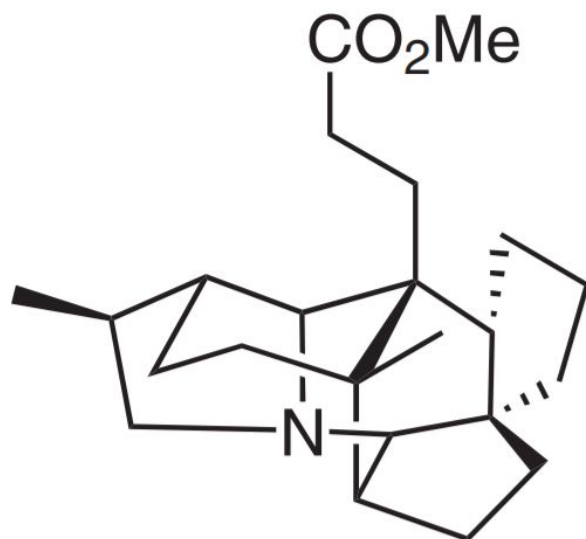


Enantioselective Total Synthesis of (-)-Caldaphnidine O

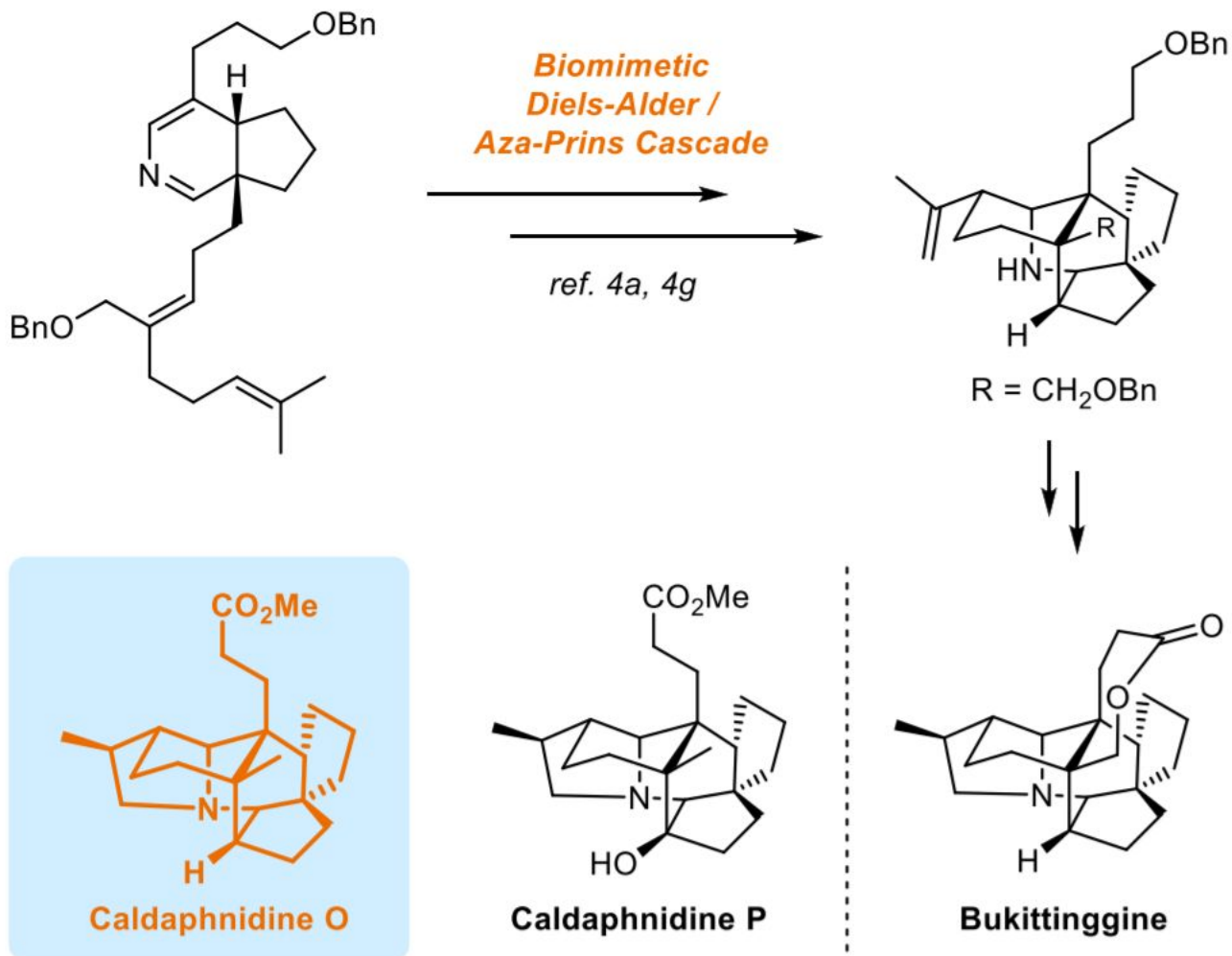


(-)-Caldaphnidine O

Волчелистник (*Daphniphyllum*) — род цветковых растений, выделяемый в самостоятельное семейство

Волчелистниковые (*Daphniphyllaceae*) порядка Камнecомкocветные

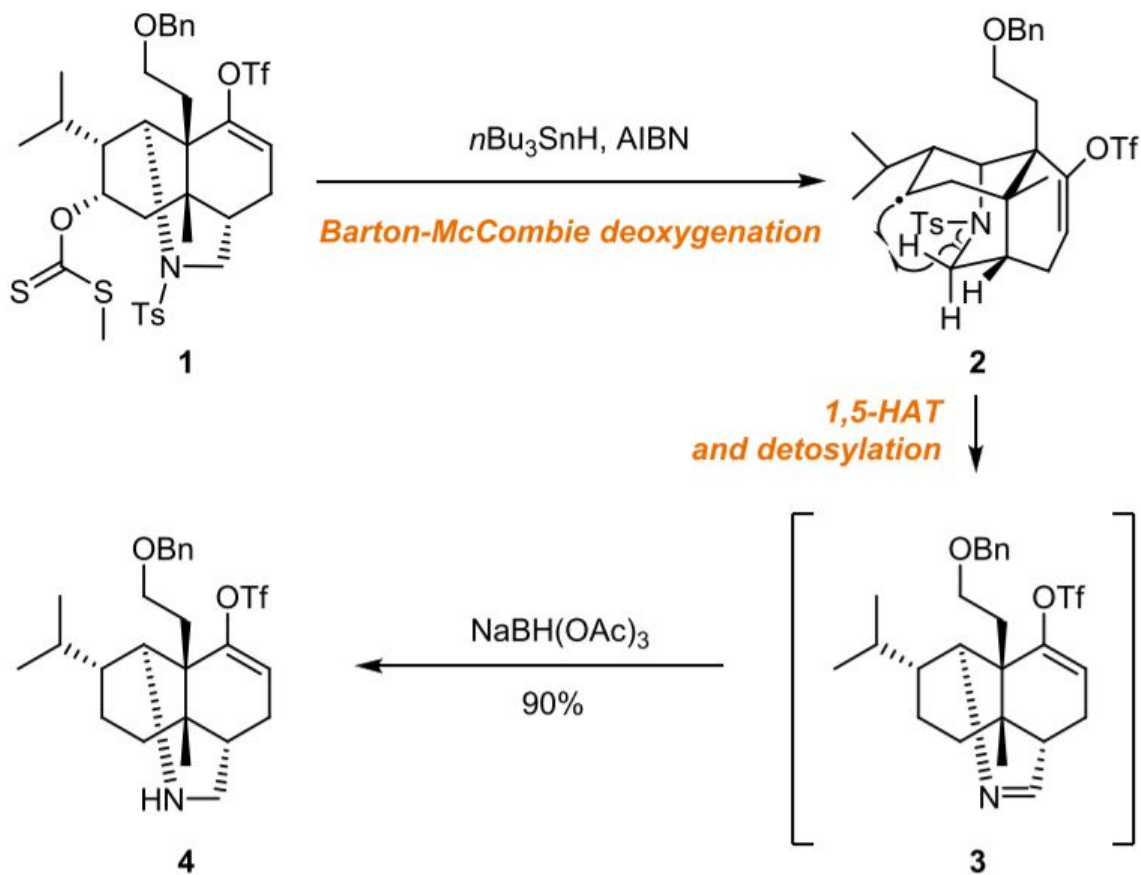
Scheme 1. Heathcock's Landmark Total Synthesis of (\pm)-Bukittinggine and the Chemical Structures of Representative Bukittinggine-Type Alkaloids



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

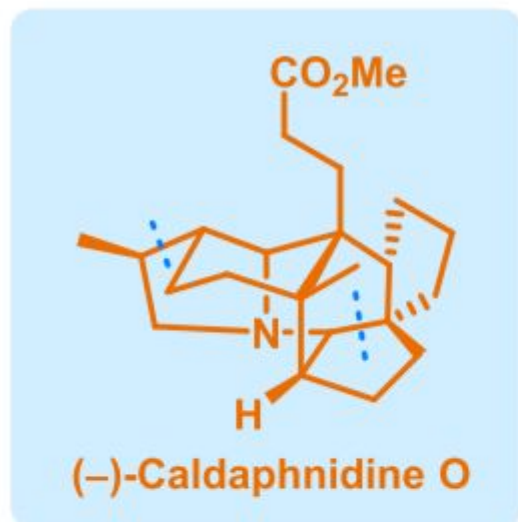
Key Inspiration:

An unexpected detosylation triggered by a Barton-McCombie deoxygenation

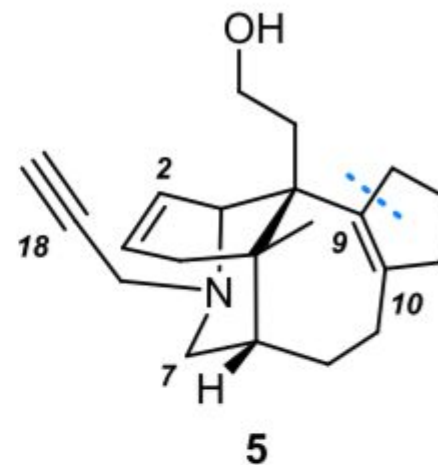


1,5-hydrogen atom transfer (HAT)

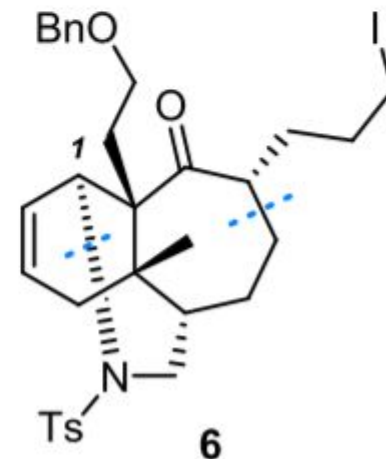
Retrosynthetic analysis of the bukittingine-type alkaloid (-)-caldaphnidine O



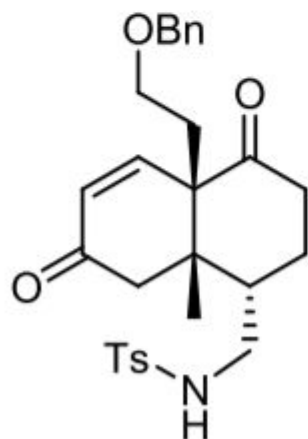
Radical cyclization cascade

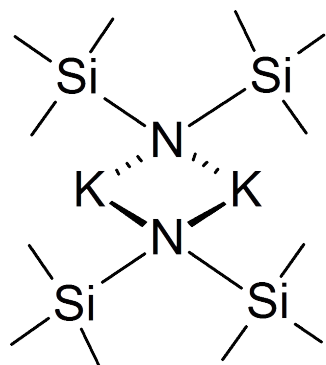
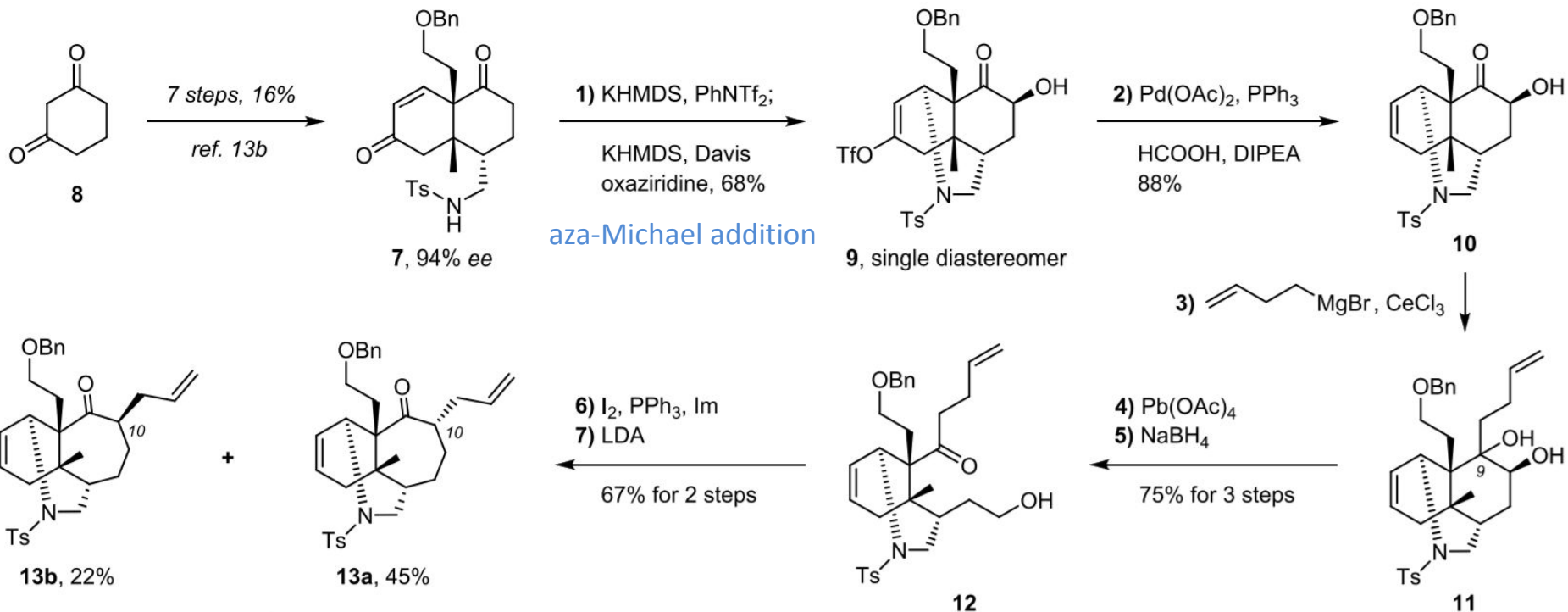


Sm(II)/Fe(III)-mediated Kagan-Molander coupling

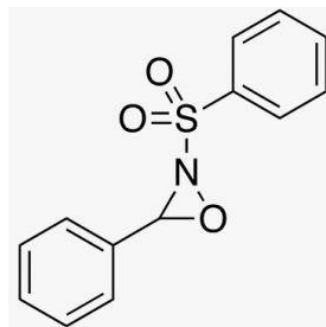


IMAM & Ring expansion

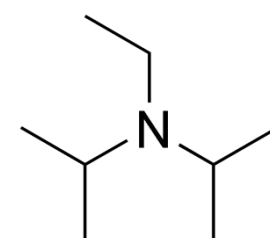
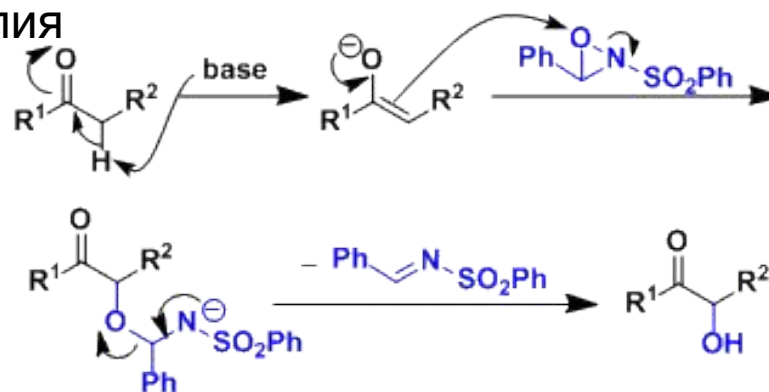




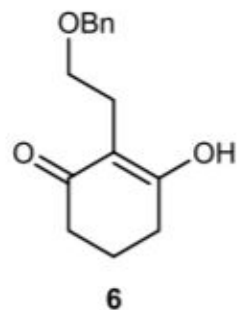
KHMDS
 Бис (триметилсилил) амид
 калия



Davis oxaziridine oxidation

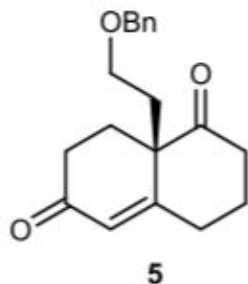


DIPEA
 or
 Hunig's base



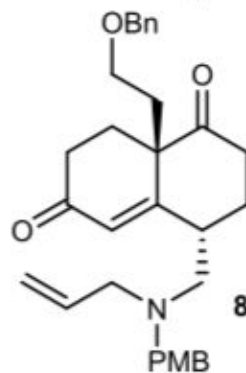
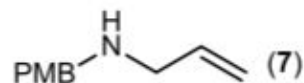
1) MVK, Et₃N
neat., 24 h;

L-Prolinamide
HOAc, DCM, 12 h
85%, 94% ee



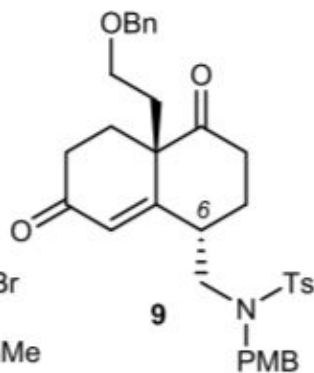
2) CH(OMe)₃, PTSA
THF, 1 h;

7, HCHO aq., 7 d
88%, *dr* = 3:1

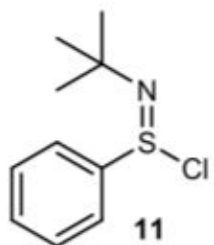
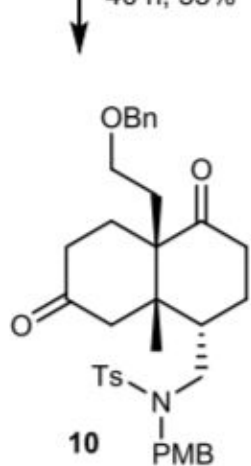


3) 1,3-Dimethylbarbituric acid
Pd(PPh₃)₄, DCM/THF, 4 h;

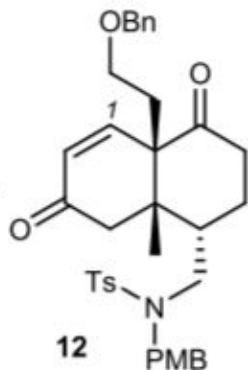
NaHCO₃ aq., TsCl, 14 h
82%, *dr* > 6:1



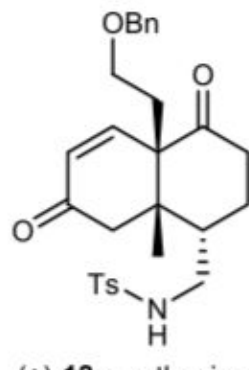
4) ZnMe₂, LiBr
Ni(acac)₂
Et₂O/THF/PhMe
40 h, 55%



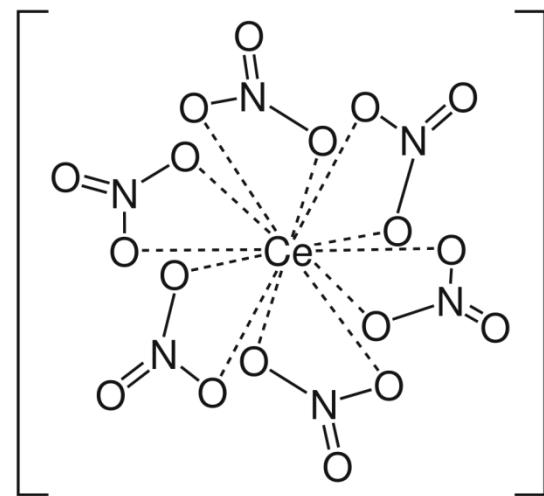
5) LHMDS, THF
-78 °C, 75%



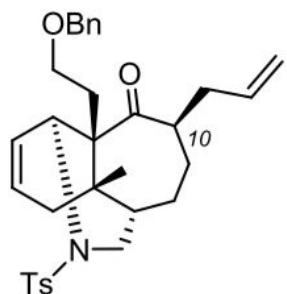
6) CAN
CH₃CN/H₂O
0 °C to r.t.
5 h, 79%



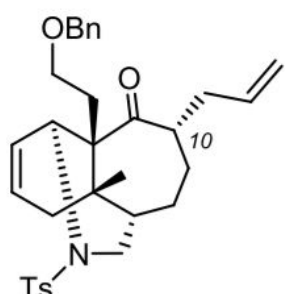
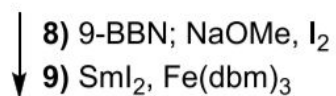
(±)-**13**, synthesized
from (±)-**12**



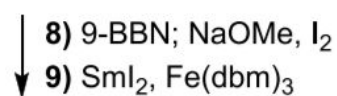
Ceric ammonium nitrate
(CAN)



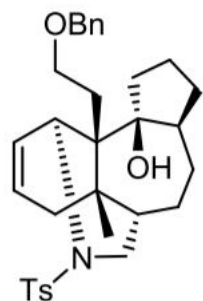
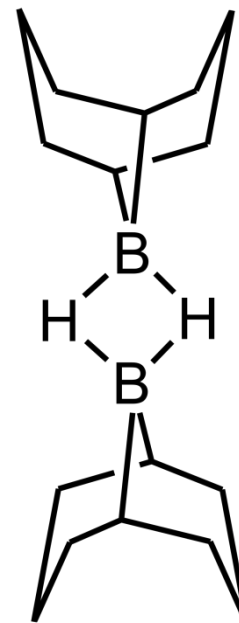
13b, 22%



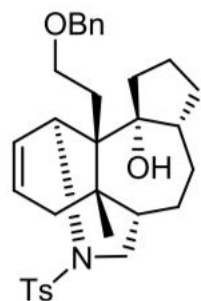
13a, 45%



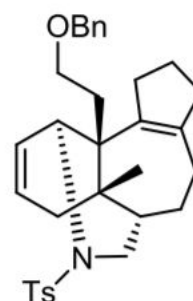
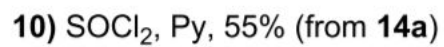
9-BBN
 9-Borabicyclo(3.3.1)nonane



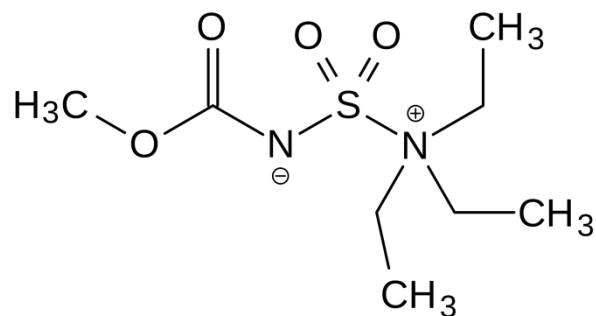
14b, 75% for 2 steps



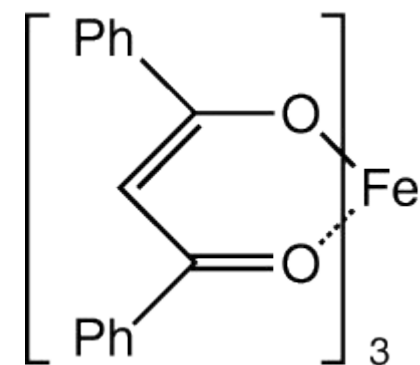
14a, 68% for 2 steps

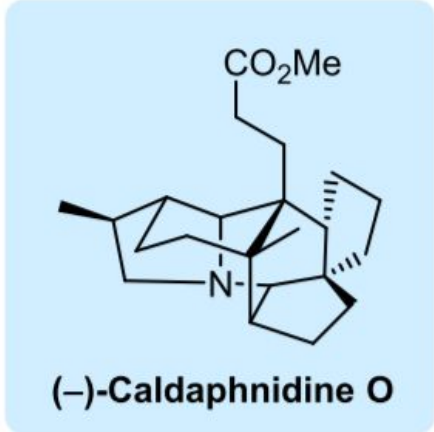
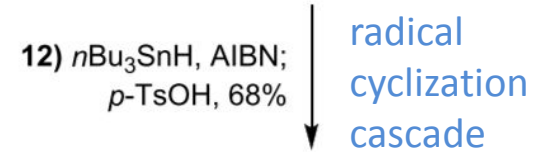
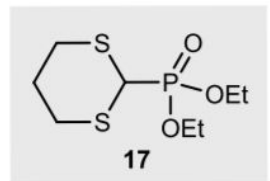
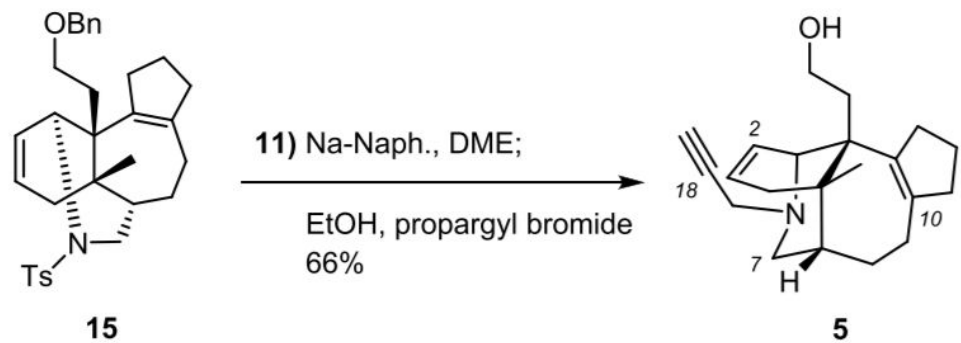


15



Fe(dbm)₃

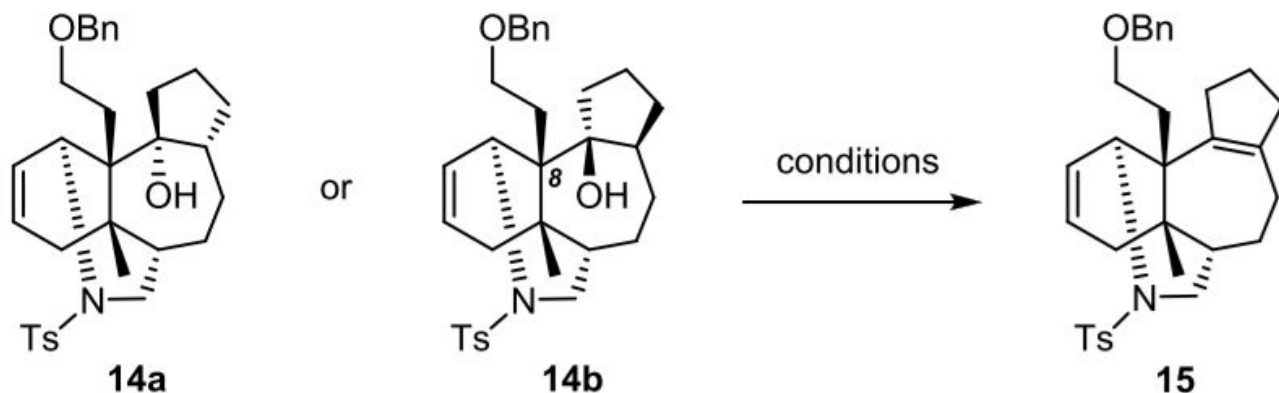




Swern oxidation
 Horner-Wadsworth-
 Emmons reaction

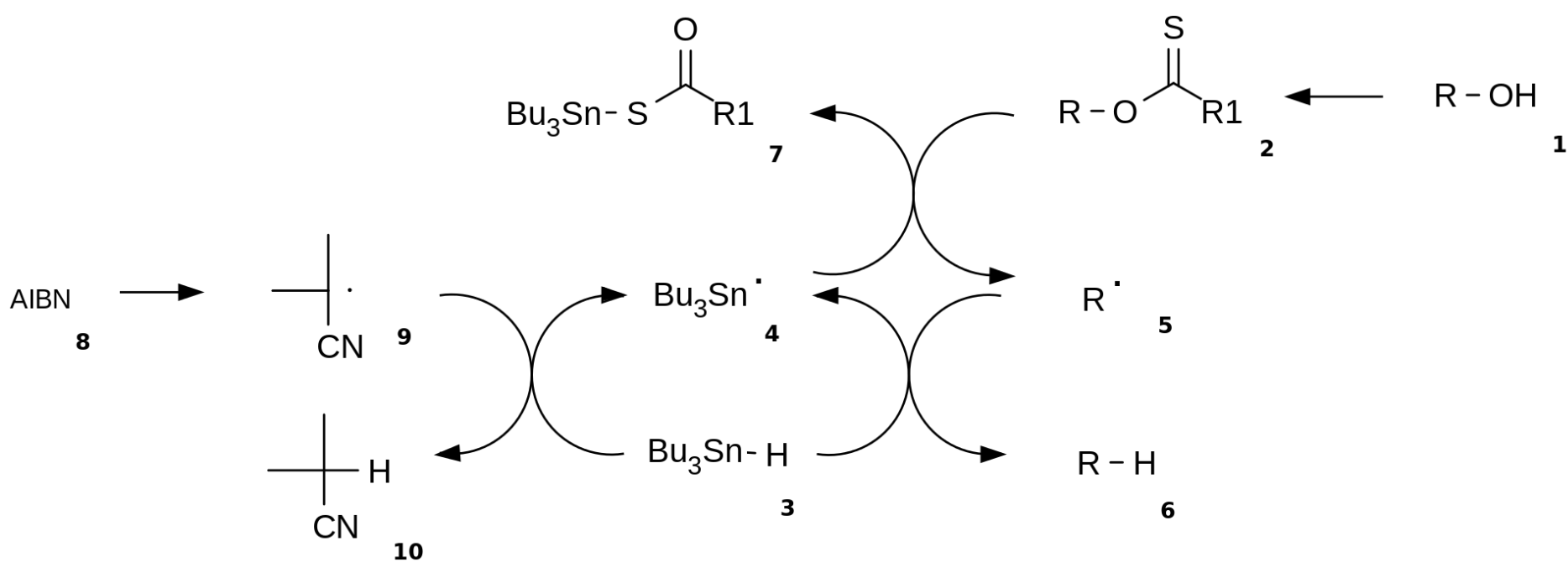
Swern [O]: $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 ,
 -78°C then Et_3N , -78 to 0°C

Table 1. Optimization of the Dehydration Reaction



entry ^a	compound	conditions	15 (%) ^b
1	14a	<i>p</i> -TsOH, PhMe, 90 °C, 3 h	35
2	14b	<i>p</i> -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 ₃ CN, 70 °C, 1.5 h	trace ^c
7	14b	Burgess reagent, CH ₃ CN, 70 °C, 1.5 h	57
8 ^d	14b	Burgess reagent, CH ₃ CN, 70 °C, 1.5 h	60

^a0.05 mmol scale. ^bIsolated yield. ^cMost of the starting material was decomposed. ^d1.4 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-цианопр-2-ила, каждый из которых выделяет протон из трибутилстаннана 3 и 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.