



Doctoral Thesis

Total synthesis of daphmanidin E

Author(s):

Weiss, Matthias E.

Publication Date:

2011

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-006675900> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH NO. 19915

Total Synthesis of Daphmanidin E

A dissertation submitted to
ETH ZURICH

for the degree of

Doctor of Sciences

presented by

Matthias Erich Weiss

Dipl. Chem., ETH Zurich

born October 10, 1981

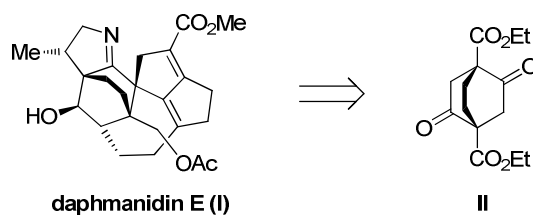
Citizen of Aesch b.B. (ZH)

Accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Erick M. Carreira, examiner
Prof. Dr. Karl-Heinz Altmann, co-examiner

2011

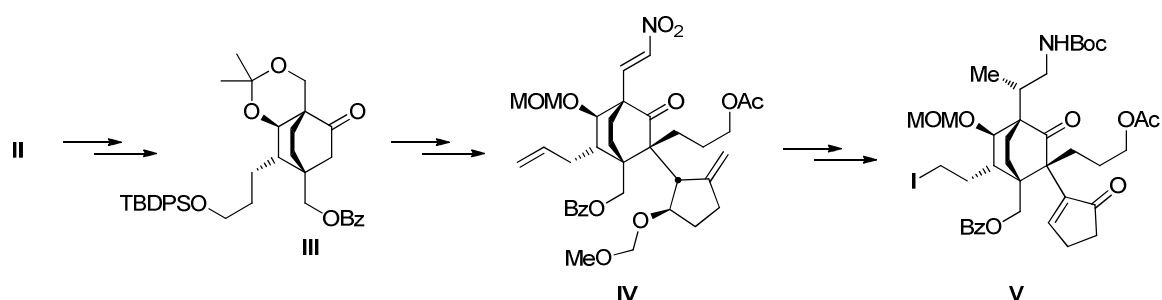
Abstract

Daphmanidin E (**I**), a member of the large family of natural products found in *daphniphyllaceae*, has been first isolated in 2006 from leaves of *Daphniphyllum teijsmannii*. The intriguing structure of this alkaloid comprises a spiro-fused, polycyclic ring system including three quaternary stereogenic centers and provides a challenging target for chemical synthesis. This thesis describes the evolution of a synthetic strategy, which eventually resulted in the first total synthesis of (+)-daphmanidin E.



Scheme I. Structure of daphmanidin E (**I**) and building block **II**.

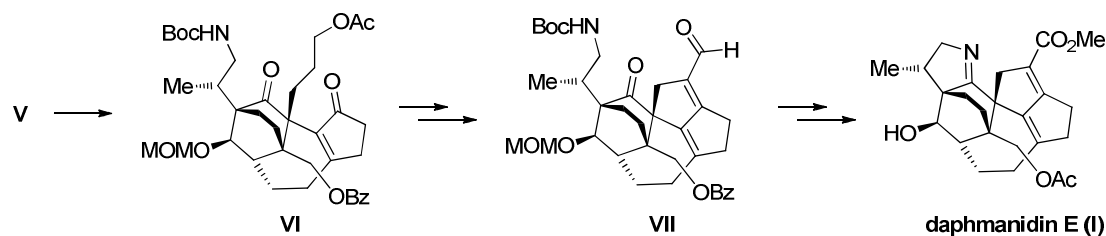
The C_2 -symmetric building block **II** served as a versatile starting point for the synthesis. Resolution of the enantiomers afforded enantiomerically pure bicyclo[2.2.2]octadione **II**, which was converted to ketone **III** by a sequence involving a *B*-alkyl Suzuki-Miyaura cross coupling and a highly diastereoselective hydroboration (Scheme II). Further elaboration by two consecutive Claisen rearrangements successfully installed the challenging array of two vicinal quaternary stereogenic centers. A series of functional group manipulations, including a Henry condensation with nitromethane were used to prepare nitro olefin **IV**. A chiral ligand controlled addition of dimethylzinc to nitro olefin **IV** introduced a methyl group and stereoselectively set the required stereogenic center imbedded in the dihydropyrrole domain.



Scheme II. Elaboration of bicyclo[2.2.2]octane building block **II** towards daphmanidin E.

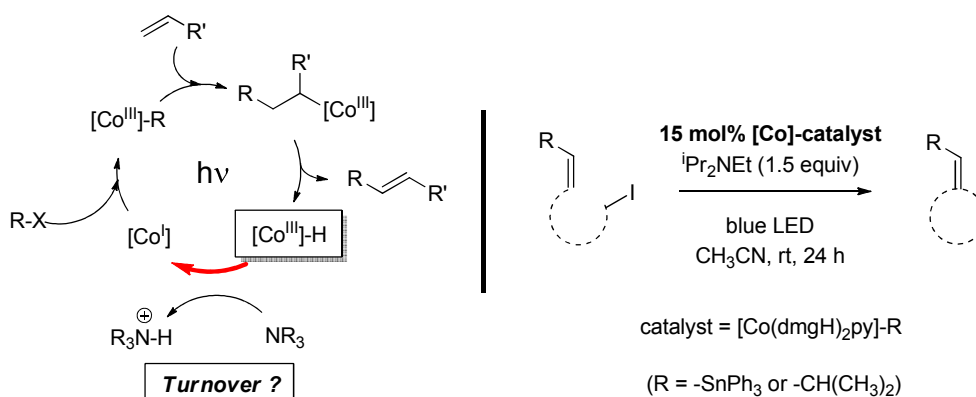
A cobalt mediated, intramolecular alkyl Heck coupling of iodo enone **V** to form enone **VI** evolved as a salient method for the installation of the octahydroazulene motif found in daphmanidin E (**I**) (Scheme III). The remaining five-membered ring, left to complete the carbon skeleton of **I**, could be assembled by an organocatalytic Aldol condensation to form aldehyde **VII**. A final oxidation of the aldehyde to the corresponding methyl ester and the stepwise removal of the protection groups with

concomitant condensation to from the imine completed the synthesis. Notably, this work describes the first total synthesis of (+)-daphmanidin E (**I**) in a linear sequence of 35 steps and 0.3% overall yield, and also represents the first synthesis of a daphniphyllum alkaloid with the daphmanidin A-type carbon skeleton.



Scheme III. Alkyl Heck coupling of iodo enone **V** and completion of the synthesis of daphmanidin E

The successful application of a cobalt mediated alkyl Heck coupling in the synthesis of daphmanidin E triggered further investigations of this reaction. A cobaloxime catalyzed Heck-type coupling of alkyl iodides with olefins was developed on the basis of a mechanistic hypothesis delineated in Scheme IV.

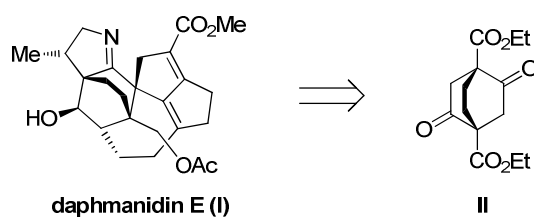


Scheme IV. Cobaloxime catalyzed Heck type coupling of alkyl iodides with olefins.

This study resulted in the discovery of a novel catalyst system for Heck type coupling of alkyl iodides with olefins. The combination of a cobaloxime catalyst with Hünig's base and irradiation with blue light was shown to provide the corresponding cyclization products in good yield and significantly expands the substrate scope of the previously known catalytic systems for this transformation.

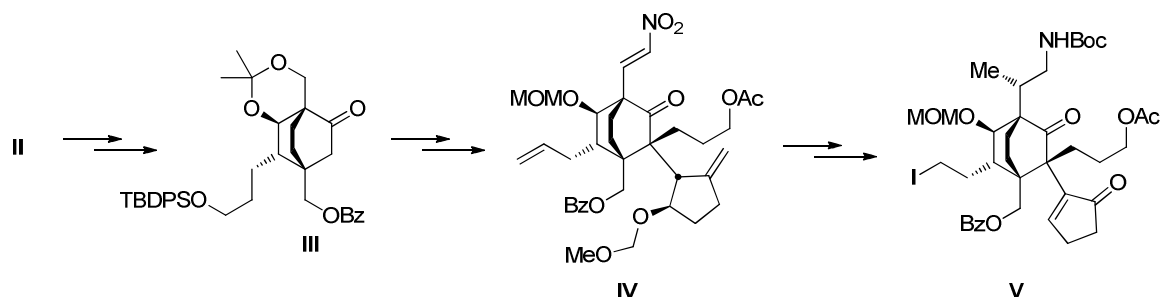
Zusammenfassung

Daphmanidin E (**I**) wurde im Jahre 2006 aus *Daphniphyllum teijsmannii* isoliert und gehört zur grossen Familie von Naturstoffen deren Ursprung Gewächse der Gattung *Daphniphyllaceae* sind. Die chemische Struktur dieses Alkaloids besteht aus einem faszinierenden spiro-verbrückten, polycyclischen Ringsystem welches drei quartäre, chirale Zentren beinhaltet. Aufgrund der strukturellen Komplexität stellt dieser neuartige Naturstoff eine aussergewöhnliche Herausforderung für die chemische Synthese dar. Die vorliegende Arbeit beschreibt die Entwicklung einer Synthesestrategie welche in der erfolgreichen Totalsynthese von (+)-Daphmanidin E mündete.



Schema I. Struktur von Daphmanidin E (**I**) und von Synthese-Baustein **II**.

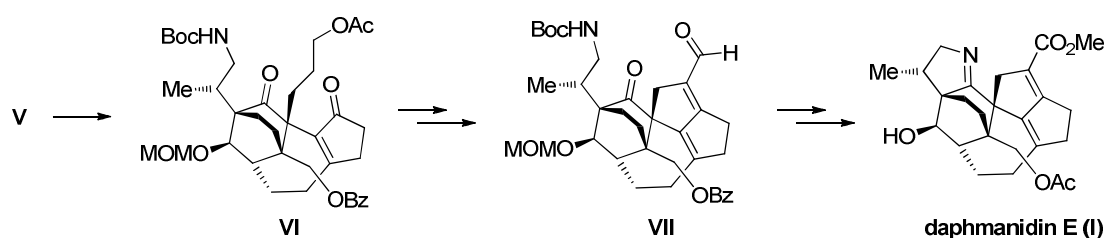
Die C_2 -symmetrische, bicyclische Verbindung **II** stellt den Startpunkt der Synthese dar und wurde durch eine Racemat-Spaltung in enantiomerenreiner Form gewonnen. Eine *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura Kreuzkupplungsreaktion und eine diastereoselektive Hydroborierung erlaubte die Synthese von Keton **III** aus Ketoester **II**. Die äusserst anspruchsvolle Anordnung von zwei benachbarten quartären, chiralen Kohlenstoffen konnte durch zwei aufeinander folgende Claisen Umlagerungen aufgebaut werden. Durch effiziente Modifizierung der funktionellen Gruppen und eine Henry-Aldol Kondensation konnte Nitro Olefin **IV** hergestellt werden. Die Stereoselektive Addition von Dimethyl Zink an Nitroalken **IV** konnte mit Hilfe eines chiralen Kupferkomplexes gesteuert werden und erlaubte die kontrollierte Einführung des chiralen Zentrums im Dihydropyrrol Ringsystem (Schema **II**).



Schema II. Synthese von Daphmanidin E.

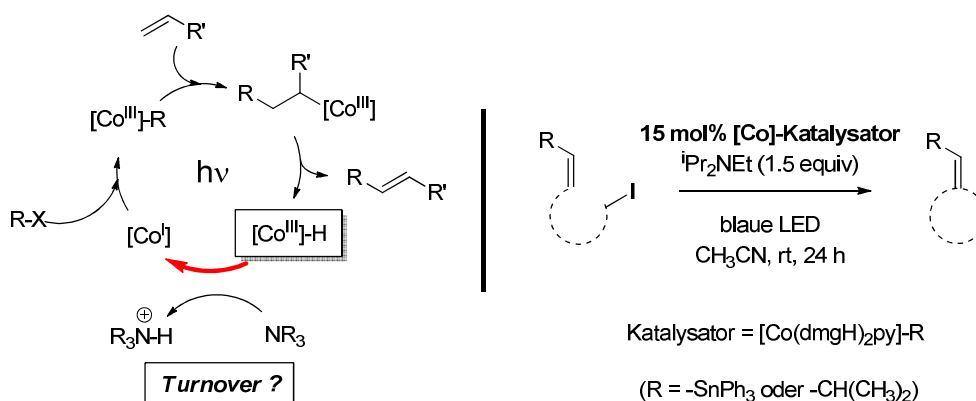
Eine Kobalt-induzierte, intramolekulare Alkyl-Heck Zyklisierung von Iodid **V** zum ungesättigten Keton **VI** wurde als herausragende Methode für die Einführung des Octahydroazulen Motivs von

Daphmanidin E identifiziert (Schema III). Der verbliebene fünfgliedrige Ring konnte mit Hilfe einer organo-katalytischen Aldol-Kondensation aufgebaut werden und vervollständigte somit das Kohlenstoffgerüst des Naturstoffes. Die abschliessende Oxidation des Aldehyds **VII** zu einem Methyl Ester und die sequentielle Entfernung der Schutzgruppen führte zur erfolgreichen Synthese von Daphmanidin E. Die vorliegende Arbeit beschreibt die erste Totalsynthese von (+)-Daphmanidin E (**I**) in einer linearen Sequenz von 35 Syntheseschritten und einer Gesamtausbeute von 0.3 mol-%. Der beschriebene Naturstoff ist der erste aus der Familie der Typ-A Daphmanidin Alkaloide, welcher durch chemische Synthese dargestellt wurde.



Schema III. Alkyl Heck Zyklisierung und abschliessende Schritte der Synthese von Daphmanidin E.

Die erfolgreiche Anwendung einer Kobalt-induzierten Heck-Zyklisierung in der Synthese von Daphmanidin E inspirierte weitergehende Studien dieser Reaktion. Eine Analyse des postulierten Reaktionsmechanismus führte zur Formulierung einer Hypothese, dargestellt in Schema IV, gemäss welcher nur noch katalytischen Mengen eines Kobalt Komplexes benötigt würden.



Schema IV. Kobalttoxime katalysierte Zyklisierung von Alkyljodiden mit Olefinen.

Die vorliegende Arbeit dokumentiert die Entdeckung eines neuartigen Protokolls zur Kobalt-katalysierten Heck-Zyklisierung von Alkyljodiden mit Olefinen. Die Kombination aus einem Kobalttoxim-Komplex, Hünigs Base und Bestrahlung mit blauem Licht ermöglichte die Bildung der Zyklisierungsprodukte in guter Ausbeute. Die Reaktion verläuft unter äusserst milden Bedingungen, was den bisherigen Anwendungsbereich dieser Methodik bedeutend erweitert.