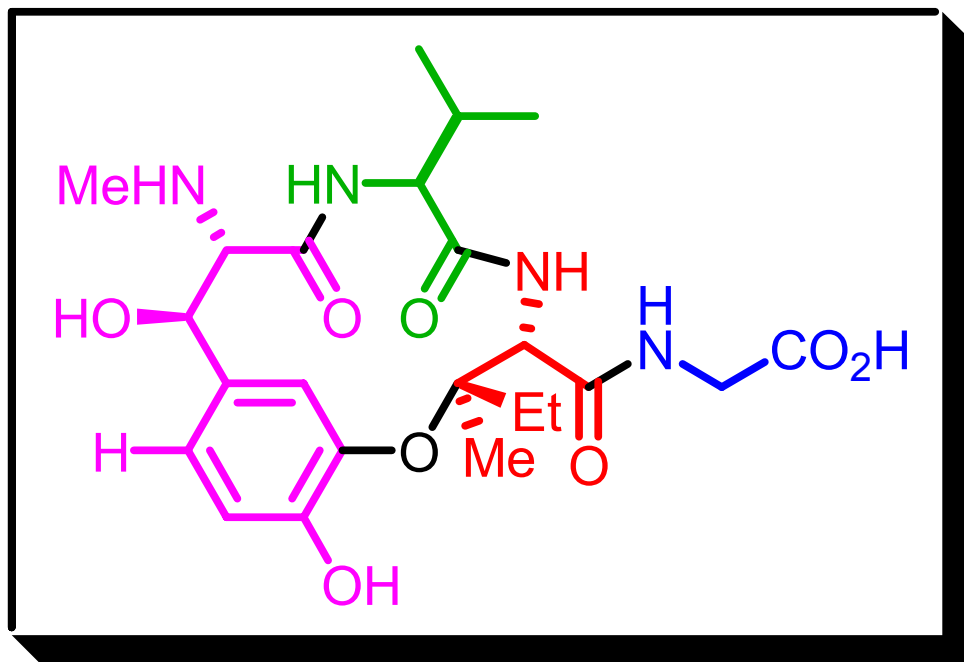


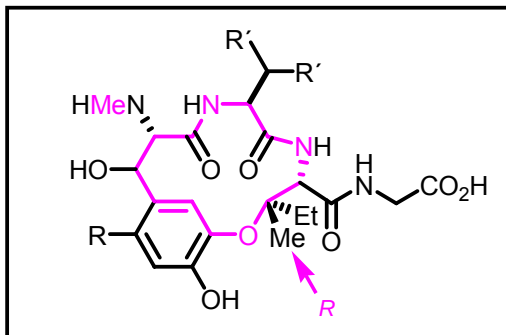


Totalsynthese von **Ustiloxin D**

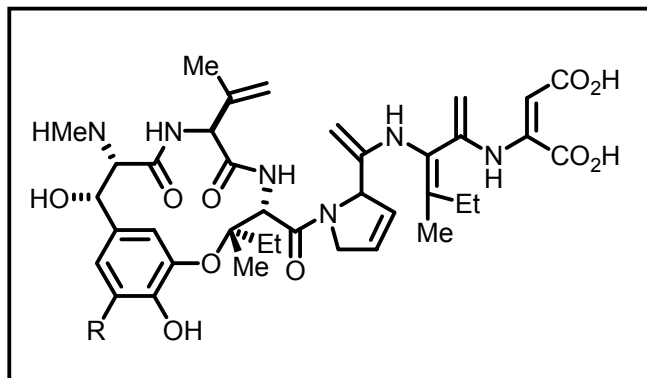
Andrew M.Sawayama, Hiroko Tanaka, and Thomas J.Wandless

Department of Chemistry, Stanford University, Stanford, California 94305
 and Department of Molecular Pharmacology, Stanford University, Stanford, California 94305

J. Org. Chem. **2004**, 69, 8810-8820



Ustiloxin D: R=H; R'=Me

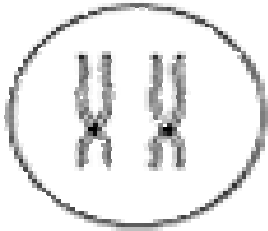


Phomopsin A: R=Cl; B: R=H

- Ustiloxin A-D wurden aus dem Pilz *Ustilaginoidea virens*, der auf Reispflanzen wächst, isoliert
- Phomopsine sind ebenfalls Pilzgifte
- Vergiftungen bei Nutztieren nach Verzehr infizierter Pflanzen beobachtet
- zeigen biologische Aktivität als starke Mikrotubuli-Depolymerisatoren
- als essentiell haben sich der 13-Ring, die N-Methylierung und die R-Konfiguration am C2-Ether erwiesen
- die Molekülklasse greift an der *vinca alkaloid binding site* an
- Ustiloxine und Phomopsine sollen mit dem Fernziel den Säugetierzellzyklus besser zu verstehen synthetisiert werden
- die hier vorgestellte Synthese war die erste enantioselektive

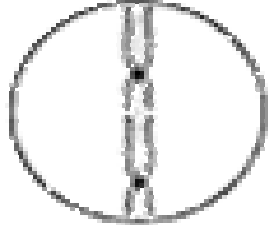
Die Mitose (Kernteilung)

A



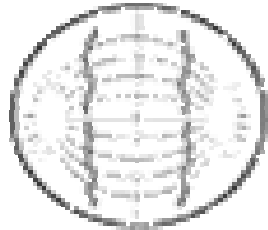
A: Prophase: die Chromosomen kontrahieren sich, Bildung der Kernspindel

B



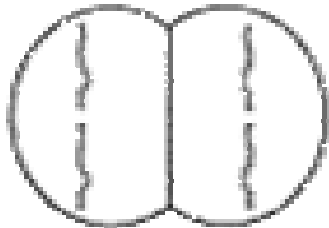
B: Metaphase: die Chromosomen ordnen sich in der Mitte der Kernspindel an

C



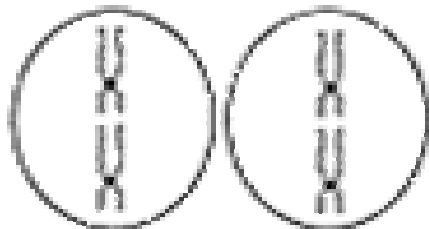
→ hier greift das Ustiloxin ein: es depolymerisiert die Mikrotubuli, die u.a. die Kernspindel aufbauen; die Zellen bleiben in der Metaphase „stecken“

D



C: Anaphase: Schwesterchromatiden eines Chromosoms trennen sich voneinander und wandern zu entgegengesetzten Polen der Spindel

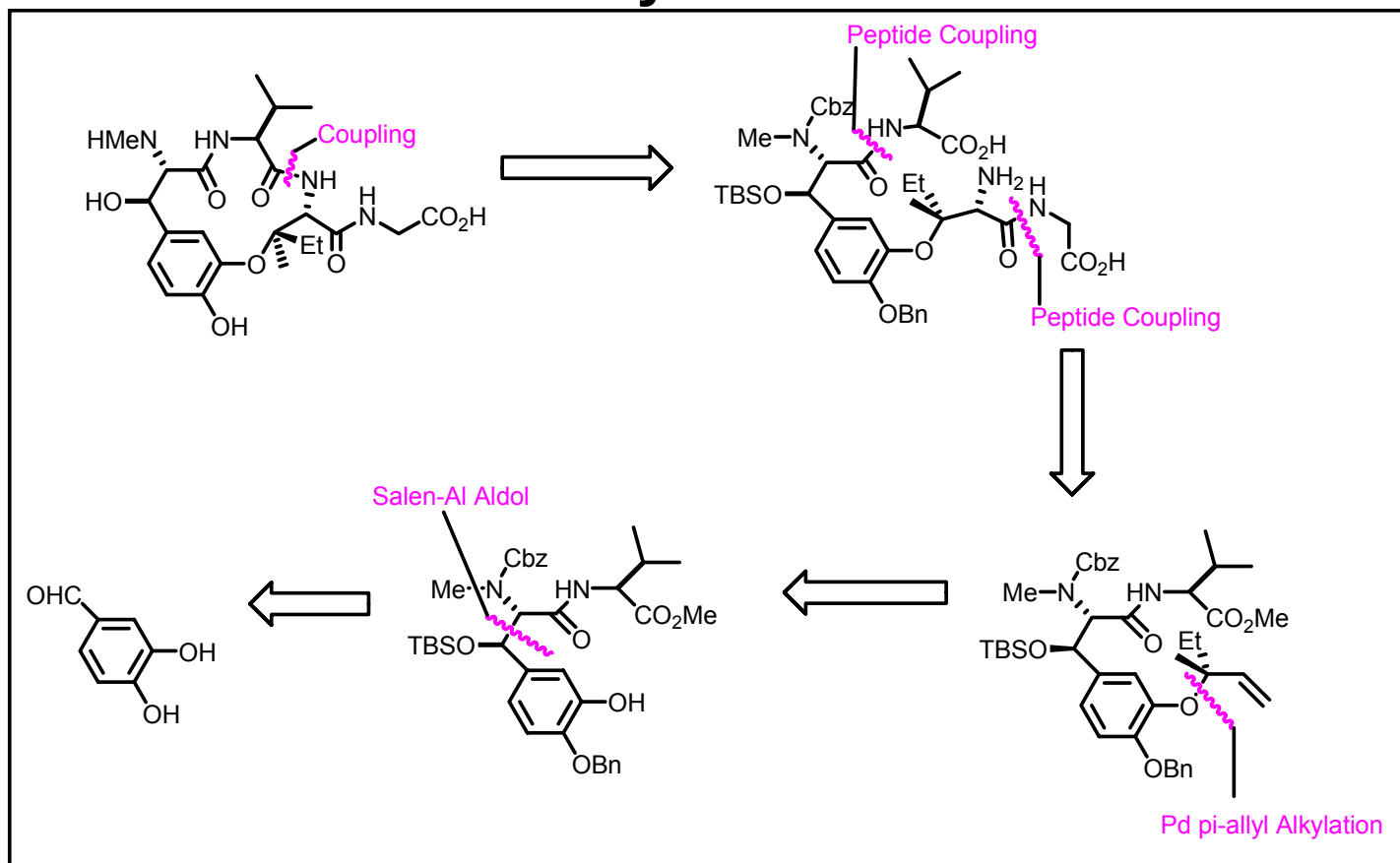
E



D: Telophase: Kernkörperchen, Kernhülle und eine neue Zellwand bilden sich aus

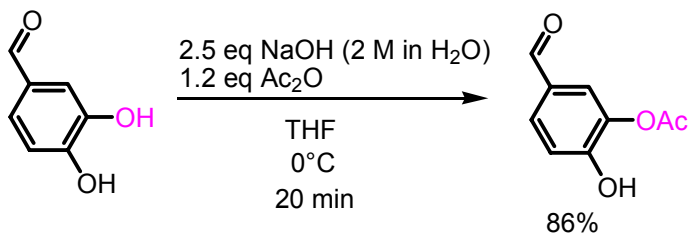
E: Interphase: Chromatiden verdoppeln sich, es liegen wieder vollständige Chromosomen vor

Retrosynthese

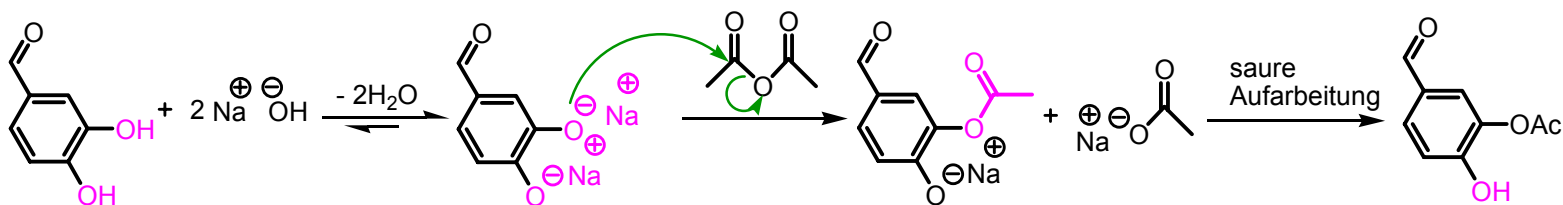


- Ziel war es, einen Syntheseweg zu finden, der sich auch auf das Phomopsinsystem anwenden ließe
- wichtig: Seitenkette muss vor Ringschluss schon vorhanden sein
- der Ringschluss wurde an anderer Stelle vollzogen

I.1 Veresterung

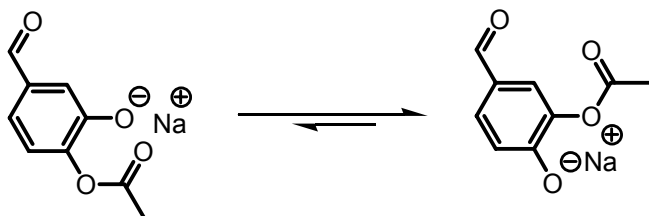


Mechanismusvorschlag



Reaktion läuft analog auch am C4 ab

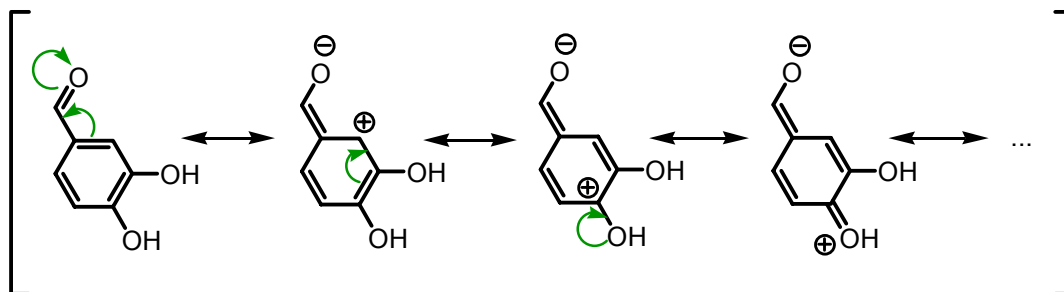
Begründung der Positionselektivität



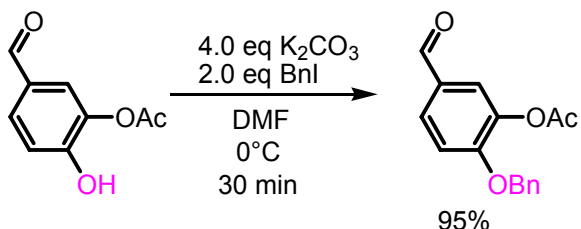
Acetylgruppe lagert sich bevorzugt an der basischeren (nucleophileren) Phenolat-Funktion an

Begründung der Acidität

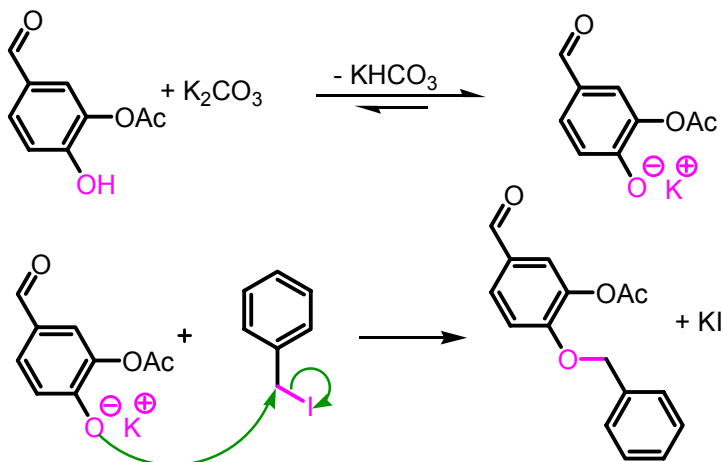
Hydroxygruppe in para-Stellung zur Aldehydgruppe ist aufgrund der möglichen mesomeren Grenzformeln acider als die Hydroxygruppe in meta-Stellung



I.2 Williamson- Ethersynthese

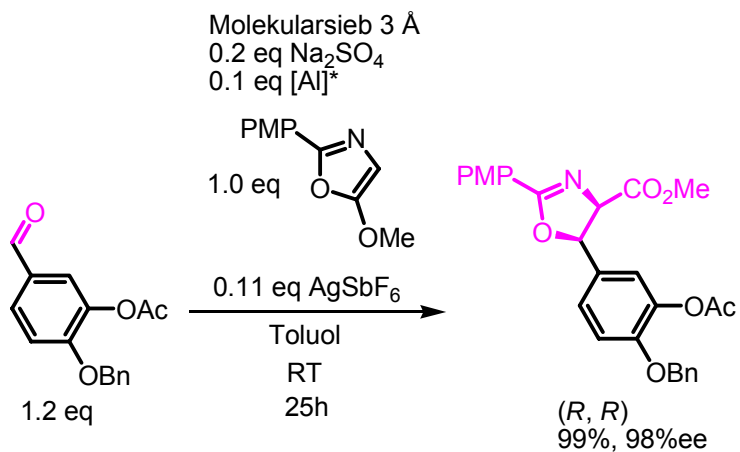


Mechanismusvorschlag

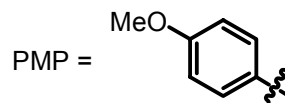
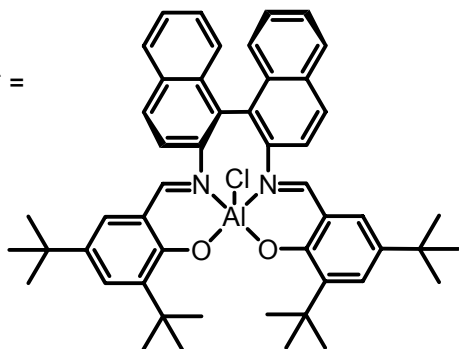


Substitution nach S_N2-Mechanismus

I.3 Evans' Salen-Al Aldol



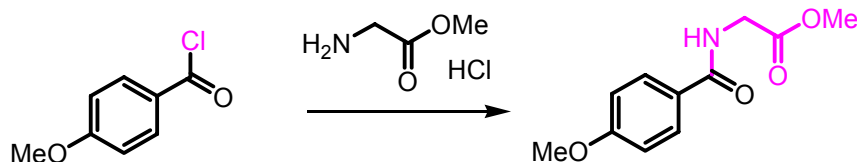
[Al]^{*} =



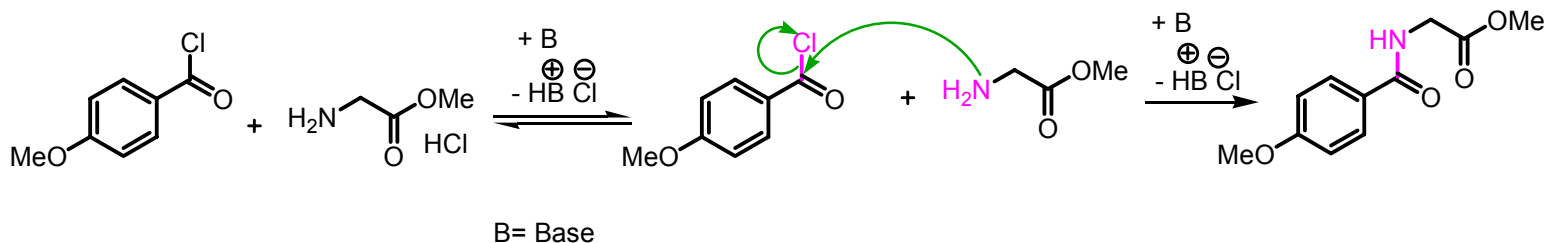
Literatur: Evans, D. A.; Janey, J. M.; Magomedov, N.; Tedrow, J. S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1884-1888

I.3a Synthese des Oxazols

1) Amidbildung

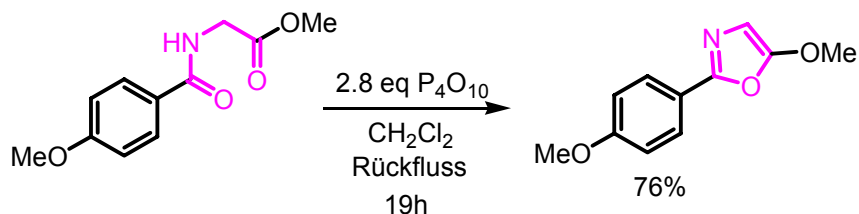


Mechanismusvorschlag

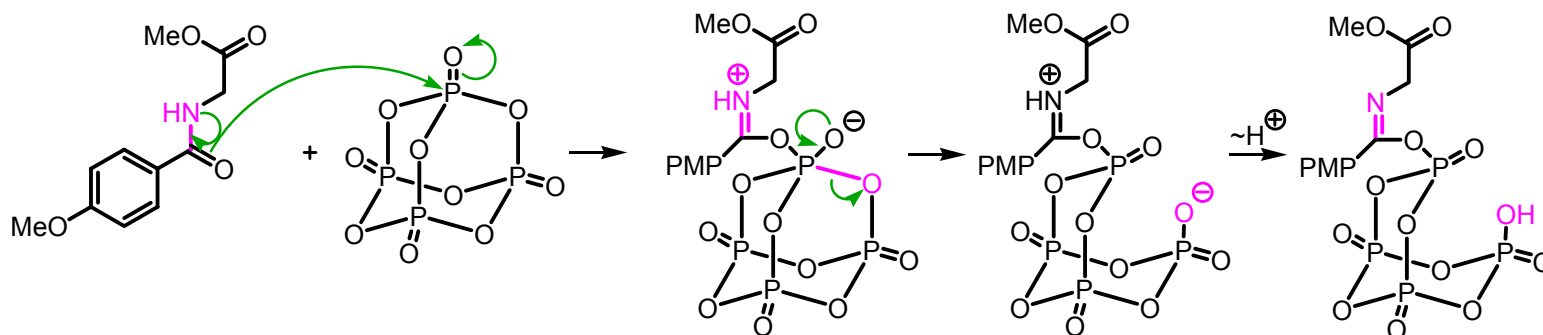


Literatur: Evans, D. A.; Janey, J. M.; Magomedov, N.; Tedrow, J. S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 1884-1888

2) Dehydratisierung

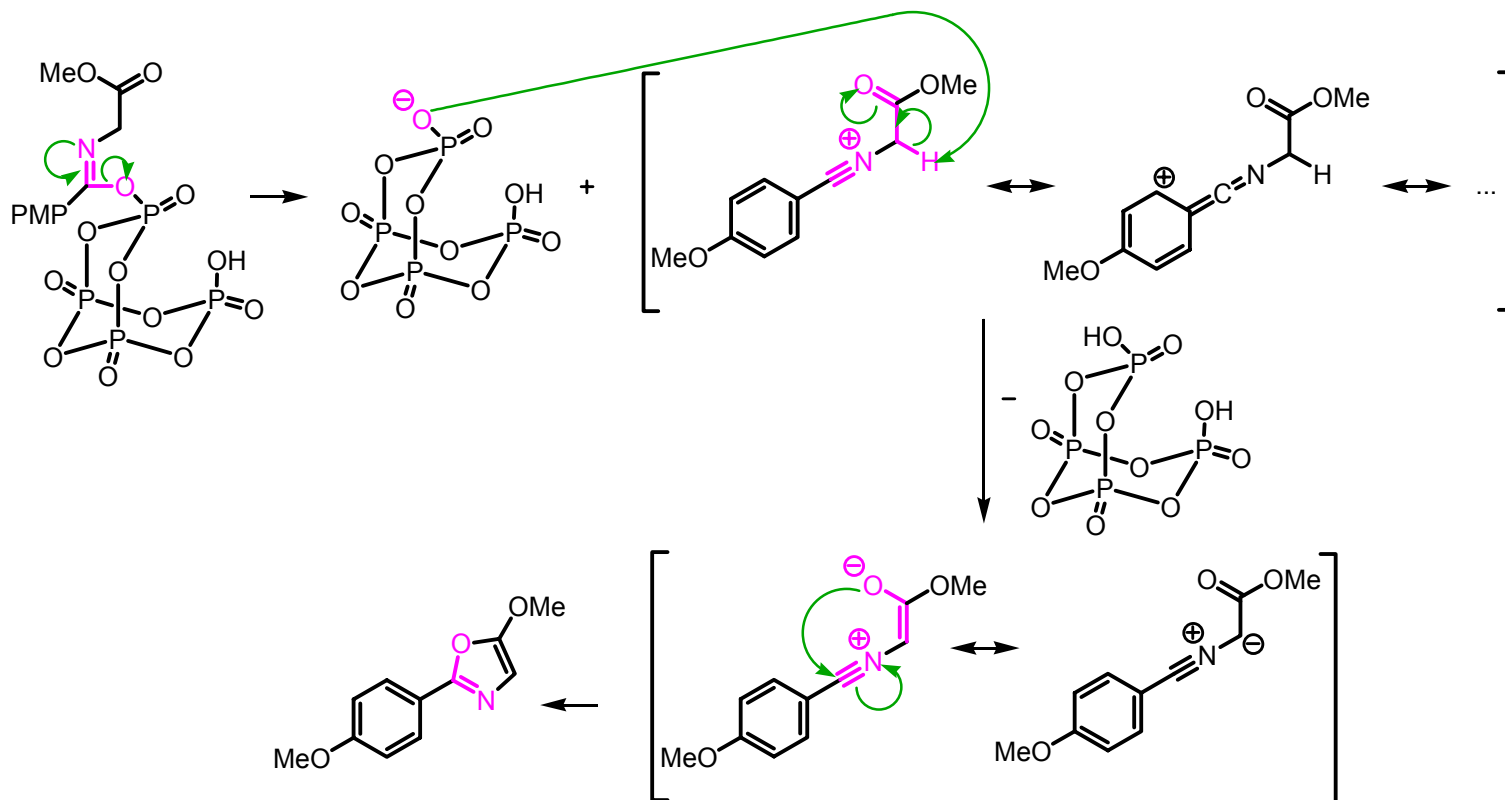


mein Mechanismusvorschlag



Literatur: Evans, D. A.; Janey, J. M.; Magomedov, N.; Tedrow, J. S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 1884-1888
 Brückner, R.; *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, 2004, S. 325

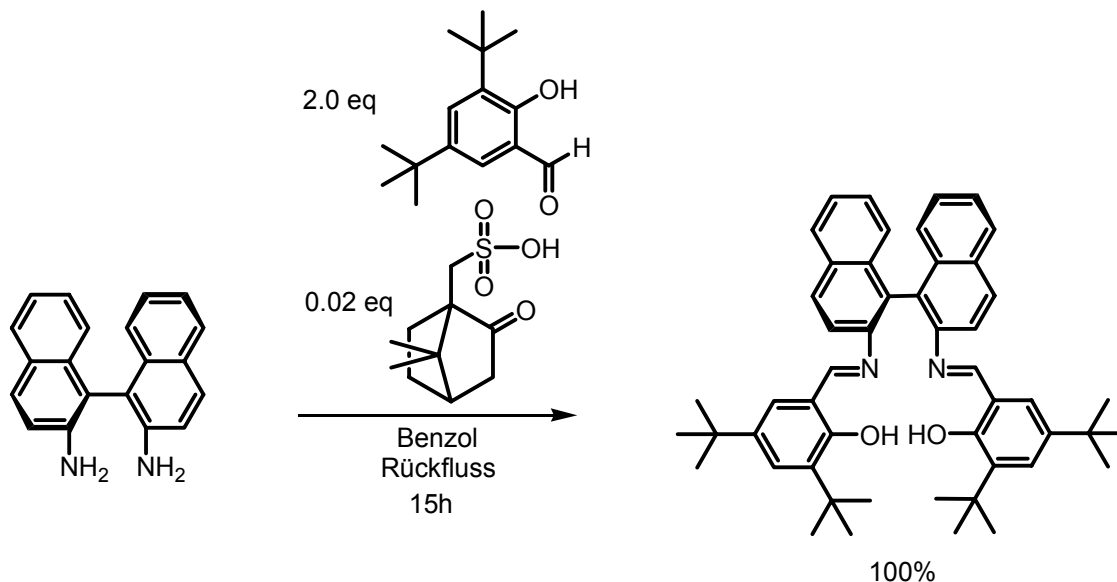
Fortsetzung



Literatur: Brückner, R.; Reaktionsmechanismen, 3. Auflage, 2004, S. 325
 L'abbé, G.; Ilisiu, A.-M.; Dehaen, W.; Toppet, S. J.; *Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 2259-2261

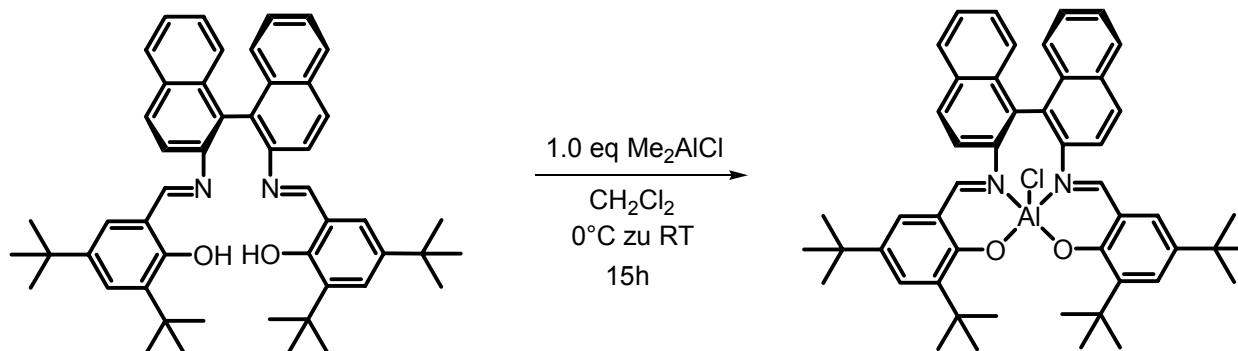
I.3b Synthese des Katalysators

1) Iminbildung

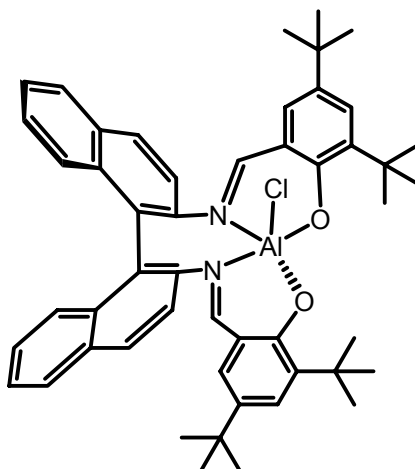


Literatur: Evans, D. A.; Janey, J. M.; Magomedov, N.; Tedrow, J. S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 1884-1888

2) Metallierung



Fünffach koordiniertes Al-Atom besitzt trigonal- bipyramidale Struktur mit dem Cl- Atom in äquatorialer Position

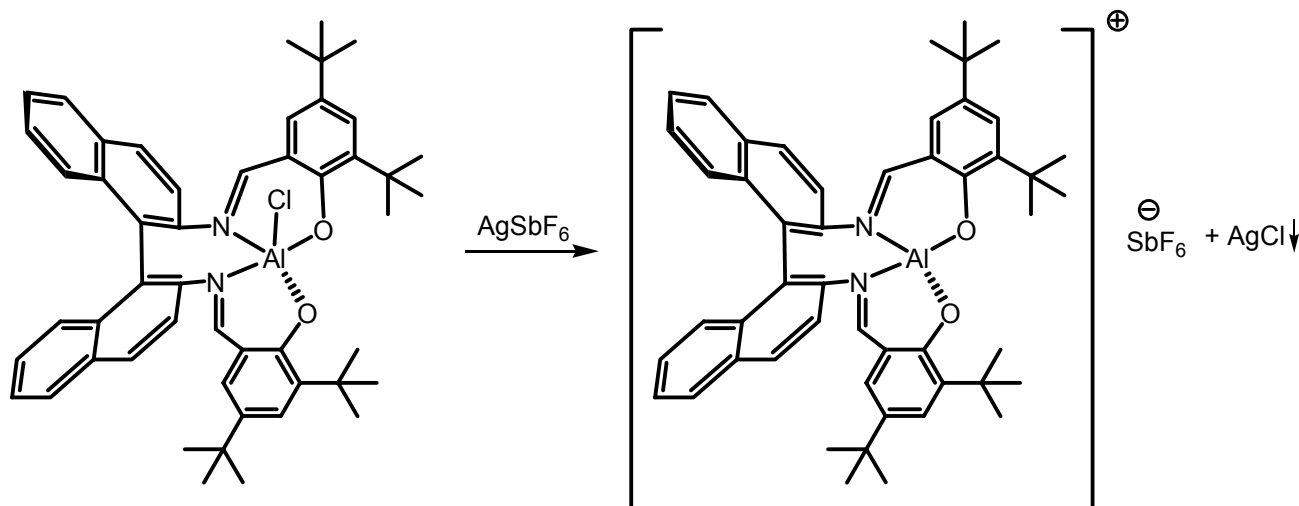


Literatur: Evans, D. A.; Janey, J. M.; Magomedov, N.; Tedrow, J. S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 1884-1888

I.3c Salen- Al-Aldol

Mechanismusvorschlag

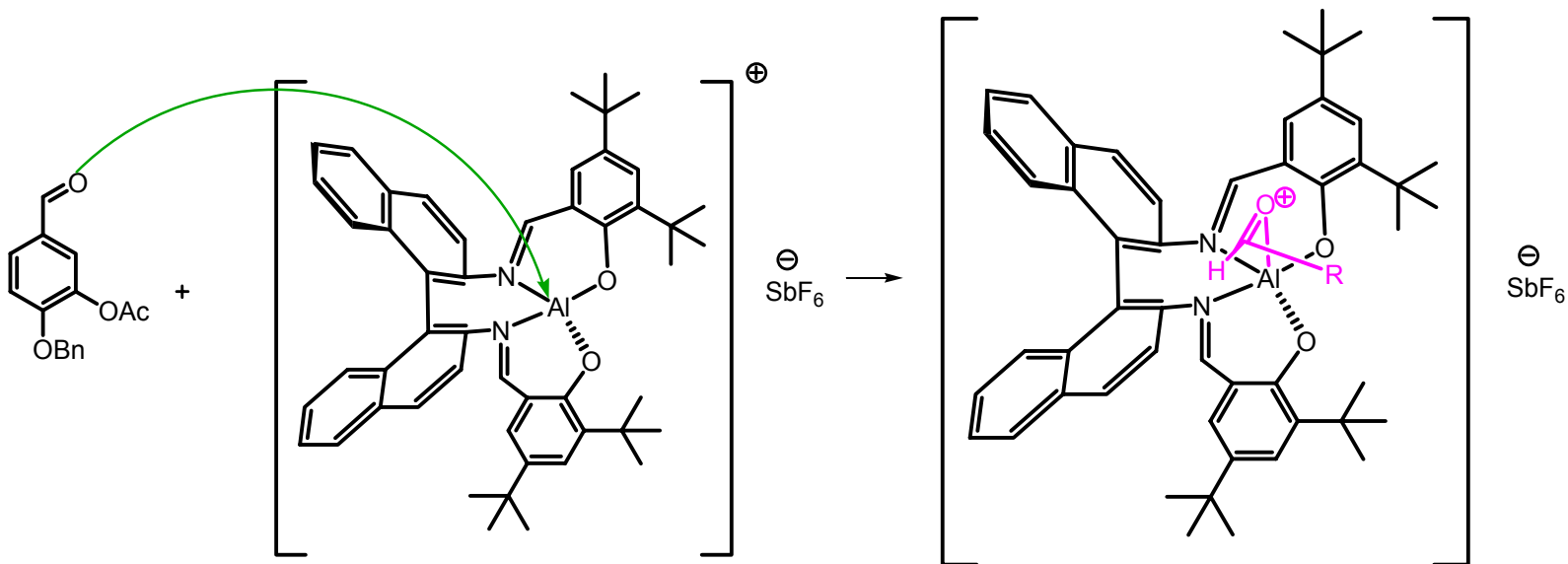
1) *in-situ*-Aktivierung des Katalysators



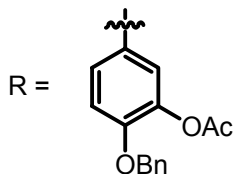
Al nur vierfach koordiniert, da SbF_6^- ein nicht- koordinierendes Anion ist
 Zugabe von Molsieb, damit Wasser nicht an Al koordiniert
 Toluol als wenig koordinierendes Lösungsmittel ist ideal
 aber: Wahl des Lösungsmittels hat keinen Einfluss auf die Diastereoselektivität

Literatur: Evans, D. A.; Janey, J. M.; Magomedov, N.; Tedrow, J. S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 1884-1888

2) Aldol- Reaktion

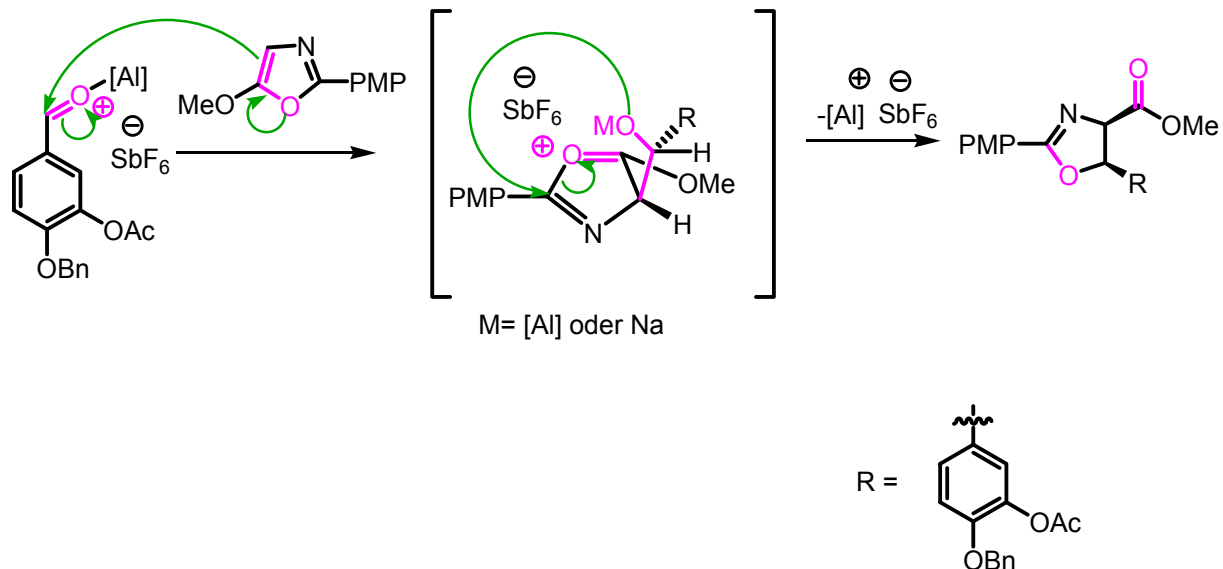


Angriff des Oxazols aufgrund sterischer
 Hinderung nur von der Si-Seite her möglich



Literatur: Evans, D. A.; Janey, J. M.; Magomedov, N.; Tedrow, J. S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 1884-1888

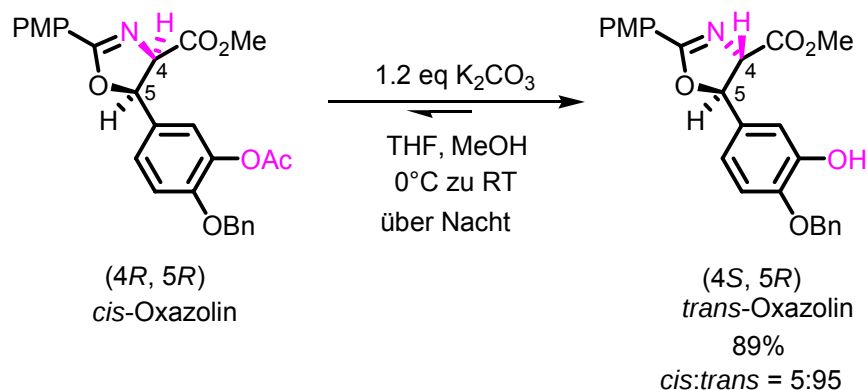
Fortsetzung



Zugabe von Na_2SO_4 erhöht die Ausbeute. Wahrscheinlich hilft das (nach dem HSAB- Prinzip) harte Kation Na^+ beim Abbau der vermuteten Zwischenstufe.
 Es wirkt außerdem auch als Trockenmittel.

Literatur: Evans, D. A.; Janey, J. M.; Magomedov, N.; Tedrow, J. S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 1884-1888

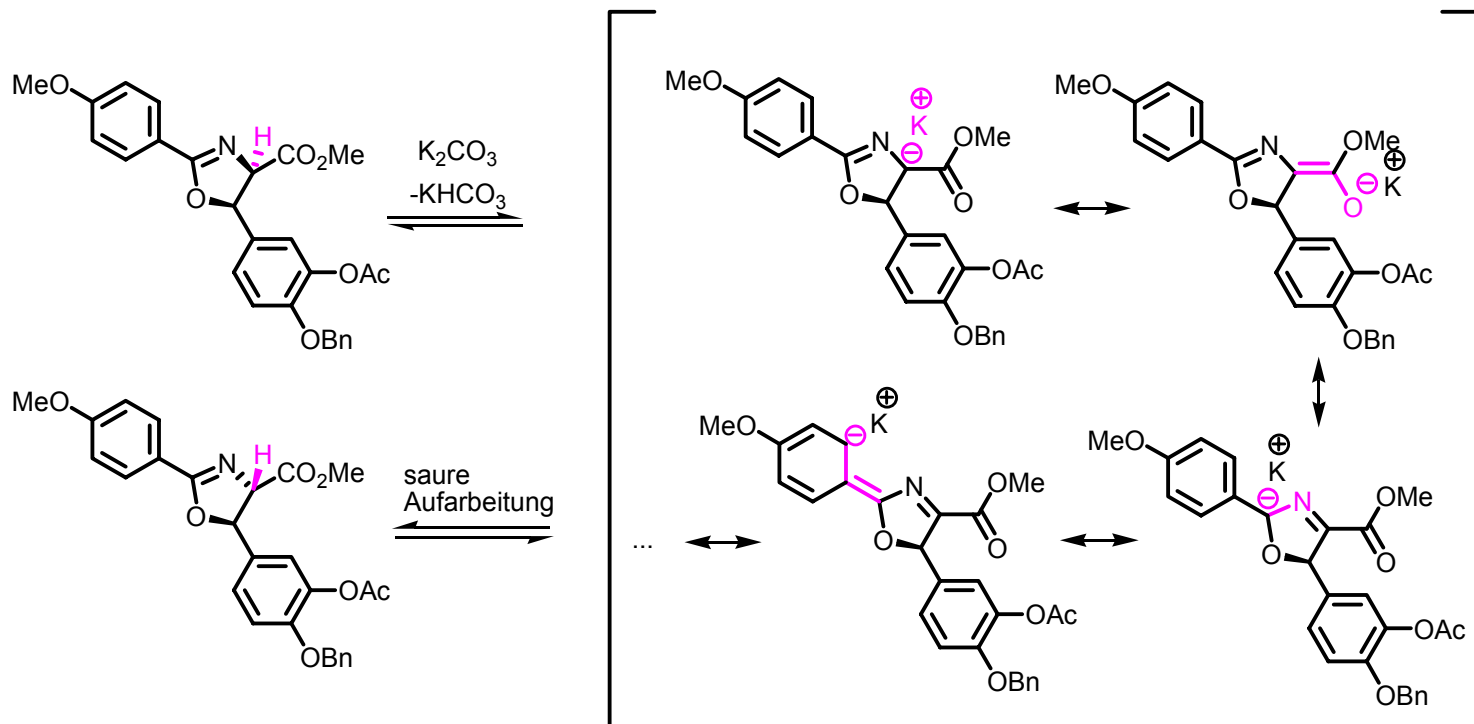
I.4 Epimerisierung und Umesterung



Literatur: Evans, D. A.; Janey, J. M.; Magomedov, N.; Tedrow, J. S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 1884-1888

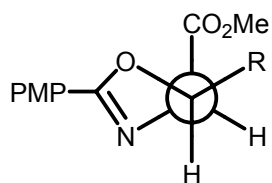
I.4a Epimerisierung

Mechanismusvorschlag

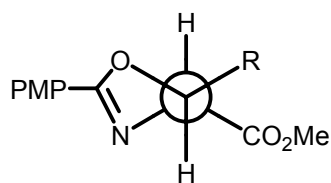


Begründung der Stereoselektivität

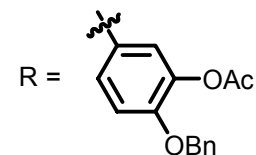
Newman- Projektion



cis-Oxazolin



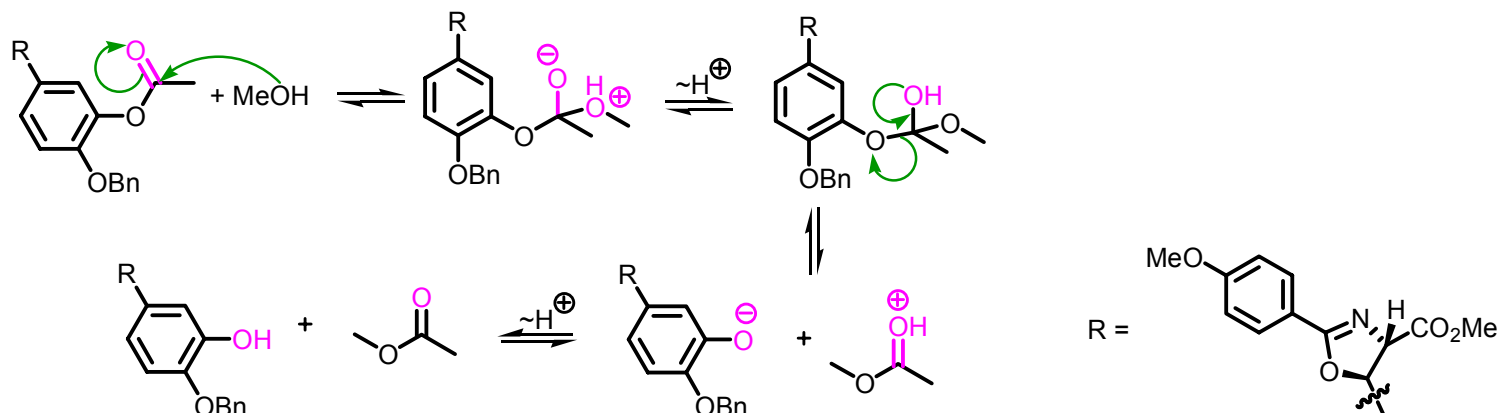
trans-Oxazolin



trans-Oxazolin ist aufgrund weniger gauche- WW energetisch günstiger

I.4b Umesterung

Mechanismusvorschlag

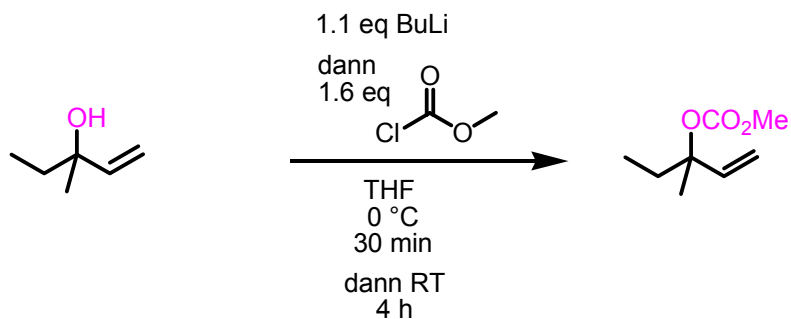


pKa-Werte in H_2O :

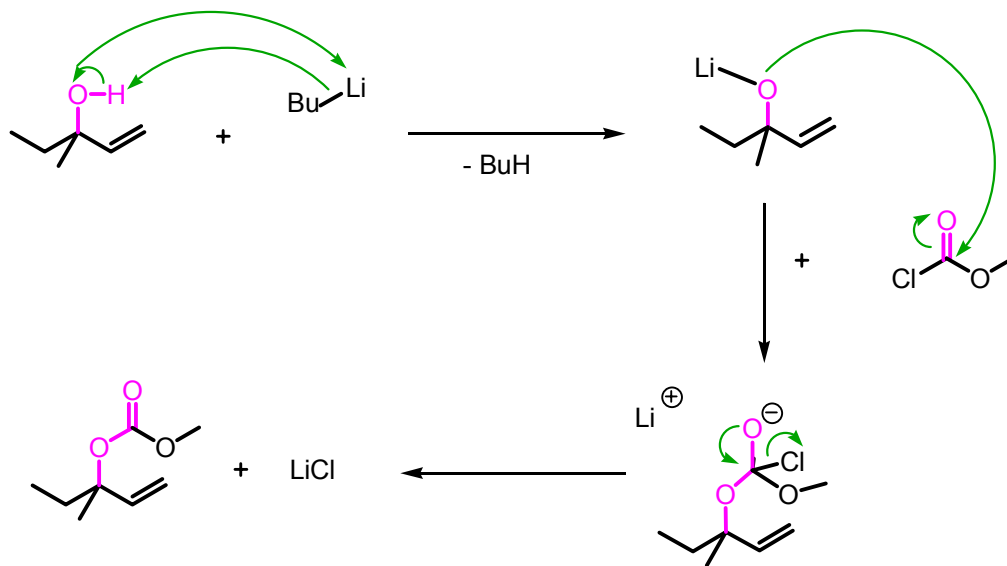
HCO_3^-	10,4
MeOH	15,5

Literatur: „Das große Tafelwerk“, Volk und Wissen Verlag, 1. Auflage, 1999
chemie.thf-berlin.de/OC/ALKOHOLE.doc

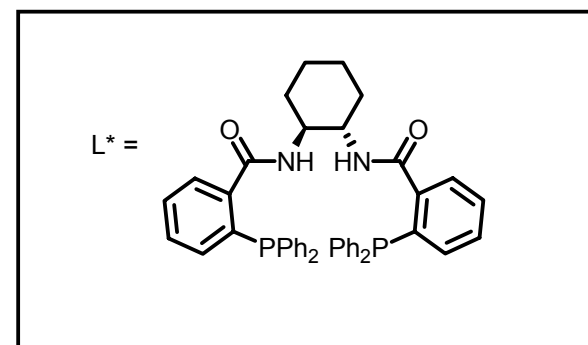
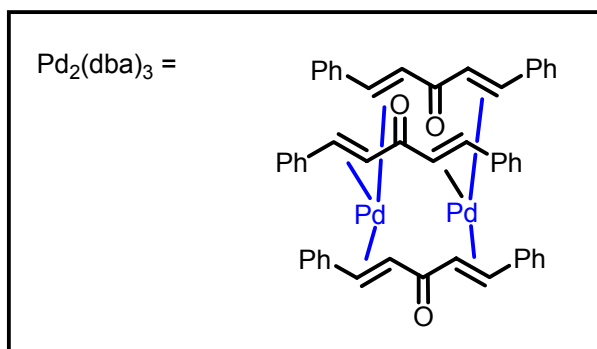
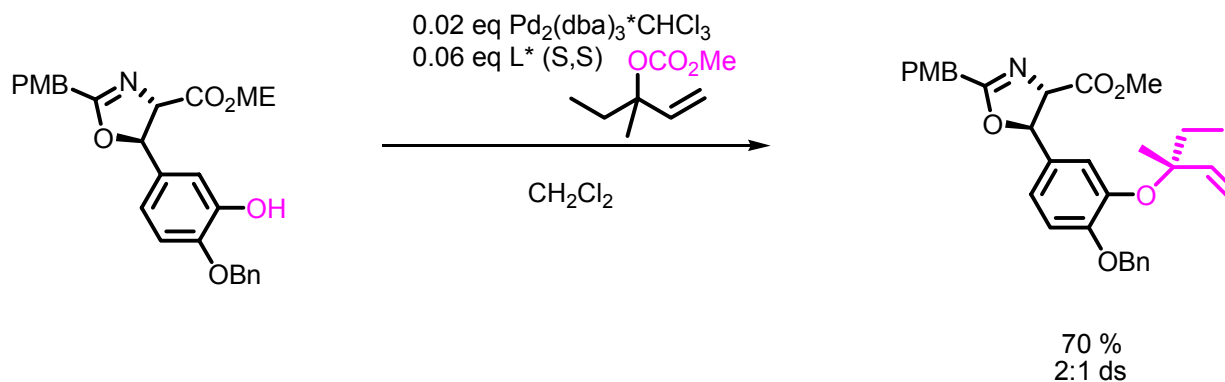
II. 1 Darstellung des Carbonsäureesters



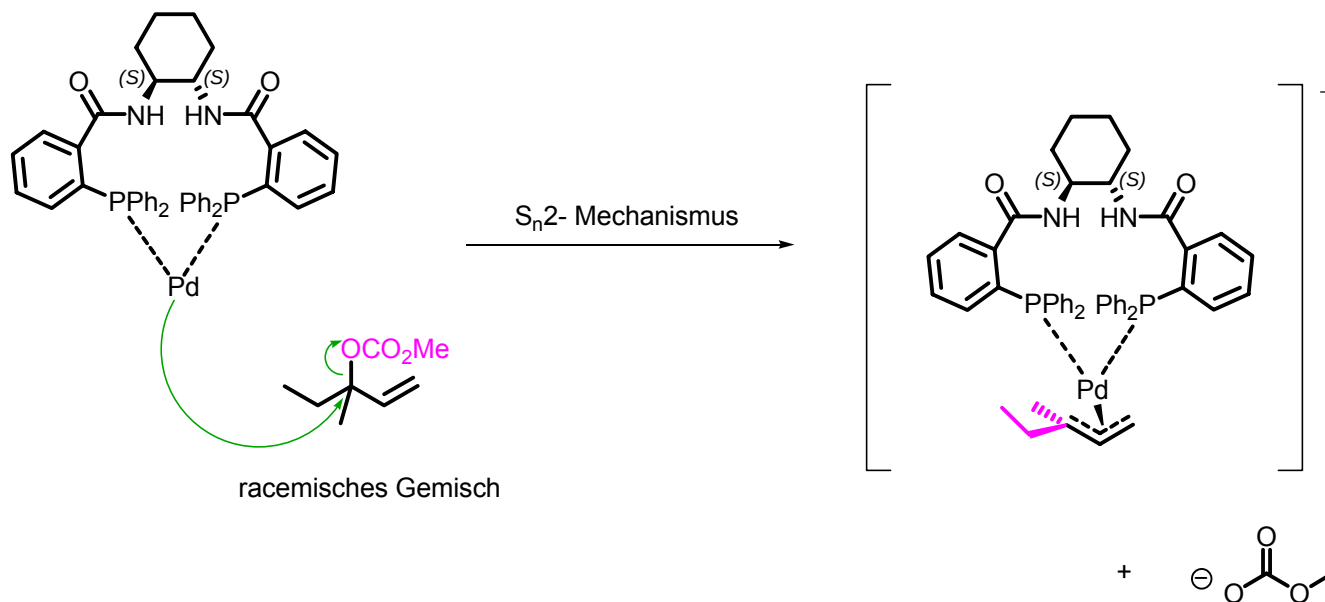
Mechanismusvorschlag



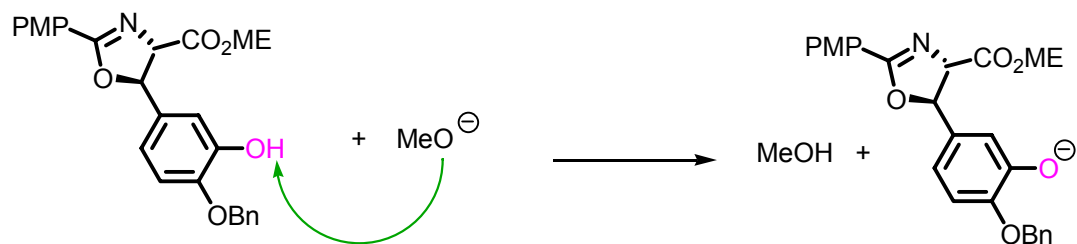
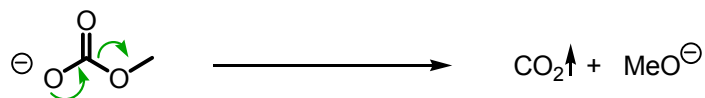
II.2. Asymmetrische Palladium- π -Allyl Alkylierung



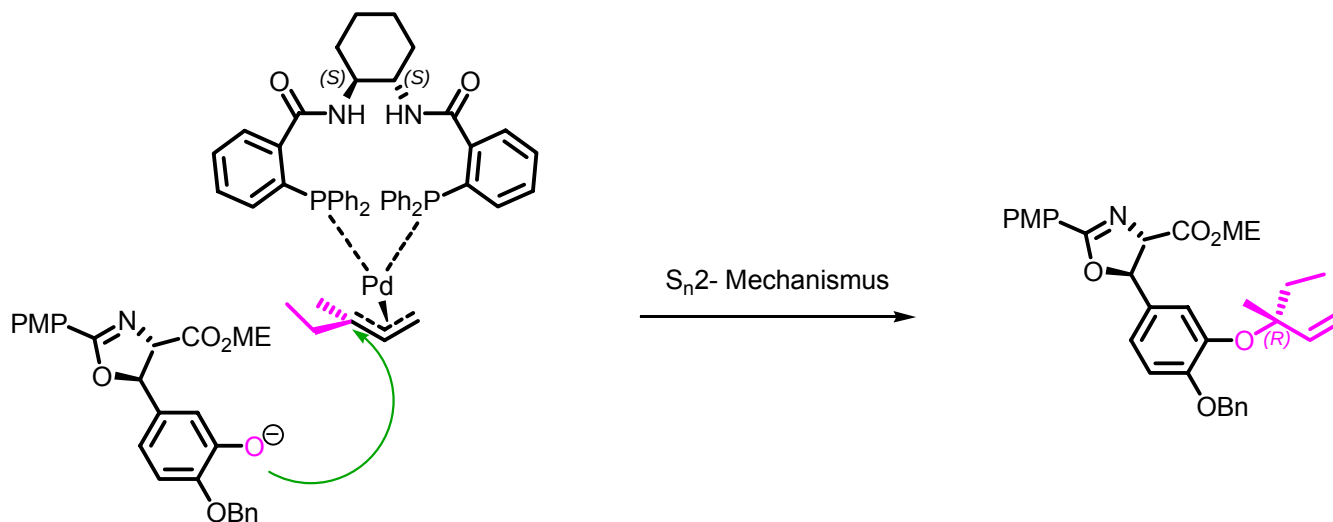
Mein Mechanismusvorschlag



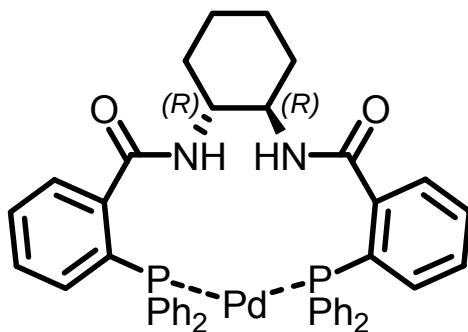
Bildung des Nucleophils



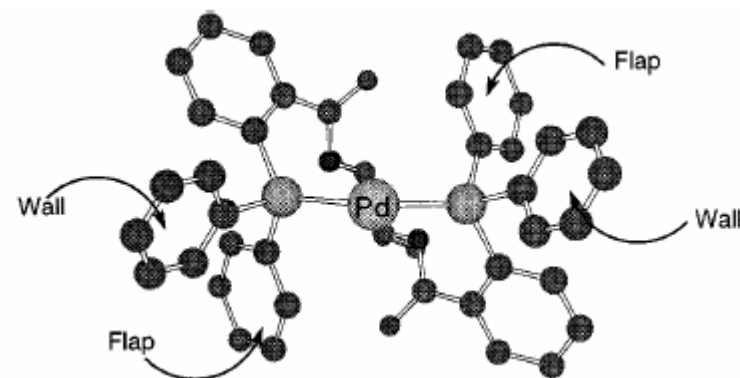
Fortsetzung



Begründung der Stereoselektivität anhand des R,R-Liganden



≡



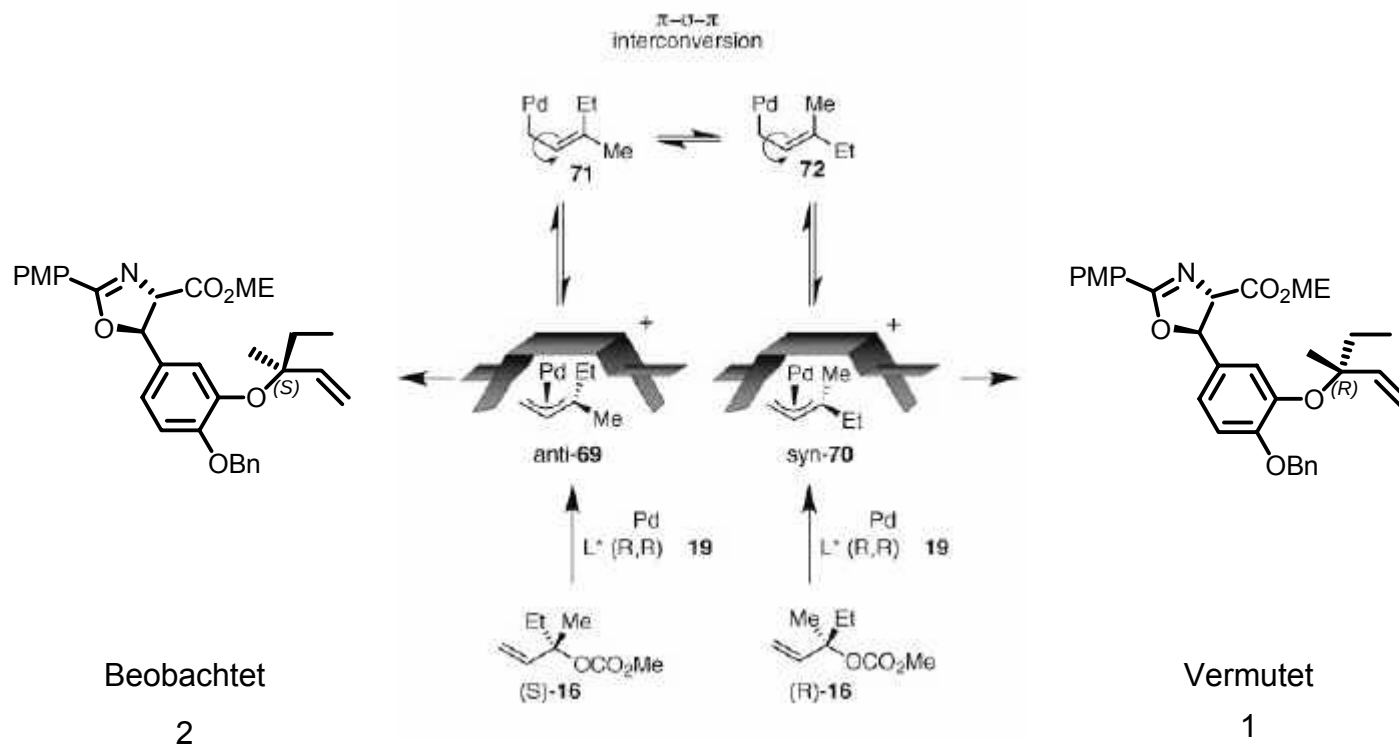
Ligand bildet sog. „Flügel“ und
 „Mauern“, die die Stereoselektivität
 und Regioselektivität der Reaktion
 beeinflussen sollen

≈



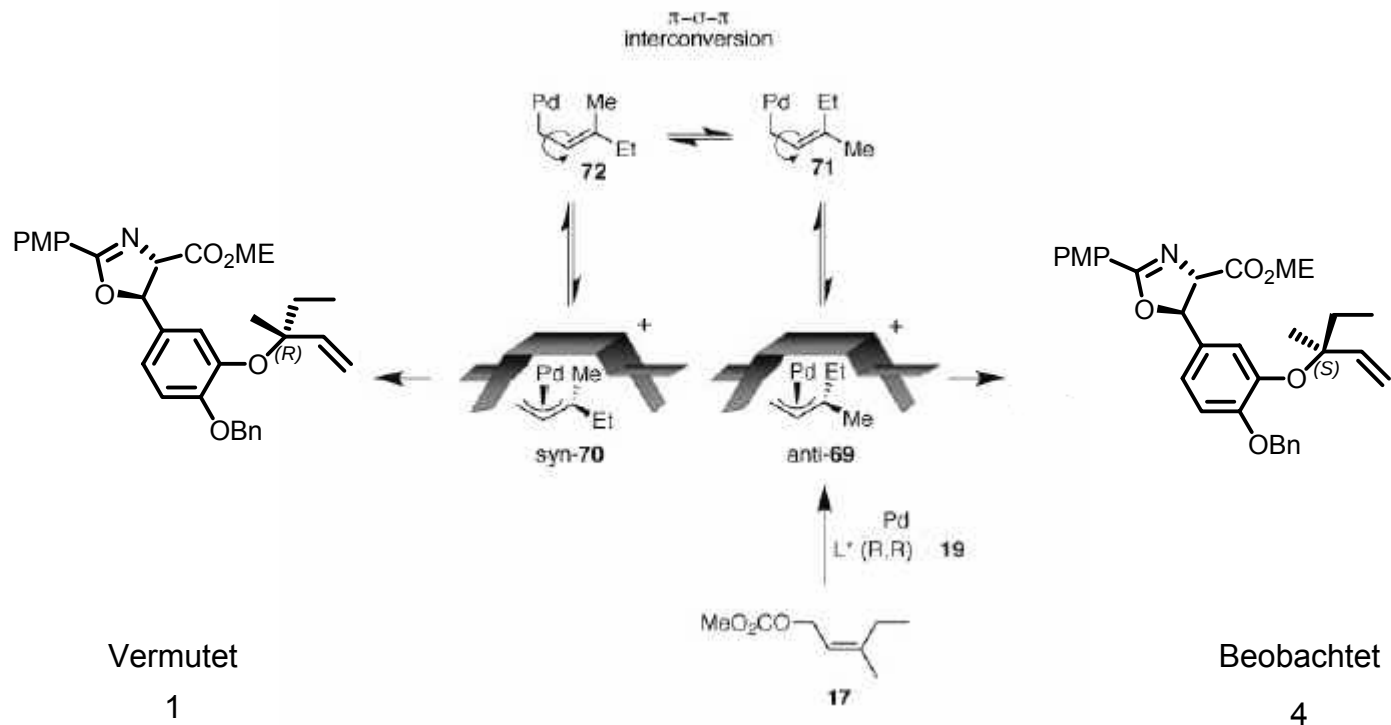
Literatur: Trost, B.M. and Toste, F. D.; *J. Am. Soc.* **1999**, 121, 4545-4554

Begründung der Stereoselektivität



Literatur: Sawayama, A. M. ; Tanaka, H. ; Wandless, T. J.; *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8819

Begründung der Stereoselektivität



Literatur: Sawayama, A. M. ; Tanaka, H. ; Wandless, T. J.; *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 8819

Begründung der Stereoselektivität

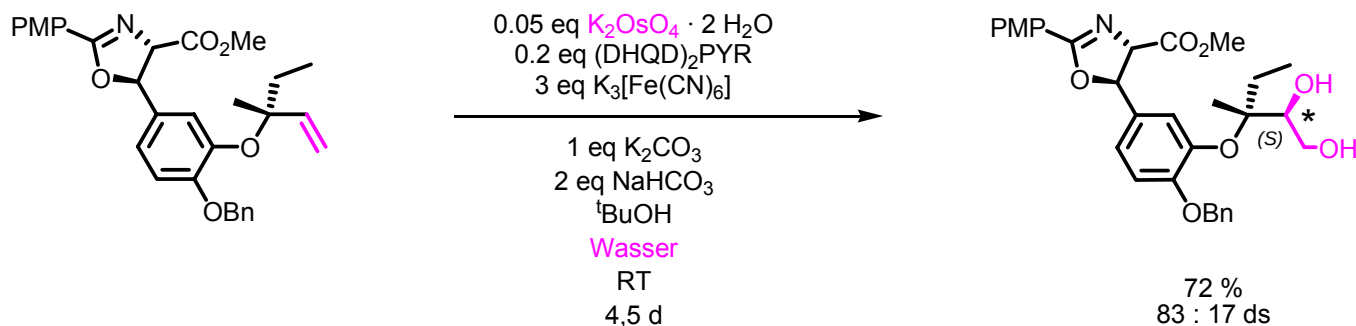
- Normalerweise ist die anti- π - allyl- Ausrichtung sterisch benachteiligt, da der größere Substituent näher an der Mauer und der kleinere Substituent unter dem Flügel positioniert ist, woraus intermolekulare Spannungen resultieren
- anti- π - allyl- Ausrichtung reaktiver

2 Theorien für Stereoselektivität

- π - σ - π - Umwandlungsgeschwindigkeit schneller als darauf folgende Alkylierung (Alkylierung enantio- bestimmender Schritt)
- bei Zutreffen der Theorie, Racemate aus beiden Reaktionen erhalten
 - trifft nicht zu: keine vollkommene Übereinstimmung mit kinetischer Steuerung
- Ionisierung durch Palladium ist enantio- bestimmender Schritt
- bei [16] racemisches Gemisch und [17] reine Enantioselektivität zu beobachten
- bei Zutreffen dieser Theorie wäre Wahl des Liganden irrelevant, reine „Doppel- S_N2 - Reaktion“
 - zwar nicht vollkommen übereinstimmend, jedoch rel. gute Erklärung der beobachteten Ergebnisse

! Mechanismus nicht genau geklärt !

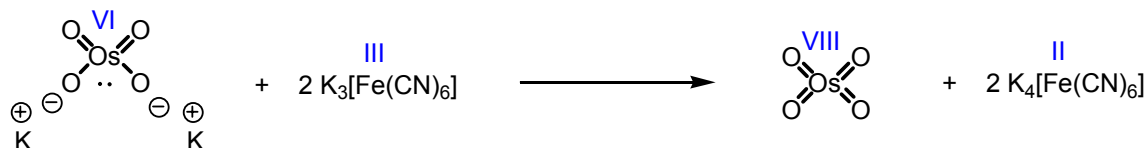
III.1 Asymmetrische Sharpless- Dihydroxylierung



Literatur: Brückner, R., „Reaktionsmechanismen“, 3. Aufl., 2004, S. 750 ff
http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=960869107&dok_var=d1&dok_ext=pdf&filename=960869107.pdf

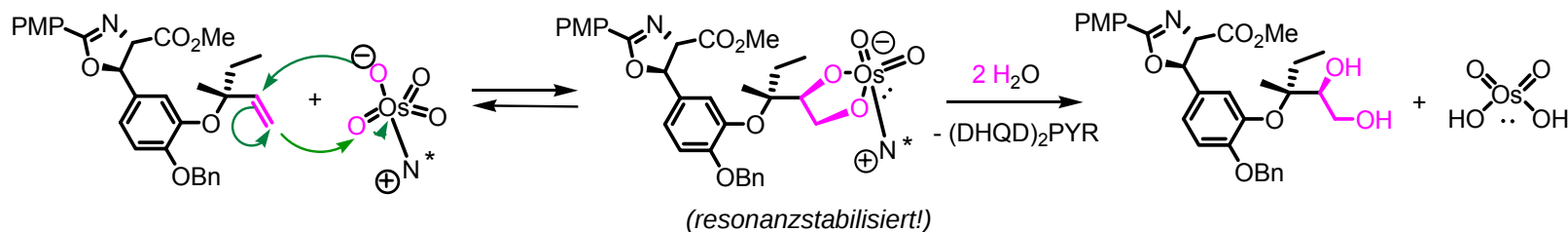
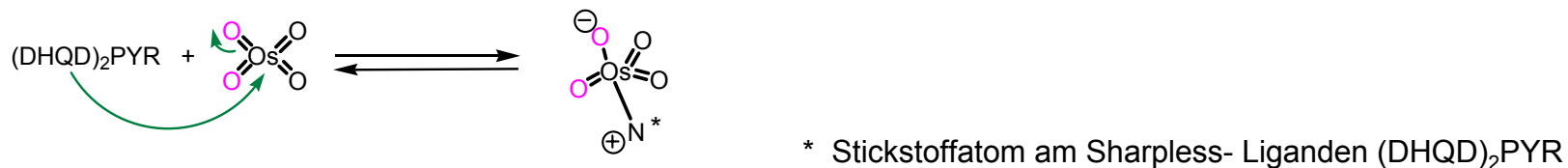
Mechanismusvorschlag

1) Oxidation zur reaktiven Spezies



analog erfolgt die Rückoxidation der entstehenden Osmium(VI)säure

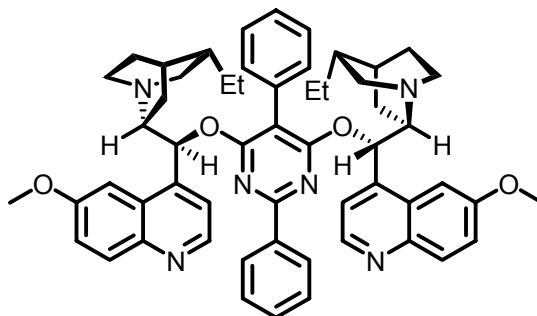
2) Dihydroxylierung



Literatur: Brückner, R., „Reaktionsmechanismen“, 3. Aufl., 2004, S. 750 ff

Begründung der Diastereoselektivität

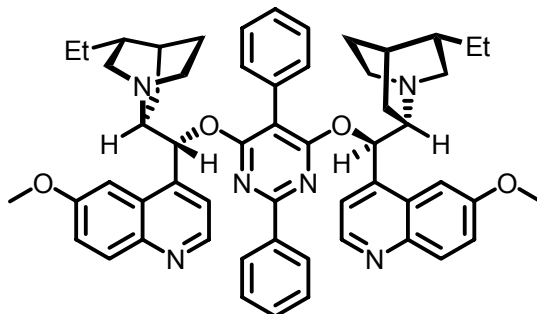
$(\text{DHQD})_2\text{PYR} \equiv$



Hydrochinidin- 2, 5- diphenyl-
4, 6- pyrimidindiyldiether

AD- Mix β

$(\text{DHQ})_2\text{PYR} \equiv$

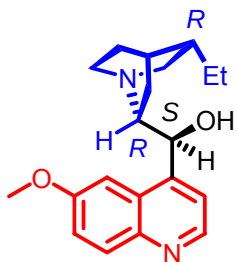


Hydrochinin- 2, 5- diphenyl-
4, 6- pyrimidindiyldiether

AD- Mix α

AD- Mixe

sind Kombinationen aus je 2 Aminalkoholen

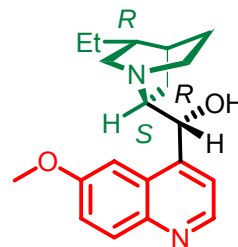


Dihydrochinidin (DHQD)

Dihydrochinuclidin II

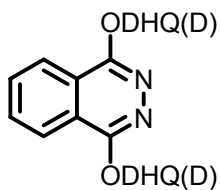
Dihydrochinuclidin I

Methoxychinolin

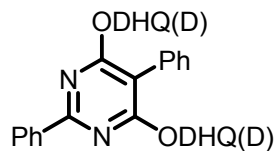


Dihydrochinin (DHQ)

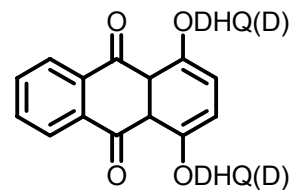
die über ein aromatisches Zwischenstück zu den eigentlichen chiralen Sharpless- Liganden verknüpft sind:



(DHQ(D))₂PHAL



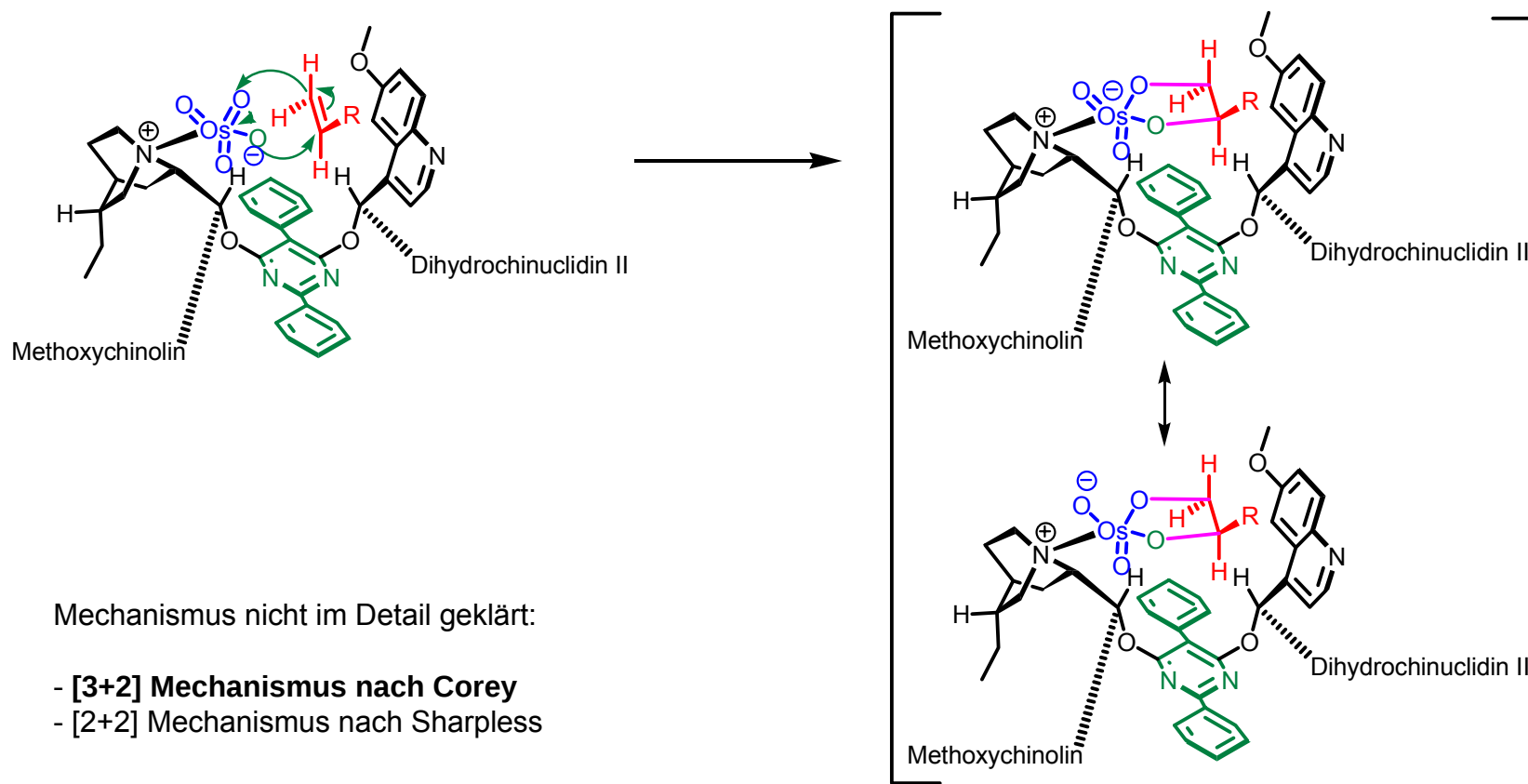
(DHQ(D))₂PYR



(DHQ(D))₂AQN

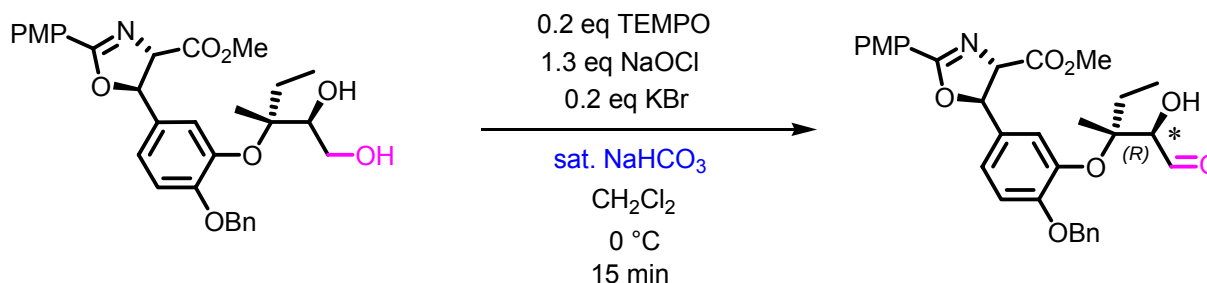
Literatur: http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=960869107&dok_var=d1&dok_ext=pdf&filename=960869107.pdf

Modellvorstellung zur Veranschaulichung des diastereomeren Reaktionsablaufs



Literatur: Brückner, R., „Reaktionsmechanismen“, 3. Aufl., 2004, S. 750 ff

III.2a TEMPO- Oxidation unter Anelli- Bedingungen

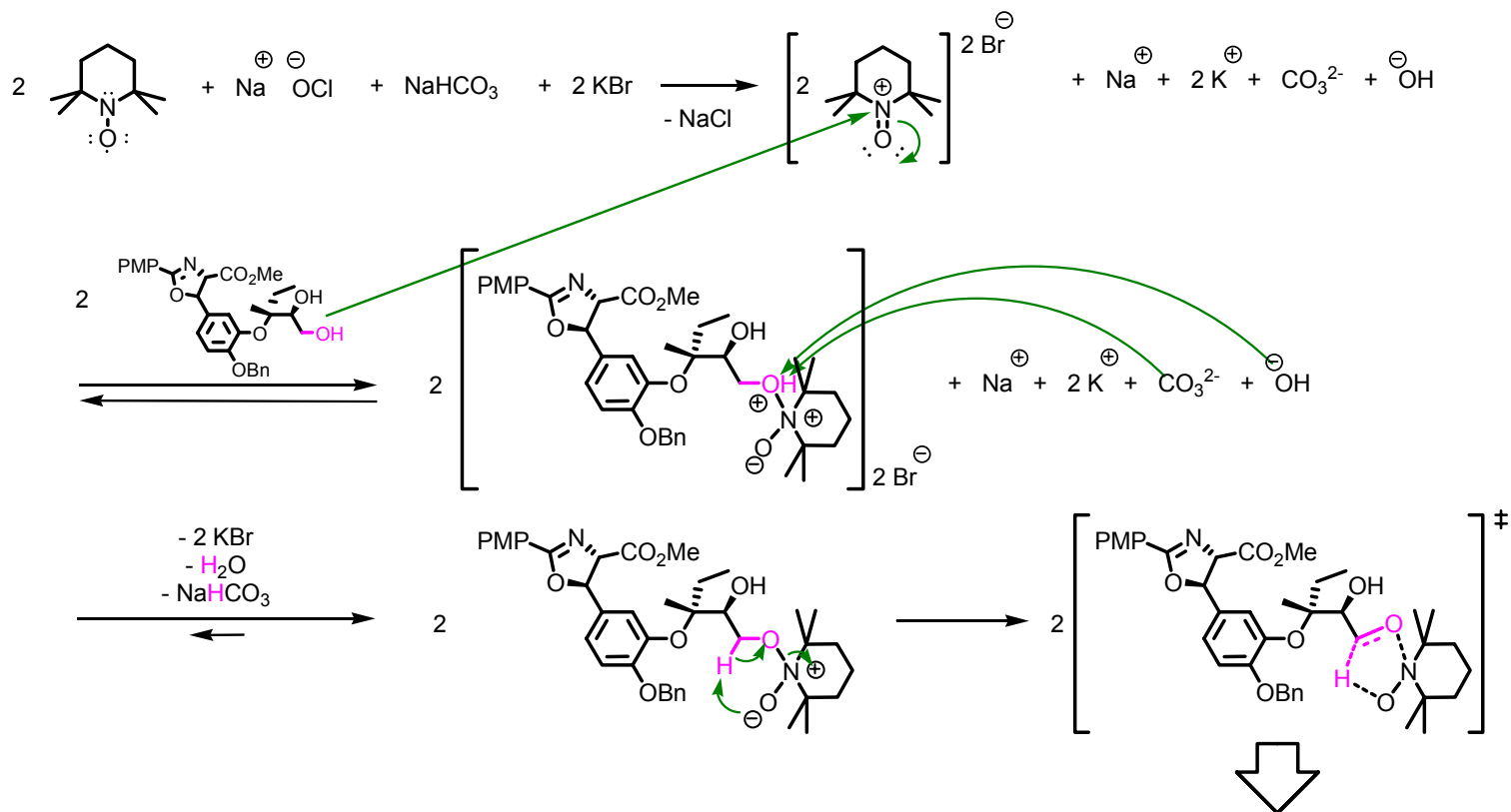


Unter basischen Reaktionsbedingungen verläuft die Oxidation des sterisch stärker gehinderten sekundären Alkohols **bedeutend** langsamer als die Oxidation an der primären Hydroxygruppe.

Literatur: Brückner, R., „Reaktionsmechanismen“, 3. Aufl., 2004, S. 748
 De Nooy, A.E.J.; Besemer, A.C.; van Bekkum, H. *Synthesis* **1996**, S. 1153 – 1174
 Anelli, P.L.; Montanari, F.; Quici S. *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 8, S. 367; Vol. 69, S. 212

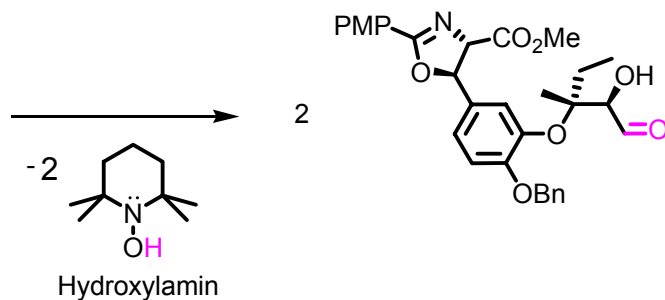
Mechanismusvorschlag

Die vorangehende Oxidation des TEMPO zum reaktiveren Oxammoniumsalz verläuft im basischen pH- Bereich nicht über eine Disproportionierungsreaktion.

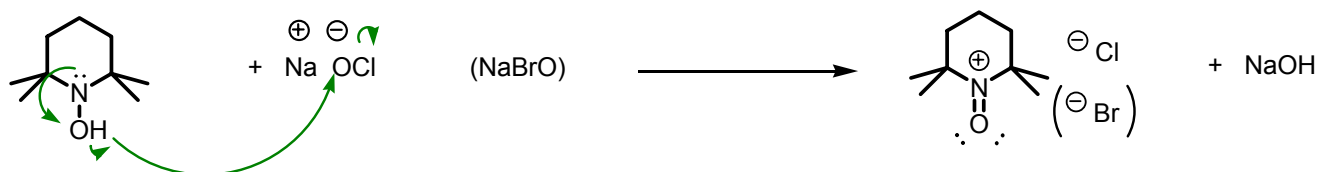


An dieser Stelle entsteht die zusätzliche sterische Benachteiligung der sekundären Hydroxygruppe durch den im Alkalischen cyclisch verlaufenden Reaktionsmechanismus.

Fortsetzung

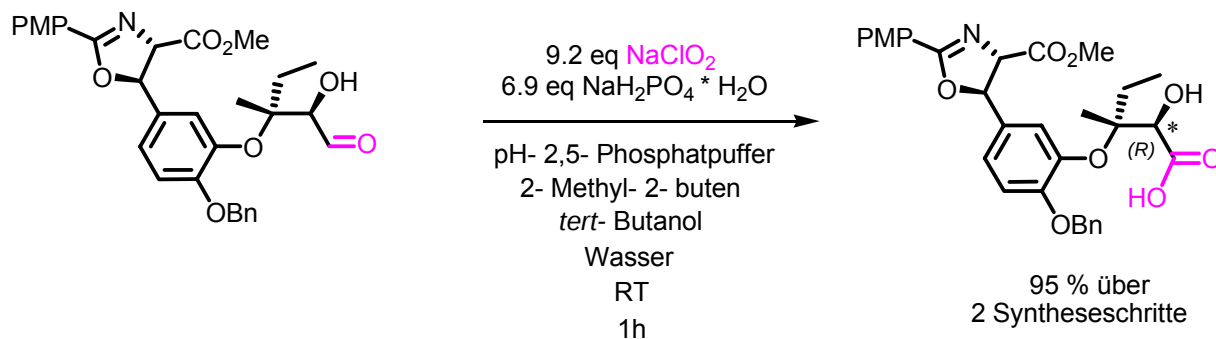


Rückoxidation

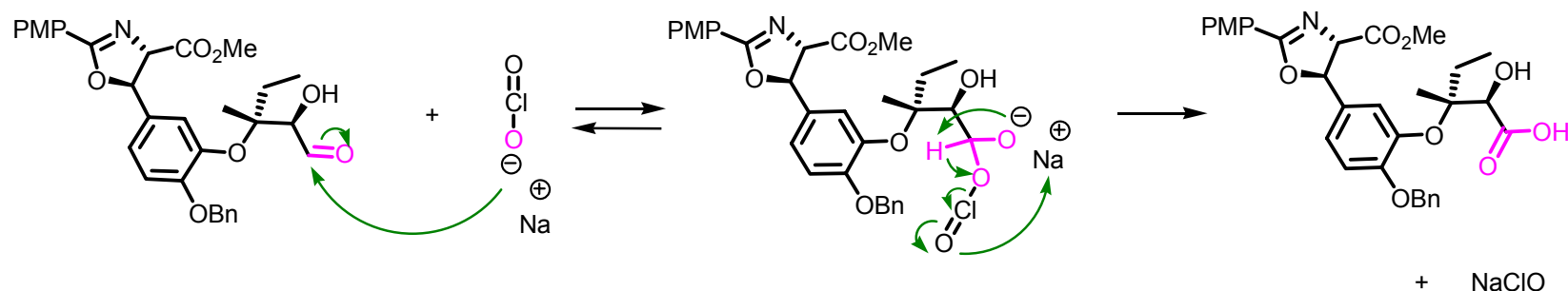


Literatur: Brückner, R., „Reaktionsmechanismen“, 3. Aufl., 2004, S. 748
 De Nooy, A.E.J.; Besemer, A.C.; van Bekkum, H. *Synthesis* **1996**, S. 1153 – 1174
 Anelli, P.L.; Montanari, F.; Quici S. *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 8, S. 367; Vol. 69, S. 212

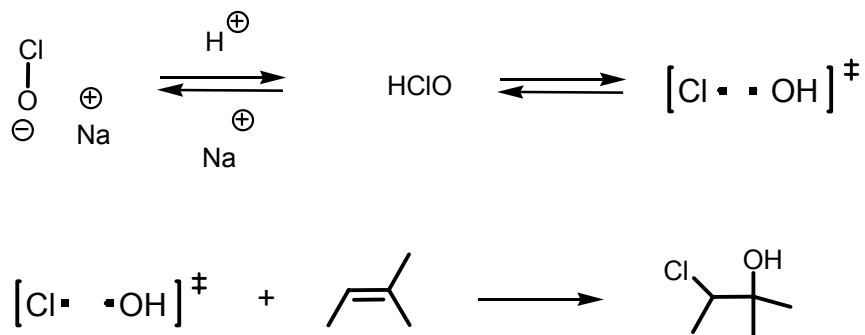
III.2b NaClO₂- Oxidation



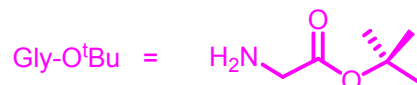
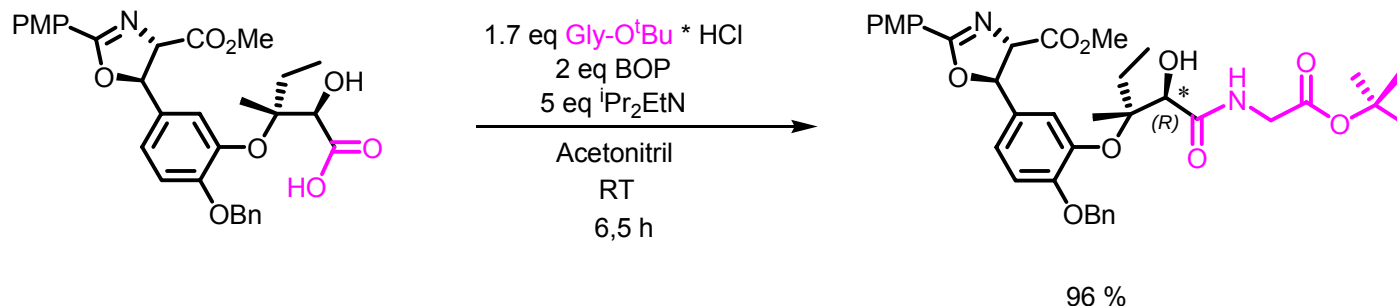
Mechanismusvorschlag (aus Seminar)



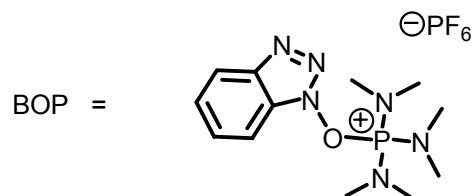
Scavenger- Effekt des 2- Methyl- 2- buten:



III.3 Peptidkupplung I



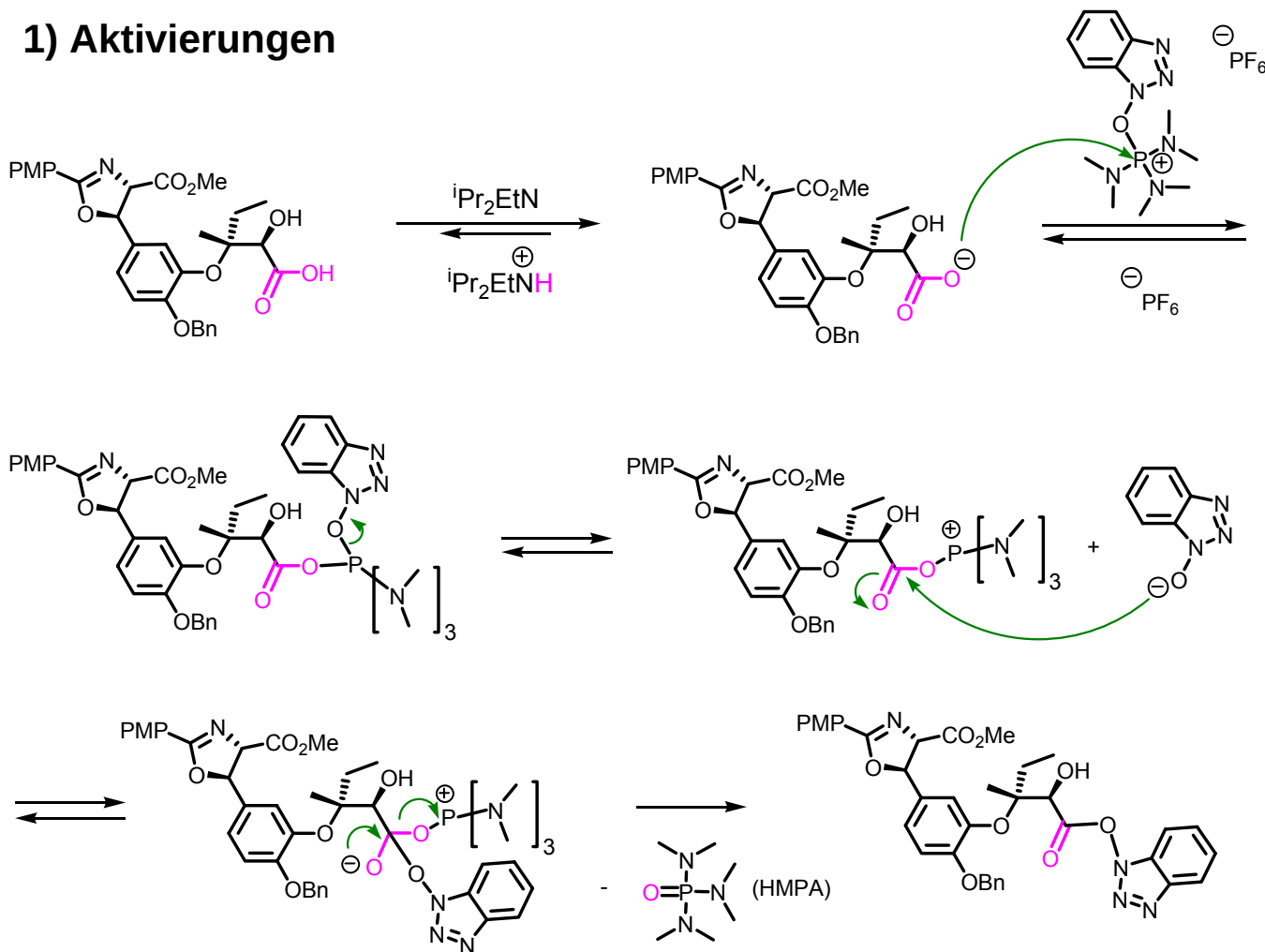
Glycin- *tert*- butylester



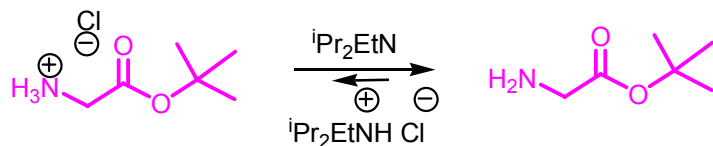
Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-
 phosphoniumhexafluorophospha

Mechanismusvorschlag (aus Seminar)

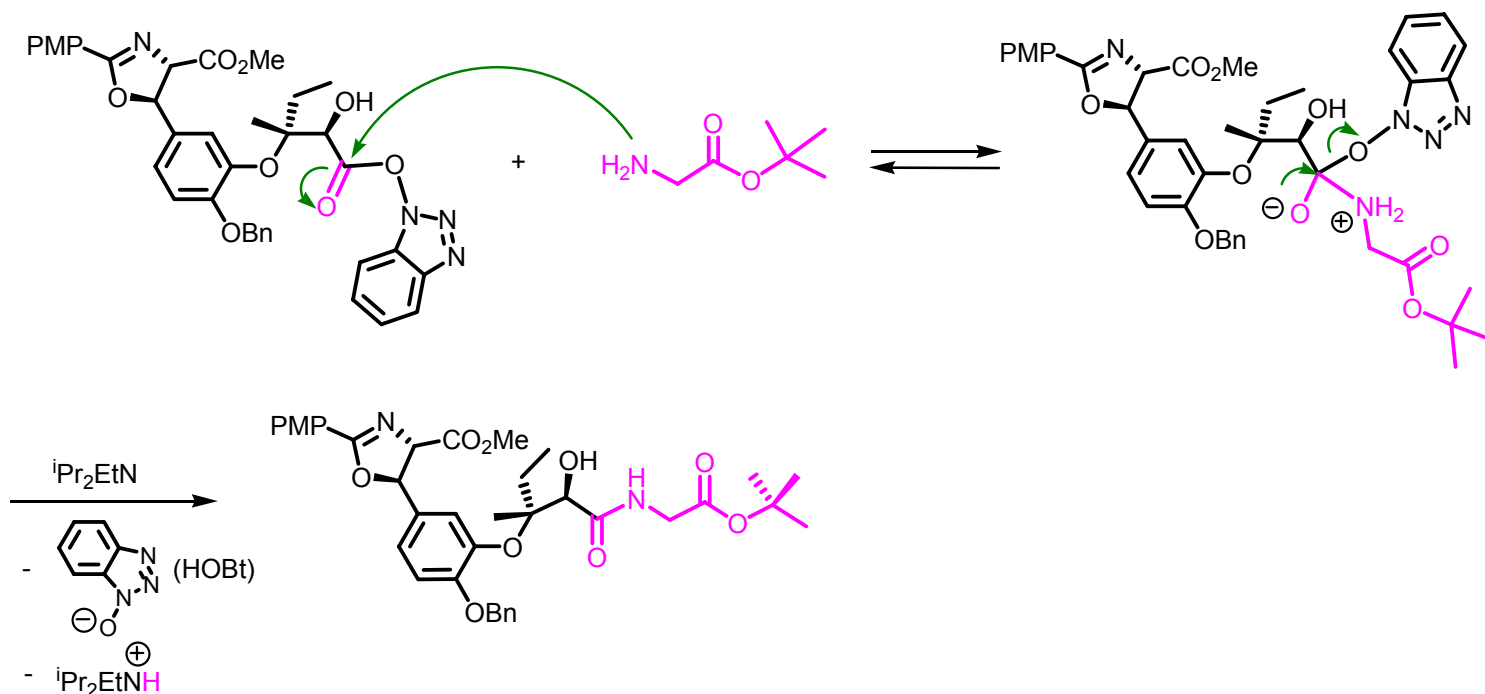
1) Aktivierungen



Fortsetzung I

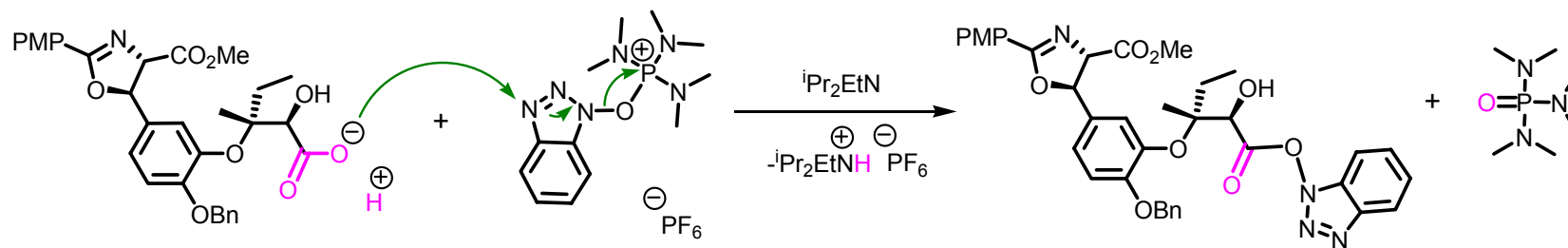


2) Kupplung

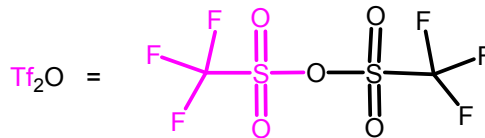
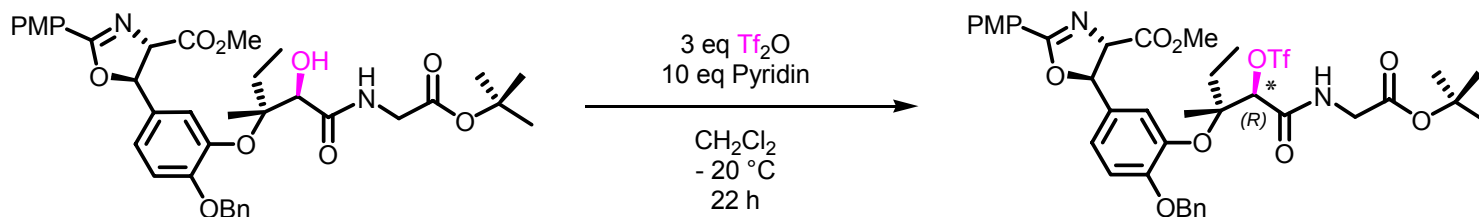


Fortsetzung II

3) weiterer Vorschlag zur Aktivierung der Carbonylfunktion

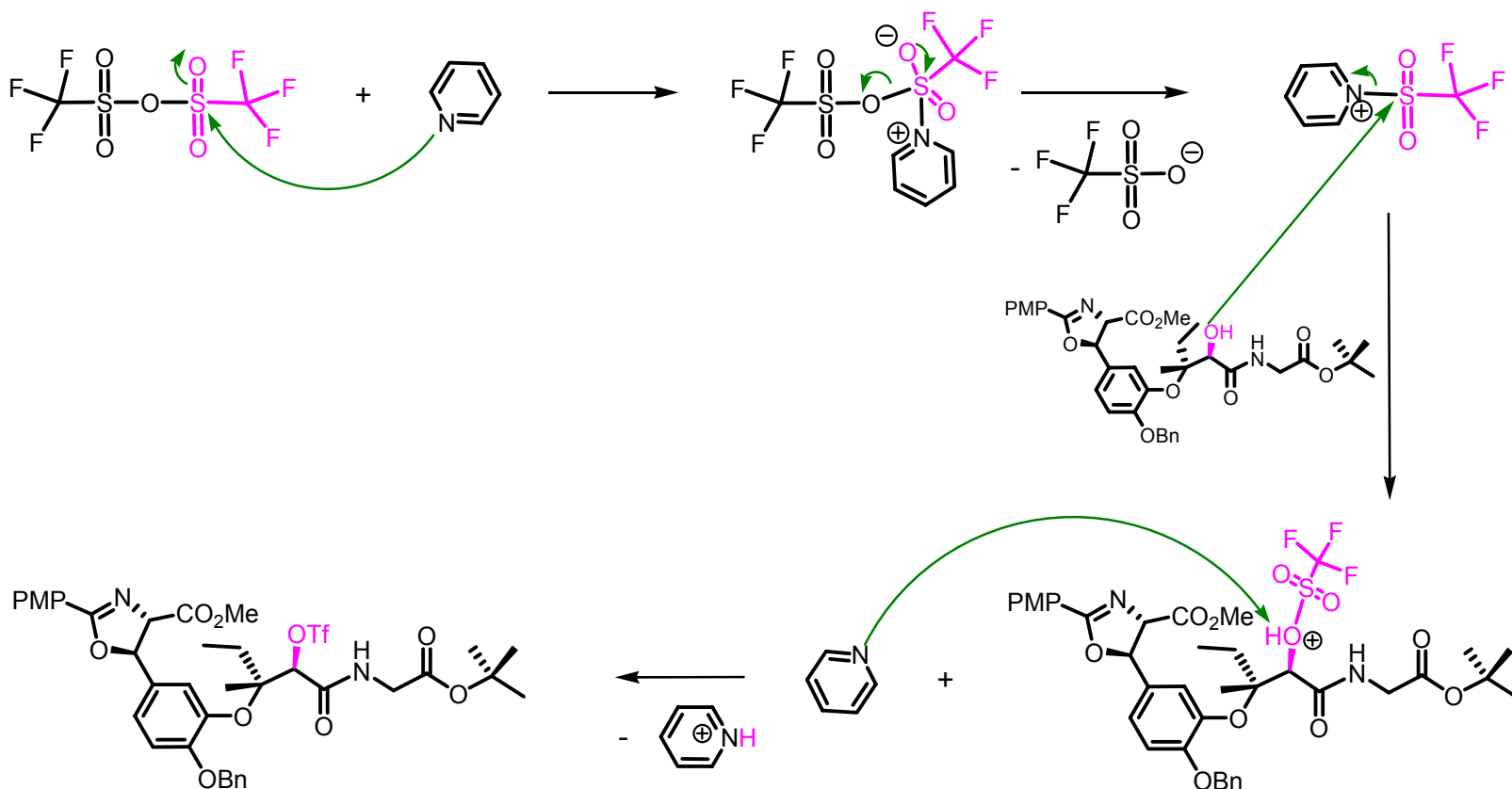


III.4a Aktivierung der Hydroxygruppe

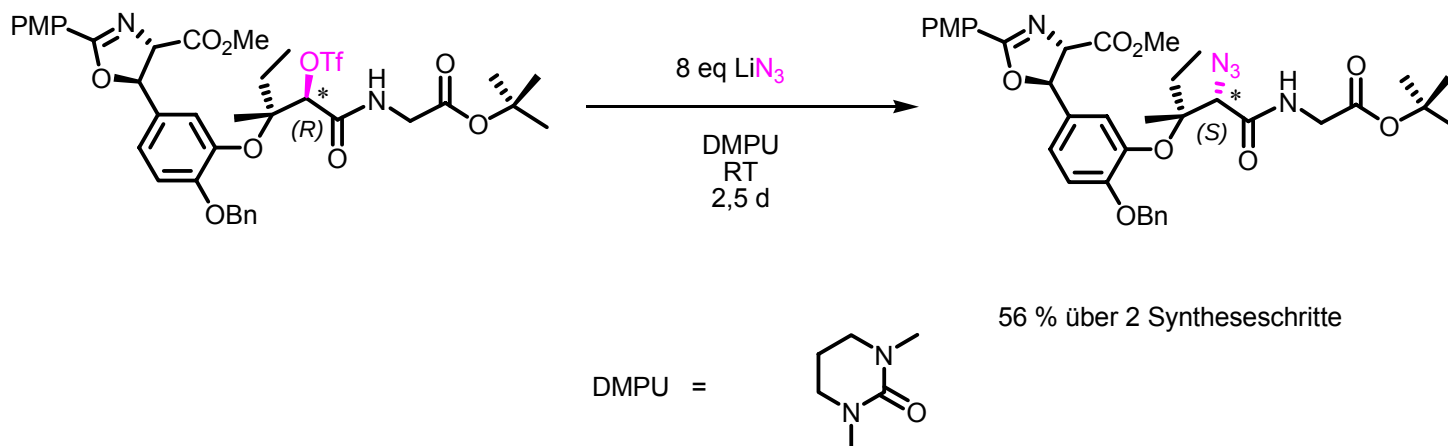


Trifluormethansulfonsäureanhydrid

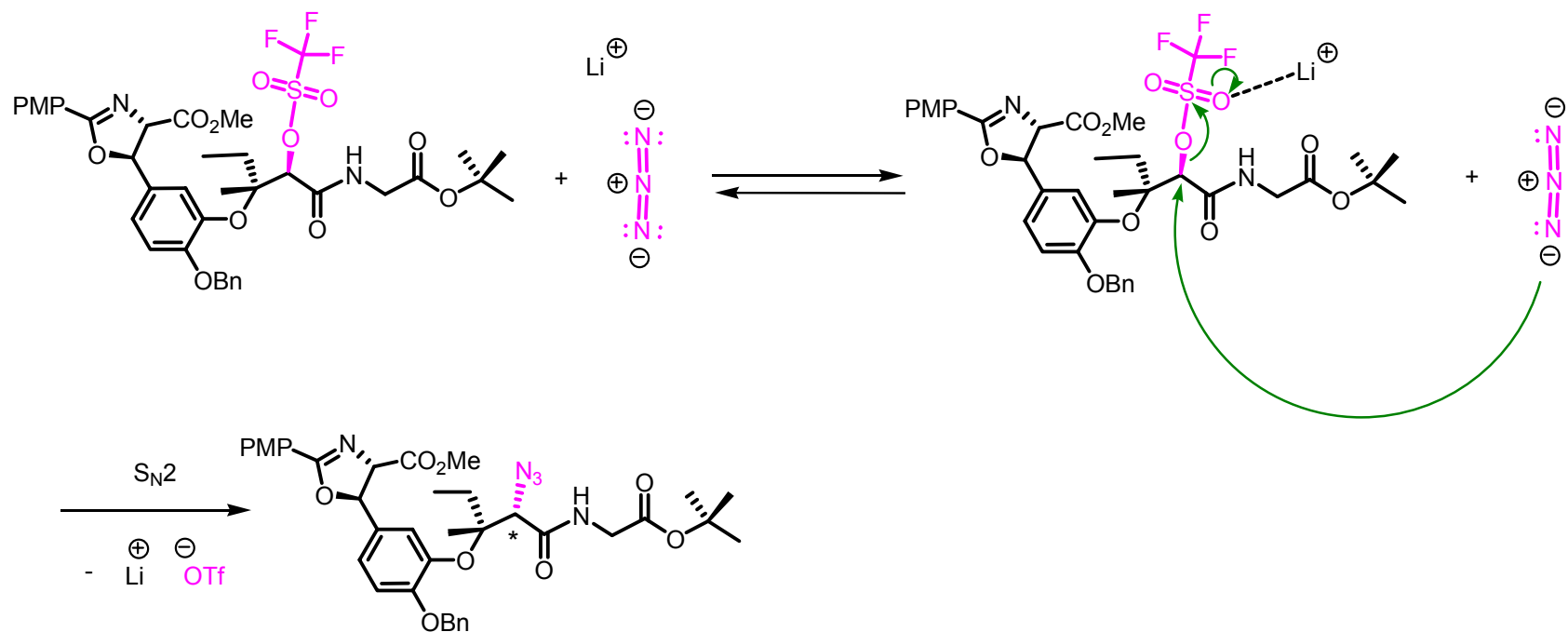
mein Mechanismusvorschlag



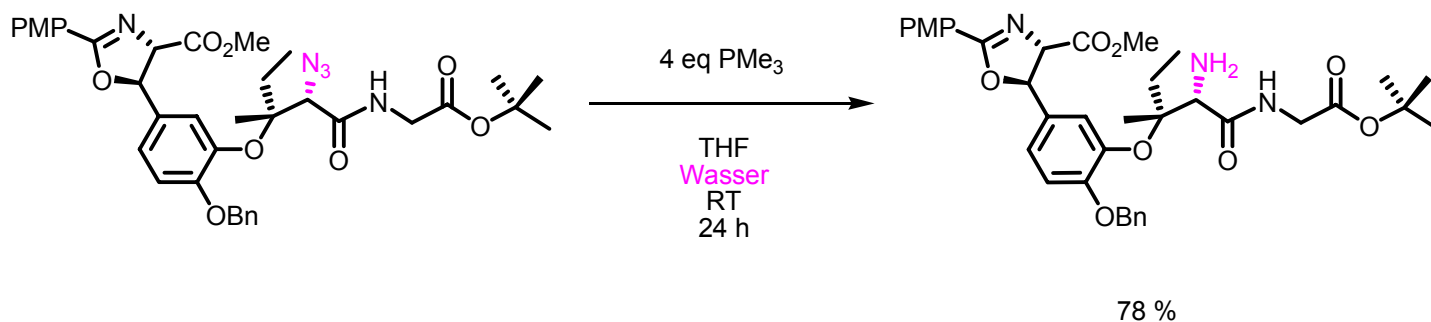
III.4b Azidierung der aktivierten Hydroxyfunktion mit Inversion des stereogenen Zentrums



mein Mechanismusvorschlag

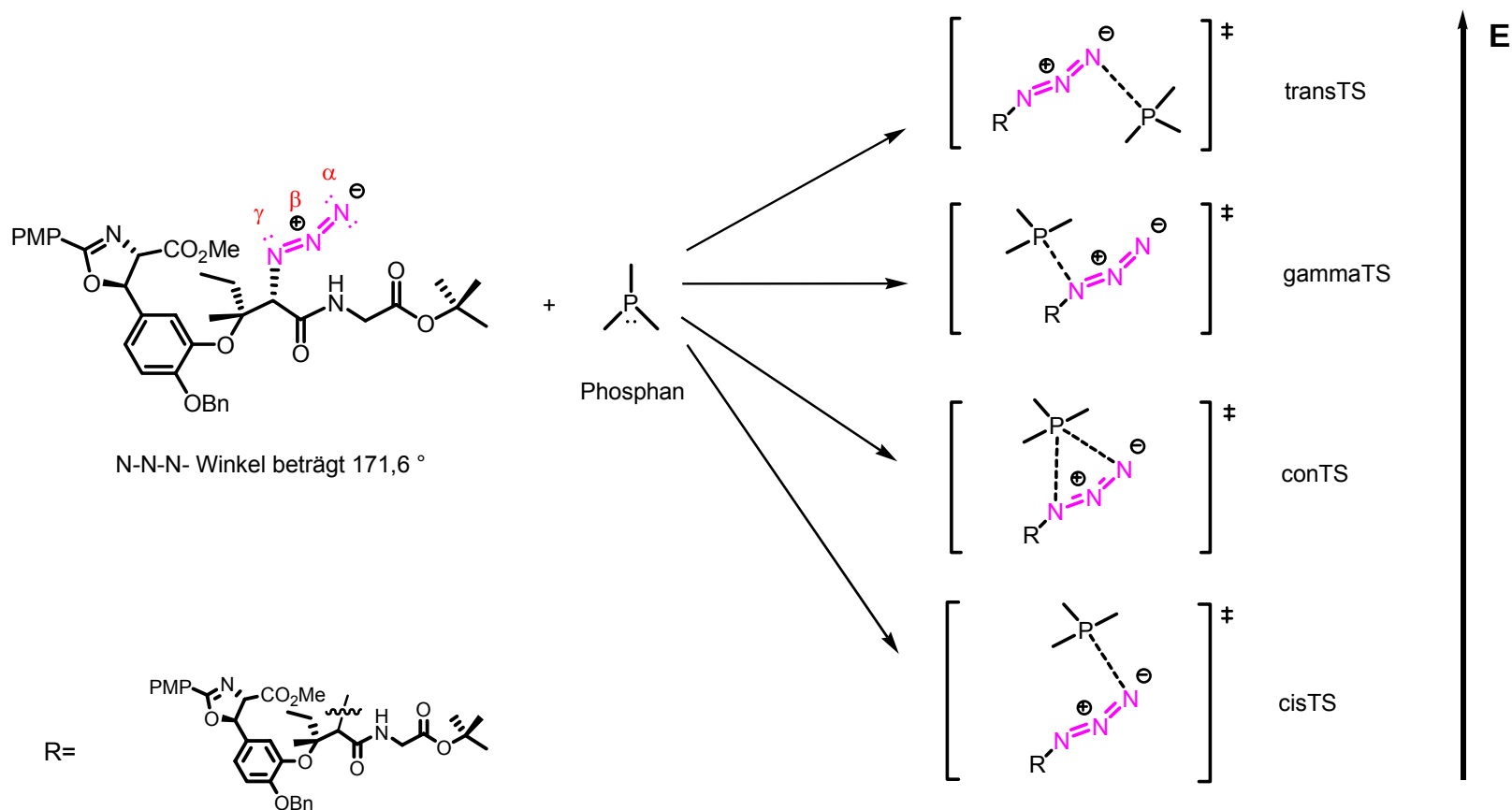


III.5 Staudinger Reaktion



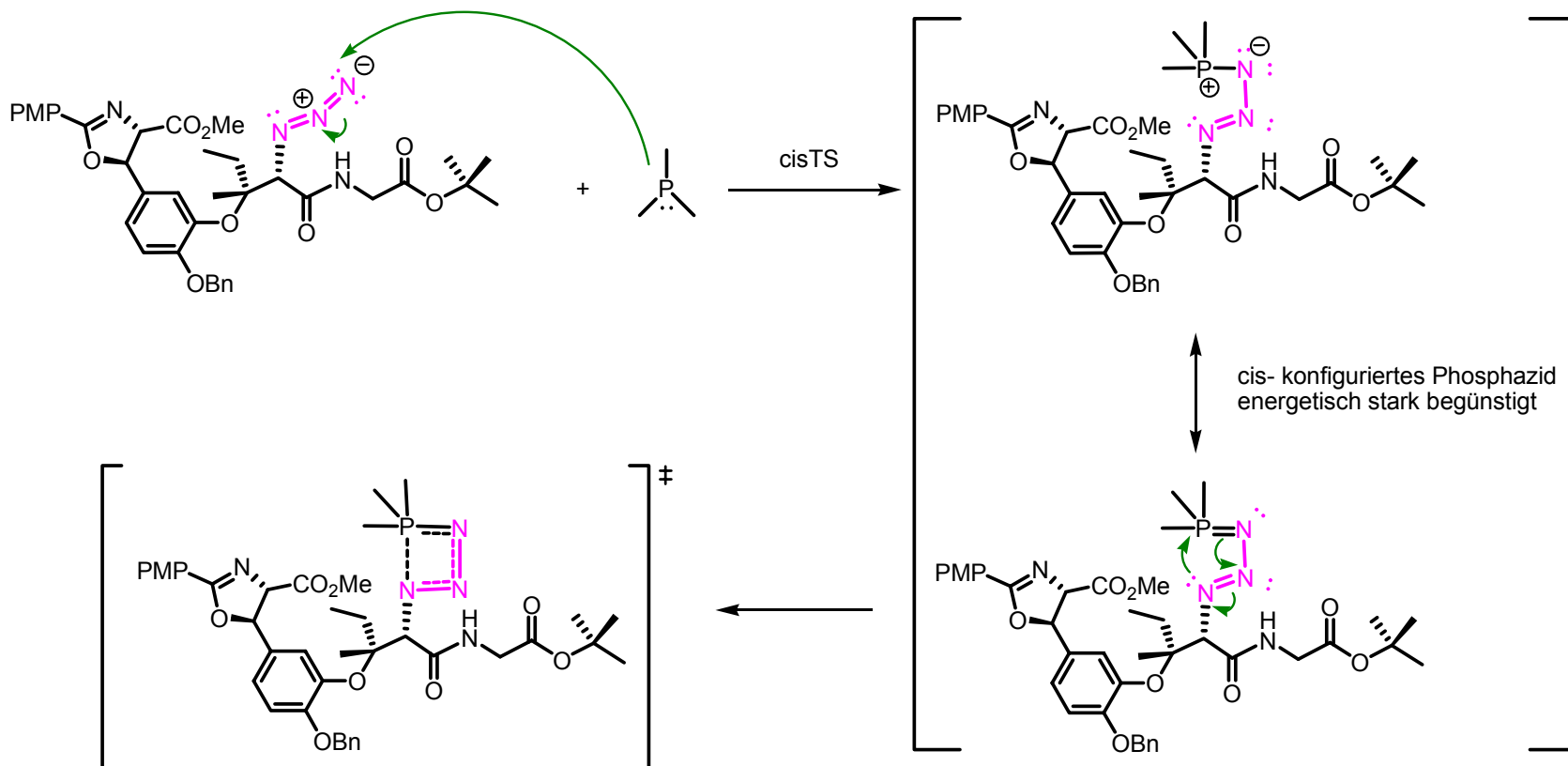
Literatur: Tian, W.Q.; Wang, Y.A., *JOC*, Vol. 69, No. 13, **2004**, S. 4299 ff
 Tian, W.Q.; Wang, Y.A., *J. Chem. Theory Comput.* **2005**, 1, S. 353-362

Mechanismusvorschlag



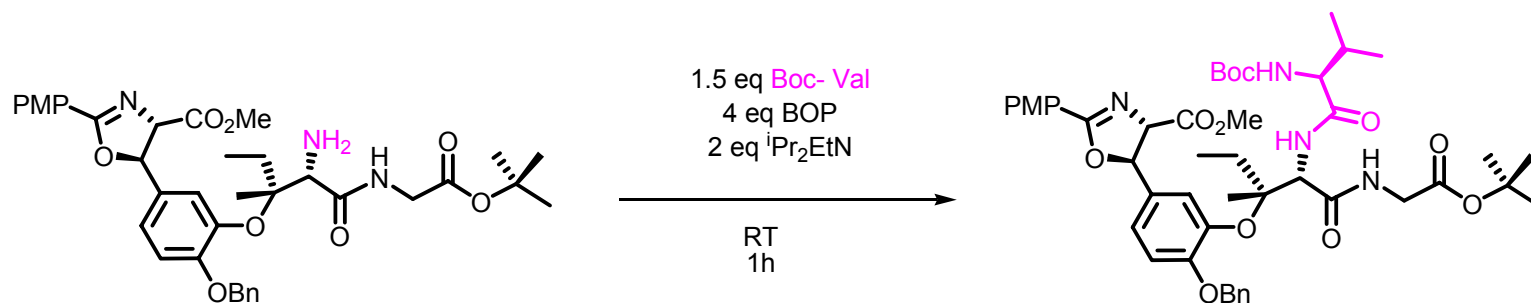
Literatur: Tian, W.Q.; Wang, Y.A., *JOC*, Vol. 69, No. 13, **2004**, S. 4299 ff
 Tian, W.Q.; Wang, Y.A., *J. Chem. Theory Comput.* **2005**, 1, S. 353-362

Fortsetzung I



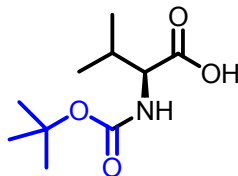
Literatur: Gololobov, Y., Kasukhin, L., *Tetrahedron*, **1981**, 37, S. 437 ff

III.6 Peptidkupplung II



Boc- Val = BOC- L- Valin

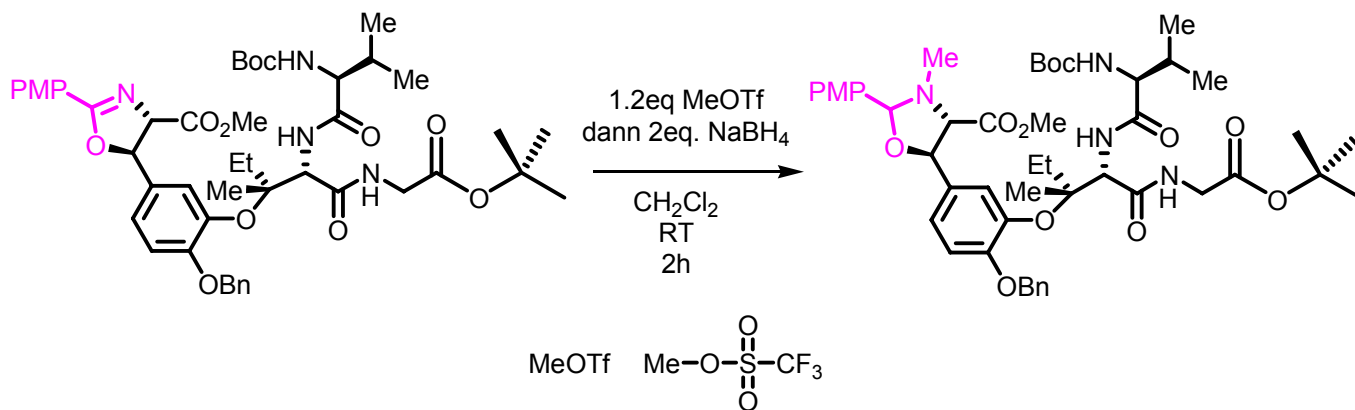
quant.



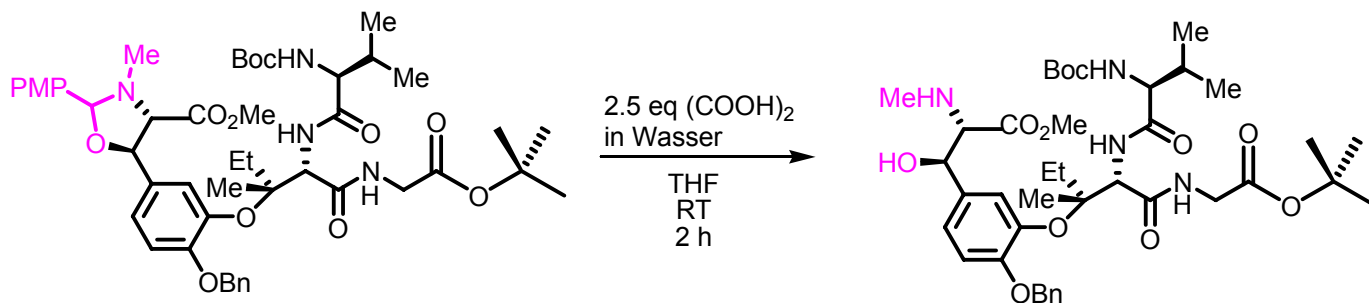
tert- Butoxy- Carbonyl

Mechanismus analog III.3

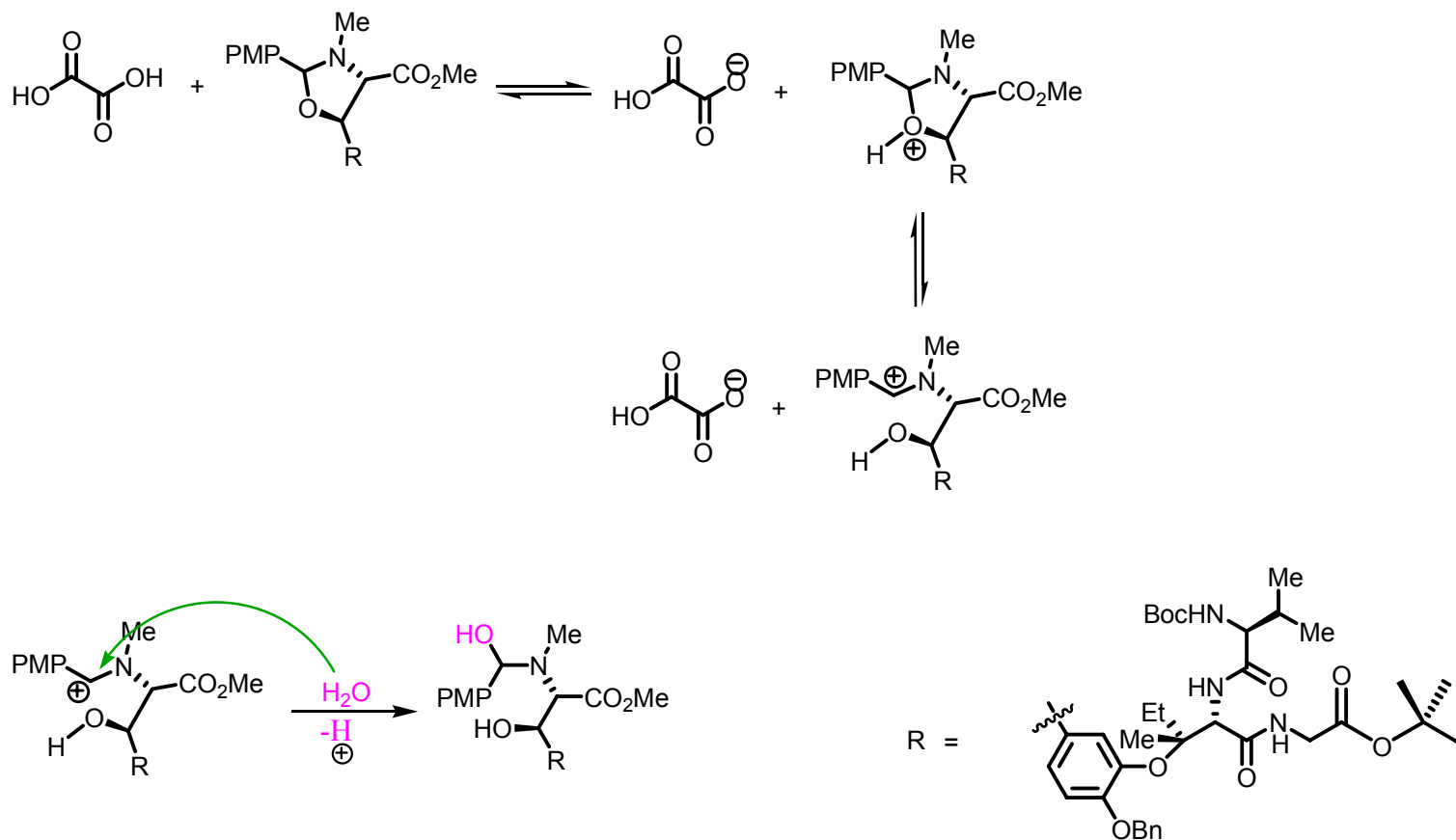
IV.1 Methylierung



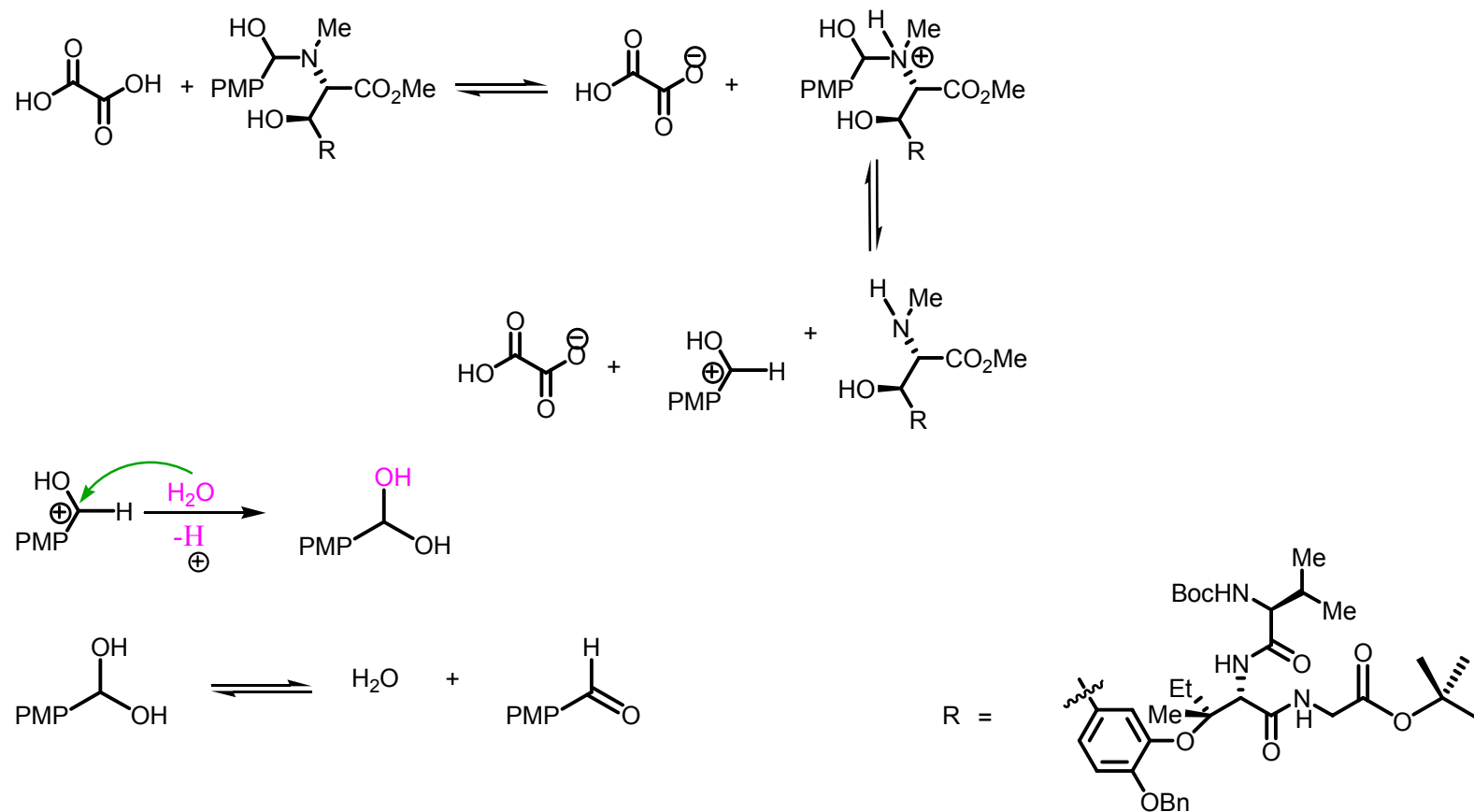
IV.2 Ringöffnung (Acetalspaltung)



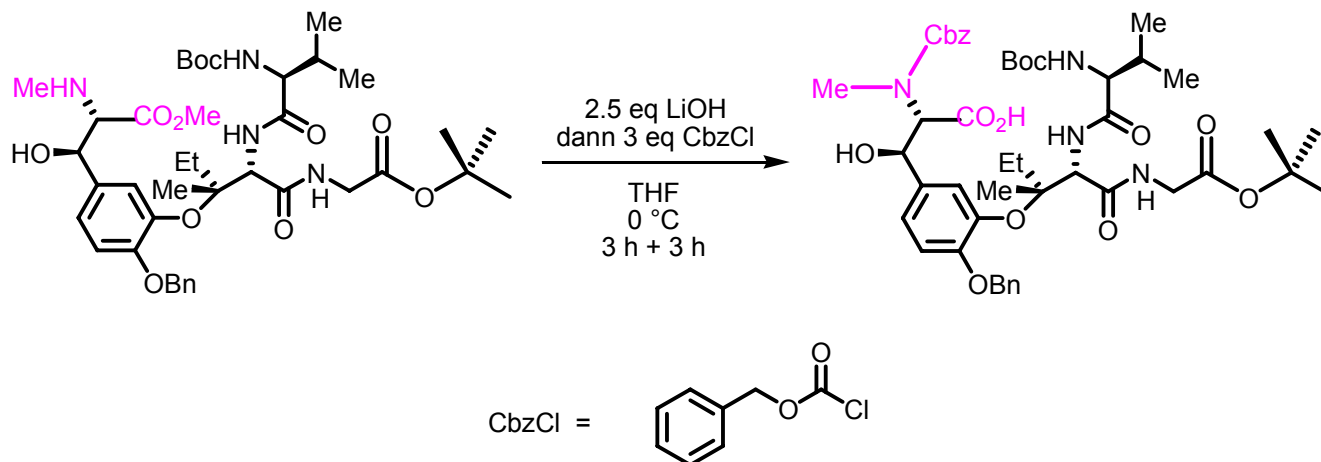
Mechanismusvorschlag



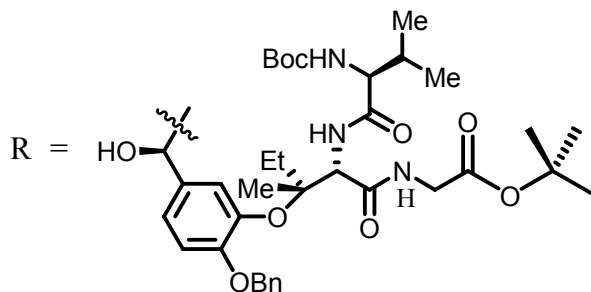
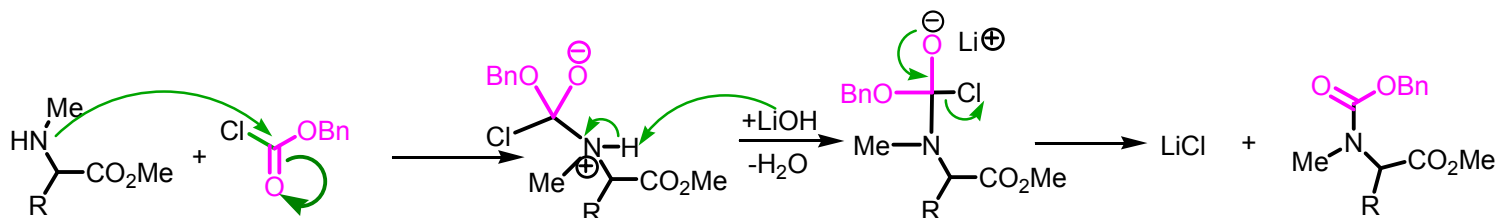
Weiterführung



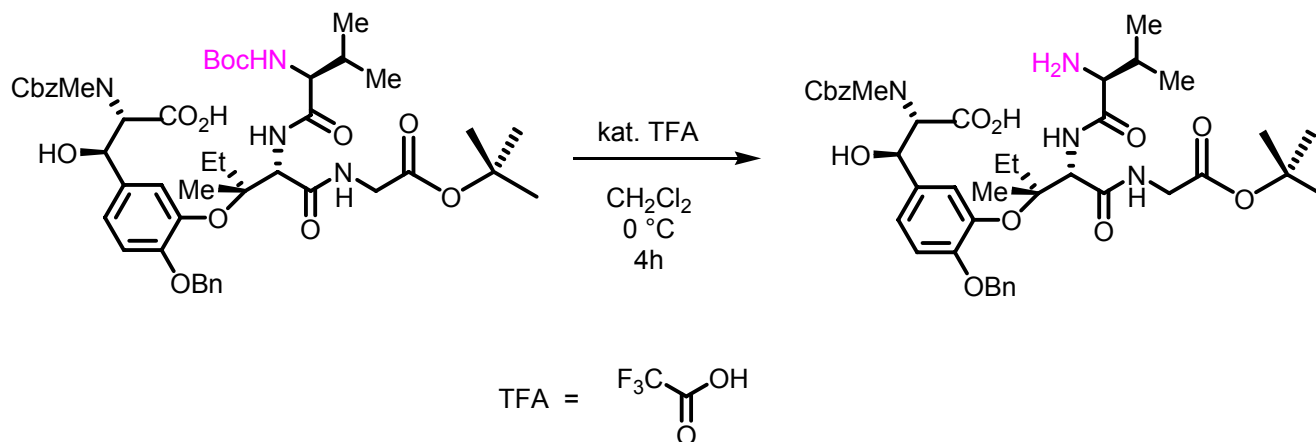
IV.3 Verseifung und Schutzgruppeneinführung



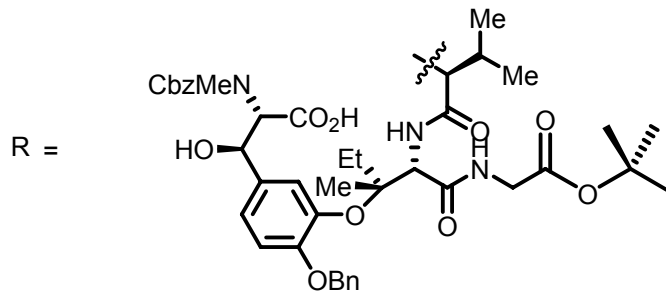
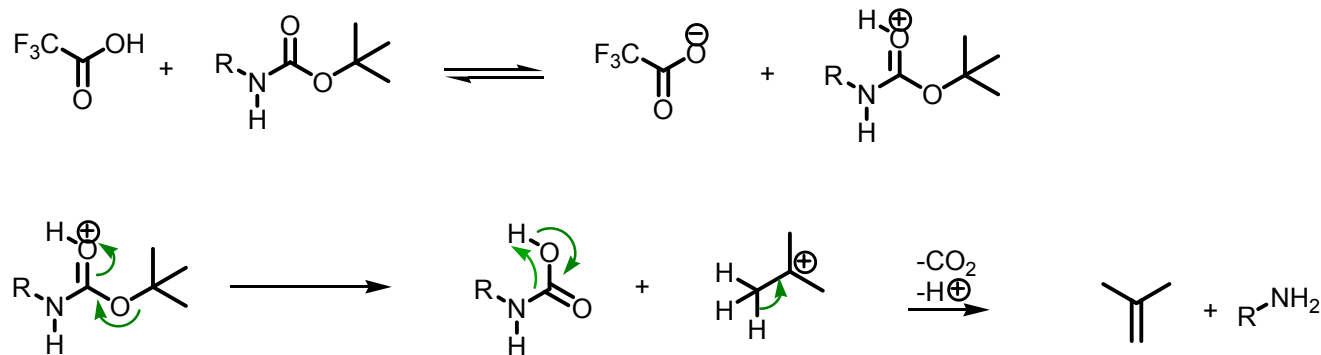
Schutzgruppeneinführung



IV.4 Schutzgruppenabspaltung

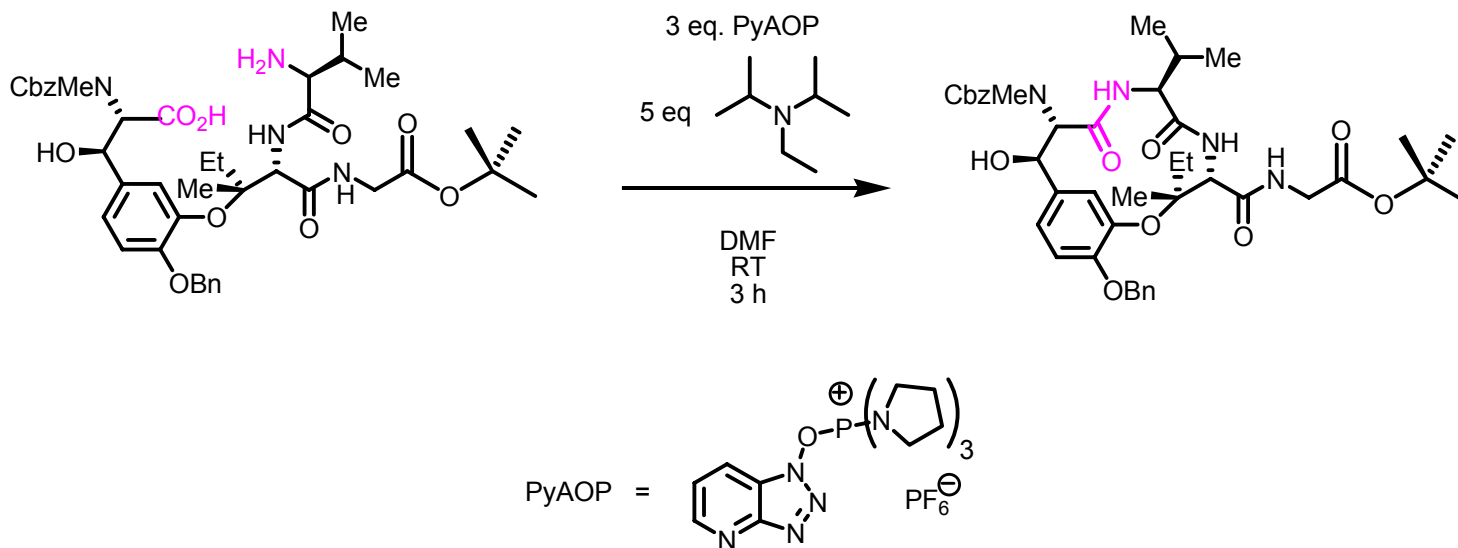


Mechanismusvorschlag

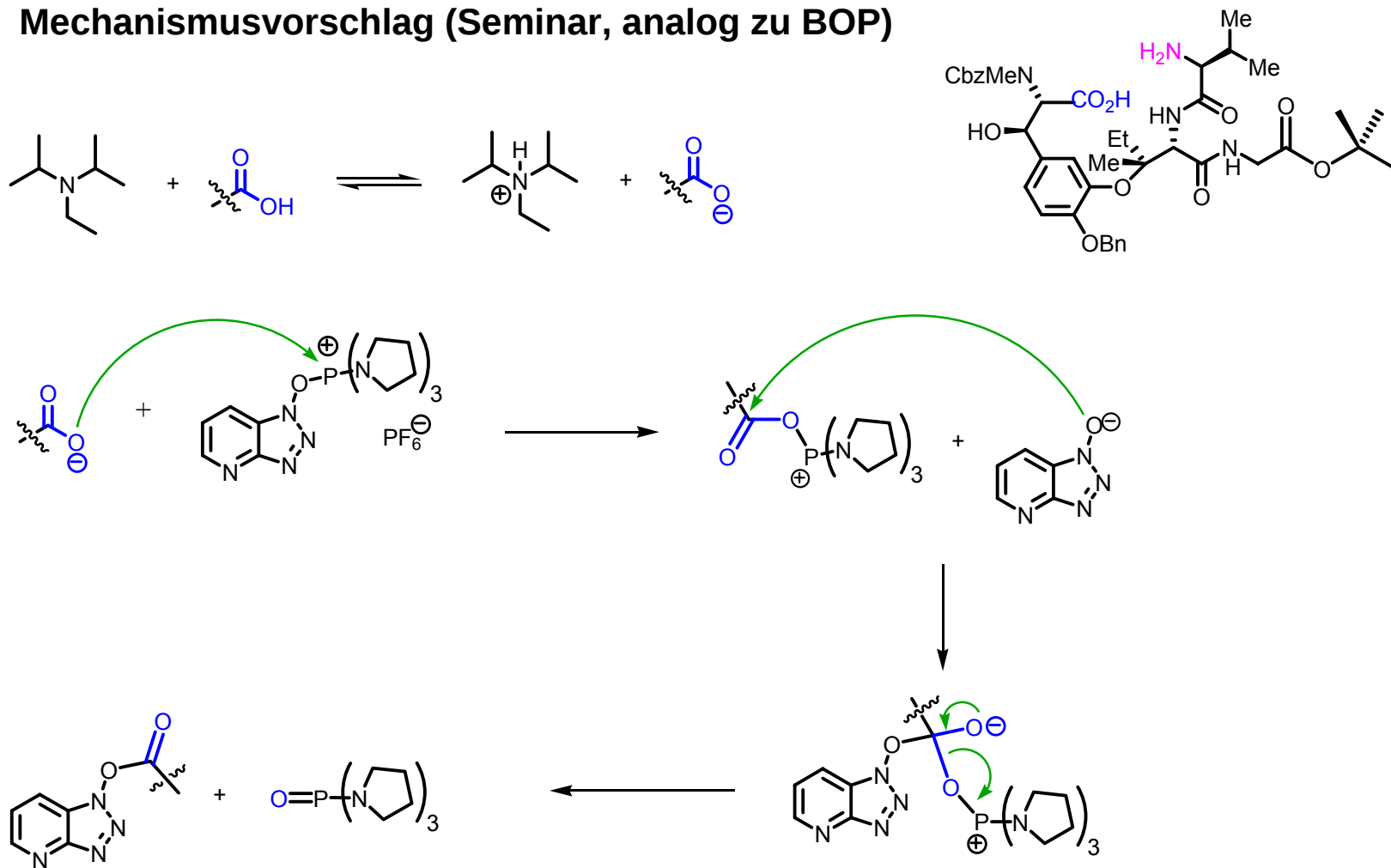


Literatur: Brückner, R., „Reaktionsmechanismen“, 3. Aufl., 2004, S. 191

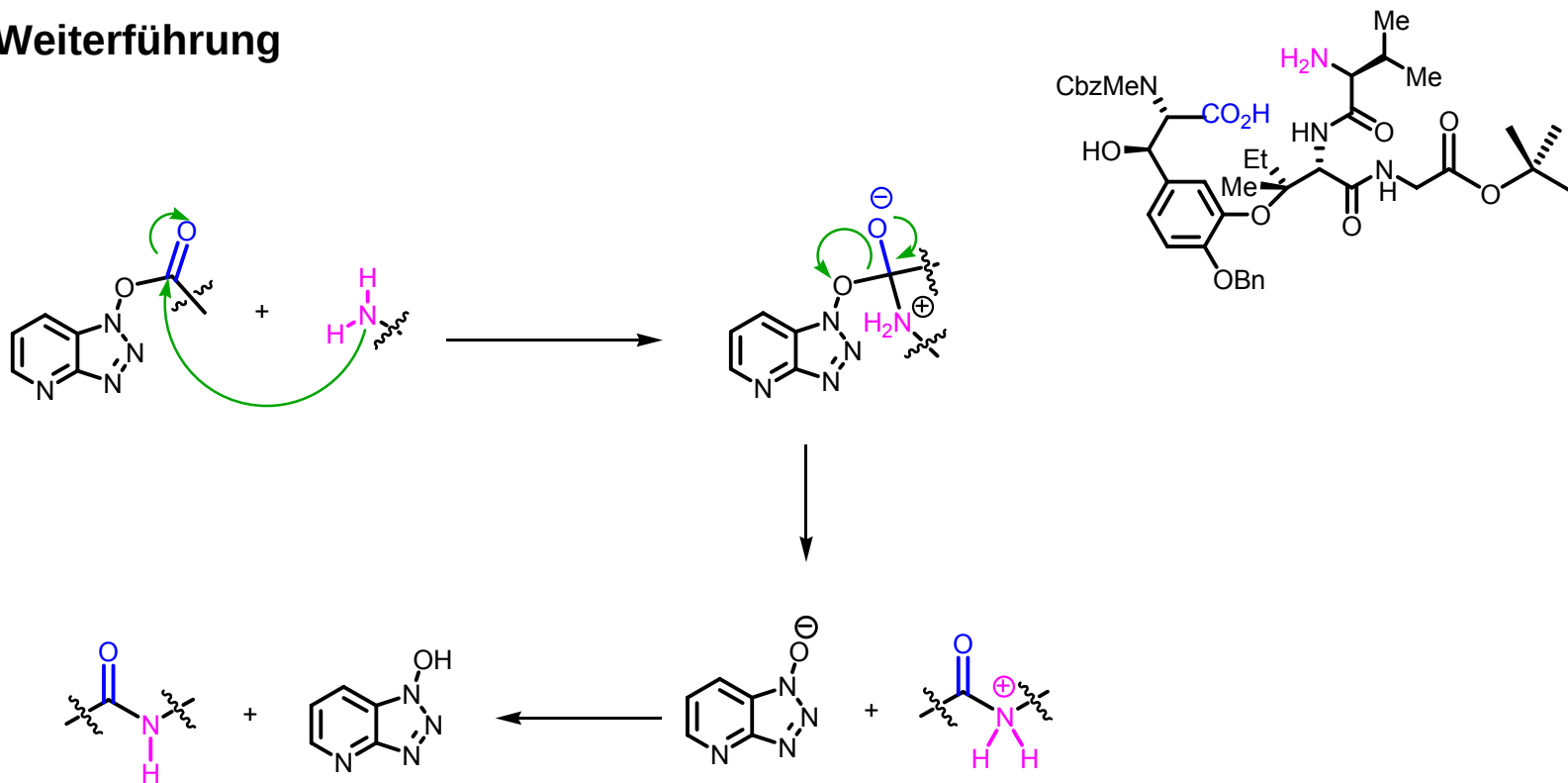
IV.5 Ringschluss durch Peptidkupplung



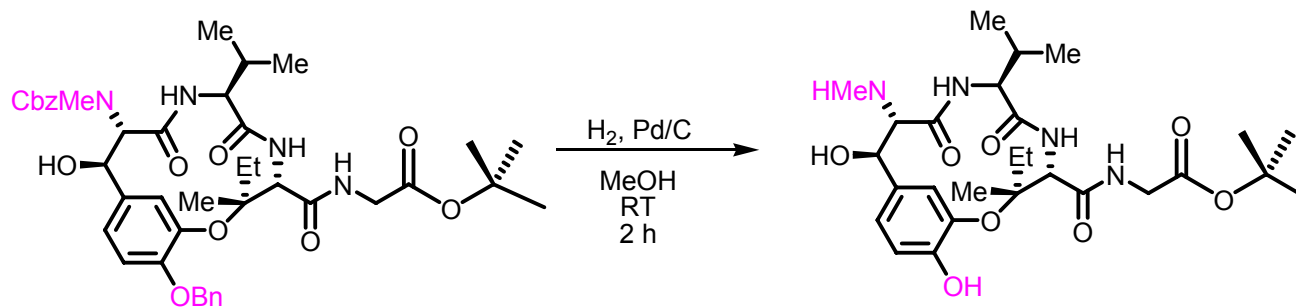
Mechanismusvorschlag (Seminar, analog zu BOP)



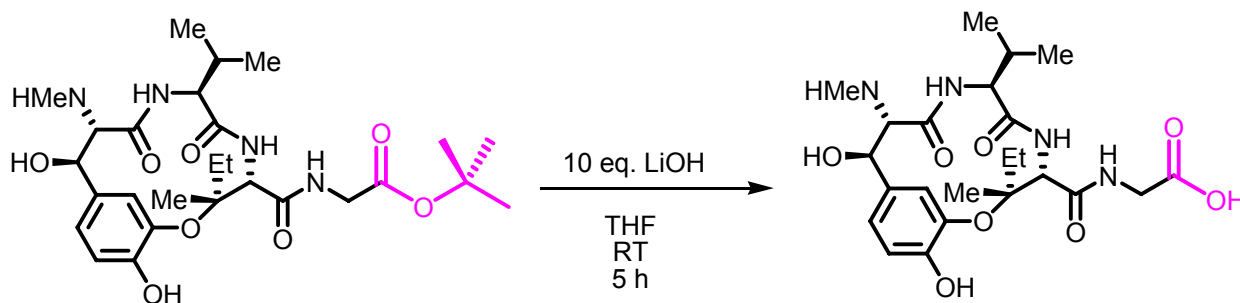
Weiterführung



IV.6 Schutzgruppenabspaltung



IV.7 Schutzgruppenabspaltung



Verwendete Abkürzungen

Abkürzung		Struktur siehe Seite
Boc-Val	tert-Butoxycarbonyl-L-Valin	54
BOP	O-Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)- phosphoniumhexafluorophosphat	42
CbzCl	Chlorcarbonsäurebenzylester	60
DHQ	Dihydrochinin	35
DHQD	Dihydrochinidin	35
DMPU	N,N'-Dimethyl-N,N'-propylenharnstoff	48
Gly-OtBu	Glycin-tert-butylester	42
HOBt	Hydroxybenzotriazol	44
HPMA	Hexamethylphosphoramid	43
PMP	p-Methoxyphenyl	9
PyAOP	7-Azabenzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino)- phosphoniumhexafluorophosphat	64
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinnitroxyl	37
Tf	Trifluormethansulfonyl	46
TFA	Trifluoressigsäure	62

Reaktionsübersicht

	Seite		Seite
Schutzgruppeneinführung		Reaktion am Carboxyl-Kohlenstoff	
Veresterung mit Ac ₂ O	6	Amidbildung	10
Williamson-Ethersynthese mit BnI	8	Peptidkupplung	42, 54, 64
Schützen mit CbzCl	60		
Schutzgruppenabspaltung		Reaktionen am Carbonyl-Kohlenstoff	
Umesterung mit MeOH	21	Iminbildung	13
Esterverseifung mit LiOH	60		
Abspaltung der Boc- Schutzgruppe mit TFA	62	C-C-Knüpfungsreaktion	
Abspaltung der Cbz- und der Bn- Schutzgruppe mit H ₂ , Pd/C	67	Evans´ Salen-Al Aldol	15
		Asymmetrische Palladium-π-Allyl-Alkylierung	24
Addition an Doppelbindung		weitere Reaktionen	
Asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung	32	Dehydratisierung mit P ₄ O ₁₀	11
Methylierung	55	Metallisierung	14
		Epimerisierung	19
Oxidation		Aktivierung der OH-Gruppe mit Triflatanhydrid	46
TEMPO-Oxidation	37	Azidierung	48
NaClO ₂ -Oxidation	40	Staudinger- Reaktion	50