

# Synthese von Undecachlorsulfolipid A: Reevaluierung der nominalen Struktur\*\*

*Christian Nilewski, Nicholas R. Deprez, Thomas C. Fessard, Dong Bo Li, Roger W. Geisser und Erick M. Carreira\**

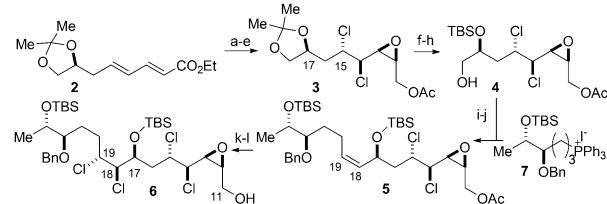
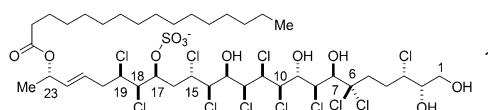
Die Chlorsulfolipide, deren erste Vertreter bereits im Jahre 1969 isoliert werden konnten,<sup>[1]</sup> bilden eine interessante Naturstoff-Familie. In der Natur werden sie von der phylogenetischen Klasse Chrysophyceae erzeugt, zu denen zum Beispiel die goldbraunen Algen zählen. Diese Naturstoffe sind unter verschiedenen Gesichtspunkten faszinierend und werfen eine Reihe von Fragen auf, die sowohl für die Chemie als auch für die Biologie, Toxikologie und Pharmakologie relevant sind. Dies hat zu einem bemerkenswerten Interesse an diesen Verbindungen geführt, was durch zahlreiche Publikationen belegt ist.<sup>[2-4]</sup> Interessanterweise wurden die vor kurzem isolierten Vertreter dieser Substanzklasse als moderat cytotoxisch beschrieben und mit Muschelvergiftungen in Verbindung gebracht.

Aus chemischer Sicht sind Chlorsulfolipide besonders interessant, da sie eine komplexe stereochemische Anordnung von sekundären Chloriden und Alkoholen aufweisen, von denen einige O-sulfatiert vorliegen. Entsprechend haben die Strukturen sowohl die Entwicklung neuer Taktiken und Strategien auf dem Weg zu ihrer Synthese<sup>[5]</sup> als auch spektroskopische Studien erfordert, die die Analyse ihrer Konfiguration ermöglichen.<sup>[3]</sup> Das komplexeste heute bekannte Chlorsulfolipid wurde im Jahr 2002 aus der Miesmuschel *M. Galloprovincialis* isoliert, in der sich Mikroalgen anreichern können; Details über den Organismus, der es synthetisiert, sind allerdings nicht bekannt.<sup>[6]</sup> Hier dokumentieren wir die erste Totalsynthese der für Undecachlorsulfolipid A vorgeschlagenen Struktur **1**. Unsere Arbeit führte nicht nur zur

Entwicklung von Synthesestrategien, um dieses polychlorierte Lipid zugänglich zu machen, sondern offenbarte auch eine fehlerhafte Strukturaufklärung des Naturstoffs.

Unser Interesse an diesem Molekül ergab sich aus den einzigartigen Herausforderungen, welche die Synthese dieser Struktur stellt. Die Analyse von Undecachlorsulfolipid A (**1**) zeigt zwar eine strukturelle Analogie zu Hexachlorsulfolipid,<sup>[7]</sup> dessen Synthese wir bereits beschrieben haben.<sup>[2]</sup> Allerdings sind in **1** einige stereochemisch vollkommen verschiedene Motive eingebettet, die seine Synthese deutlich anspruchsvoller machen. Dies schließt zum Beispiel den sulfatierten Dichloralkohol entlang C17–C19 sowie die sterisch anspruchsvolle Anordnung entlang C6–C8 mit ein, in der ein vicinales Chlorhydrin (C7–C8) benachbart zu einem geminalen Dichlorid (C6) präsent ist. Nicht zuletzt muss es jede Syntheseroute mit der schieren Komplexität von neun benachbarten chlorierten oder hydroxylierten stereogenen Zentren aufnehmen sowie mit einem Zielmolekül, das amphiphatisch ist und ein geladenes Sulfat sowie eine Palmitoyl-Seitenkette beinhaltet.

Unsere retrosynthetische Analyse führte zur Aufteilung von **1** in zwei Fragmente vergleichbarer Komplexität, nämlich C11–C24 und C1–C10. Wir beginnen die Beschreibung unserer Arbeit mit der Synthese des ersten Fragmentes (Schema 1). Der ungesättigte Ester **2** wurde in wenigen Schritten aus kommerziell erhältlichem (*S*)-1,2,4-Butantriol synthetisiert.<sup>[8]</sup> Die Dichlorierung<sup>[9]</sup> von **2** ergab bevorzugt das Produkt mit einer *anti*-Beziehung für C15 und C17 (d.r. =



**Schema 1.** Synthese des C11–C24-Fragments. a)  $\text{Et}_4\text{NCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0°C, 1.25 h, 66% (d.r. = 1.8:1), b) DIBAL-H, Toluol, 0°C, 30 min, 43% (d.r. = 5:1), c) DMAP (kat.),  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{AcCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0°C, 10 min, 81%, d) AD-Mix  $\beta$ ,  $\text{MeSO}_2\text{NH}_2$  (1.05 Äquiv.),  $\text{tBuOH}/\text{H}_2\text{O}$  = 1:1, 74%, e) DABCO,  $(\text{F}_3\text{CSO}_2)_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78°C bis RT, 19 h, 50%, f) CSA (kat.),  $\text{MeOH}$ , RT, 2 h, 72%, g) 2,6-Lutidin,  $\text{TBDMSOTf}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78°C bis -15°C, 1.75 h, 91%, h) HF/Pyridin/THF, 0°C bis 4°C, 5 h, 40% 4, 53% zurückgewonnene Ausgangsverbindung (nach vier Zyklen 79% Gesamtausbeute, 86% basierend auf zurückgewonnener Ausgangsverbindung), i) DMP, RT, 45 min, 87%, j) 7 (1.3 Äquiv.),  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ , THF, 0°C, 20 min; dann -78°C,  $\text{RCHO}$  (1.0 Äquiv.), 30 min, 0°C, 30 min, 55%, k)  $\text{Et}_4\text{NCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78°C, 71% (d.r. = 5:1), l)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , 0°C, 10 min, 98%. DMP = Dess–Martin–Periodinan; TBS = *tert*–Butyldimethylsilyl.

[\*] Dr. C. Nilewski, Dr. N. R. Deprez, Dr. T. C. Fessard, Dr. D. B. Li,  
Dr. R. W. Geisser, Prof. Dr. E. M. Carreira  
ETH Zürich, HCI H335, 8093 Zürich (Schweiz)  
E-Mail: carreira@org.chem.ethz.ch  
Homepage: <http://www.carreira.ethz.ch>

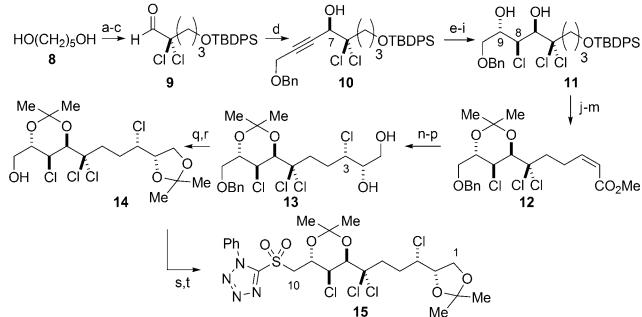
[\*\*] Wir danken Louis Bertschi für seine Hilfe mit Massenspektrometrie und HPLC. Des Weiteren danken wir Dr. Marc-Olivier Ebert, Rainer Frankenstein und Philipp Zumbrunnen (ETH Zürich) sowie Dr. S. Loss (Bruker Biospin AG, Schweiz) für ihre Hilfe mit NMR-Daten. Dr. W. Bernd Schweizer danken wir für die Kristallstrukturanalyse. C.N. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie (DE) sowie Novartis (CH) für Unterstützung.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201102521> zu finden.

1.8:1; Schema 1). Die Relativkonfiguration konnte eindeutig durch *J*-basierte Konfigurationsanalyse (JBKA) aufgeklärt werden,<sup>[3,10]</sup> nachdem die Diastereomere getrennt und die Acetonid-Schutzgruppen hydrolytisch entfernt worden waren. Auf präparativem Maßstab war es allerdings günstiger, das Diastereomerengemisch unmittelbar zu reduzieren (mit DIBAL-H) und die dabei resultierenden Allylalkohole chromatographisch zu trennen. Acetylierung (81 % Ausbeute), Sharpless-Dihydroxylierung<sup>[11]</sup> (74 %) und anschließende Cyclodehydratisierung<sup>[2,3]</sup> (50 %) führten zu dem geschützten Epoxyalkohol **3**.<sup>[12]</sup> Die vicinale  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -Kopplungskonstante für H12 und H13 in **3** ( $J_{\text{vic}} = 4.0$  Hz) ist in Übereinstimmung mit dem für ein *cis*-Epoxid zu erwartenden Wert.<sup>[13,14]</sup>

Das intermediäre Acetonid **3** wurde dann in einer Sequenz aus Acetonidspaltung (72 %), Silyl-Schützung (91 %) und selektiver Entschützung (HF-Pyridin, 79 % Gesamtausbeute nach vier Zyklen) in den primären Alkohol **4** überführt. Die Dess-Martin-Oxidation<sup>[15]</sup> von **4** führte zu einem Aldehyd, der mit dem von **7** abgeleiteten Phosphoniumylid zu (*Z*)-**5** umgesetzt wurde (55 % Ausbeute). Die Olefinkonfiguration konnte aus den NMR-spektroskopischen Signalen für H18 und H19 abgeleitet werden ( $J_{\text{vic}} = 11.0$  Hz in  $\text{C}_6\text{D}_6$ ). Die Synthese des C11–C24-Fragments wurde schließlich durch Behandlung von **5** mit  $\text{Et}_4\text{NCl}_3$  (71 %, d.r. = 5:1) mit anschließender Esterverseifung (98 % Ausbeute) vervollständigt. Das stereochemische Ergebnis der C18,C19-Dichlorierung wurde durch JBKA sowie chemische Modifikationen, d.h. *cis*-Epoxid-Bildung zwischen C17 und C18 sowie stereoselektive Olefinbildung zwischen C18 und C19, bestätigt.<sup>[8]</sup>

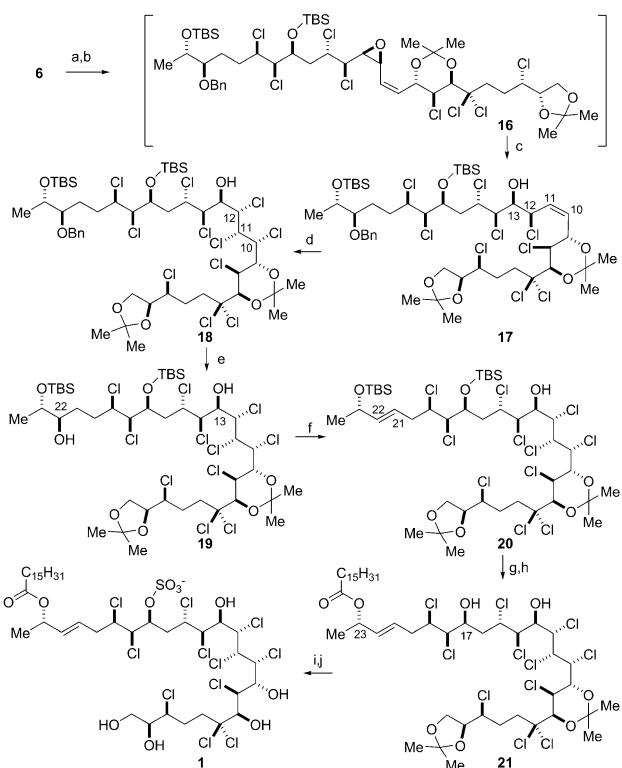
Die Synthese des C1–C10-Fragments begann mit dem Diol **8**, das in 83 % Gesamtausbeute in drei Stufen in den Aldehyd **9** überführt wurde (Schema 2). Daraufhin wurde die Einführung des stereogenen Zentrums an C7 durch enantioselektive Zinkacetylid-Addition an den Dichloraldehyd untersucht.<sup>[16]</sup> Die Addition, die zu dem Propargylalkohol **10** führte, verlief in 70 % Ausbeute und mit 92 % *ee*, wie durch  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopische Analyse der entsprechenden Mosher-Ester-Derivate festgestellt werden konnte. Bei dieser Umsetzung handelt es sich um die erste asymmetrische Zinkacetylid-Addition an einen  $\alpha,\alpha$ -dichlorierten Aldehyd. Die Umsetzung des resultierenden Propargylalkohols zu dem Diol **11** begann mit der Semireduktion des Alkins (mit Red-Al) und anschließender Vanadium-katalysierter Epoxidierung. Uns gelang es zwar nicht, Bedingungen zur effizienten regioselektiven Öffnung des isolierten Epoxids zum entsprechenden Chlorhydrin zu identifizieren; allerdings ermöglichte die Oxidation des intermediären sekundären Alkohols zum Keton die darauffolgende Einführung eines Chloridsubstituenten an C8 mit  $\text{ZrCl}_4$ . Um die Epimerisierung an C9 zu minimieren, wurde das resultierende Chlorketon unmittelbar ohne weitere Aufreinigung wieder reduziert, was das Diol **11** in drei Schritten und 34 % Gesamtausbeute zugänglich machte. Die Konfiguration von **11** konnte durch JBKA in Kombination mit der Untersuchung der NMR-Spektren der beiden diastereomeren Mosher-Ester-Derivate an der C9-OH-Gruppe bestätigt werden.<sup>[8]</sup> Acetonid-Schützung des Diols (93 % Ausbeute) gefolgt von Abspaltung der TBDPS-Schutzgruppe (95 % Ausbeute), Dess-Martin-Oxidation des resultierenden primären Alkohols und Still-Gennari-Olefi-



**Schema 2.** Synthese des C1–C10-Fragments. a)  $\text{tBuPh}_2\text{SiCl}$ , Imidazol, DMF, 0 °C bis RT, 16 h, 96 %, b) TEMPO, KBr,  $\text{NaOCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 2 h, 93 %, c)  $\text{tBuNH}_2$ , NCS,  $\text{CCl}_4$ , 0 °C bis RT, 12 h; dann  $\text{HCl}$ , RT, 2 h, 96 % d)  $\text{BrOCH}_2\text{CCH}_3$ , (–)-N-Methyllephedrin,  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , Toluol, 24 h, 70 % (92 % *ee*) e)  $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$ , THF, –78 °C bis RT, 2 h, 92 %, f)  $\text{VO}(\text{acac})_2$ ,  $\text{tBuO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C bis RT, 19 h, 62 %, g) DMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C bis RT, 1.5 h, 95 %, h)  $\text{ZrCl}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C bis RT, 20 min, i)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ , –78 °C, 20 min, 36 % über zwei Schritte, j)  $\text{MeCH}(\text{OMe})\text{CH}_2$ , PPTS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C bis RT, 18 h, 93 %, k)  $\text{Bu}_4\text{NF}$ ,  $\text{AcOH}$ , DMF, RT, 24 h, 95 %, l) DMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C bis RT, 1 h, m)  $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ , THF, –78 °C, 0.5 h, 68 % (2 Schritte), n)  $\text{iBu}_2\text{AlH}$ , THF, –78 °C, 4 h, 88 %, o)  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ ,  $\text{tBuO}_2\text{H}$ , (+)-Diethyl-L-tartrat,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , –20 °C, 18 h, 92 % (d.r. = 9:1), p)  $\text{TiCl}(\text{O}i\text{Pr})_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , RT, 1 h, 40 %, q)  $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{TsOH}$ , Aceton, RT, 20 h, 83 %, r)  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{EtOAc}$ , RT, 3 h, 94 %, s) 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol,  $(i\text{PrO}_2\text{C})_2\text{N}_2$ ,  $\text{PPh}_3$ , THF, 0 °C bis RT, 1 h, 85 %, t) *m*-CPBA, 0 °C bis 40 °C, 22 h, 61 %. TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

nierung<sup>[17]</sup> (68 % Ausbeute) führte zu dem *cis*-Ester **12**. Der intermediäre *cis*-Allylalkohol, erhalten durch DIBAL-H-Reduktion von **12**, wurde einer diastereoselektiven Epoxidierung (d.r. = 9:1)<sup>[18]</sup> unterzogen, die mit 92 % Ausbeute erfolgte. Anschließend wurde das Chlorid an C3 mit  $\text{TiCl}(\text{O}i\text{Pr})_3$  eingeführt (40 % Ausbeute).<sup>[19]</sup> Zur Untersuchung der Regioselektivität der Epoxidöffnung behandelten wir das Hauptprodukt der Reaktion mit  $\text{NaIO}_4$ , was – in Übereinstimmung mit der Bildung eines 1,2-Diols im vorangehenden Schritt – zu einem Aldehyd führte.<sup>[8]</sup> Die Bildung eines C2,C3-*cis*-Epoxids ausgehend von einem mono-TBS-geschützten Derivat von **13** bestätigte zudem die Epoxidöffnung unter Inversion der Konfiguration.<sup>[8]</sup> Die Synthese des C1–C10-Fragments wurde durch Acetonid-Bildung, Benzylether-Spaltung und Mitsunobu-Reaktion des resultierenden primären Alkohols mit Phenyltetrazolylsulfid sowie anschließende Oxidation zum entsprechenden Sulfon abgeschlossen (40 % Ausbeute über vier Schritte).

Mit der erfolgreichen Synthese beider Schlüsselfragmente waren die Voraussetzungen erfüllt, die kritische Fragmentkupplung zu untersuchen (Schema 3). Die Dess-Martin-Oxidation des primären Alkohols **6** ergab den entsprechenden Aldehyd, der unmittelbar im nächsten Schritt eingesetzt wurde. Dazu wurde frisch zubereitete  $\text{NaHMDS}$ -Lösung zu einer kalten (–78 °C) Lösung von **15** und dem von **6** abgeleiteten Epoxyaldehyd gegeben, woraufhin die Mischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Dies führte zu einer *Z/E*-Mischung (3:1) des Kupplungsprodukts **16**.<sup>[20]</sup> Die chromatographische Trennung der Diastereomere auf dieser Stufe bereitete Schwierigkeiten; allerdings führte die Epoxidöffnung mit  $\text{Ph}_3\text{PCl}_2$ <sup>[21]</sup> zu den entsprechenden Chlor-



**Schema 3.** Fragmentkupplung und Abschluss der Synthese von **1**.  
 a) DMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  bis RT, 95 %, b) **15** (1.2 Äquiv.), Toluol,  $-78^\circ\text{C}$ ; dann  $\text{NaN}(\text{SiMe}_2)_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$  bis RT, 67 % ( $Z/E=3:1$ ), c)  $\text{Ph}_3\text{PCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 64 %, d)  $\text{Et}_4\text{NCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  bis  $4^\circ\text{C}$ , 70 %, e)  $\text{H}_2$  (1 atm),  $\text{Pd/C}$  (20 Mol-%),  $\text{EtOAc}$ , 1.5 h, RT, 79 %, f) Martin-Sulfuran,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , RT, 2 h, 50 %, g) HF-Pyridin, Pyridin,  $\text{MeCN}$ ,  $0^\circ\text{C}$  bis  $40^\circ\text{C}$ , 92 %, quant., h) Palmitoylchlorid, Pyridin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$  bis  $-40^\circ\text{C}$ ; dann  $-78^\circ\text{C}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $-78^\circ\text{C}$  bis RT, 60 %, i)  $\text{DMF-SO}_3$  (Überschuss),  $\text{NaSO}_4$ ,  $\text{DMF/Pyridin}$ ,  $0^\circ\text{C}$  bis  $45^\circ\text{C}$ , 5 h 20 min, 60 %, j)  $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1), 4 h,  $0^\circ\text{C}$  bis RT.

hydrinen, die leicht trennbar waren, was den Zugang zu **17** in 64 % Ausbeute ermöglichte. Aufgrund unserer Beobachtung, dass Epoxidöffnungen in verwandten Systemen mit Retention der Konfiguration verlaufen können,<sup>[2]</sup> wurde das stereochemische Ergebnis anschließend durch baseninduzierten Ringschluss untersucht, was wieder zum C12,C13-*cis*-Epoxid führte und so die *syn*-Anordnung der C12,C13-Substituenten in **17** stützte. Ein weiterer Beweis für diese Konfiguration konnte auf einer späteren Stufe der Synthese (in **18**) erhalten werden.<sup>[8]</sup> Die anschließende Dichlorierung der C11-C10-Doppelbindung mit  $\text{Et}_4\text{NCl}_3$  ergab **18** als Hauptdiastereomer in 70 % Ausbeute.<sup>[22]</sup> Das stereochemische Ergebnis dieser Transformation ließ sich wiederum durch Anwendung von JBKA aufklären; insbesondere offenbarte die Analyse der  $^1\text{H-NMR}$ -,  $^{13}\text{C-NMR}$ -, COSY-, HSQC-, PS-HMBC-, HSQC-HECADE- und ROESY-Spektren von **18** ein Kopplungskonstantenmuster entlang C11-C12, das zusammen mit der beobachteten ROESY-Korrelation zwischen H10 und H13 typisch für eine *syn*-Anordnung ist.

Anschließend konzentrierten wir uns auf die Einführung der C21-C22-Doppelbindung. Die hydrogenolytische Spaltung der Benzylether-Schutzgruppe ergab **19** in 79 % Aus-

beute; anschließende Behandlung mit dem Martin-Sulfuran<sup>[23]</sup> führte zu dem *E*-Olefin **20** in 50 % Ausbeute. Die letztere Umsetzung ist wegen der chemoselektiven Aktivierung der Hydroxygruppe an C22 (gegenüber C13-OH) sowie der Regioselektivität in der anschließenden Eliminierung bemerkenswert. Daraufhin wurden die letzten Schritte der Route untersucht. Die Abspaltung der TBS-Schutzgruppen von **20** gelang mit HF-Pyridin; eine Behandlung des resultierenden Triols mit Palmitoylchlorid und Pyridin bei tiefer Temperatur ermöglichte die selektive Veresterung der C23-OH-Gruppe und führte zu **21** in 60 % Ausbeute über die letzten beiden Schritte. Die Chemoselektivität des Verestungsschritts konnte  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch aus dem Signal für H23 abgeleitet werden, das aufgrund der Verestzung eine Tieffeldverschiebung von  $\delta = 4.23$  nach 5.30 ppm in  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$  erfährt. Die Zuordnung wurde hierbei durch ein COSY-Experiment gestützt. Die selektive Monosulfatierung von C17-OH in **21** gelang mit  $\text{DMF-SO}_3$  in Pyridin in 60 % Ausbeute; allerdings erwies sich die Acetonidhydrolyse als schwierig. Das Dioxolan wird rasch innerhalb von Minuten ( $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$  1:1) hydrolysiert. Das 1,3-Dioxan hingegen zeigte sich als überraschend stabil, und seine Entfernung machte längere Reaktionszeiten (4 h) bei Raumtemperatur erforderlich. Das Produkt konnte zunächst durch hochauflösende ESI-Massenspektrometrie identifiziert und daraufhin durch Massenspektrometrie geleitete HPLC-Techniken gereinigt werden.

Die Aufnahme von  $^1\text{H-NMR}$ -, COSY- und HSQC-Spektren lieferte schließlich spektroskopische Daten für das synthetische Material. Überraschenderweise mussten wir feststellen, dass in der charakteristischen Region des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums (4–6 ppm), welche die Protonen der chlorierten und hydroxylierten stereogenen Zentren sowie die olefinischen Protonen mit einschließt, Diskrepanzen zu den veröffentlichten Daten zu beobachten waren. Dieses Ergebnis führte uns zu einer erneuten Untersuchung und Evaluierung der für den Naturstoff publizierten spektroskopischen Daten.

Eine tiefgehende Analyse der verfügbaren Daten in der Veröffentlichung über die Isolierung von **1**<sup>[6]</sup> führte zunächst zu Bedenken bezüglich der Konfigurationszuordnung an C23, die auf einer temperaturabhängigen Veränderung der chemischen Verschiebung benachbarter Protonen nach Verestzung der C23-OH-Gruppe mit (*R*)-MTPA-Chlorid basiert. In der ursprünglichen Veröffentlichung zu dieser Methode von Riguera und Mitarbeitern wurden Methoxyphenylessigsäure-MPA)-Auxiliare eingesetzt.<sup>[24]</sup> Es ist allerdings bekannt, dass Ab- und Entschirmungseffekte von MTPA-Estern das Ergebnis eines komplexen Konformationsgleichgewichts sind und typischerweise zu Veränderungen in der chemischen Verschiebung der benachbarten Protonen führen, die denen der entsprechenden MPA-Derivate derselben Konfiguration entgegengesetzt sind.<sup>[25]</sup> Folglich erscheint uns die Implementierung dieser Methode ohne vorherige Modifikation suspekt. In diesem Zusammenhang offenbarte die genaue Prüfung der publizierten Daten, dass der ursprünglichen Konfigurationszuordnung eine inkorrekte Annahme bezüglich der Vorzugskonformationen von MTPA-Estern zugrunde liegt. Folglich schlagen wir für C23 im Naturstoff die *R*- anstelle der *S*-Konfiguration vor.

Einige weitere Aspekte der beschriebenen Strukturaufklärung erschienen uns interessant. Zum Beispiel bemerkten wir überrascht, dass die Veresterung von **1** mit Moschers Säurechlorid zu einem Produkt mit einer freien primären Hydroxygruppe an C1 führt, während die sekundäre Hydroxygruppe an C2 die entsprechenden Ester bildete. Falls dieser Befund nicht das Ergebnis einer selektiven Hydrolyse des sterisch am wenigsten gehinderten Esters während der Aufarbeitung ( $K_2CO_3$ ,  $H_2O$ ) ist, so stünde dies in deutlichem Gegensatz zu der typischerweise beobachteten Reaktivität in derartigen Umsetzungen.<sup>[26]</sup> Des Weiteren beobachteten wir, dass die Analyse der Kopplungskonstanten, die von den Autoren publiziert wurden, zu einer Konformation führte, die eine *syn*-Pentan-Wechselwirkung zwischen dem C19-Chlorid und der C17-Sulfatgruppe impliziert. Obwohl eine solche Vorzugskonformation nicht von vornherein ausgeschlossen werden kann, deutet sie doch darauf hin, dass bei der Interpretation der Daten Vorsicht geboten ist. Bedauerlicherweise waren die Originalspektren in elektronischer Form nicht mehr verfügbar, was uns zu diesem Zeitpunkt daran hinderte, die genannten Besonderheiten und die Konfigurationszuordnung im Detail neu zu untersuchen.

Zusammenfassend haben wir eine Syntheseroute zur nominalen Struktur von Undecachlorsulfolipid A (**1**), dem komplexesten bisher isolierten Chlorsulfolipid, entwickelt. Ein Ergebnis unserer Studien ist die Feststellung, dass die Konfiguration des Naturstoffs fehlerhaft zugeordnet worden ist. Zusätzlich zu diesem wichtigen Ergebnis haben wir einige bedeutsame Aspekte unserer Synthese dokumentiert, unter anderem die erste Acetylid-Addition an einen  $\alpha,\alpha$ -Dichloraldehyd mit ausgezeichneter Enantiokontrolle, die Verwendung einer *Z*-selektiven Julia-Kocienski-Olefinierung zur Kupplung zweier stereochemisch komplexer chlorierter Fragmente sowie eine Strategie zur regioselektiven Einführung des C21-C22-Oleins durch kontrollierte Eliminierung mit dem Martin-Sulfuran.

In Anbetracht des chemischen, biologischen und toxikologischen Interesses an diesen Strukturen ist unsere Arbeit insgesamt von Bedeutung für die weiterhin andauernden Bemühungen, diese faszinierenden Naturstoffe besser zu verstehen. Außerdem bildet die beschriebene Strategie die Grundlage für die Synthese komplexer Chlorsulfolipide. Die Ungewissheit über die Konfiguration des Naturstoffs stellt eine zusätzliche Herausforderung für Forscher auf diesem Gebiet dar, die mit größter Wahrscheinlichkeit nur durch chemische Synthese bewältigt werden kann.<sup>[27]</sup>

Eingegangen am 12. April 2011  
Online veröffentlicht am 8. Juli 2011

**Stichwörter:** Asymmetrische Synthesen · Chlorierungen · Chlorsulfolipide · Naturstoffe · Totalsynthesen

- [1] J. Elovson, P. R. Vagelos, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1969**, *62*, 957–963.
- [2] C. Nilewski, R. W. Geisser, E. M. Carreira, *Nature* **2009**, *457*, 573–576.
- [3] C. Nilewski, R. W. Geisser, M.-O. Ebert, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15866–15876.

- [4] a) G. M. Shibuya, J. S. Kanady, C. D. Vanderwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12514–12518; b) J. S. Kanady, J. D. Nguyen, J. W. Ziller, C. D. Vanderwal, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2175–2178; c) D. K. Bedke, C. Vanderwal, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 15–25, zit. Lit.
- [5] Die folgenden Totalsynthesen wurden nach der Veröffentlichung der Totalsynthese von Hexachlorsulfolipid (siehe Lit. [2]) publiziert: a) D. K. Bedke, G. M. Shibuya, A. Pereira, W. H. Gerwick, T. H. Haines, C. D. Vanderwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7570–7572; b) D. K. Bedke, G. M. Shibuya, A. R. Pereira, W. H. Gerwick, C. D. Vanderwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2542–2543; c) T. Yoshimitsu, N. Fukumoto, R. Nakatani, N. Kojima, T. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5425–5437; d) T. Yoshimitsu, R. Nakatani, A. Kobayashi, T. Tanaka, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 908–911; e) T. Umezawa, M. Shibata, K. Kaneko, T. Okino, F. Matsuda, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 904–907.
- [6] P. Ciminiello, C. Dell'Aversano, E. Fattorusso, M. Forino, S. Magno, M. Di Rosa, A. Ianaro, R. Poletti, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13114–13120.
- [7] P. Ciminiello, E. Fattorusso, M. Forino, M. Di Rosa, A. J. Ianaro, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 578–582.
- [8] Siehe die Hintergrundinformationen für Details.
- [9] T. Schlama, K. Gabriel, V. Gouverneur, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2440–2442; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2342–2344.
- [10] N. Matsumori, D. Kaneno, M. Murata, H. Nakamura, K. Tachibana, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 866–876.
- [11] a) S. G. Hentges, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263–4265; b) E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970.
- [12] Bezuglich der Konfigurationsanalyse nach der Dihydroxylierung siehe die Hintergrundinformationen.
- [13] a) J. J. Riehl, J. M. Lehn, F. Hemmert, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 224; b) J. M. Lehn, J. J. Riehl, *Mol. Phys.* **1964**, *8*, 33–38; c) T. J. Batterham, *NMR Spectra of Simple Heterocycles*, Wiley-Interscience, New York, USA, **1973**, S. 365–369.
- [14] Außerdem führte die Epoxidöffnung des von **3** abgeleiteten freien Epoxyalkohols mit  $TiCl(OiPr)_3$  zu einem kristallinen Diol, dessen Konfiguration durch Kristallstrukturanalyse belegt werden konnte. Siehe die Hintergrundinformationen für Details.
- [15] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [16] a) D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11245–12246; b) D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806–1807; c) D. Boyall, F. Lopez, H. Sasaki, D. E. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4233–4236; d) D. E. Frantz, R. Fässler, C. S. Tomooka, E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373–381; e) E. El-Sayed, N. K. Anand, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3017–3020; f) N. K. Anand, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687–9688; g) R. Fässler, C. S. Tomooka, D. E. Frantz, E. M. Carreira, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5843–5845.
- [17] W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405–4408.
- [18] a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976; b) R. M. Hanson, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922–1925; c) Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765–5780.
- [19] a) Y. E. Raifeld, A. Nikitenko, B. M. Arshava, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1083–1084; see also: b) M. Caron, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1557–1560.
- [20] a) P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26–28. Für einen kürzlich erschienenen Übersichtsartikel zur Julia-Kocienski-Olefinierung siehe: b) C. Aïssa, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1831–1844.
- [21] D. Díaz, T. Martín, V. S. Martín, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7231–7233.

- [22] Die langen Reaktionsdauern (bis 17.5 h) sind wahrscheinlich das Ergebnis der sterischen und elektronischen Desaktivierung der C10-C11-Doppelbindung. Dieser Befund rechtfertigt somit rückwirkend unsere Annahme, dass eine selektive Dichlorierung der C10-C11-Doppelbindung in Gegenwart einer C21-C22-Doppelbindung schwierig oder gar unmöglich sein würde, da die letztere sowohl elektronenreicher als auch sterisch weniger gehindert sein sollte.
- [23] a) J. C. Martin, R. J. Arhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2339–2341; b) J. C. Martin, R. J. Arhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2341–2342; c) J. C. Martin, R. J. Arhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4327–4329; d) R. J. Arhart, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5003–5010.
- [24] S. K. Latypov, J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 877–882.
- 
- [25] a) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519; b) S. K. Latypov, J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8569–8577; c) J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17–118, zit.Lit.
- [26] Bezuglich selektiver Acetylierungen primärer Alkohole siehe: a) K. Ishihara, H. Kurihara, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3791–3793. Weitere Beispiele von Acylierungen primärer Alkohole in 1,2-Diolen: b) K. C. Nicolaou, C. A. Veale, S. E. Webber, H. Katerinopoulos, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7515–7518; c) S. Hanessian, Y. Yang, S. Giroux, V. Mascitti, J. Ma, F. Raeppe, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13784–13792.
- [27] Ein Aufsatz über falsch zugeordnete Naturstoffstrukturen: K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1036–1069; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012–1044.