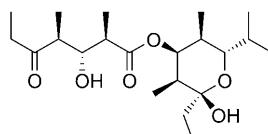


Totalsynthese und Bestimmung der absoluten Konfiguration von (-)-Dolabrigerol**

Sylvain Laclef, Maris Turks und Pierre Vogel*

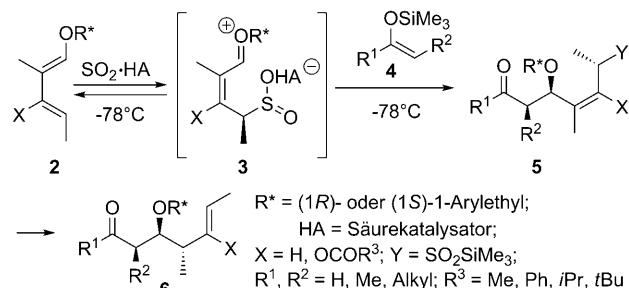
(-)-Dolabrigerol ((-)-**1**; Schema 1) wurde 1996 von Ciavatta et al.^[1] aus *Dolabrigerol dolabrigerol*, einer vor Kuba gefundenen Meeresschnecke, die kaum durch eine äußere Hülle ge-



Schema 1. (-)-Dolabrigerol ((-)-**1**).

schützt ist, isoliert. Struktur und relative Konfiguration von (-)-**1** wurden durch NMR-Studien und Röntgenkristallographie aufgeklärt, die absolute Konfiguration konnte jedoch nicht bestimmt werden.^[1] Es wird angenommen, dass (-)-**1** die schalenlose Molluske vor Angriffen durch Fraßfeinde schützt. (-)-**1** besteht aus zwei Polypropionateinheiten, die durch eine Esterfunktion, wie sie auch in anderen Naturstoffen wie Baconipyron A–D^[2] und Siserron A vorkommt, miteinander verknüpft sind.^[3] Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurden vier unvollendete Synthesen von (-)-**1** veröffentlicht.^[4–7]

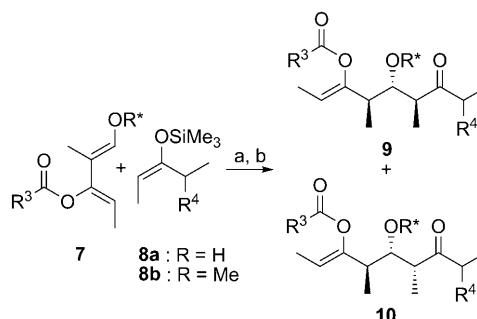
Mithilfe unserer Reaktionskaskade, einer Oxyallylierung von Alkenen, die elektronenreiche Diene **2** und (*Z*)-Silylenolether **4** durch SO₂-Umpolung miteinander kombiniert,^[8,9] haben wir einen einstufigen Prozess zur Herstellung von α,β,γ -syn,anti-Stereotriaden des Typs **6** entwickelt (Schema 2). Die eingesetzten Diene **2** sind leicht zugänglich aus Pentan-3-on, Ameisensäureethylester und preiswertem, enantiomerenangereichertem 1-Arylethanol als Chiralitätsquelle.^[10] Die Chiralität wird auf das intermediäre Silylsulfat **5** übertragen, das *in situ* in Gegenwart von katalytischen



Schema 2. Einstufige Synthese von α,β,γ -syn,anti-Stereotriaden durch SO₂-induzierte Oxyallylierung von (*Z*)-Silylenolethern.

Mengen Pd(OAc)₂ und PPh₃ stereoselektiv in die Stereotriade **6** umgewandelt wird (Schema 2).^[11,12]

Wir haben außerdem die Anwendung dieser Reaktionskaskade auf (*E*)-Silylenolether ausgedehnt, die in einer ebenfalls einstufigen Operation die entsprechenden α,β,γ -anti,anti-Stereotriaden ergaben (Schema 3, Tabelle 1). Dies erlaubte es uns, effiziente Synthesen der Polypropionat-Substrukturen in (-)-**1** zu entwickeln. Weiterhin gelang es, eine



Schema 3. Einstufige Synthese von α,β,γ -anti,anti-Stereotriaden durch SO₂-induzierte Oxyallylierung von (*E*)-Silylenolethern. Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) SO_2 , Tf₂NH, CH₂Cl₂, -78°C ; b) Pd(OAc)₂ (kat.), PPh₃ (kat.), iPrOH, MeCN, K₂CO₃.

Tabelle 1: Ergebnis der SO₂-induzierten Oxyallylierung von (*E*)-Silylenoletheren.

Dien	R*	R ³	R ⁴	Ausbeute (9+10)	Verhältnis 9:10
	1-(PhCHMe)				
(+)- 7a	1 <i>R</i>	iPr	H	71 %	9aa/10aa = 3:1
(+)- 7b	1 <i>R</i>	tBu	H	76 %	9ba/10ba = 5:1
(-)- 7c	1 <i>S</i>	Ph	Me	67 %	9cb/10cb > 95:5
(-)- 7d	1 <i>S</i>	Me	Me	72 %	9db/10db = 9:1

[*] S. Laclef, Prof. Dr. P. Vogel

Laboratoire de Glycochimie et de Synthèse Asymétrique
Swiss Federal Institute of Technology (EPFL)
Batochime, 1015 Lausanne (Schweiz)
Fax: (+41) 21-693-9375
E-Mail: pierre.vogel@epfl.ch

Prof. Dr. M. Turks

Faculty of Material Sciences and Applied Chemistry
Riga Technical University, Riga 1658 (Lettland)

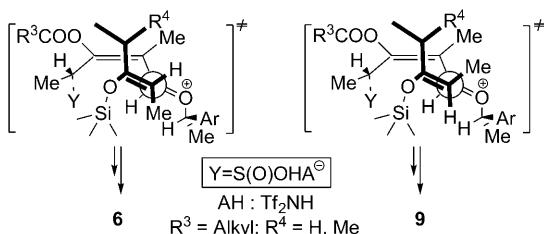
[**] Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds (Bern) und der Roche Research Fondation für finanzielle Unterstützung, Dr. M. L. Ciavatta für Kopien der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren des Naturstoffs (-)-**1** und Dr. R. Scopellitti und Dr. K. Schenk für die Röntgenstrukturanalyse.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201003735> zu finden.

Strategie zu finden, um diese Substrukturen zu (*-*)-Dolabiferol zu verbinden und somit die erste Totalsynthese dieses Naturstoffs abzuschließen, die auch die Aufklärung der absoluten Konfiguration von (*-*)-**1** ermöglichte.

Die Reaktion des Dien (*+*)-**7a** mit dem Silylenolether **8a** und einem Überschuss SO_2 in Toluol in Gegenwart von Trifluormethansulfonimid (Tf_2NH , 20 Mol-%) resultierte in einem Gemisch aus Silylsulfinate, die mit $i\text{PrOH}/\text{MeCN}/\text{K}_2\text{CO}_3$ in Gegenwart katalytischer Mengen $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ (10 Mol-%) desulfuriert wurden und schließlich ein Gemisch der Stereotriaden **9aa** und **10aa** im Verhältnis 3:1 in 71% Ausbeute ergaben, das säulenchromatographisch getrennt wurde (Schema 3, Tabelle 1). Dien (*-*)-**7b** und Silan **8a** ergeben ein 5:1-Gemisch der Diastereomeren Pivalate **9ba**/**10ba** in 76% Ausbeute. Eine Einkristallröntgenstrukturanalyse von **10ba** klärte dessen Struktur zweifelsfrei auf. Die Reaktion von Dien (*-*)-**7c** mit **8b** ergab die Stereotriade **9cb** als einziges Diastereoisomer in 67% Ausbeute. Mit (*-*)-**7d** und **8b** als wurden **9db** und **10db** im Verhältnis 9:1 und in 72% Ausbeute erhalten.

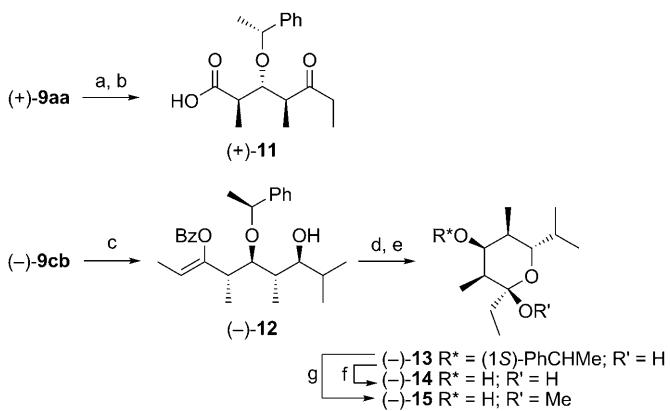
Die erhaltenen Diastereoselektivitäten für die in Schema 2 und 3 gezeigten Reaktionskaskaden sind konsistent mit den bevorzugten Übergangszuständen, die in Schema 4



Schema 4. Hypothetische Übergangszustände für die Oxyallylierung des Zwitterions, die zu den Stereotriaden **6** bzw. **9** führen.

dargestellt sind: Eine Hetero-Diels-Alder-Addition von Lewis-Säure-aktiviertem SO_2 auf der sterisch weniger gehinderten Seite des Dien führt zur Bildung eines Sultins, das vermittelt durch die Lewis-Säure in ein Zwitterion zerfällt. Das Zwitterion wird wiederum durch nukleophilen Angriff des Silylenolethers zum Silylsulfinat, z.B. **5**, abgefangen (Oxyallylierung), das bevorzugt die Stereotriade **6** ausgehend von (*Z*)-Silylenolethern **4** und die Diastereomere **9** ausgehend von (*E*)-Silylenolethern **8** nach Pd-katalysierter De-sulfinylierung und Desulfinylierung ergibt.

Die Ozonolyse des Enolesters (*+*)-**9aa** ergab die Carbonsäureeinheit (*+*)-**11** von Dolabiferol in 61% Ausbeute. Reduktionen des Ketons (*-*)-**9cb** mit NaBH_4 , L-Selectride, LiBH_4 oder DIBAL-H waren nicht diastereoselektiv genug. Dagegen konnte der gewünschte diastereomerenreine Alkohol (*-*)-**12** mit der Evans-Methode ($\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{Me}_3\text{AlCl}$) in 90% erhalten und zu (*-*)-**13** in 91% Ausbeute cyclisiert werden. Hydrogenolyse des Phenethylethers ($\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2$ in EtOAc) führte zum Halbacetal (*-*)-**14** (72%) (Schema 5), dessen Struktur durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalyse verifiziert wurde. Das entsprechende

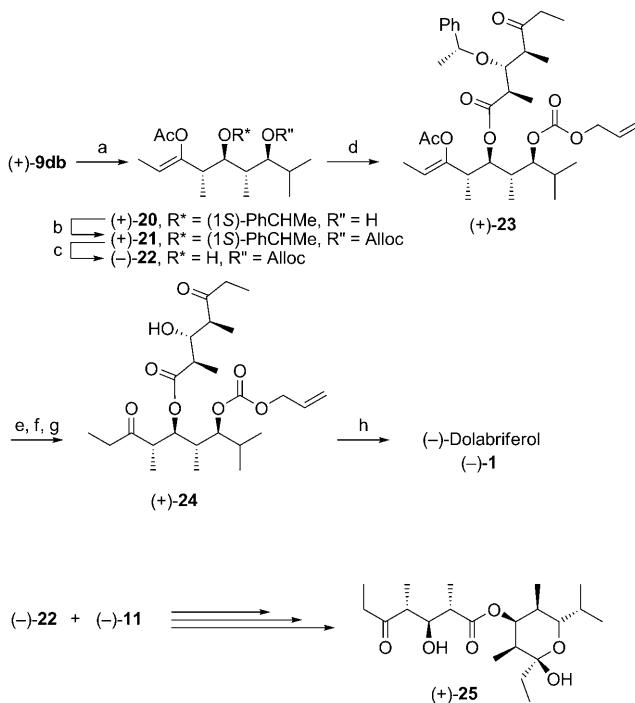


Schema 5. Umwandlung der Stereotriaden in geschützte Untereinheiten von (*-*)-Dolabiferol. Reagenzien und Bedingungen: a) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C ; b) Me_2S , H_2O , RT, 61% (über zwei Stufen); c) Me_2AlCl , Bu_3SnH , CH_2Cl_2 , -78°C , 90%; d) MeLi-LiBr , $\text{DME}/\text{Et}_2\text{O}$, -78°C ; e) $\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{Cl}$, RT, 91% (über zwei Stufen); f) $\text{Pd}(\text{OH})_2$, AcOEt , RT, 72%; g) $\text{Pd}(\text{OH})_2$, MeOH , RT, 69%. DME = Dimethoxyethan, Bz = Benzoyl.

Methylacetal (*-*)-**15** wurde durch Hydrogenolyse in Methanol erhalten (69%).

Wie bereits berichtet,^[14] misslang die direkte Veresterung von Analoga von (*+*)-**11** und (*-*)-**14**.^[15,16] Um mögliche sterische Wechselwirkungen zwischen den beiden Reaktanten abzumildern, planten wir die Veresterung einer geeignet geschützten, acyclischen Vorstufe des Halbacetals (*-*)-**14** (Schema 6). Folglich wurde das Keton (*-*)-**9db** zum Alkohol (*+*)-**20** reduziert (89%). Einführung von Allylcarbonat als Schutzgruppe, gefolgt von Phenethyl-Entschützung ($\text{TiCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ergab (*-*)-**22** (69%). Die Veresterung von (*-*)-**22** und (*+*)-**11** nach Paterson^[17] führte zu einem 9:1-Gemisch bestehend aus dem erwünschten Diastereomer (*+*)-**23** und einem Nebenprodukt, das aus der konkurrierenden baseninduzierten (NEt_3 , DMAP, Toluol) Isomerisierung von (*-*)-**11** stammt. Die selektive Entschützung des Essigsäureesters in (*+*)-**23** erfolgte durch Reaktion in reinem Bu_3SnOMe bei 70°C , gefolgt von einer $\text{KF}-\text{H}_2\text{O}$ -Aufarbeitung. Durch Umsetzung mit Trifluoressigsäure wurde der Phenethylether entschützt und der Alkohol (*+*)-**24** (96%) erhalten. Schließlich führten finale Entschützung und Bildung des cyclischen Acetals durch $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, HNEt_2 und TPPTS zu (*-*)-Dolabiferol ((*-*)-**1**, 99%), dessen ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren identisch mit den Originalspektren von (*-*)-**1** waren. Weiterhin wurde die Struktur von (*-*)-**1** durch Röntgenkristallographie belegt. Da die absoluten Konfigurationen der anfänglichen Diene **7** und der synthetischen Zwischenprodukten bekannt sind, klärt unsere Synthese von (*-*)-**1** dessen absolute Konfiguration als (*2R,3S,4S,5S,6S,2'R,3'R,4'S*).^[18]

Polypropionat-Stereotriaden *syn,anti-6* und *anti,anti-9* können durch einstufige Prozesse ausgehend von einfachen chiralen Dienen und Silylenolethern in beiden enantiomeren Formen erhalten werden. Die cyclische Halbacetaleinheit (*-*)-**14** und die Carbonsäureeinheit (*+*)-**11** von (*-*)-Dolabiferol ((*-*)-**1**) wurden in vier bzw. zwei Stufen ausgehend von Dienen **7** synthetisiert. Veresterung der Säure (*-*)-**22** mit Alkohol (*+*)-**11** ermöglichte die erste Totalsynthese von (*-*)-



Schema 6. Synthese von ($-$)-Dolabriterol (($-$)-1) und des Stereoisomers (+)-25. Reagentien und Bedingungen: a) Me_2AlCl , Bu_3SnH , CH_2Cl_2 , -78°C , 89%; b) Allylchlorformiat, Pyridin, THF, RT, 91%; c) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C , 69%; d) (+)-11, 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid, NEt_3 , DMAP, Toluol, -78°C , 71%; e) Bu_3SnOMe , 70°C , 0.1 Torr; f) KF, H_2O , RT; g) CF_3COOH , Anisol, CH_2Cl_2 , RT, 96% (über 3 Stufen); h) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Et_2NH , TPPTS, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, RT, 99%. DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, TPPTS = Tris(*m*-sulfonatophenyl)phosphanyl-trinatriumsalz, Alloc = Allyloxycarbonyl.

Dolabriterol (10 Stufen, 7.9% Gesamtausbeute ausgehend von Dienen 7) und die Bestimmung dessen absoluter Konfiguration.^[19] Weitere Stereoisomere von ($-$)-1 können mithilfe dieses Protokolls erhalten werden. So führte z.B. die Veresterung von ($-$)-22 mit ($-$)-11 ausgehend von Dien ($-$)-7a zu (+)-25 in guter Ausbeute. Die Evaluierung der biologischen

Aktivität von ($-$)-Dolabriterol, seiner Stereoisomere und Analoga können jetzt in Angriff genommen werden.

Eingegangen am 18. Juni 2010
 Online veröffentlicht am 23. September 2010

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen · Naturstoffe · Polypropionate · SO_2 -Umpolung · Stereotriaden

- [1] M. L. Ciavatta, M. Gavagnin, R. Pulliti, G. Cimino, E. Martinez, J. Ortea, C. A. Mattia, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12831.
- [2] D. C. Manker, D. J. Faulkner, T. J. Stout, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5371.
- [3] D. J. Brecknell, L. A. Collett, M. T. Davies-Coleman, M. J. Garson, D. D. Jones, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2497.
- [4] L. C. Dias, M. A. de Sousa, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5625.
- [5] R. Chênevert, G. Courchesne, D. Caron, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2567.
- [6] N. Pelchat, D. Caron, R. Chênevert, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8484.
- [7] T. Lister, M. V. Perkins, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1827.
- [8] P. Vogel, M. Turks, L. C. Bouchez, D. Markovic, A. Valera-Alvarez, J. A. Sordo, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 931.
- [9] M. Turks, C. J. Exner, C. Hamel, P. Vogel, *Synthesis* **2009**, 1065.
- [10] S. Laclef, C. J. Exner, M. Turks, V. Videtta, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8882.
- [11] X. G. Huang, C. Craita, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4272.
- [12] P. Vogel, M. Turks, L. Bouchez, C. Craita, X. G. Huang, M. C. Murcia, F. Fonquerne, C. Didier, C. Flowers, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 791.
- [13] D. A. Evans, B. D. Allison, M. G. Yang, C. E. Masse, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10840.
- [14] T. Lister, Ph.D. Thesis, Flinders University, Adelaide, Australia, **2006**.
- [15] Misslungen: Kecks Modifikation des Steglich-Protokolls, Yamaguchis Veresterung sowie deren Yonemitsu- und Paterson-Varianten.
- [16] a) G. E. Keck, E. P. Boden, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394; b) B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522; c) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamagushi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989; d) M. Hikotam, Y. Sakurai, K. Horita, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6367.
- [17] I. Paterson, D. Y.-K. Chen, J. L. Acena, A. S. Franklin, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1513.
- [18] $[\alpha]_D^{25} = -25$ ($c = 0.2$, CHCl_3); Lit.^[11]: $[\alpha]_D^{25} = -29.4$ ($c = 0.7$, CHCl_3).
- [19] I. M. Socorro, J. M. Goodman, *J. Chem. Inf. Model.* **2006**, *46*, 606.