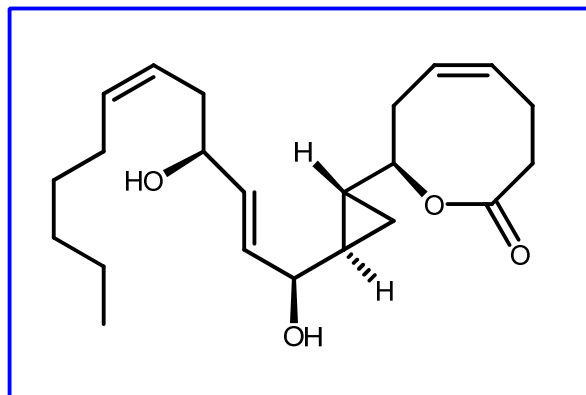


Totalsynthese von Solandelactone E



Jennifer A. Davoren, Christian Harcken and Stephen F. Martin

Department of Chemistry and Biochemistry, The University of Texas,
Austin, Texas 78712

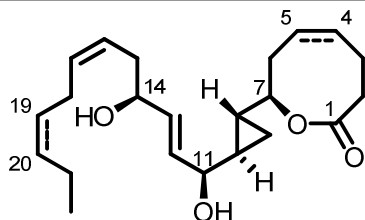
J. Org. Chem., **2008**, 73, 391 - 402

Michael Ansorge, Jan Hasselmeyer, Annegret Jentsch, David Kunhardt, Christin Rengers, Linda Scharfenberg

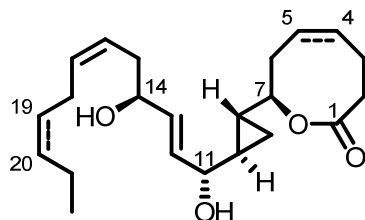
1. Einleitung
2. Retrosynthese
3. Totalsynthese
 - 3.1 Darstellung des zentralen C(6)-C(15) Kerns
 - 3.2 Konstruktion des C(12)-C(22) Segments
 - 3.3 Konstruktion des C(1)-C(7) Lactons
 - 3.4 Abschluss der Synthese
4. Strukturrevision und Zusammenfassung
5. Reaktionsübersicht
6. Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung

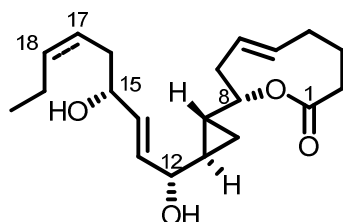
Solandelacton A
 Solandelacton C: $\Delta^{19,20}$
 Solandelacton E: $\Delta^{4,5}$
 Solandelacton G: $\Delta^{4,5}, \Delta^{19,20}$



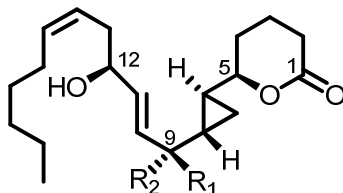
Solandelacton B
 Solandelacton D: $\Delta^{19,20}$
 Solandelacton F: $\Delta^{4,5}$
 Solandelacton H: $\Delta^{4,5}, \Delta^{19,20}$



Halicholacton
 Neohalicholacton: $\Delta^{17,18}$



Constanolacton A:
 $R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{H}$
 Constanolacton B:
 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}$



- Oxylipine: oxidierte Fettsäuren

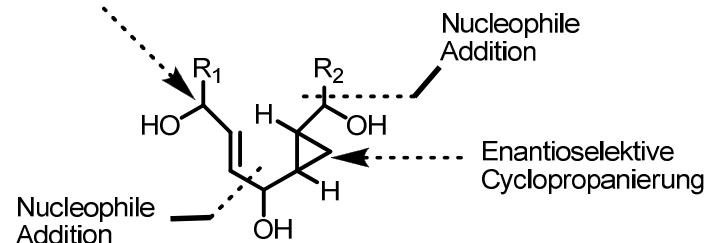
- 2 Subfamilien der Solandelactone
Unterschied: Stereochemie am C(11)

- verschiedene Anzahl Doppelbindungen im 8-gliedrigen Lactonring und in der Seitenkette

- Gemeinsamkeit mit anderen marinen Oxylipinen: Lactonring und aliphatische Seitenkette über trans-disubstituierten Cyclopropanring verknüpft

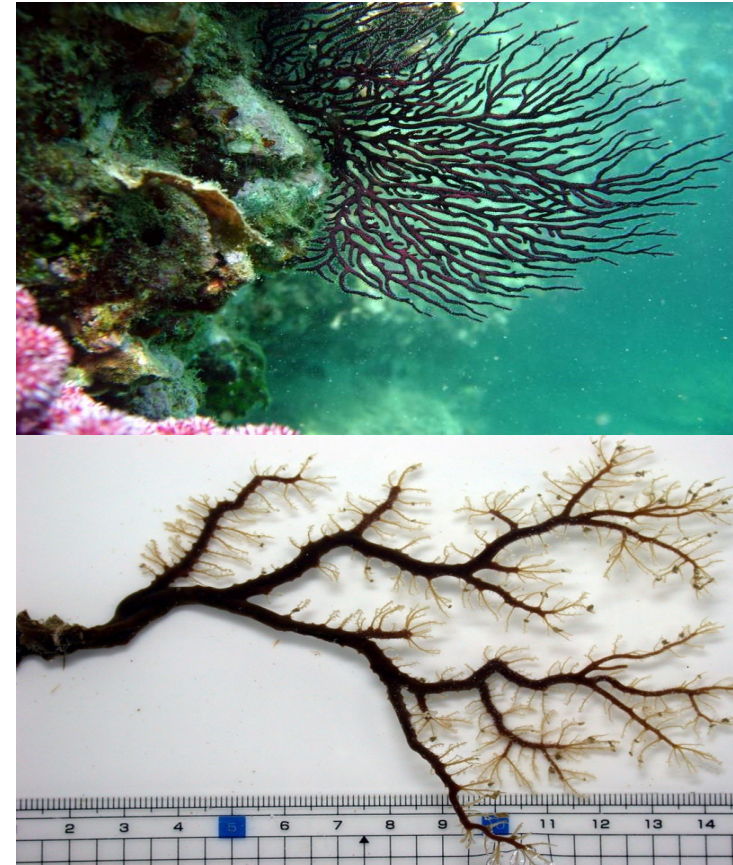
- Unterschied: Anzahl C-Atome, Größe des Lactonrings, verschiedene Stereochemie an den 5 Stereozentren

Aus dem "Chiral Pool" oder Enantioselektive Addition



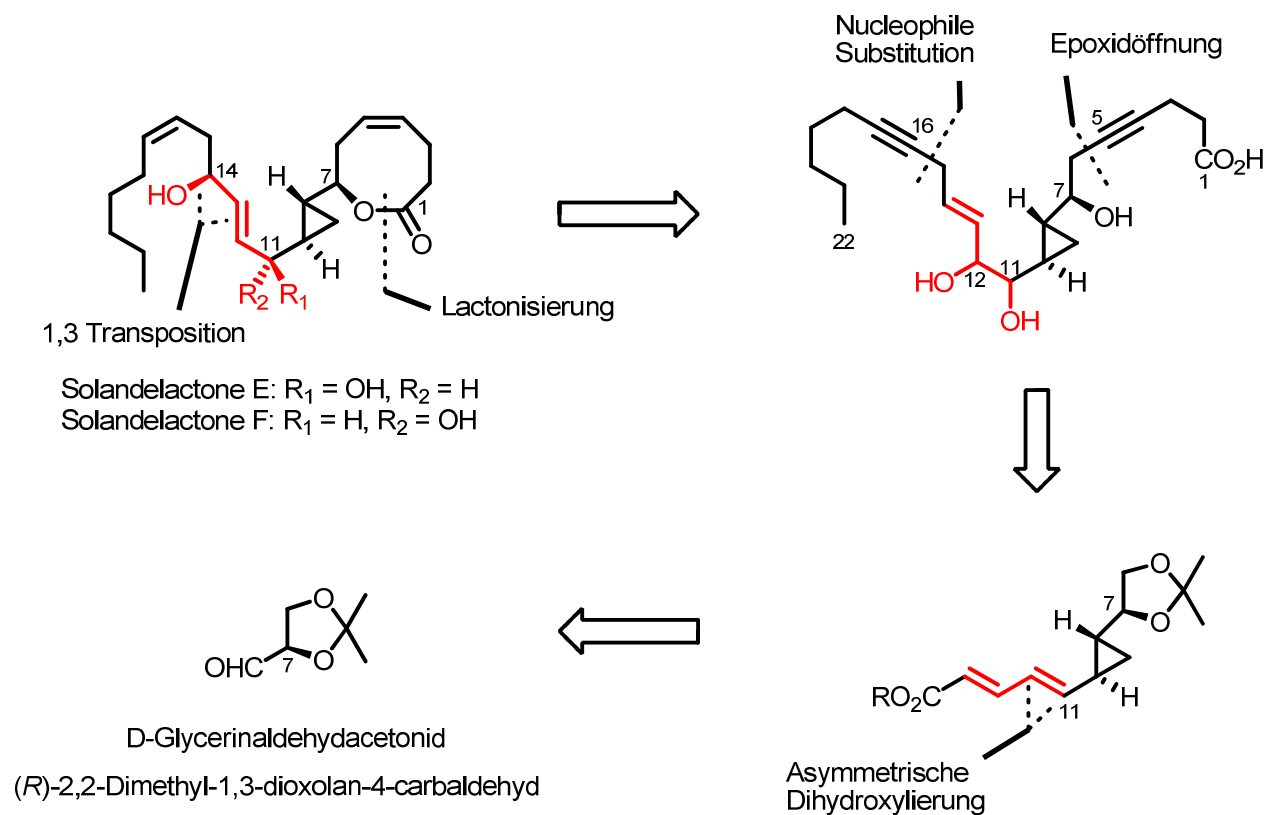
Y. Seo, K. Cho, J.-R. Rho, J. Shin, B.-M. Kwon, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10583-10596 ; J. White, W.H.C. Martin, C. Lincoln, J. Yang, *J. Org. Lett.*, **2007**, 9, 3481-3483 ; H. Niwa, K. Wakamatsu, K. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4543-4546

- 1996 erstmalige Isolierung aus *Solanderia secunda*
 - Hydroid/Polyp vor der Küste Südkoreas
- Solandelactone C, D, G inhibieren Farnesylproteintransferase
 - FPTase überträgt Farnesylrest auf Rasprotein
 - wichtiges Protein im Signaltransduktionweg
 - Ras wird an Zellmembran gebunden
 - unkontrolliertes Zellwachstum & Tumorbildung
 - etwa 30% aller Tumorzellen enthalten mutiertes Ras
 - Kontrolle der Ras-vermittelten Signaltransduktion
 - mit FPTase-Inhibitoren
- natürliche Quellen limitiert
- gesteigertes Interesse wegen anspruchsvoller Struktur und biologischer Aktivität
- 2007 erste Totalsynthese Solandelactone E & F durch White et. al.

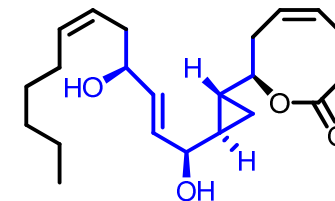


Y. Seo, K. Cho, J.-R. Rho, J. Shin, B.-M. Kwon, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10583-10596 ; J. White, W.H.C. Martin, C. Lincoln, J. Yang, *J. Org. Lett.*, **2007**, 9, 3481-3483 ; S.-H. Lee, M.-J. Kim, S.H. Bok, H. Lee, B.-M. Kwon, J. Shin, Y. Seo, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 7111-7113 ; <http://www.paleobio.org/Japan2006/images/>

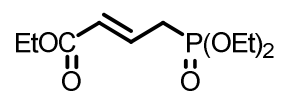
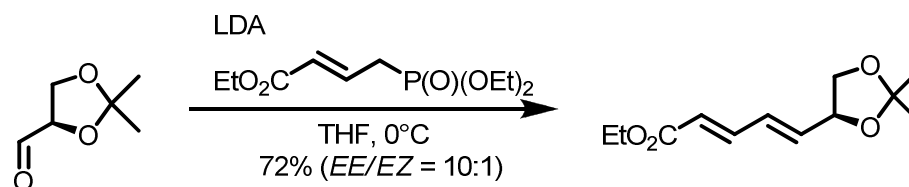
2. Retrosynthese



Wichtig für Syntheseweg: maximale stereochemische Kontrolle bei guter Ausbeute

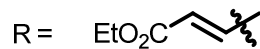


Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung

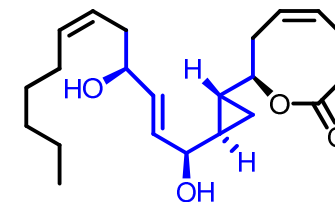


Triethyl-4-phosphonocrotonat

siehe Carbonyl-olefinierungsvortrag

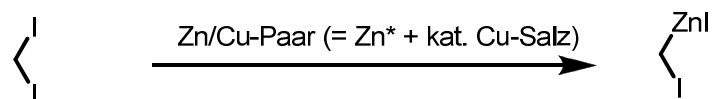


3.1 Darstellung des zentralen C(6)-C(15) Kerns

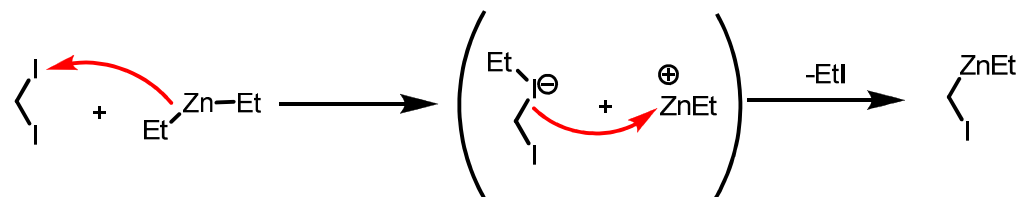


Simmons-Smith-Reagenzien:

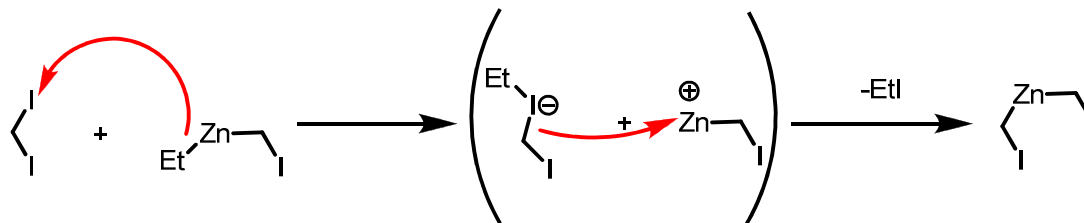
klassisch



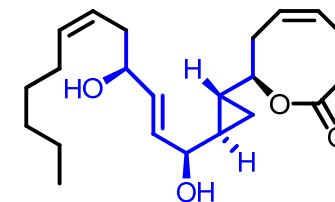
Furukawa-Carbenoid



Sawada-(Denmark-)Carbenoid

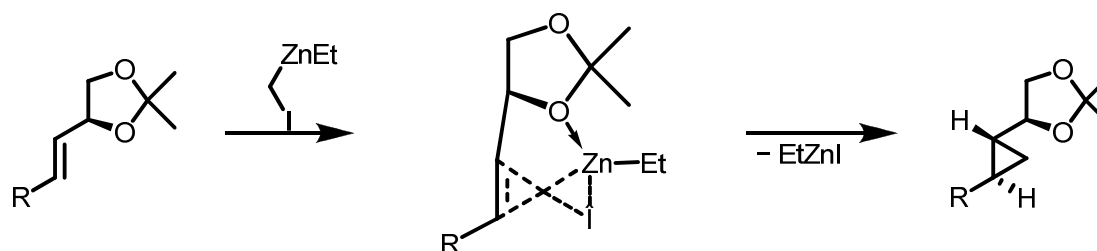
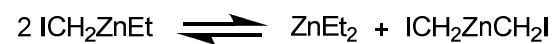


3.1 Darstellung des zentralen C(6)-C(15) Kerns

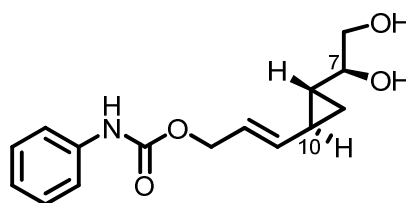


Mechanismus:

Vermutlich Schlenk-Gleichgewicht

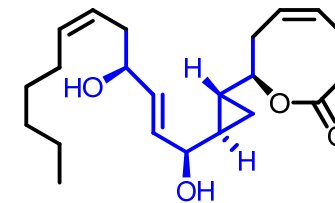


Nachweis der Stereochemie mittels Röntgenanalyse am Einkristall des Carbamats:

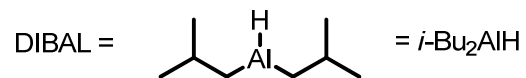
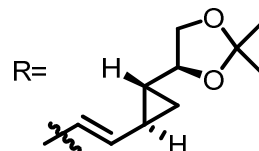
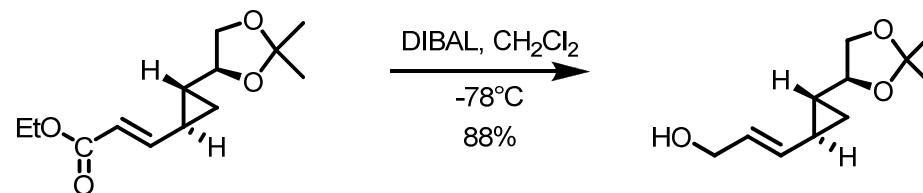


Autorenkollektiv, *Organikum*, 22. Auflage, Wiley-VCH, **2004**, 327 ; T. Morikawa, H. Sasaki, R. Hanai, A. Shibuya, T. Taguchi, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 97-103 ; J. Nishimura, J. Furukawa, N. Kawabata, M. Kitayama, *Tetrahedron*, **1971**, 27, 1799-1806 ; T. K. Dargel, W. Koch, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1996**, 877-881

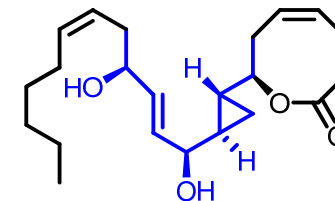
3.1 Darstellung des zentralen C(6)-C(15) Kerns



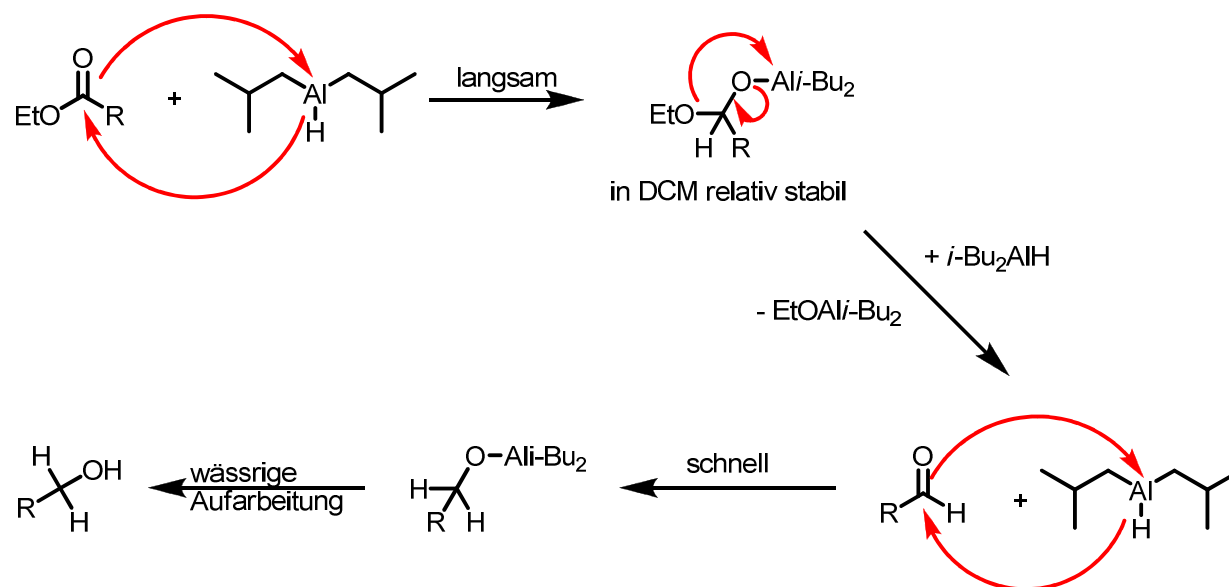
DIBAL-Reduktion

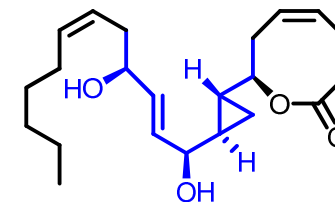


3.1 Darstellung des zentralen C(6)-C(15) Kerns

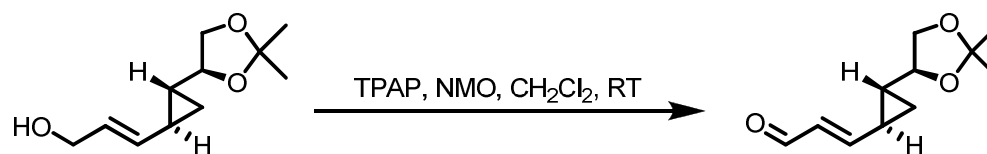


Mechanismus:

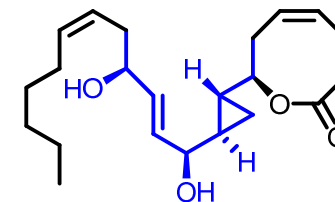




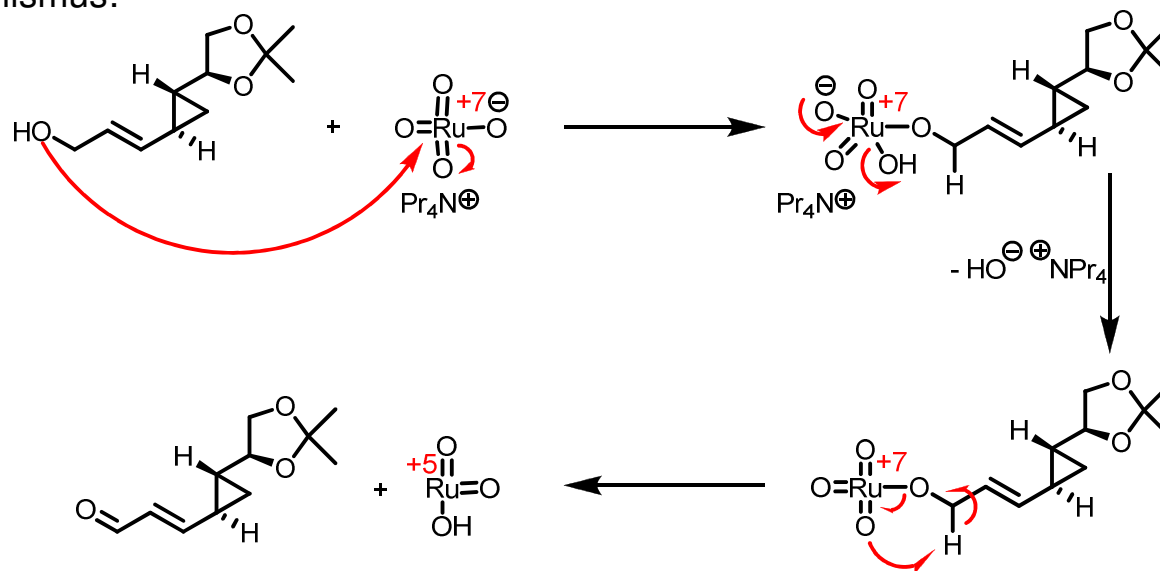
TPAP-NMO-Oxidation



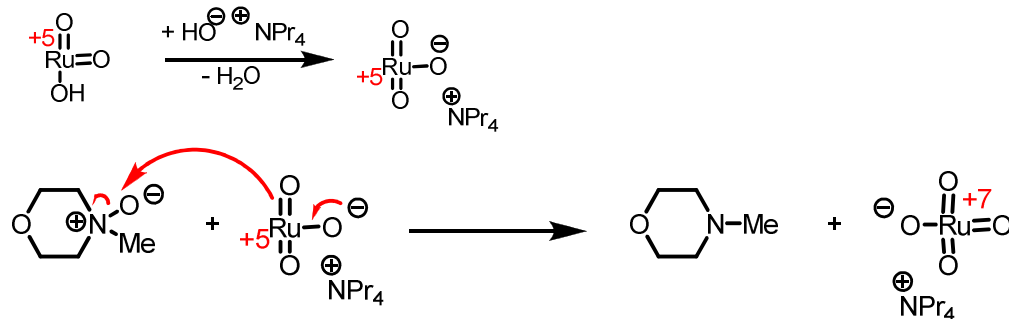
3.1 Darstellung des zentralen C(6)-C(15) Kerns



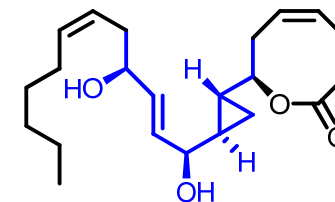
Mechanismus:



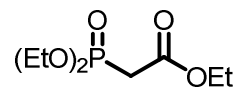
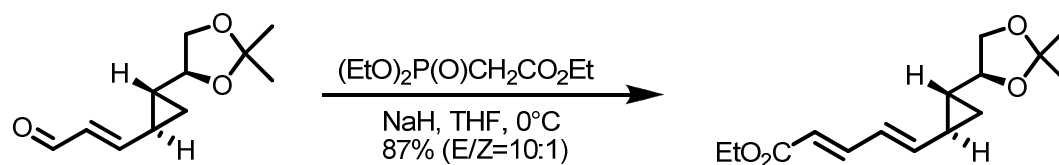
Rückgewinnung des Katalysators:



R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, 2004, 747

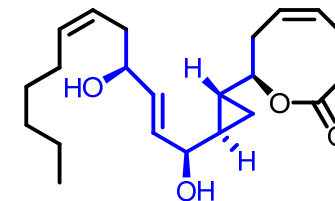


Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung

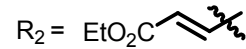
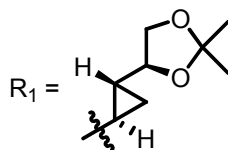
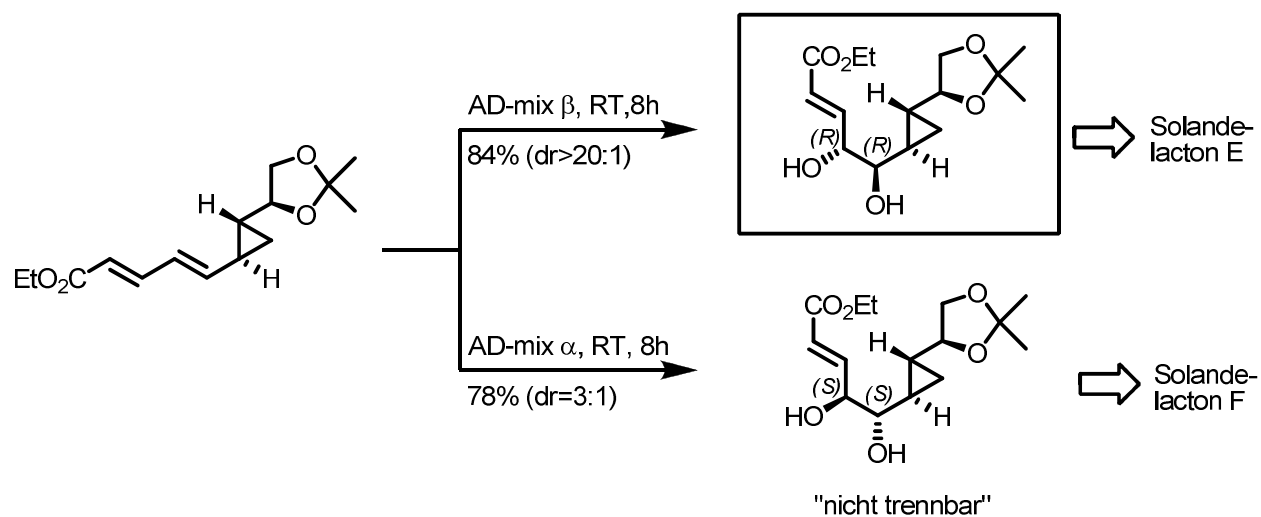


Ethoxycarbonylmethanphosphonsäurediethylester

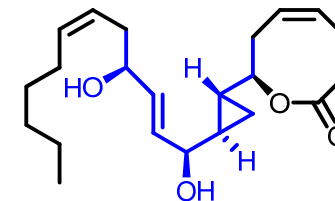
siehe Carbonyl-olefinierungsvortrag



Asymmetrische Dihydroxylierung



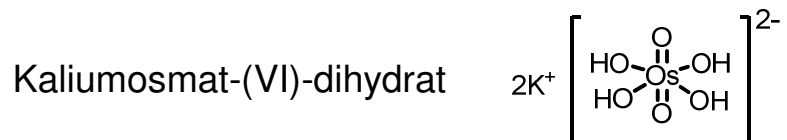
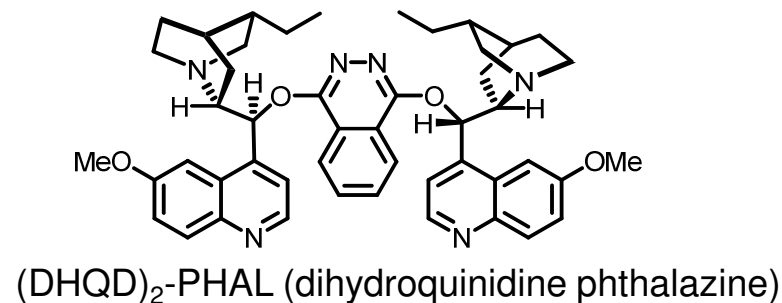
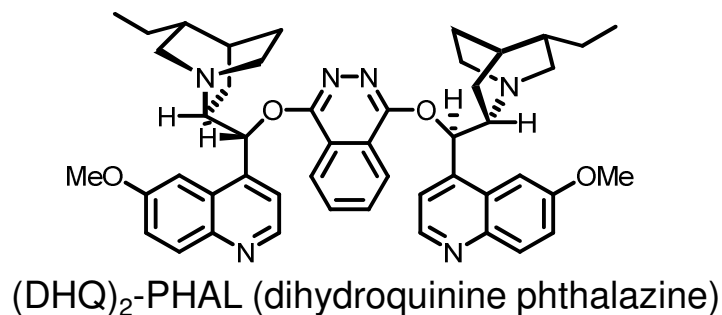
3.1 Darstellung des zentralen C(6)-C(15) Kerns



kommerziell erhältlicher AD-Mix: 0,2 mol-% $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (Kaliumosmat-(VI)-dihydrat),
1 mol-% $(\text{DHQ})_2\text{-PHAL}$ (für AD-Mix α) bzw. $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$ (für AD-Mix β),
3 eq. $\text{K}_3\text{Fe}[\text{CN}]_6$, 3 eq. K_2CO_3

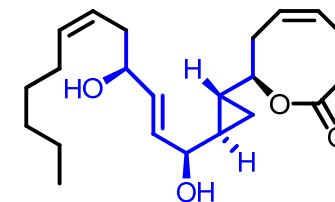
→ geringer Umsatz selbst nach 48 h Reaktionszeit

→ modifizierter AD-Mix mit 8 mol-% $(\text{DHQ})_2\text{-PHAL}$ bzw. $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$, 5 mol-% $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$,
3 eq. $\text{K}_3\text{Fe}[\text{CN}]_6$ und 3 eq. K_2CO_3 erzielte höheren Umsatz

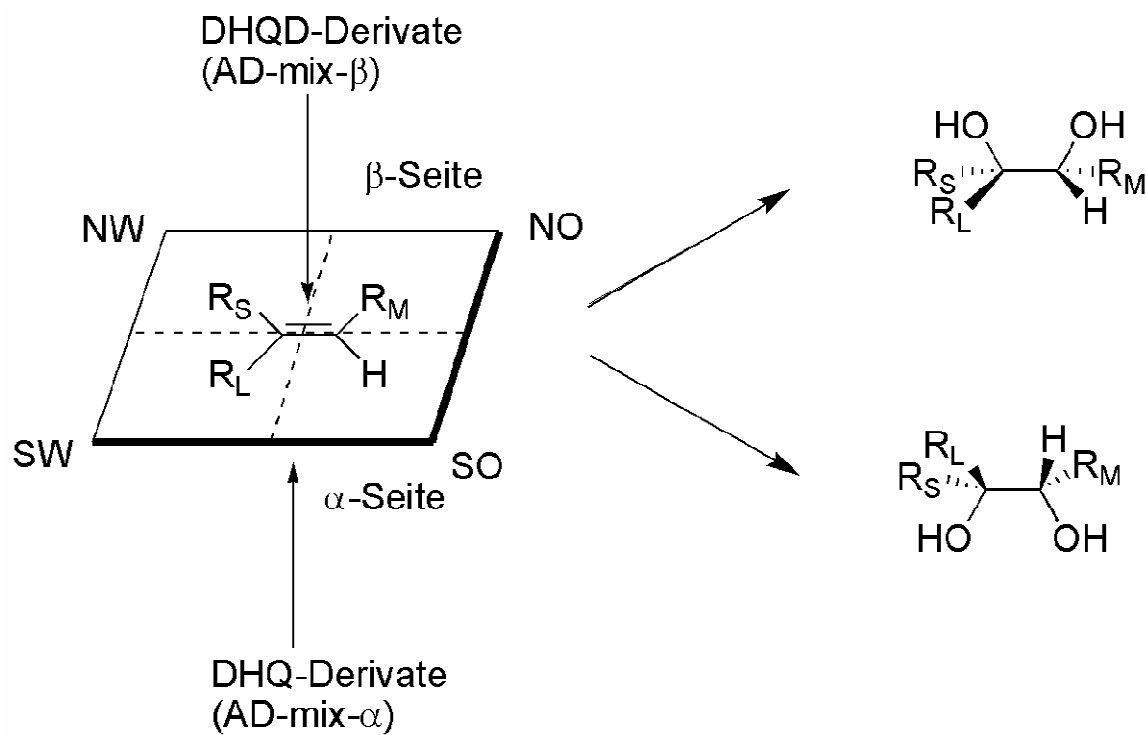


K.B. Sharpless, W. Amberg, Y.L. Bennani, G.A. Crispino, J. Hartung, K.S. Jeong, H.L. Kwong, K. Morikawa, Z.M. Wang, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57 (10), 2768-2771

3.1 Darstellung des zentralen C(6)-C(15) Kerns

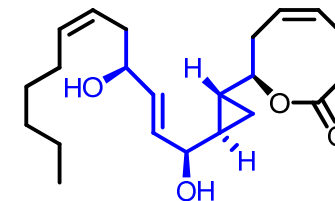


Sharpless-Modell

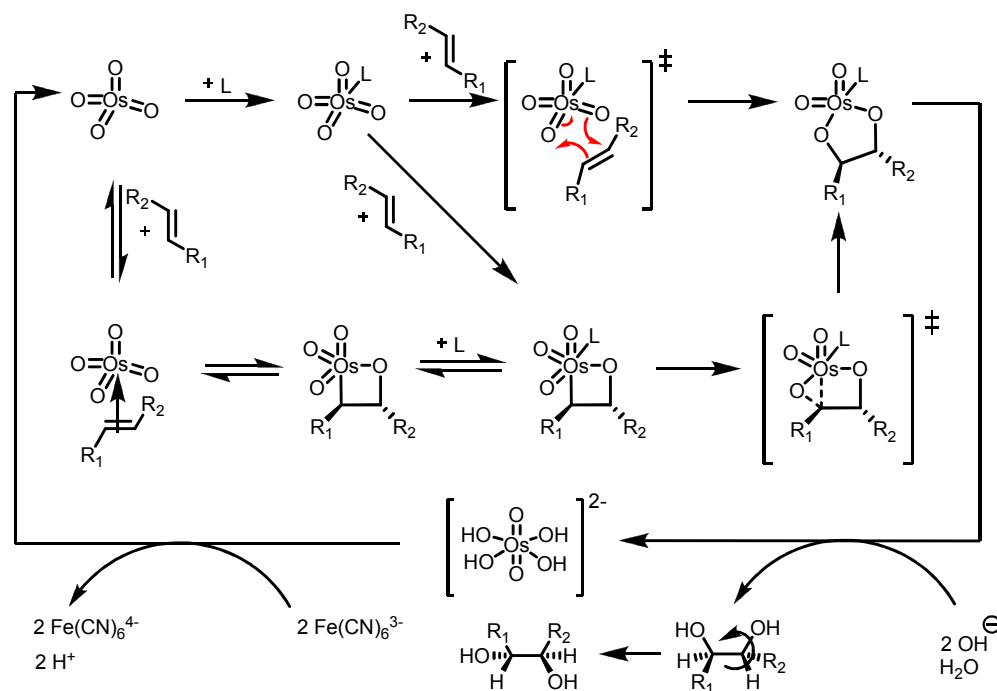


H.C. Kolb, M.S. VanNieuwenhze, K.B. Sharpless, *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 2483-2547

3.1 Darstellung des zentralen C(6)-C(15) Kerns

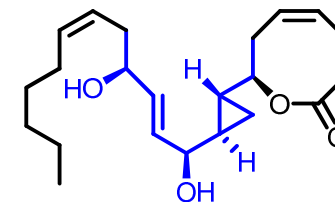


Mechanismusvorschlag:



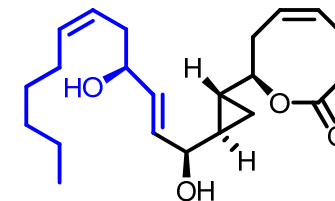
A.J. DelMonte, J. Haller, K.N. Houk, K.B. Sharpless, D.A. Singleton, T. Strassner, A.A. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119 (41), 9907-9908

3.1 Darstellung des zentralen C(6)-C(15) Kerns

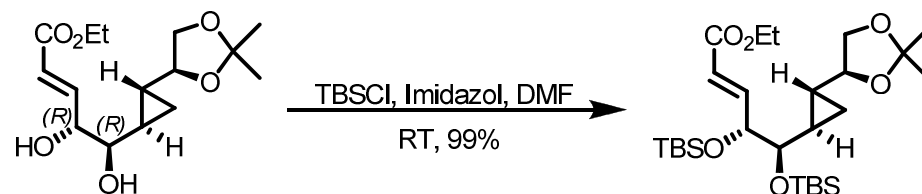


Vorteile der asymmetrischen Dihydroxylierung:

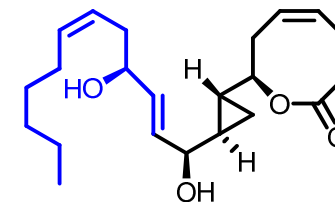
- da keine dirigierenden funktionellen Gruppen benötigt werden, ist die Reaktion auf viele Substrate anwendbar
- die Verwendung von enantiomerenreinen Liganden beschleunigt zum einen die Reaktion und führt zum anderen zu einer hoch enantioselektiven Dihydroxylierung
- die Liganden (tertiäre Amine) bilden mit dem Osmiumtetroxid einen sehr reaktiven Osmiumtetroxid/Additiv-Komplex
- die Reaktion wird in einem 2-Phasensystem aus *t*-Butanol:Wasser = 1:1 durchgeführt, wodurch ein sekundärer Katalysezyklus, in dem Diole mit geringem Enantiomerenüberschuss entstehen, unterdrückt wird
- die Zugabe von Methansulfonamid beschleunigt die Hydrolyse des entstehenden Osmatesters und ermöglicht so hohe kat. Umsätze



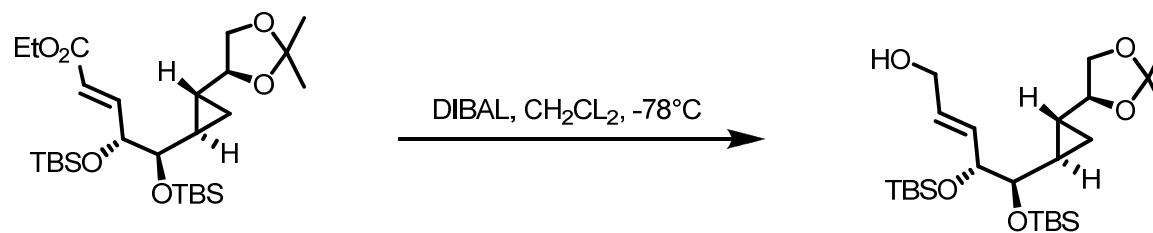
Anbringen der TBS-Schutzgruppe

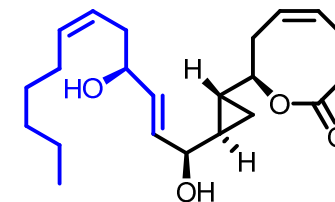


siehe Schutzgruppenvortrag

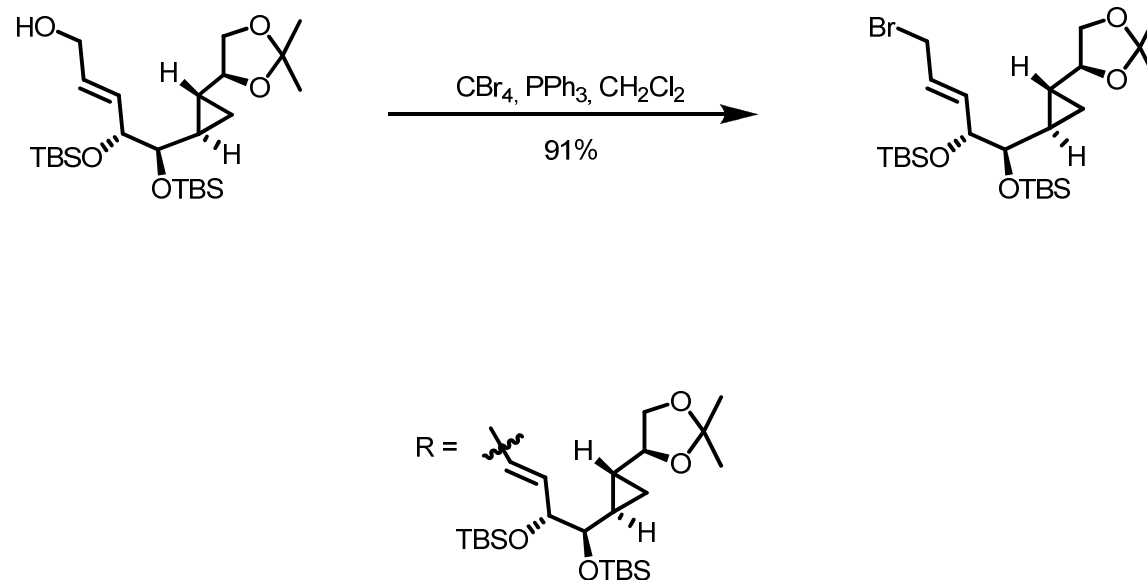


DIBAL-Reduktion

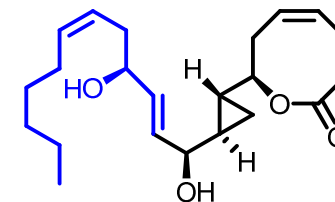




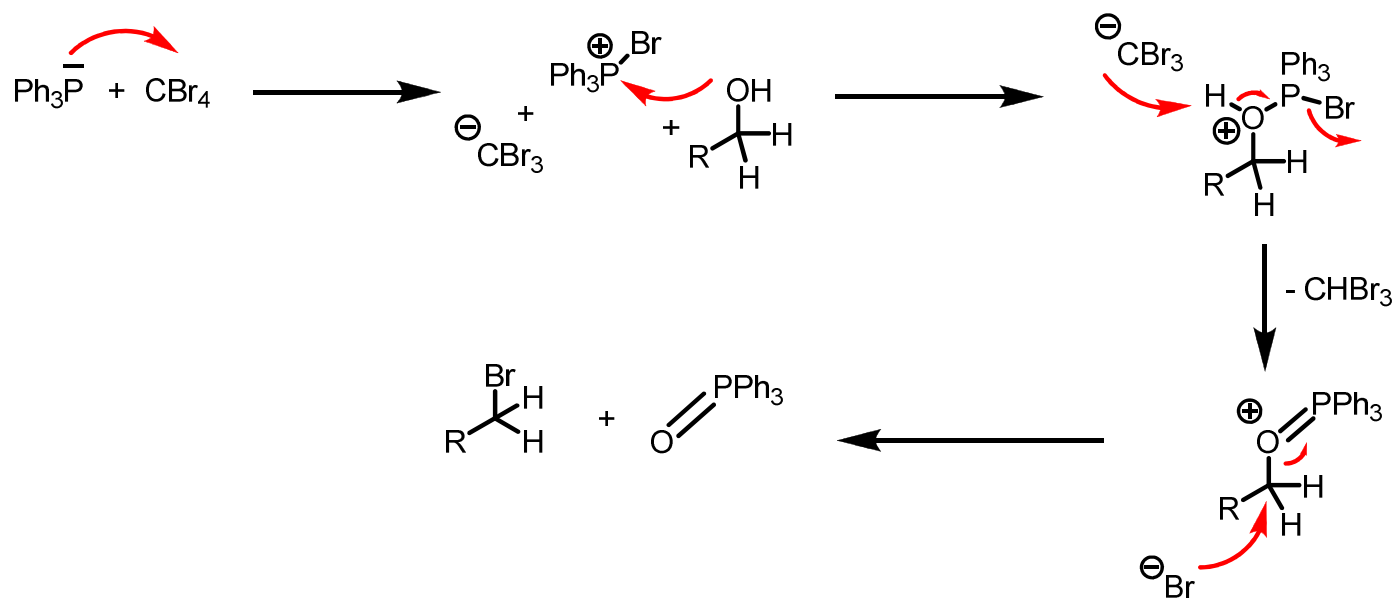
Redoxkondensation nach Mukaiyama



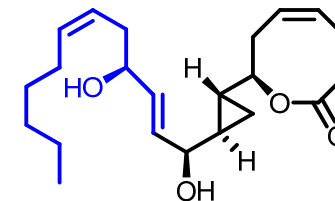
3.2 Konstruktion des C(12)-C(22) Segments



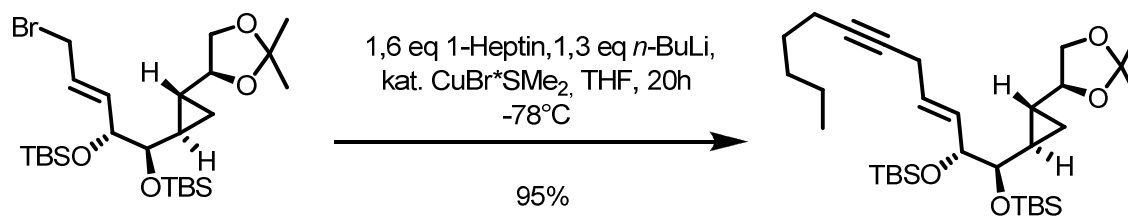
Mechanismus:

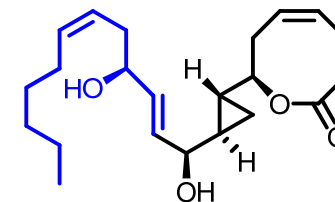


3.2 Konstruktion des C(12)-C(22) Segments

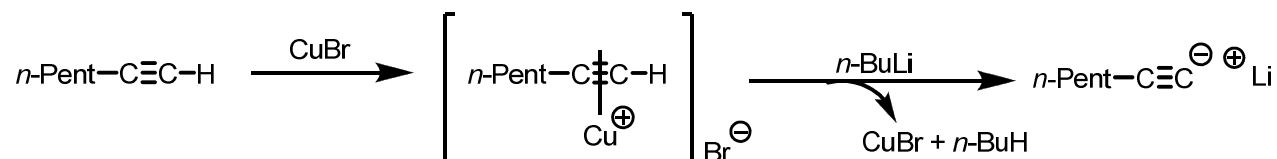


S_N2-Reaktion

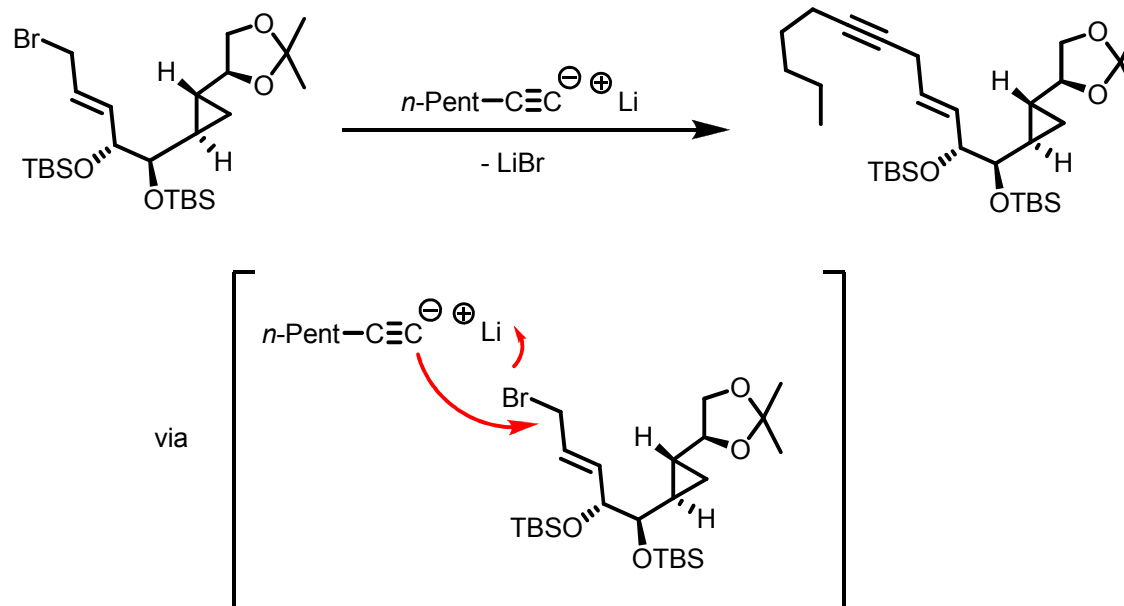


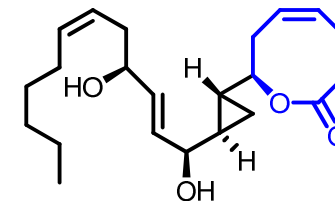


Reagenzdarstellung

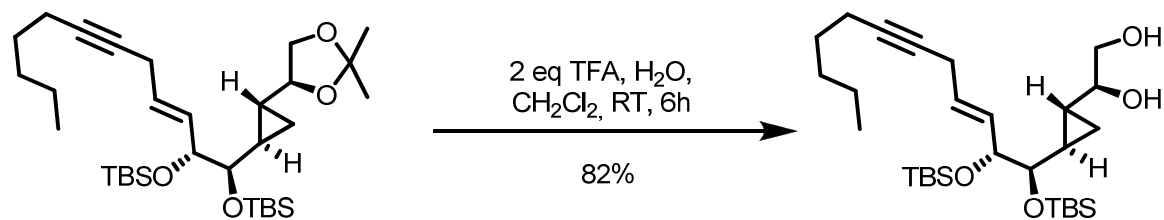


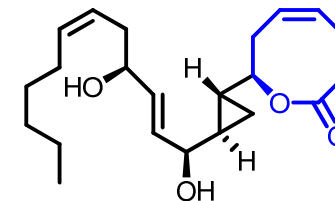
Mechanismus:



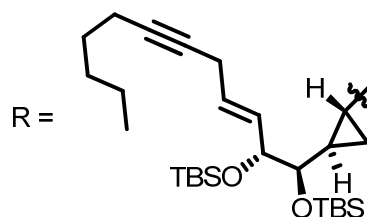
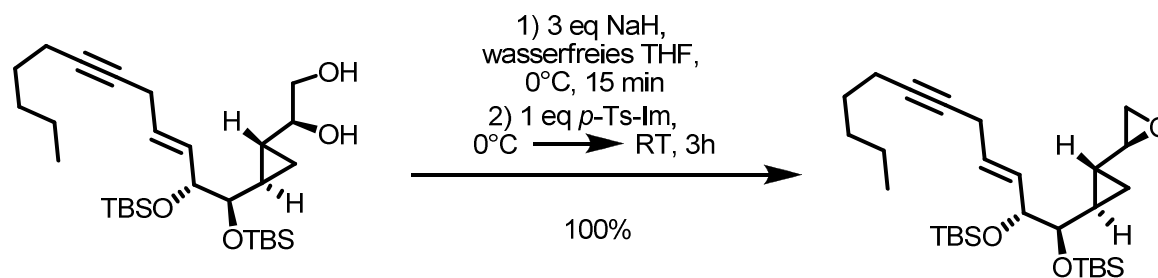


Hydrolyse

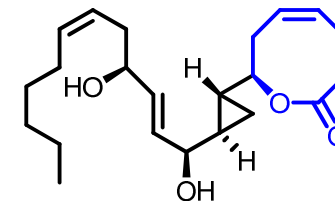




Epoxidbildung

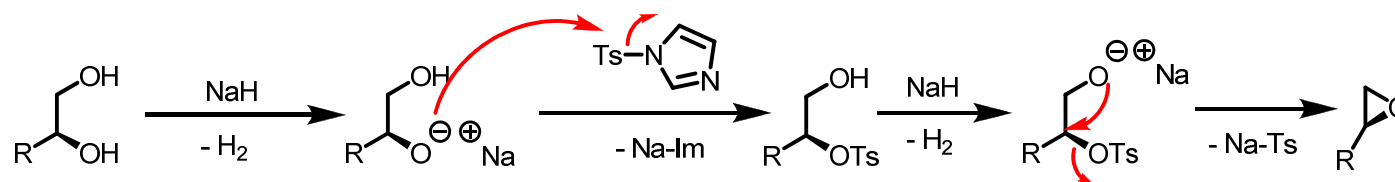


3.3 Konstruktion des C(1)-C(7) Lactons

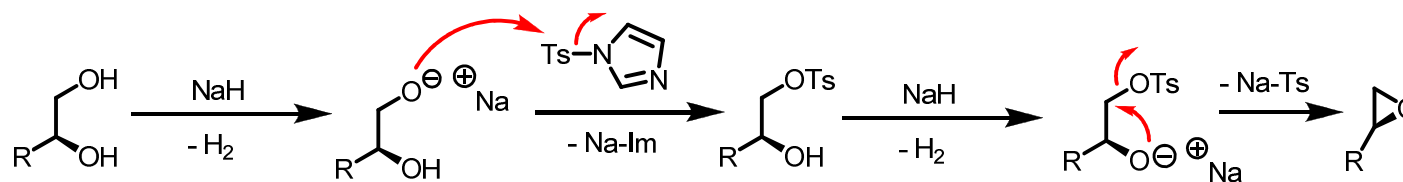


Mechanismus:

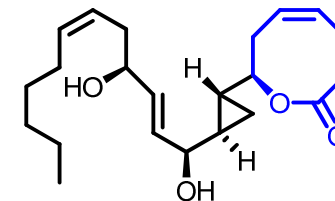
laut Quelle



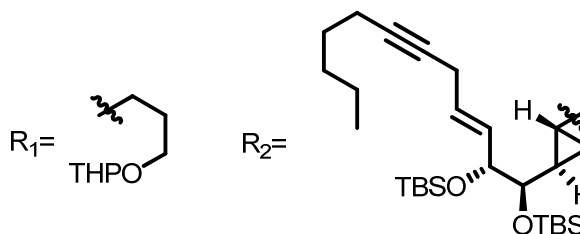
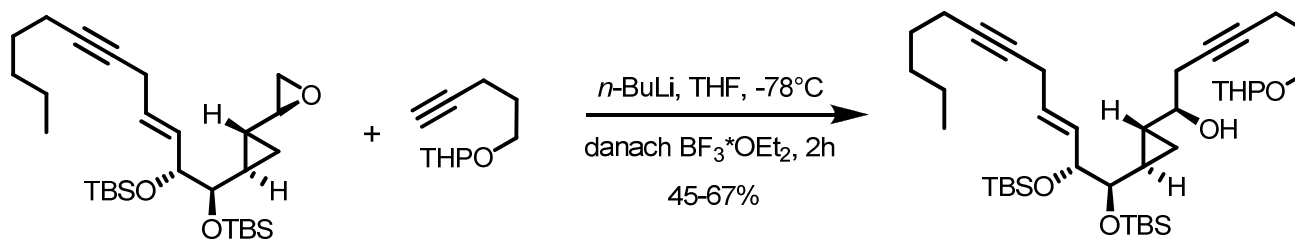
alternativer Vorschlag



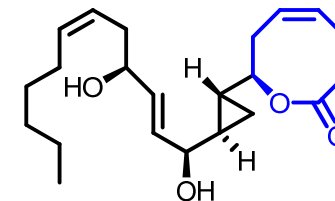
A.B. Smith III., V.A. Doughty, C. Sfougataakis, C.S. Bennett, J. Koyanagi, M. Takeuchi, *Org Lett*, **2002**, 4, 783-786 ; D.R. Illicks, B. Fraser-Raid, *Synthesis*, **1974**, 203 ; J. Meinwald, S.S. Labana, L.L. Labana, G.H. Wahl, *Jr. Tetrahedron Lett.*, **1965**, 1789



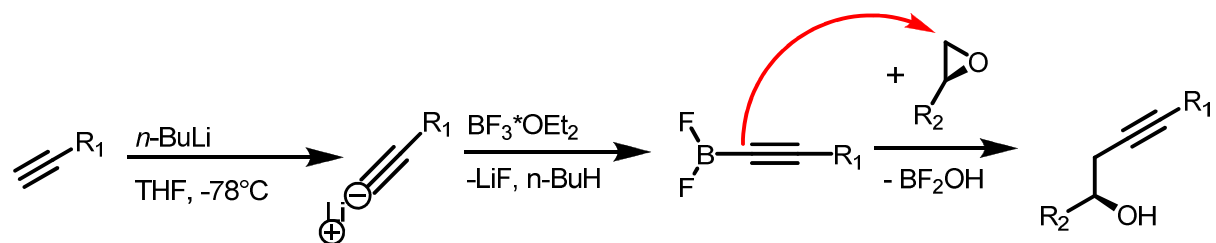
Epoxidöffnung



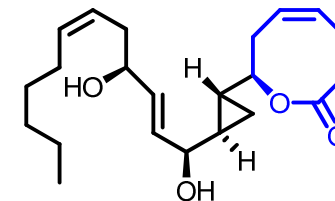
3.3 Konstruktion des C(1)-C(7) Lactons



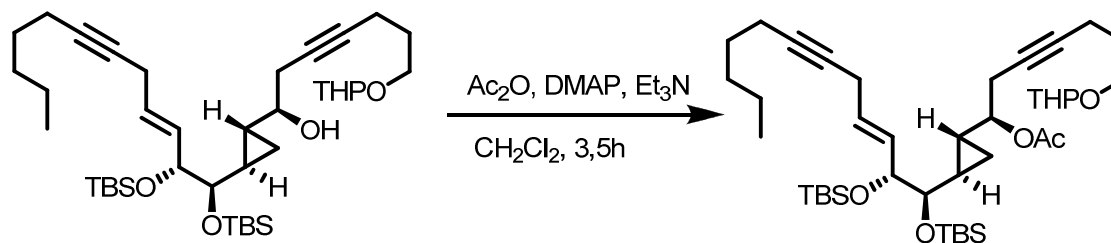
Mechanismusvorschlag:

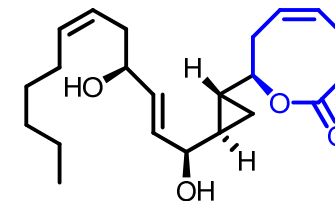


M. Yamaguchi, I. Hirao, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 391

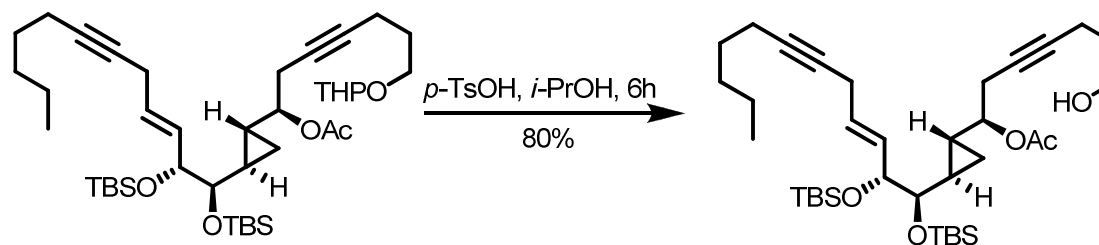


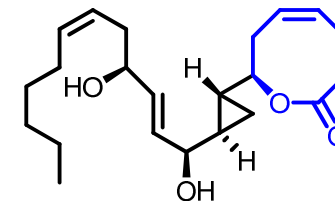
DMAP-katalysierte Veresterung



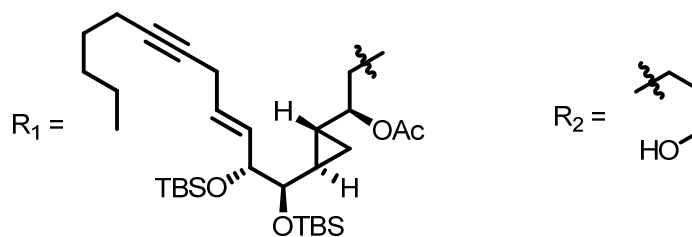
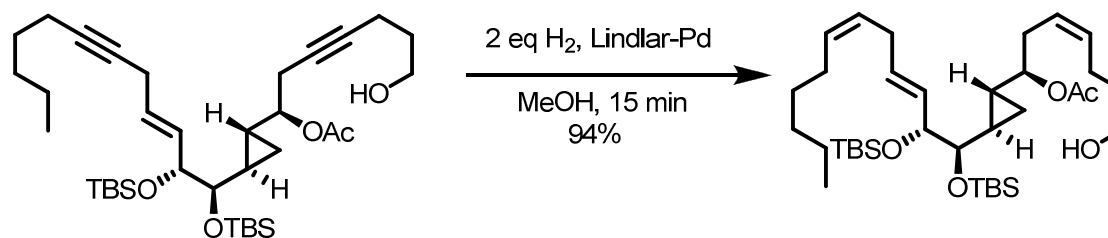


Saure Entschützung von THP

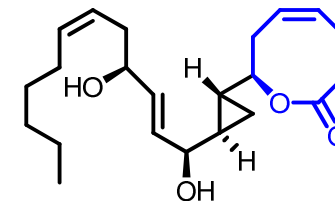




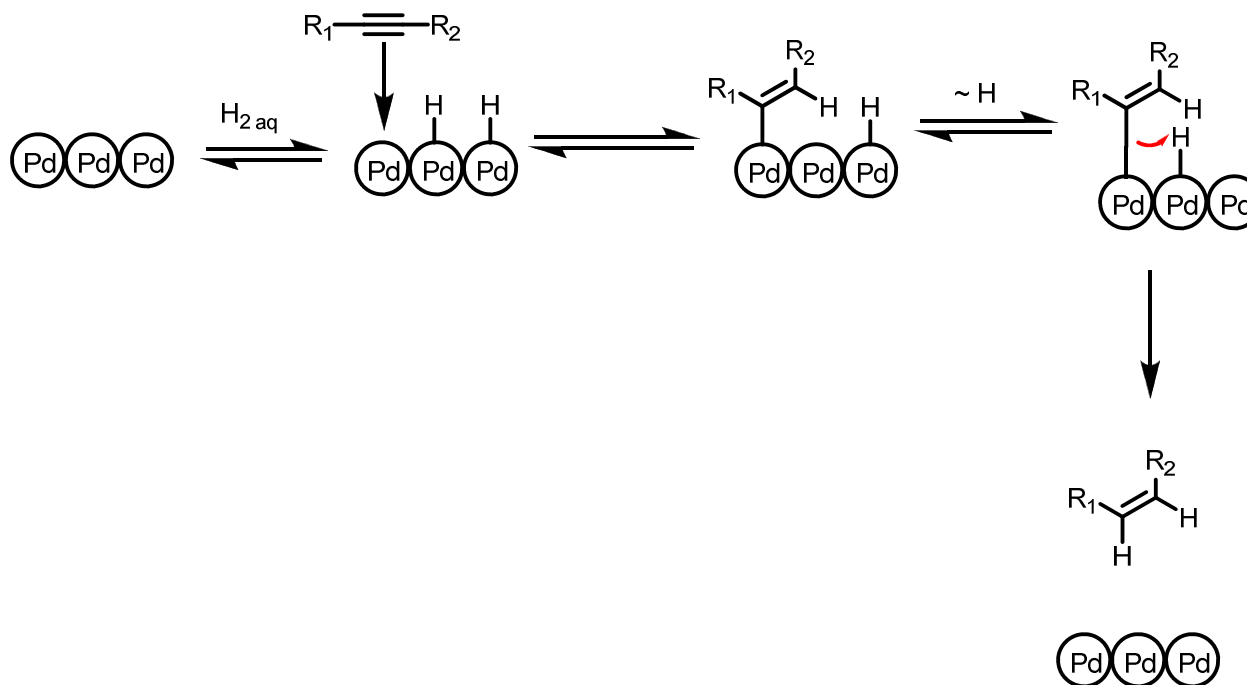
Heterogene Lindlar-Hydrierung

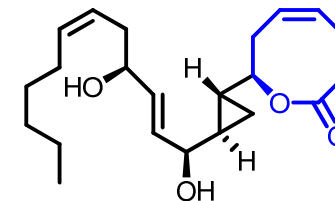


3.3 Konstruktion des C(1)-C(7) Lactons

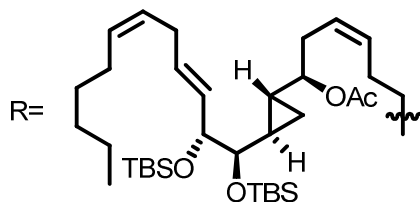
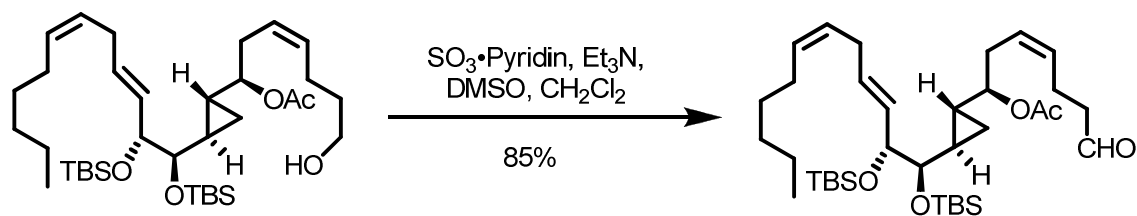


Mechanismus:

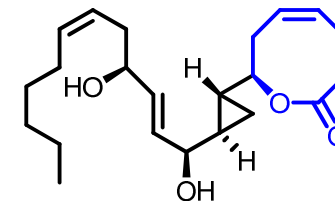




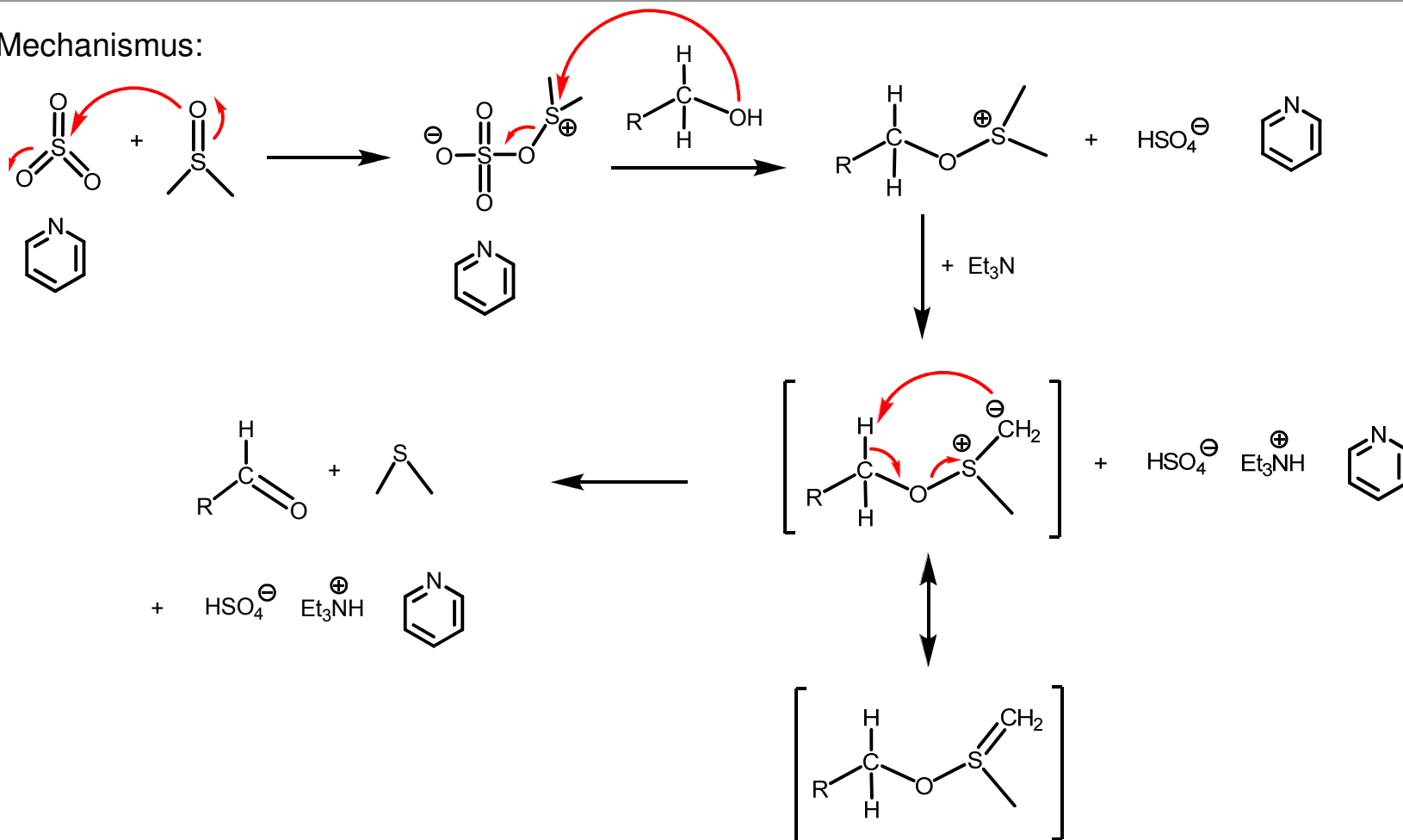
Parikh-Doering-Oxidation



3.3 Konstruktion des C(1)-C(7) Lactons

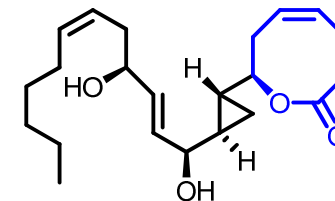


Mechanismus:

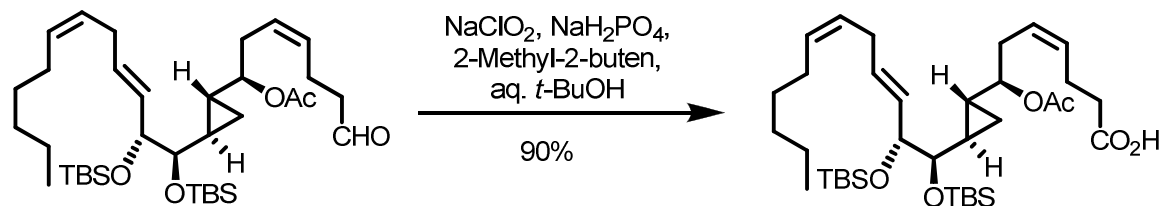


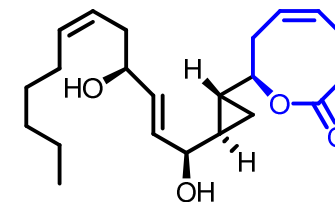
R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, **2004**, 745

3.3 Konstruktion des C(1)-C(7) Lactons

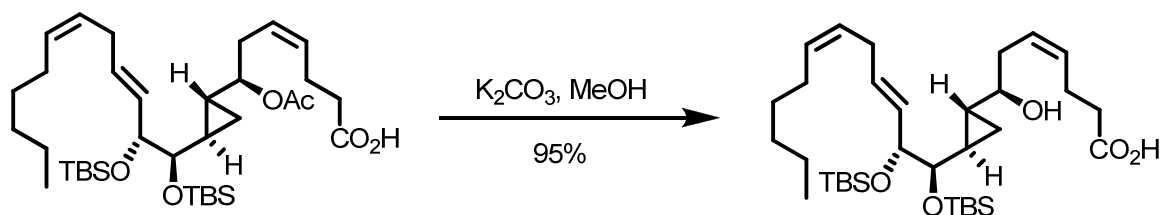


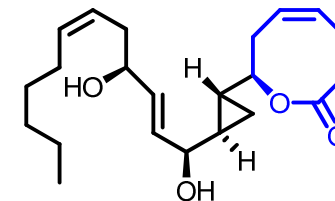
Pinnick-Oxidation



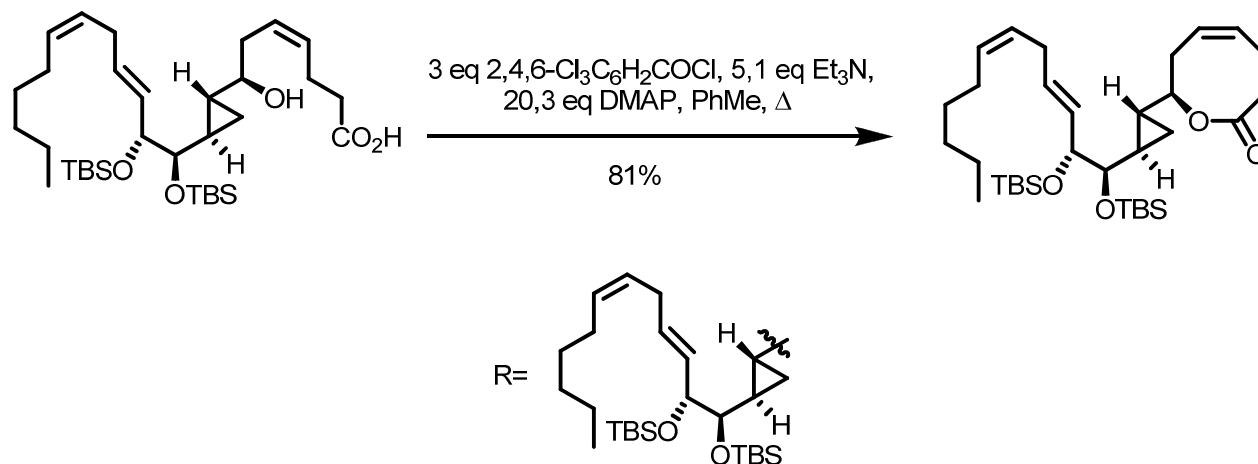


Esterspaltung

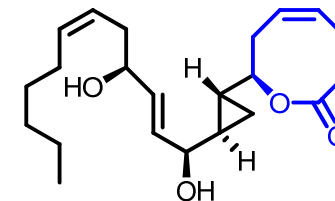




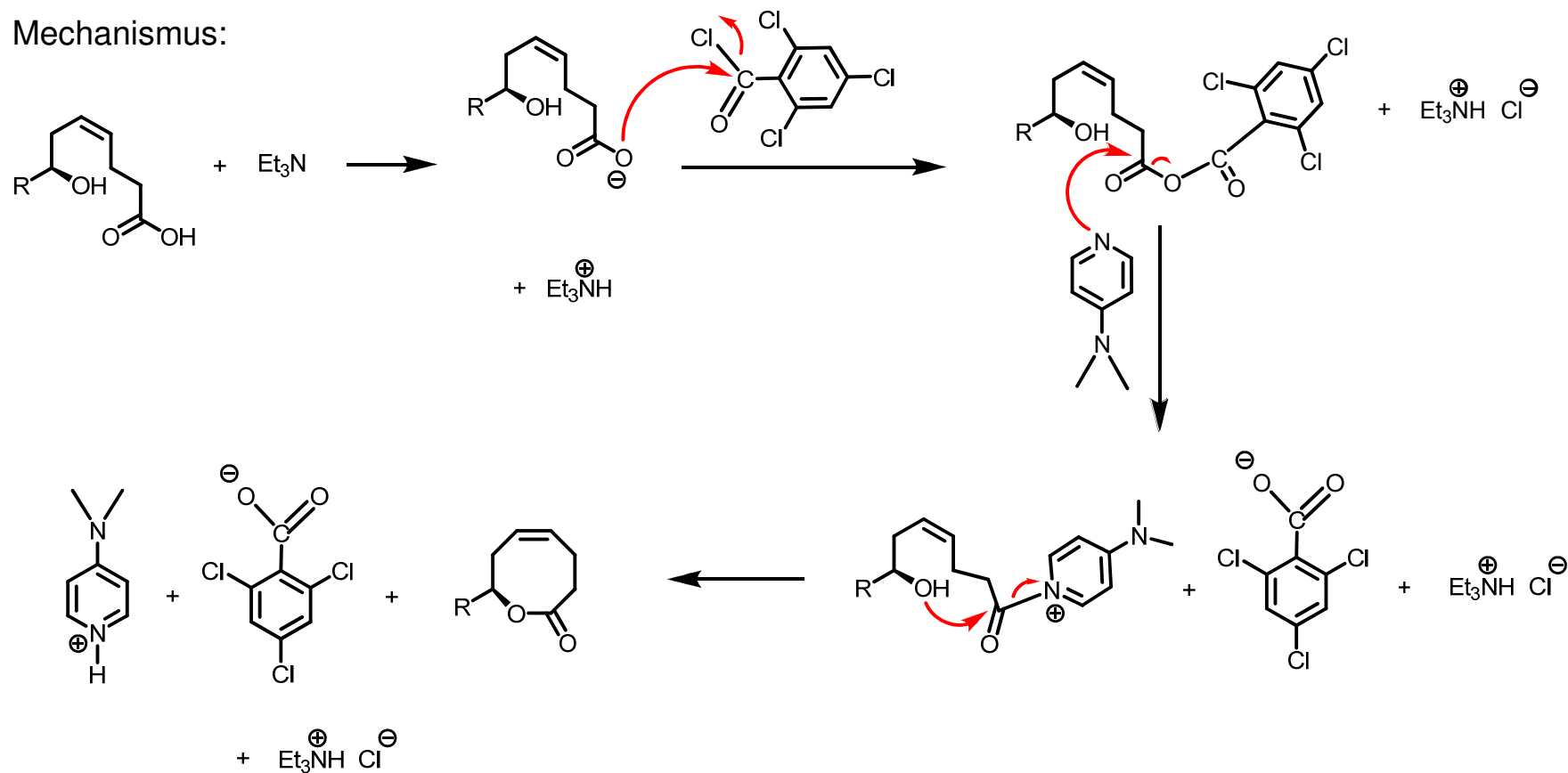
Yamaguchi-Cyclisierung



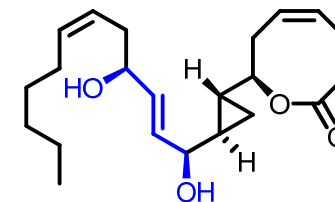
3.3 Konstruktion des C(1)-C(7) Lactons



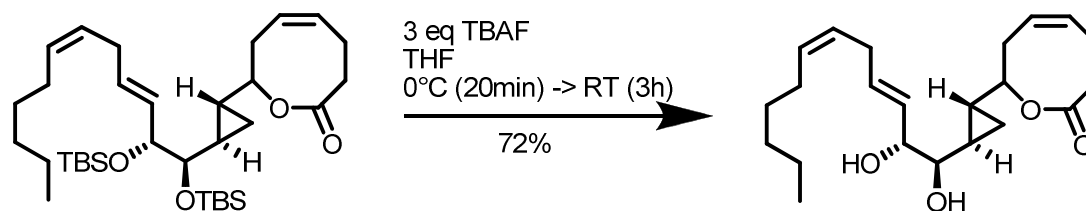
Mechanismus:



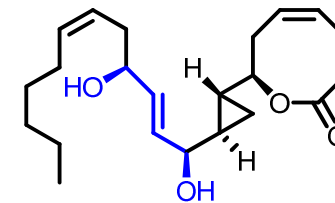
J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, 52, 1989-1993



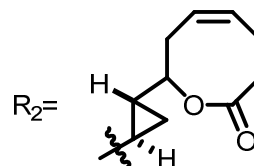
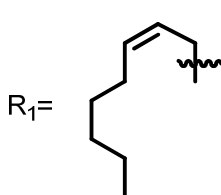
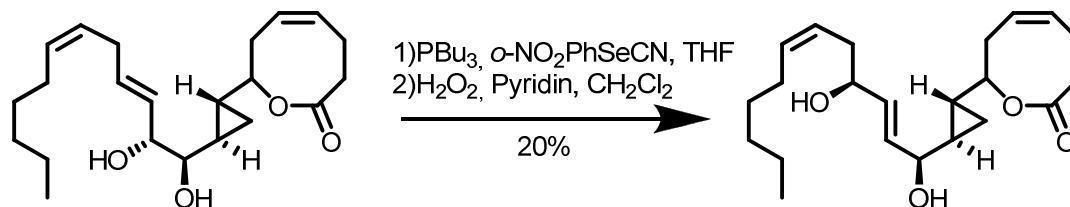
Abspaltung der TBS-Schutzgruppen

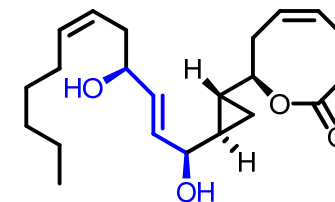


siehe Schutzgruppenvortrag

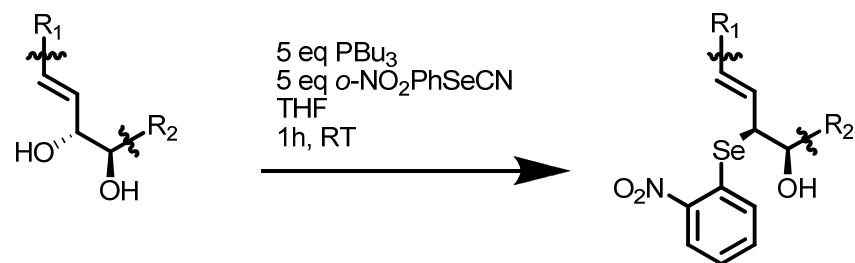


Bildung einer Selenspezies nach Grieco und [2,3]-sigmatrope Umlagerung

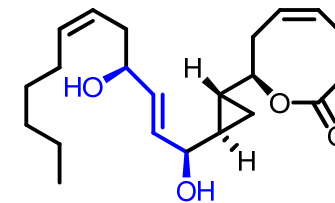




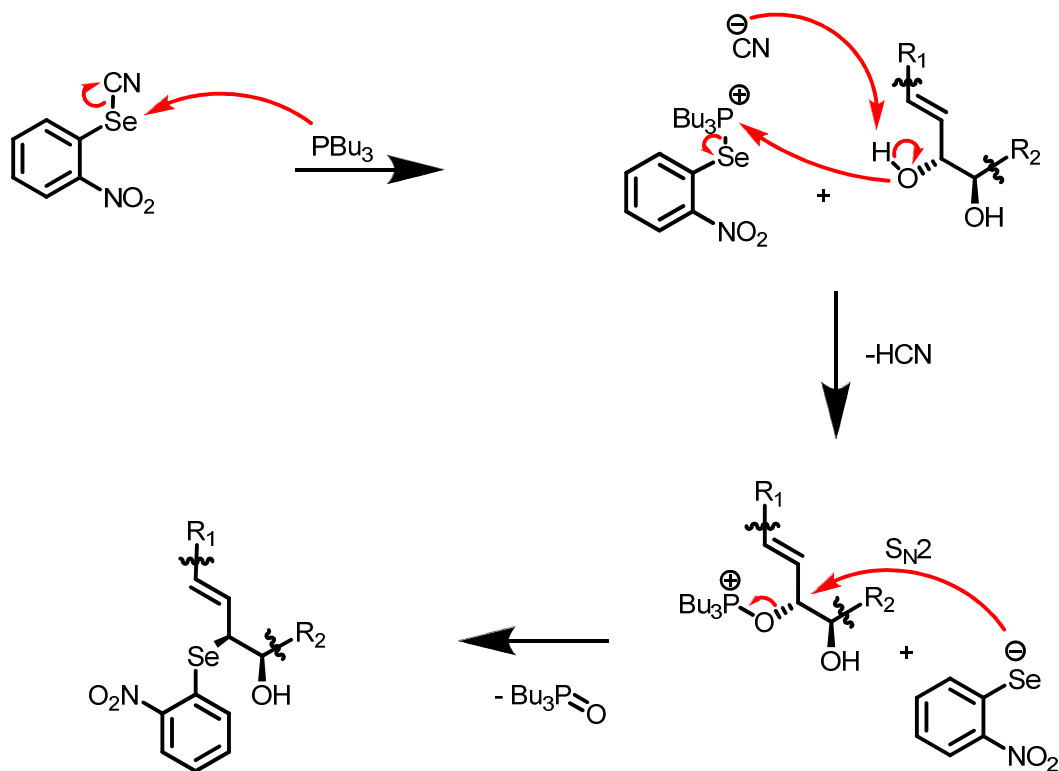
Bildung einer Selspezies nach Grieco



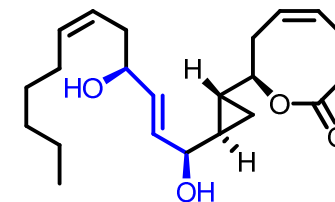
P.A. Grieco et al, *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 8, 1485-1486



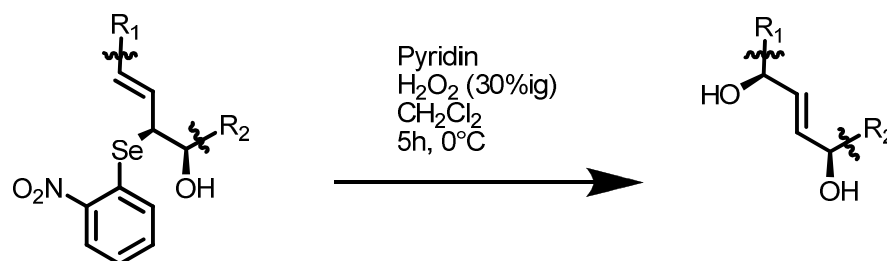
Mechanismusvorschlag:



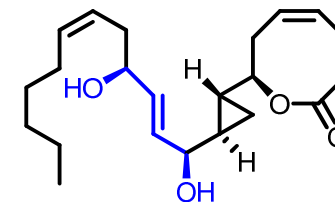
P.A. Grieco et al, *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 8, 1485-1486



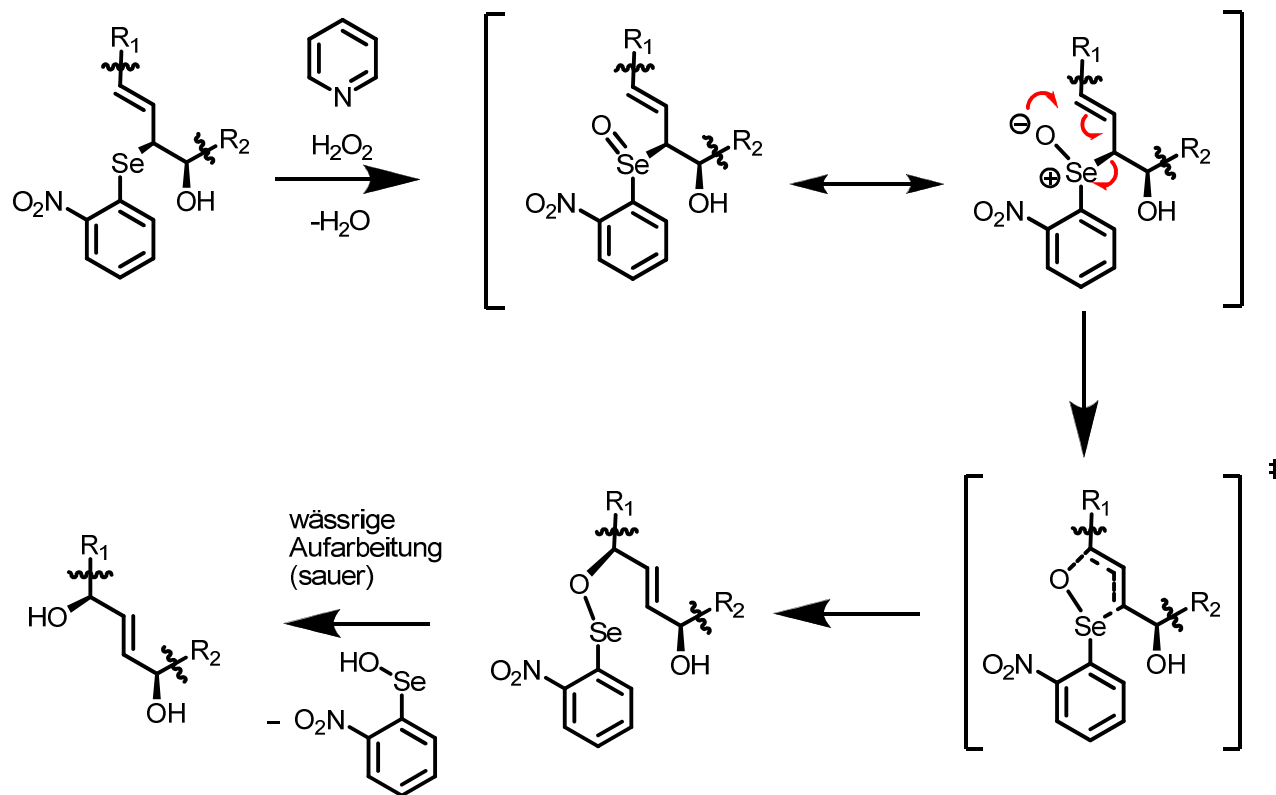
[2,3]-sigmatrope Umlagerung



P.A. Grieco et al, *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 8, 1485-1486
http://en.wikipedia.org/wiki/2,3-sigmatropic_rearrangement

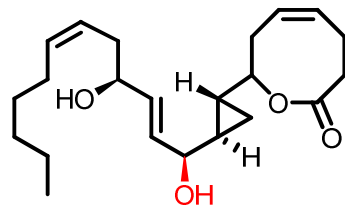


Mechanismusvorschlag:

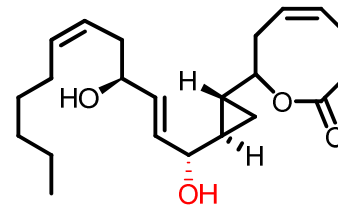


P.A. Grieco et al, *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 8, 1485-1486
http://en.wikipedia.org/wiki/2,3-sigmatropic_rearrangement

4. Strukturrevision und Zusammenfassung



Solandelacton E



Solandelacton F

Strukturrevision:

- Vermutung: erste Totalsynthese des Solandelacton F
- jedoch Unstimmigkeiten beim Vergleich der gemessenen ^1H -NMR und ^{13}C -NMR Spektren mit den Spektren des Original Papers von Prof. Shin¹
- alternativer Bildungsmechanismus des selbst hergestellten Solandelacton (letzter Schritt 5-stufig) und damit Bestätigung der eigenen Messwerte
- Rücksprache mit Prof. Shin¹ zwecks Strukturrevision, die später durch J. White² et.al. zusätzlich belegt werden konnte
- damit: Inversion der Stereochemie des C(11)-Atoms bei allen gefundenen Solandelactonen ($R \leftrightarrow S$)

[1] Y. Seo, K. Cho, J.-R. Rho, J. Shin, B.-M. Kwon, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10583-10596

[2] J. White, W.H.C. Martin, C. Lincoln, J. Yang, *J. Org. Lett.*, **2007**, 9, 3481-3483

- Zusammenfassung:
- Totalsynthese in 23 Schritten
 - klares Öl
 - 0,6% Gesamtausbeute
 - Auswahl von Mechanismen mit hoher Ausbeute
 - Rückgewinnung von Edukten (aus Nebenprodukten) um Ausbeute zu steigern
- besonders erwähnenswert:
- diastereoselektive und acetaldirigierte Cyclopropanierung eines Elektronenmangelolefins
 - diastereoselektive bzw. enantioselektive Dihydroxylierung
 - stereoselektiver 1,3-Chiralitätstransfer durch [2,3]-sigmatrope Umlagerung mit einem allylischen Selenoxid

	Seite		Seite
Schutzgruppenchemie:		Nucleophile Substitution:	
Einführung der TBS-Gruppen	20	Redoxkondensation nach Mukaiyama	22
Saure Acetalhydrolyse	26	S _N 2 mit Acetylid	24
Veresterung (mit DMAP)	31	Epoxidbildung	27
Saure THP-Spaltung	32	Epoxidöffnung	29
Esterspaltung	38	Bildung der Selenspezies nach Grieco	43
Abspaltung der TBS-Gruppen	41		
Oxidation:		Reaktion am Carboxylkohlenstoff:	
mit TPAP (und NMO)	12	Yamaguchi-Cyclisierung	39
Parikh-Doering	35		
Pinnick	37	Reaktion am Carbonylkohlenstoff:	
		HWE-Olefinierung	6/14
Reduktion:		Umlagerung:	
mit DIBAL	10/21	[2,3]-sigmatrope Umlagerung	45
Lindlar-Hydrierung	33		
Addition an Mehrfachbindung:			
Simmons-Smith-Reaktion	7		
Asymmetrische Dihydroxylierung	15		

6. Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
AD	Asymmetrische Dihydroxylierung
aq.	wässrig
Bu	Butyl
<i>i</i> -Bu	iso-Butyl
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyl
<i>t</i> -Bu	tert-Butyl
DCM	Dichlormethan
(DHQ) ₂ -PHAL	Dihydroquinine-phthalazine
(DHQD) ₂ -PHAL	Dihydroquinidine-phthalazine
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
Et	Ethyl
eq	Äquivalente
ff	folgende
Im	Imidazol
kat.	katalytisch
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Me	Methyl
NMO	N-Methylmorpholin-N-oxid
<i>n</i> -Pent	<i>n</i> -Pentan
Ph	Phenyl
Pr	Propyl
<i>i</i> -Pr	iso-Propyl
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	tert-Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyryl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
<i>p</i> -Ts	para-Tosyl
