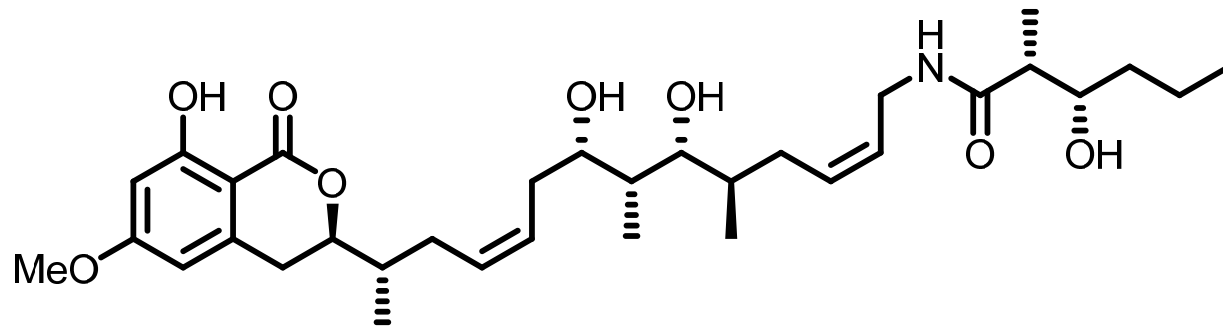




# Totalsynthese von Cruentaren B



Nach Tushar Kanti Chakraborty und Amit Kumar  
Chattopadhyay *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (9), 3578-3581.

Dresden, 05.02.2009

Jan Martin, Matthias Hauser, Philipp Müller,  
Winfried Nickel, Tanja Scholz

1. Entdeckung und Vorkommen
2. Gewinnung und Eigenschaften
3. Retrosynthese
4. Darstellung Fragment I
5. Darstellung Fragment II
6. Darstellung Fragment III
7. Zusammenführen der Fragmente
8. Zusammenfassung
9. Reaktionsverzeichnis
10. Abkürzungsverzeichnis

# 1. Entdeckung und Vorkommen

- Sekundärmetabolit des Myxobakteriums *Byssovorax cruenta*, welches in allen Klima- und Vegetationszonen vorkommt
- Bakterium wurde erstmals 1997 in der Abteilung Naturstoffbiologie der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF), Braunschweig, aus einer Steppenbodenprobe nahe Holbrook, Arizona, USA, isoliert.
- Isolierung und Aufklärung der Struktur 2006 ebenfalls am GBF und der FU Berlin

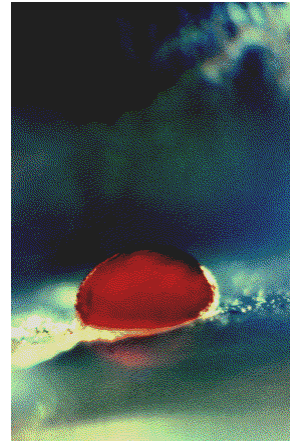


Abb. 1:  
Fruchtkörper von  
*Byssovorax cruenta*

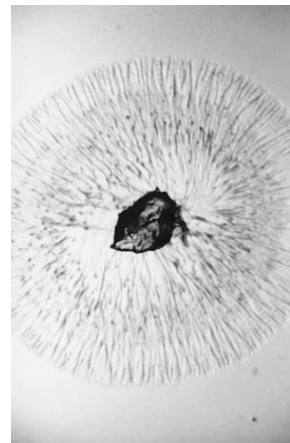
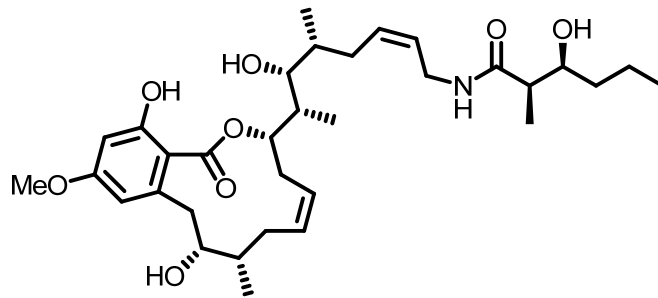


Abb. 2:  
Junger Schwarm,  
noch ohne  
Fruchtkörper

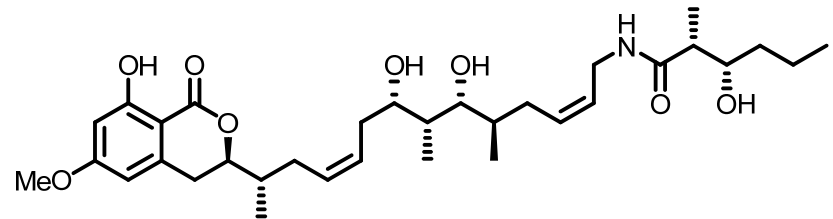
**Lit.:** Reichenbach, H. *J. Ind. Microb. Biotechnol.* **2001**, 27, 149–156; Kunze, B.; Steinmetz, H.; Höfle, G.; Huss, M.; Wieczorek, H.; Reichenbach, H. *J. Antibiot.* **2006**, 59, 664–668; Jundt, L.; Steinmetz, H.; Luger, P.; Weber, M.; Kunze, B.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5036–5044.

## 2. Gewinnung und Eigenschaften

- Fermentation in einem 90 l Bioreaktor mit Ausbeuten von 270 mg Cruentaren A und 7 mg Cruentaren B
- Im Gegensatz zu seinem Konstitutionsisomer, Cruentaren A, zeigt Cruentaren B keine (oder nur sehr geringe) cytotoxische Eigenschaften  
Inhibition der F-ATPase der Mitochondrien
- farbloser, amorpher Feststoff
- starke UV-Banden bei 216, 265 und 302 nm



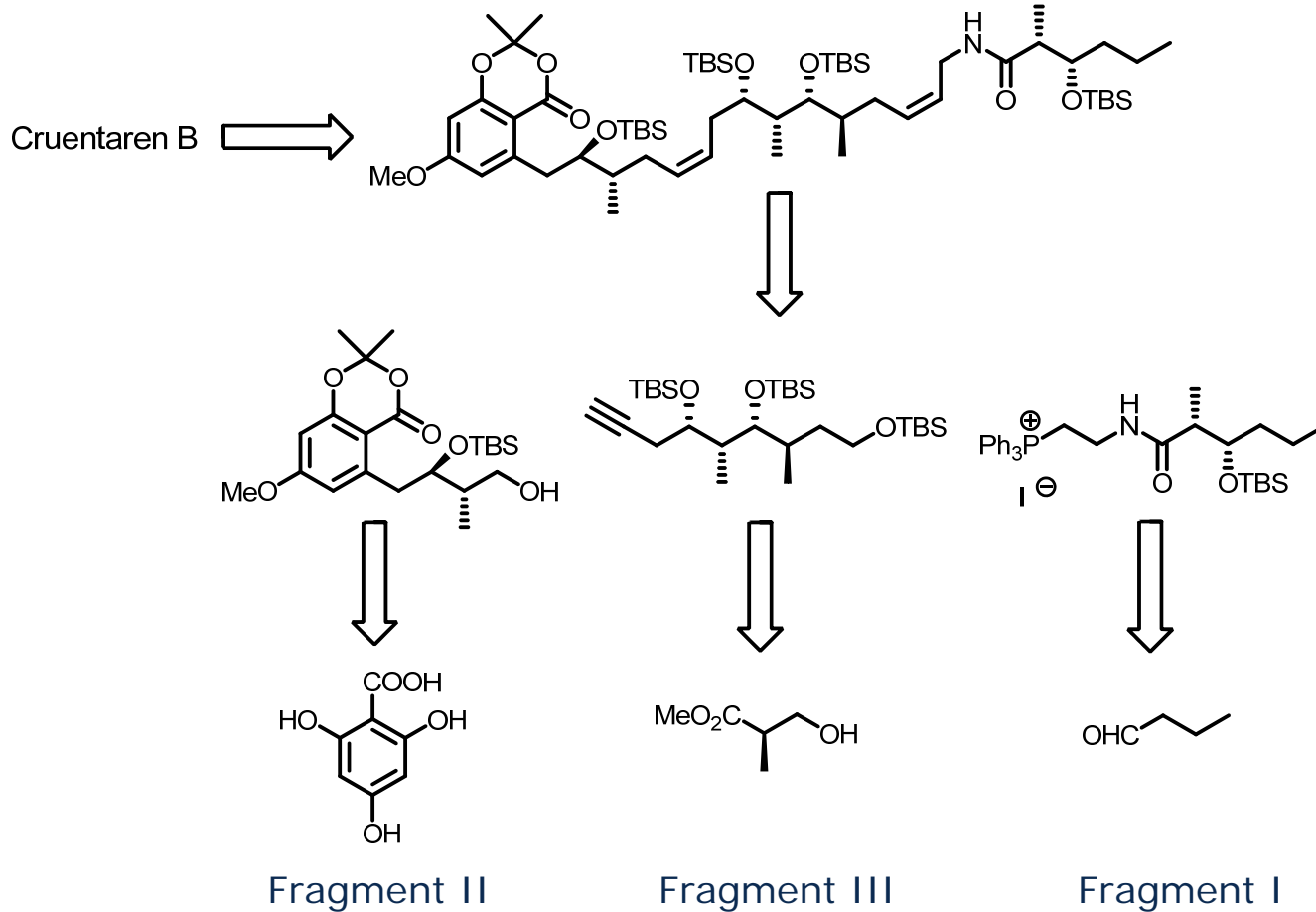
Cruentaren A



Cruentaren B

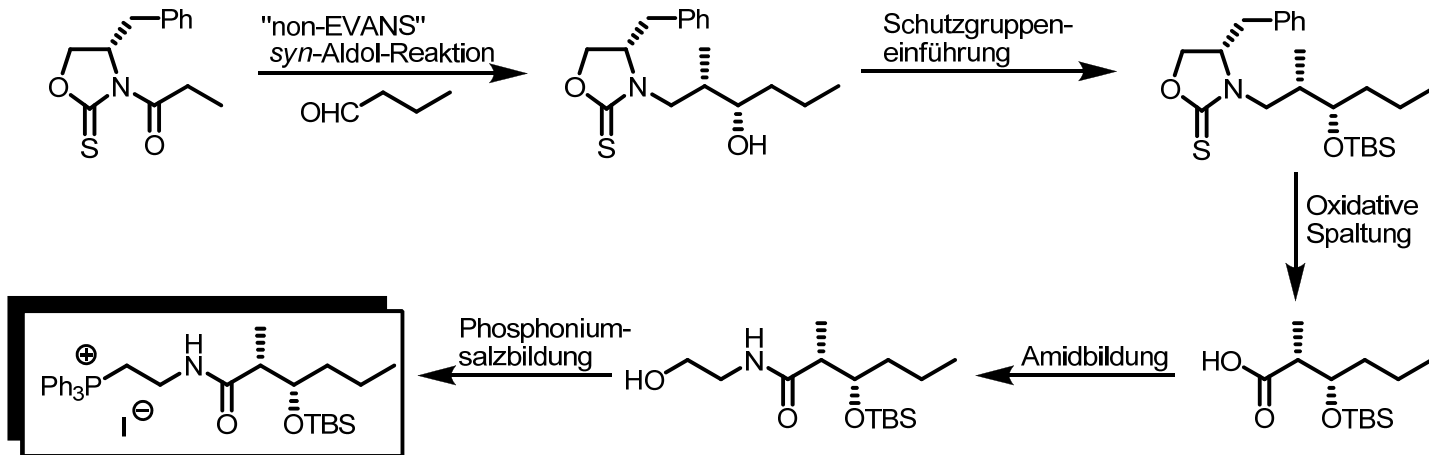
**Lit.:** Reichenbach, H. *J. Ind. Microb. Biotechnol.* **2001**, *27*, 149–156; Kunze, B.; Steinmetz, H.; Höfle, G.; Huss, M.; Wieczorek, H.; Reichenbach, H. *J. Antibiot.* **2006**, *59*, 664–668; Jundt, L.; Steinmetz, H.; Luger, P.; Weber, M.; Kunze, B.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5036–5044.

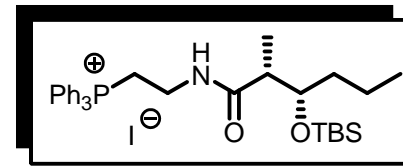
# 3. Retrosynthese



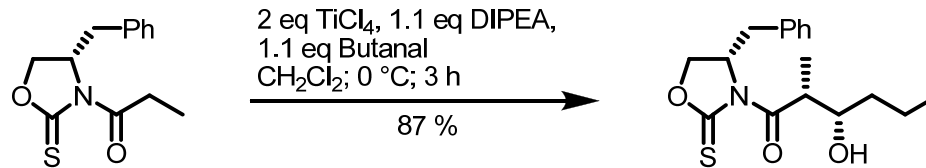
Lit.: Chakraborty, T. K.; Chattopadhyay, A. K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (9), 3578-3581.

## Reaktionsschema

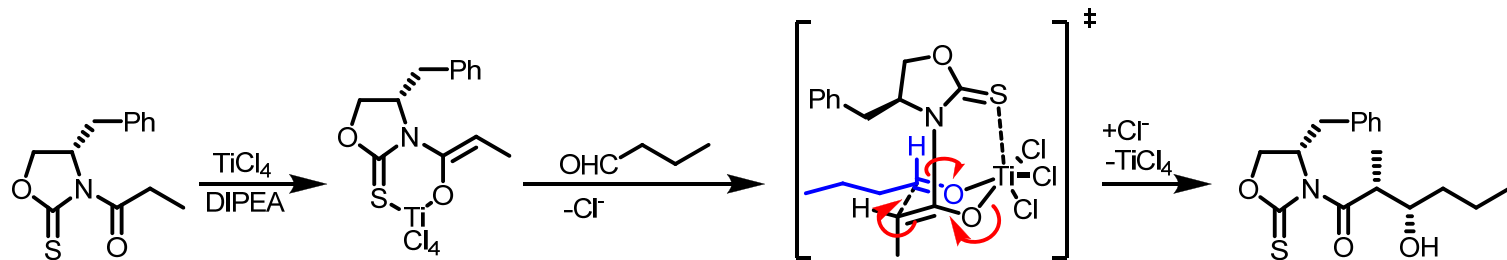




## „Non-EVANS“ *syn*-Aldol-Reaktion

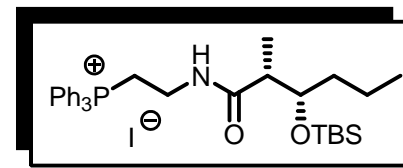


### Mechanismusvorschlag:

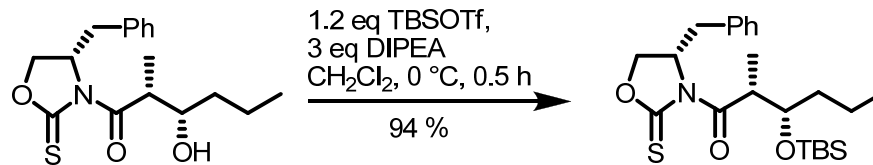


- Zimmerman-Traxler-Übergangszustand mit möglichst geringer 1,3-diaxialer Wechselwirkung (nach Heathcock)
- Synthese des Evans-Auxiliars aus Kohlenstoffdisulfid, Aminoethanol und einer Base (z.B. Et<sub>3</sub>N)
- Triebkraft ist die höhere Affinität des Schwefels zu Titan

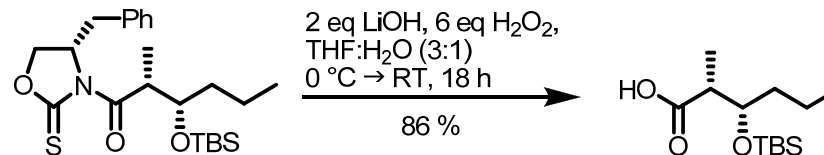
Lit.: Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883–7884.



## Einführung der Silylschutzgruppe

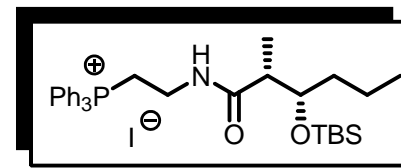


## Oxidative Abspaltung des Auxiliars

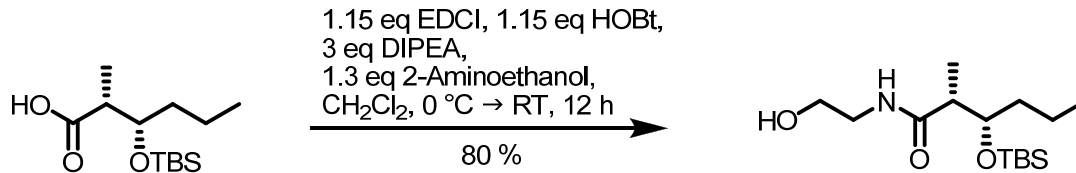


Lit.: Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag 2004, 553.

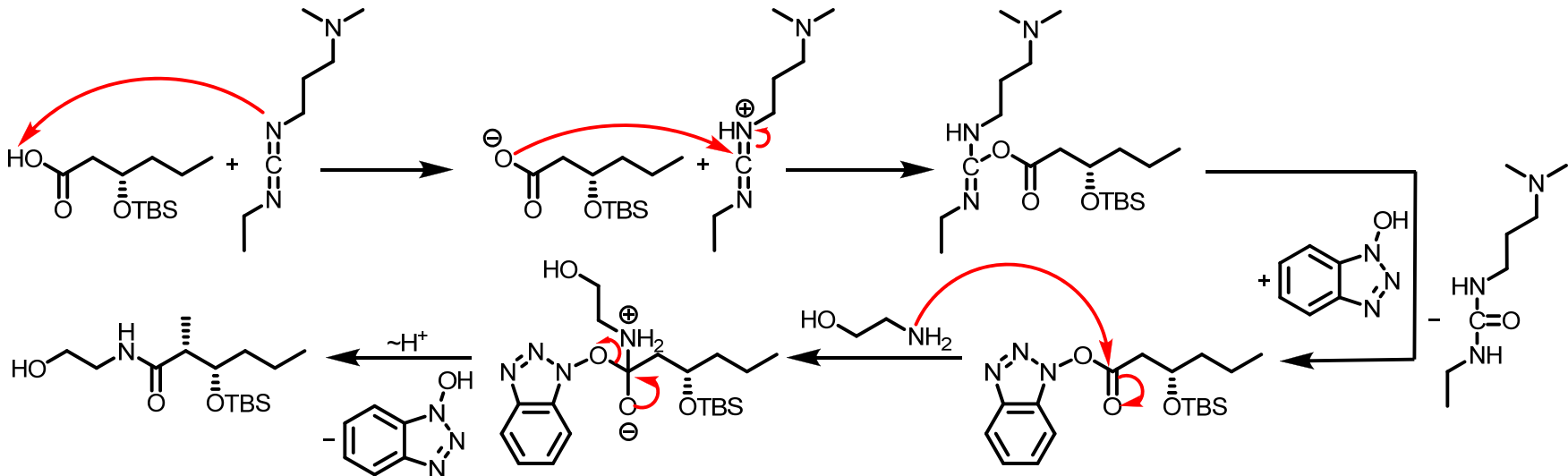




## Amidbildung

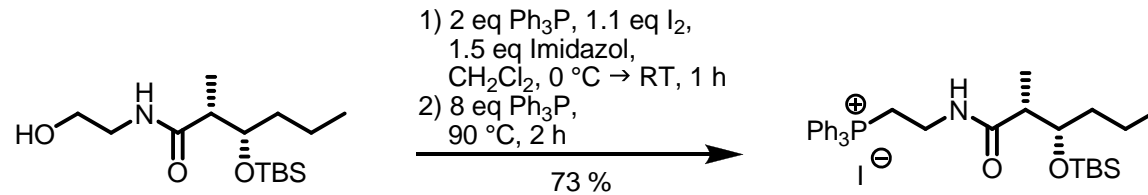


## Mechanismusvorschlag:

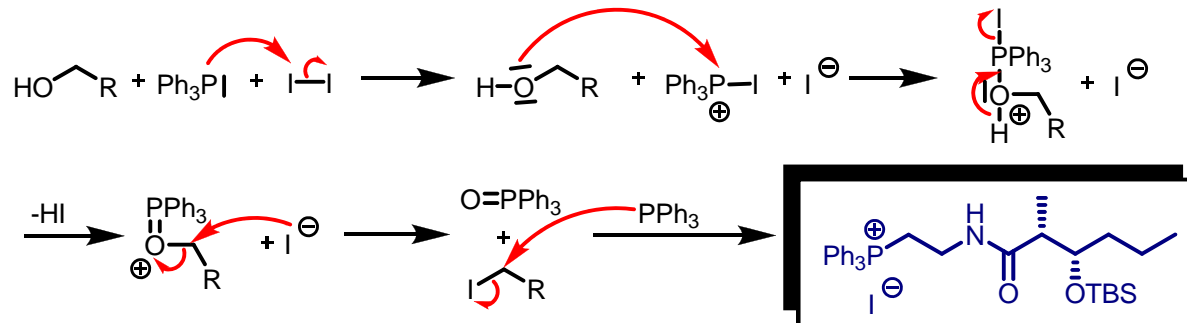


Lit.: Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag 2004, 280-281.

## Phosphoniumsalzbildung



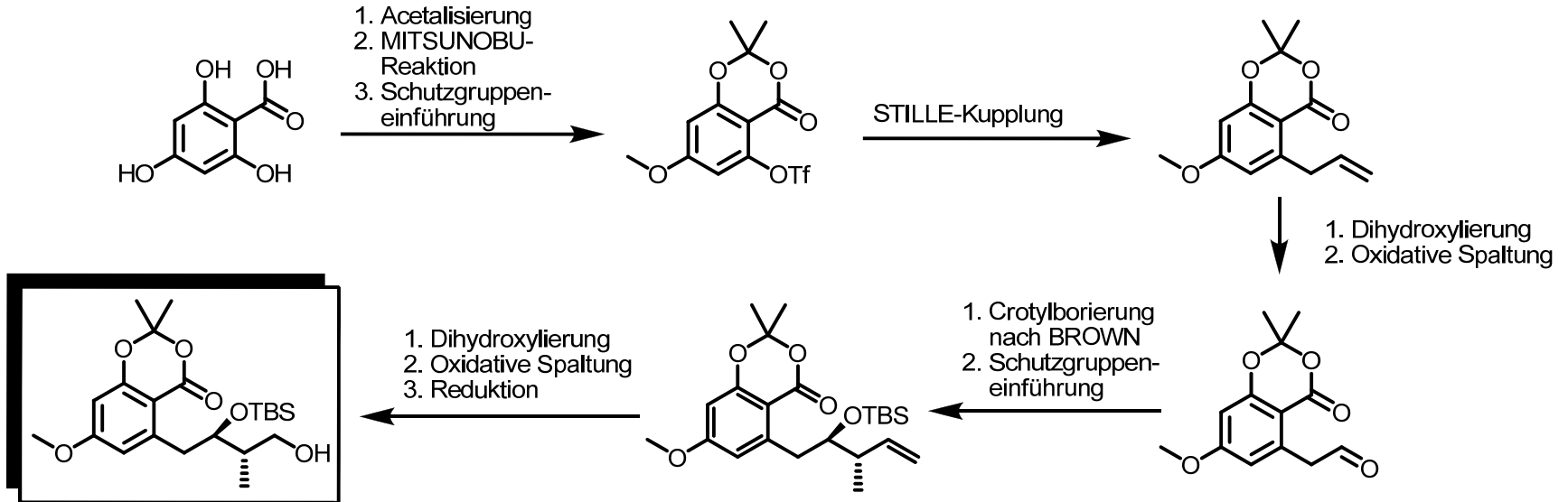
### Mechanismusvorschlag:

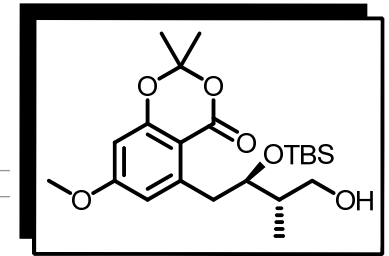


- Redoxkondensation nach MUKAIYAMA, gefolgt von einer S<sub>N</sub>2-Reaktion

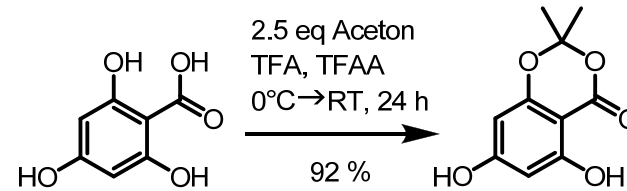
Lit.: Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag 2004, 99.

## Reaktionsschema

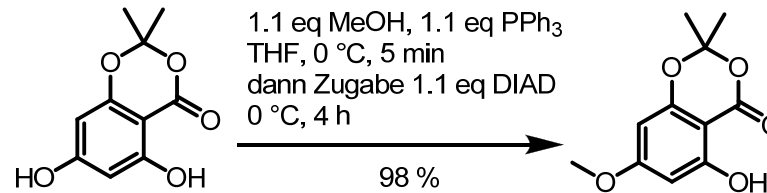




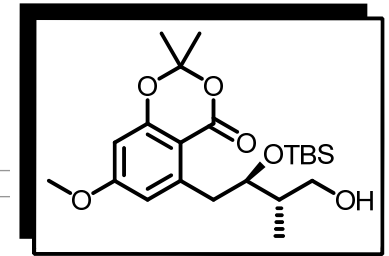
## Acetalisierung



## MITSUNOBU-Reaktion

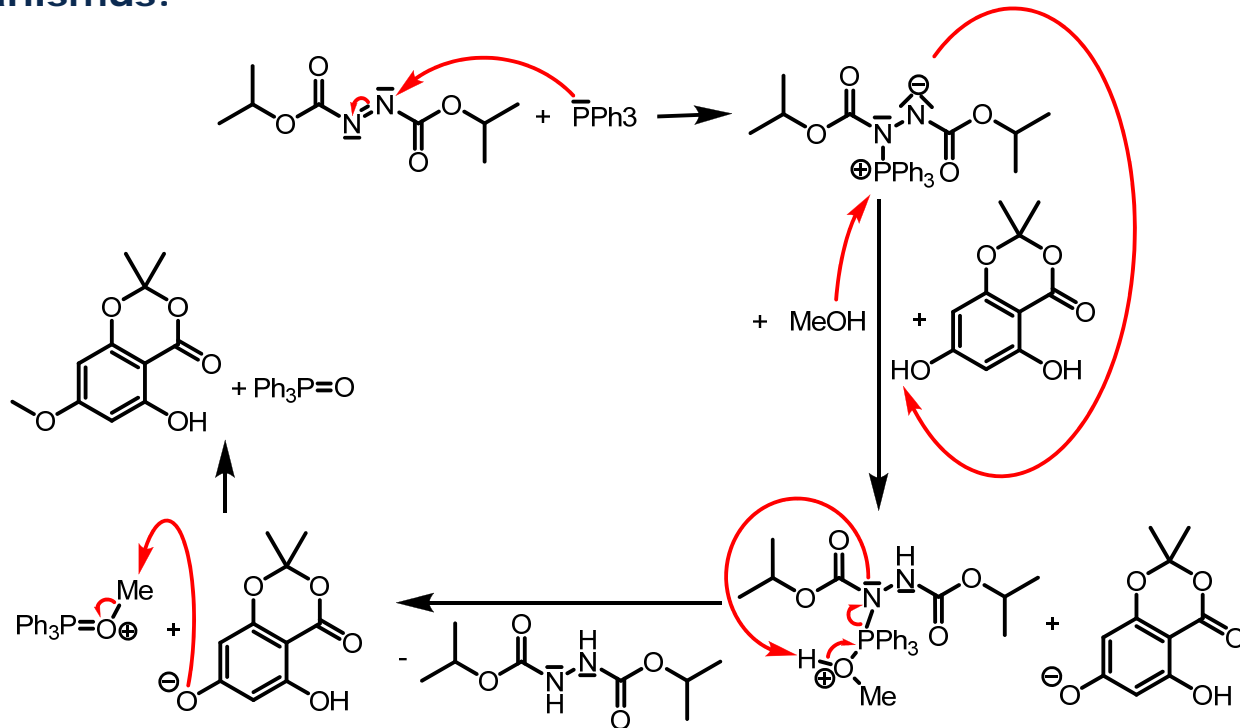


Lit.: Dushin, R. G.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 655-659.

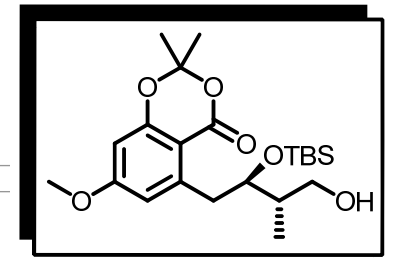


## MITSUNOBU-Reaktion

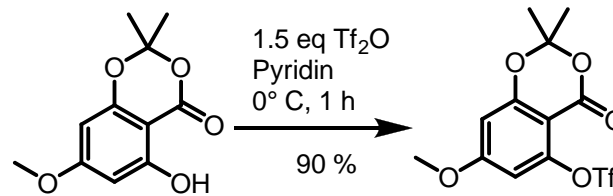
Mechanismus:



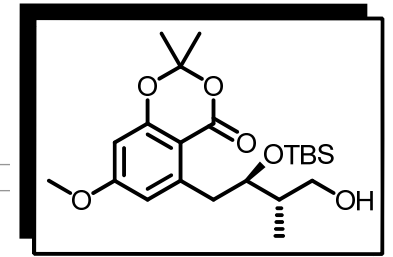
Lit.: Brückner, R. *Reaktionsmechanismen, 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag 2004*, 98.



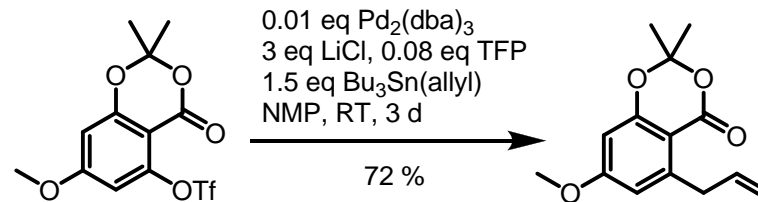
## Einführung der Triflat-Abgangsgruppe



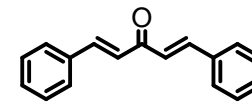
Lit.: Dushin, R. G.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 655-659.



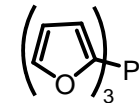
## STILLE-Kupplung



Ligandenaustausch: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> → Pd(TFP)<sub>3</sub>

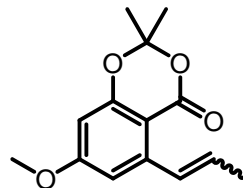


dba

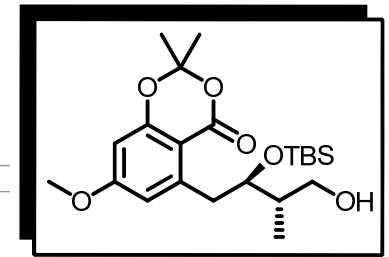


TFP

Nebenprodukt:

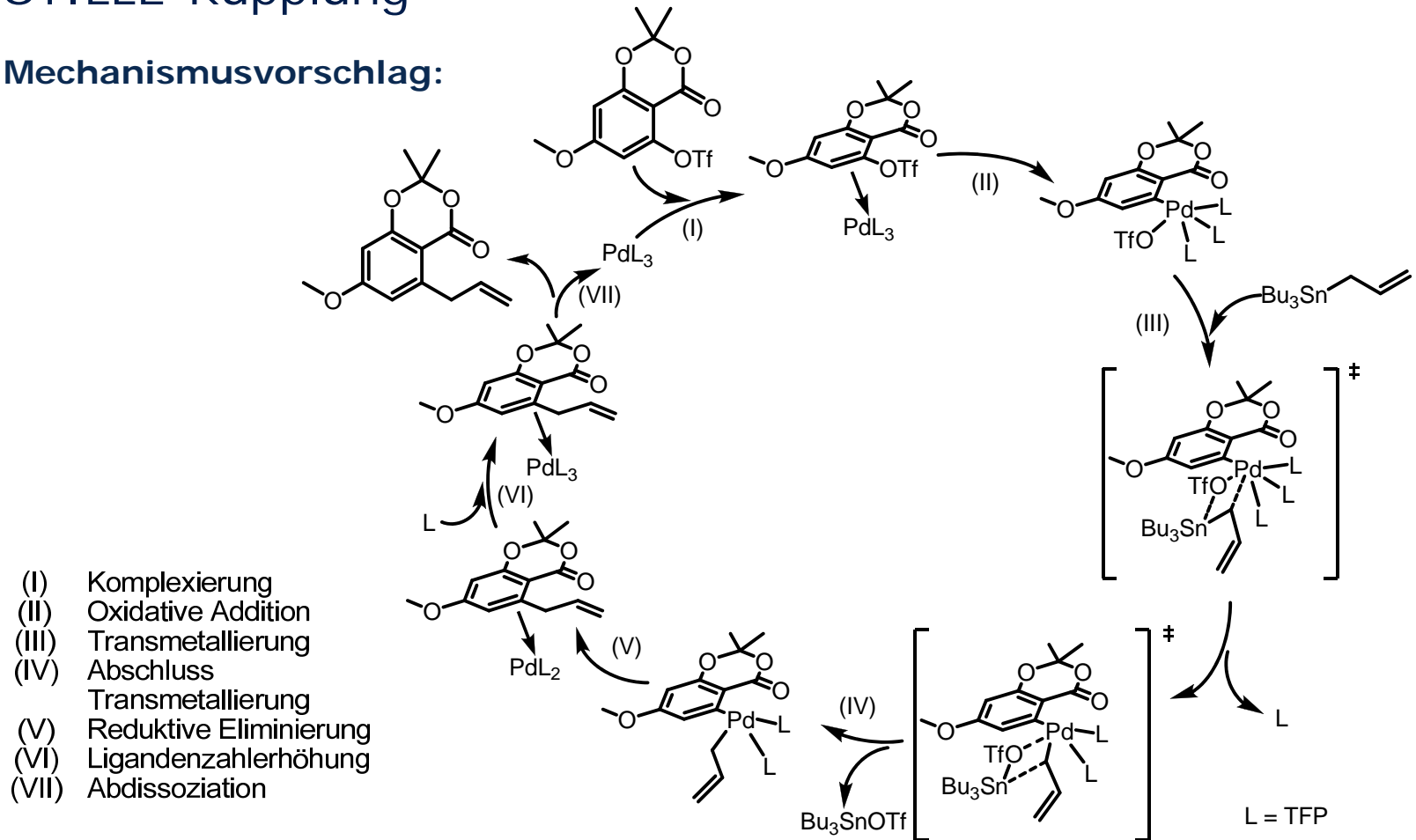


Lit.: Farina, V.; Krishna, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585-9595.

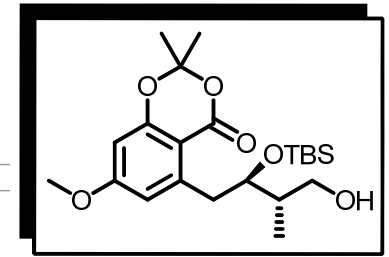


## STILLE-Kupplung

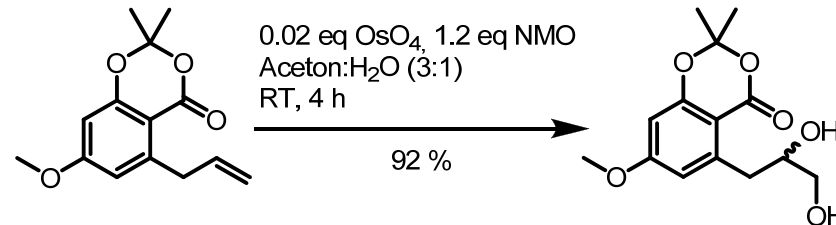
### Mechanismusvorschlag:



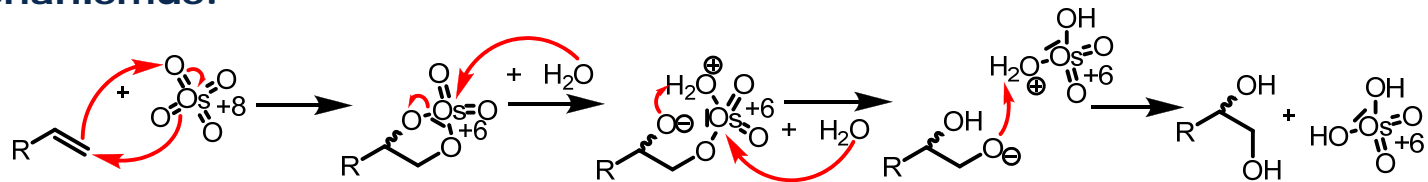




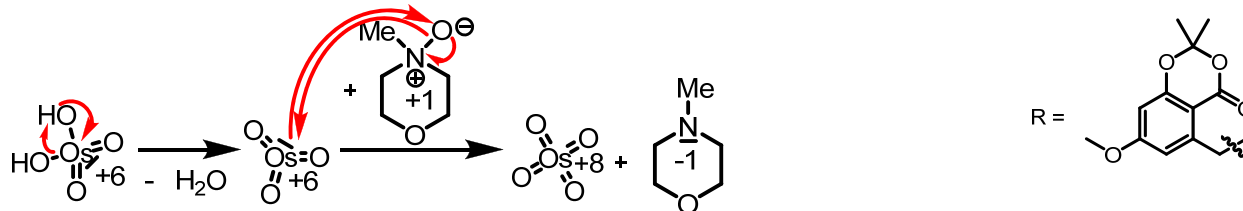
## Dihydroxylierung



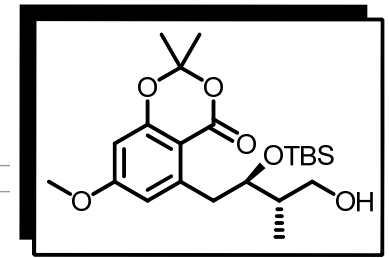
### Mechanismus:



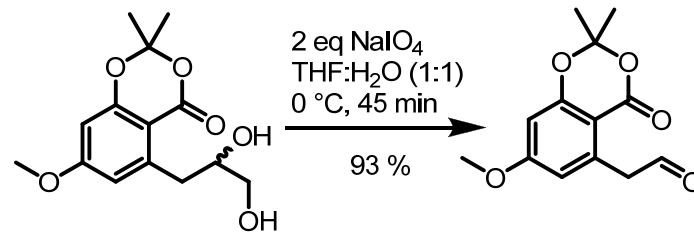
### Regenerierung von OsO<sub>4</sub> mittels NMO:



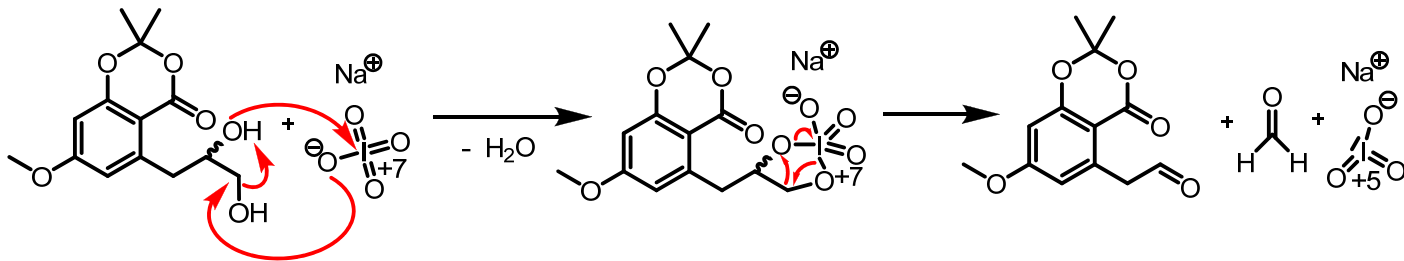
Lit.: Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag 2004, 750-752.



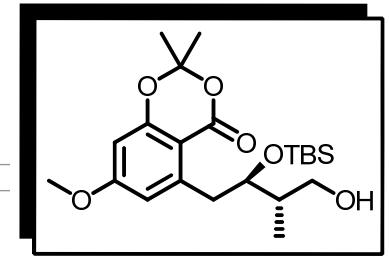
## Oxidative Spaltung



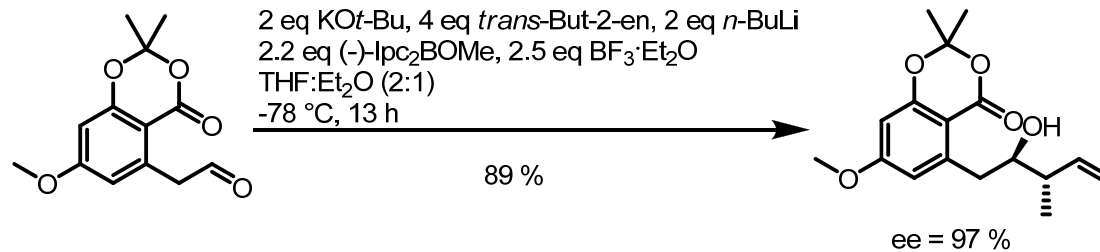
### Mechanismus:



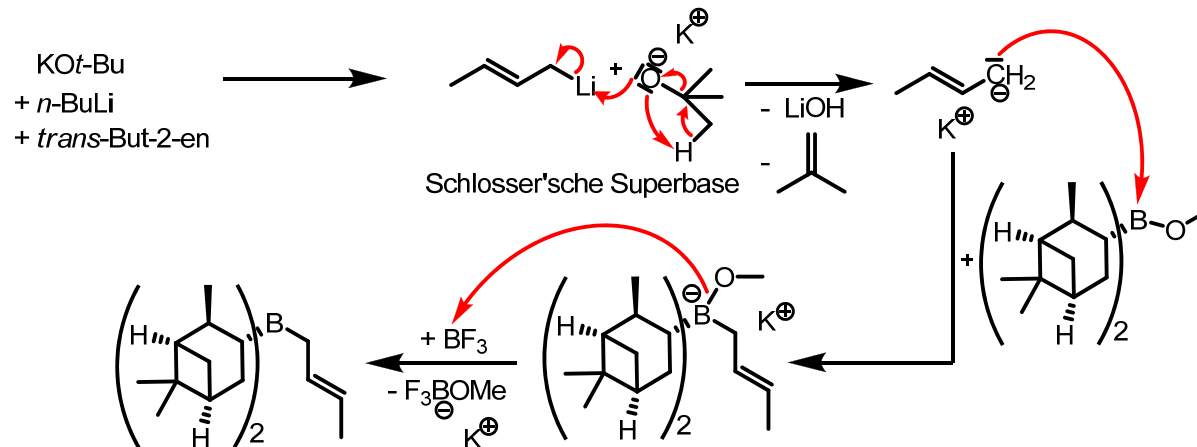
Lit.: Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag 2004, 758.



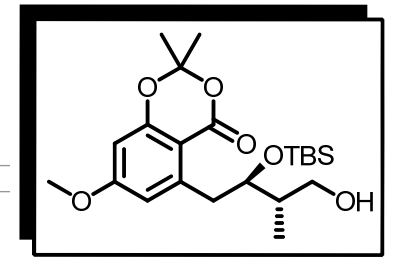
## Crotylborierung nach BROWN



### Mechanismusvorschlag – Teil 1:

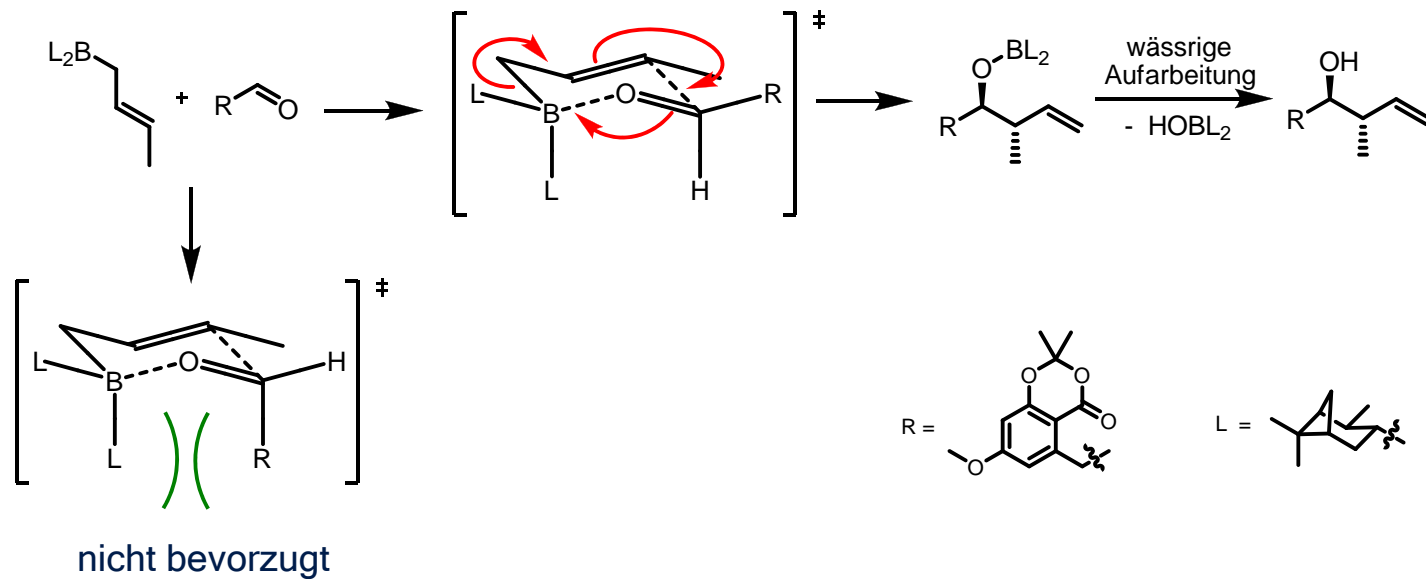


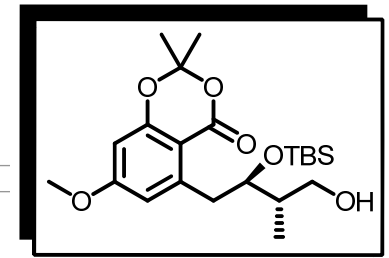
Lit.: Brown, H. C.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919-5923.



## Crotylborierung nach BROWN

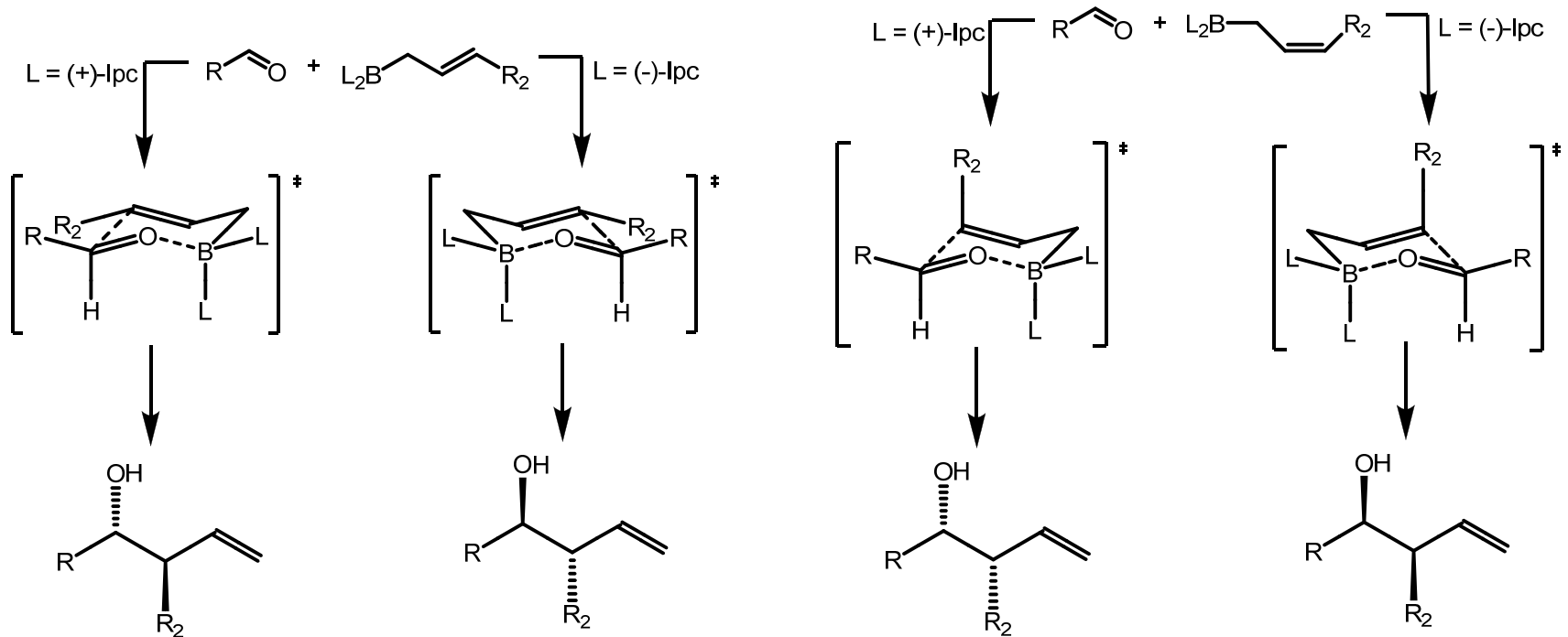
### Mechanismusvorschlag – Teil 2:





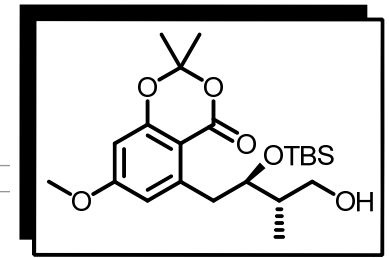
## Crotylborierung nach BROWN

Unterschied (E)- oder (Z)-Eduktolefin:

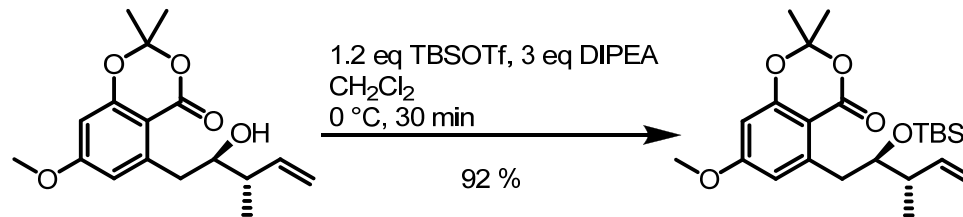


(E)-Olefine ergeben  
3,4-*anti*-Produkte

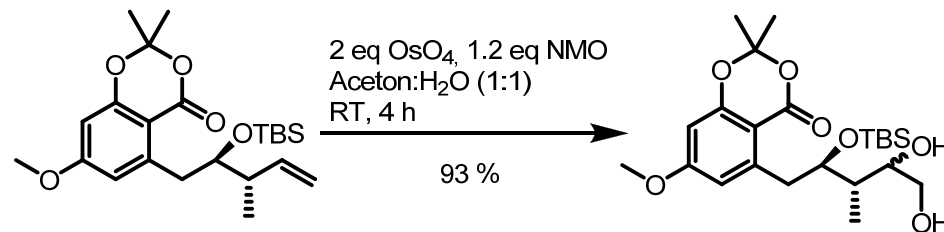
(Z)-Olefine ergeben  
3,4-*syn*-Produkte



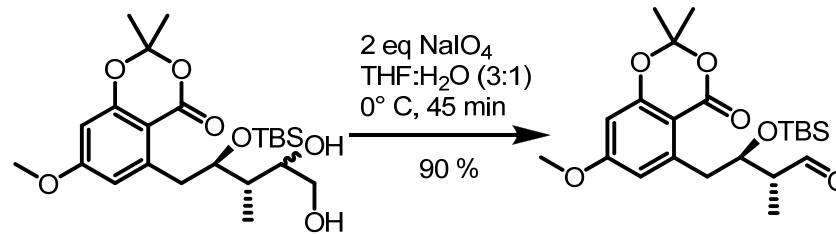
## Einführung der Silylschutzgruppe



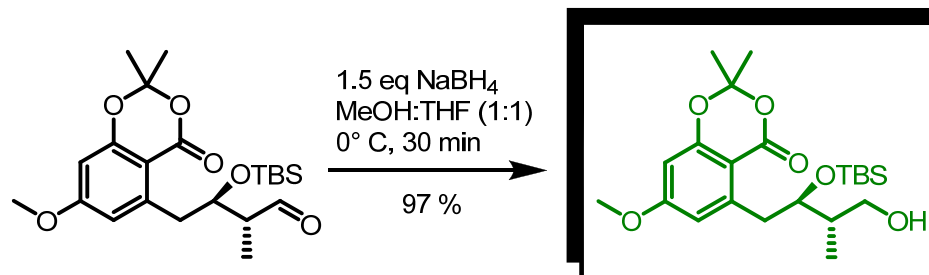
## Dihydroxylierung



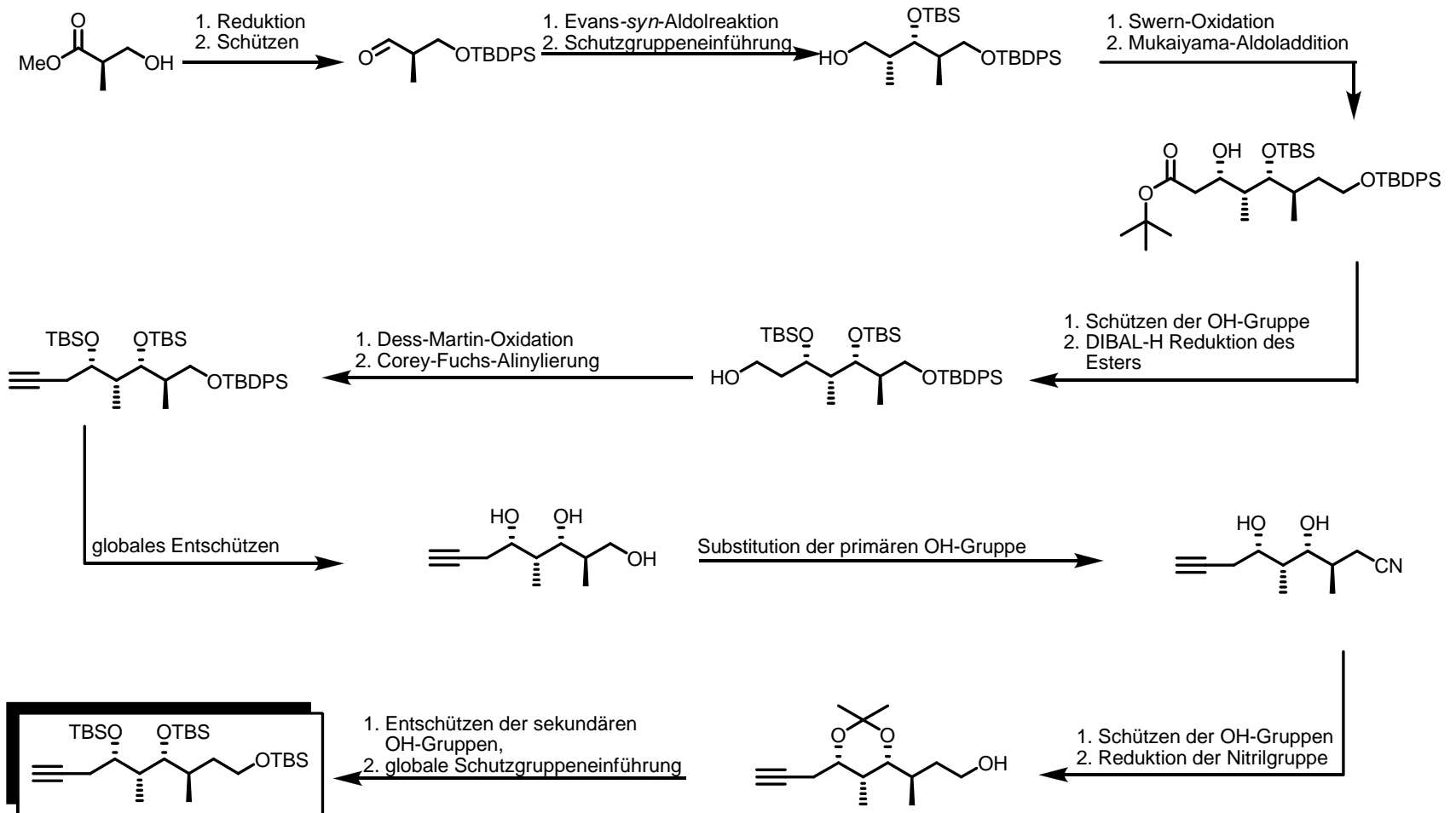
## Oxidative Spaltung



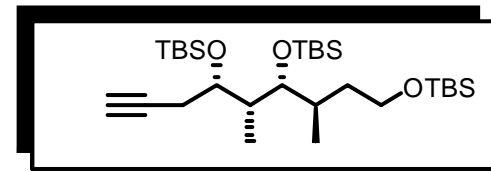
## Reduktion



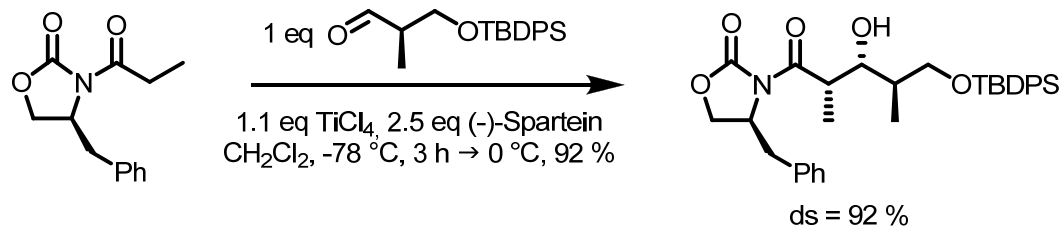
## Reaktionsschema



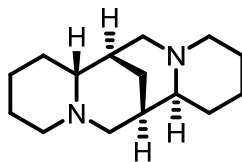




## EVANS-*syn*-Aldol-Reaktion

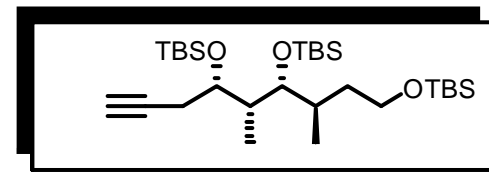


(-)-Sparteine:



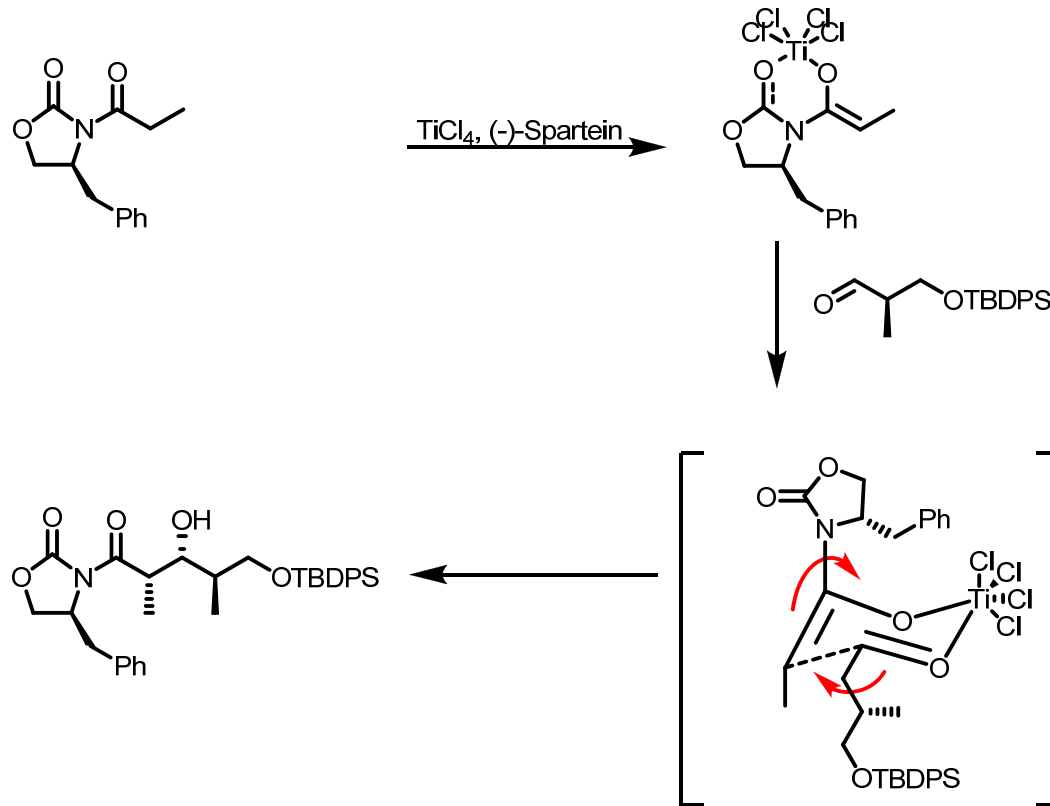
- ist eine chirale Base
- beschleunigt die Reaktion
- Möglichkeit: lagert sich als Ligand an Titan

Lit.: Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 894-902.

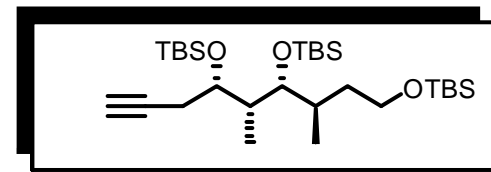


## EVANS-*syn*-Aldol-Reaktion

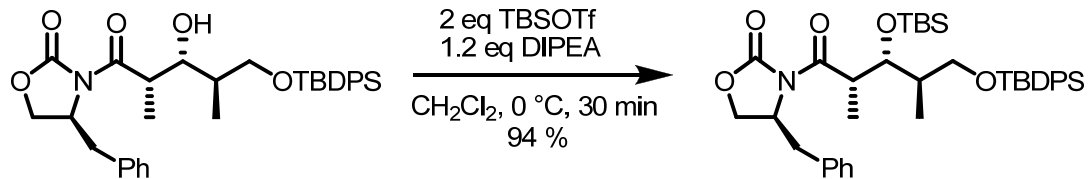
### Mechanismus:



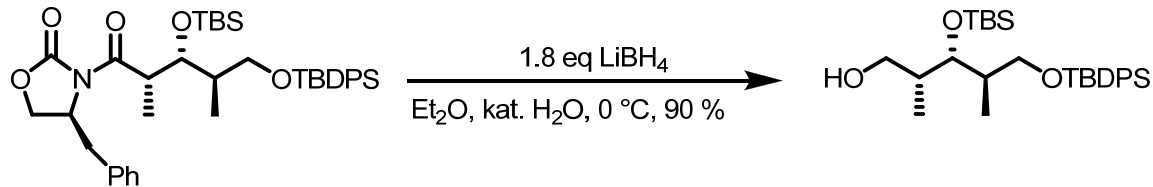
Lit.: Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 894-902.



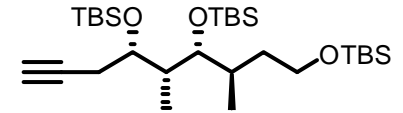
## Einführung der Silylschutzgruppe



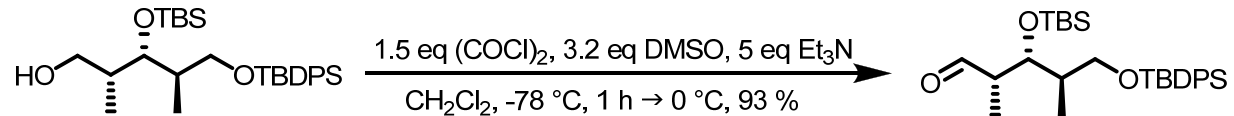
## Reduktive Abspaltung des Auxiliars



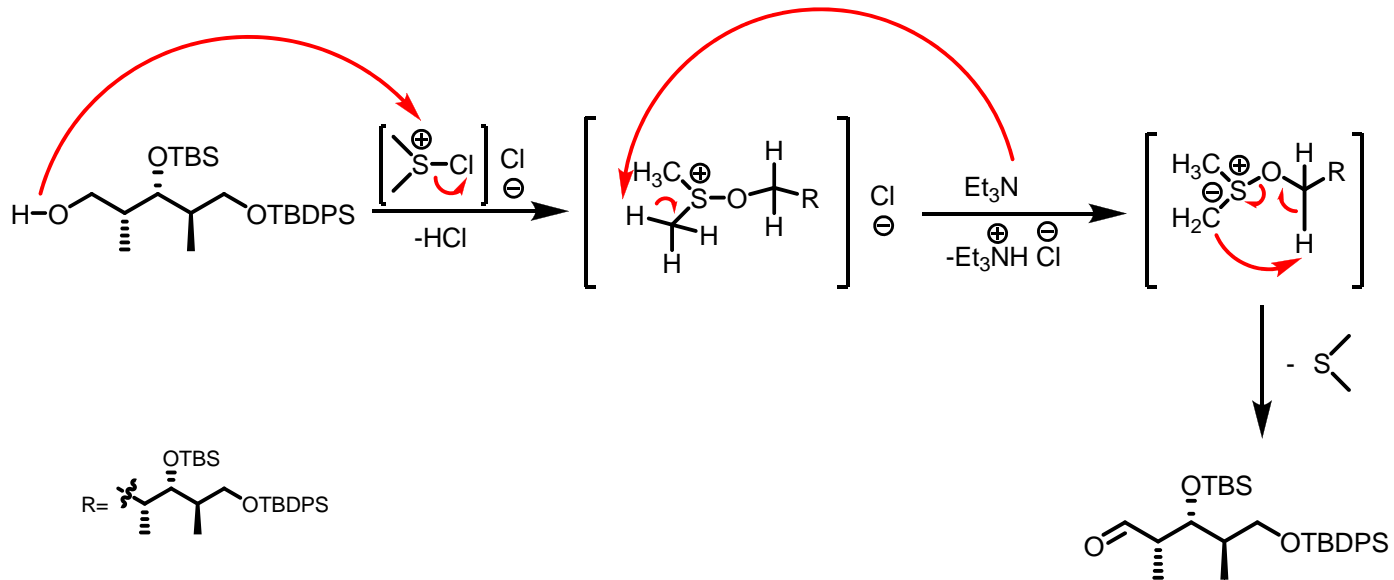
Lit.: Chakraborty, T. K.; Chattopadhyay, A. K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3578-3581.



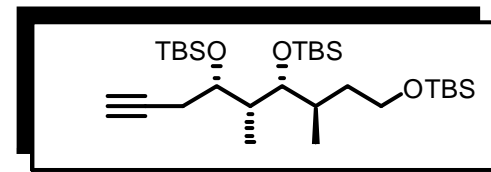
## SWERN-Oxidation



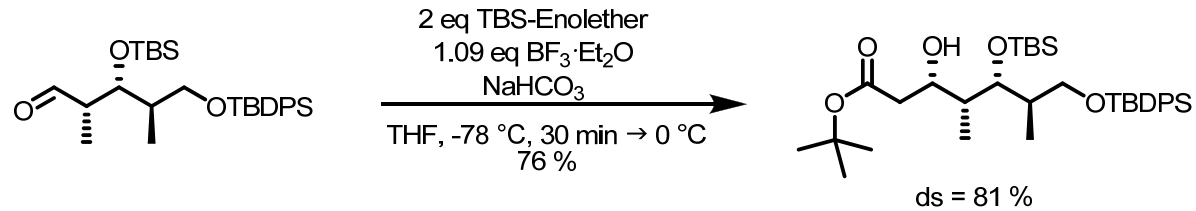
### Mechanismus:



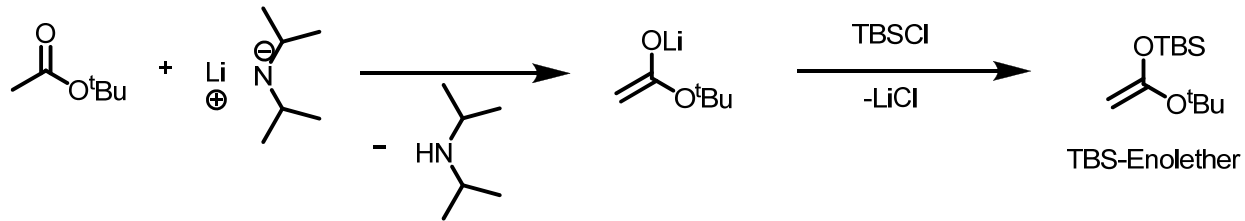
Lit.: Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165-185.

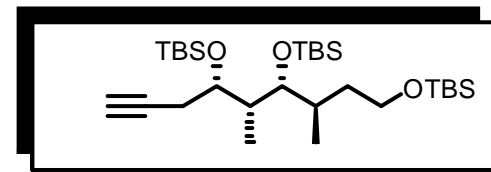


## MUKAIYAMA-Aldol-Addition



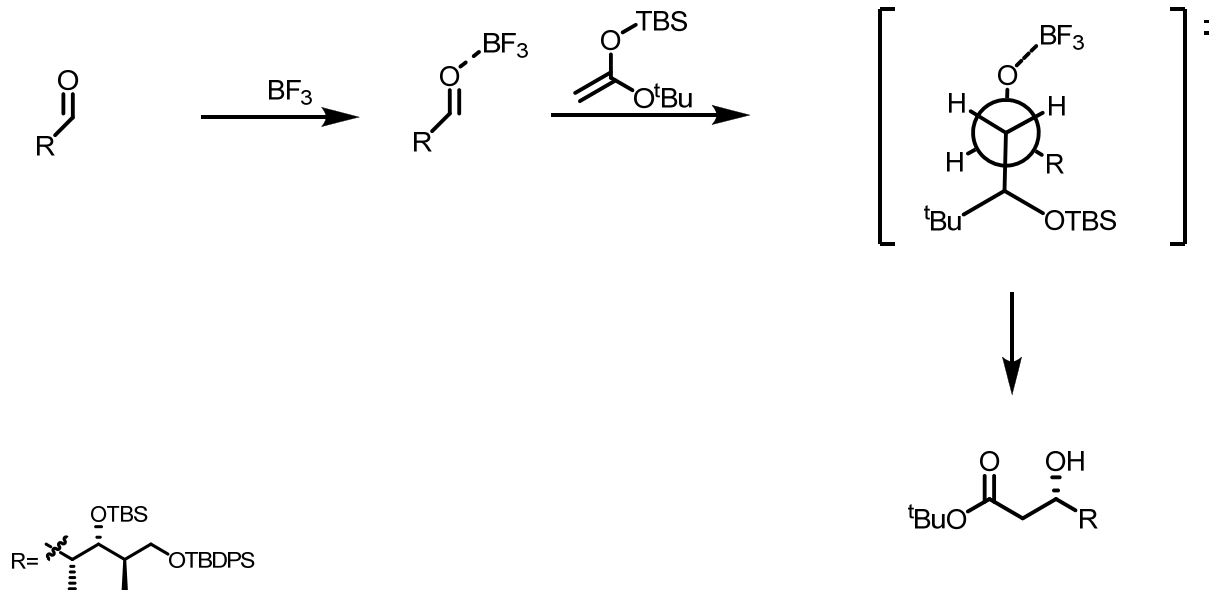
## Herstellung des Reagenzes:



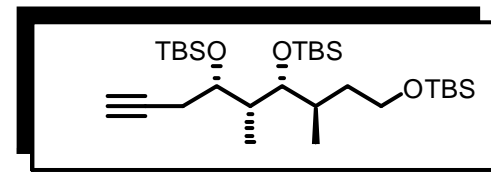


## MUKAIYAMA-Aldol-Addition

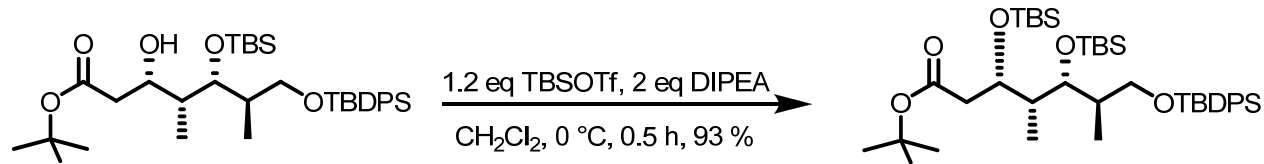
### Mechanismus:



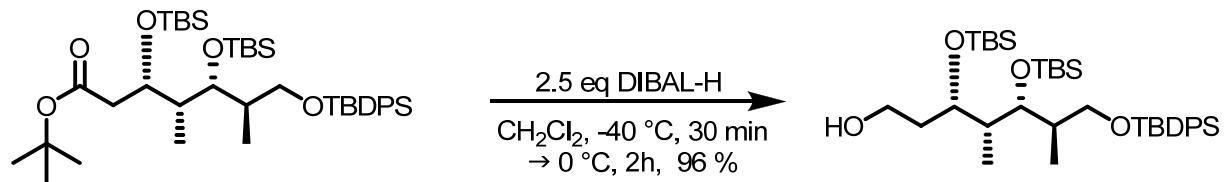
**Lit.:** Saigo, K.; Osaki, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1975**, 989-900; Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7503-7509; Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1011-1014; Schmalz, H. G. (Hrsg.) *Organic Synthesis Highlights IV* **2000**, 145.



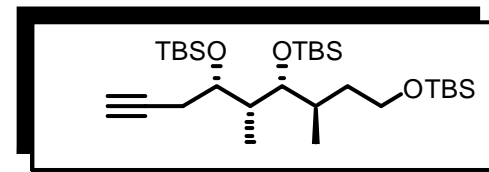
## Einführung der Silylschutzgruppe



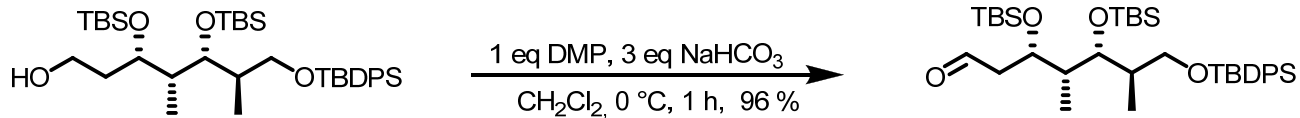
## Reduktion mit DIBAL-H



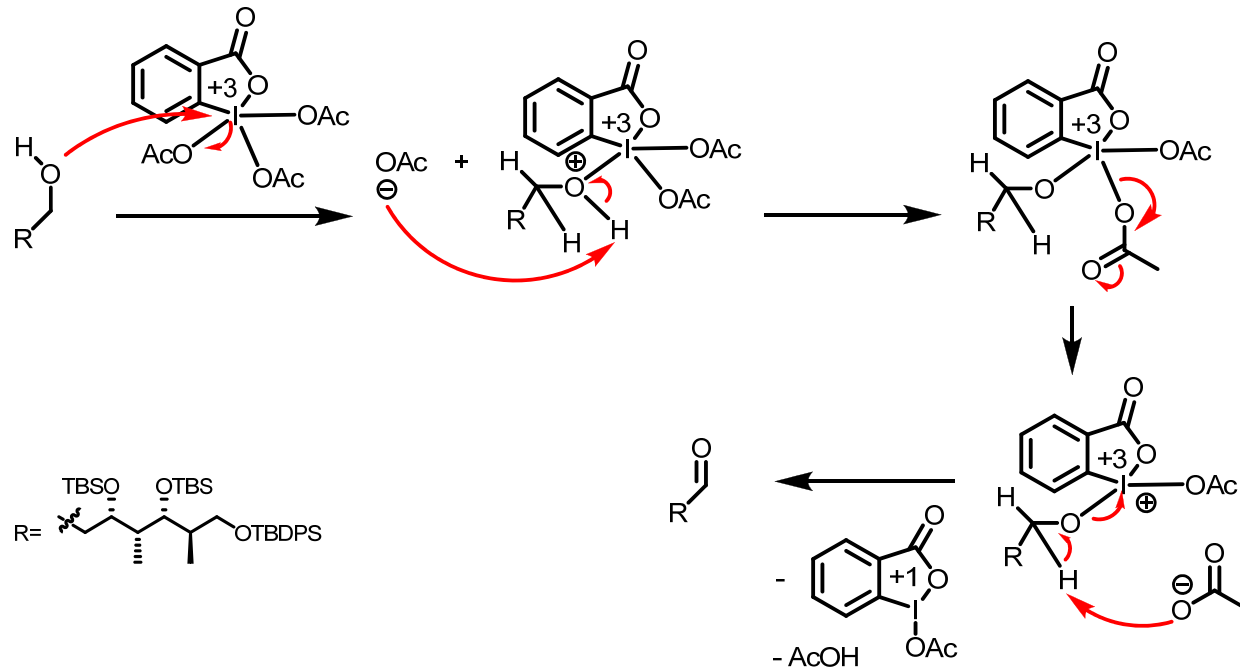
Lit.: Chakraborty, T. K.; Chattopadhyay, A. K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3578-3581.



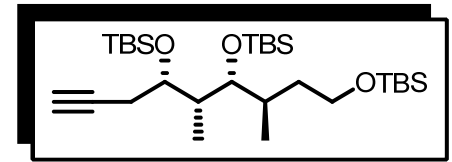
## DESS-MARTIN-Oxidation



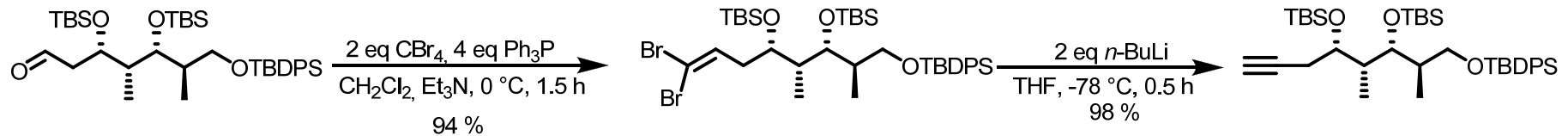
### Mechanismus:



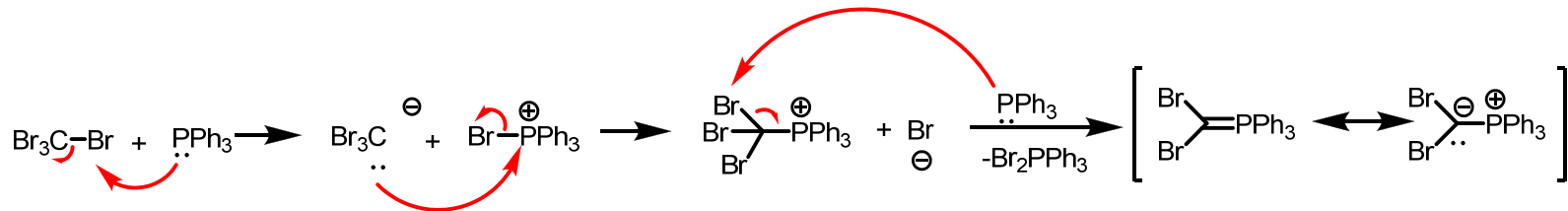




## COREY-FUCHS-Alkinylierung

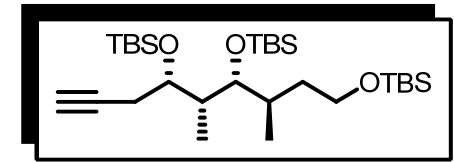


### Herstellung des Reagens:



Phosphonium-Ylid

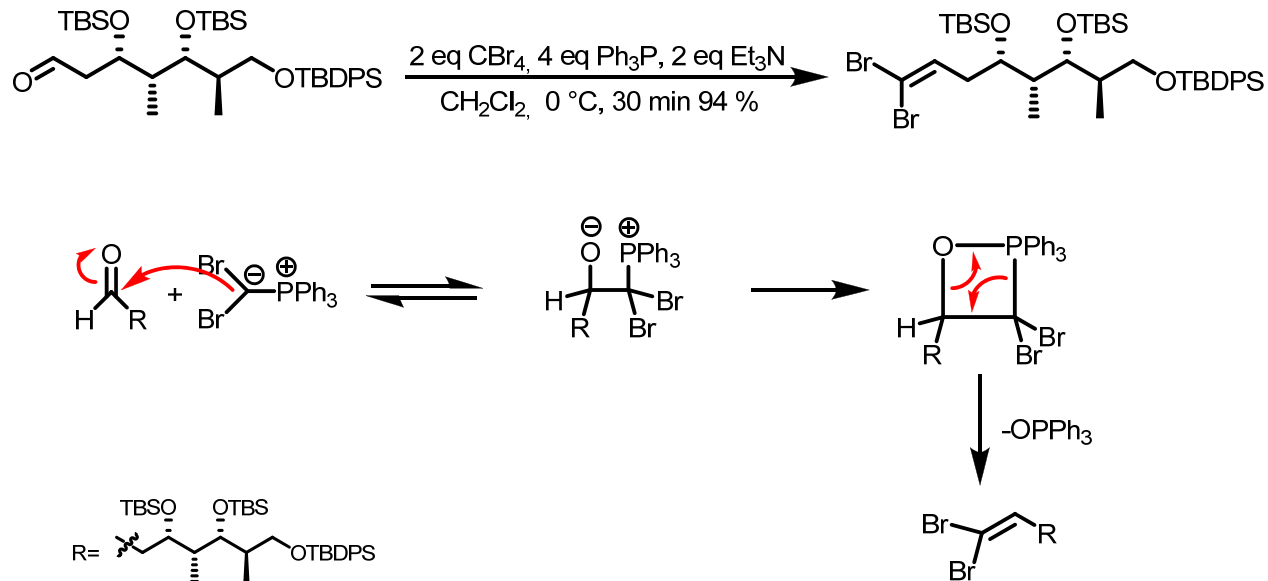
**Lit.:** Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769-3772; Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, **2004**, 615-616.



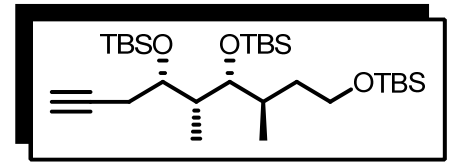
## COREY-FUCHS-Alkinylierung

Mechanismus:

### Schritt 1: WITTIG-Reaktion zum Dibromalken

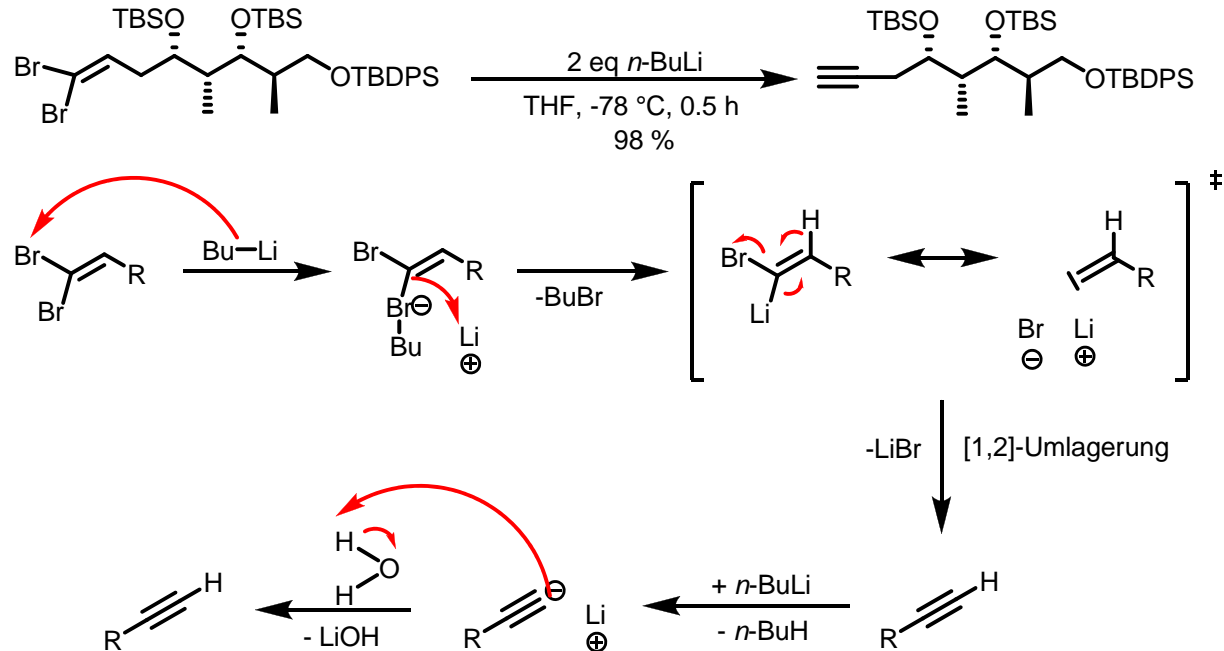


**Lit.:** Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769-3772; Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, **2004**, 615-616.

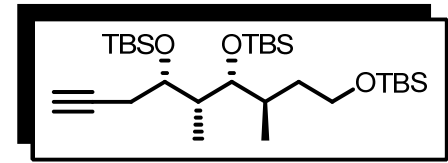


## COREY-FUCHS-Alkinylierung

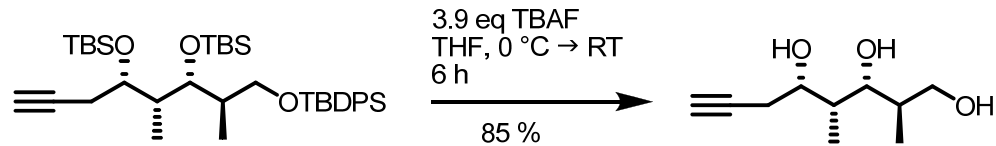
### Schritt 2: Reaktion mit *n*-BuLi zum Alkin



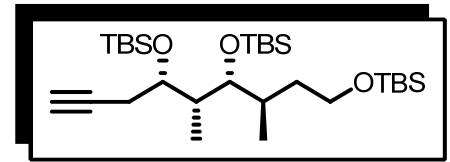
Lit.: Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769-3772; Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, **2004**, 615-616.



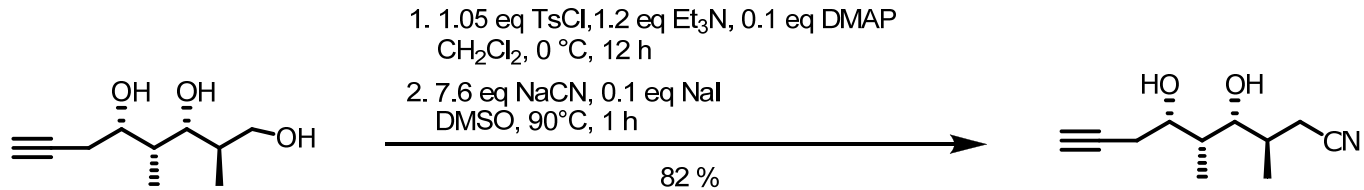
## Entschützung der Hydroxyfunktionen



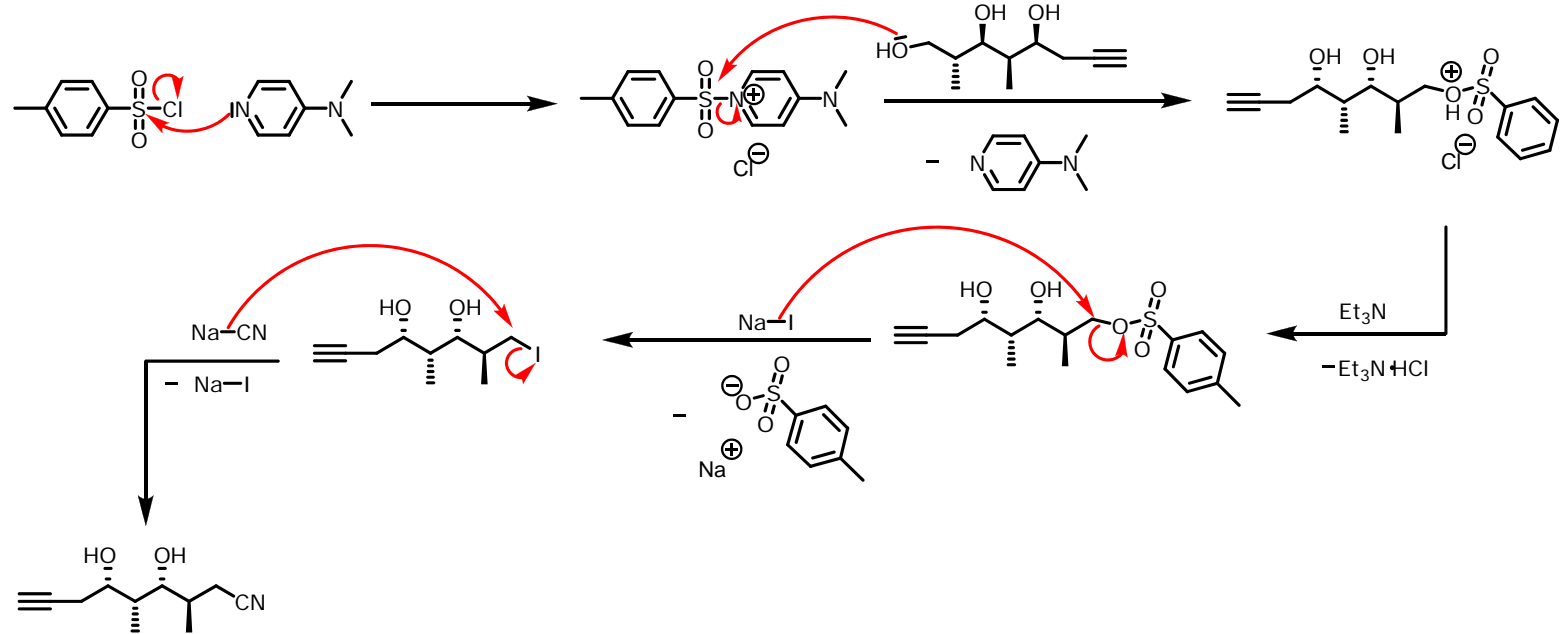
**Lit.:** Chakraborty, T. K.; Chattopadhyay, A. K. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3578-3581; Schellhaas, M.; Waldman H. *Angew. Chem.* **1996**, 2192-2219.

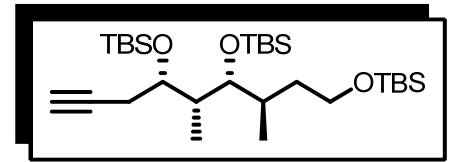


## Substitution der Hydroxygruppe

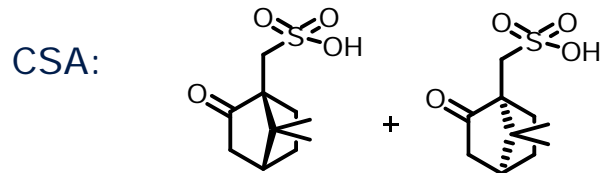
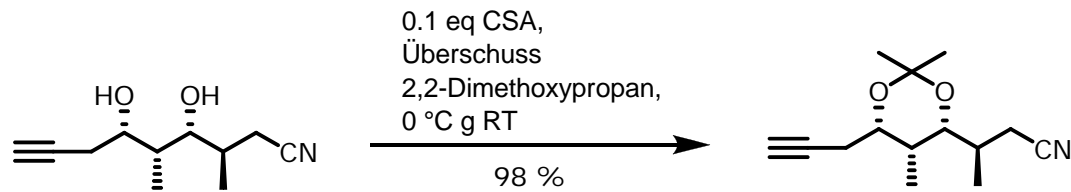


### Mechanismusvorschlag:

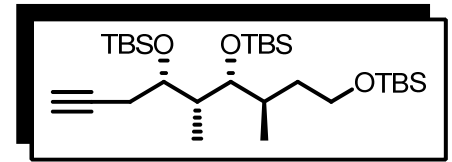




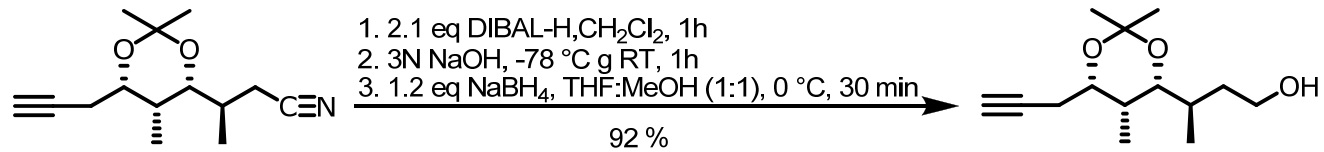
## Schützen der sekundären Hydroxygruppen



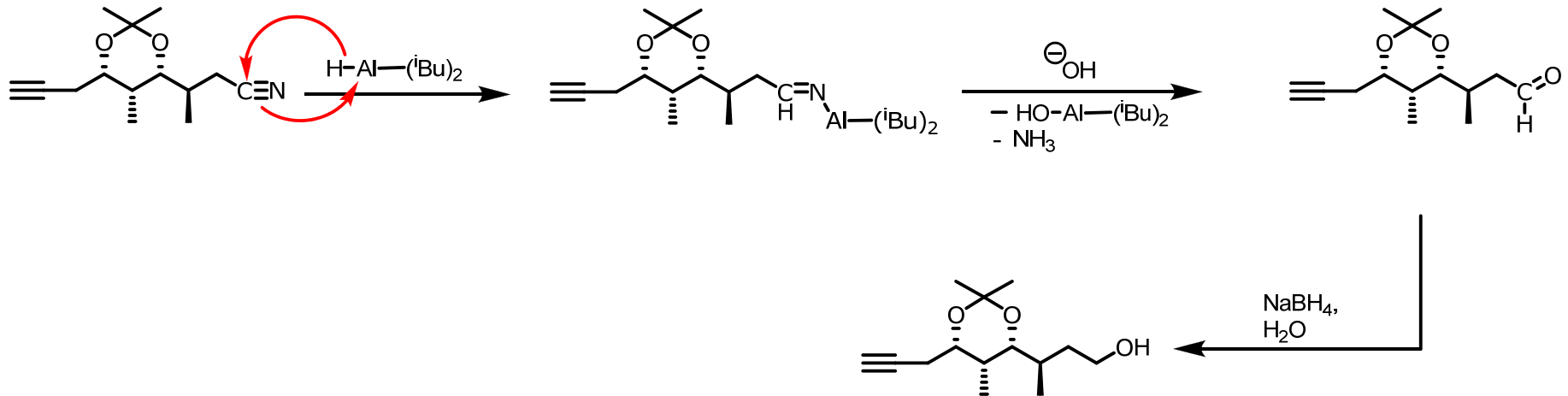
Lit.: Chakraborty, T. K.; Chattopadhyay, A. K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3579.



## Reduktion der Nitrilgruppe

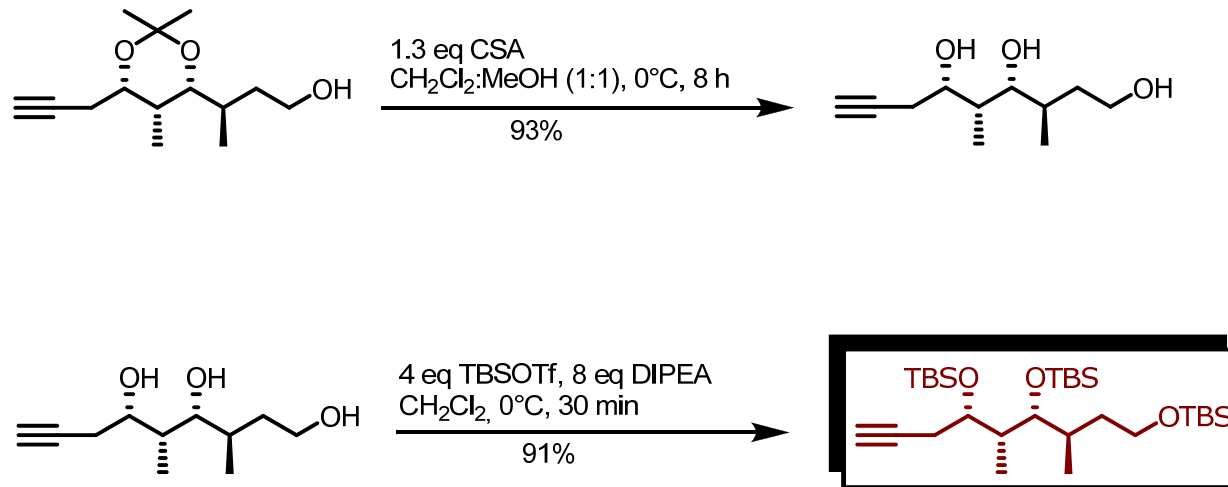


### Mechanismusvorschlag:



Lit.: Brückner, R *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, 3. Auflage, 2004, 790.

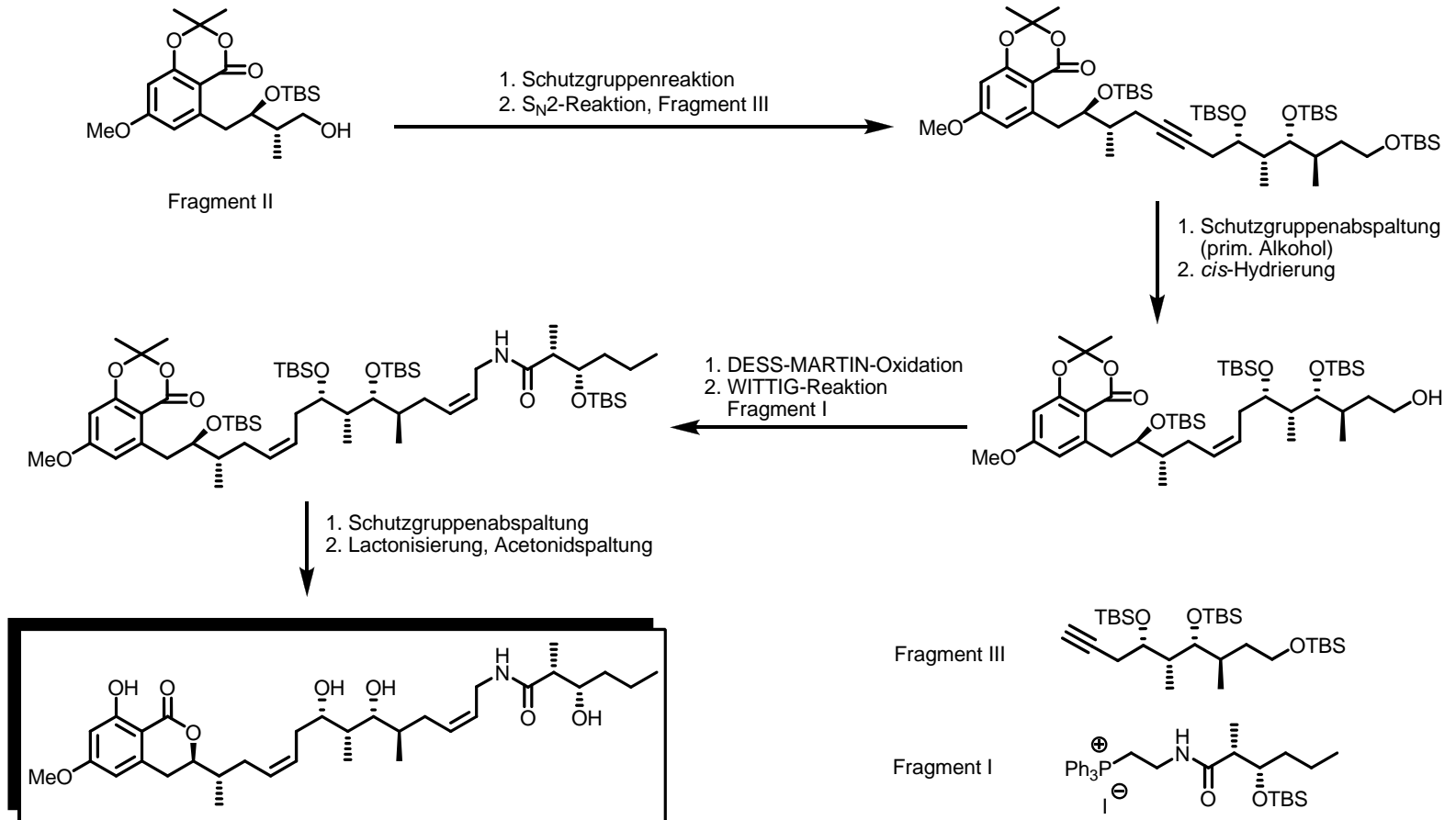
## Entschützen und Einführung von Silylschutzgruppen



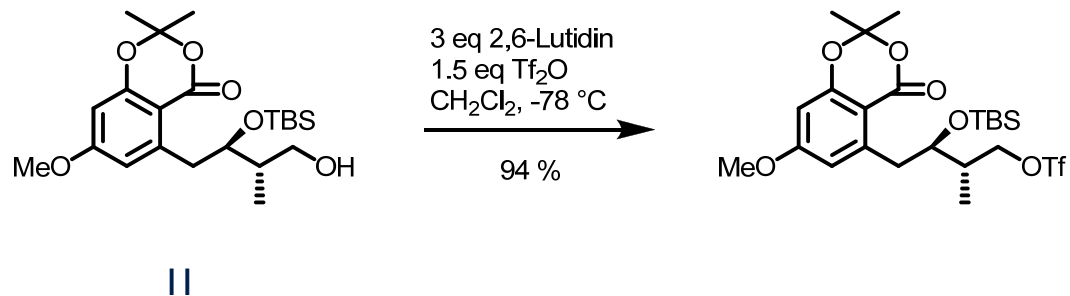
Lit.: Chakraborty, T. K.; Chattopadhyay, A. K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3579.



## Reaktionsschema

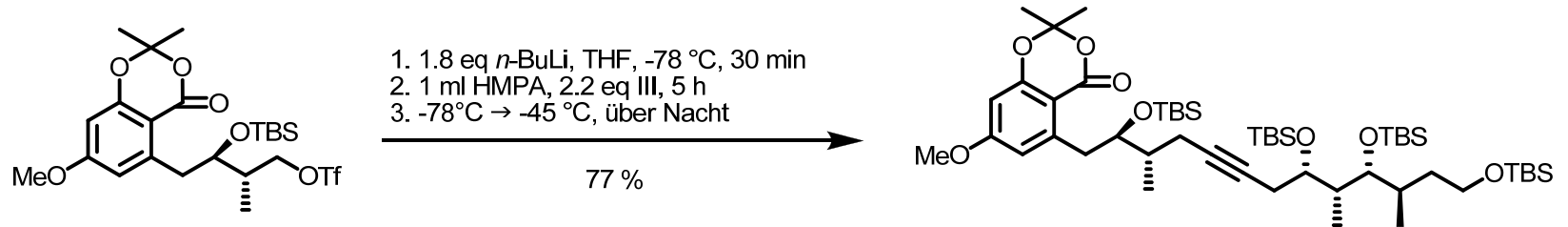


## Einführung der Triflat-Abgangsgruppe

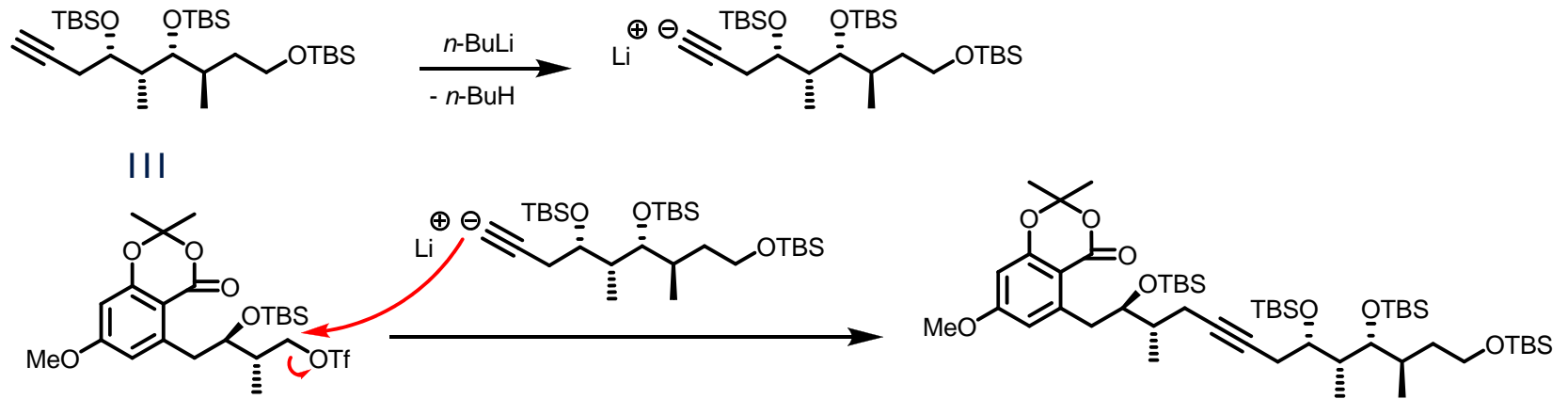


**Lit.:** Mori, Y.; Hayashi, H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1789-1797.

## $S_N2$ -Reaktion - Verknüpfung der Fragmente II und III

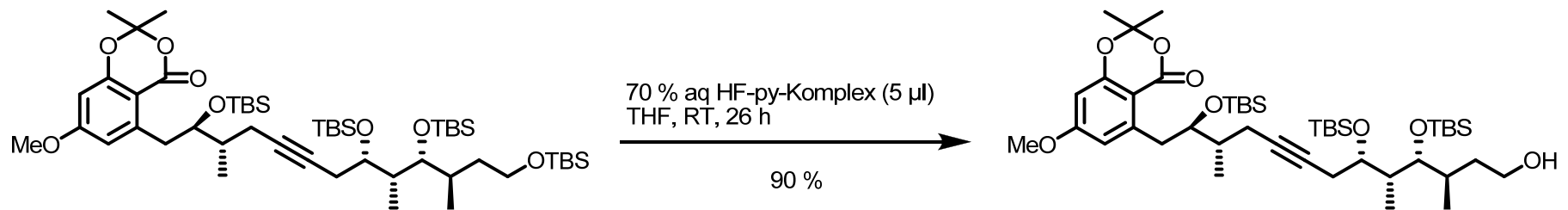


### Mechanismus:

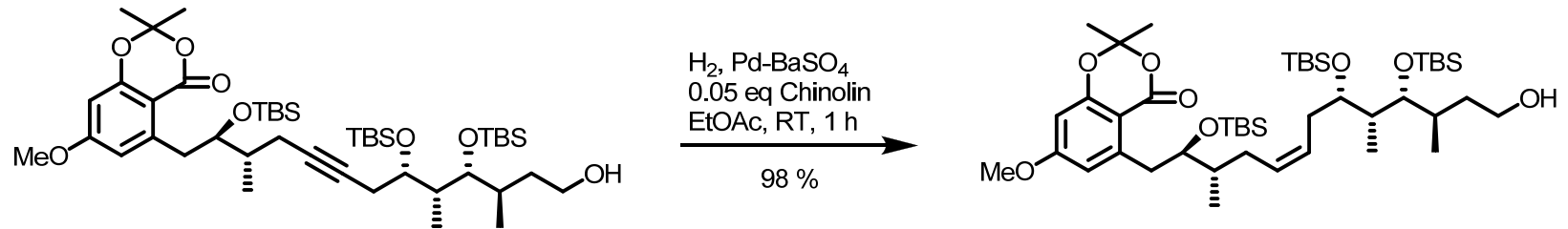


Lit.: Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag 2004, 63-65.

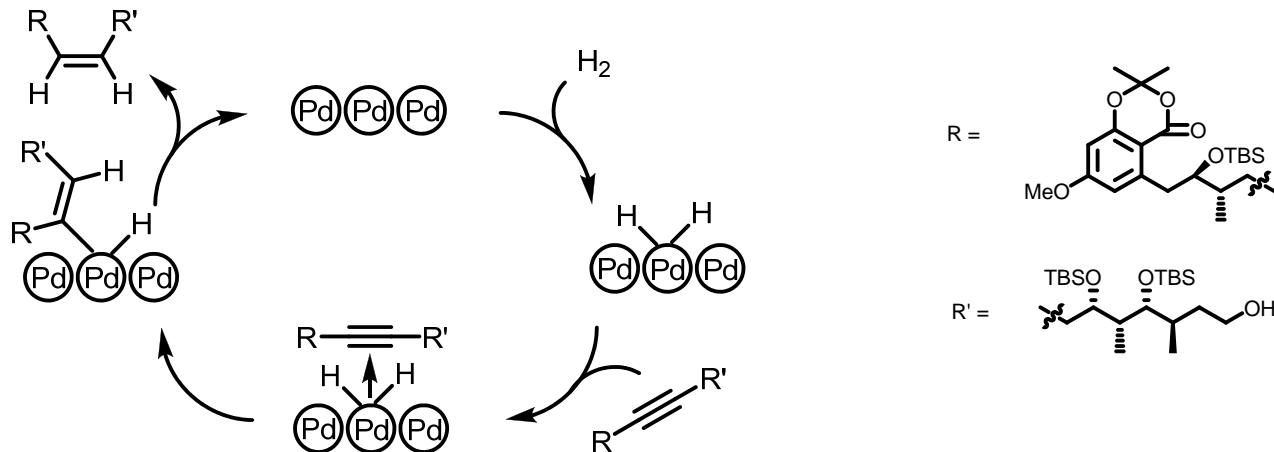
## Selektive Entschützung der primären Hydroxyfunktion



## *cis*-Hydrierung mit LINDLAR-Katalysator

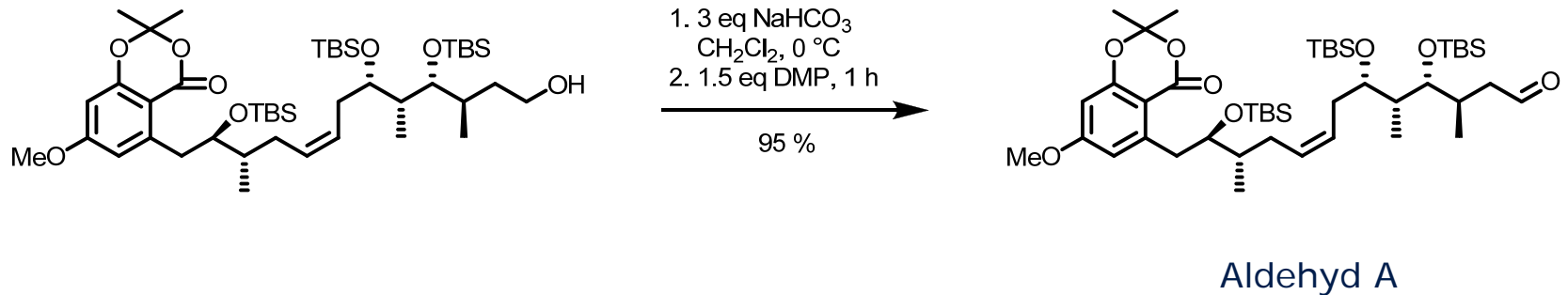


### Mechanismus:



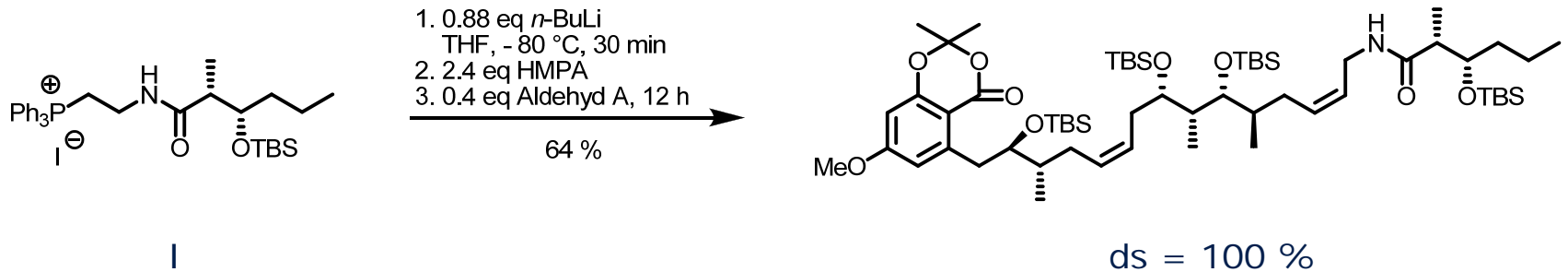
Lit.: Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag 2004, 808.

## DESS-MARTIN-Oxidation der primären Hydroxyfunktion



Lit.: Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.

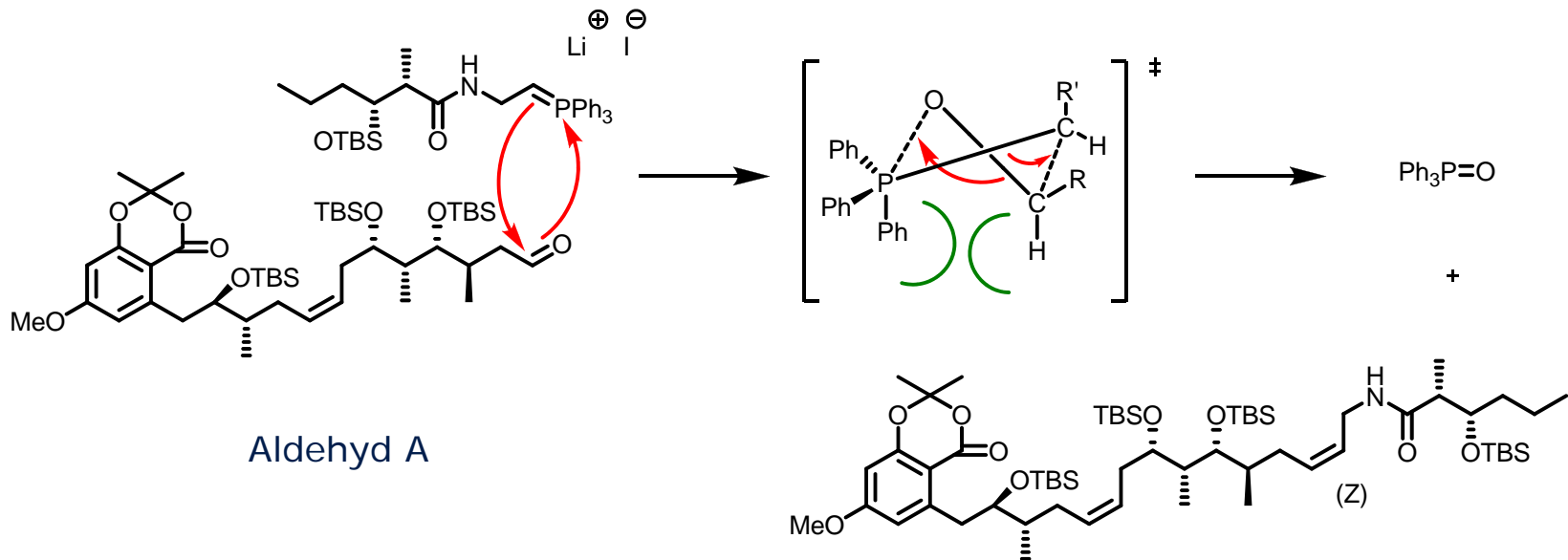
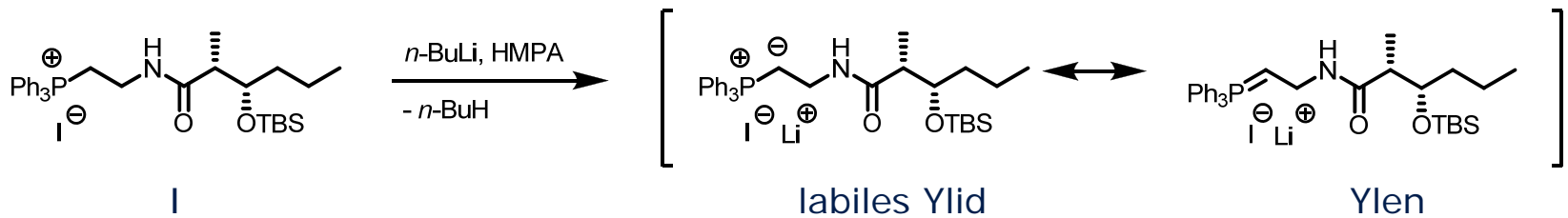
## WITTIG-Reaktion - Verknüpfung mit dem Fragment I



**Lit.:** Nicolaou, K. C.; Bunnage, M. E.; McGarrey, D. G.; Shi, S.; Somers, P.K.; Wallace, P. A.; Chu, X.-J.; Agrios, K. A.; Grunzner, J. L.; Yang, Z. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 599-617; Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag **2004**, 456-460.

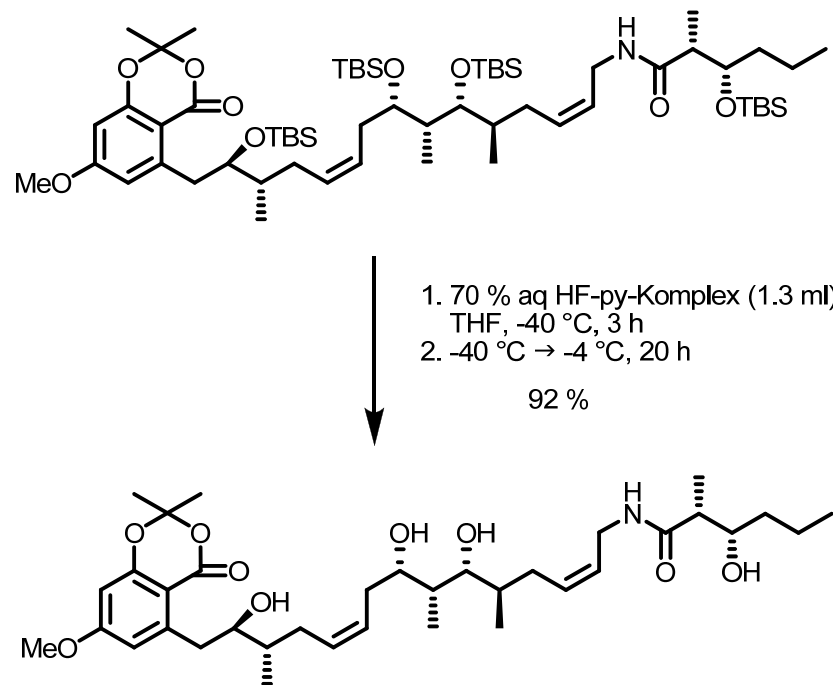
## WITTIG-Reaktion

### Mechanismus:

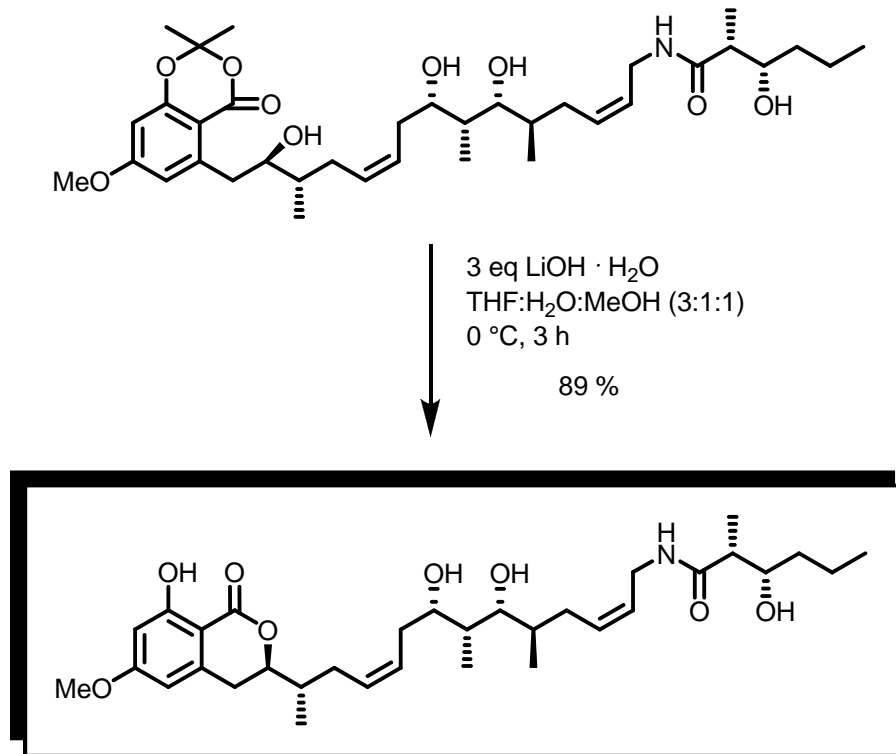




## Abspaltung der Silylschutzgruppen



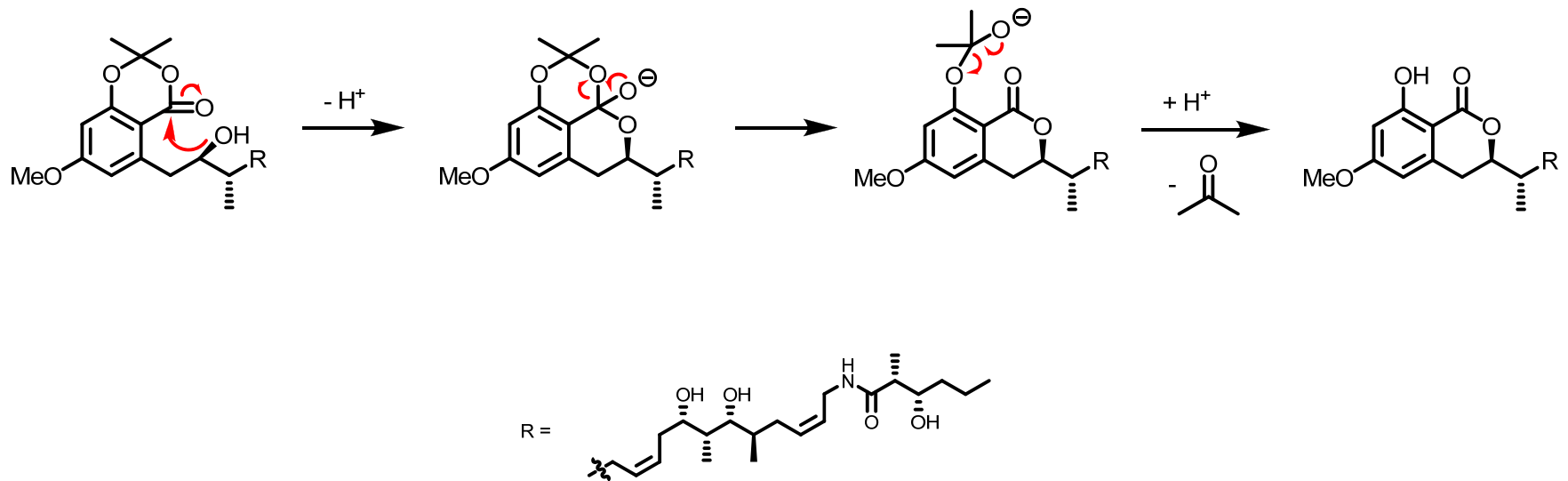
## Lactonisierung, Acetonidspaltung



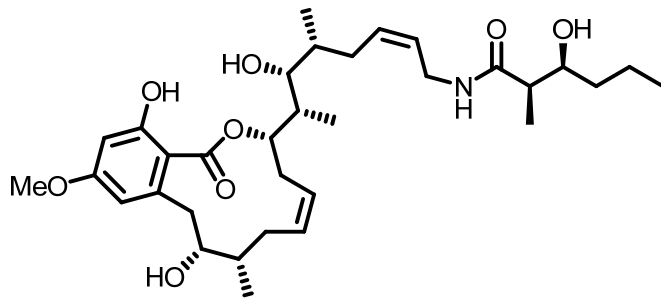
Cruentaren B

## Lactonisierung, Acetonidspaltung

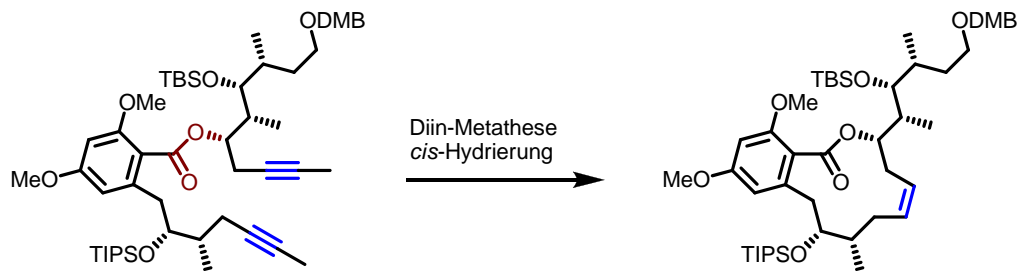
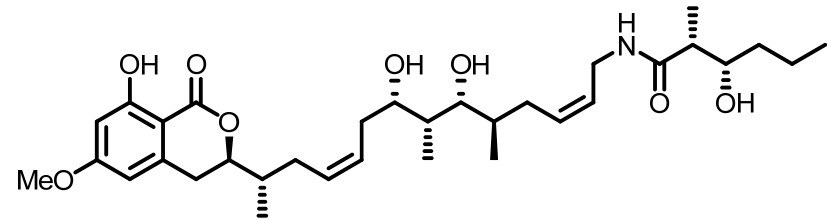
### Mechanismusvorschlag:



Cruentaren A

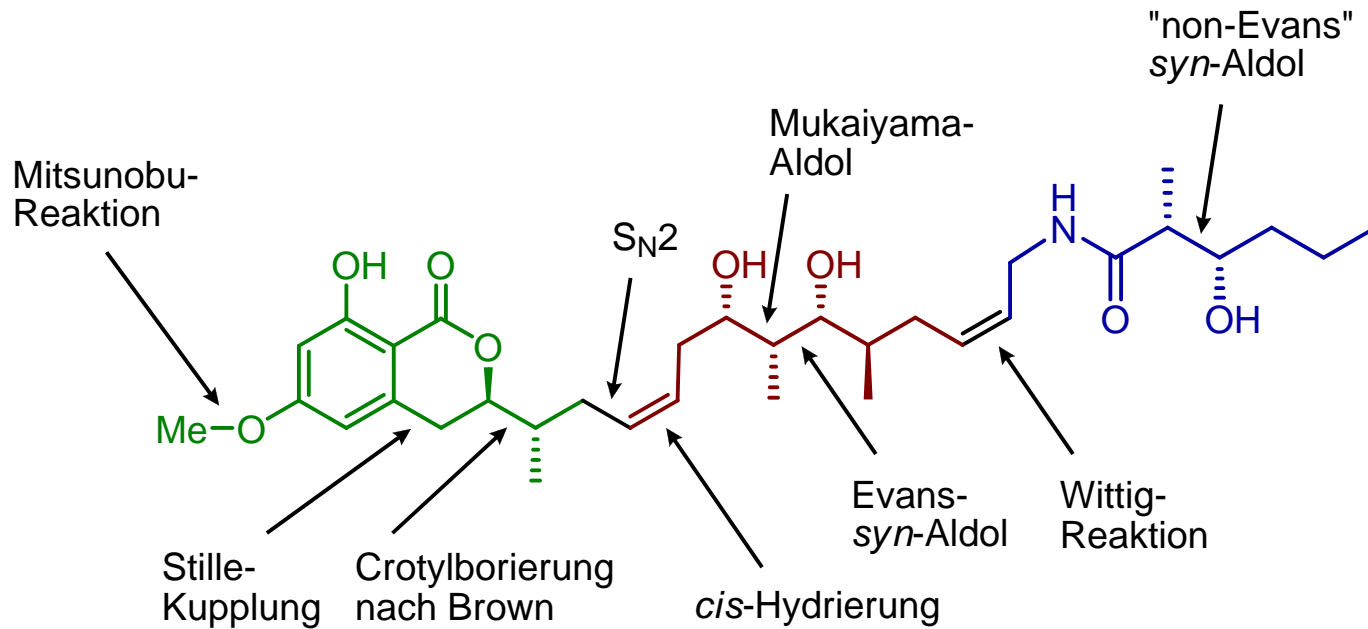


Cruentaren B



Lit.: Vintonyak, V. V.; Maier, M. E. *E. Org. Lett.* **2007**, *9*, 655-658.

## Cruentaren B



Mit dieser zusammenhängenden, stereoselektiven Totalsynthese konnte Cruentaren B über eine längste Folge von 26 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 7,1 % (0,027 mmol) gewonnen werden.

Das Produkt ist eine farblose, ölige Flüssigkeit.

## Schutzgruppenreaktionen:

Einführung einer Tf-Schutzgruppe	14,42
Einführung einer TBS-Schutzgruppe	8,22,27,31,40
Abspaltung der TBS-Schutzgruppen	36,44,49
Acetalisierung	12,38
basenkatalysierte Acetonidspaltung	50
säurekatalysierte Acetonidspaltung	40

## Oxidationen:

<i>Dess-Martin</i> -Oxidation	32,46
Oxidative Auxiliarabspaltung	8
Oxidative Spaltung	18,23
<i>Swern</i> -Oxidation	28

## Reduktionen:

NaBH <sub>4</sub>	23
DIBAL-H	31
Reduktive Auxiliarabspaltung	27
Reduktion der Nitrilgruppe	39

## Addition an Mehrfachbindungen:

<i>cis</i> -Hydrierung mit <i>Lindlar</i> -Katalysator	45
Dihydroxylierung	17,22

## Nucleophile Substitutionen:

S <sub>N</sub> 2 mit Acetylid	43
Einführung der Nitrilgruppe	37

## Reaktionen am Carbonylkohlenstoff:

„ <i>Non-Evans</i> “ <i>syn</i> -Aldol-Reaktion	7
<i>Evans syn</i> -Aldol-Reaktion	25
<i>Wittig</i> -Reaktion	47
<i>Mukaiyama</i> -Aldol-Reaktion	29

## Reaktion am Carboxylkohlenstoff:

Lactonisierung	50
----------------	----

## sonstige Reaktionen:

Crotylborierung nach <i>Brown</i>	19
<i>Corey-Fuchs</i> -Alkinylierung	33
<i>Stille</i> -Kupplung	15
<i>Mitsunobu</i> -Reaktion	13
<i>Mukaiyama</i> -Redoxkondensation	10
Amidbildung	9

aq	wässrig	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
CSA	Camphersulfonsäure	NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
dba	Dibenzylidenaceton	py	Pyridin
DIAD	Di- <i>iso</i> -propylazodicarboxylat	RT	Raumtemperatur
DIBAL-H	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
DIPEA	Di- <i>iso</i> -propylethylamin	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
DMB	Dimethoxybenzyl	TBSOTf	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyltriflat
DMP	<i>Dess-Martin</i> -Periodinan	Tf	Trifluormethansulfonyl
DMSO	Dimethylsulfoxid	TFA	Trifluoressigsäure
eq	Äquivalent	TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
EDCI	1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimid	TFP	Tri-(2-furyl)-phosphon
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid	THF	Tetrahydrofuran
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol	TIPS	Triisopropylsilyl
Ipc	Isopinocampheol	Ts	Tosyl