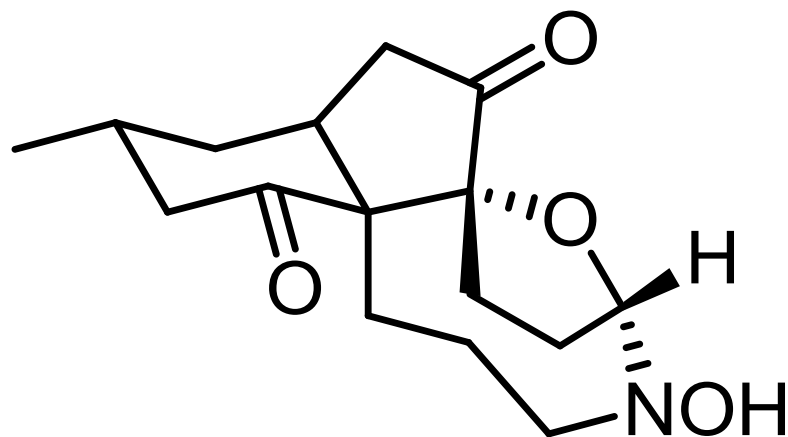


Totalsynthese von (+)-Sieboldin A



Zhang, X.-M.; Shao, H.; Tu, Y.-Q.; Zhang, F.-M.; Wang, S.-H. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8174-8181.

Vladimir Zamorano Álvarez, Jason Melidonie, Patrick Mélix,
Christina Schneidermann, Benedikt Spindler

1. Lycopodium-Alkaloide
2. Sieboldin A
3. Retrosynthese
4. Totalsynthese
 - 4.1 Darstellung des Ketons und Enons
 - 4.2 Darstellung des Bromalkens
 - 4.3 Darstellung von Alopecuridin
 - 4.4 Darstellung von Sieboldin A
5. Zusammenfassung

1. Lycopodium-Alkaloide

1. Lycopodium-Alkaloide

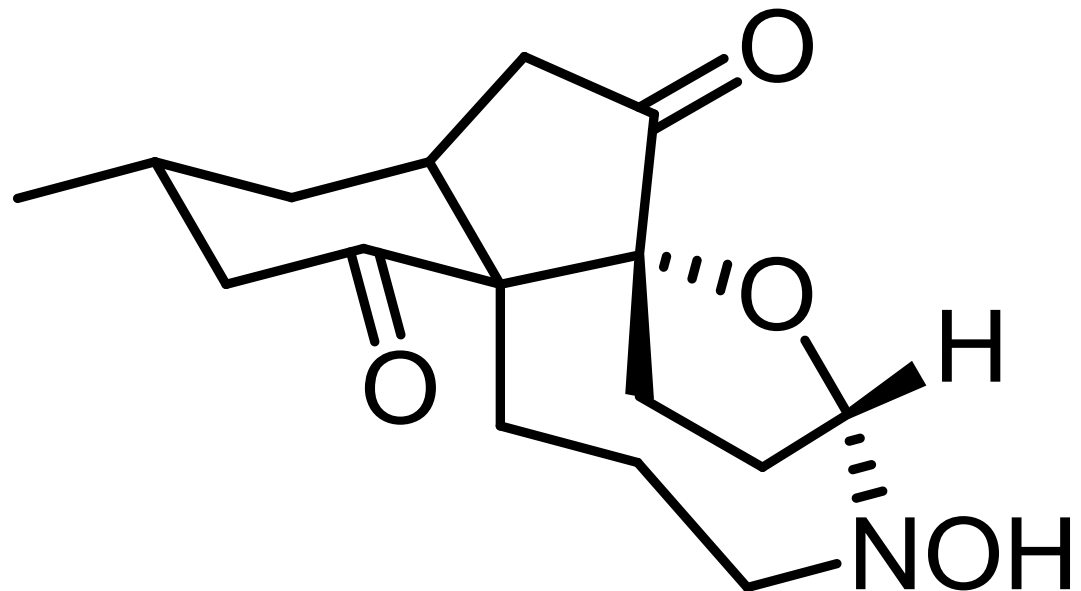
- Lycopodium: Pflanzengattung, auch: Bärlappe
- lat. *lukos*, Wolf und *podion*, diminutiv Fuß
- 1881 Bödeker: Lycopodin aus Flachbärlappe gewonnen
- 1938 Achmatowicz, Uzieblo: Charakterisierung Lycopodin
- 1986-1990: L.-Alkaloide sind potente AChE-Inhibitoren
- über 200 spez. Substanzen
- 4 Untergruppen; Sieboldin A: Fawcettimine

Ma, X.; Gang, D.-R. *Natural Product Report* **2004**, 21, 752-772.

2. Sieboldin A

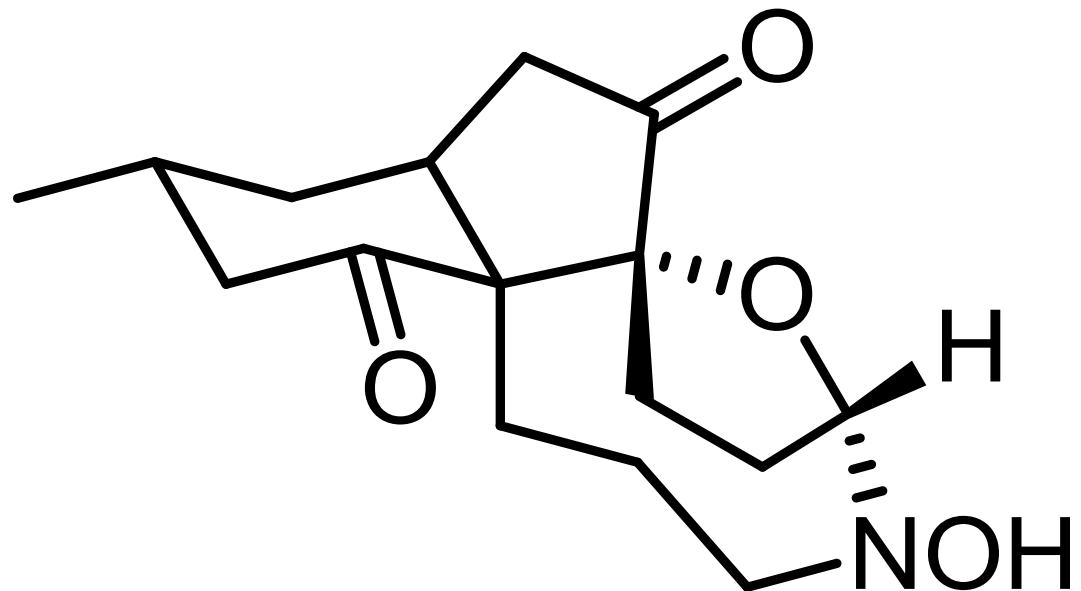
2. Sieboldin A

- Fawcettimin-Klasse
- Cyclohexa- und Cyclopentanonring
- Aza-Cyclononanring
- N-Hydroxygruppe
- THF-Ring



2. Sieboldin A

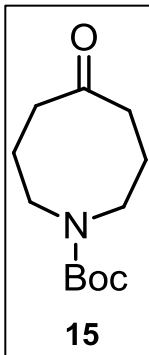
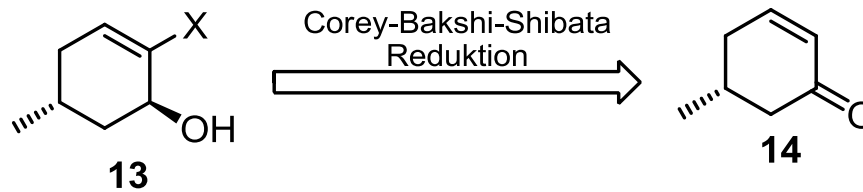
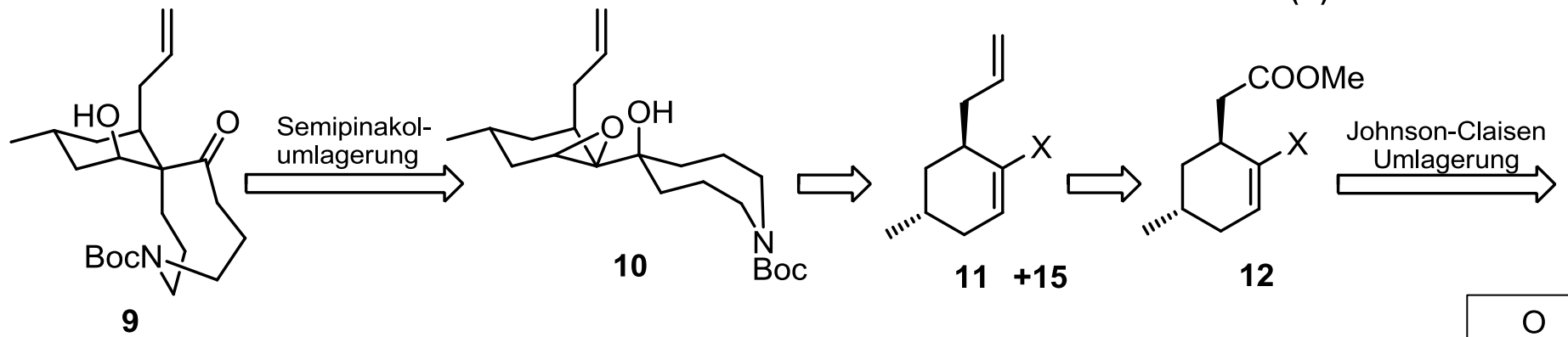
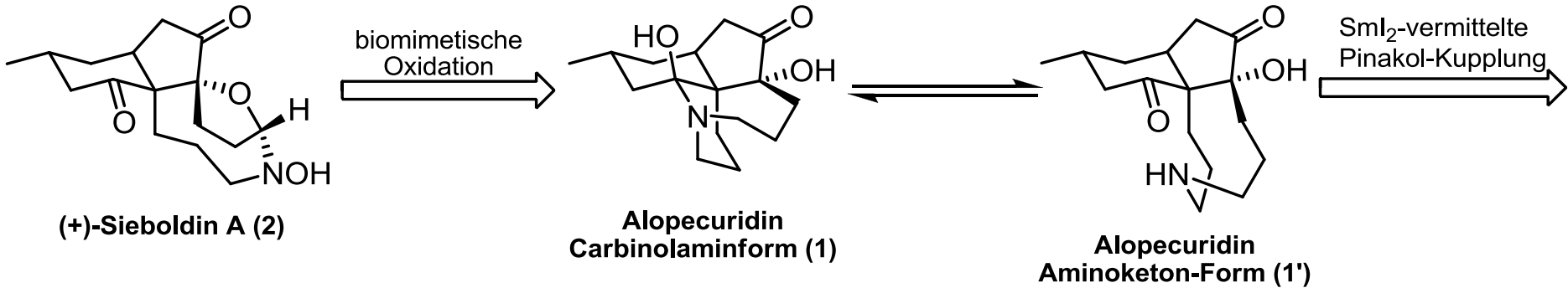
- isoliert 2003 aus *L. sieboldii* (Japan) durch *Kobayashi et al.*
- erste stereoselektive Totalsynthese 2010 von *Overman et al.*
- 26.6.2012 bereits neue Totalsynthese veröffentlicht



Hirasawa, Y.; Morita, H.; Shiro, M.; Kobayashi, J. *Org. Lett.* **2003**, 5 (21), 3991.
Canham, S. M.; France, D. J.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7876-7877.

3. Retrosynthese

3. Retrosynthese

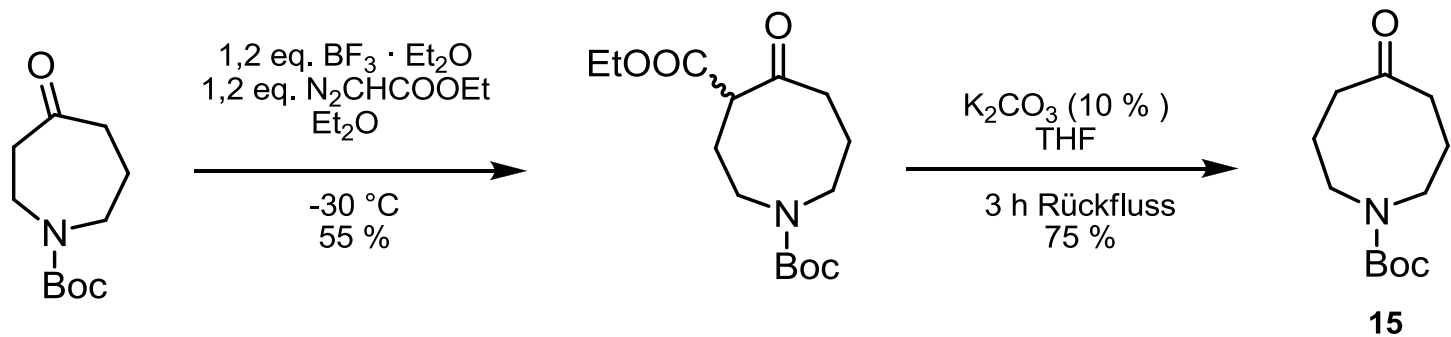


Zhang, X.-M.; Shao, H.; Tu, Y.-Q.; Zhang, F.-M.; Wang, S.-H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8174-8181.

4.1 Darstellung des Ketons und Enons

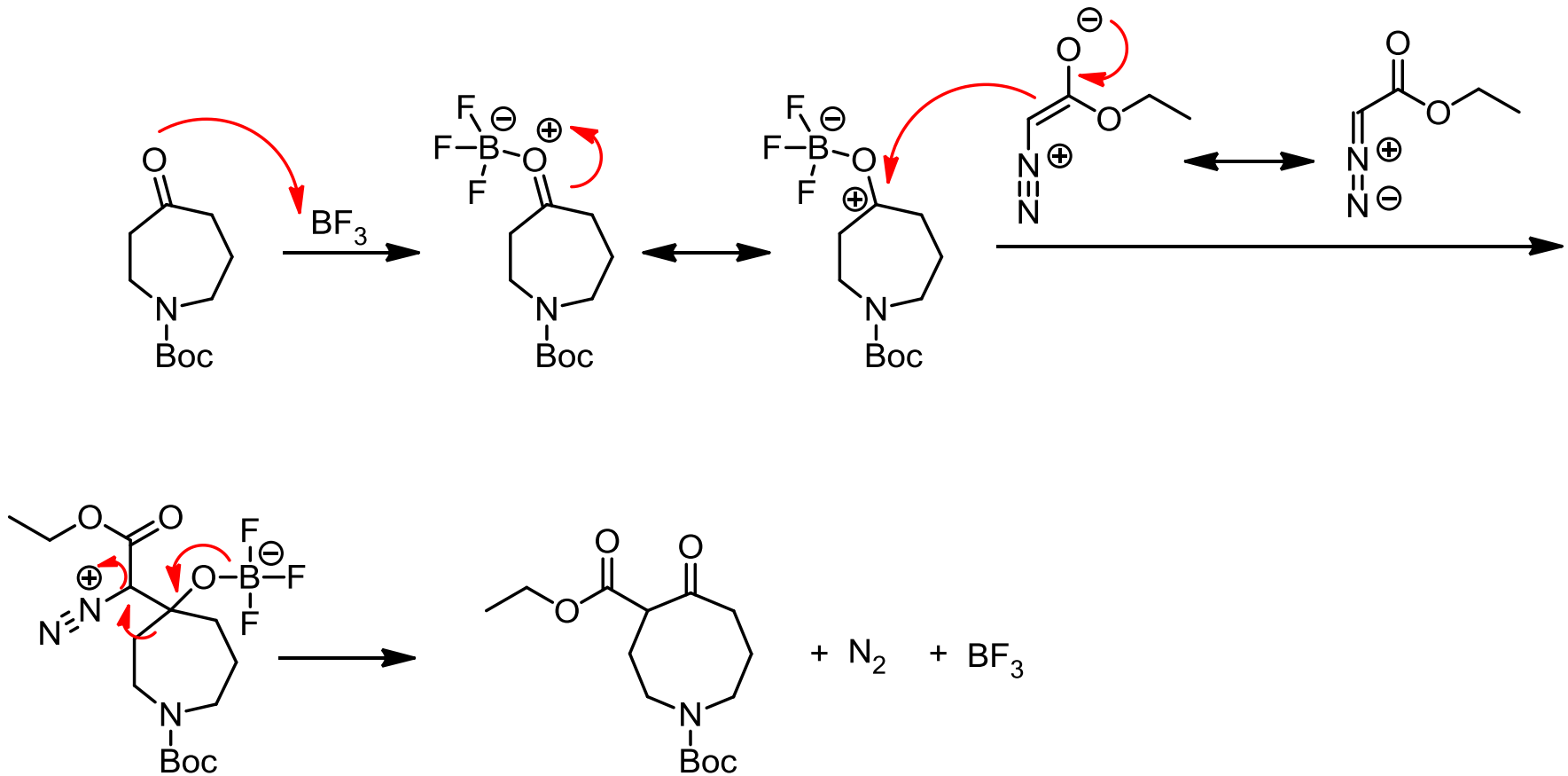
Synthese des Ketons:

Reaktionsgleichung:



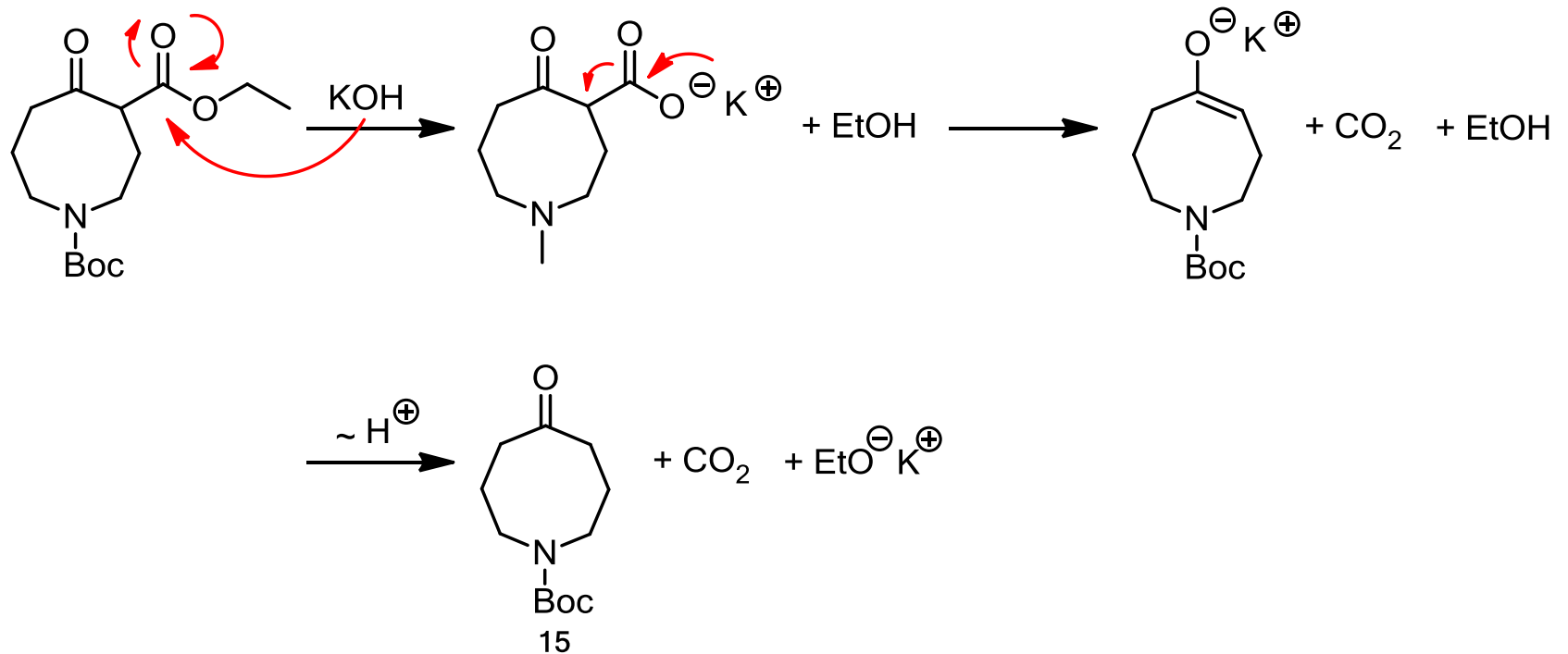
Zhang, Xiao-Ming; Tu, Yong-Qiang; Zhang, Fu-Min; Shao, Hui; Meng, Xing; *Angew. Chem Int. Ed* **2011**, *50*, 3916-3919.

Tiffeneau-Demjanov-artige Ringerweiterung



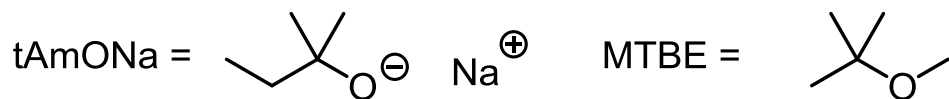
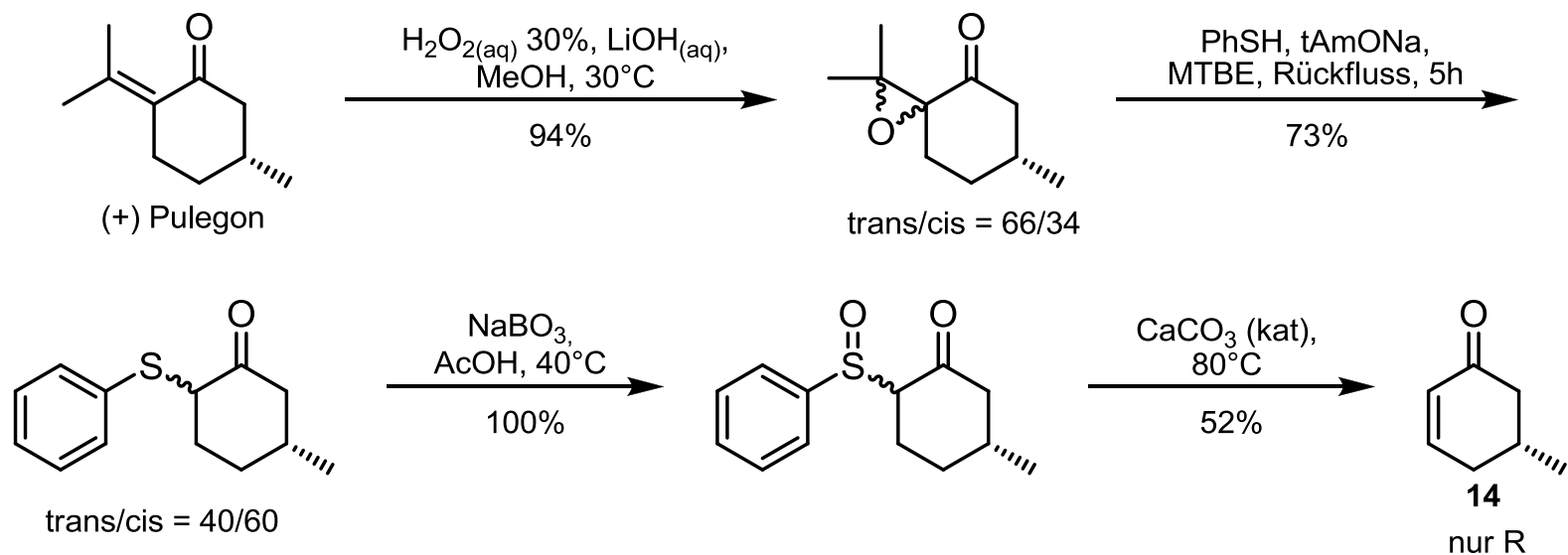
Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag **2004**, 605ff.

Hydrolyse und Decarboxylierung



Synthese des Enons **14**:

Reaktionsgleichung:



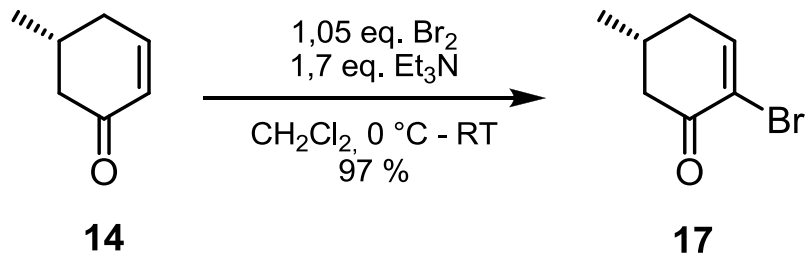
(+)-Pulegon: 100 ml für 48,40 € bei Sigma Aldrich

Mutti, S.; Daubié, C.; Decalogne, F.; Fournier, R.; Rossi, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3125.

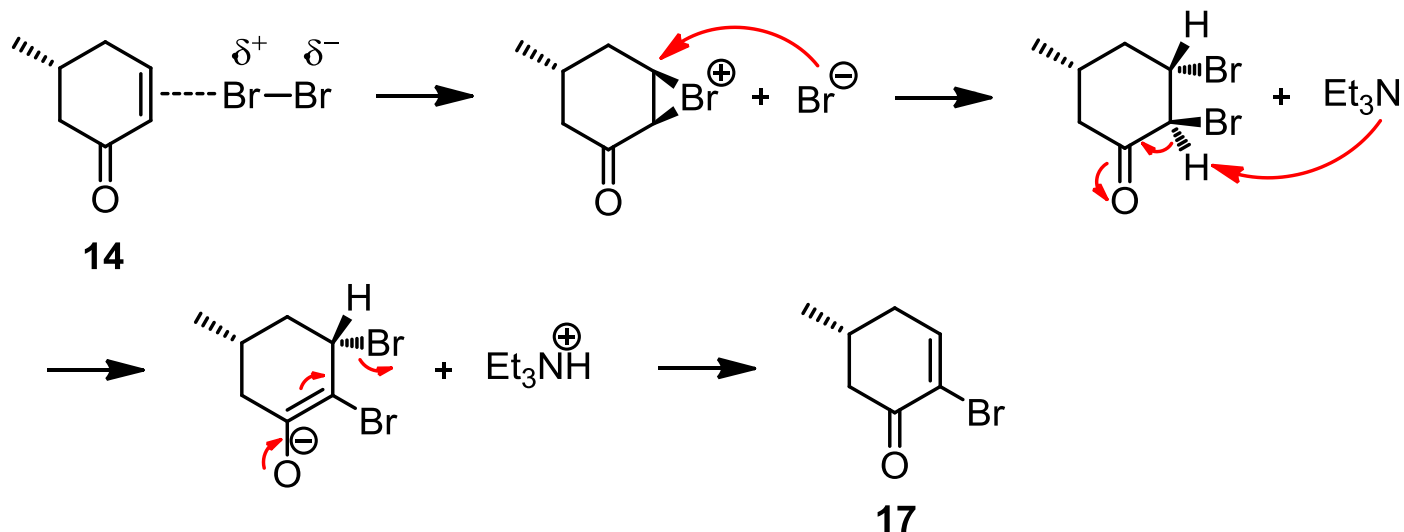
4.2 Darstellung des Bromalkens

Elektrophile Addition/Halogenierung:

Reaktionsgleichung:



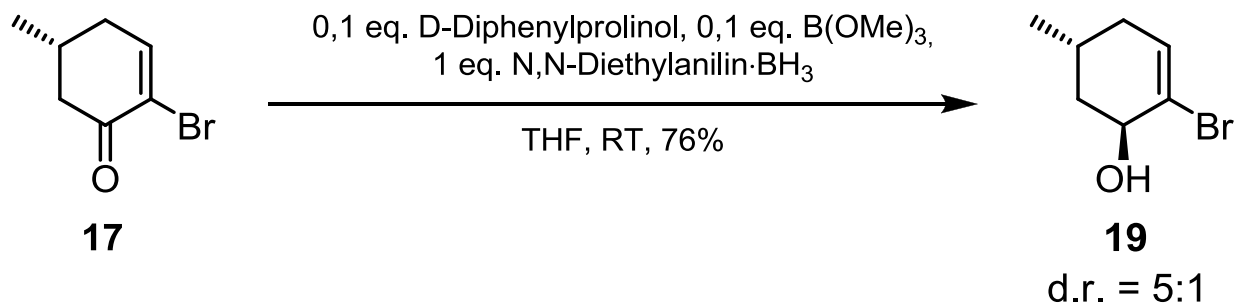
Mechanismus:



4.2 Darstellung des Bromalkens

Corey-Bakshi-Shibata (CBS) – Reduktion:

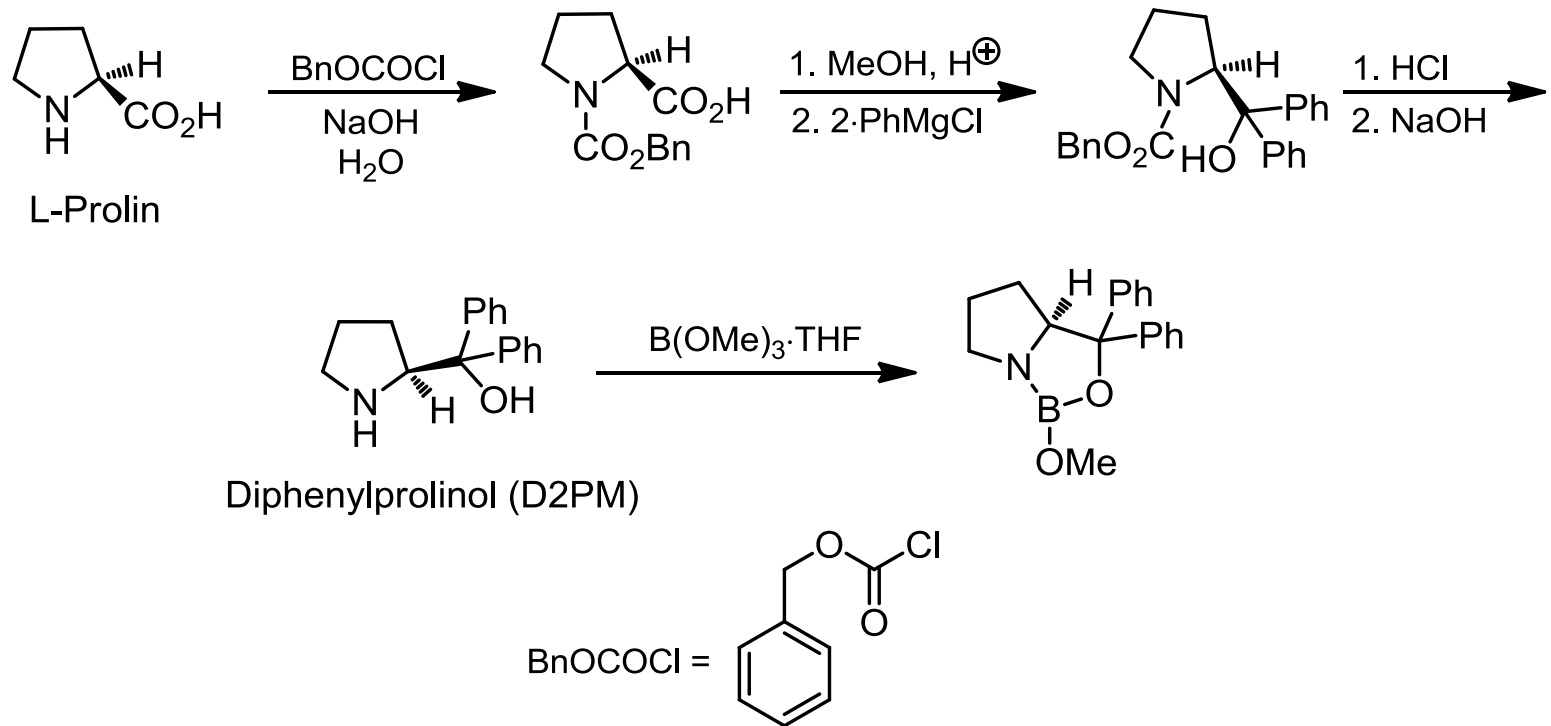
Reaktionsgleichung:



4.2 Darstellung des Bromalkens

Corey-Bakshi-Shibata (CBS) – Reduktion:

Synthese des CBS- Katalysators :

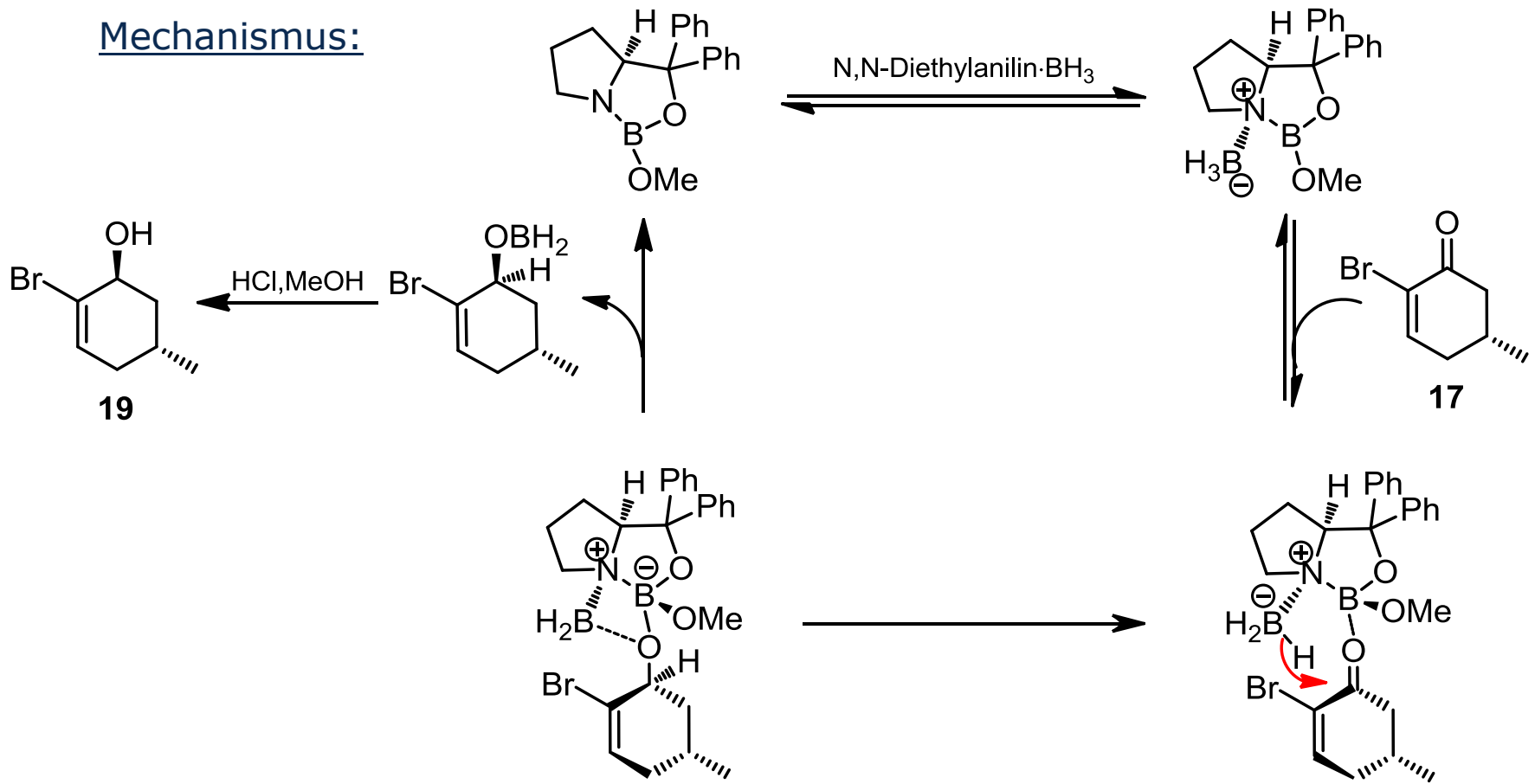


Clayden; Greeves; Warren; Wothers *Organic Chemistry*, Oxford University Press **2001**, 1233-1234.

4.2 Darstellung des Bromalkens

Corey-Bakshi-Shibata (CBS) – Reduktion:

Mechanismus:

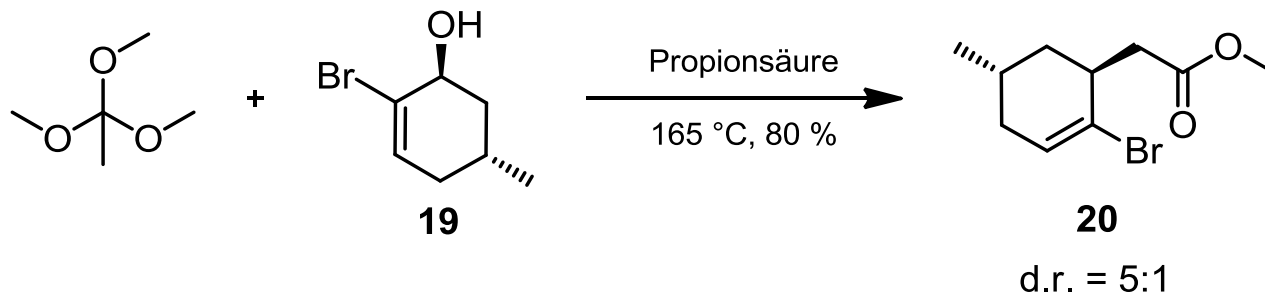


Corey, E.J., Helal, C.J., *Angew. Chem Int. Ed.* **1998**, 37, 1986-2012.

4.2 Darstellung des Bromalkens

Johnson-Claisen-Umlagerung:

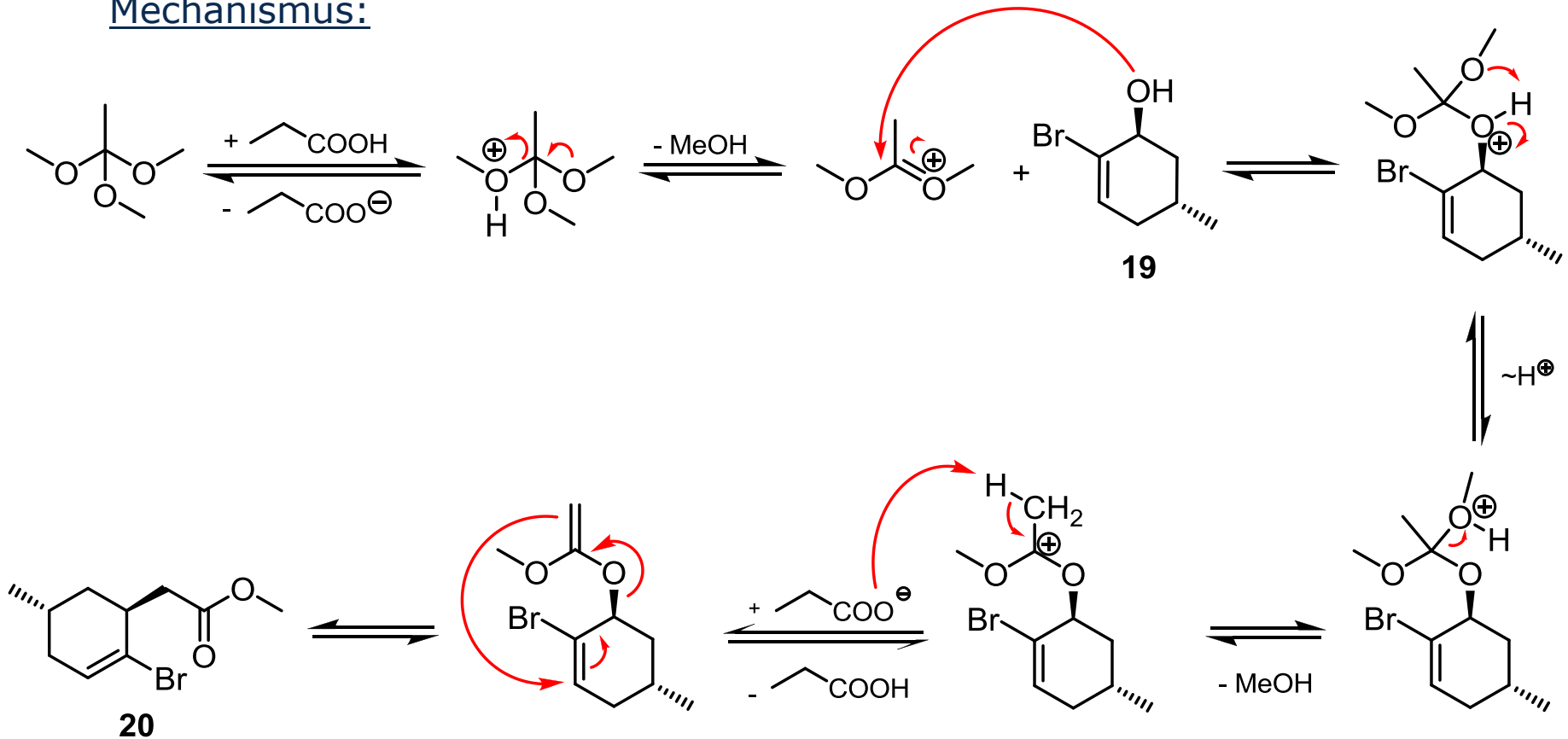
Reaktionsgleichung:



4.2 Darstellung des Bromalkens

Johnson-Claisen-Umlagerung:

Mechanismus:

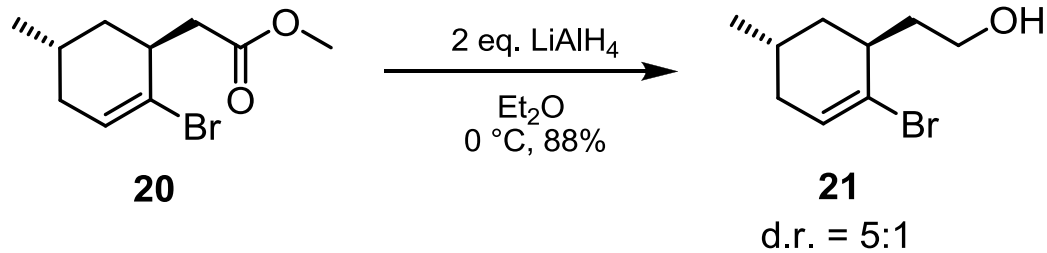


Johnson, W.S.; Bartlett, W.R.; Brocksom, T.J.; Li, T.; Faulkner, D.J.; Petersen, M.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741-743.

4.2 Darstellung des Bromalkens

LiAlH₄ Reduktion:

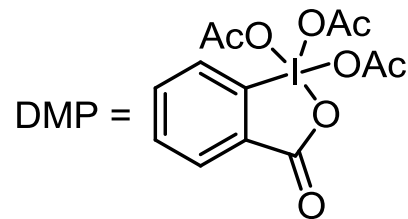
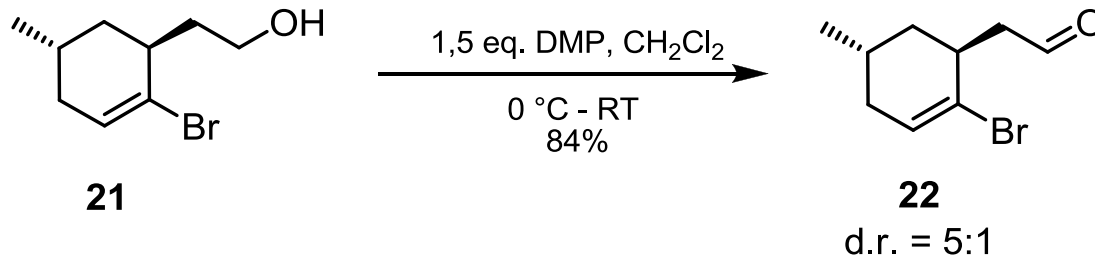
Reaktionsgleichung:



4.2 Darstellung des Bromalkens

Dess-Martin Oxidation:

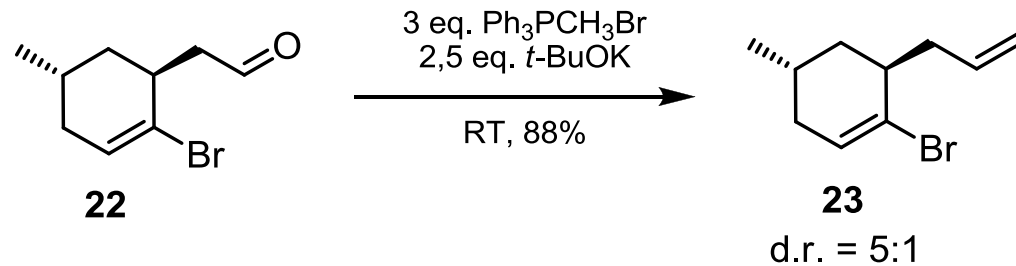
Reaktionsgleichung:



4.2 Darstellung des Bromalkens

Wittig-Methylenierung:

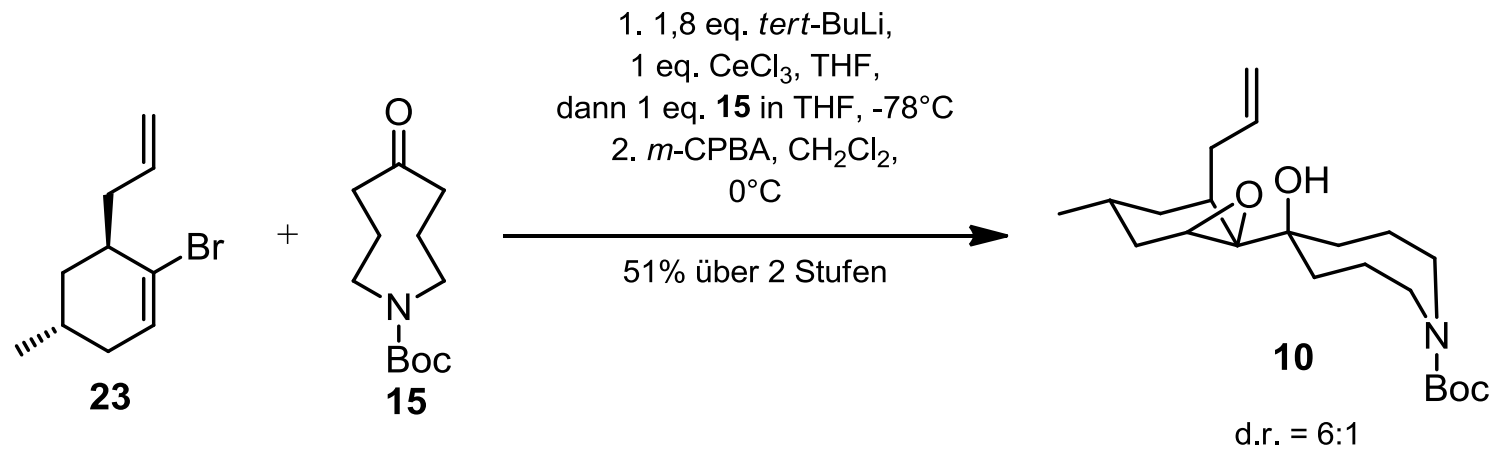
Reaktionsgleichung:



4.3 Darstellung von Alopecuridin

4.3 Darstellung von Alopecuridin

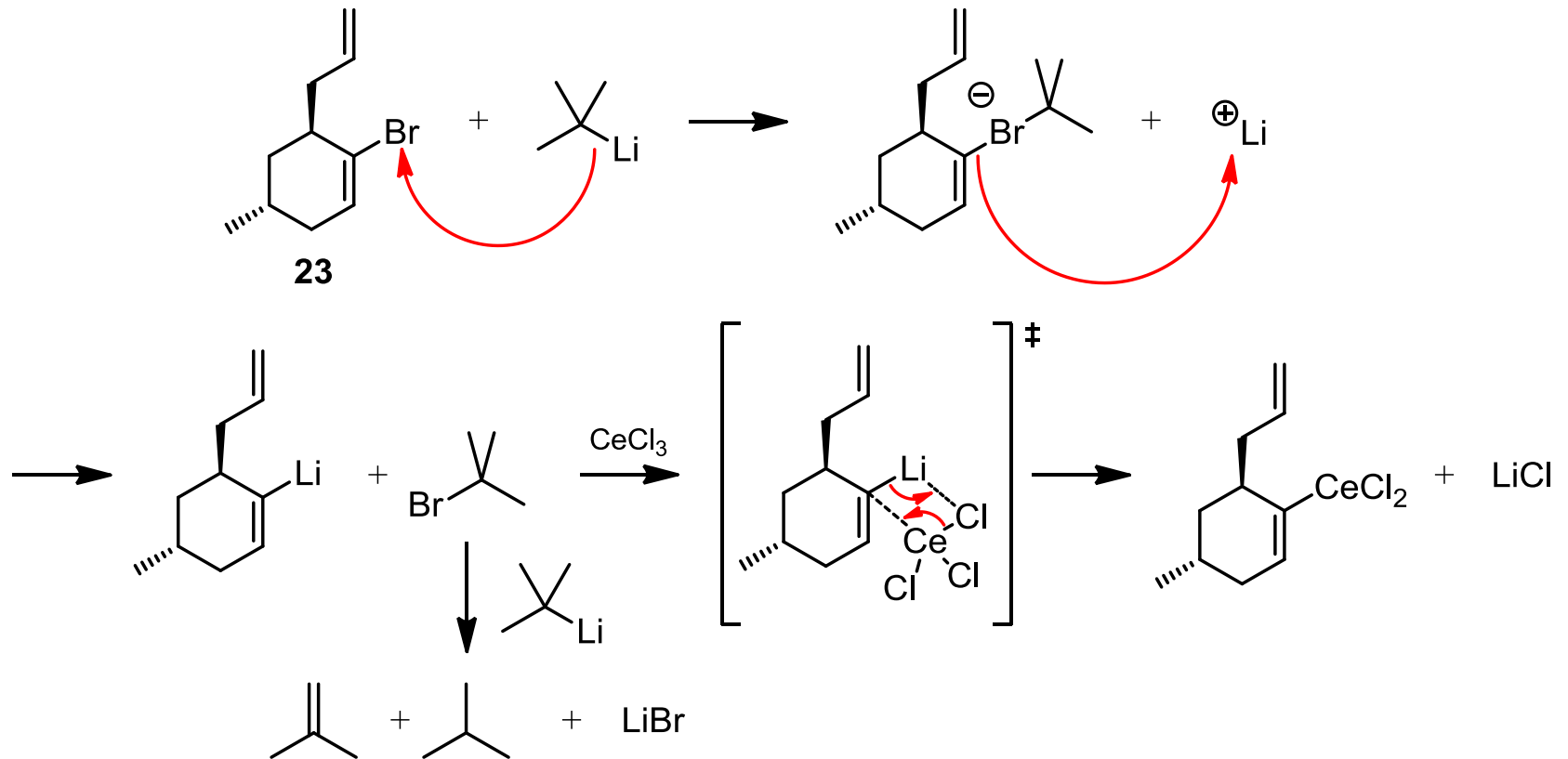
Reaktionsgleichung:



4.3 Darstellung von Alopecuridin

in situ Bildung der Vinyl-Cer-Spezies:

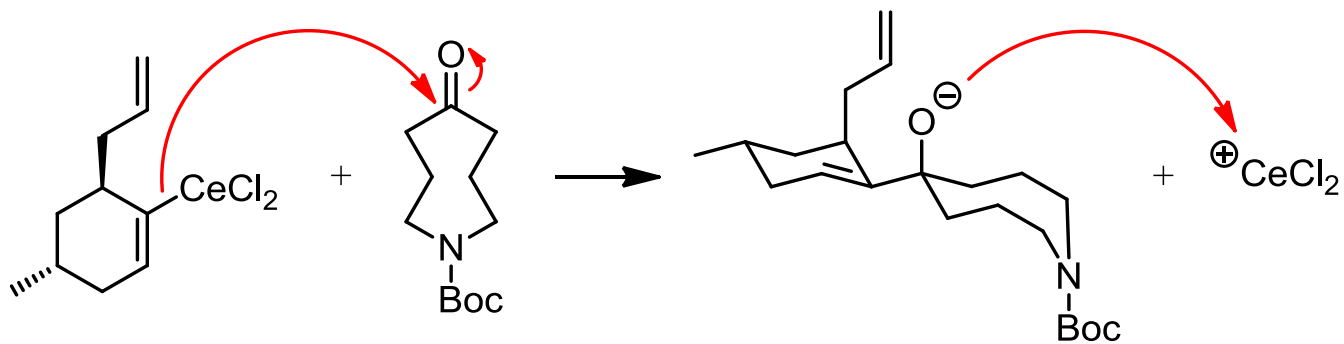
Mechanismus:



4.3 Darstellung von Alopecuridin

Kupplung der Vinyl-Cer-Spezies an Keton 15:

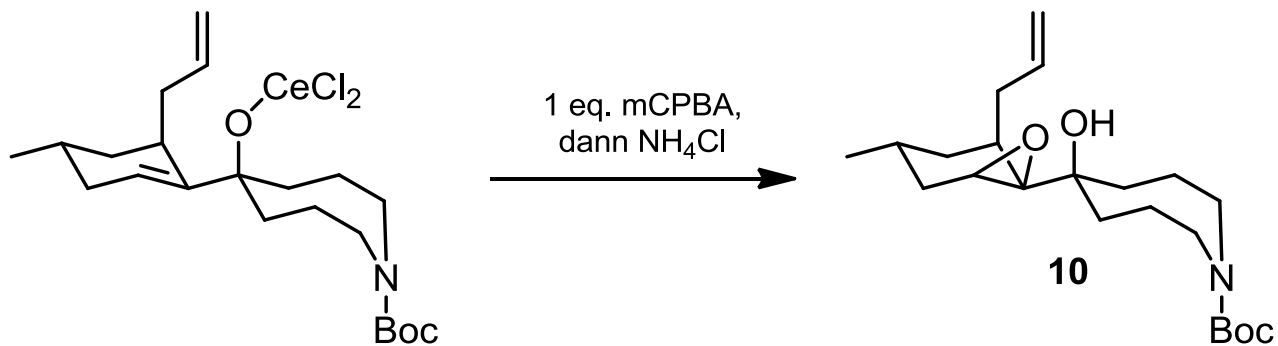
Mechanismus:



4.3 Darstellung von Alopecuridin

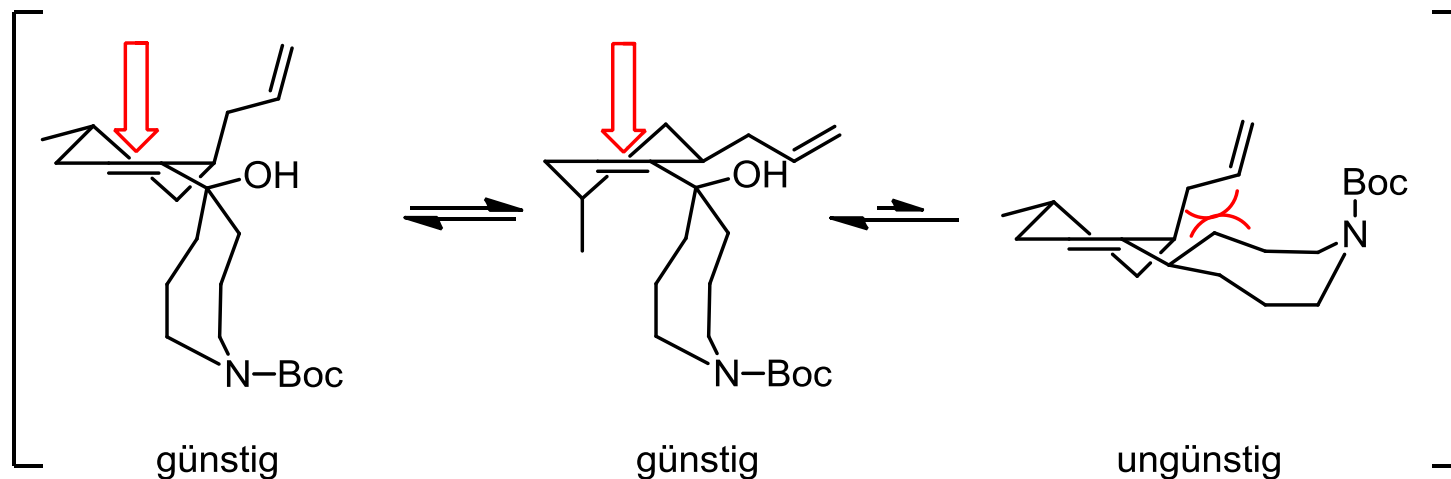
Epoxidierung des Kupplungsproduktes:

Reaktionsgleichung:



Epoxidierung des Kupplungsproduktes:

Mögliche Konformationen:



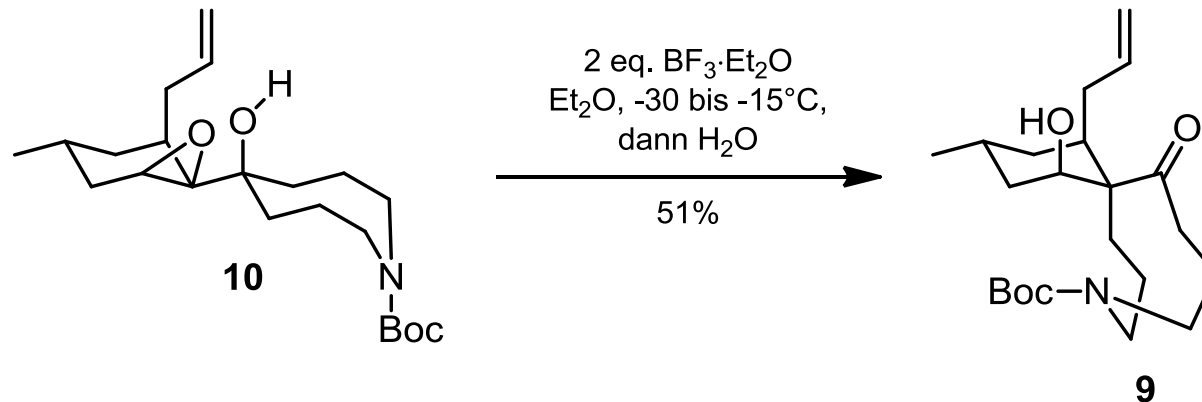
- Angriff *syn* zur Allylgruppe
- Hydroxygruppe besitzt dirigierende Wirkung

Zhang, X.-M.; Tu, Y.-Q.; Zhang, F.-M.; Shao, H.; Meng, X. *Angew. Chem Int. Ed* **2011**, *50*, 3916-3919.

4.3 Darstellung von Alopecuridin

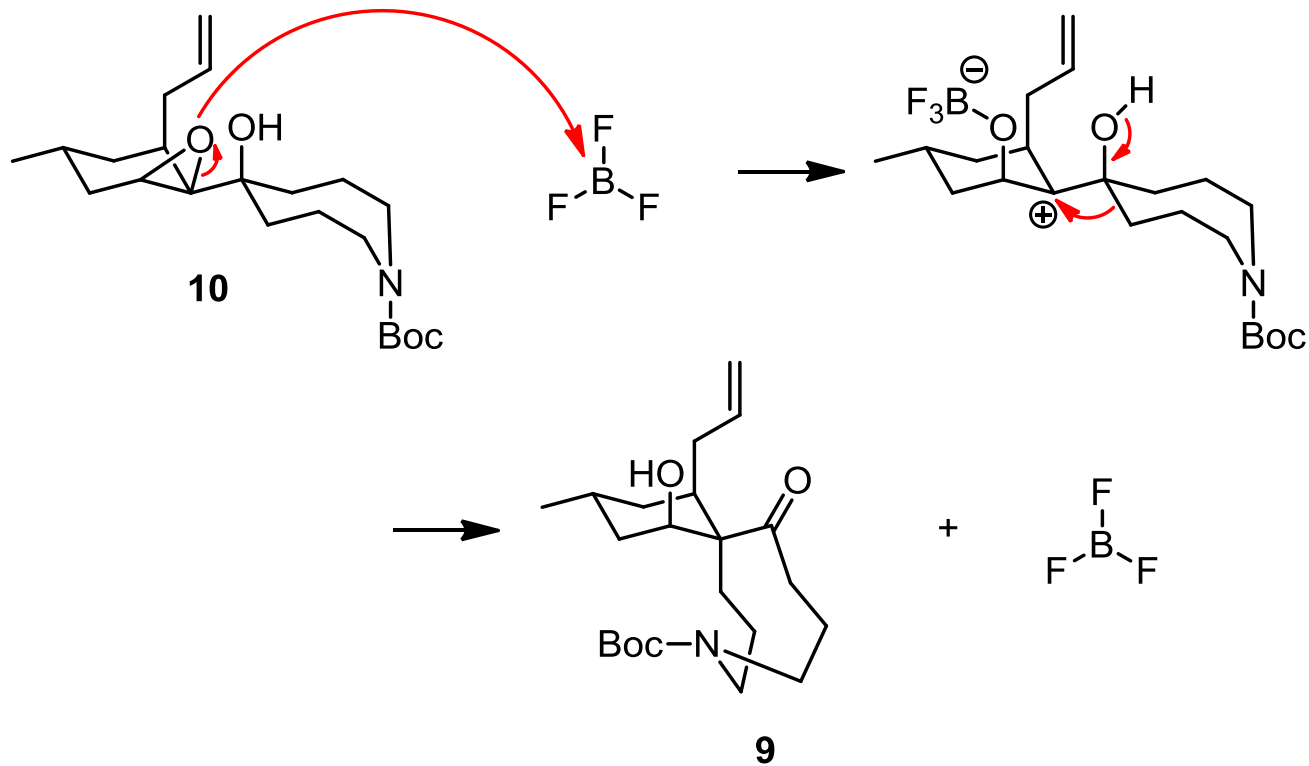
Semipinacol-Umlagerung:

Reaktionsgleichung:



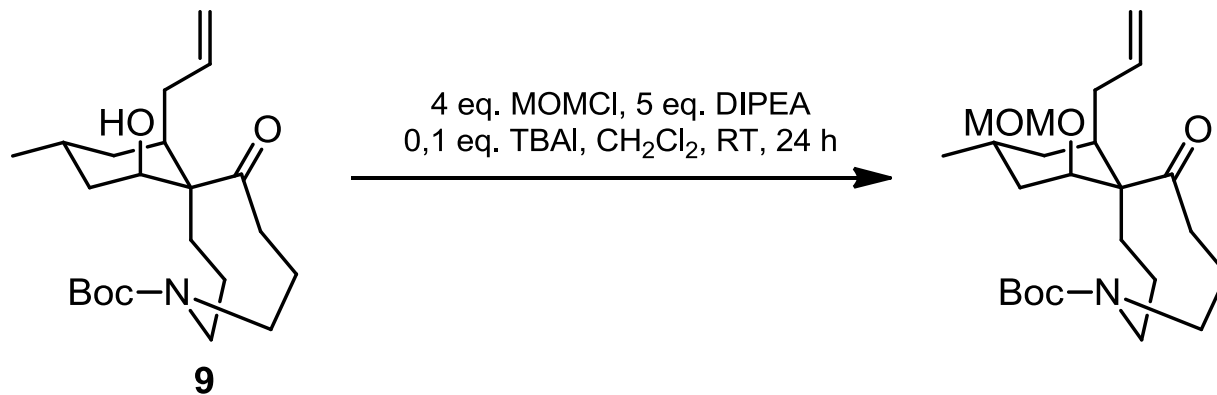
4.3 Darstellung von Alopecuridin

Mechanismus:



Schätzung der Hydroxy-Gruppe:

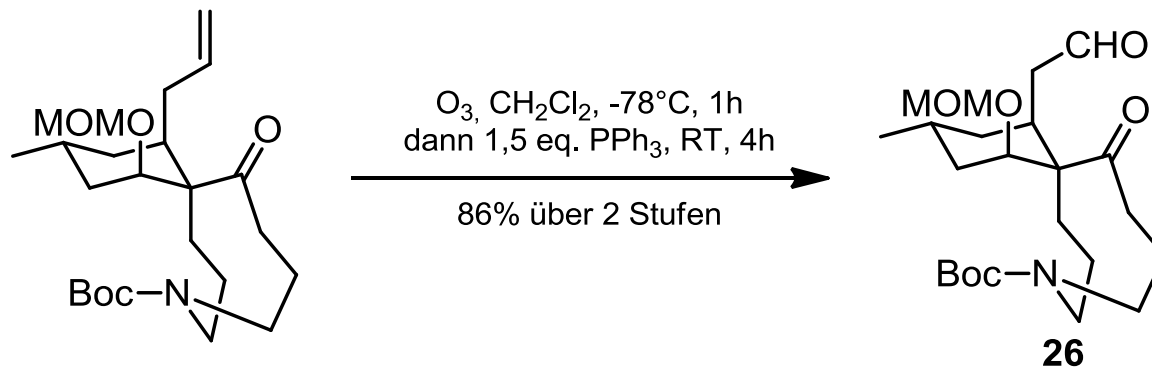
Reaktionsgleichung:



4.3 Darstellung von Alopecuridin

Ozonolyse der Endständigen Doppelbindung:

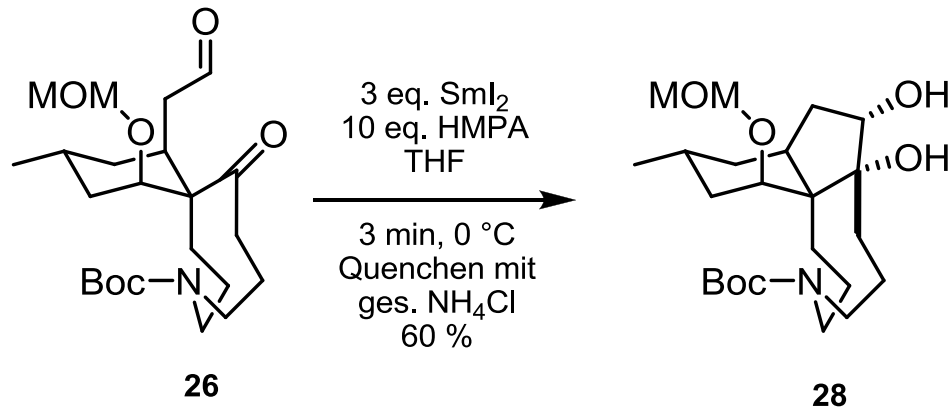
Reaktionsgleichung:



4.3 Darstellung von Alopecuridin

Pinakol-Kupplung mit Samarium(II)-Iodid

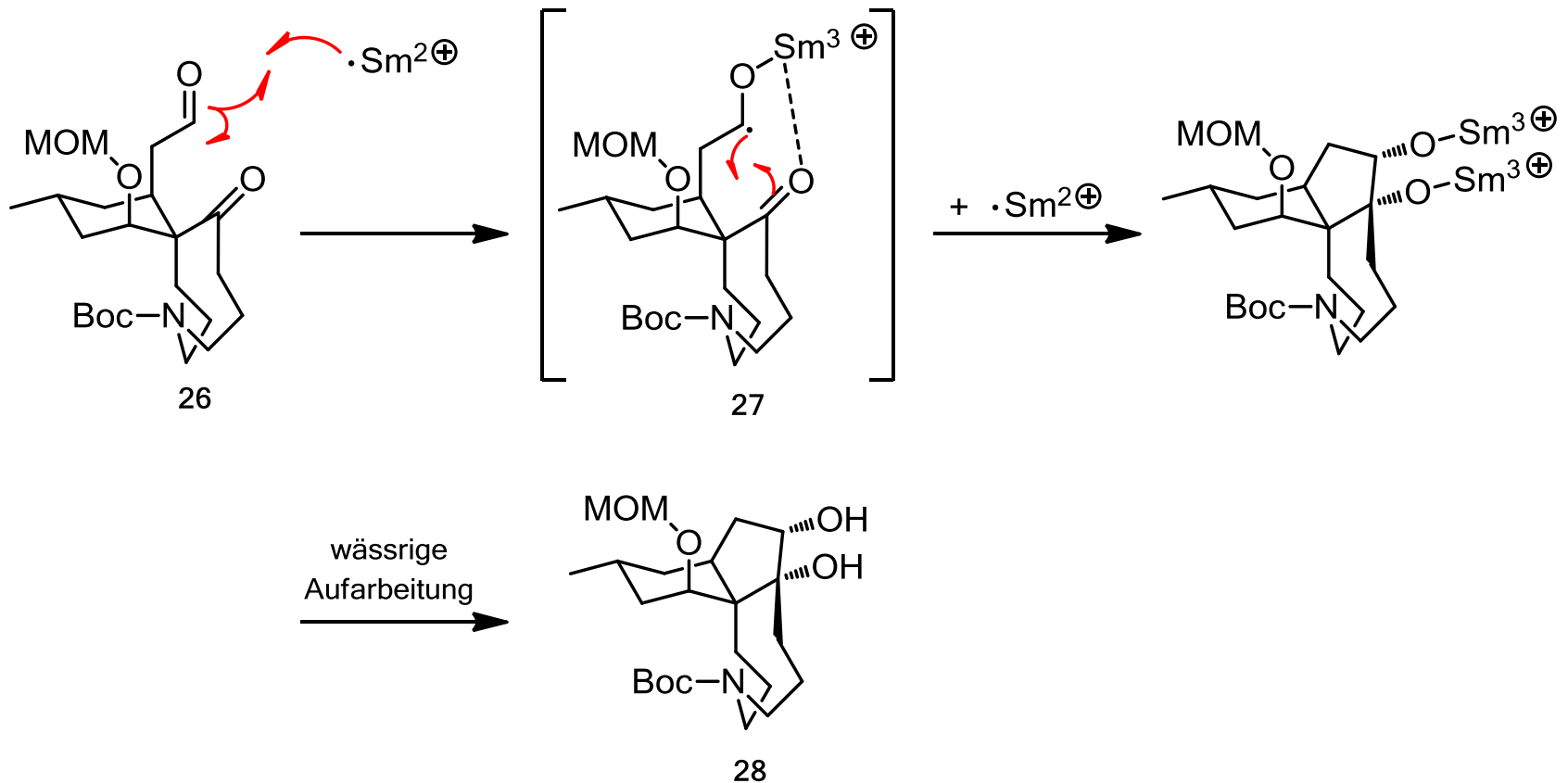
Reaktionsgleichung:



Nicolaou, K. C.; Ellery, S.P.; Chen, J.S. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2009**, 48, 7140.

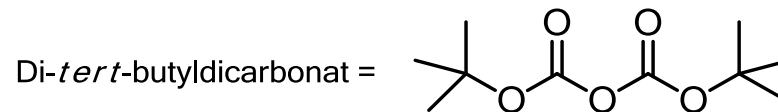
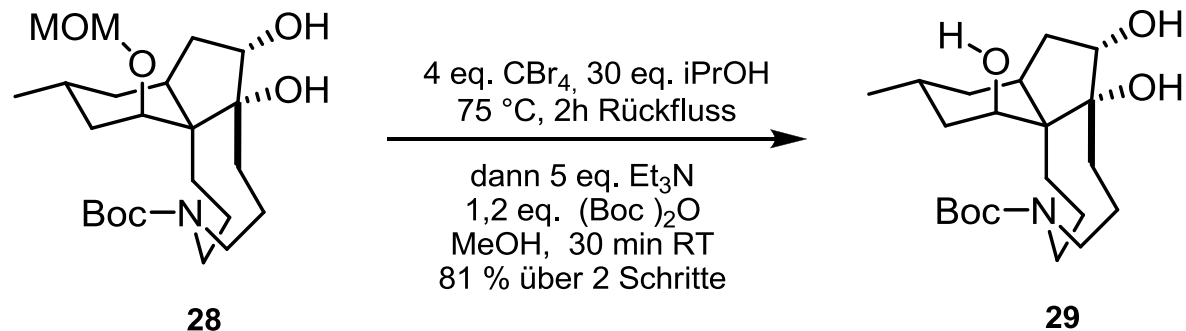
Pinakol-Kupplung mit Samarium(II)-Iodid

Mechanismus:



MOM-Entschützung

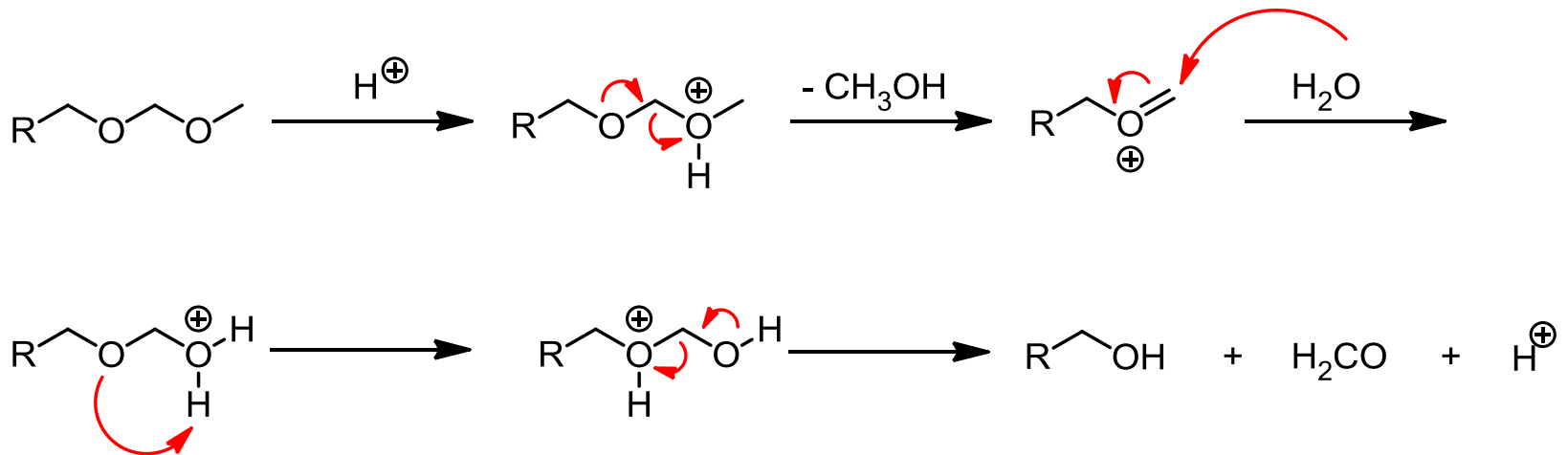
Reaktionsgleichung:



Schneider, C.M.; Khownum, K.; Li, W.; Spetstoser, J. T.; Haack, T.; Georg, G.I. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2011**, *50*, 7855.

Beispiel einer MOM-Entschützung

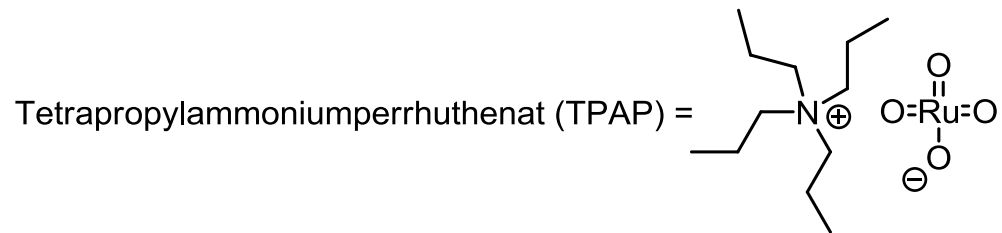
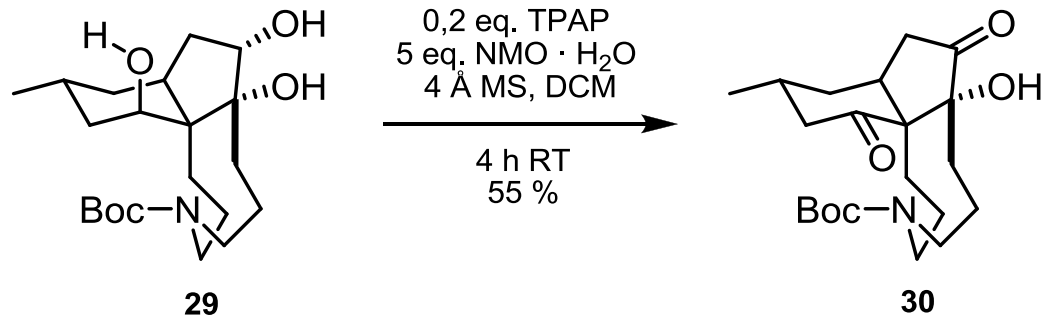
Mechanismus:



4.3 Darstellung von Alopecuridin

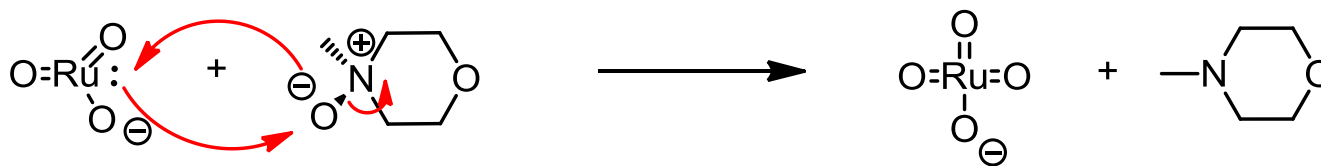
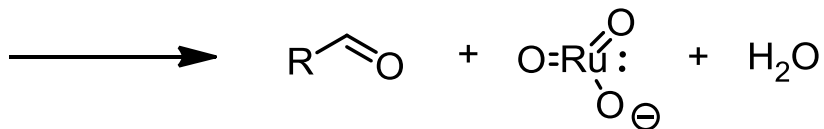
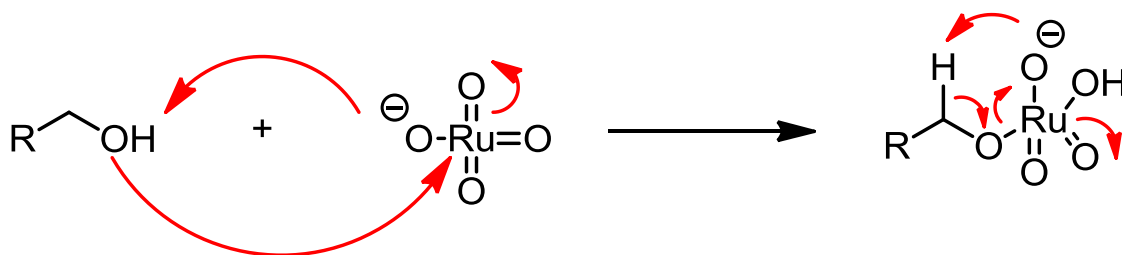
TPAP-Oxidation

Reaktionsgleichung:



Beispiel einer TPAP-Oxidation

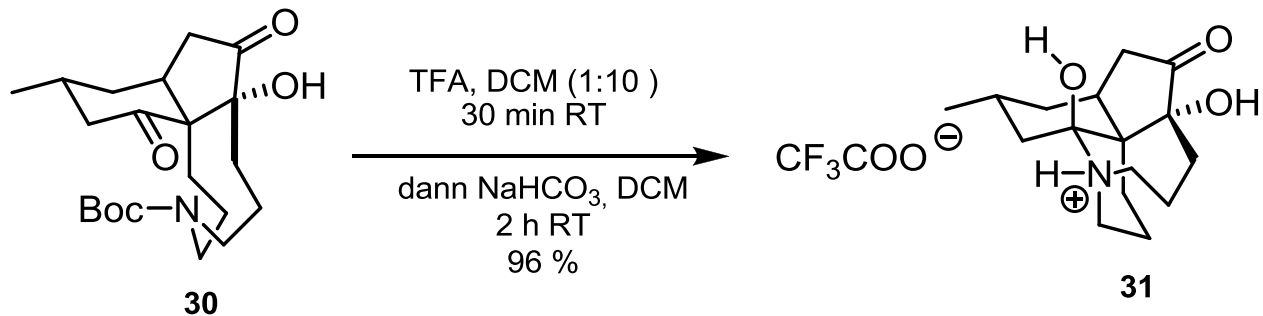
Mechanismus:



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

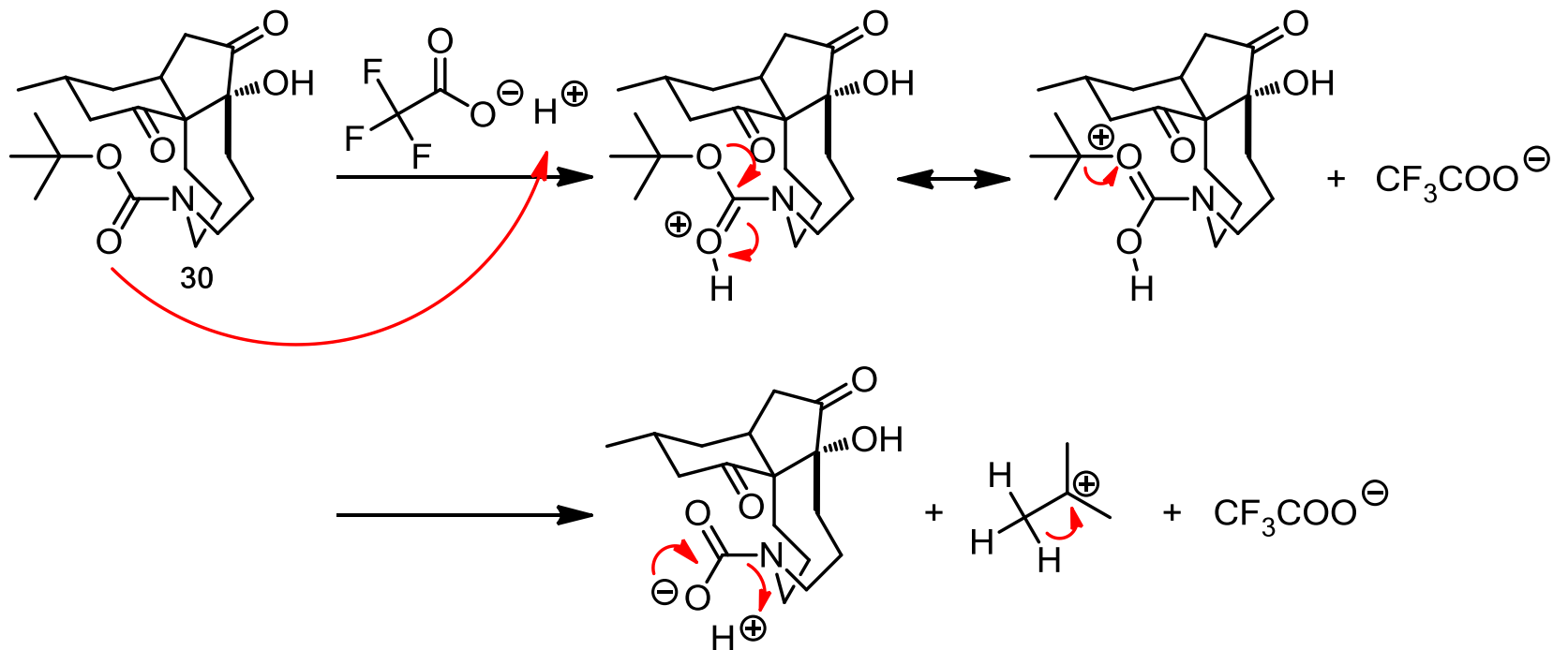
BOC-Entschützung und Ringschluss

Reaktionsgleichung:



BOC-Entschützung und Ringschluss

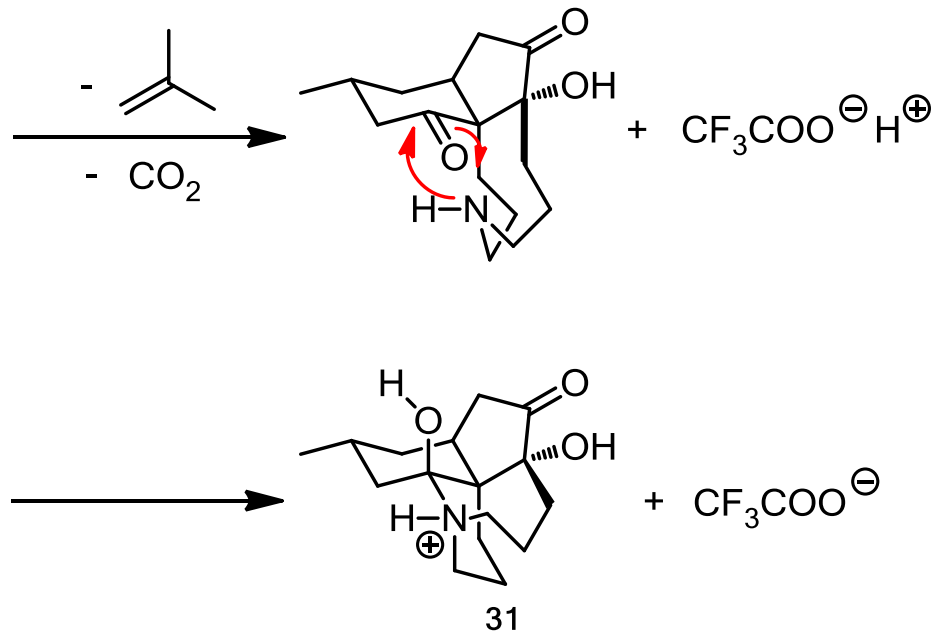
Mechanismus:



4.3 Darstellung von Alopecuridin

BOC-Entschützung und Ringschluss

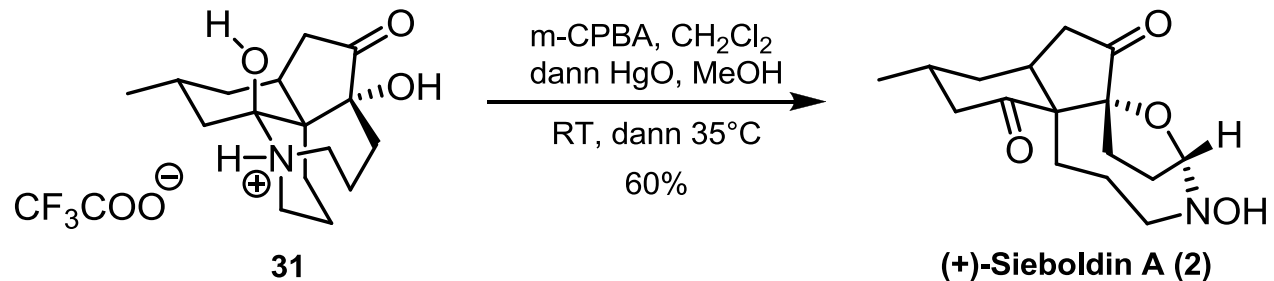
Mechanismus:



4.3 Darstellung von Sieboldin A

Oxidation

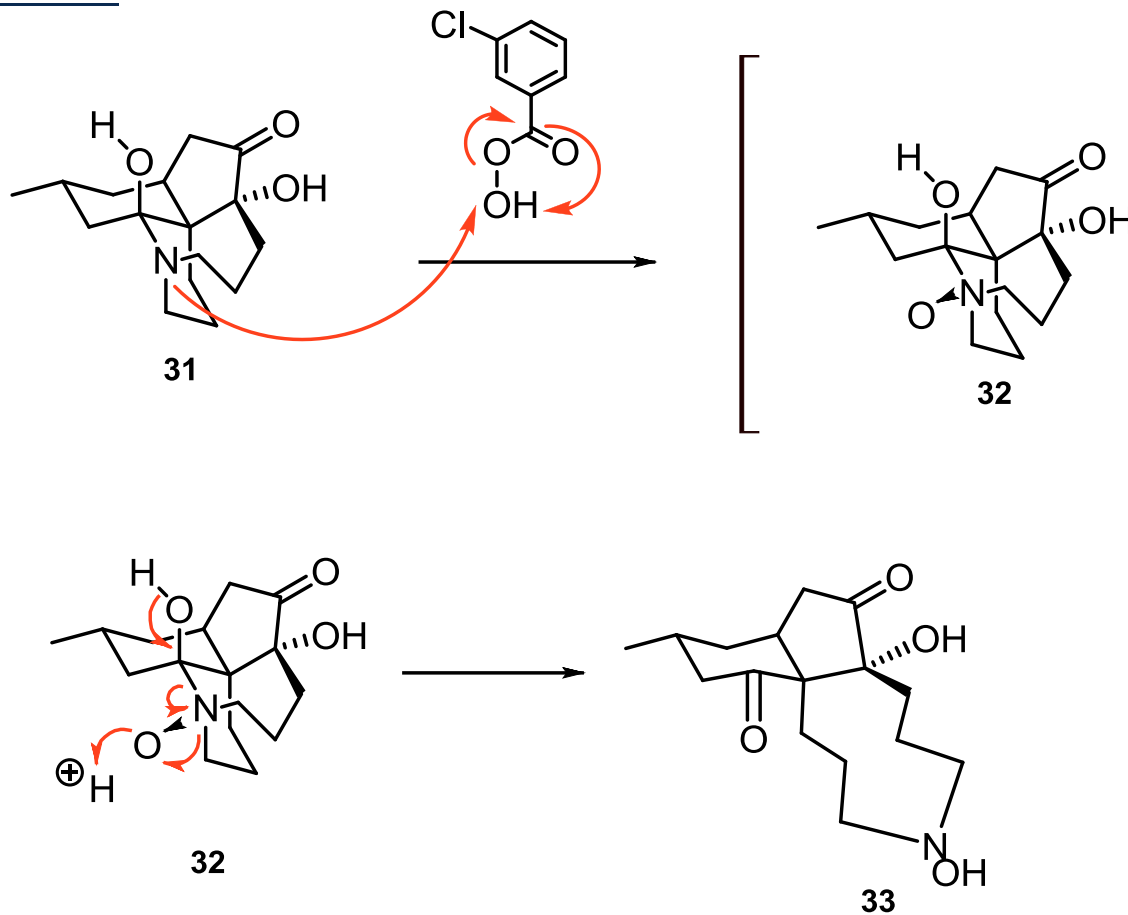
Reaktionsgleichung:



4.3 Darstellung von Sieboldin A

Oxidation

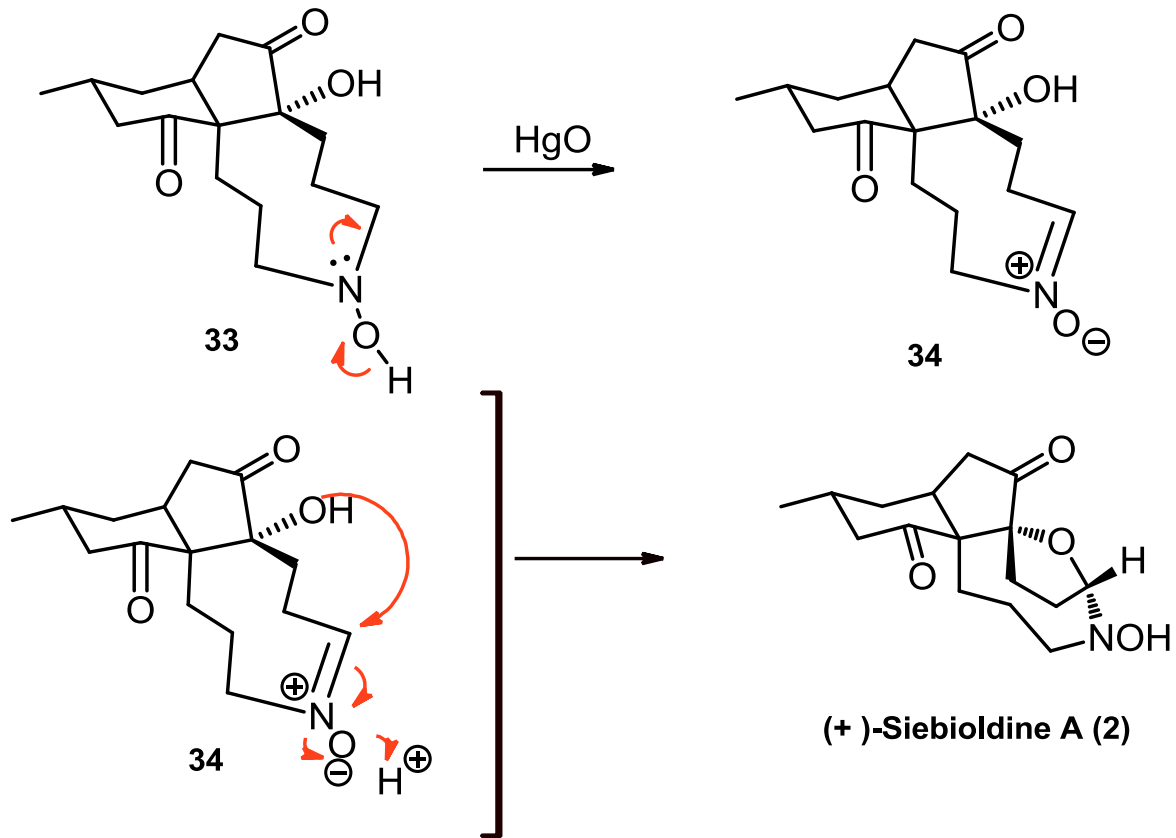
Mechanismus:



4.3 Darstellung von Sieboldin A

Oxidation

Mechanismus:



5. Zusammenfassung

- Totalsynthese von **14** bis **2** in 16 Schritten
- Gesamtausbeute von 1,32%
- Wichtige Schritte:
 - Semipinacol-Umlagerung
 - intramolekulare Pinacol-Kupplung mit SmI_2
- aktuelle Veröffentlichung von *Overman et al.*

Canham, S.; France, D.; Overman, L.E. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 9-34.

Ac	Acetyl
AChE	Acetylcholinesterase
aq.	in wässriger Lösung
Bn	Benzylgruppe
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bu	Butyl
CPBA	Chlorperbenzoesäure
DCM	Dichlormethan
DIPEA	Diisopropylethylamin
eq.	Äquivalent
Et	Ethyl
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
<i>m</i>	meta
Me	Methyl
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
NMO	N-Methylmorpholin-N-Oxid
MOM	Methoxymethyl
Ph	Phenylgruppe
RT	Raumtemperatur
<i>t</i>	tertiär
<i>t</i> -AmONa	Natrium <i>tert</i> -Amylat
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TPAP	Tetrapropylammoniumperrhuthenat

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

FRAGERUNDE