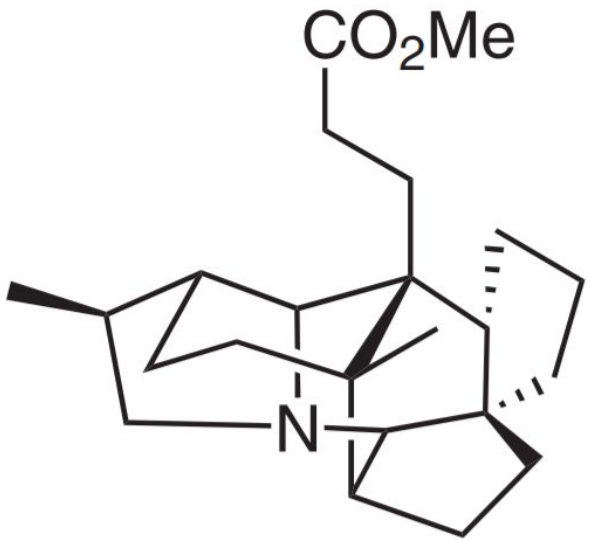
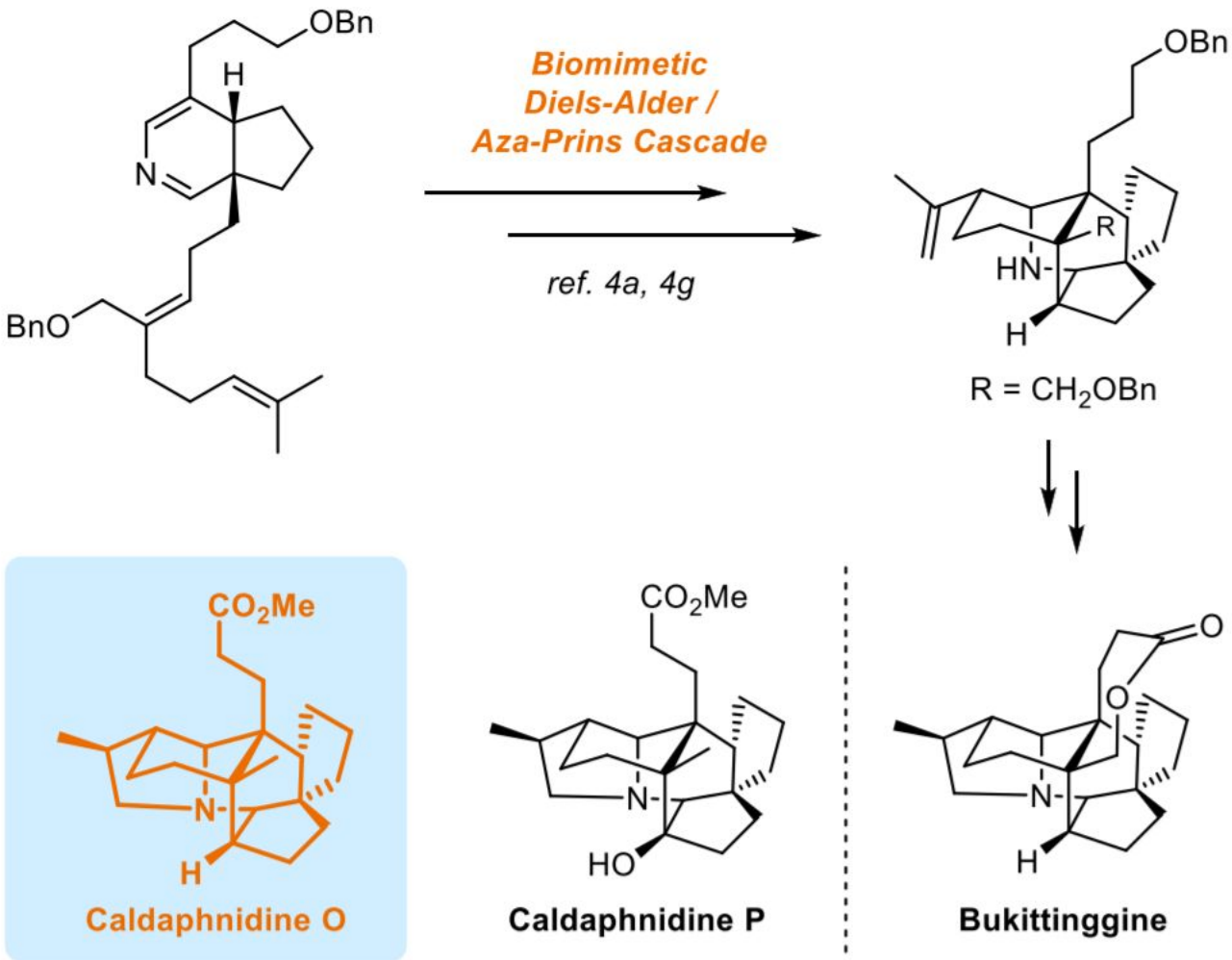
Enantioselective Total Synthesis of (−)-Caldaphnidine O



(–)-Caldaphnidine O

Волчелистник (Daphniphyllum) — род цветковых растений, выделяемый в самостоятельное семейство Волчелистниковые (Daphniphyllaceae) порядка камнеломкоцветные

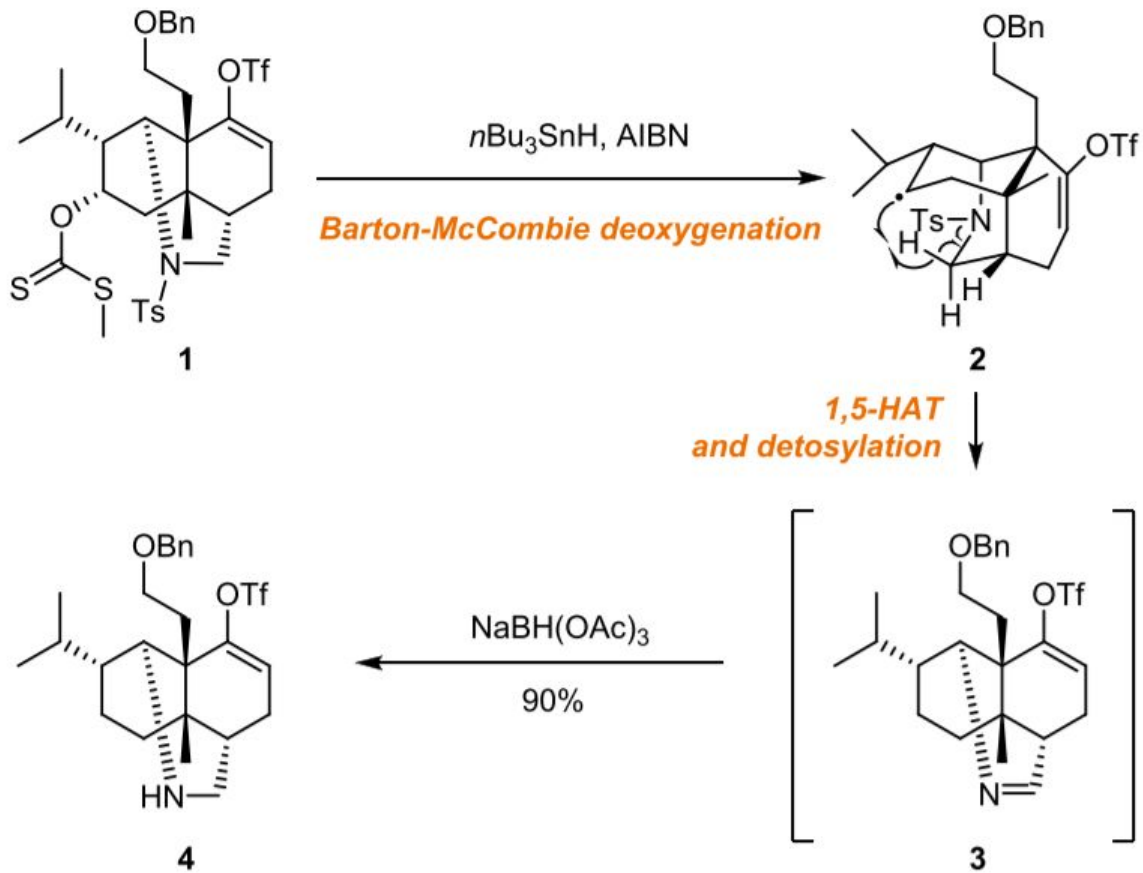
Scheme 1. Heathcock's Landmark Total Synthesis of (±)-Bukittinggine and the Chemical Structures of Representative Bukittinggine-Type Alkaloids



Scheme 2. Key Inspiration and the Retrosynthetic Analysis of the Bukittinggine-Type Alkaloid (−)-Caldaphnidine O

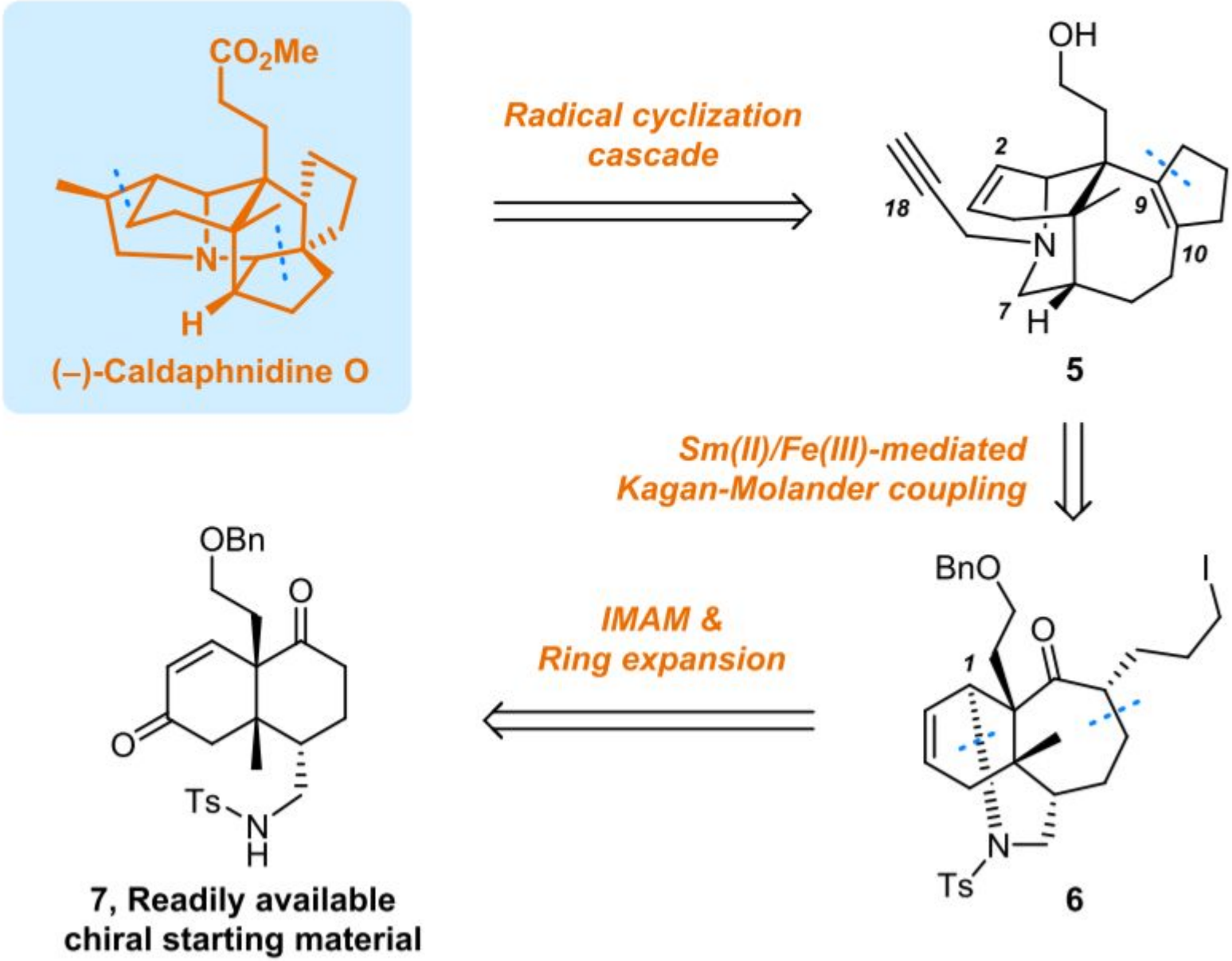
Key Inspiration:

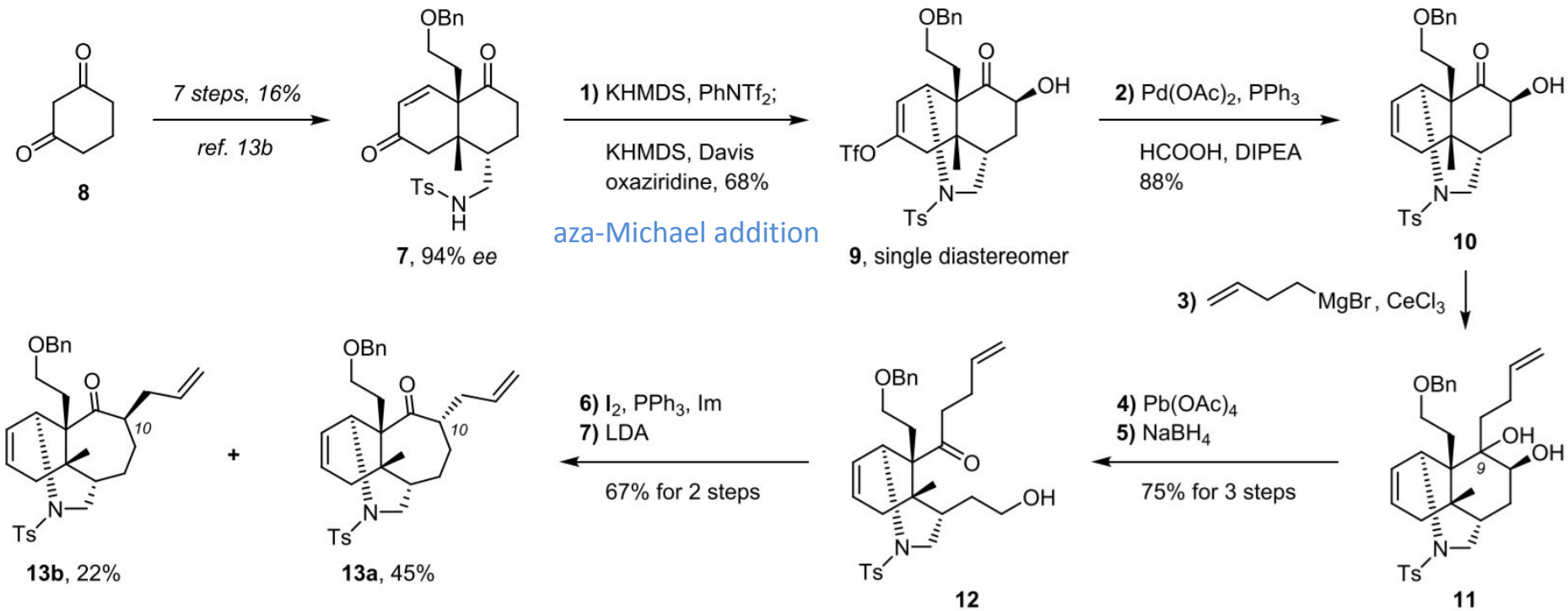
An unexpected detosylation triggered by a Barton-McCombie deoxygenation

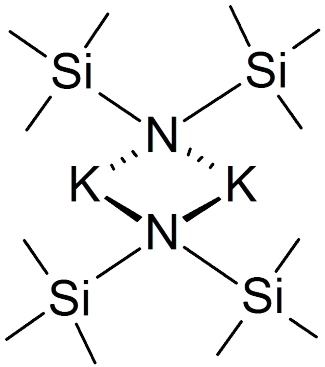


1,5-hydrogen atom transfer (HAT)

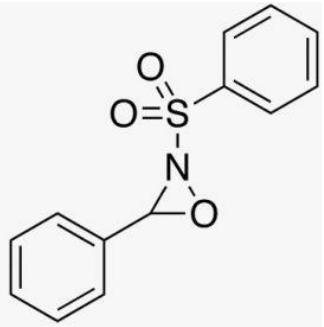
Retrosynthetic analysis of the bukittinggine-type alkaloid (–)-caldaphnidine O

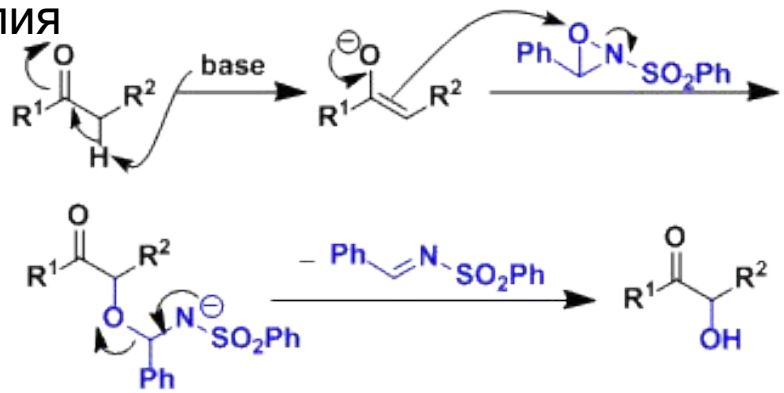




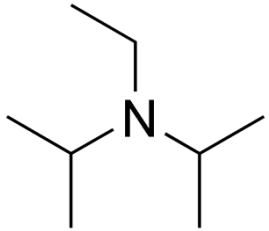


KHDMS
Бис (триметилсилил) амид калия

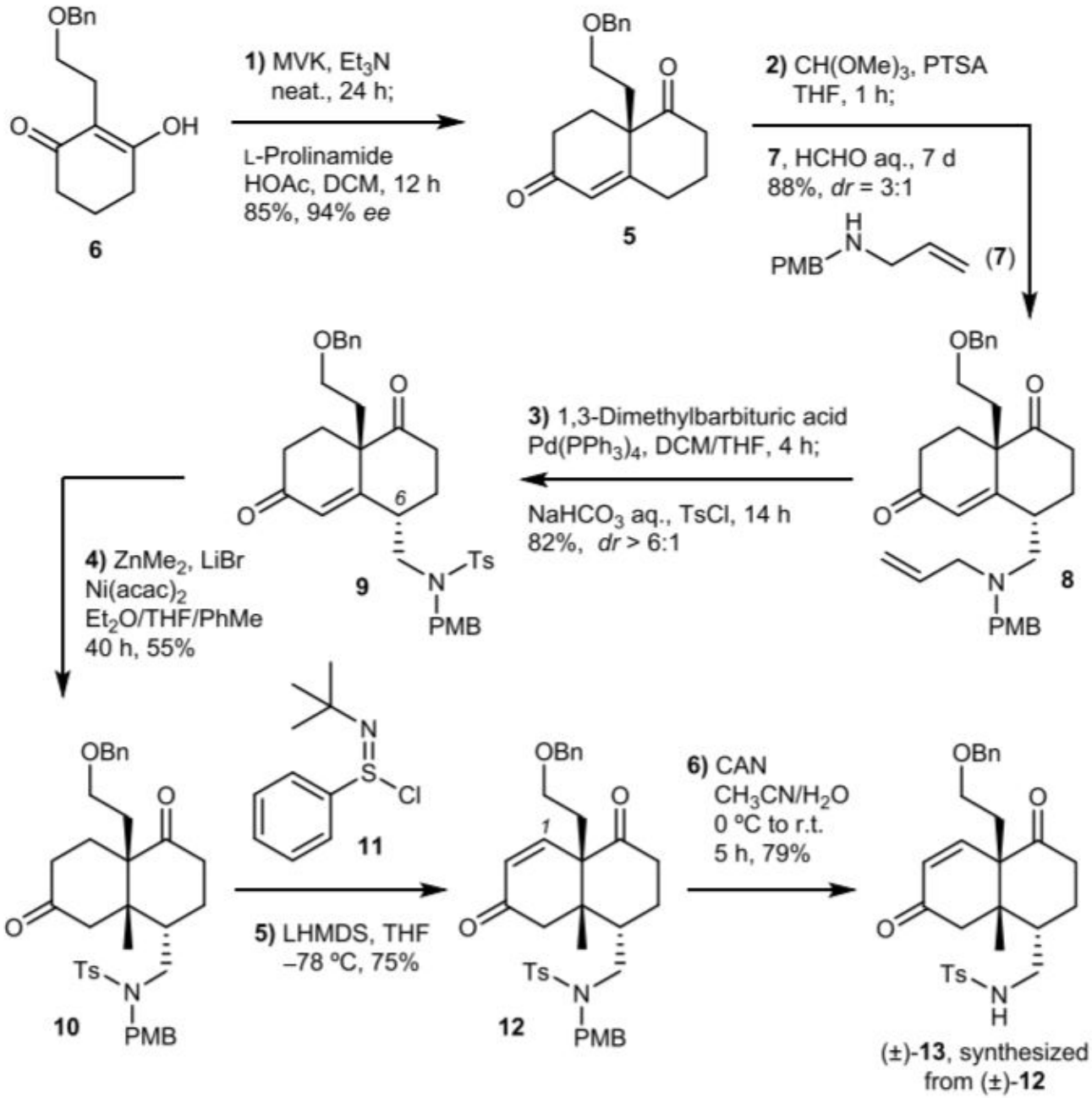


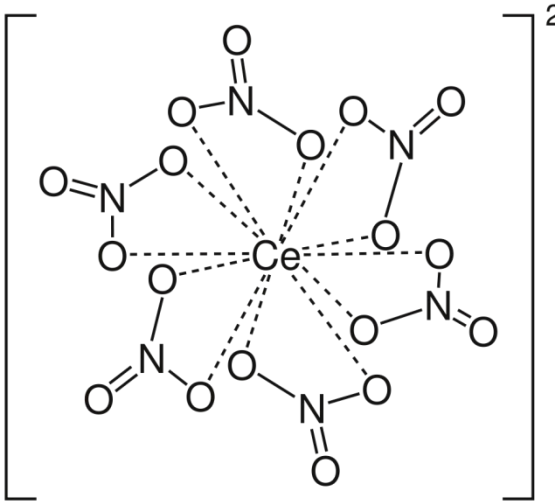


Davis oxaziridine oxidation

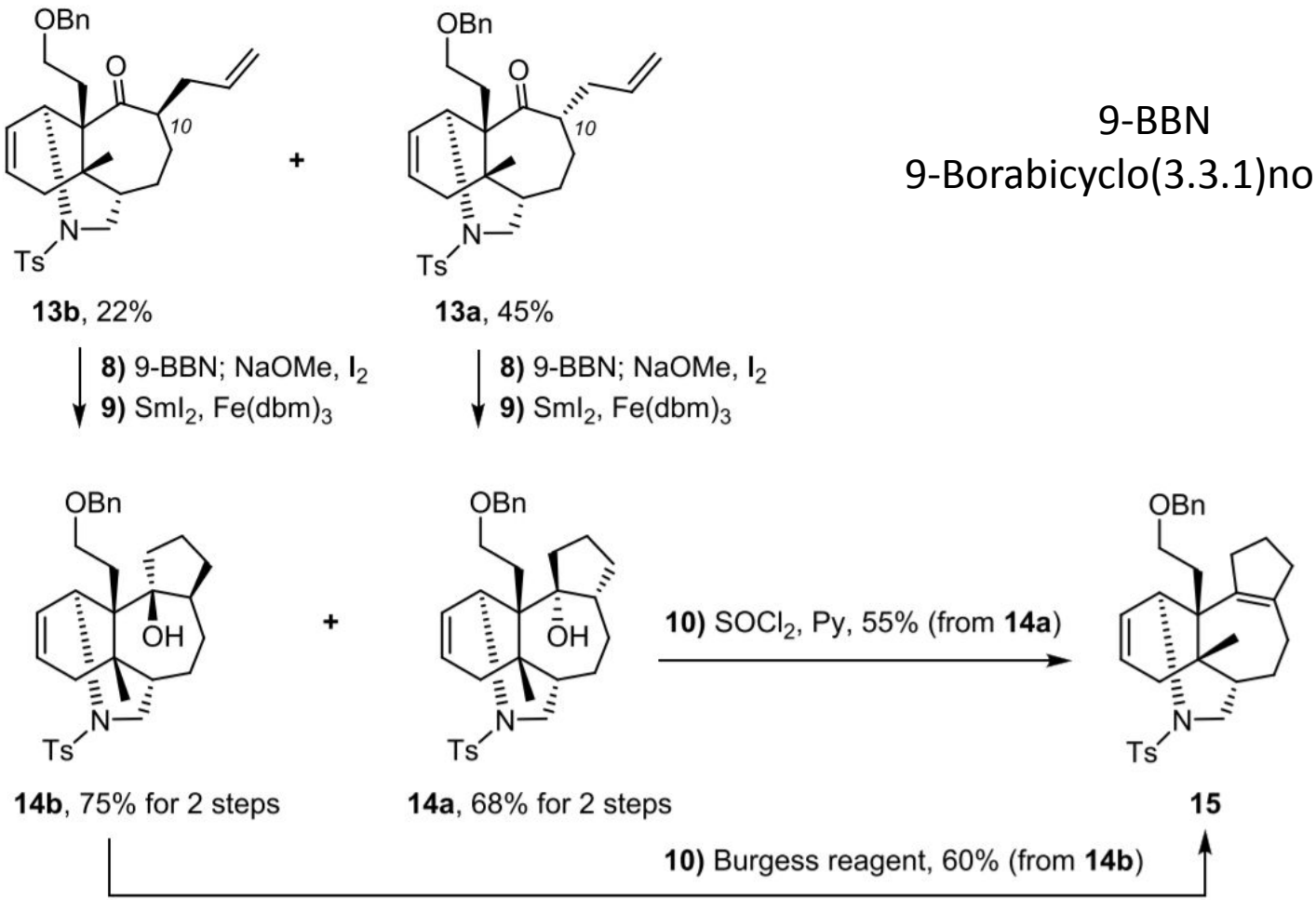


DIPEA
or
Hunig's base

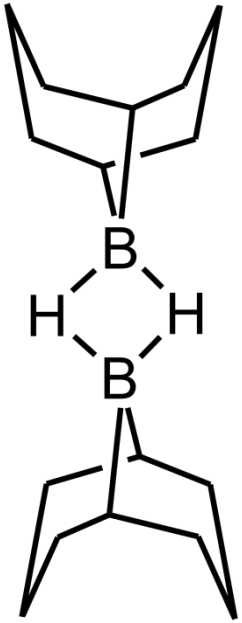


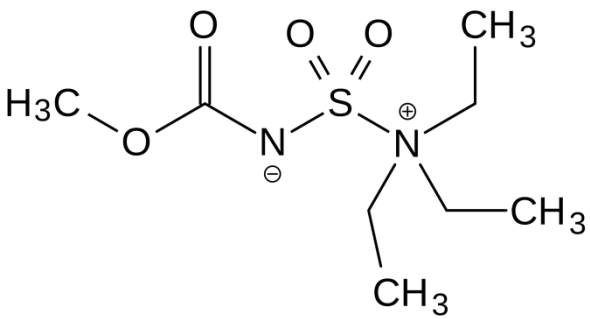


Ceric ammonium nitrate (CAN)

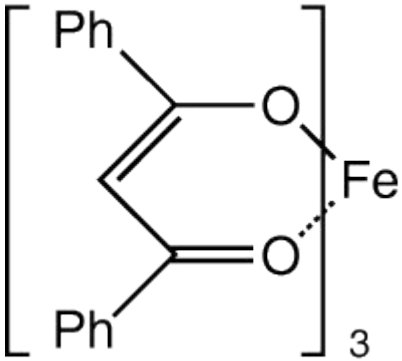


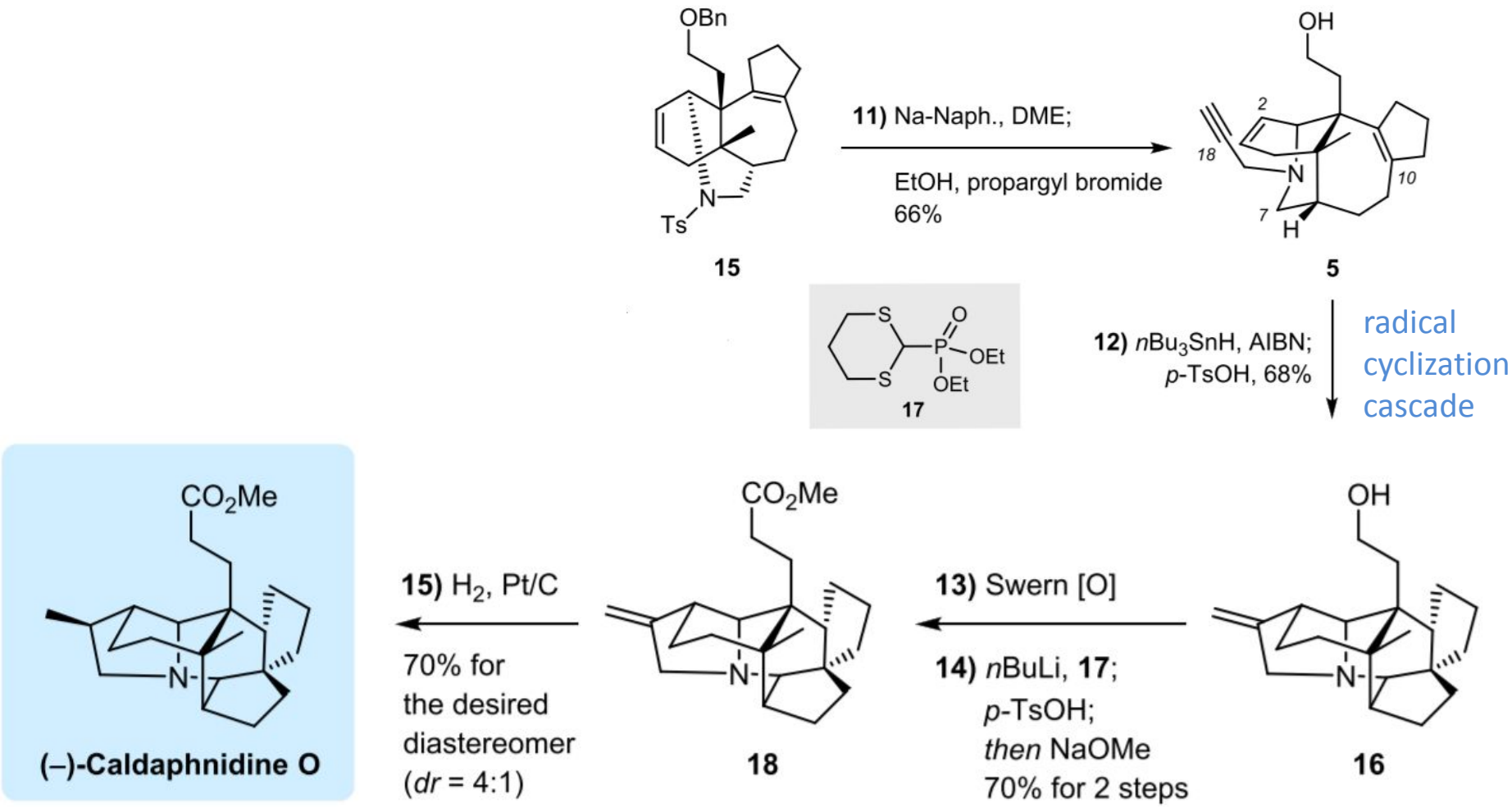
9-BBN
9-Borabicyclo(3.3.1)nonane





$Fe(dbm)_3$

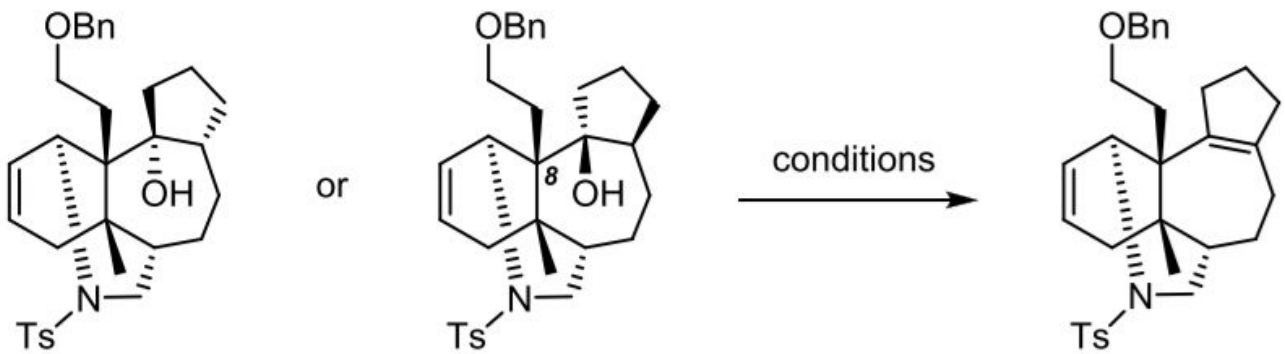




Swern oxidation
Horner–Wadsworth–
Emmons reaction

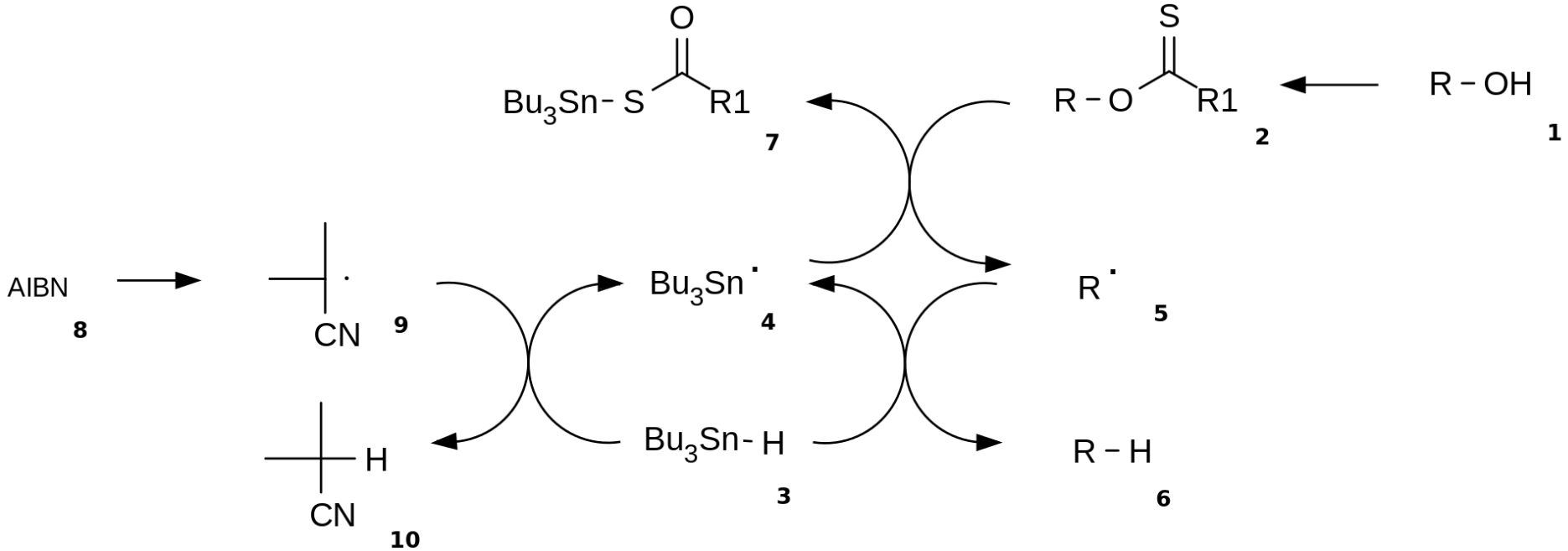
Swern [O]: (COCl)2, DMSO, CH2Cl2,
–78 °C then Et3N, –78 to 0 °C

Table 1. Optimization of the Dehydration Reaction



entry[a]	compound	conditions	**15** (%)[b]
1	**14a**	*p*-TsOH, PhMe, 90 °C, 3 h	35
2	**14b**	*p*-TsOH, PhMe, 90 °C, 1 h	20[c]
3	**14a**	$SOCl_2$, Py, 0 °C to r.t., 1 h	62
4[d]	**14a**	$SOCl_2$, Py, 0 °C to r.t., 1 h	55
5	**14b**	$SOCl_2$, Py, 0 °C to r.t., 1 h	trace[c]
6	**14a**	Burgess reagent, CH_3CN, 70 °C, 1.5 h	trace[c]
7	**14b**	Burgess reagent, CH_3CN, 70 °C, 1.5 h	57
8[d]	**14b**	Burgess reagent, CH_3CN, 70 °C, 1.5 h	60

[a]0.05 mmol scale. [b]Isolated yield. [c]Most of the starting material was decomposed. [d]1.4 mmol scale.



Механизм реакции состоит из стадии инициирования каталитического радикала и стадии размножения. [3] Спирт (1) сначала превращается в реакционноспособный карбонотиоильный промежуточный продукт, такой как тионоэфир или ксантогенат 2. Нагревание AIBN приводит к его гомолитическому расщеплению с образованием двух радикалов 2-цианопроп-2-ила, каждый из которых выделяет протон из трибутилстаннана 3 в генерируют трибутилстаннильные радикалы 4 и неактивны 10. Радикал трибутилолова отводит ксантогенатную группу от 2 путем атаки 4 на атом серы с одновременным гомолитическим разрывом связи CS π. Это оставляет углерод-центрированный радикал, который образует связь C-O π посредством гомолитического расщепления связи R-O σ, давая алкильный радикал 5 и ксантогенат трибутилолова 7. Связь серы с оловом в этом соединении очень стабильна и обеспечивает движущую силу для этой реакции. Затем алкильный радикал 5 отводит атом водорода от новой молекулы трибутилстаннана, генерируя желаемый дезоксигенированный продукт (6), и новый радикал, готовый к размножению.