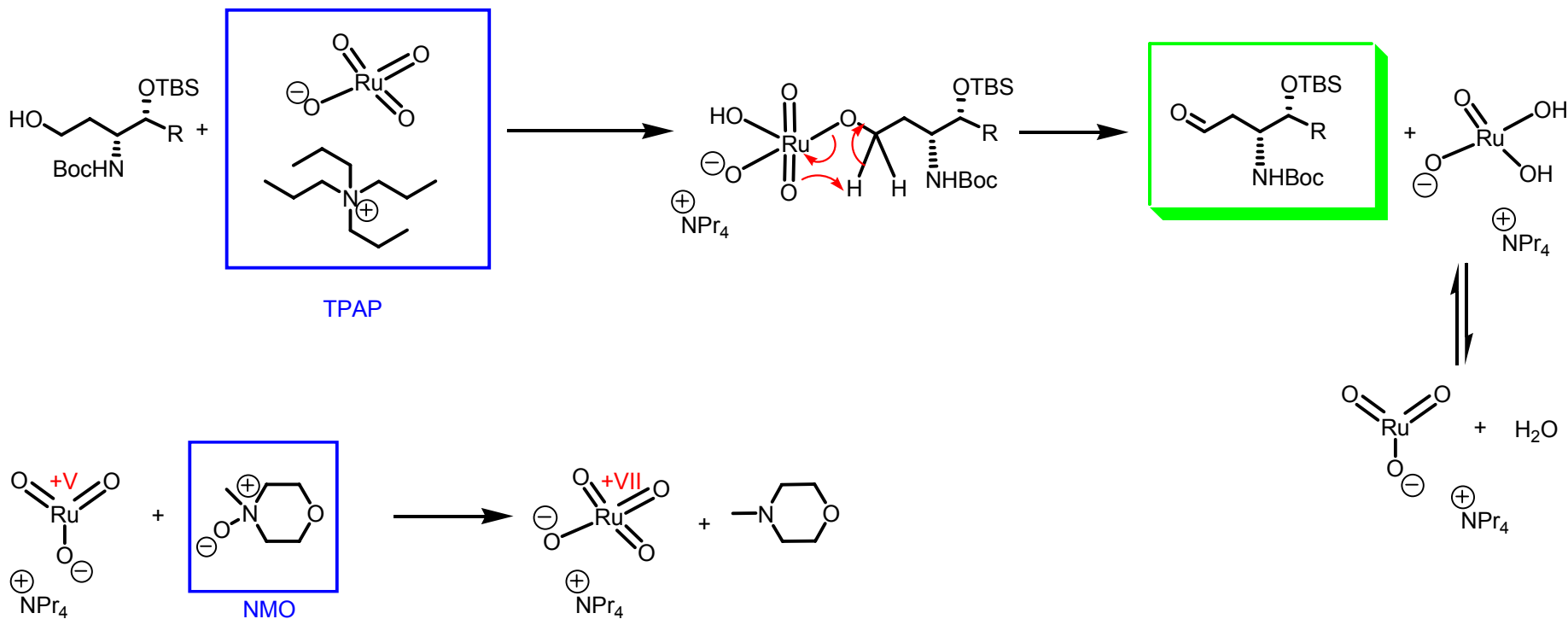
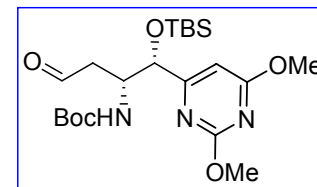


I.9. TPAP/NMO-Oxidation des prim. Alkohols zum Aldehyd

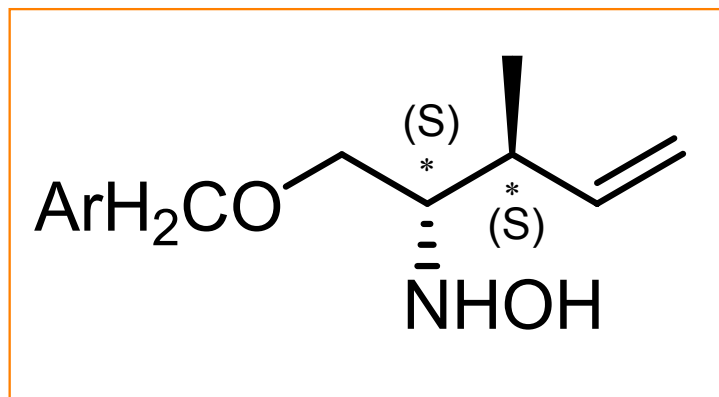


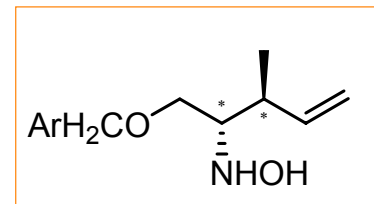
Literatur: Brückner, R. „Reaktionsmechanismen“, 3. Aufl., 2004, S. 747

Mechanismus:

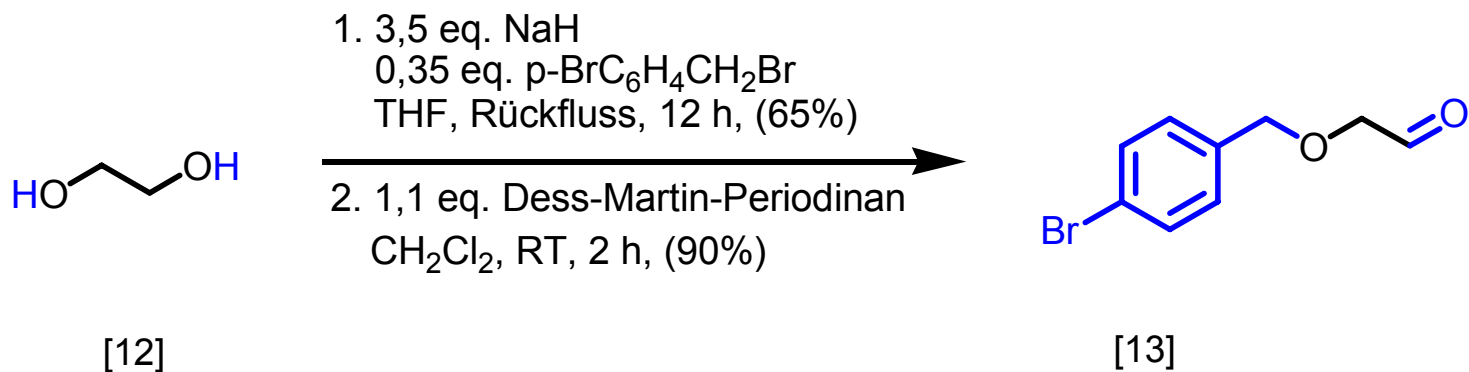


II. Darstellung von Fragment B



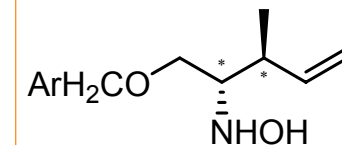
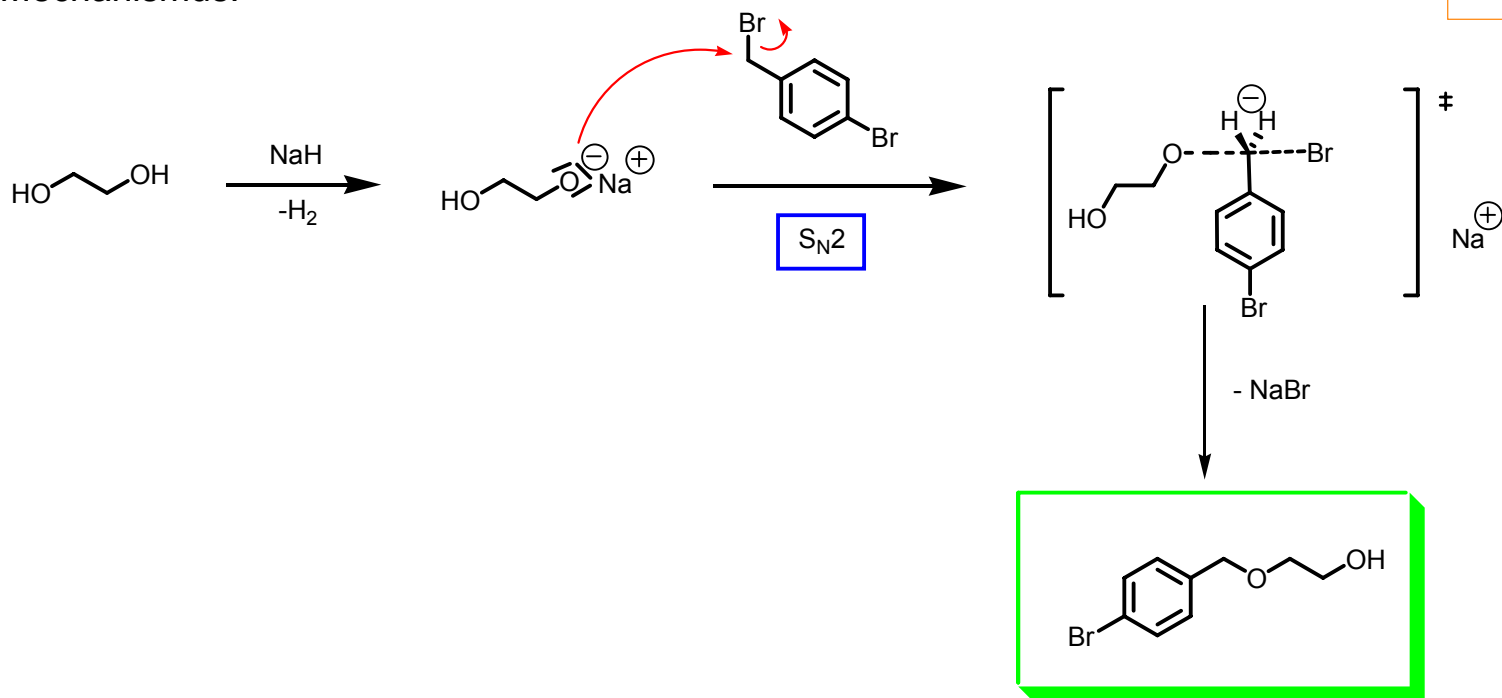


II.1. Schützen einer Alkoholfunktion und Oxidation der anderen zum Aldehyd



II.1.1. Williamson-Ethersynthese

Mechanismus:

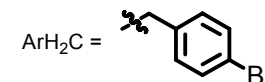
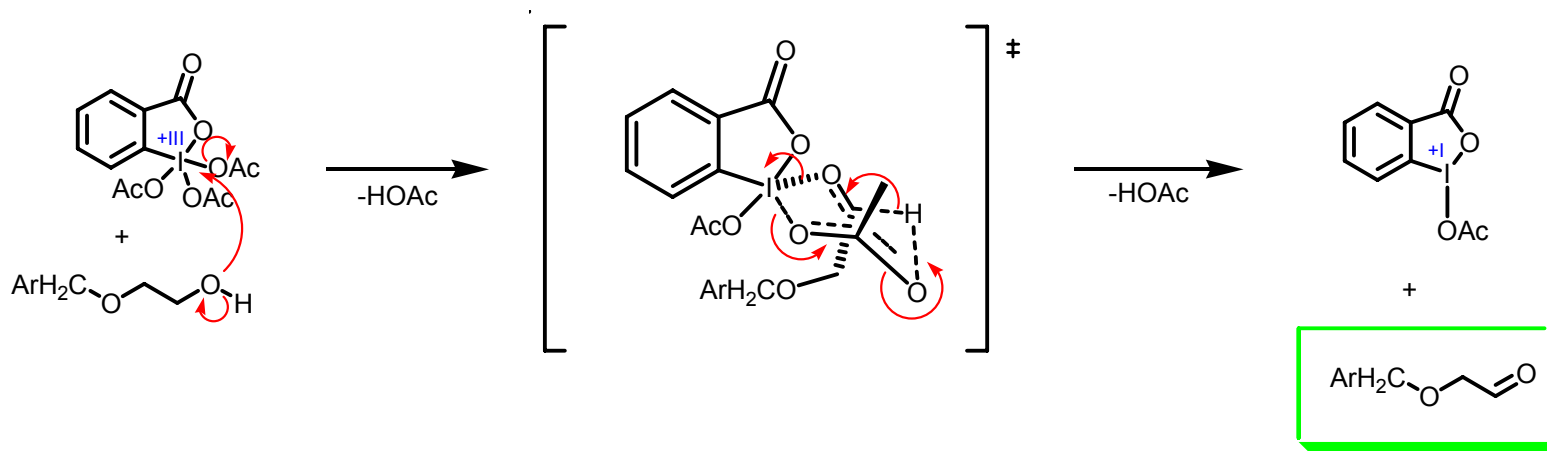
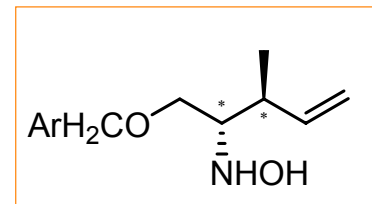


W. Williamson, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1851**, 77, 37–49;

H. Feuer, J. Hooz, in: *The Chemistry of the Ether Linkage*, S. Patai (Hrsg.), Wiley, New York, **1967**, 445–498.

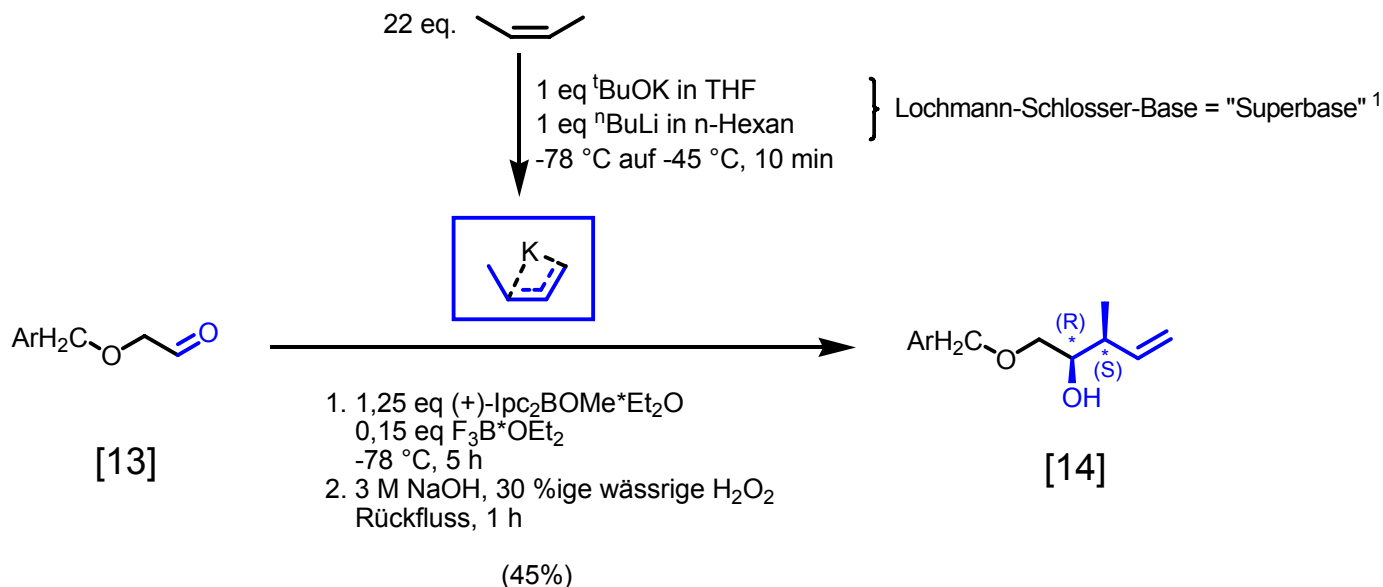
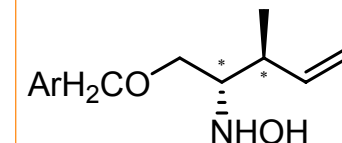
II.1.2. Dess-Martin-Oxidation der endständigen Alkoholfunktion

Mechanismusvorschlag:



R. Brückner „Reaktionsmechanismen“, 3. Auflage 2004, Spektrum Akademischer Verlag: S. 746, Abb. 17.14
Dess, D. B.; Martin, J. C. J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 300 und 1991, 113, 7277

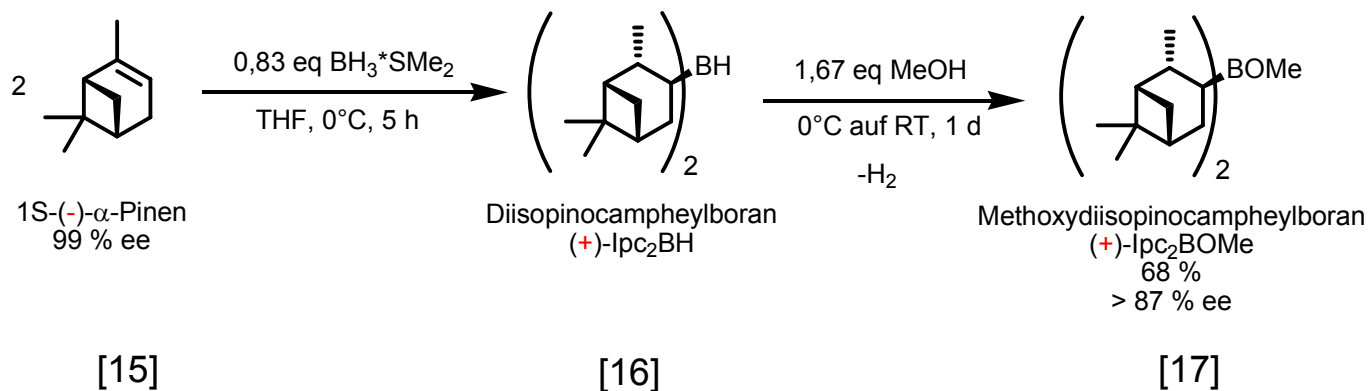
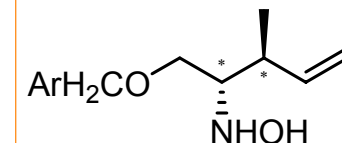
II.2. Addition eines chiralen (Z)-Crotylborans
und
Hydroborierung zum Alkohol



Brown, Herbert C.; Bath, Krishna S., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919-5923

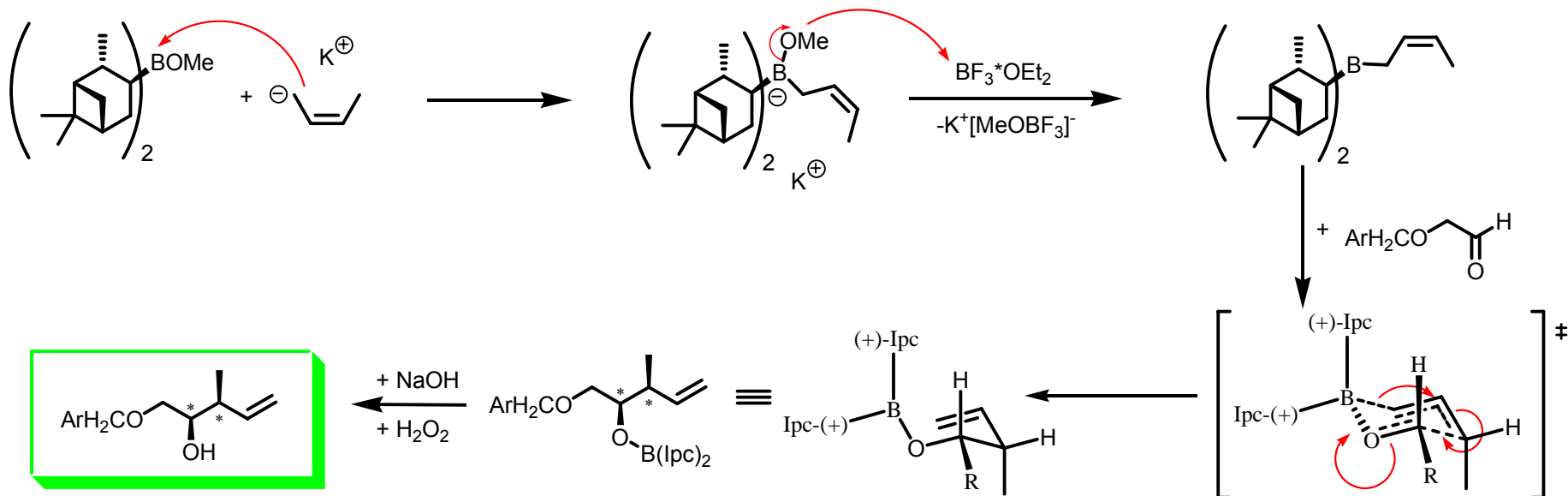
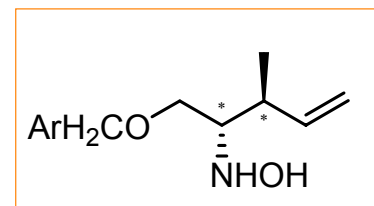
¹Fujita, K.; Schlosser, M., *Helv. Chim Acta*, **1982**, *65*, 1258-1263

II.3. Darstellung von (+)-Ipc₂BOMe



Brown, Herbert C.; Singaram, V., *Acc. Chem. Rev.* **1988**, *21*, 288-289
 G. Zweifel, H. C. Brown *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 393-397

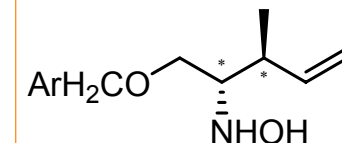
Mechanismus der Crotylborierung nach BROWN:



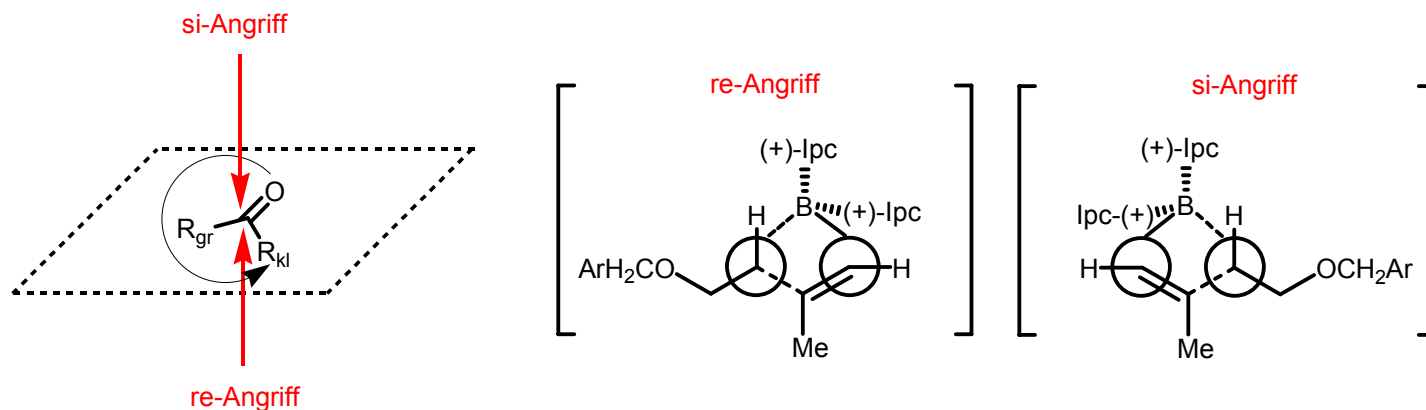
Die relative Konfiguration des Produktes ergibt sich aus der einfachen Diastereoselektivität der Allyleinheit des Borans. (Z)-Olefine führen zu syn-Konfiguration, (E)-Olefine zum anti-Produkt.

Sechsgliedrige, sesselförmige Ring-ÜZ erklären die hohe **simple Diastereoselektivität**.

Bestimmung des Re-oder Si-Angriffs

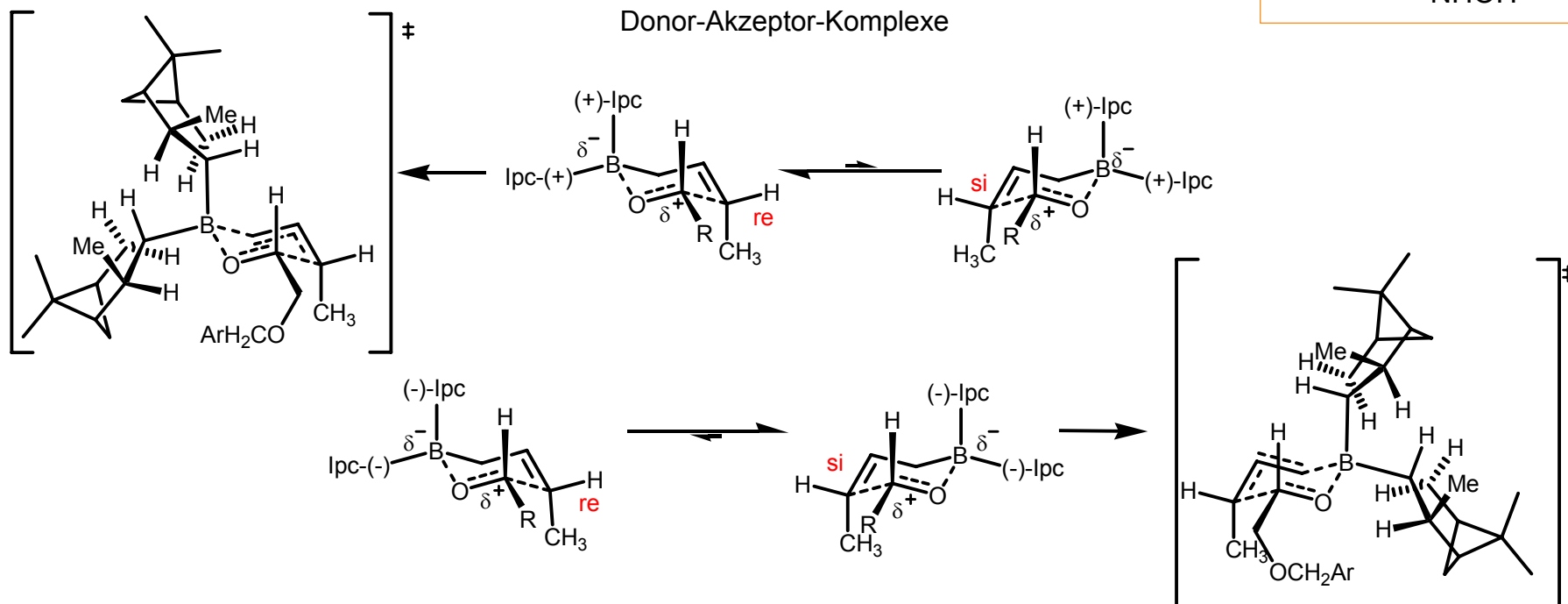
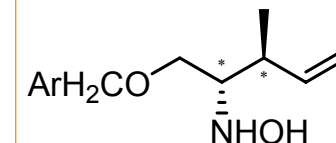


1. Anwendung der CIP-Regeln auf das prochirale Zentrum
→ Bestimmung der Substituentenpriorität und somit des Drehsinns
2. Angriffseite des Reaktanden betrachten



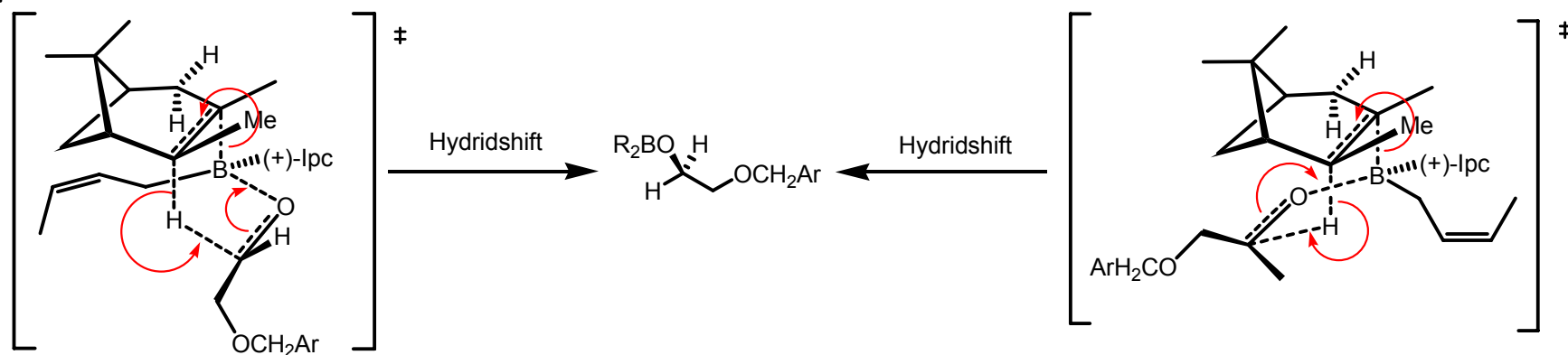
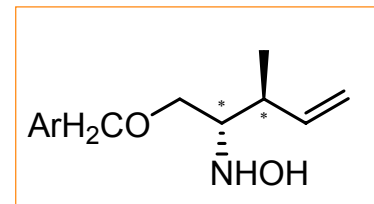
Newman-Projektion der Sesselkonformation

Bestimmung der absoluten Konfiguration



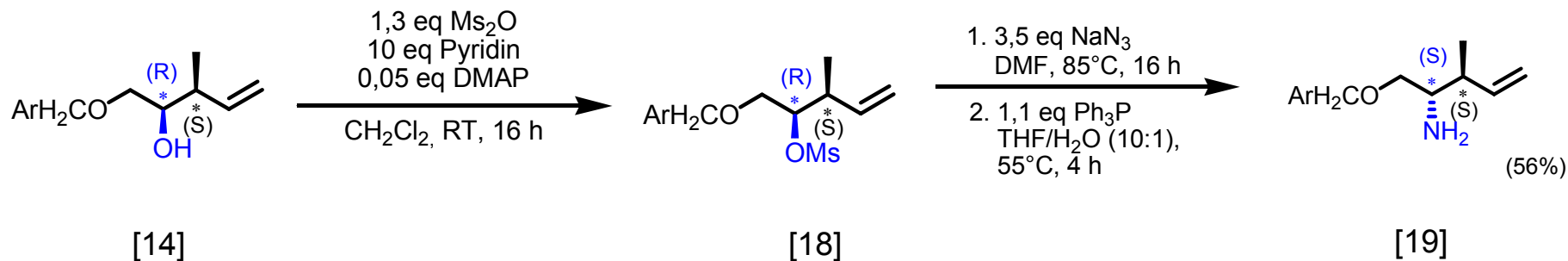
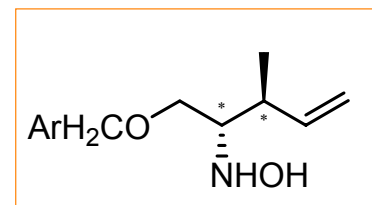
Der Einsatz eines chiralen Überträgerreagens führt zu einer ausgeprägten **Reagenz- induzierten Enantioselektivität**, aufgrund unterschiedlicher Aktivierungsenergien für die jeweiligen zwei möglichen Übergangszuständen.

Hauptsächliche Nebenreaktion
-enantioselektive Reduktion von Carbonylen



J. Am. Chem. Soc. **1986**, *108*, 7402; *ibid.* **1986**, *108*, 7404

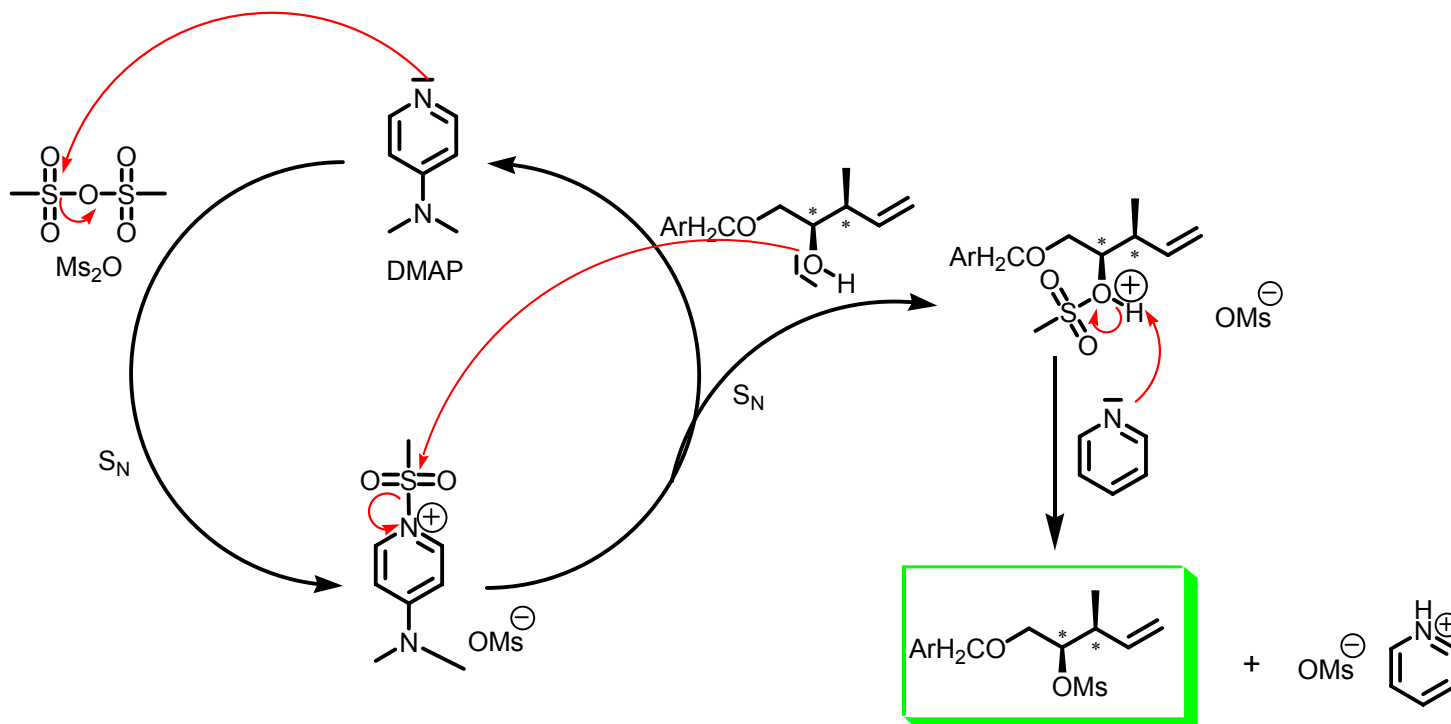
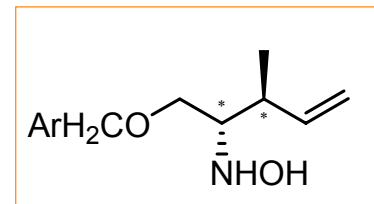
II.4. Einführung und Abspaltung der Methylsulfonyl-Abgangsgruppe



Staudinger, H.; Meyer, J., *Helv. Chim Acta* **1919**, 2, 635-646
 Gololobov, Y. G.; Kasukhin, L. F.; *Tetrahedron*, **1992**, 48, 1253-1406
 Tian, W. Q.; Wang, Y. A., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 4299

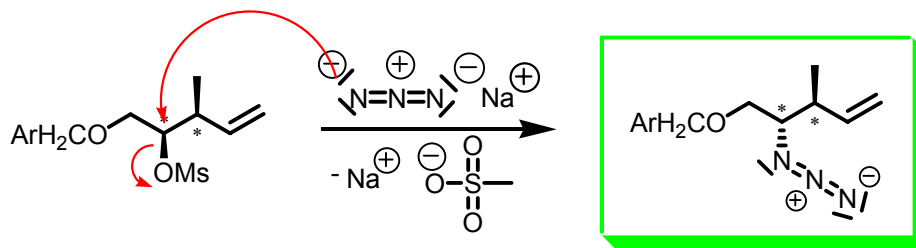
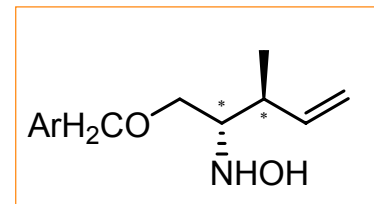
II.4.1. Einführung der Methylsulfonyl-Abgangsgruppe

Mechanismus:



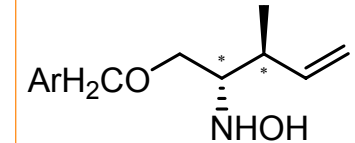
II.4.2. Umwandlung zum Azid

Mechanismus:

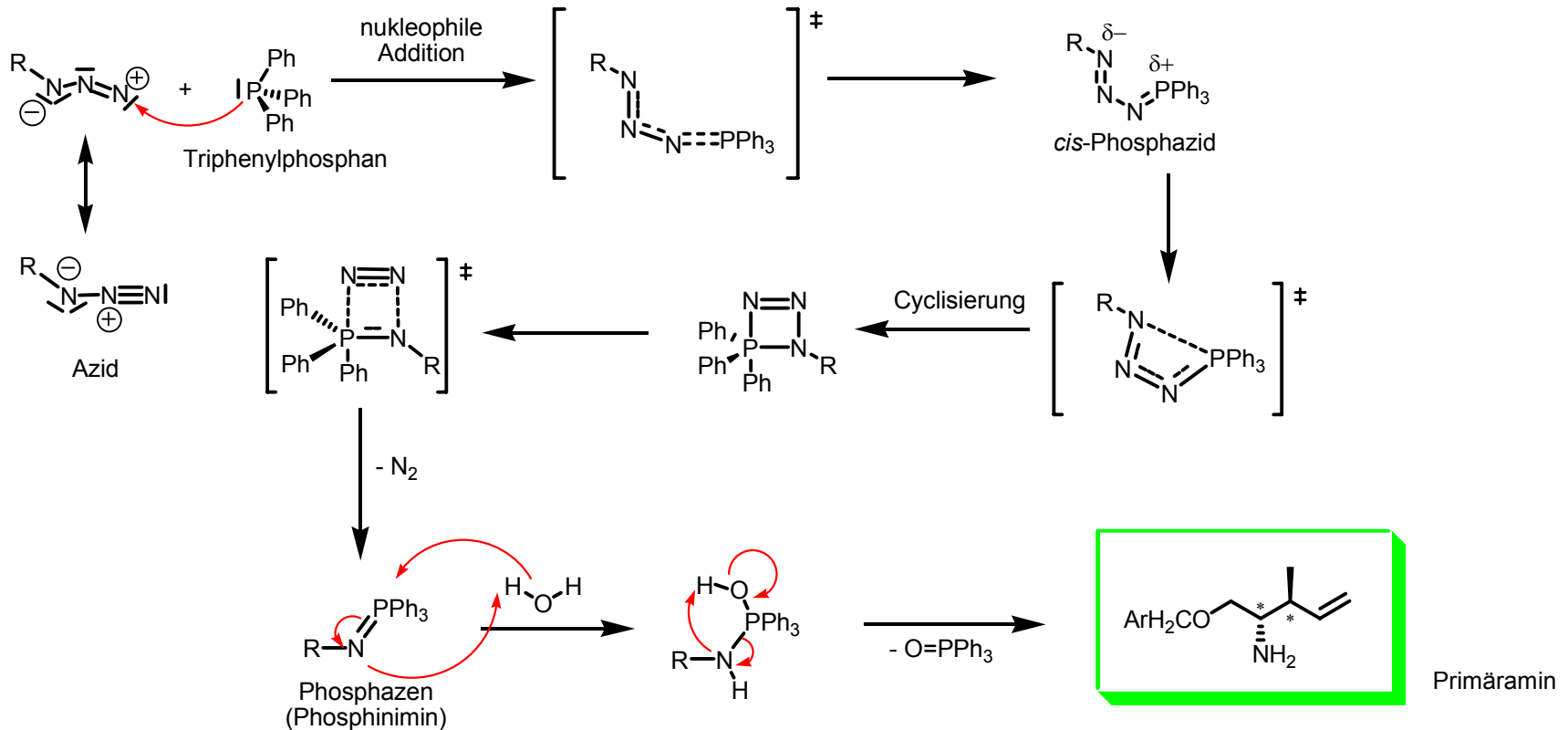


S_N2

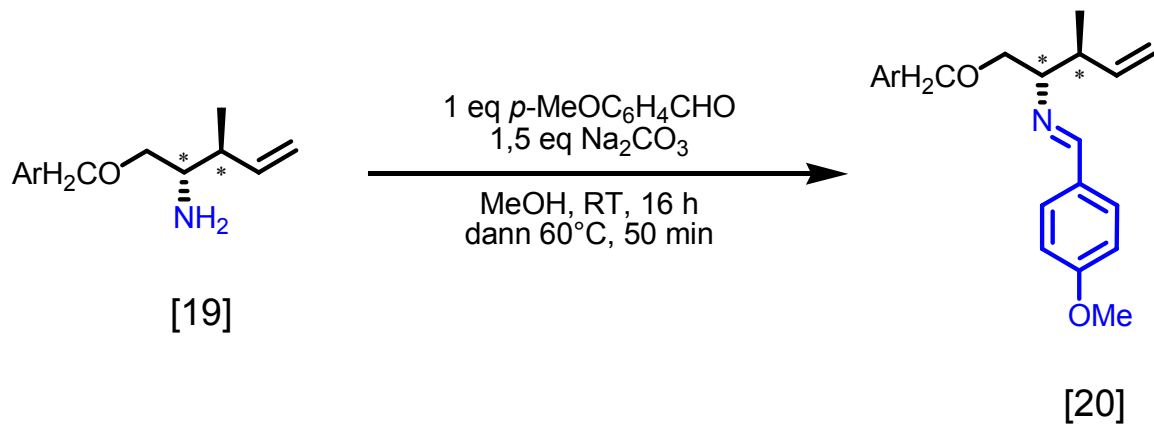
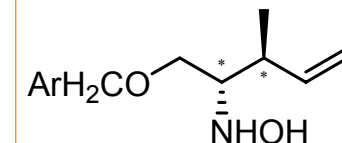
II.4.3. Staudinger-Reaktion zum primären Amin



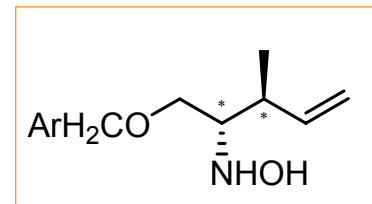
Mechanismus:



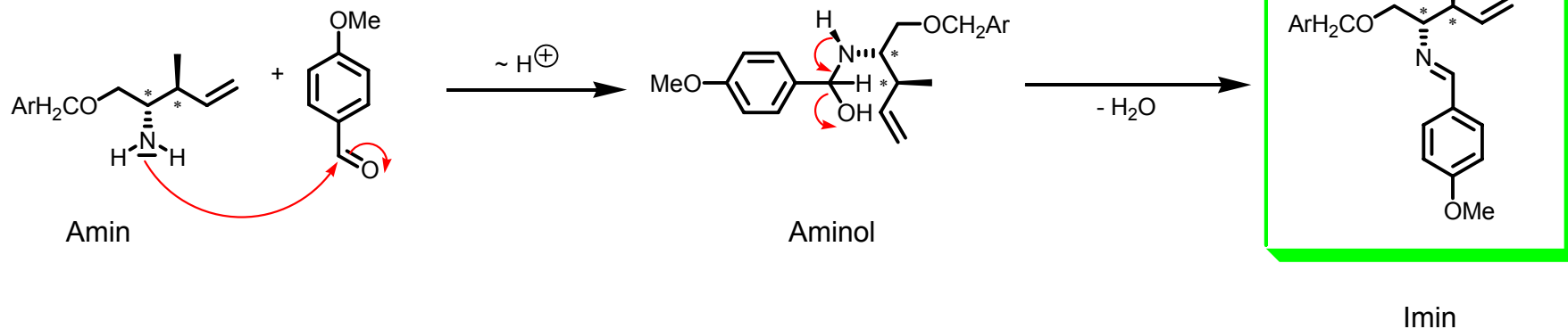
II.5. Iminbildung durch Kondensation



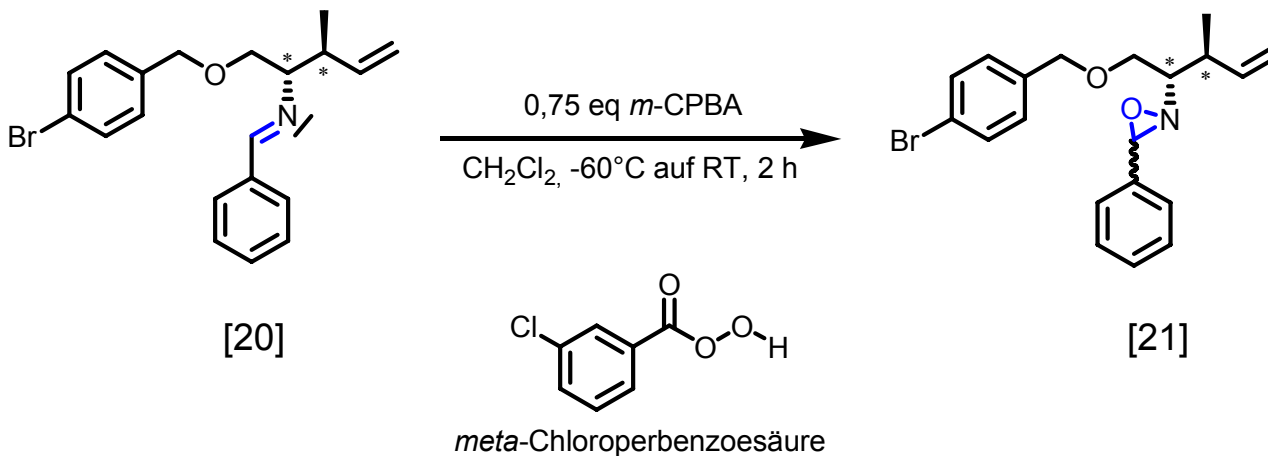
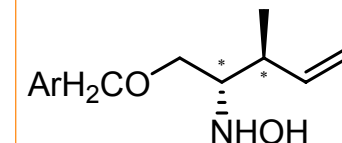
Smith, A. L.; Williams, S.F.; Holmes, A. B.;
 Hughes, L. R.; Swithenbank, C.; Lindert, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8696



Mechanismus:



II.6. Oxidation zum Oxaziridin über abgewandelte
Prilezhaev-Epoxidierung

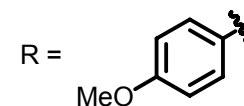
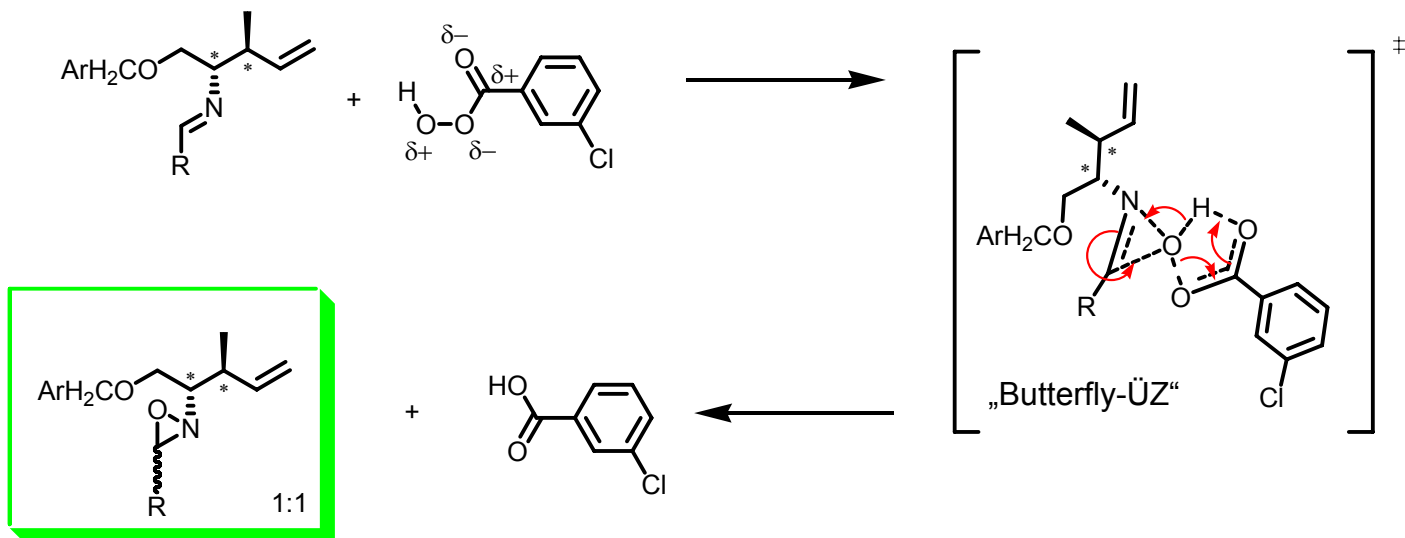
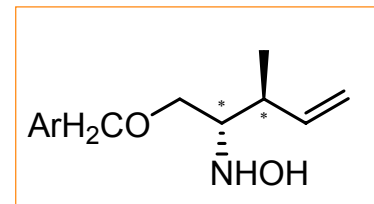


Prilezhaev, N., *Chem. Ber.* **1909**, 64, 8041

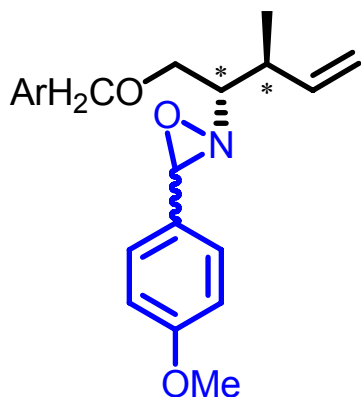
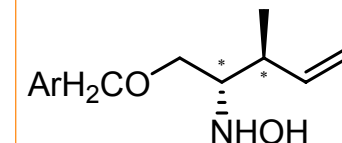
G. Hanquet, X. Lusinchi, *Tetrahedron* **1994**, 50, 12185-12200.

A. Grundler, *Dissertation, Bergische Universität-GH Wuppertal*, **1997**.

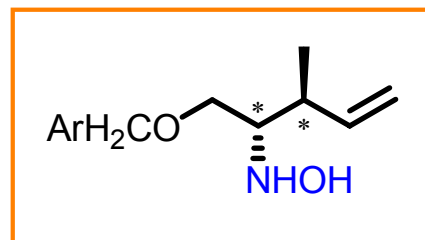
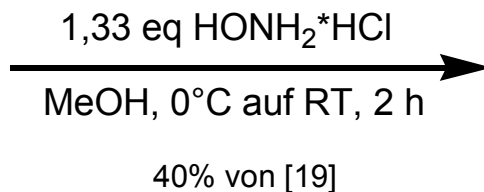
Mechanismusvorschlag:



II.7. Oxaziridinspaltung mittels Hydroxylamin

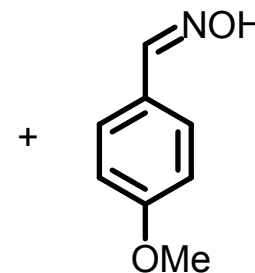


[21]

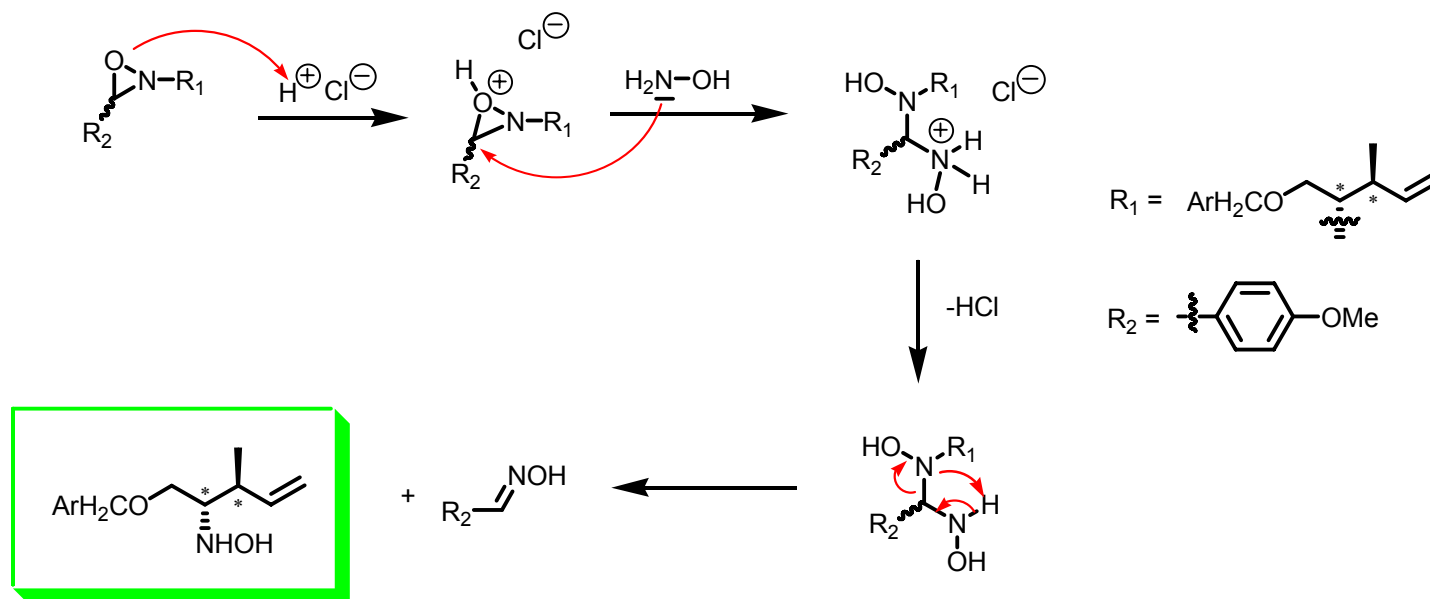
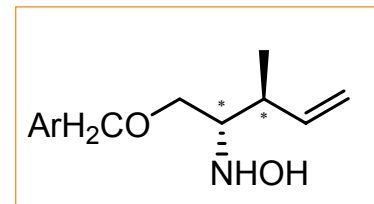


Fragment B

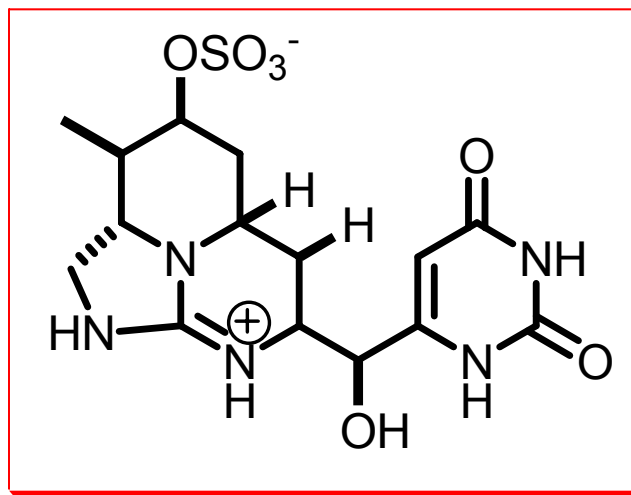
[22]



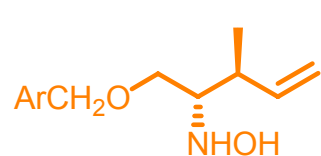
Mechanismusvorschlag:



III. Vereinigung der Fragmente zur Zielsubstanz der Synthese

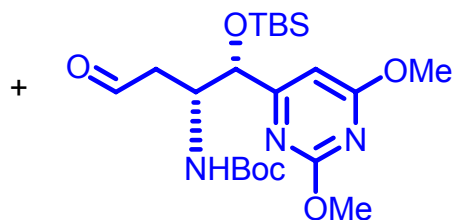


III.1. Vereinigung der Fragmente



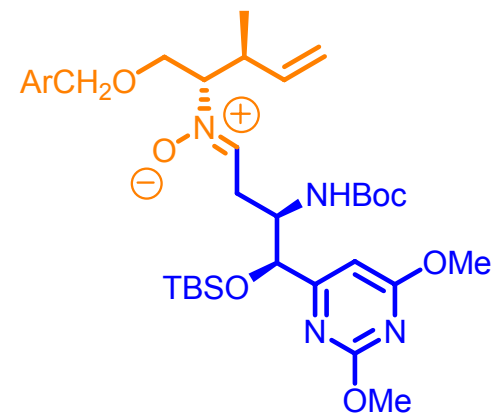
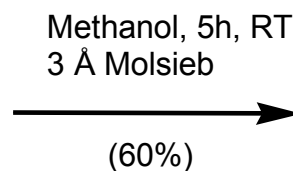
Fragment B

[22]



Fragment A

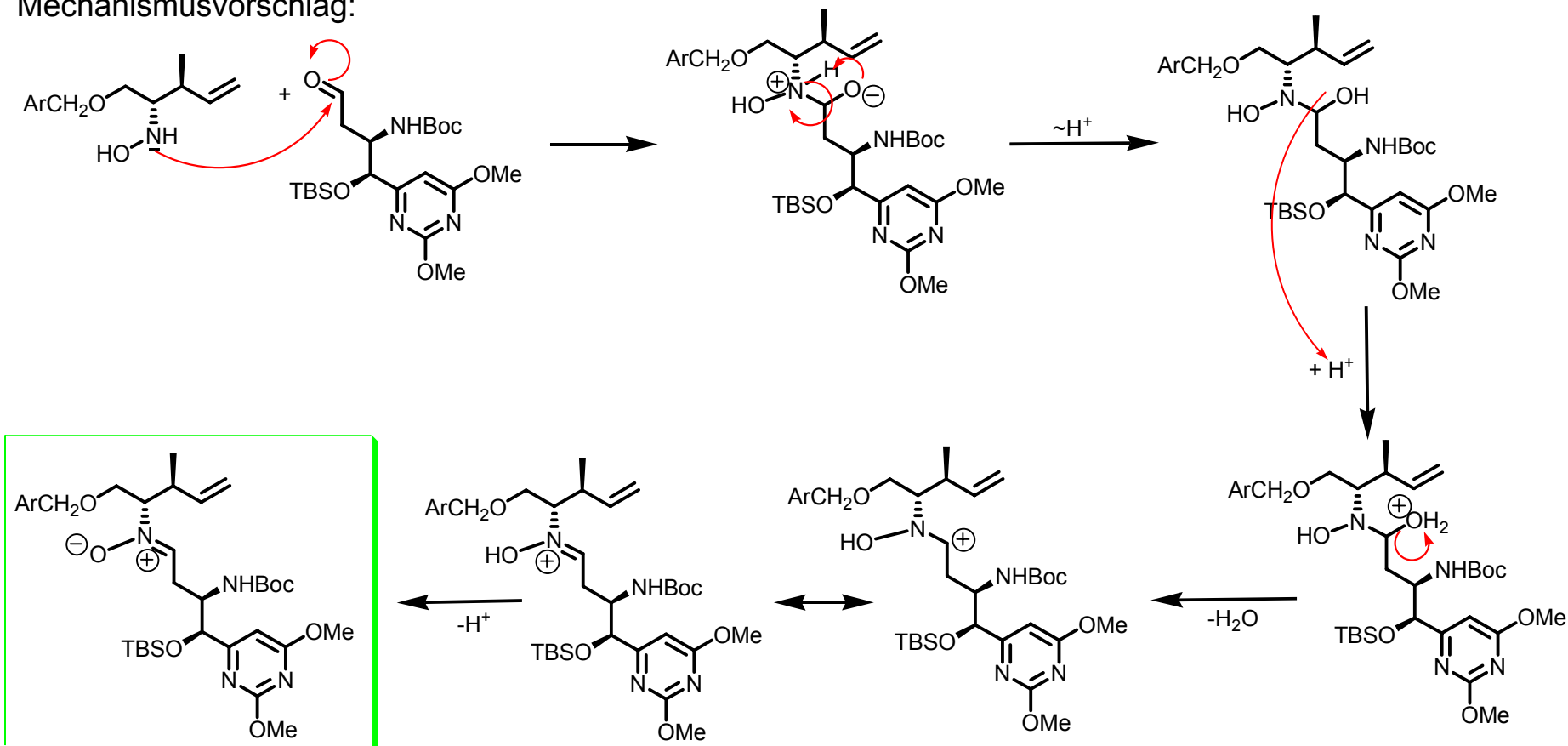
[11]



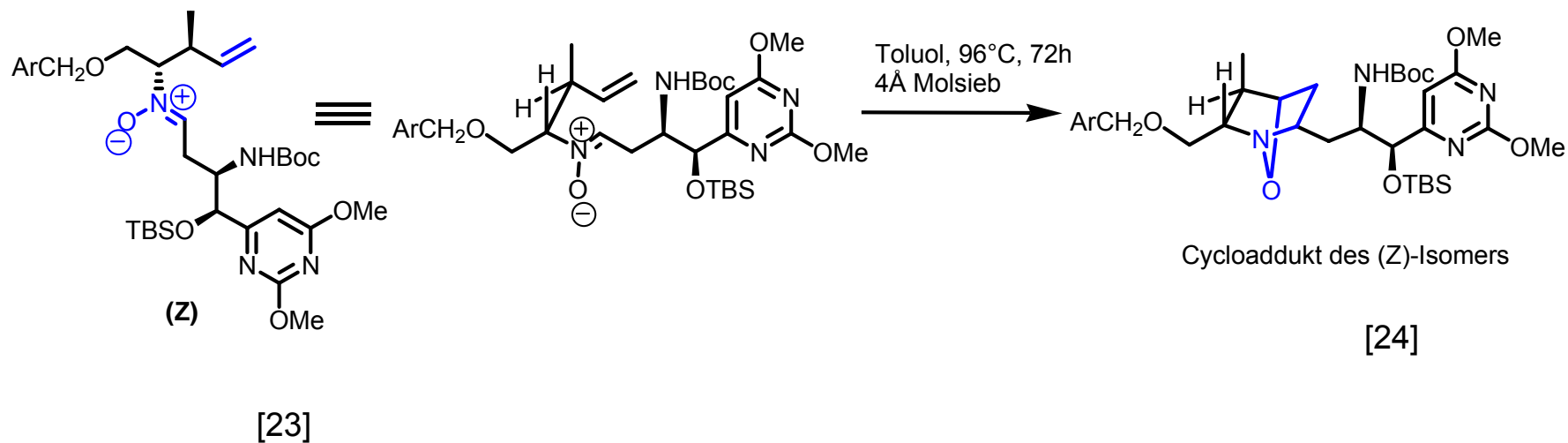
(Z)-Isomer

[23]

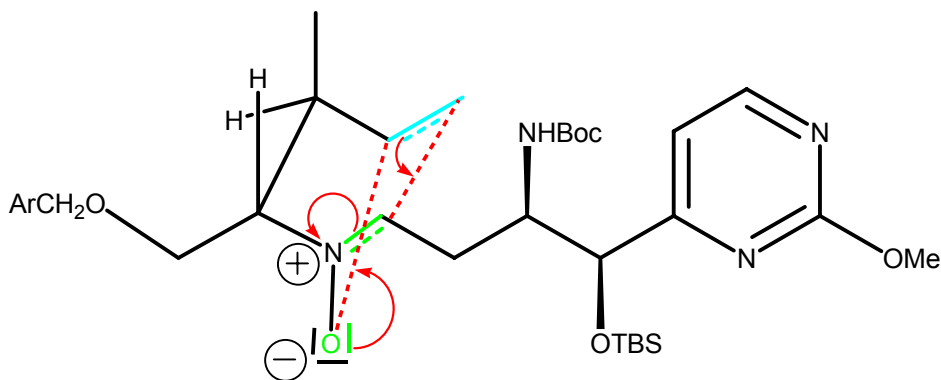
Mechanismusvorschlag:



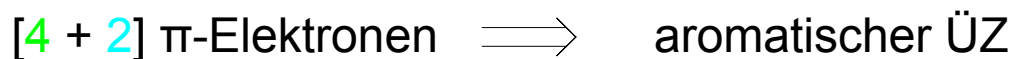
III.2. 1,3-dipolare Cycloaddition des (Z)-Isomers



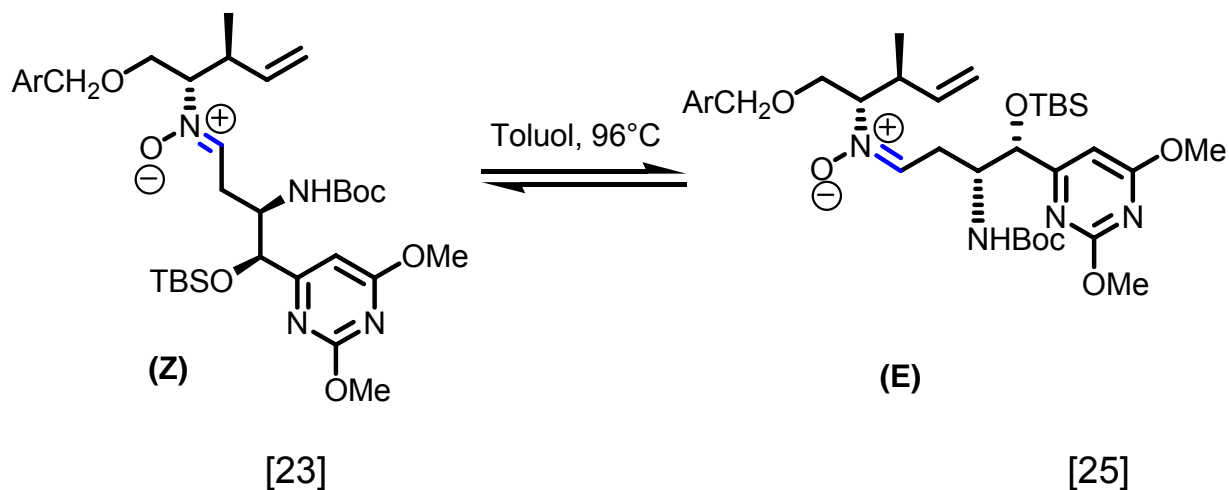
Mechanismusvorschlag:



Pericyclische Reaktion



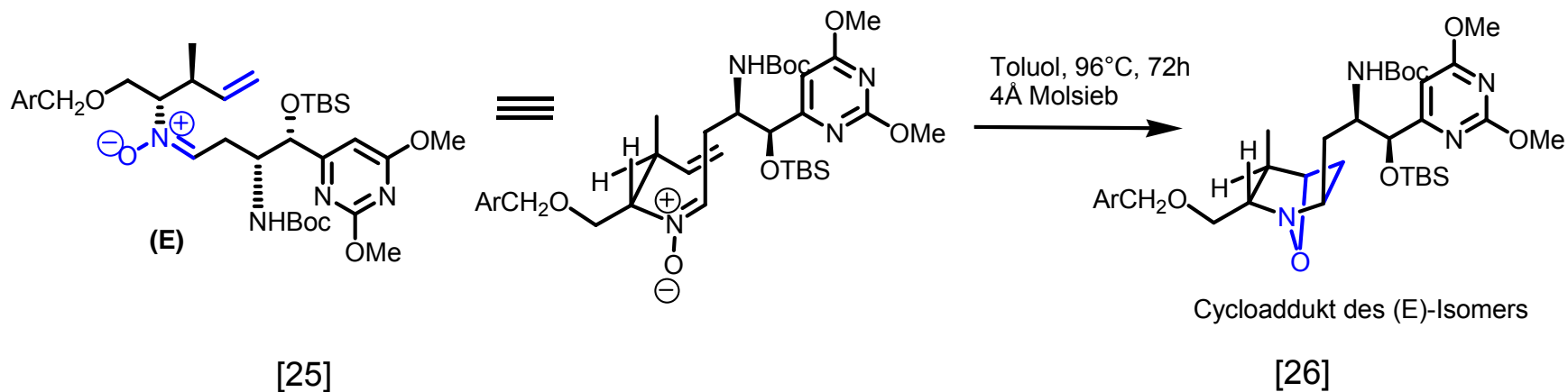
Nebenreaktion
-Isomerisierung



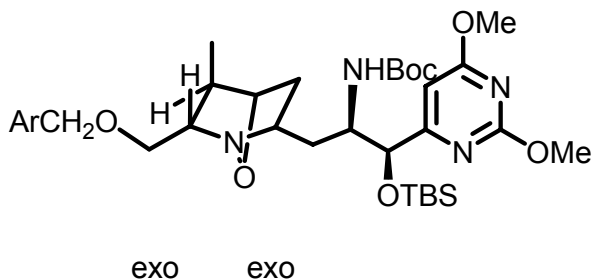
- für 1,3-dipolare Cycloaddition Toluol bevorzugtes Lömi und enger Temperaturbereich nötig: 95-110°C (darüber Zersetzung, darunter zu langsame Reaktion)
- ⇒ unter diesen Bedingungen jedoch teilweise Isomerisierung von (Z)- zur (E)-Konfiguration

beide Isomere durchlaufen die 1,3-dipolare Cycloaddition

III.3. 1,3-dipolare Cycloaddition des (E)-Isomers

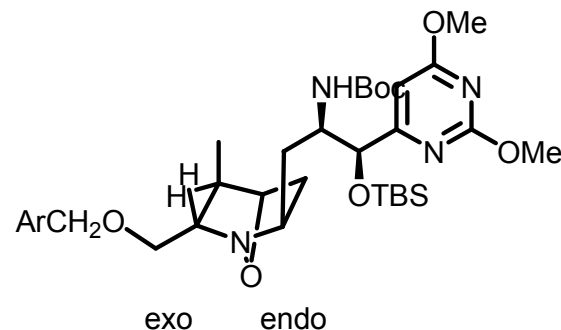


Stereoselektivität



Cycloaddukt des (Z)-Isomers

7 : 3

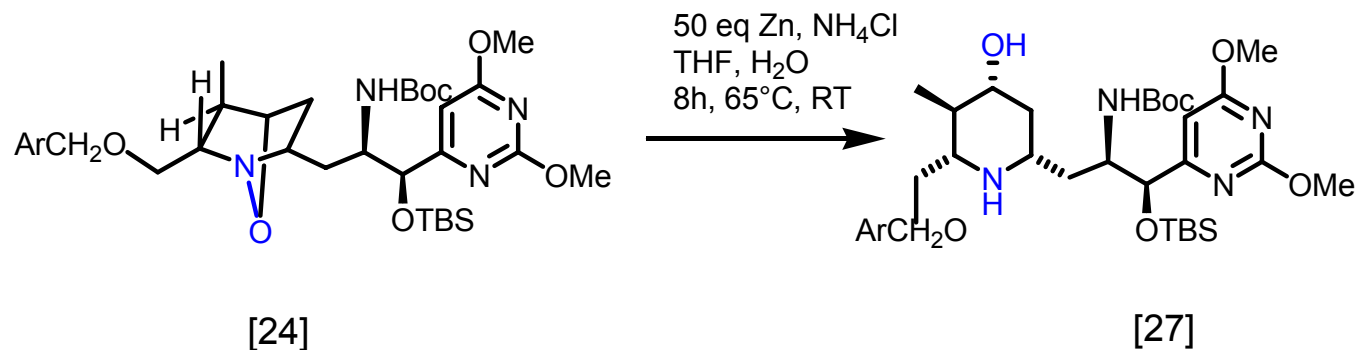


Cycloaddukt des (E)-Isomers

- chromatographische Trennung der beiden Cycloaddukte nur unter hohem Substratverlust (instabil auf Silicagel) möglich
- nächster Reaktionsschritt (reduktive Spaltung der N-O-Bindung) erfolgt direkt mit der Mischung der beiden Cycloaddukte, da anschließend das Produkt des (E)-Isomers von dem des (Z)-Isomers erfolgreich getrennt werden kann

Oppolzer, W.; Siles, S.; Snowden, R. L.; Bakker, B. H.; Petrzilka, M., Tetrahedron **1985**, *41*, 3497
Hoffmann, R. W.; Endesfelder, A., Justus Liebig Ann. Chem. **1986**, 1823

III.4. Reduktive Spaltung der N-O-Bindung

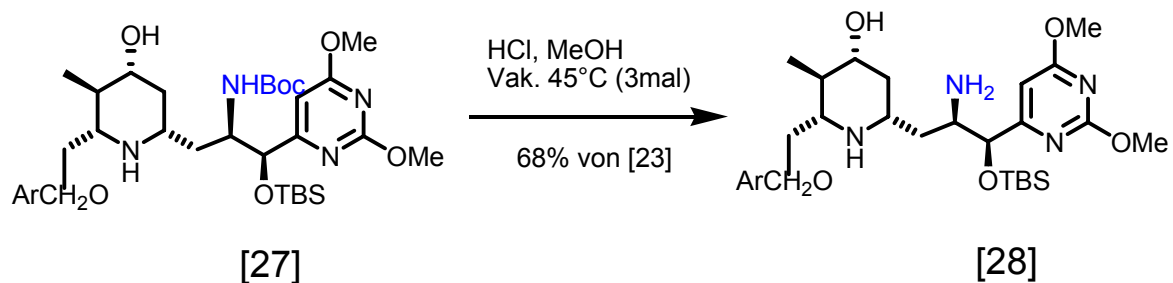


Vorteile der Verwendung von Zn-Staub und NH₄Cl:

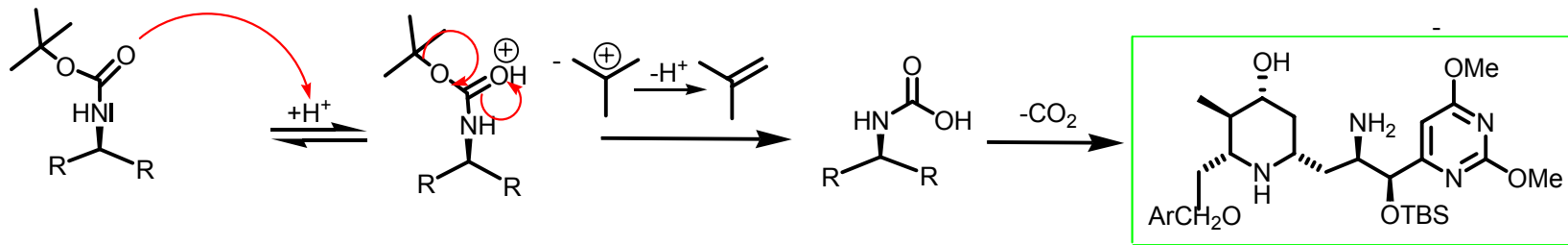
- milde Reduktion, Silylether wird nicht angegriffen
- billiges Reduktionsmittel

- die Reaktion erfolgt direkt aus der Mischung der beiden Cycloaddukte, Mengenangaben beziehen sich auf 23
- ohne Reinigung wird das Produktgemisch dem nächsten Reaktionsschritt (Schutzgruppenabspaltung) zugeführt

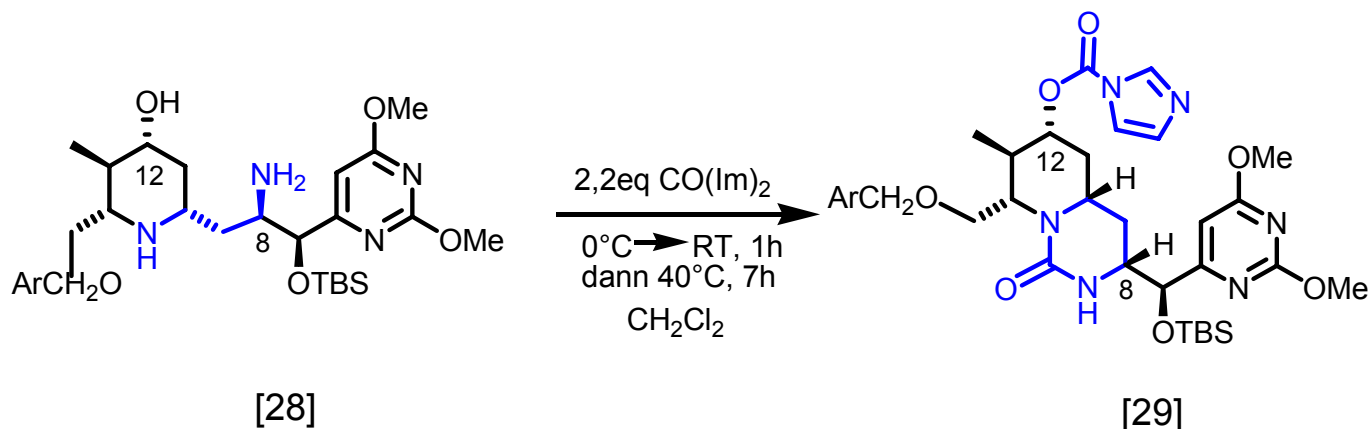
III.5. Abspaltung der Boc-Schutzgruppe



Mechanismusvorschlag:



III.6. Erzeugung des cyclischen Harnstoffderivats



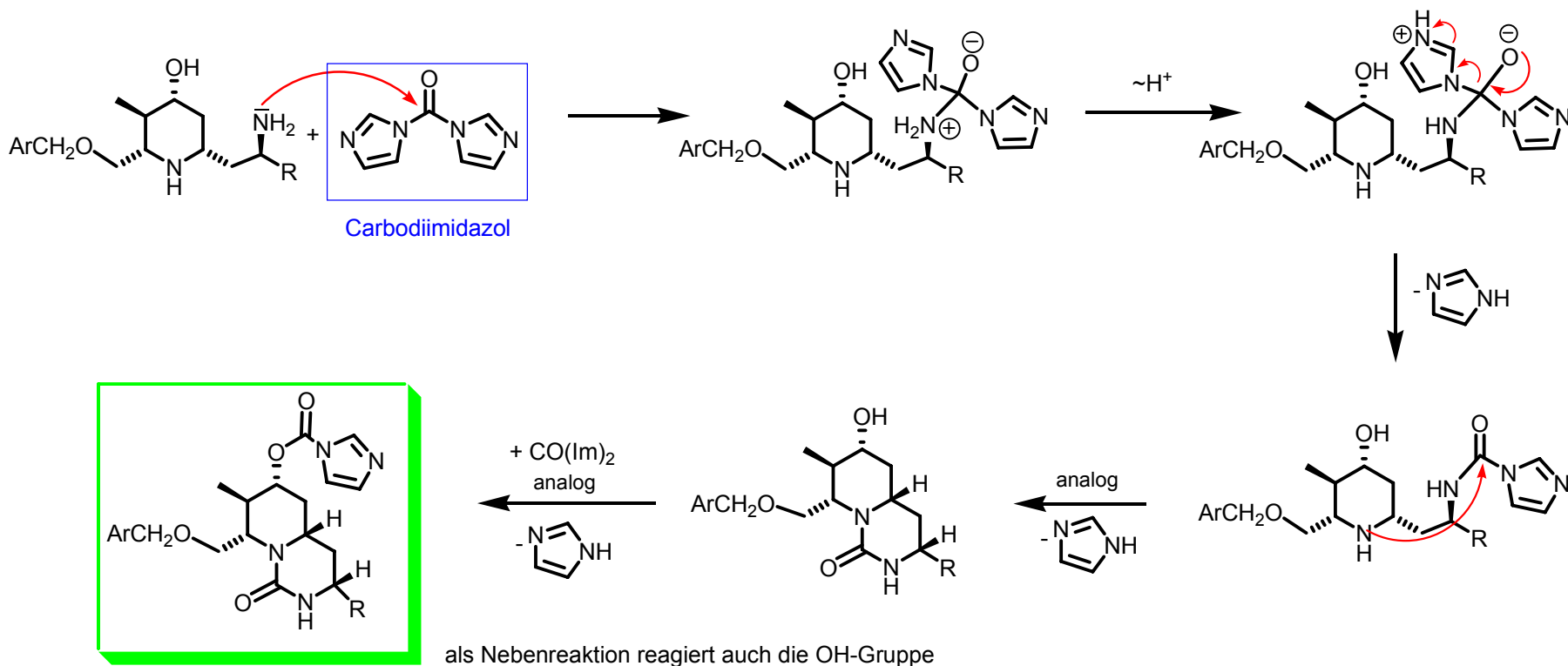
→ Ziel: Konfiguration an C-12 ändern

- C-12 Keton herstellen und mit sterisch anspruchsvollem Hydridreagenz versetzen
- Gefahr: Retro-Mannich-Fragmentierung
- Abhilfe: Basiszität des Stickstoffs im Ring senken → Ringbildung mit Amino-Gruppe am C-8

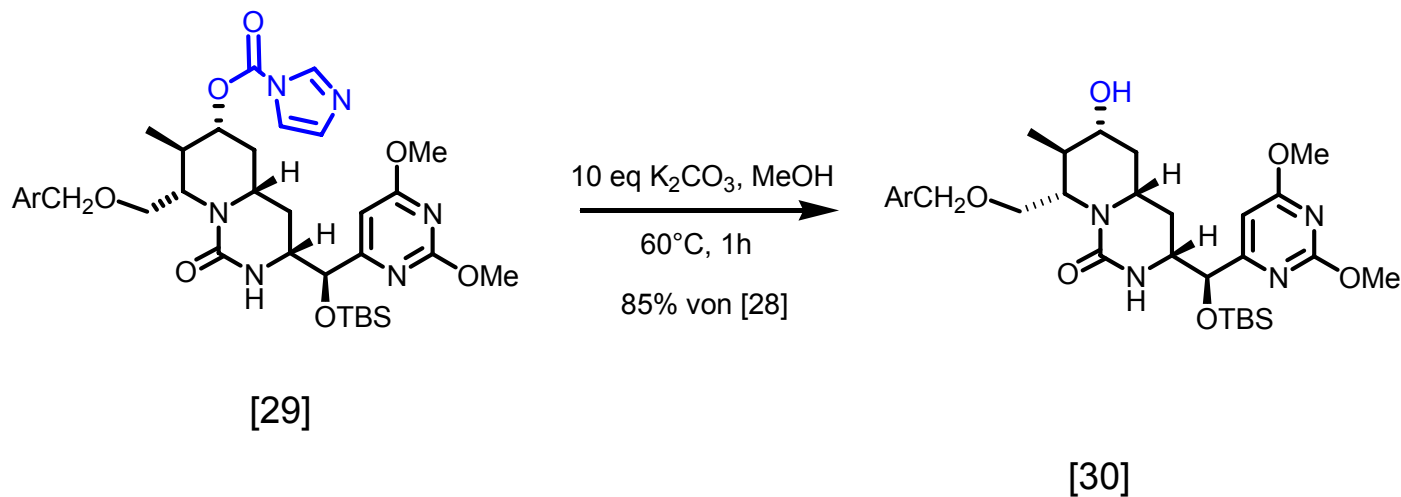
ohne Reinigung wird das Produktgemisch dem nächsten Reaktionsschritt zugeführt

Literatur: R. Brückner, Reaktionsmechanismen, 3. Auflage, 279

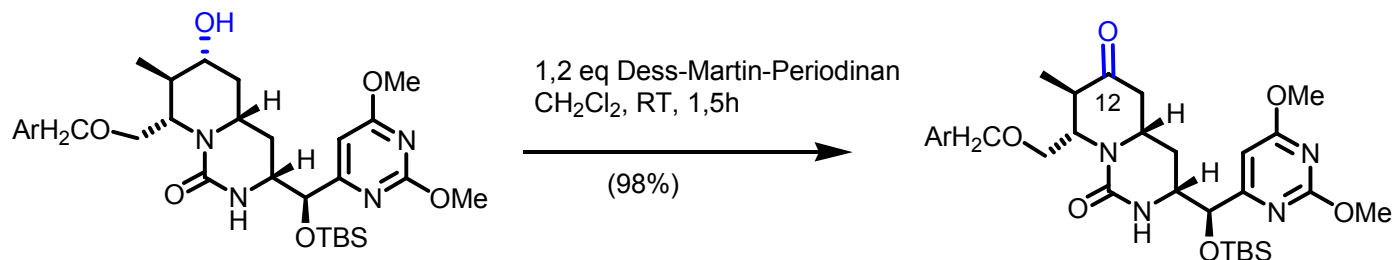
Mechanismusvorschlag:



III.7. Rückgewinnung der Alkoholfunktionalität



III.8. Dess-Martin-Oxidation



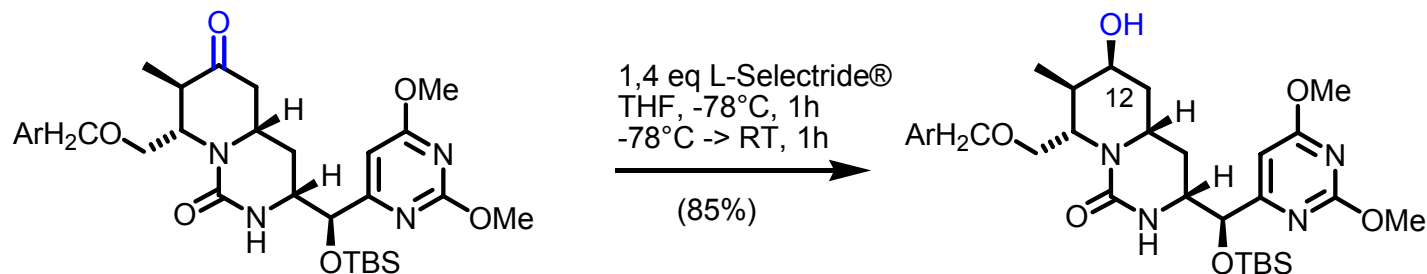
Erzeugung des Ketons am C-12

[30]

[31]

-> Mechanismus siehe II.2.1.2.

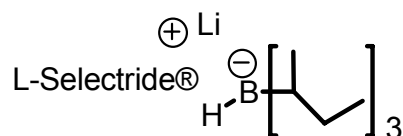
III.9. Reduktion mit L-Selectride®



[31]

korrekte absolute Konfiguration an C-12

[32]



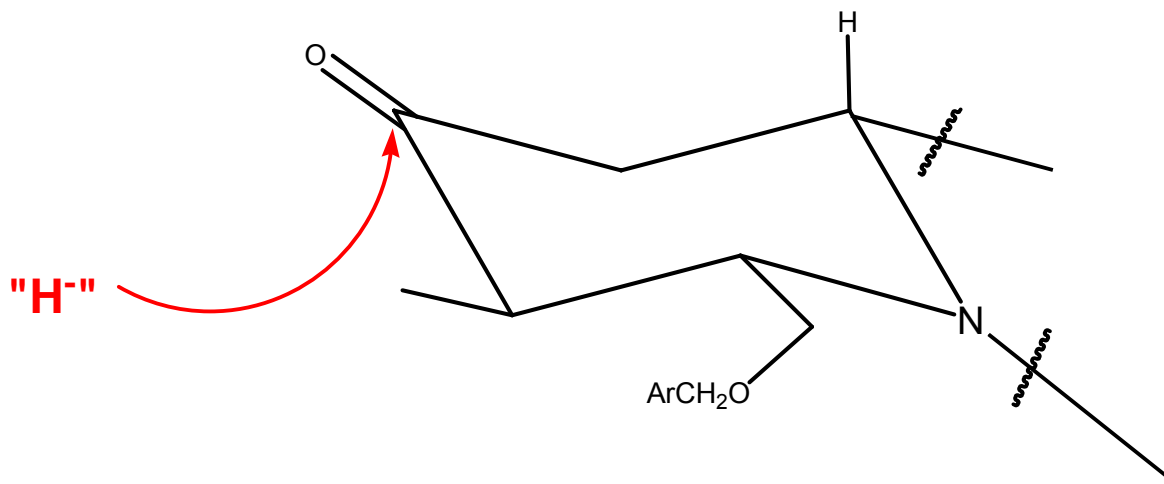
sterisch anspruchsvolles Hydrierungsreagenz
reduziert cyclische Ketone mit hoher Stereoselektivität
Isomerenreinheit >99%

Brown, H.C.; Krishnamurthy, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7159

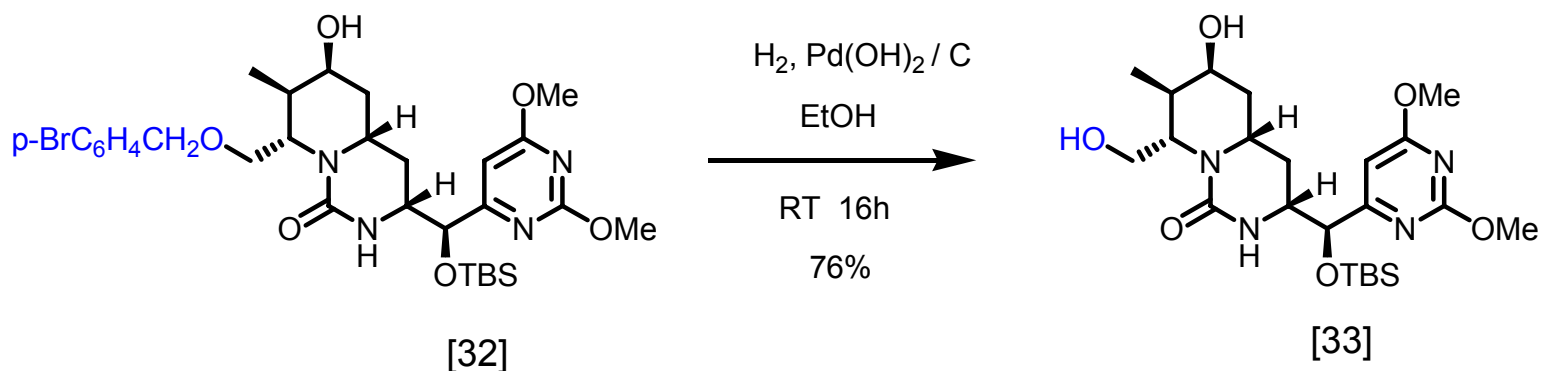
-> Mechanismus siehe I.5.

Erklärung der Stereochemie aufgrund der Konformation

- *sterisch anspruchsvolles Hydrierungsreagenz, bevorzugter Angriff in äquatorialer Position (von unten)*
- *axialer Alkohol entsteht*



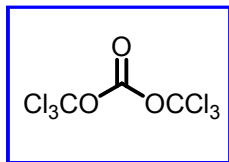
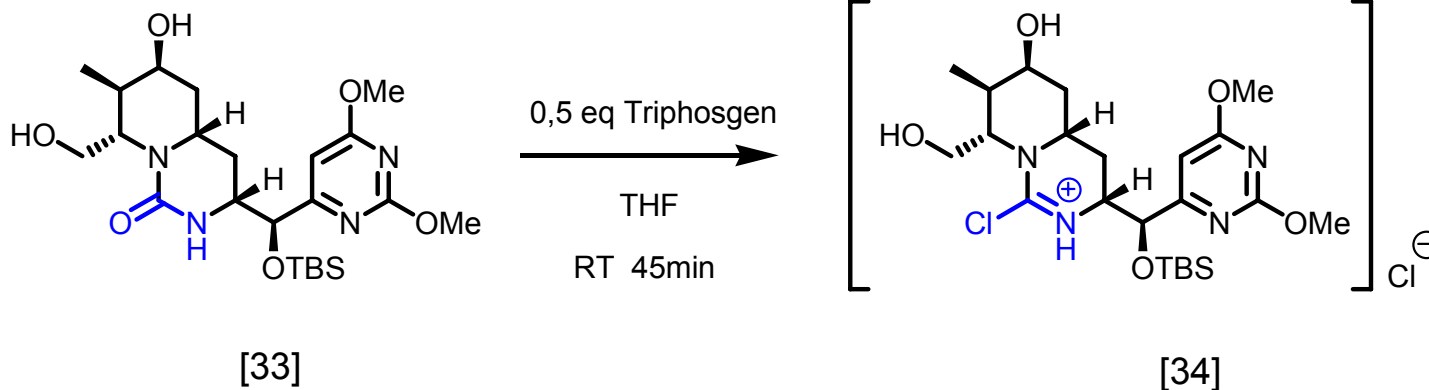
III.10. Entfernung der Schutzgruppe am Sauerstoff
mittels
Hydrogenolyse am Pearlman-Katalysator



Literatur: Robertson, Jeremy
"Protecting Group Chemistry", S. 89
Oxford Chemistry Primers
New York 2000

-> Mechanismus siehe I.8.1.

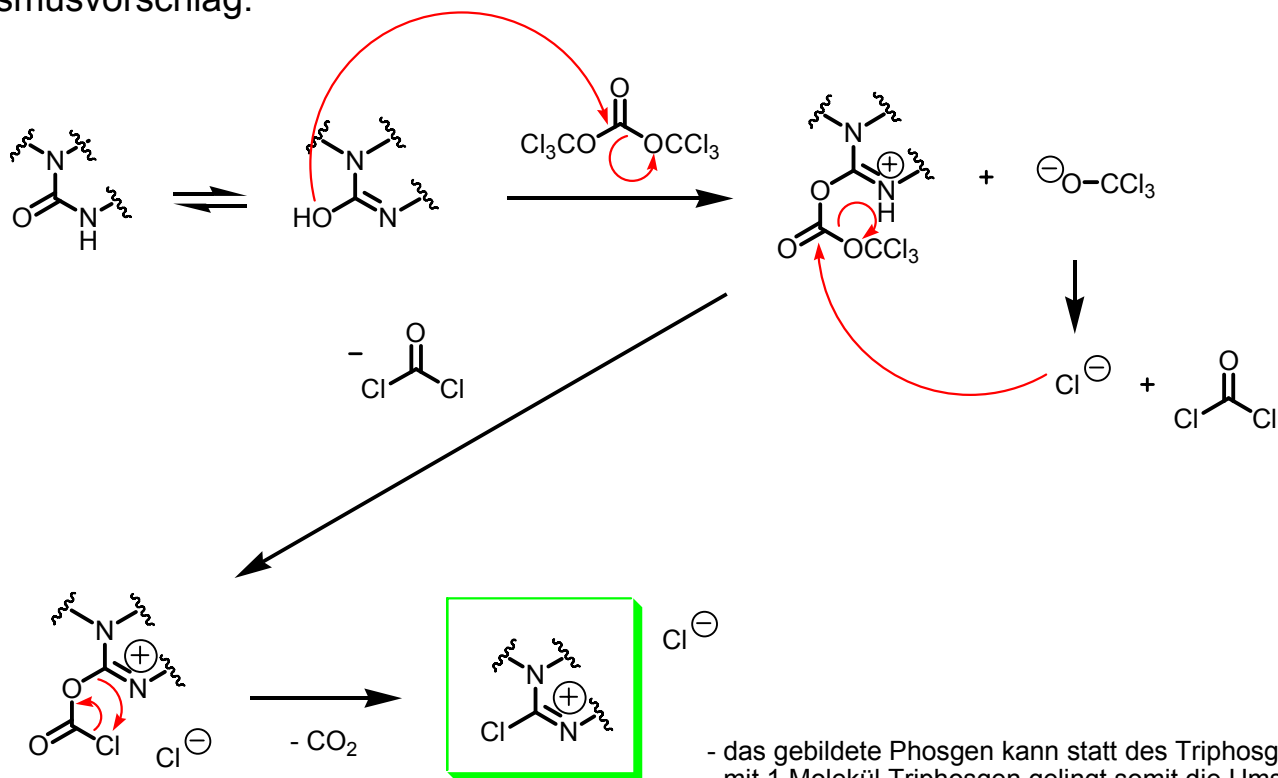
III.11. Umsetzung mit Triphosgen



Triphosgen

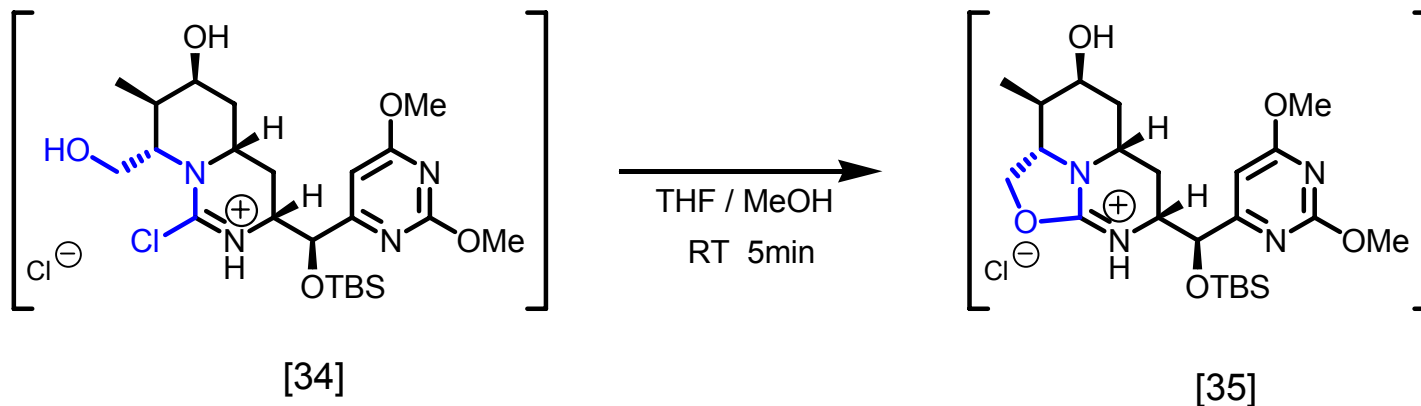
- Reaktivität analog Phosgen
- Besser handhabbar weil Feststoff

Mechanismusvorschlag:

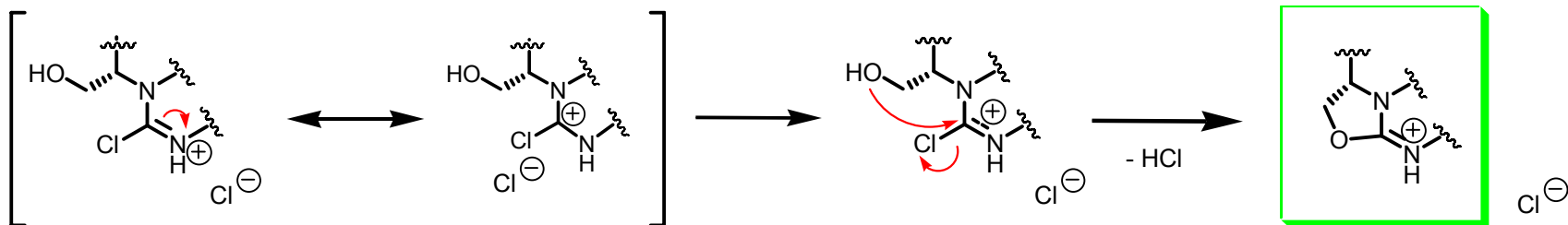


- das gebildete Phosgen kann statt des Triphosgens analog reagieren
- mit 1 Molekül Triphosgen gelingt somit die Umsetzung von 3 Molekülen Edukt

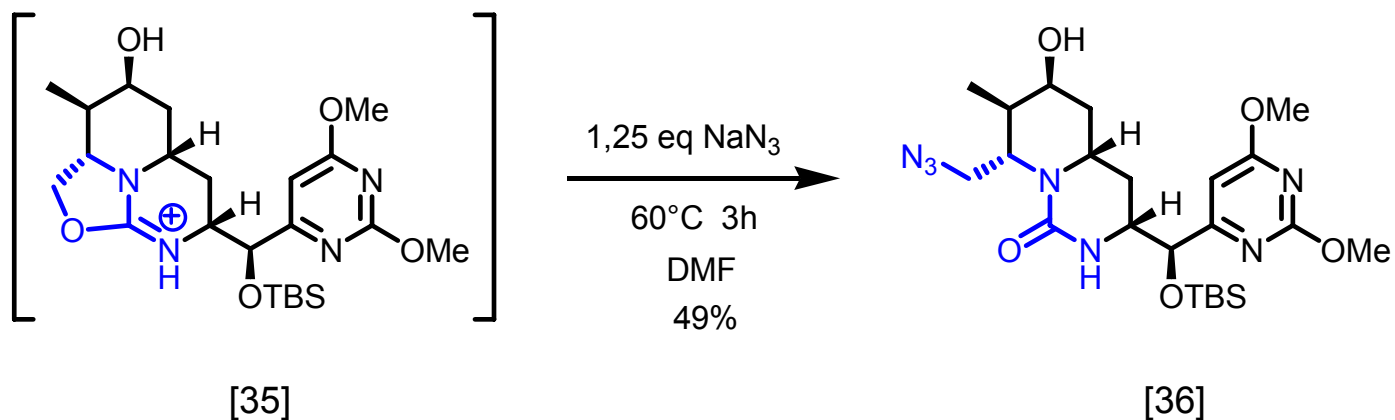
III.12. Ringschluss



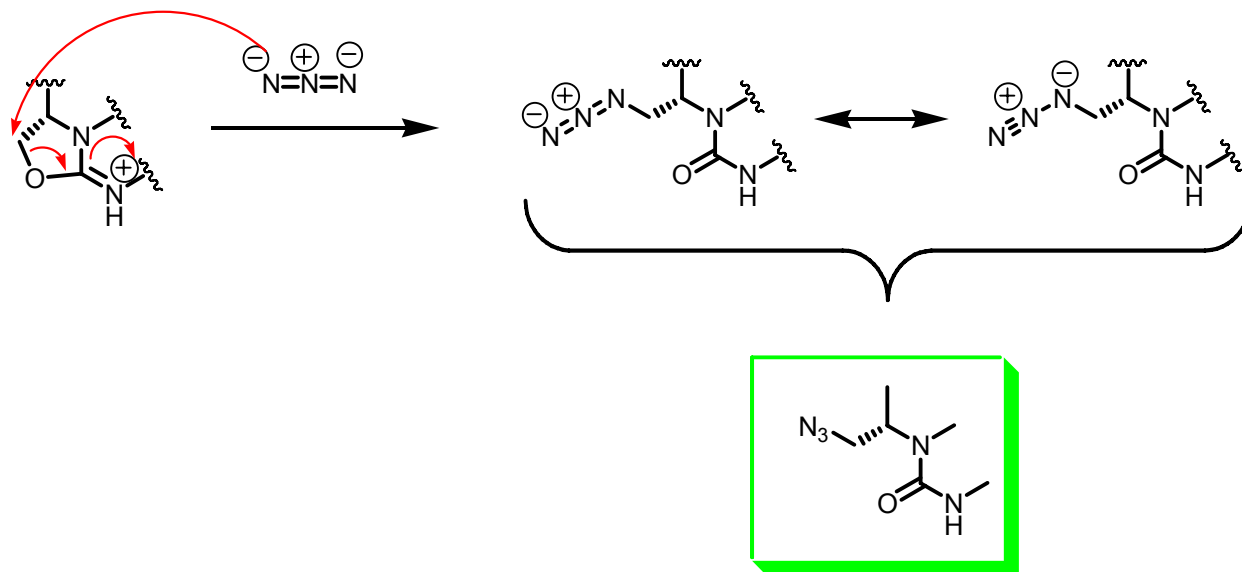
Mechanismusvorschlag:



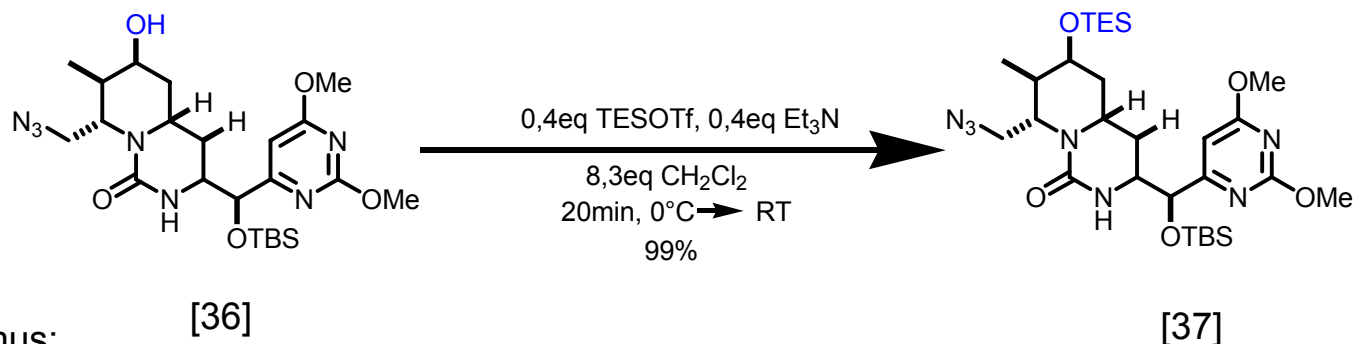
III.13. Umsetzung mit Natriumazid



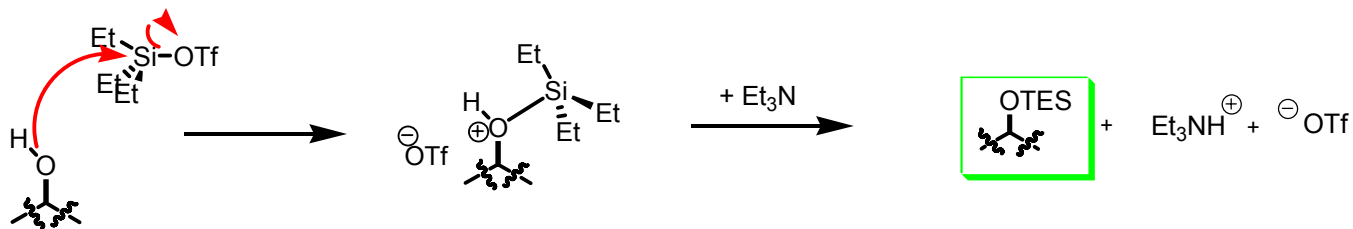
Mechanismusvorschlag:



III.14. Schützen des sekundären Alkohols mit einer TES-Schutzgruppe

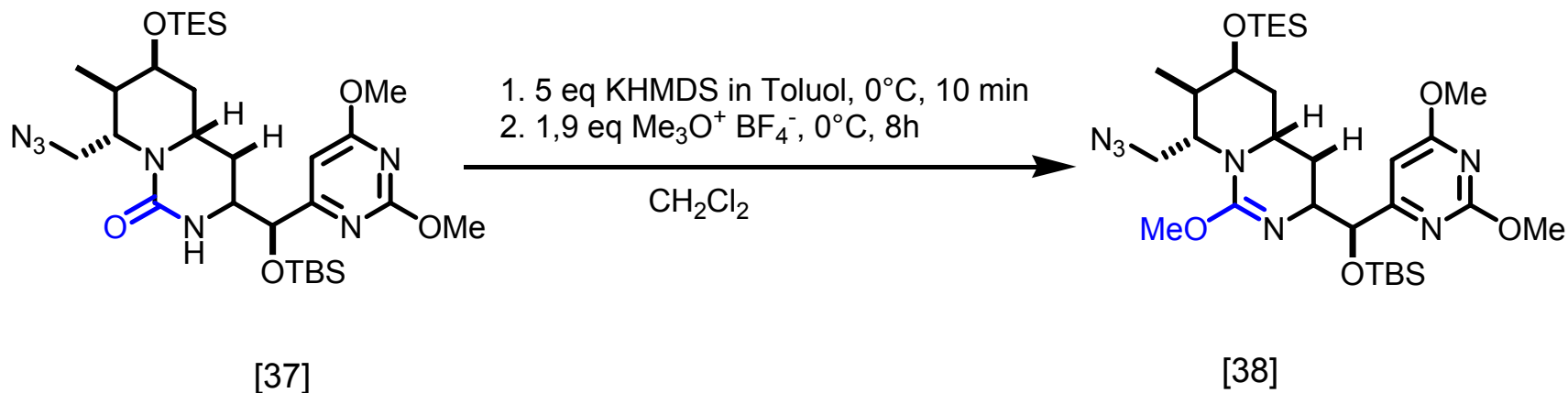


Mechanismus:

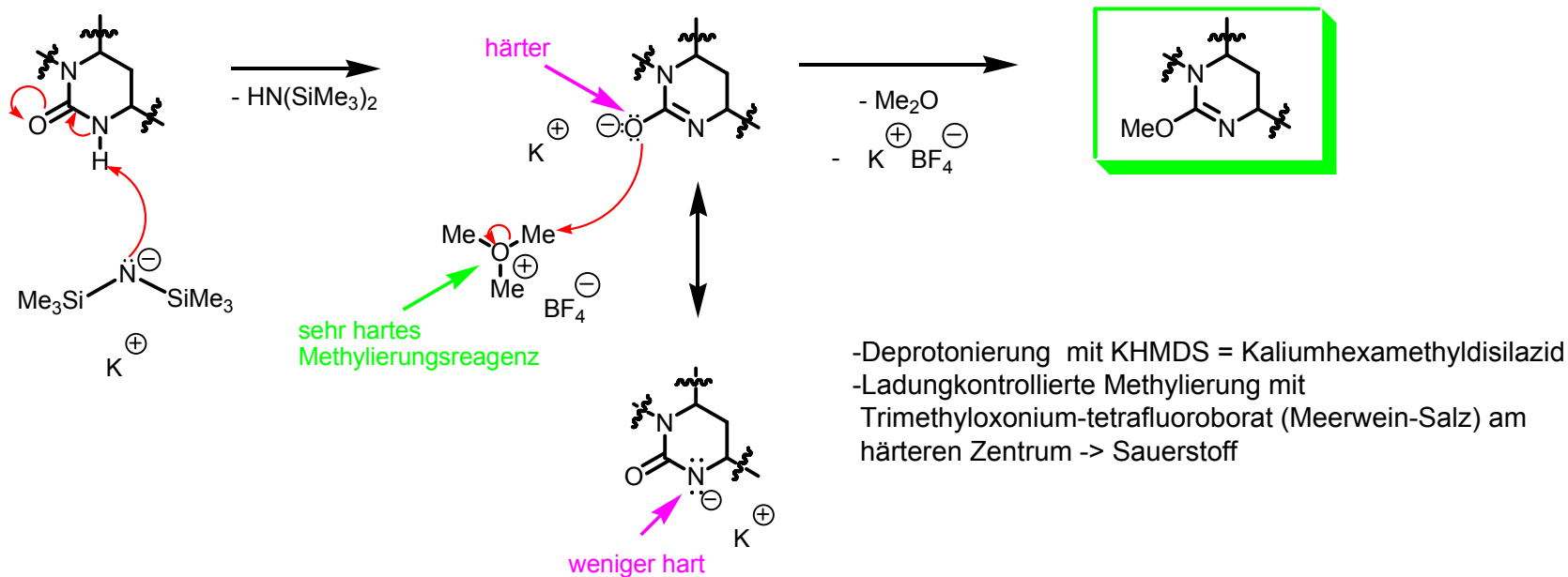


Literatur: Robertson, Jeremy
Protecting Group Chemistry, S. 76
Oxford Chemistry Primers
New York 2000

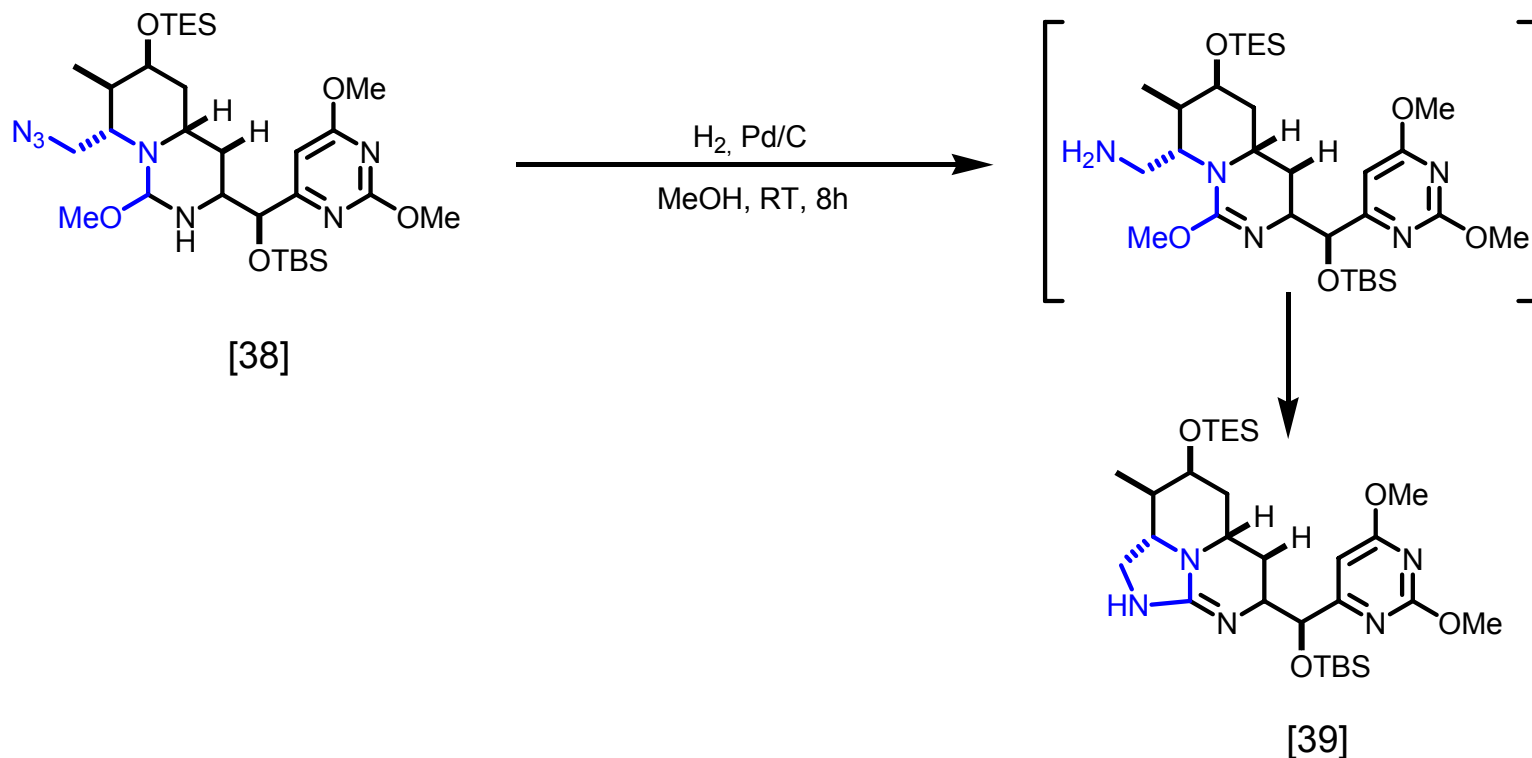
III.15. O-Methylierung mit Meerwein-Salz



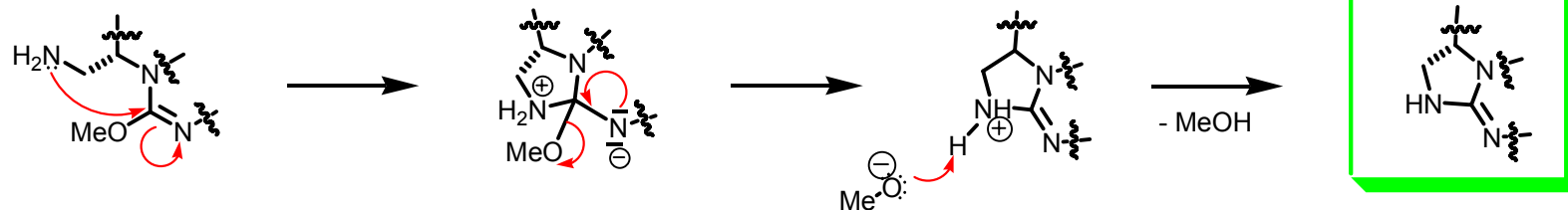
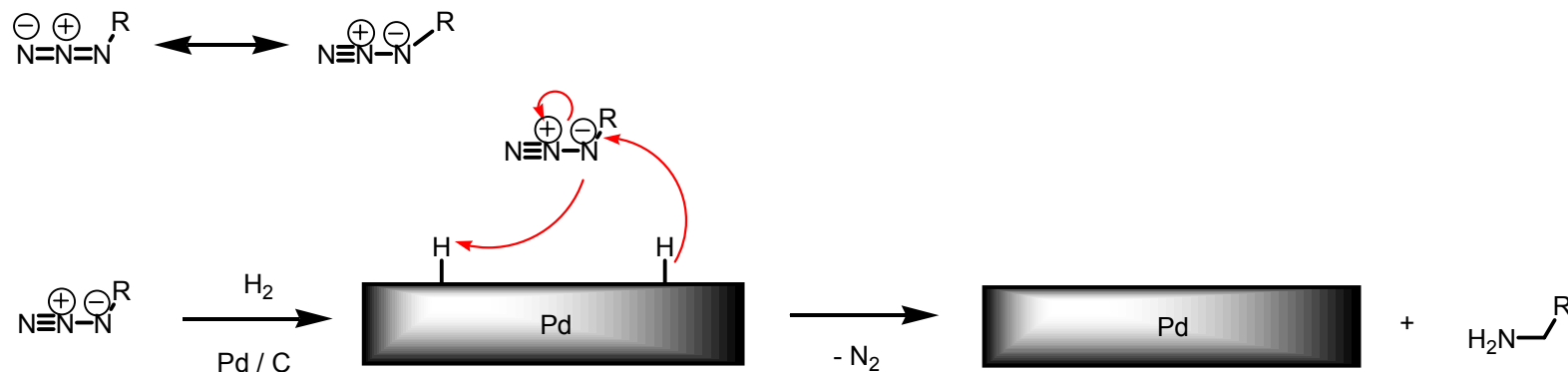
Mechanismusvorschlag:



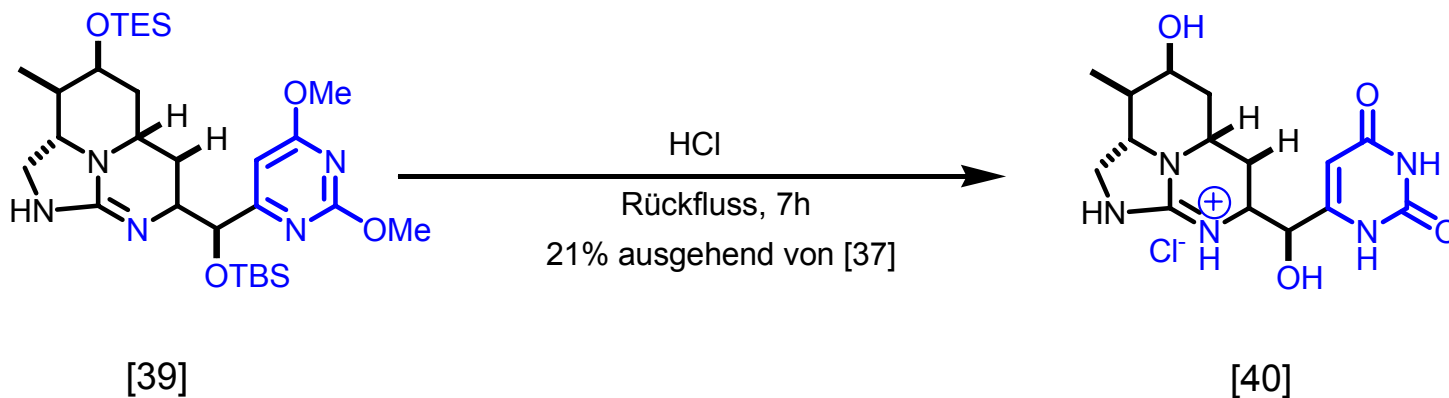
III.16. Stickstoffabspaltung mit anschließendem Ringschluss



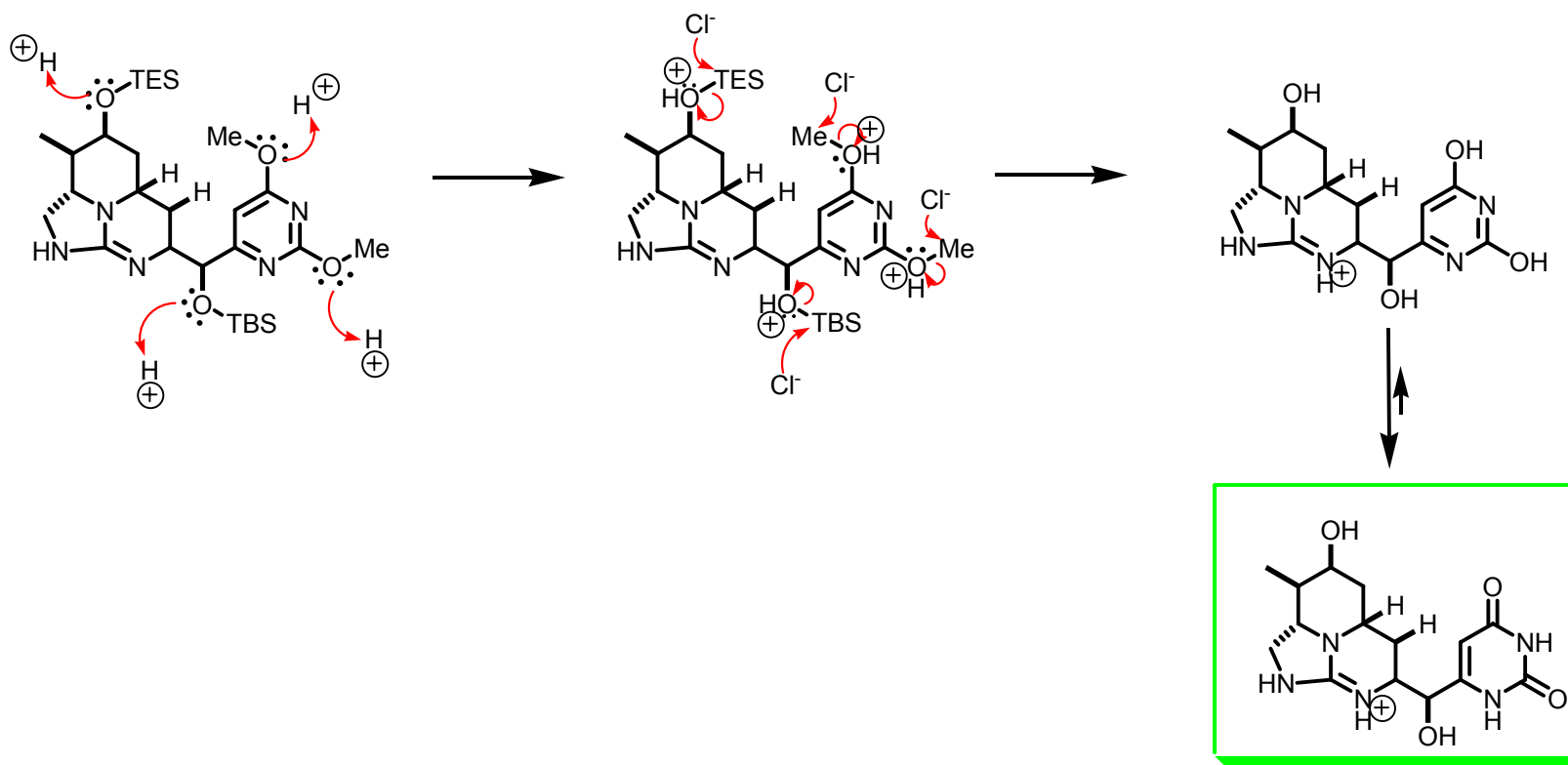
Mechanismusvorschlag:



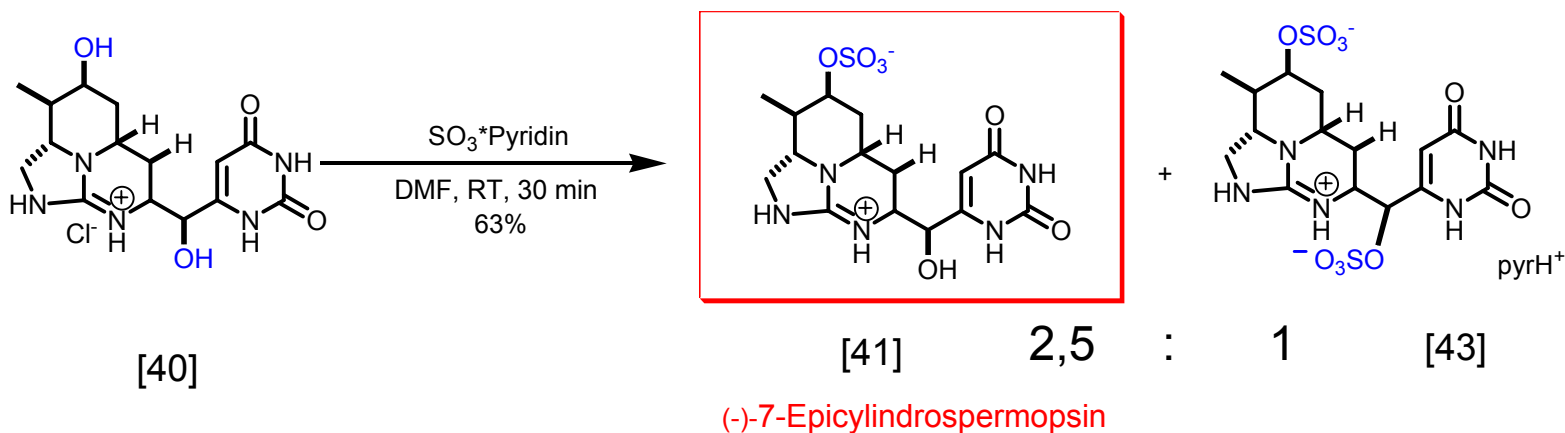
III.17. Saure Abspaltung der Schutzgruppen
und Erzeugung der Uracileinheit



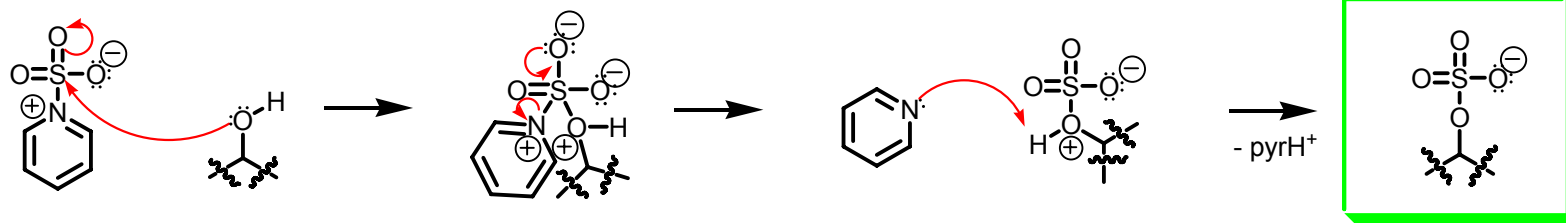
Mechanismusvorschlag:



III.18. Umsetzung mit SO₃-Pyridin-Komplex



Mechanismusvorschlag:



Verwendete Abkürzungen

Me	Methyl-	Im	Imidazol
Et	Ethyl-	Ipc	Isopinocampheyl-
Pr	Propyl-	Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl-	TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
Bu	Butyl-	NMO	N-Methylmorpholin-N-oxid
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl-	<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Ph	Phenyl-	pyr	Pyridin
Bn	Benzyl-	THF	Tetrahydrofuran
		DMF	Dimethylformamid
Ms	Mesyl-		
Ts	Tosyl-		
Tf	Trifluormethansulfonyl-		
TMS	Trimethylsilyl-		
TES	Triethylsilyl-		
TBS			
= TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-		
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid		

Reaktionsübersicht

nucleophile Substitutionen:		Seite	Schutzgruppenchemie:		Seite
Aziddarstellung		39,67,68	Schützen mit	(geschützt wird):	
γ – Lacton Darstellung		9,10	Boc – Schutzgruppe	(sek. Amin)	22,24
intramolekulare Substitution		66	<i>para</i> – Brombenzylgruppe	(prim. Alkohol)	28,29
Nucleophile Substitution am Aromaten		8	TBS – Schutzgruppe	(sek. Alkohol)	18,19
Einführung und Abspaltung der Methylsulfonylgruppe		37,38	TES – Schutzgruppe	(sek. Alkohol)	71
O – Methylierung mit Meerweinsalz		70,71	Tritylchlorid + DMAP	(prim. Alkohol)	14,15
Williamson – Ethersynthese		29			
Oxidation:			Entfernung der:		
Dess – Martin-Oxidation	(prim. Alkohol → Aldehyd)	28,30,60	Benzylschutzgruppe		22,23,63
TPAP/NMO-Oxidation	(prim. Alkohol → Aldehyd).....	25,26	Boc – Schutzgruppe		56
Reduktion:			<i>para</i> – Brombenzylgruppe		63
Hydrierung		72,73	Tritylschutzgruppe		20
Reduktion mit L – Selektride®	(Keton → sek. Alkohol)	16,17,61,62	TBS – Schutzgruppe		74,75
Reaktionen am Carbonyl – Kohlenstoff:			TES – Schutzgruppe		74,75
Iminbildung		41,42			
γ – Lacton Einbau		11,12			
Reaktion mit Carbodiimidazol		57,58			
Reaktion mit Triphosgen		64,65			
sonstige Reaktionen:					
Oxaziridinspaltung		45,46			
Staudinger Reaktion		40			
Crotylborierung		31,33			