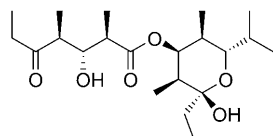


Totalsynthese und Bestimmung der absoluten Konfiguration von (–)-Dolabriferol**

Sylvain Laclef, Maris Turks und Pierre Vogel*

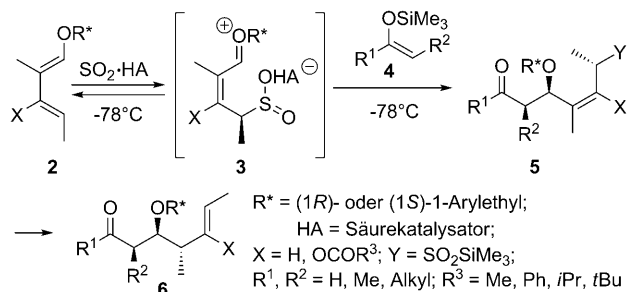
(–)-Dolabriferol ((–)-**1**; Schema 1) wurde 1996 von Ciavatta et al.^[1] aus *Dolabrifera dolabrifera*, einer vor Kuba gefundenen Meeresschnecke, die kaum durch eine äußere Hülle ge-



Schema 1. (–)-Dolabriferol ((–)-**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 Baconipyrone A–D^[2] und Siserron A vorkommt, miteinander verknüpft sind.^[3] Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurden vier unvollendete Synthesen von (–)-**1** veröffentlicht.^[4–7]

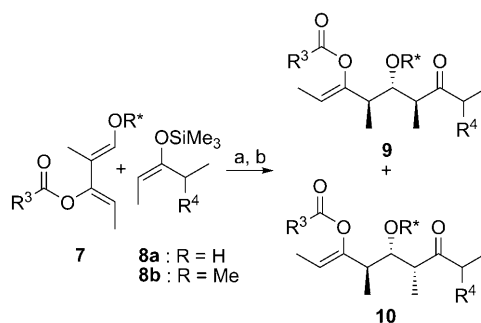
Mithilfe unserer Reaktionskaskade, einer Oxyallylierung von Alkenen, die elektronenreiche Diene **2** und (Z)-Silylenolether **4** durch SO₂-Umpolung miteinander kombiniert,^[8,9] haben wir einen einstufigen Prozess zur Herstellung von α,β,γ-syn,anti-Stereotriaden des Typs **6** entwickelt (Schema 2). 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 Silylsulfonat **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) SO₂, Tf₂NH, CH₂Cl₂, –78 °C; b) Pd(OAc)₂ (kat.), PPh₃ (kat.), *i*PrOH, MeCN, K₂CO₃.

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

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

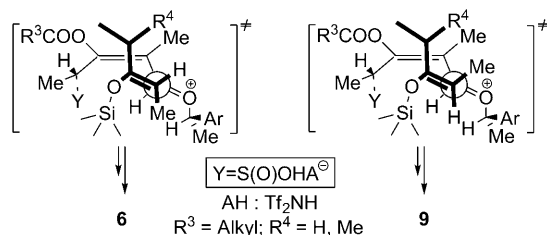
[**] Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds (Bern) und der Roche Research Fondation für finanzielle Unterstützung, Dr. M. L. Ciavatta für Kopien der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren des Naturstoffs (–)-**1** und Dr. R. Scopellitti und Dr. K. Schenk für die Röntgenstrukturanalyse.

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 (–)-Dolabriferol zu verbinden und somit die erste Totalsynthese dieses Naturstoffs abzuschließen, die auch die Aufklärung der absoluten Konfiguration von (–)-**1** ermöglichte.

Die Reaktion des Diens (+)-**7a** mit dem Silylenolether **8a** und einem Überschuss SO₂ in Toluol in Gegenwart von Trifluormethansulfonimid (Tf₂NH, 20 Mol-%) resultierte in einem Gemisch aus Silylsulfonaten, die mit *i*PrOH/MeCN/K₂CO₃ in Gegenwart katalytischer Mengen Pd(OAc)₂/PPh₃ (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** ergaben 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.

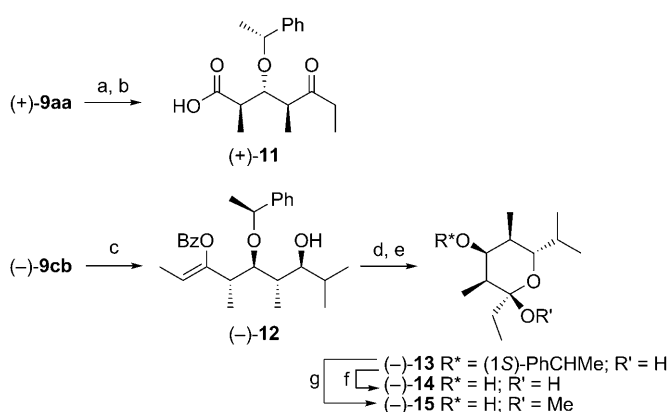
Die erhaltenen Diastereoselektivitäten für die in Schema 2 und 3 gezeigten Reaktionskaskaden sind konsistent mit den bevorzugten Übergangszuständen, die in Schema 4



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 SO₂ auf der sterisch weniger gehinderten Seite des Diens 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 Silylsulfonat, 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 Desulfonylierung und Desulfonylierung ergibt.

Die Ozonolyse des Enolesters (+)-**9aa** ergab die Carbonsäureeinheit (+)-**11** von Dolabriferol in 61 % Ausbeute. Reduktionen des Ketons (–)-**9cb** mit NaBH₄, L-Selectride, LiBH₄ oder DIBAL-H waren nicht diastereoselektiv genug. Dagegen konnte der gewünschte diastereomerenreine Alkohol (–)-**12** mit der Evans-Methode (Bu₃SnH/Me₃AlCl) in 90 % erhalten und zu (–)-**13** in 91 % Ausbeute cyclisiert werden. Hydrogenolyse des Phenethylethers (H₂/Pd(OH)₂ in EtOAc) führte zum Halbacetal (–)-**14** (72 %) (Schema 5), dessen Struktur durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalyse verifiziert wurde. Das entsprechende

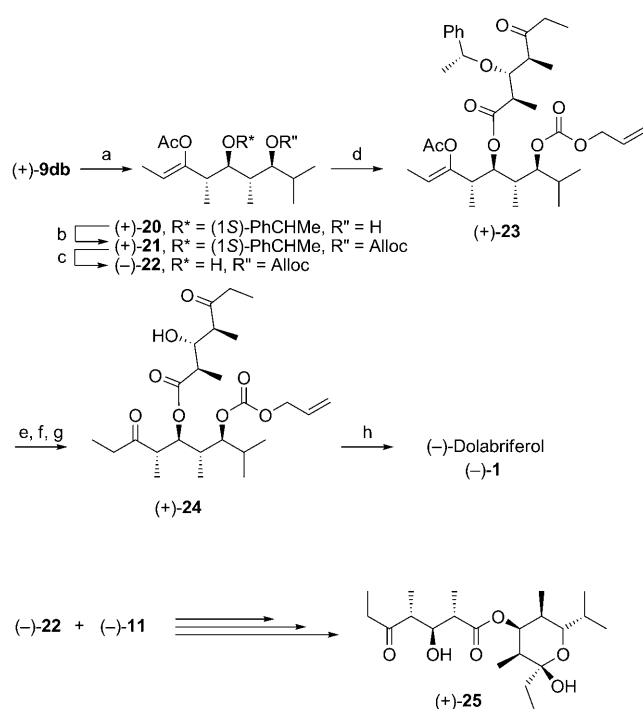


Schema 5. Umwandlung der Stereotriaden in geschützte Untereinheiten von (–)-Dolabriferol. Reagentien und Bedingungen: a) O₃, CH₂Cl₂, –78 °C; b) Me₂S, H₂O, RT, 61 % (über zwei Stufen); c) Me₂AlCl, Bu₃SnH, CH₂Cl₂, –78 °C, 90%; d) MeLi·LiBr, DME/Et₂O, –78 °C; e) H₂O/NH₄Cl, RT, 91 % (über zwei Stufen); f) Pd(OH)₂, AcOEt, RT, 72%; g) Pd(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 (TiCl₄/CH₂Cl₂) 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 (NEt₃, DMAP, Toluol) Isomerisierung von (+)-**11** stammt. Die selektive Entschützung des Essigsäureesters in (+)-**23** erfolgte durch Reaktion in reinem Bu₃SnOMe bei 70 °C, gefolgt von einer KF·H₂O-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 Pd(OAc)₂, HNET₂ und TPPTS zu (–)-Dolabriferol ((–)-**1**, 99 %), dessen ¹H- und ¹³C-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 Zwischenprodukte bekannt sind, klärt unsere Synthese von (–)-**1** dessen absolute Konfiguration als (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*,2'*R*,3'*R*,4'*S*).^[18]

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



Schema 6. Synthese von (-)-Dolabriferol ((-)-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-Trichlorbenzoylchlorid, 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-trinatrium-salz, Alloc = Allyloxycarbonyl.

Dolabriferol (10 Stufen, 7.9% Gesamtausbeute ausgehend von Dien 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 (-)-Dolabriferol, 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, Yamaguchi 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. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989; d) M. Hikotani, 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.