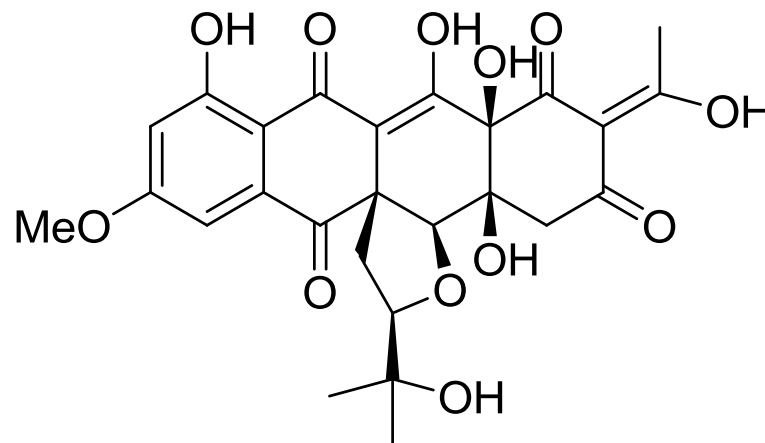


# Totalsynthese von Seragakinone A nach Takada et al.



Ein Vortrag von:

**Claudia Marschelke, Sandra Schütze, Robert Neitzel, Hagen Sekulla und Philipp Ciesielski**

**Dresden, 05.01.2012**

A. Takada, Y. Hashimoto, H. Takikawa, K. Hikita, K. Suzuki *Angew. Chem.* **2011**, 123, 2345-2349.

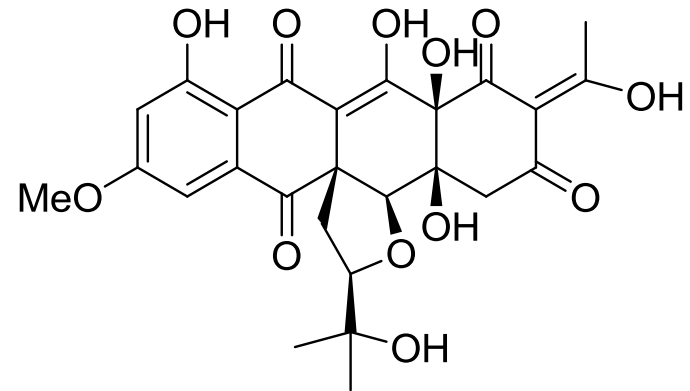


1. Allgemeines
2. Retrosynthese
3. Totalsynthese
4. Zusammenfassung
5. Abkürzungsverzeichnis

# 1. Allgemeines

## Entdeckung

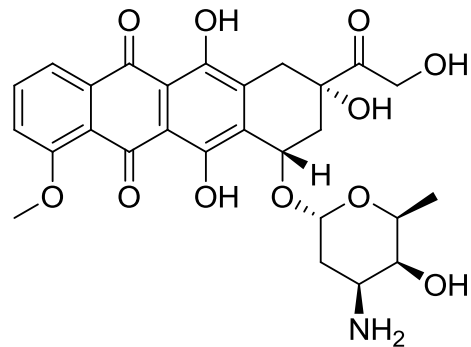
- Isolation des (+)-Seragakinone A aus dem Mycelium eines unidentifizierten Meeresspilzes aus der Rotalge *Ceratodictyon spongiosum* am Seragaki Beach in Okinawa
- Gewinnung durch Extraktion
- Trennung durch Säulenchromatographie
- Strukturaufklärung mittels MS, IR,  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR, COSY, HMQC, HMBC, Röntgenstrukturanalyse



<http://florabase.dec.wa.gov.au/browse/profile.php/26606> (Stand: 11.12.2011)  
 H. Shigemori, K. Komatsu, Y. Mikami, J. Kobayashi *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14925-14930.

## Wirkung

- Anthracyclin-Derivat
- schwach antifungizide Wirkung auf *Candida albicans* (Hefepilz)
- moderat antibakterielle Wirkung auf *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, *Corynebacterium xerosis* und *Bacillus subtilis*
- keine Cytotoxizität gegenüber Leukämiezellen und Karzinomen
- Biosynthese über Mevalonatweg

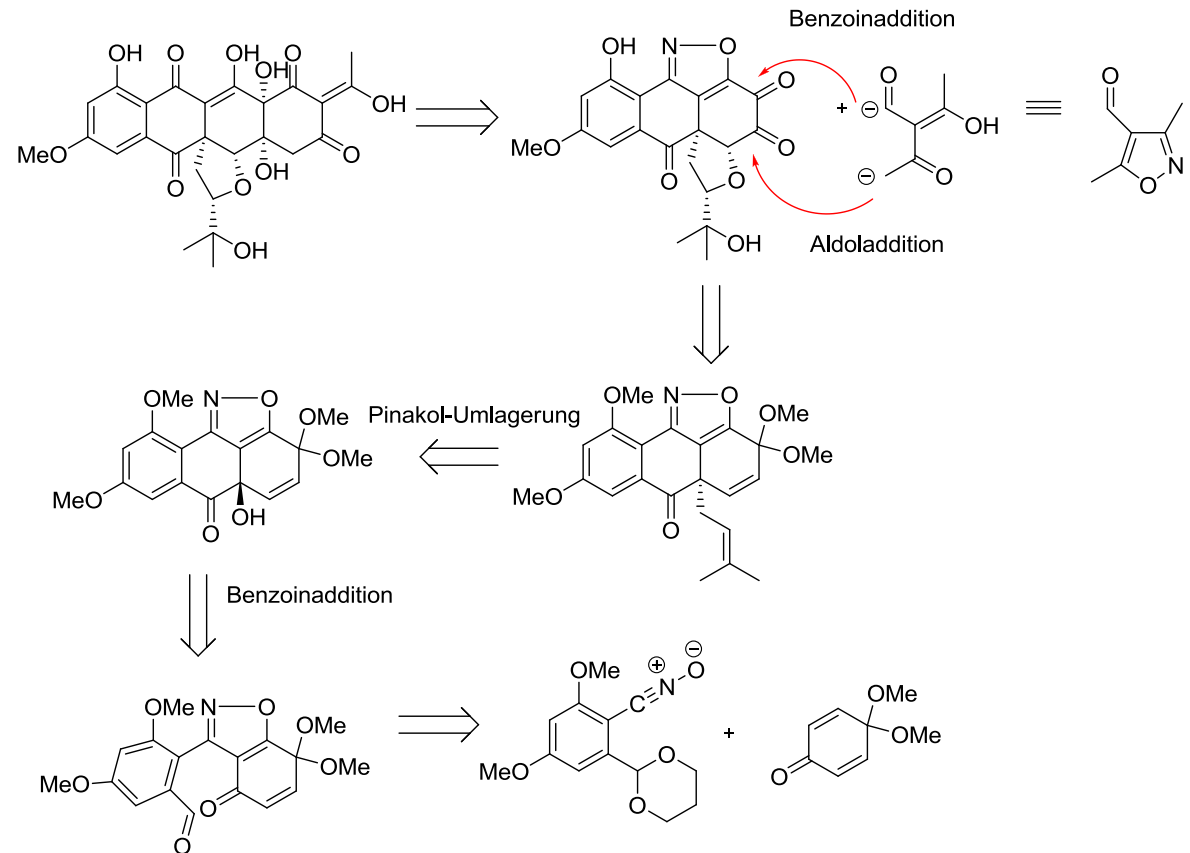


Doxorubicin (Anthracyclin)

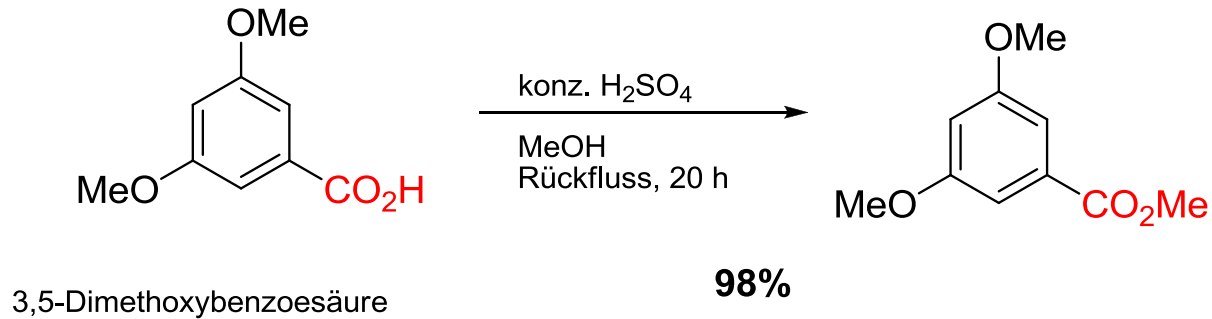
H. Shigemori, K. Komatsu, Y. Mikami, J. Kobayashi *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14925-14930.  
K. Komatsu, H. Shigemori, M. Shiro, J. Kobayashi *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8841-8844.

## Syntheseanforderungen

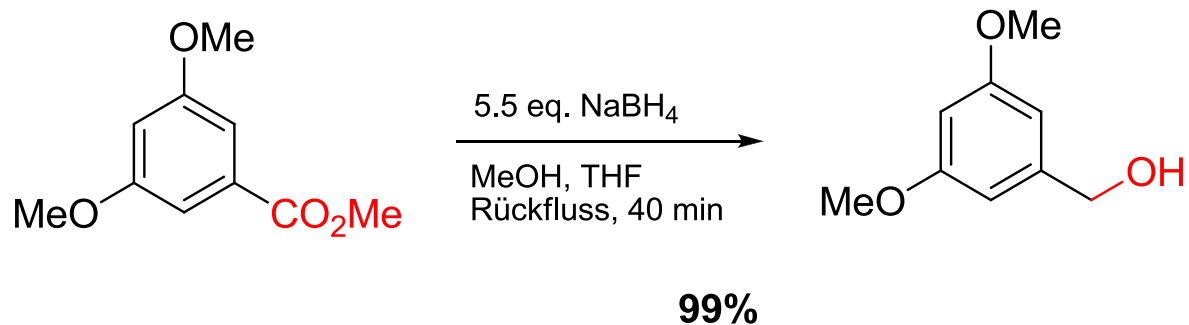
- Aufbau der vier Sechsringe und des Fünfrings
- stereoselektive Einführung der Prenyl-Einheit an einer sterisch gehinderten Position
- regio- und stereokontrollierte Einführung von diversen Sauerstofffunktionalitäten



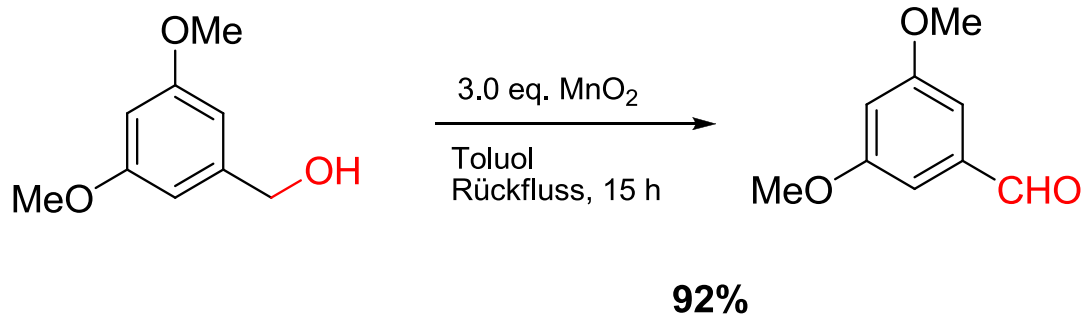
## Säurekatalysierte Veresterung



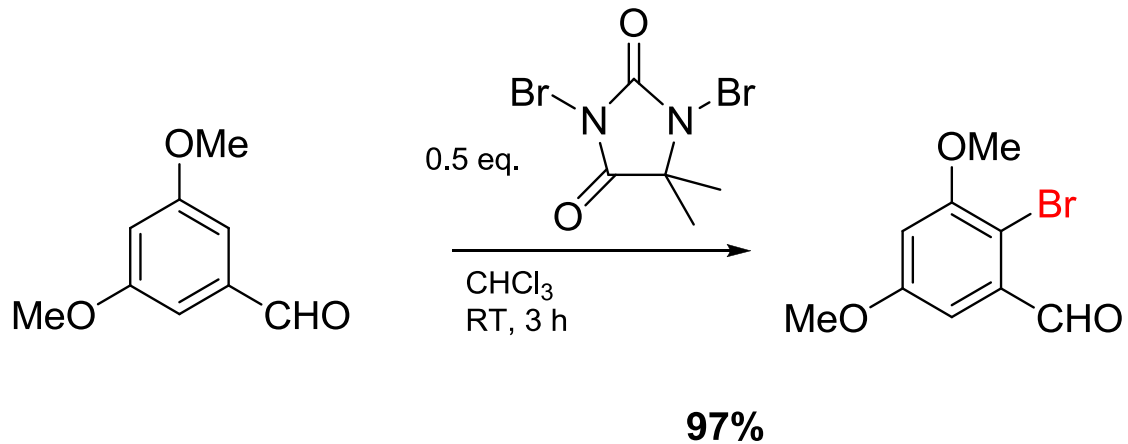
## Reduktion mit Natriumborhydrid



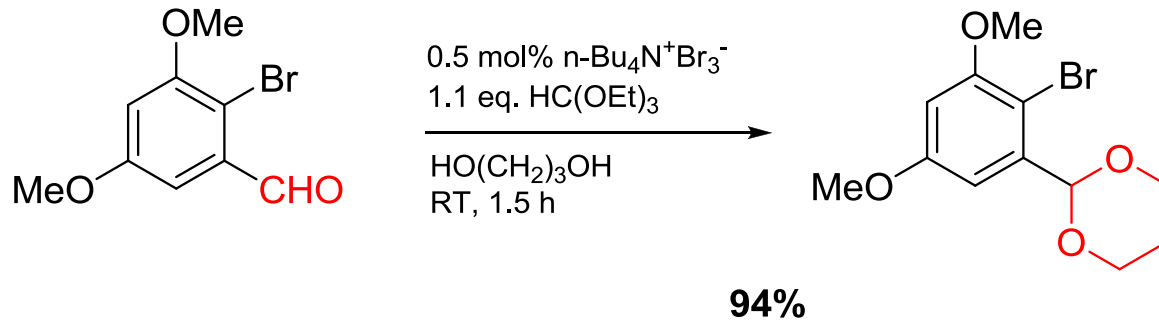
## Oxidation mit Mangan(IV)-oxid



## Bromierung des Aromaten



## Acetalisierung der Aldehydgruppe

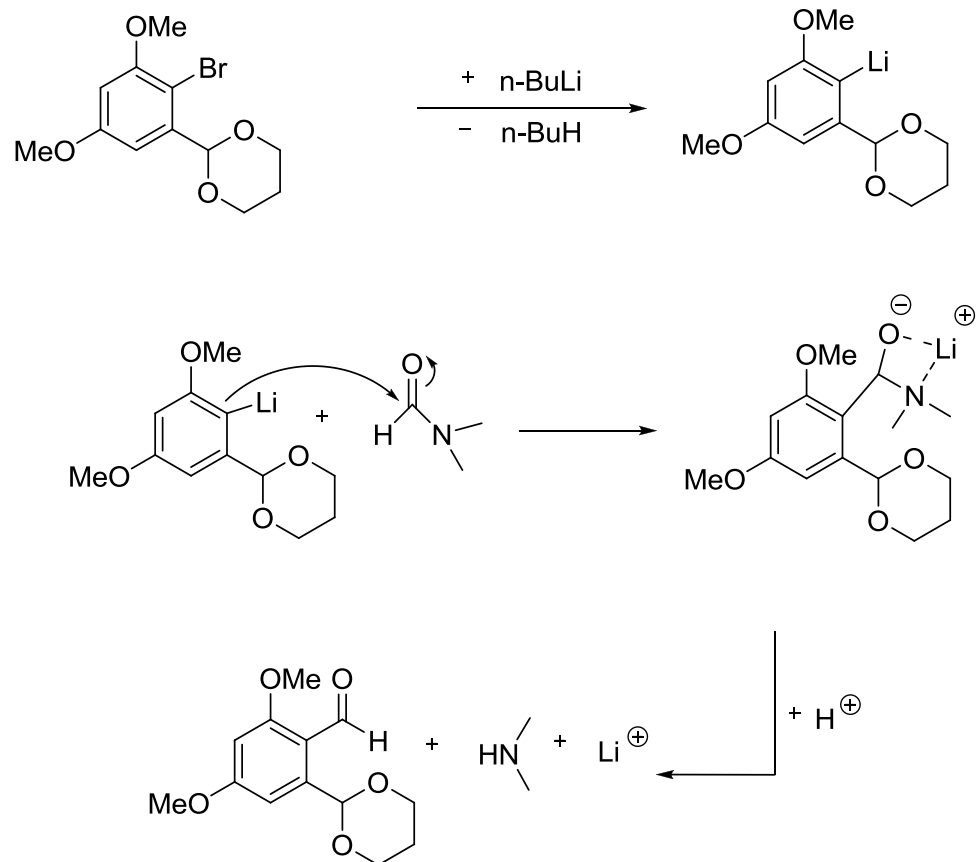


## Formylierung



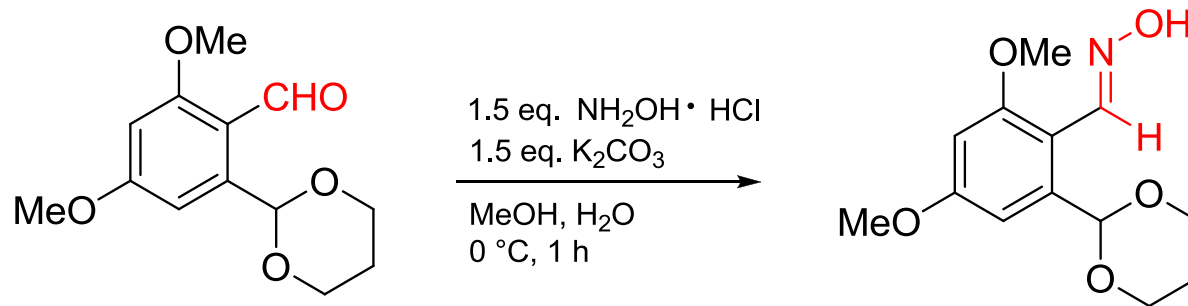


Mechanismusvorschlag:



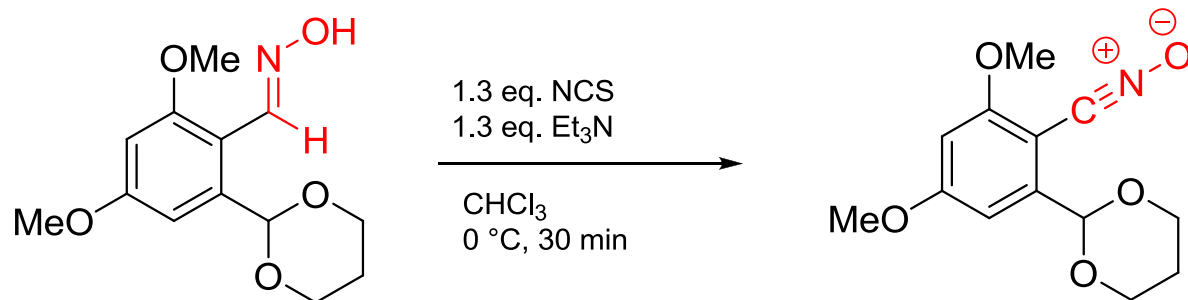
<http://www.alsnotebook.com/formylation.html> (Stand: Dezember 2011)

## Oximbildung



98%

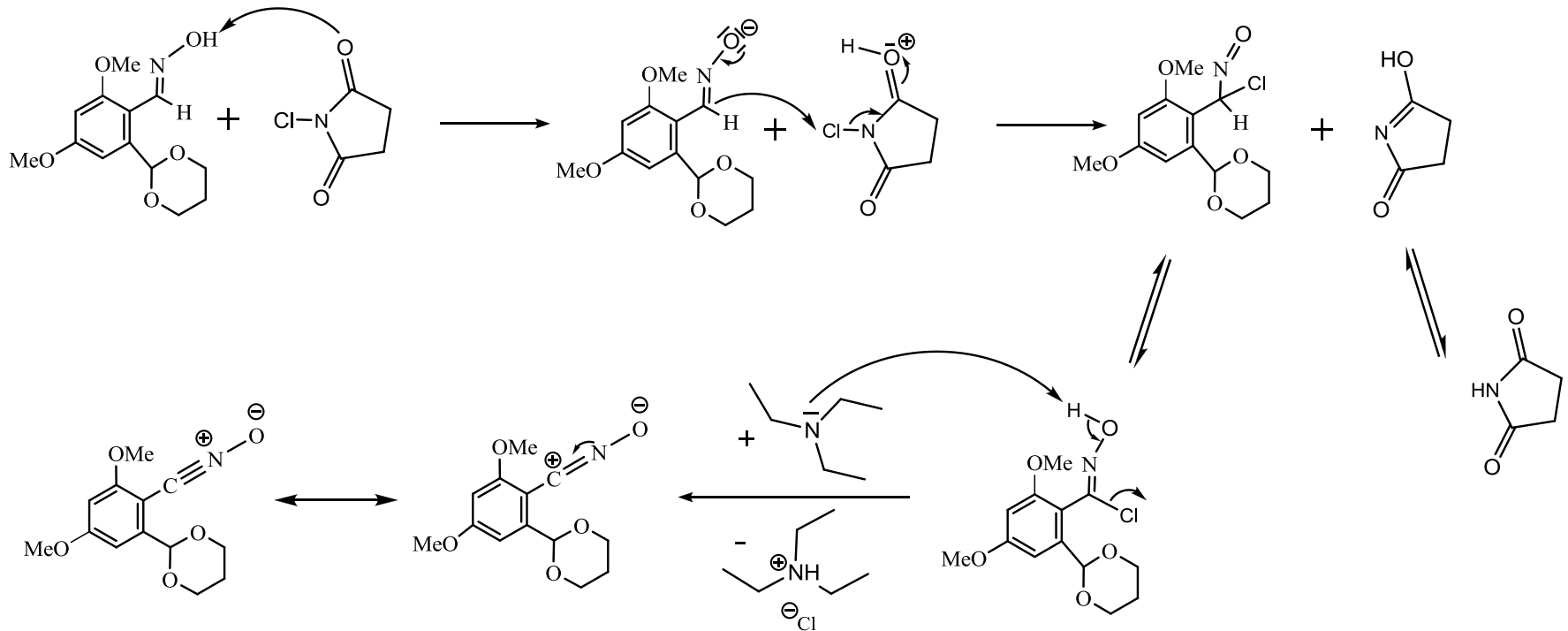
## Oxidation zum Nitriloxid



90%

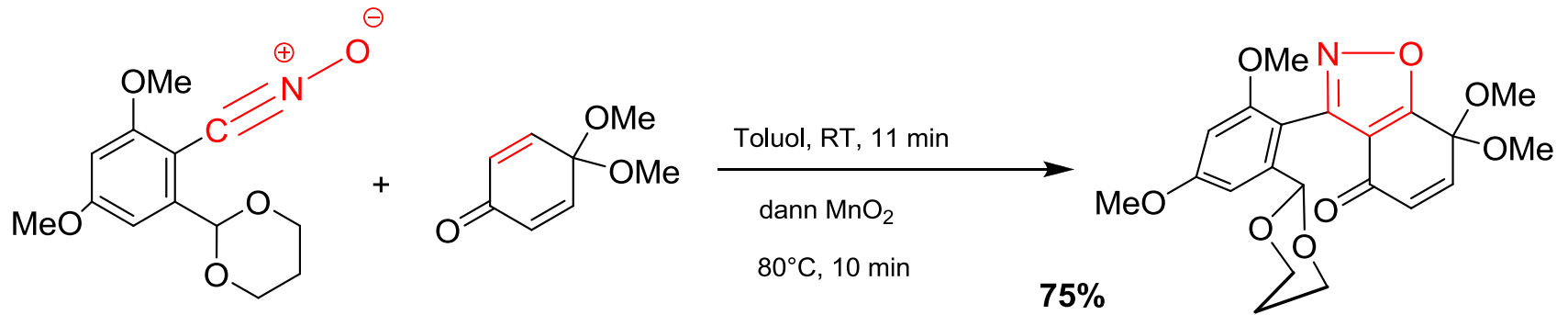
# 3. Totalsynthese

Mechanismusvorschlag:

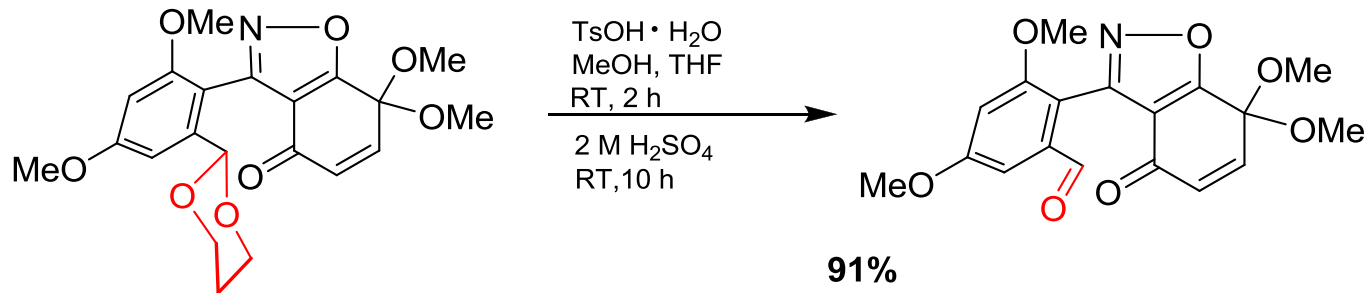


Bast, K.; Christi, M.; Huisgen, R.; Mack, W.; Sustmann, R. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 3258-3274.

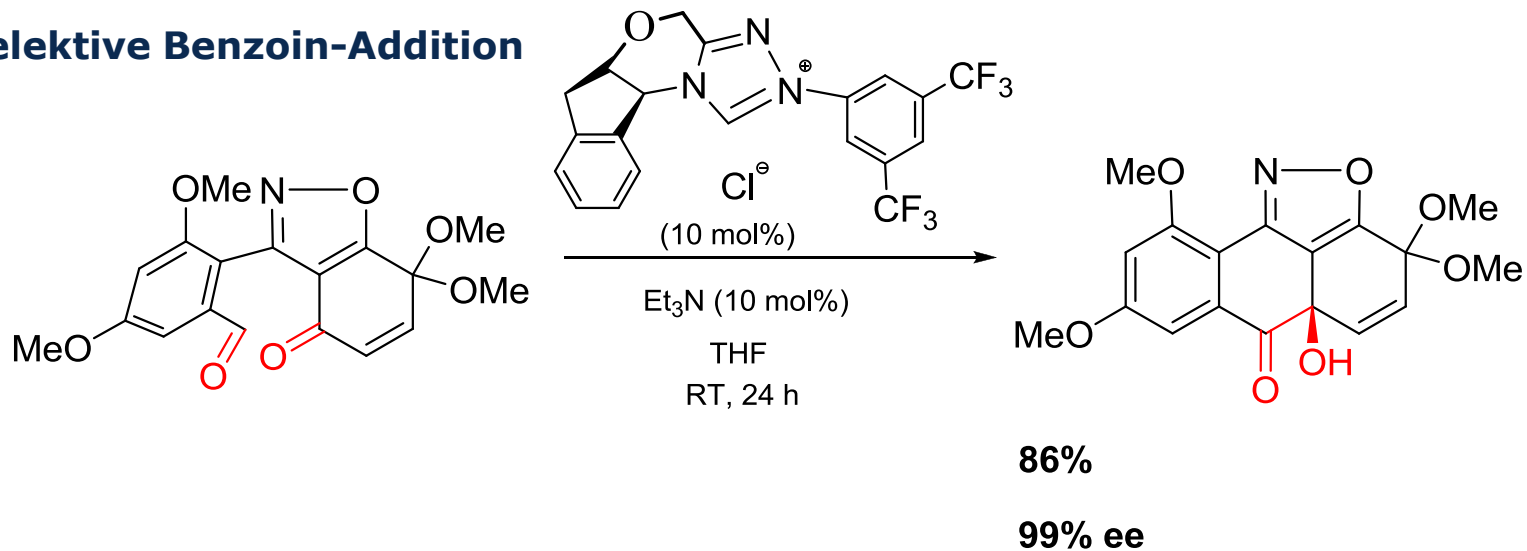
## 1,3-dipolare Cycloaddition mit anschließender Oxidation



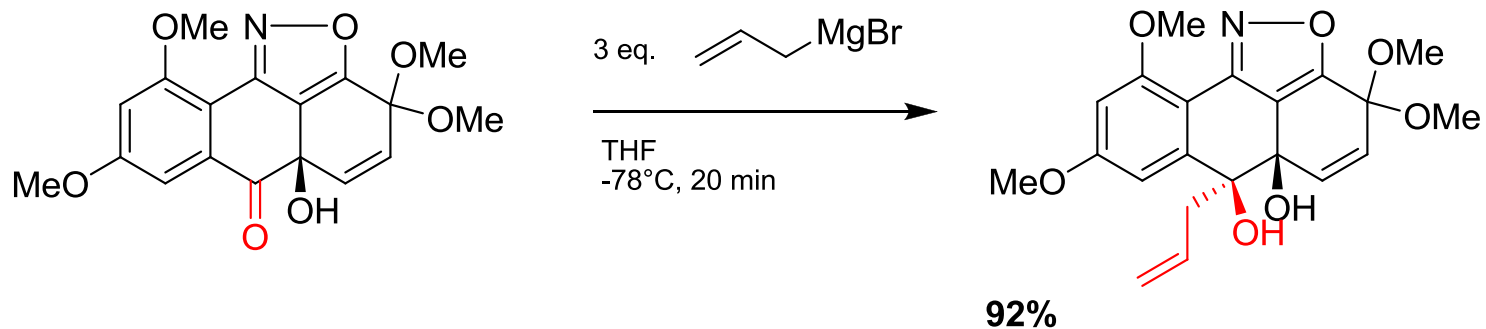
## Acetalspaltung durch saure Hydrolyse



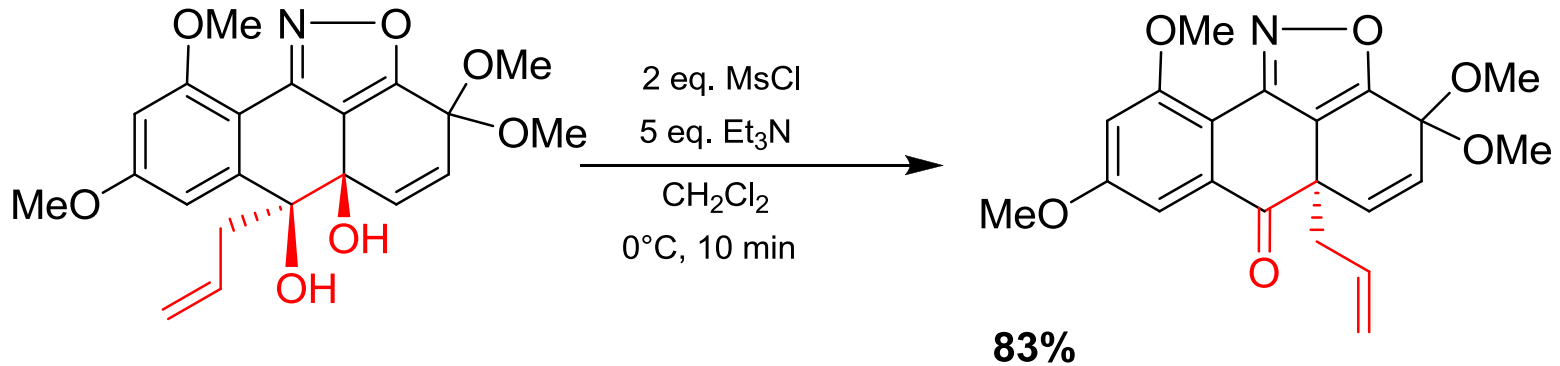
## Stereoselektive Benzoin-Addition



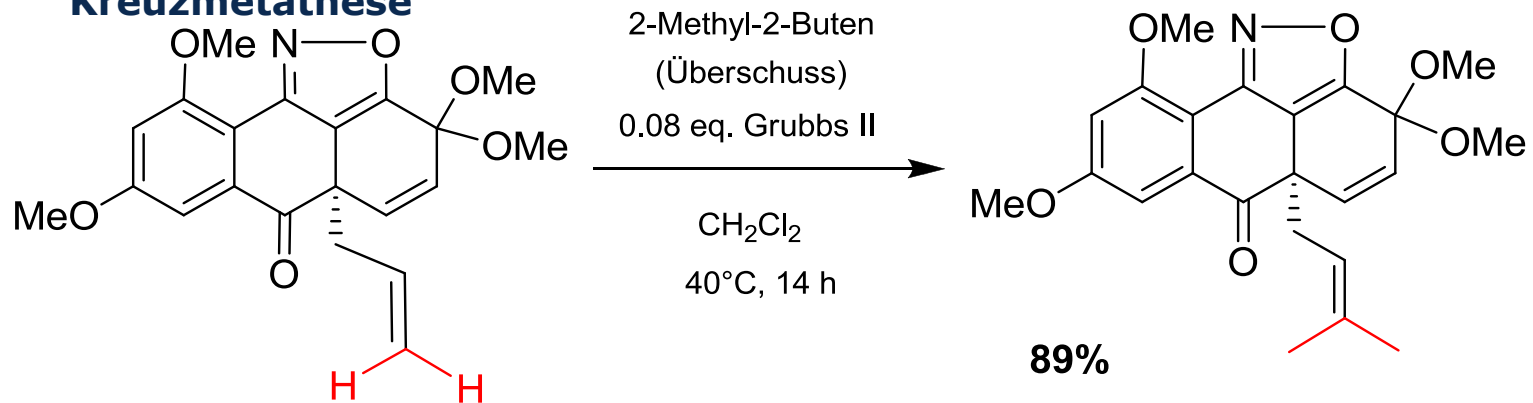
## Grignard-Allylierung



## Pinakol-Umlagerung

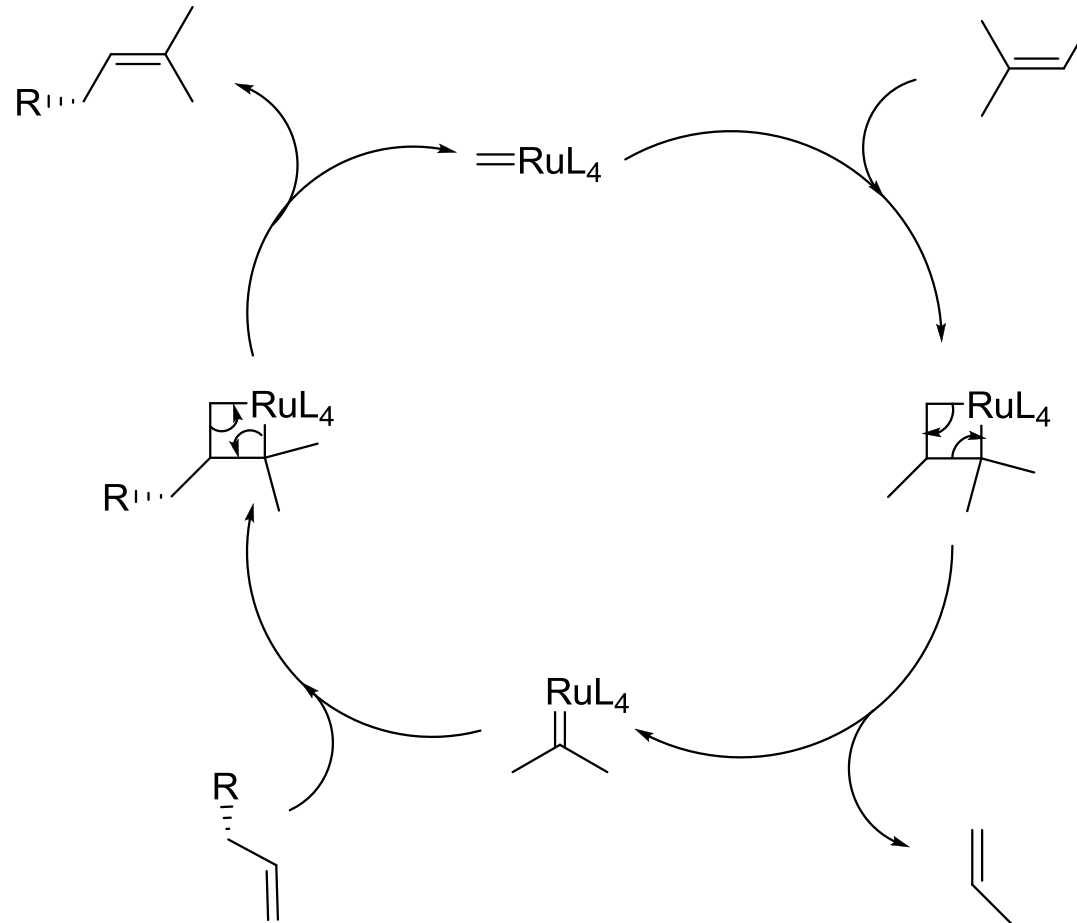


## Kreuzmetathese



# 3. Totalsynthese

Vereinfachter Mechanismus:



A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012.

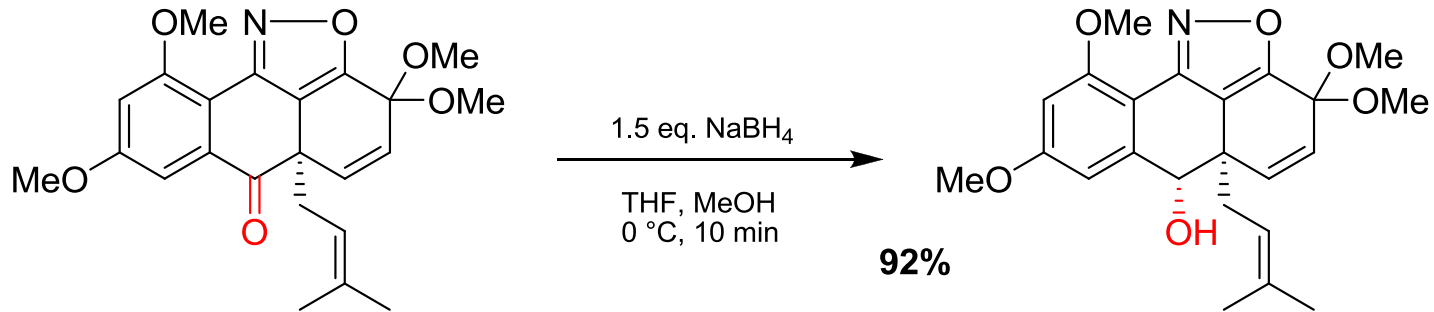
<http://www.organische-chemie.ch/OC/Namen/Olefinmetathese.htm> (Stand: Dezember 2011)

TU Dresden, 05.01.2012

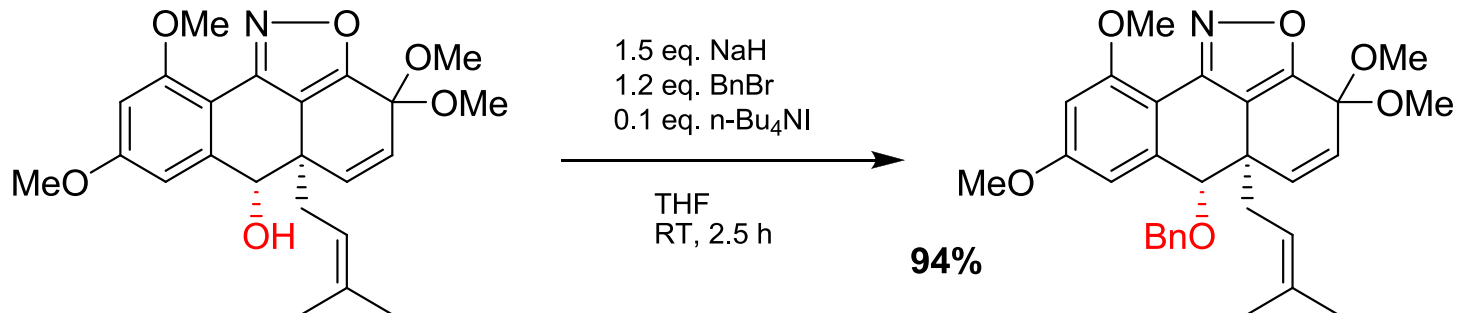
Totalsynthese von Seragakinone A

Folie 15 von 34

## Stereoselektive Reduktion mit Natriumborhydrid

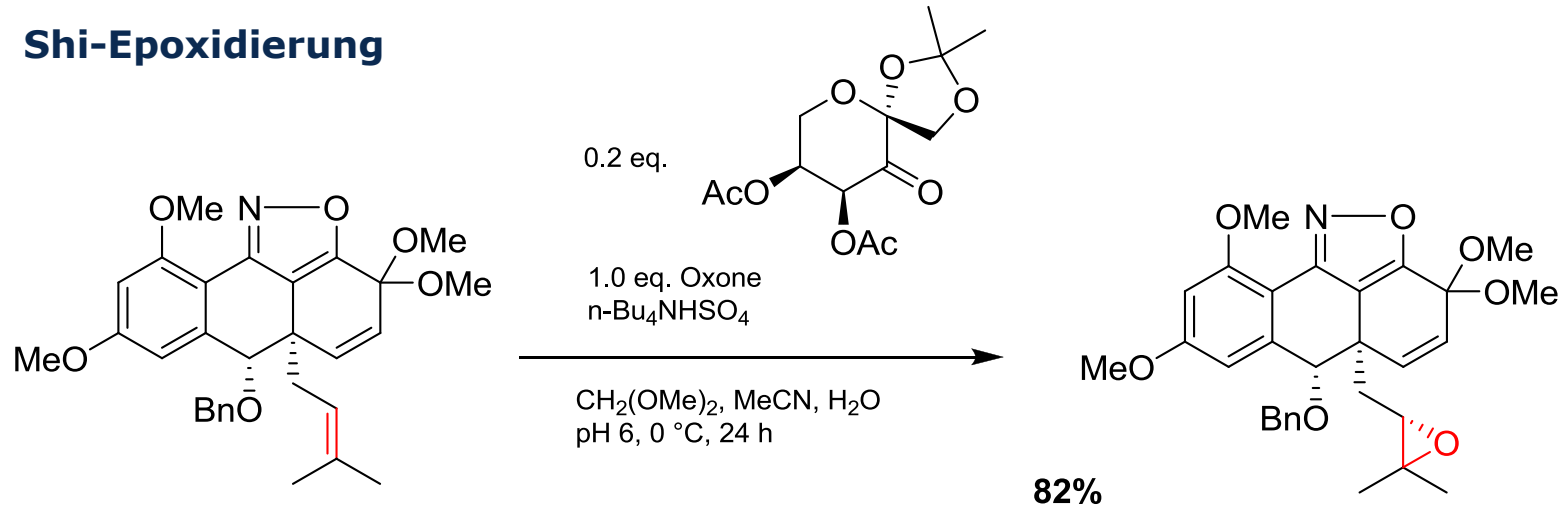


## Benzylierung

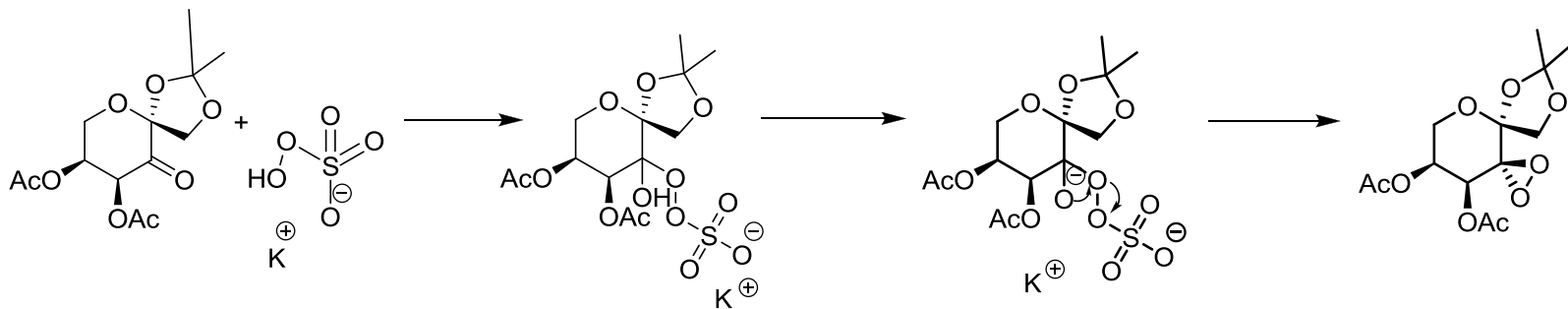




## Shi-Epoxidierung

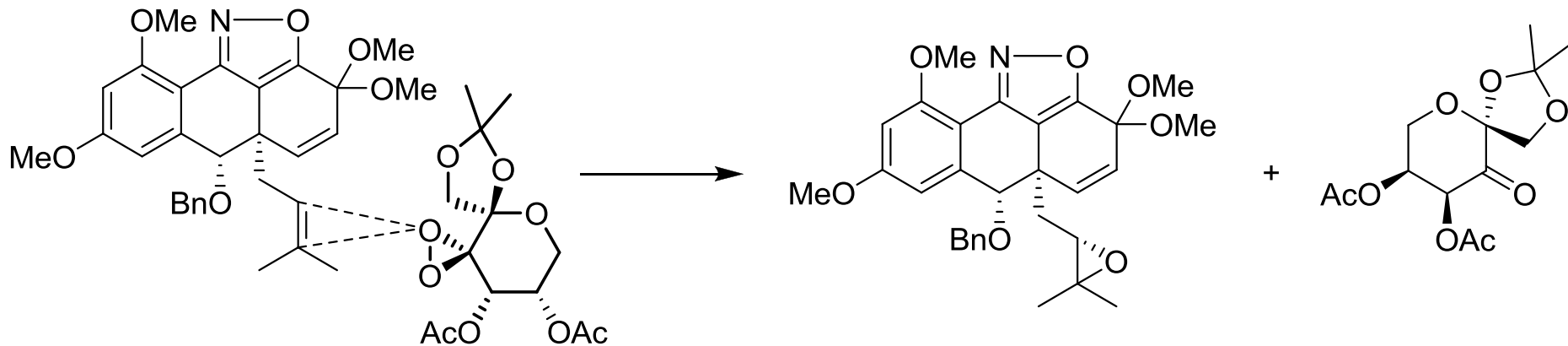


## Bildung des reaktiven Dioxirans:



X.-Y. Wu, X. She, Y. Shi *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8792 – 8793.

Mechanismus:



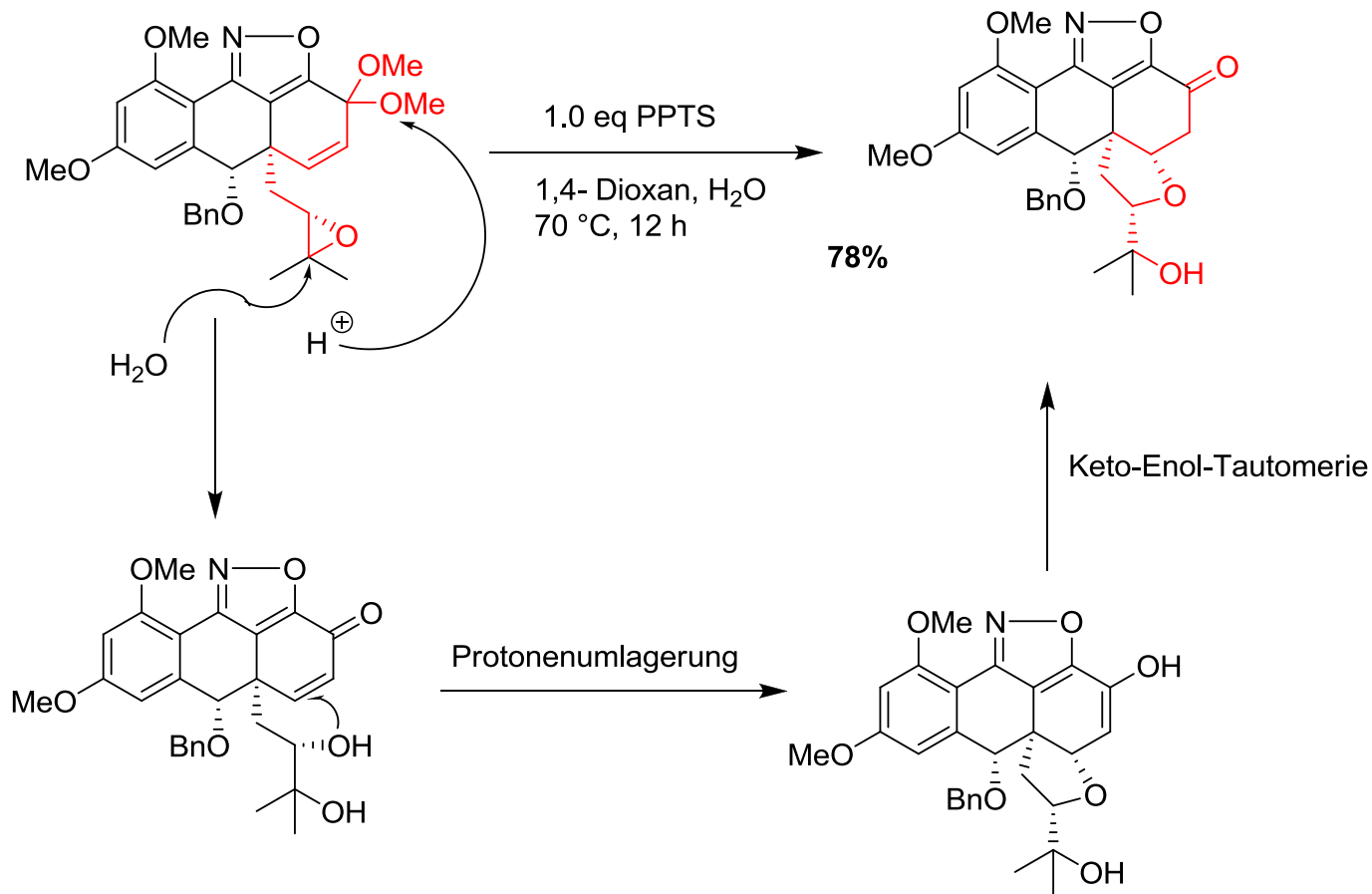
X.-Y. Wu, X. She, Y. Shi *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8792 – 8793.

TU Dresden, 05.01.2012

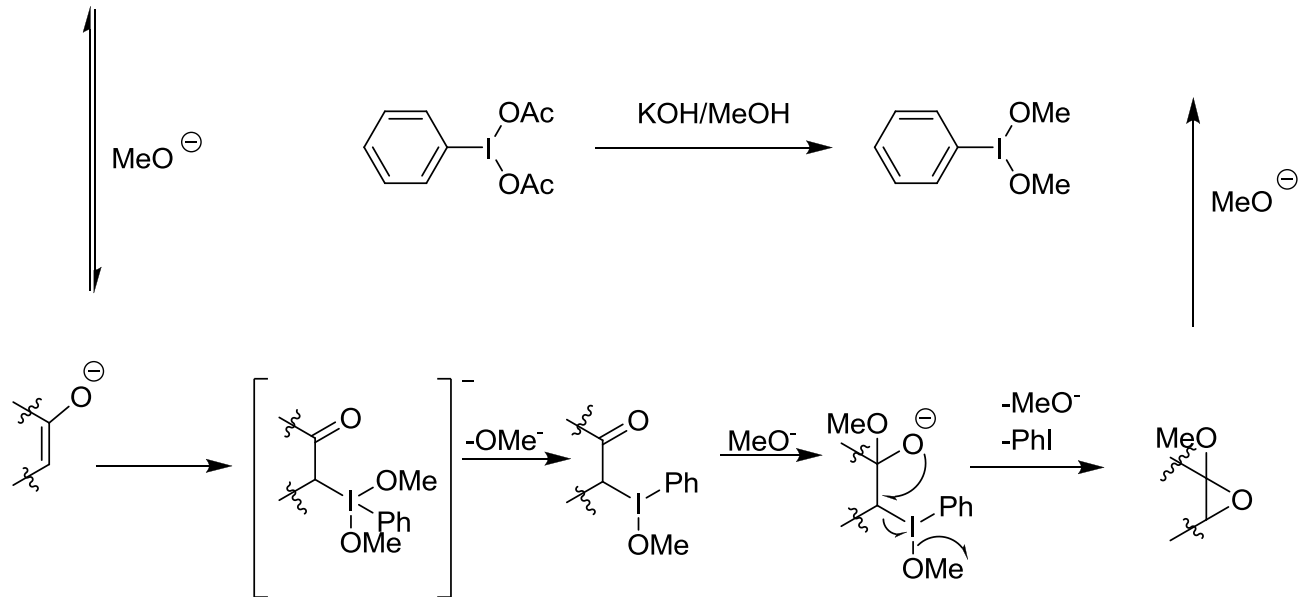
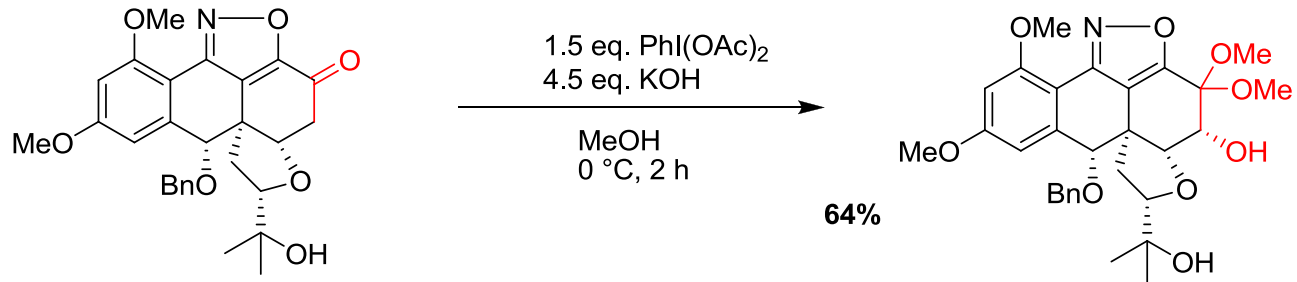
Totalsynthese von Seragakinone A

Folie 18 von 34

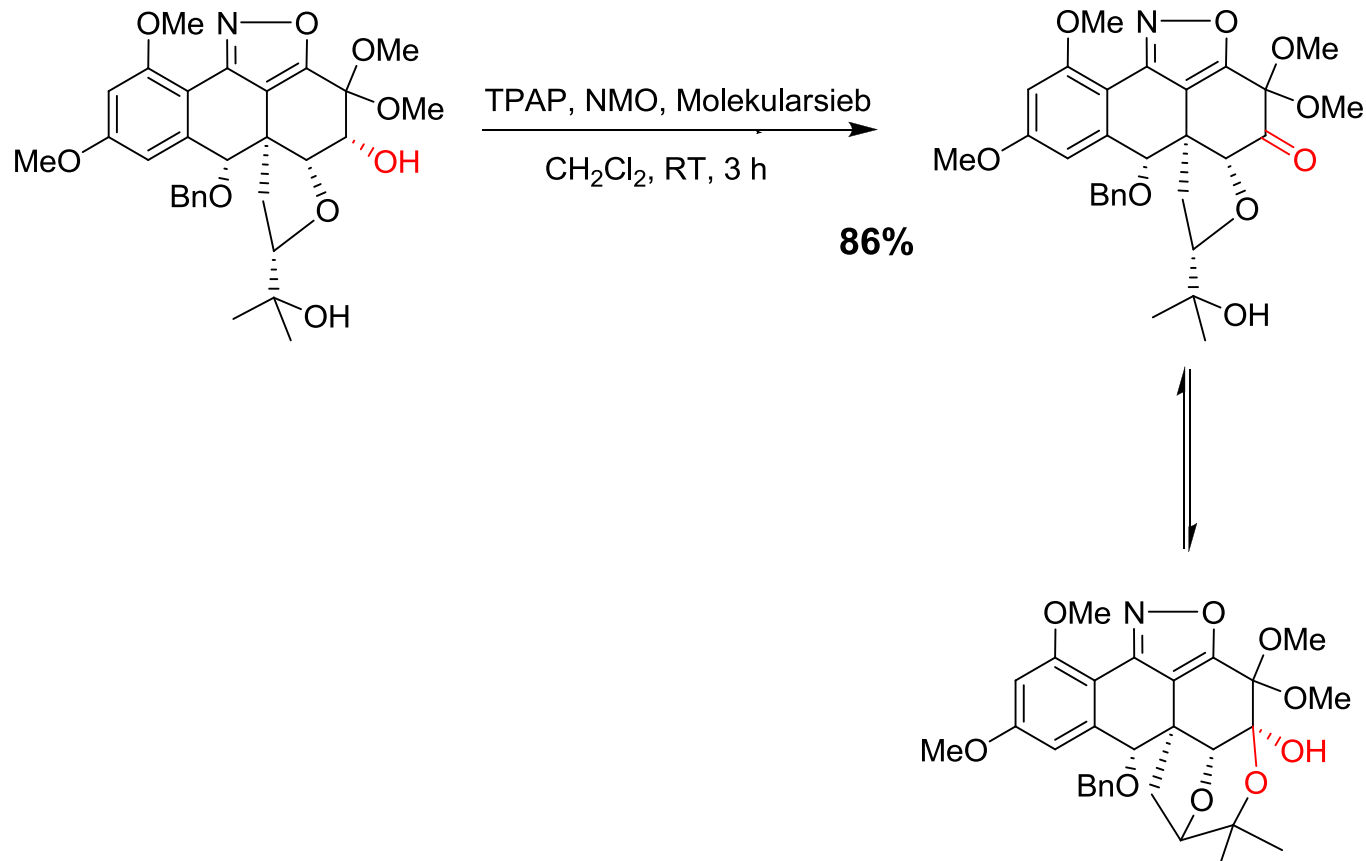
## Ringschluss durch Erzeugung einer vinylogenen Carbonylverbindung und nucleophilen Angriff



## $\alpha$ -Hydroxylierung mit hypervalentem Iod

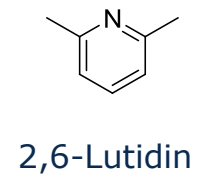
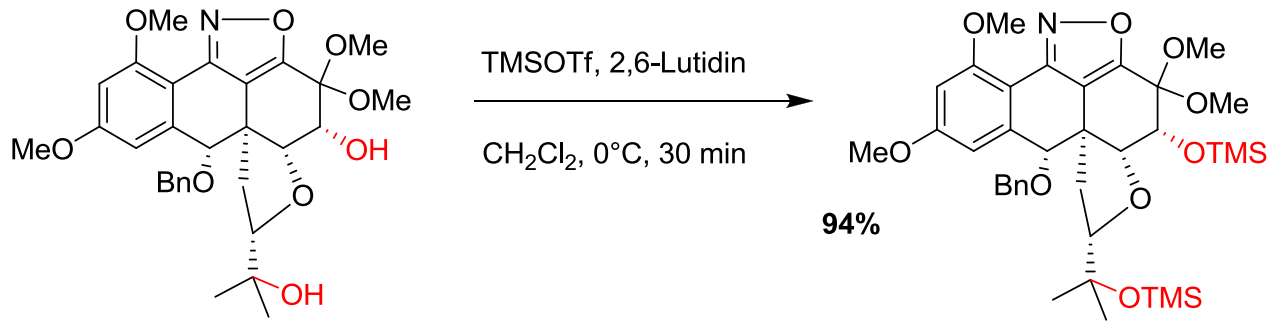


## Oxidation des sekundären Alkohols

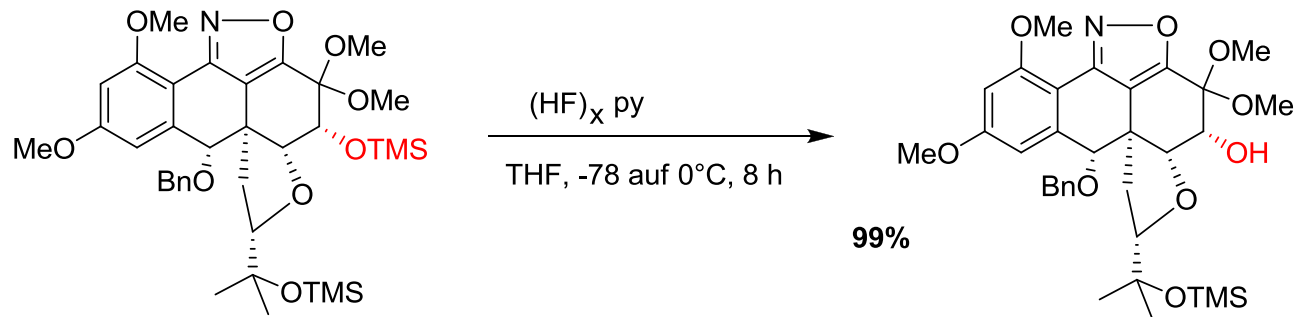


## Alternative Vorgehensweise:

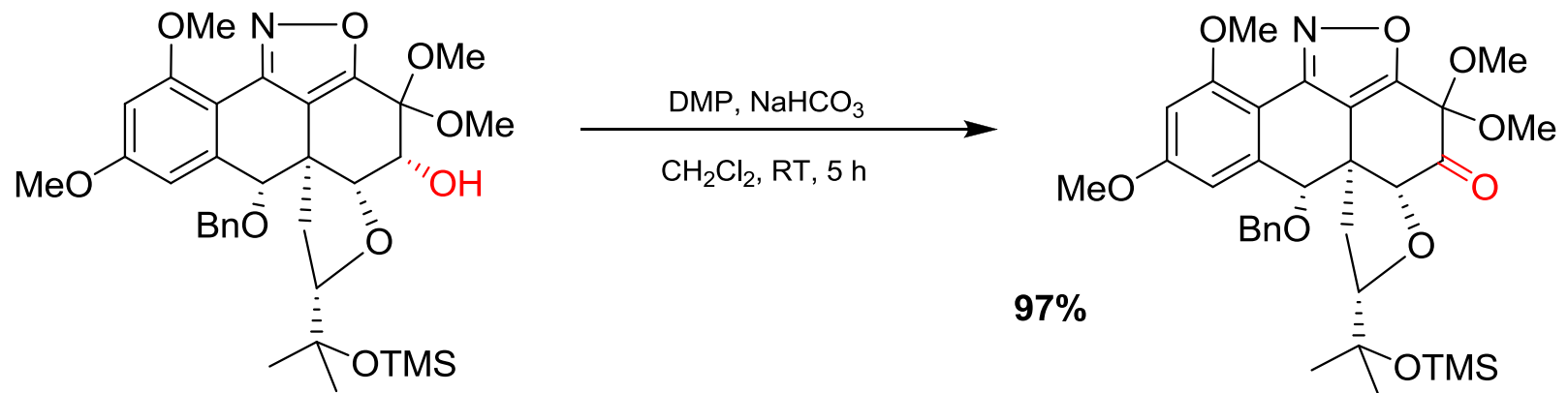
### Disilylierung



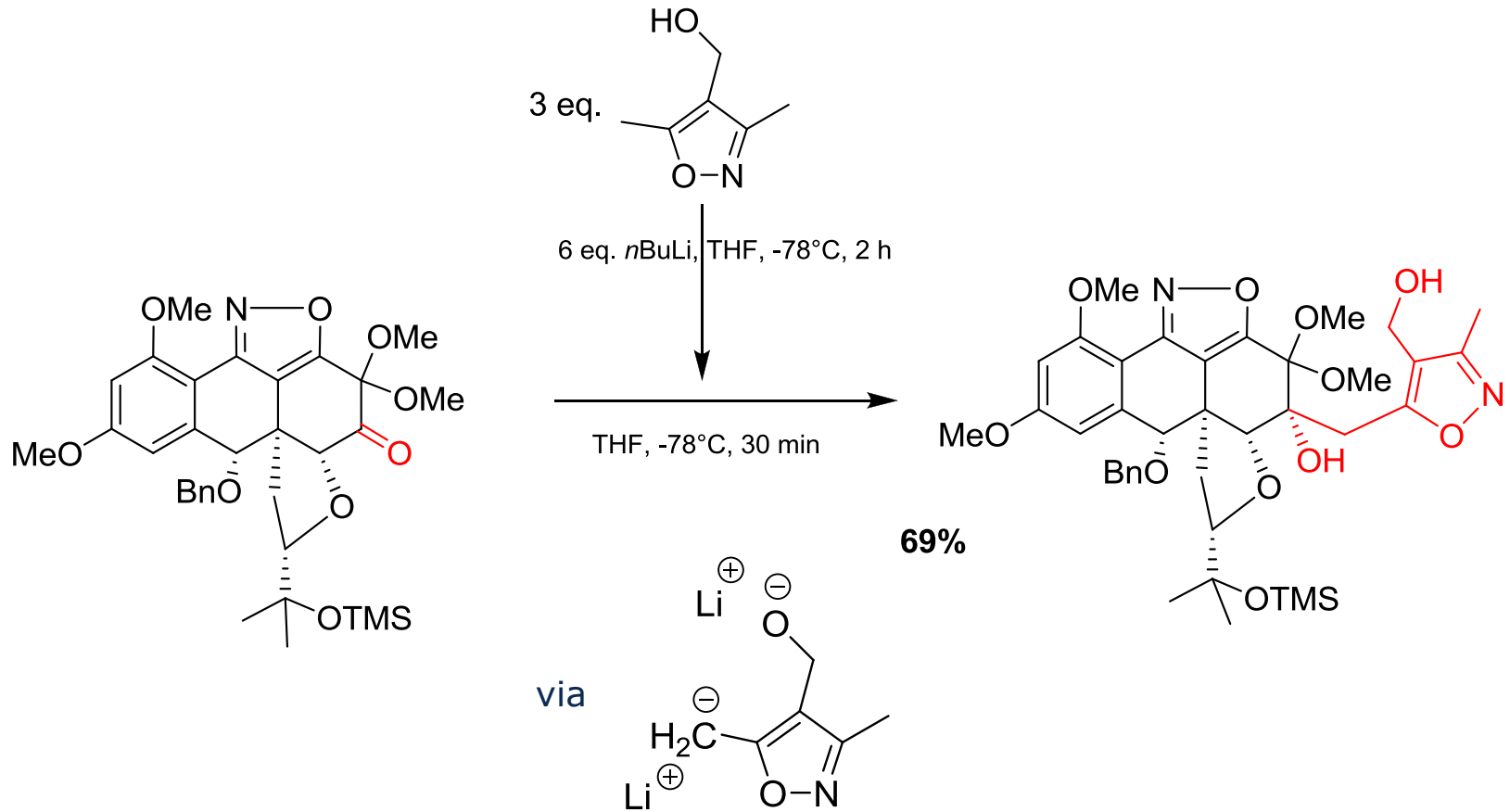
### Selektive Desilylierung des sekundären Silylethers



## Oxidation des sekundären Alkohols

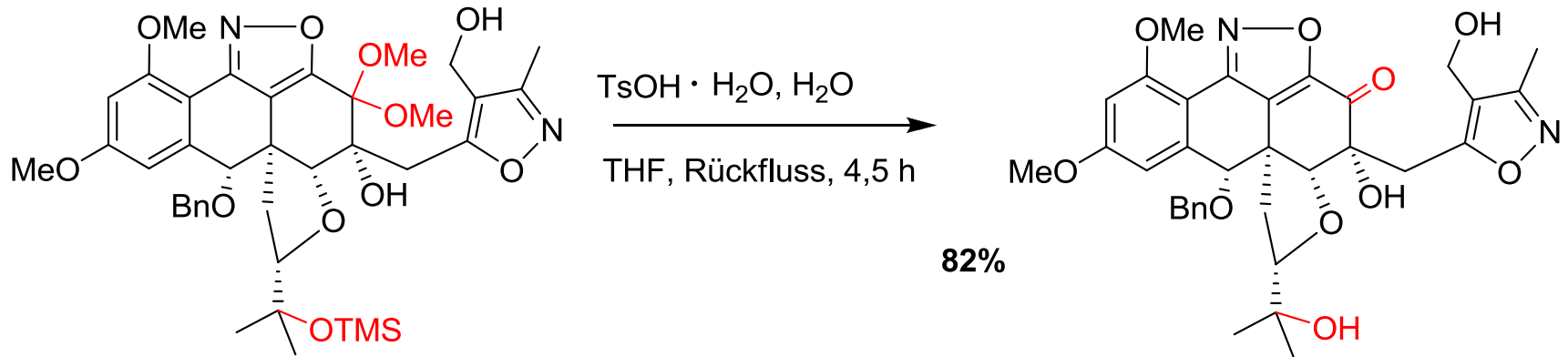


## Nucleophiler Angriff

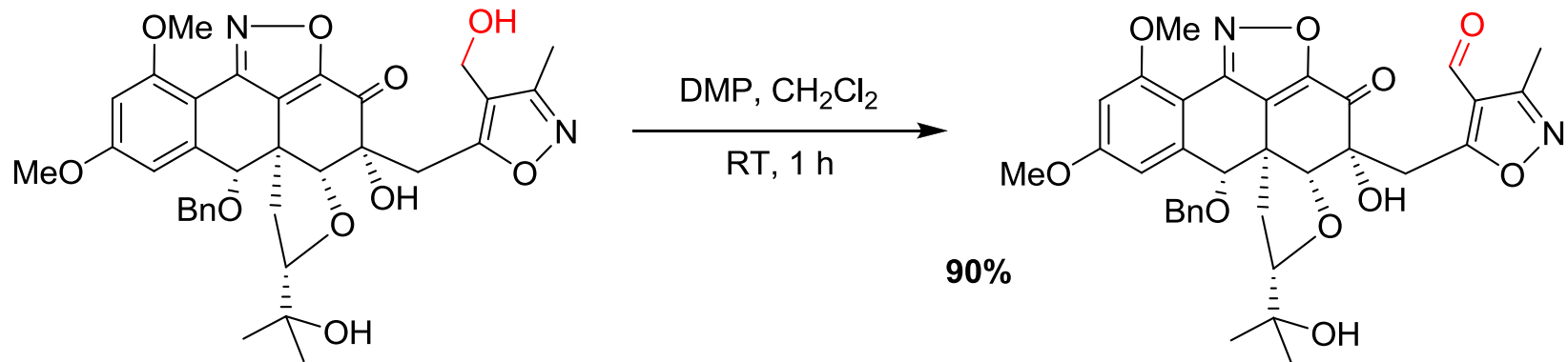




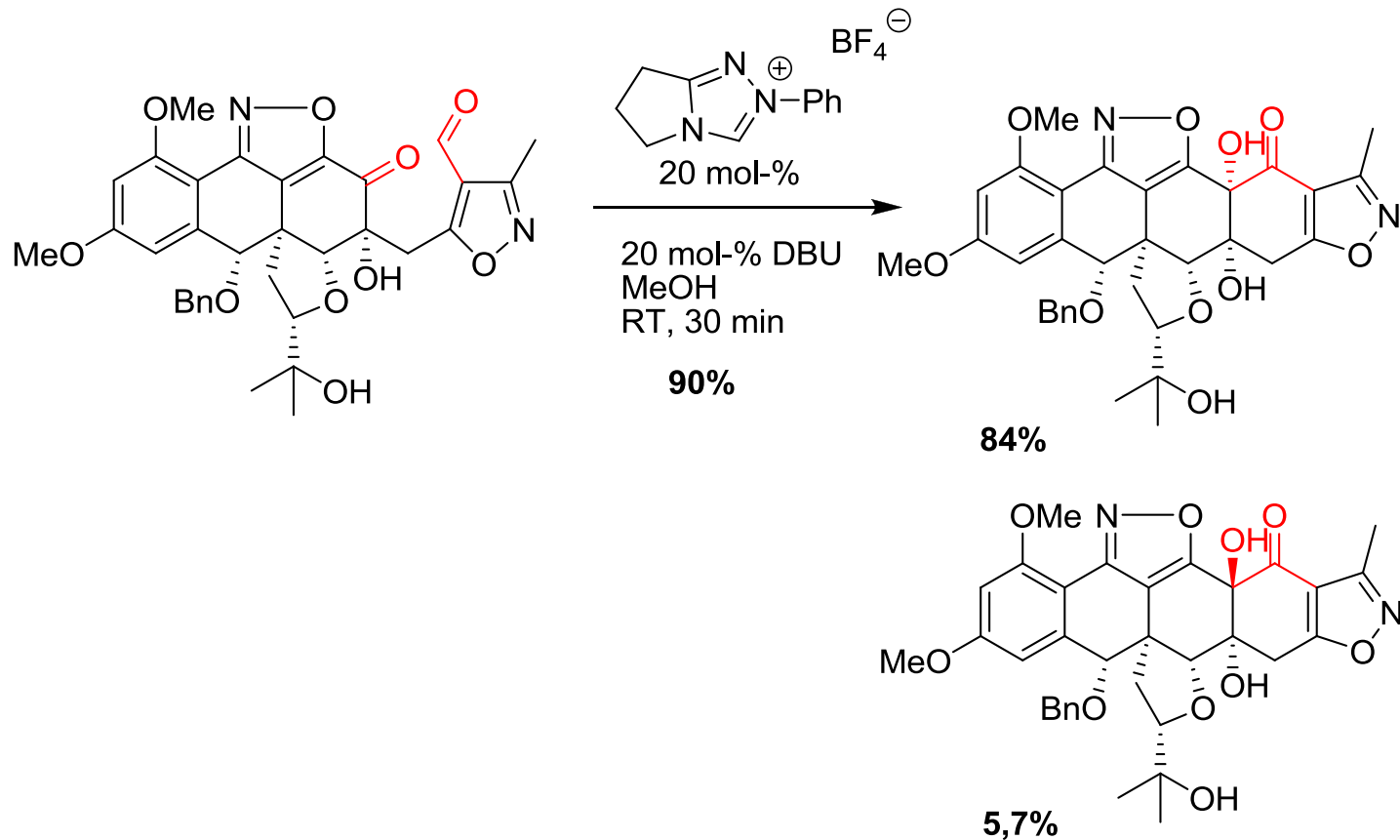
## Entschützung der acetalisierten Carbonylfunktion und des tertiären Alkohols



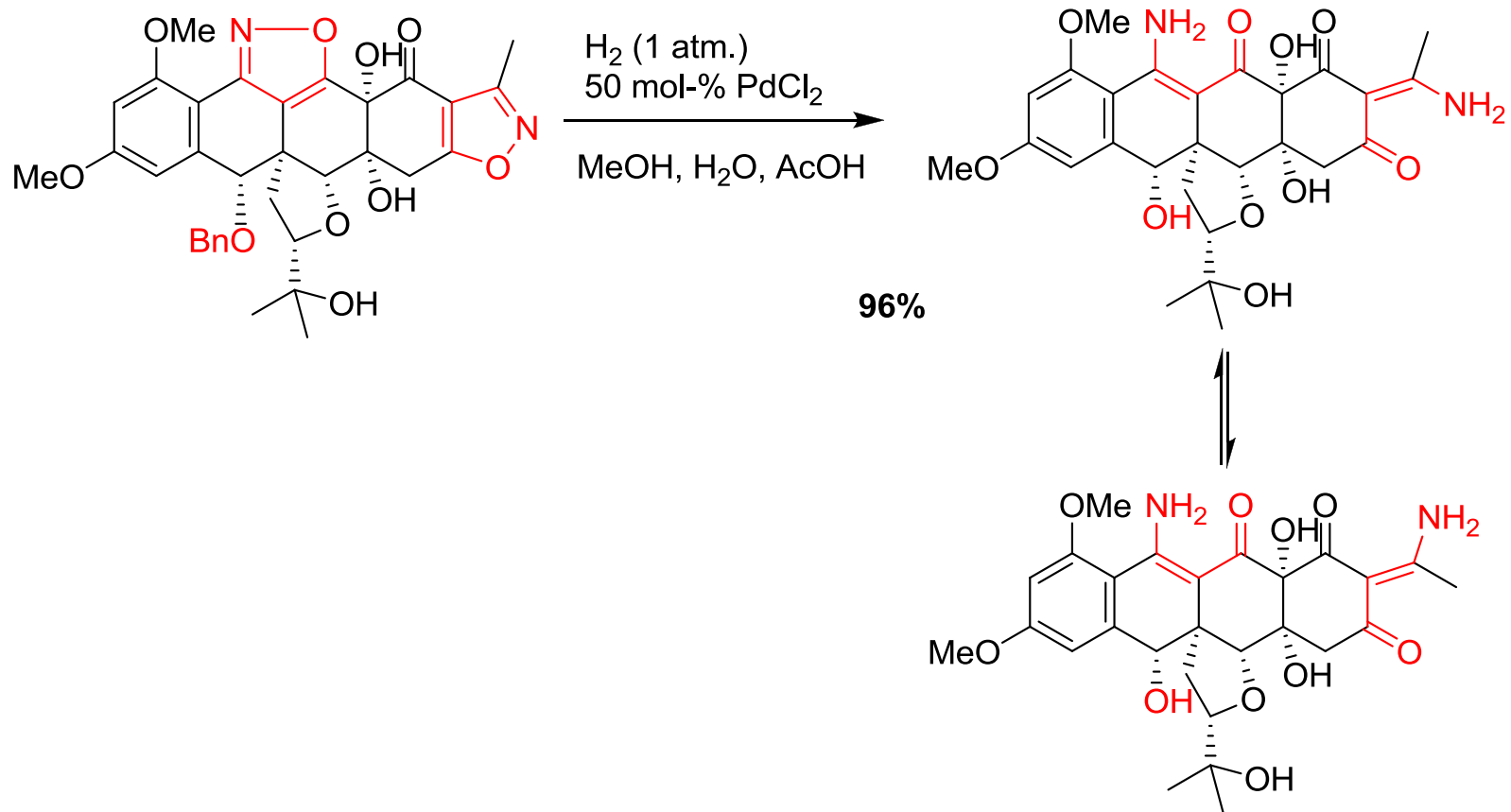
## Oxidation des primären Alkohols



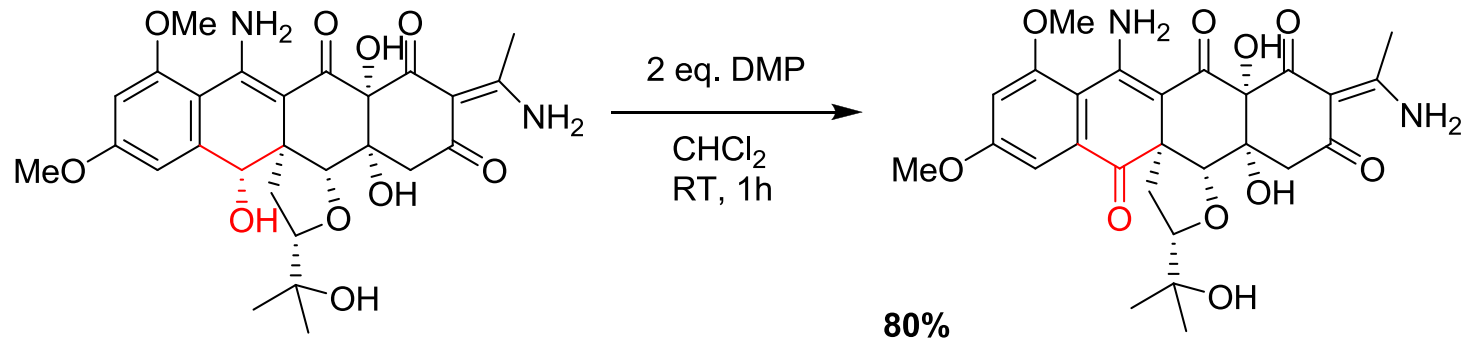
## Triazoliumsalzvermittelte Cyclisierung vom Ketoaldehyd zum $\alpha$ -Keto



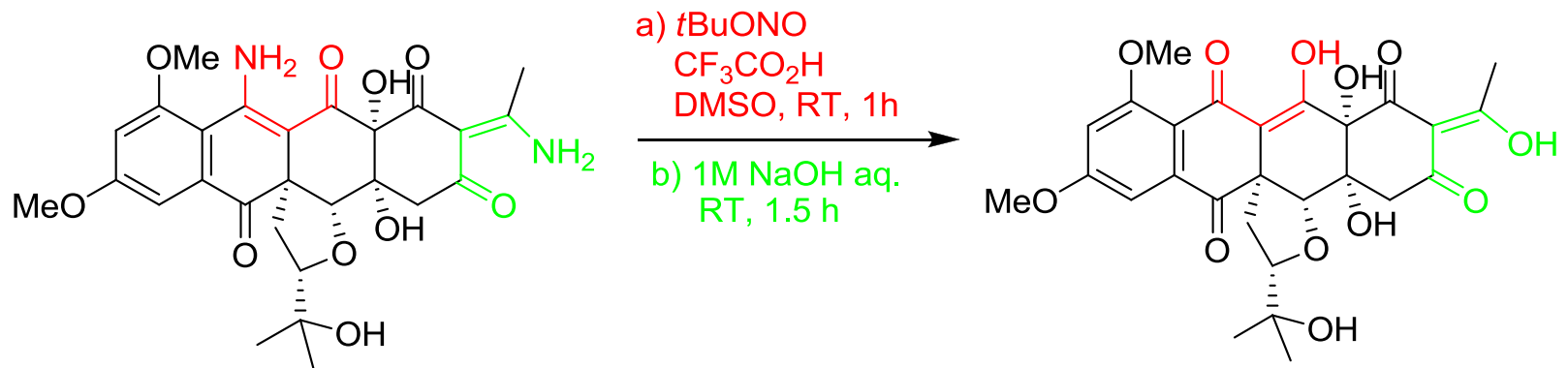
## Debenzylierung und reduktive Spaltung der Isoxazole



## Dess-Martin-Oxidation

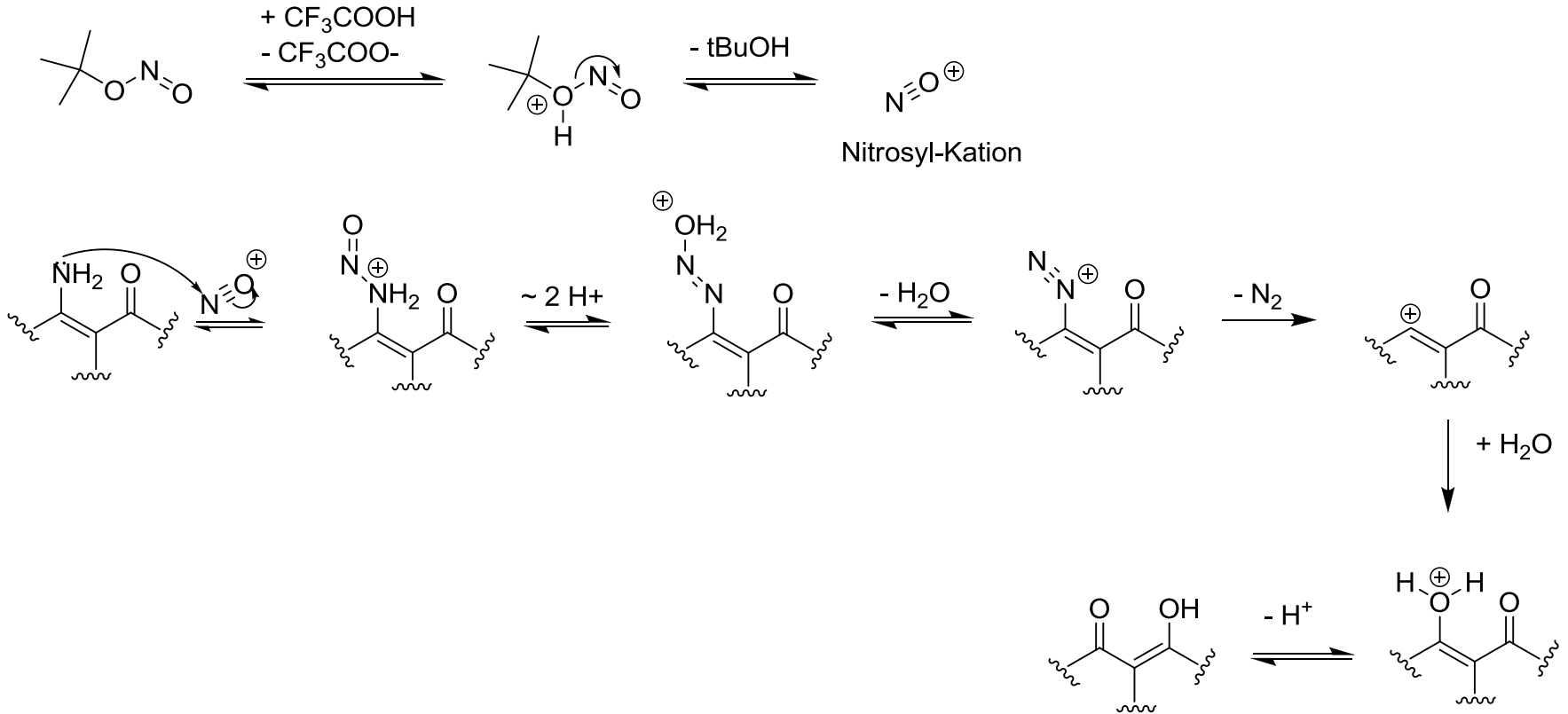


## Hydrolyse der Enaminone durch Diazotierung bzw. basische Hydrolyse



# 3. Totalsynthese

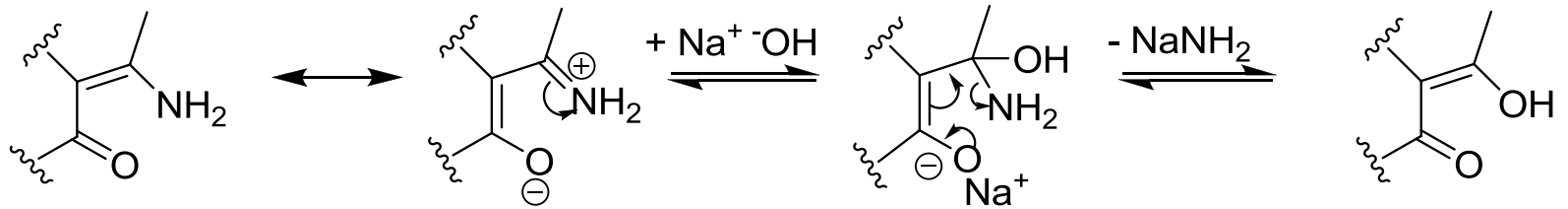
Mechanismusvorschlag zu a):



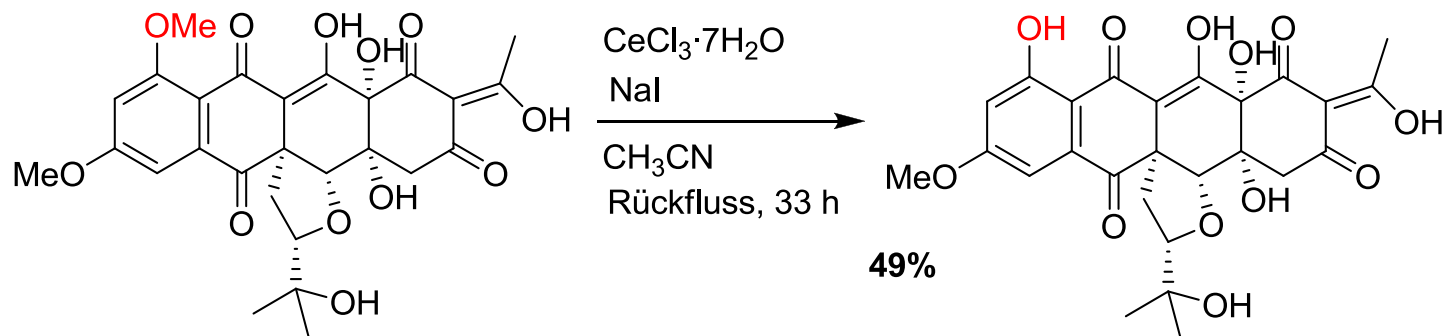
L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Org. Chem.*, Elsevier Acad. Press, New York, **2003**, S. 34

### 3. Totalsynthese

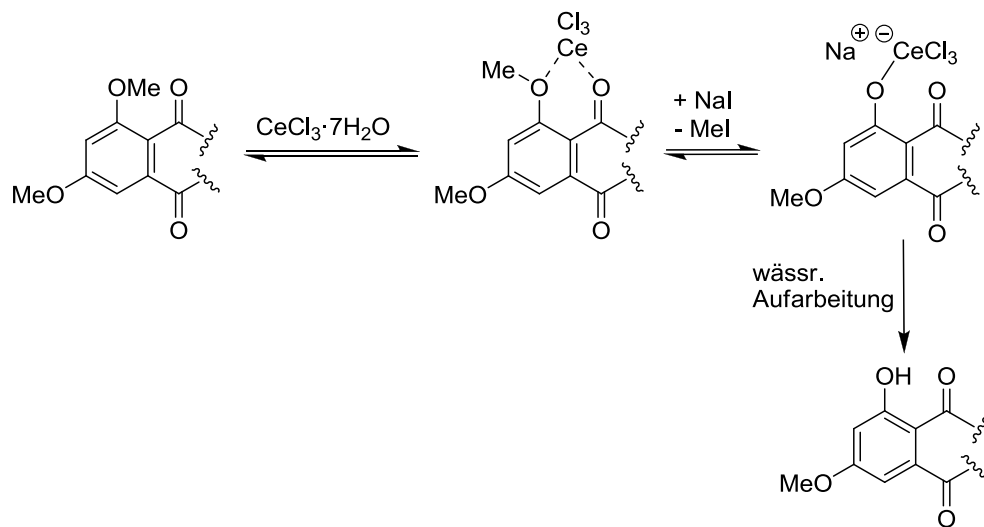
Mechanismusvorschlag zu b):



## Chemoselektive Spaltung des Methyl-Aryl-Ethers



Mechanismus:



Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Madan, Ch.; Hashim, S.R. *Chem. Lett.* **2000**, 29, 738–739.

## Zusammenfassung

- 30 Syntheseschritte
- Ausbeute: 1,2%
- Synthese des unerwünschten Enantiomers (-)-Seragakinone
- erfolgreicher Aufbau der Fünf- und Sechsringe in hohen Umsätzen
- hellgelber amorpher Feststoff
- Summenformel:  $C_{26}H_{26}O_{12}$
- Molare Masse:  $M = 531,1503 \text{ g/mol}$
- bisher keine bekannte Anwendung für Seragakinone



atm.	Atmosphäre
Bn	Benzyl
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
eq.	Äquivalent(e)
Et	Ethyl
Gen.	Generation
h	Stunde(n)
Kat.	Katalysator
konz.	Konzentriert
Me	Methyl
min	Minute(n)
Ms	Mesyl
Bu	Butyl
NCS	N-Chlorsuccinimid
nm	Nanometer
NMO	N-Methylmorpholin-N-oxid
Ph	Phenyl
PPTS	para-Pyridiniumtoluolsulfonat
Py	Pyridin
RT	Raumtemperatur
Tf	Triflat
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
TsOH	p-Toluolsulfonsäure
wässr.	wässrig



**»Wissen schafft Brücken.«**