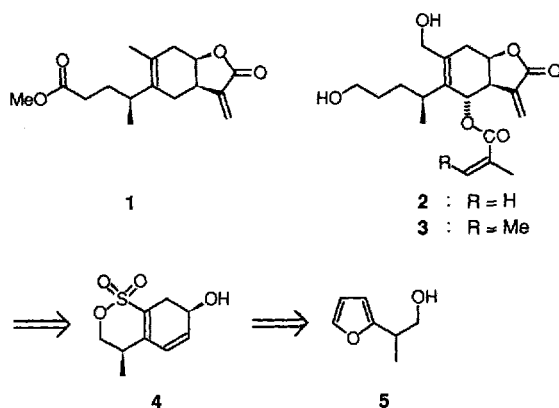


- [8] D. Seebach et al. bringen aus der Titan-Taddol-Komplexchemie ein faszinierendes Beispiel, in dem ein Induktionsbereich von 90% *ee* (*R*)- bis über 90% *ee* (*S*)-Produkt überstrichen wird: D. Seebach, D. A. Plattner, A. K. Beck, Y. M. Wang, D. Hunzicker, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 2171. Dort sind auch Ergebnisse, Überlegungen und Literaturangaben zur Abhängigkeit der Enantioselektivität von der Ligandenkonformation in analogen Katalysatorchelatekomplexen zu finden.
- [9] Eigene Untersuchungen haben z.B. für einen zu **3** analogen Präkatalysator mit 4,6-*O*-Benzyliden-Schutzgruppe eine Inversion der Induktionsrichtung beim Übergang zu apolaren Lösungsmitteln ergeben: R. Selke, *J. Prakt. Chem.* **1987**, 329, 717.

## Eine kurze und hoch stereoselektive Synthese des 1,10-*seco*-Eudesmanolids Ivangulin\*\*

Peter Metz\*, Jörn Stölting, Mechthild Läge und Bernt Krebs

Die bicyclischen Sesquiterpenlactone Ivangulin **1**<sup>[1]</sup>, Eriolanin **2**<sup>[2]</sup> und Eriolangin **3**<sup>[2]</sup> (Schema 1) gehören zur Klasse der 1,10-*seco*-Eudesmanolide; die höher oxygenierten Vertreter **2** und **3**



Schema 1. Retrosynthetische Analyse der Naturstoffe **1–3**.

weisen eine signifikante antileukämische Aktivität *in vivo* auf. Ein zentrales Problem der diastereoselektiven Synthese von **1**<sup>[3]</sup>, **2**<sup>[4, 5]</sup> und **3**<sup>[4]</sup> ist die Kontrolle der relativen Konfiguration des exocyclischen stereogenen Zentrums. Aufbauend auf unsere Untersuchungen zur intramolekularen Diels-Alder-Reaktion von Vinylsulfonsäureestern<sup>[6–8]</sup> und zur präparativen Nutzung der resultierenden Sultone<sup>[7, 9, 10]</sup> führten wir alle drei Naturstoffe retrosynthetisch auf das Sulton **4** zurück (Schema 1). In **4** liegen bereits zwei der stereogenen Zentren der Zielmoleküle im 1,5-Abstand in der korrekten relativen Konfiguration vor; zudem bietet der latente primäre Alkohol die Möglichkeit zur Kettenverlängerung, und das endocyclische 1,3-Dien aktiviert alle weiteren Positionen, die im Cyclohexenteil von **1–3** substituiert

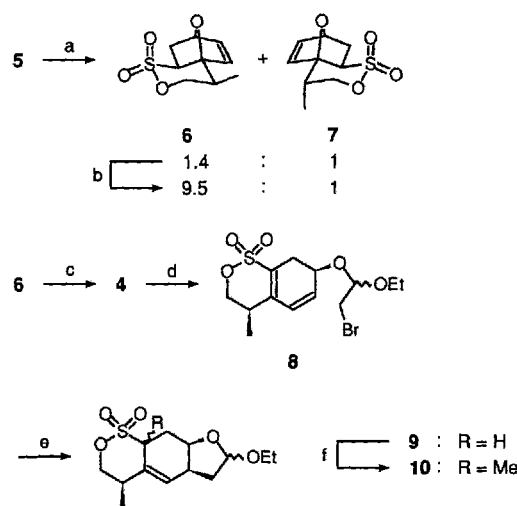
[\*] Priv.-Doz. Dr. P. Metz, Dipl.-Chem. J. Stölting  
Organisch-chemisches Institut der Universität  
Corrensstraße 40, D-48149 Münster  
Telefax: Int. + 251/83-9772  
M. Läge<sup>[+]</sup>, Prof. Dr. B. Krebs<sup>[+]</sup>  
Anorganisch-chemisches Institut der Universität Münster

[+] Kristallstrukturanalyse

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und dem Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen gefördert. Wir danken der BASF AG für die Vergabe eines Doktorandenstipendiums an J. Stölting.

sind. Das Sulton **4** ist seinerseits durch eine von uns entwickelte Methode<sup>[6, 9]</sup> rasch aus dem Furan **5**<sup>[11]</sup> zugänglich. Wir berichten nun über die effiziente Synthese von **1** durch thermodynamisch kontrollierte intramolekulare Diels-Alder-Reaktion des Vinylsulfonsäureesters von **5**, radikalische Cyclisierung eines Derivats von **4** sowie reduktive Sultonspaltung.

Der bei der Reaktion von **5** mit Vinylsulfonylchlorid<sup>[13]</sup> primär gebildete, spektroskopisch (<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-NMR) charakterisierte Vinylsulfonsäureester geht bei 0 °C (12 h) eine intramolekulare Cycloaddition<sup>[6–8]</sup> zu einem 1.4:1-Gemisch der beiden *exo*-Sultone **6** und **7** ein (Schema 2). Eine Äquilibration durch Retro-Diels-Alder-Reaktion findet erst in siedendem Toluol statt und



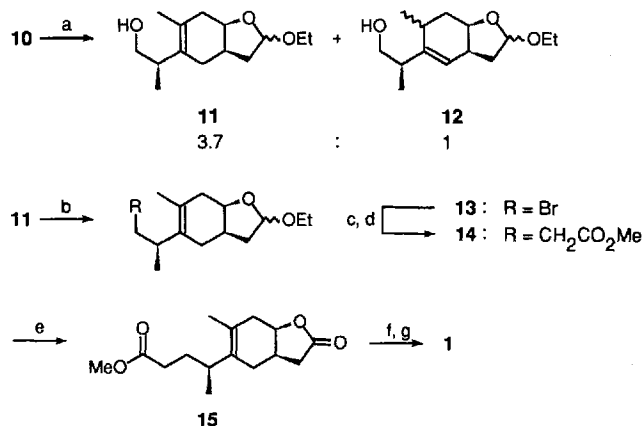
Schema 2. a)  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHSO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, 0 °C. b) Toluol, BHT, Rückfluß (86% aus **5**). c) LDA, TMEDA, THF, –78 °C (85%). d)  $\text{BrCH}(\text{OEt})\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $\text{PhNEt}_2$  [18],  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C (98%). e)  $[\text{Cr}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$ ,  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ , THF,  $\text{H}_2\text{O}$ , 25 °C (83%). f) MeLi, THF, –78 °C; MeI, 0 °C (93%).

führt schließlich zu einem Verhältnis von 9.5:1 zugunsten des thermodynamisch stabileren Diastereomers **6** mit äquatorialer Methylgruppe<sup>[14]</sup>. Um Nebenreaktionen des im Gleichgewicht rückgebildeten veresterten **5** bei erhöhter Temperatur zu unterdrücken, werden geringe Mengen des Radikalinhinhibitors BHT (2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol) zugesetzt. Nach Trennung der Cycloaddukte durch Chromatographie<sup>[15]</sup> oder Umkristallisieren (Essigester) wird das erwünschte Hauptisomer **6** rein isoliert. Das separierte Diastereomer **7** wird beim nächsten Ansatz in die Äquilibration einbezogen, so daß eine kontinuierliche Umwandlung in das Hauptisomer **6** erfolgt. Die relativen Konfigurationen von **6** und **7** ergeben sich aus diagnostischen Kopplungskonstanten im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum<sup>[16]</sup>, wenn man eine Sesselkonformation des  $\delta$ -Sultons voraussetzt. Zur zweifelsfreien Aufklärung der räumlichen Orientierung der Methylgruppe diente eine Kristallstrukturanalyse<sup>[17]</sup> des Nebenprodukts **7**, das geeignete Kristalle lieferte.

Die basische Ringöffnung<sup>[9, 10]</sup> von **6** zum Dienol **4** mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) verläuft in Gegenwart von Tetramethylethylenediamin (TMEDA) nahezu ohne die störende Wasserabspaltung zum entsprechenden Benzolderivat. Zum Aufbau des  $\gamma$ -Lactons von **1** in maskierter Form wird **4** zunächst mit dem *in situ* aus Ethylvinylether und Brom hergestellten Addukt zum gemischten Acetal **8** verknüpft. Cyclisiert man **8** mit Tri-*n*-butylstannan (Azobisisobutyronitril, Toluol, Rückfluß)<sup>[19, 20]</sup>, so werden **9** und sein Doppelbindungsisomer mit  $\text{S}-\text{C}=\text{C}$ -Einheit im Verhältnis 2:1 gebildet (84%). Vollständige Regioselektivität zugunsten von **9** erreicht man durch einen Chrom(II)-in-

duzierten Ringschluß<sup>[21]</sup> von **8**. Die Methylierung der aus **9** mit Methylolithium<sup>[22]</sup> generierten Allyllithiumspezies erfolgt ausschließlich in  $\alpha$ -Position zum Schwefelatom unter Bildung der diastereomeren Alkylierungsprodukte **10**.

Eine reduktive Desulfurierung von **10** mit Lithium in flüssigem Ammoniak führt unter rascherer Protonierung am geringer substituierten Terminus der Allyllithium-Zwischenstufe<sup>[9, 10, 23]</sup> mit guter Selektivität zum tetrasubstituierten Olefin **11**, das nach chromatographischer Abtrennung<sup>[15]</sup> von **12** in das Bromid **13** umgewandelt wird<sup>[24]</sup> (Schema 3). Die Seitenkette von **1** wird



Schema 3. a) Li, NH<sub>3</sub> (l), THF, -60°C (73%). b) CBr<sub>4</sub>, Ph<sub>3</sub>P, Pyridin, 25°C (83%). c) NaCH(CO<sub>2</sub>Me)<sub>2</sub>, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriäthyläther, 100°C. d) PhSH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 90°C (38% **14** aus **13**). e) Na<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Aceton, 0°C (83%). f) MeOCO<sub>2</sub>MgOMe, DMF, 130°C. g) CH<sub>2</sub>O, PhNHMe, NaOAc, HOAc, H<sub>2</sub>O, 25°C (67% **1** aus **15**, 78% **1**, bezogen auf umgesetztes **15**).

durch Reaktion von **13** mit Natriumdimethylmalonat sowie Demethoxycarbonylierung<sup>[25]</sup> des resultierenden substituierten Malonsäurediesters vervollständigt, und eine Jones-Oxidation<sup>[19, 21]</sup> des Acetals **14** liefert das  $\gamma$ -Lacton **15**. Für die  $\alpha$ -Methylierung zu Ivangulin **1**<sup>[26]</sup> nutzen wir eine zweistufige Sequenz aus Carboxylierung von **15** mit Methyl(methoxymagnesium)carbonat<sup>[27]</sup> und anschließender Mannich-Reaktion unter Decarboxylierung<sup>[28]</sup>, die mit vollständiger Chemoselektivität<sup>[29]</sup> gelingt.

Ausgehend von 2-Acetylfuran benötigt unsere Sulton-Route bei exzellenter Kontrolle der relativen Konfiguration des stereogenen Zentrums in der Seitenkette nur 15 Schritte bis zum 1,10-*seco*-Eudesmanolid **1** und halbiert somit die Stufenzahl der früher publizierten Synthese dieses Naturstoffs<sup>[3]</sup>. Die Nutzung von **9** zur Synthese von Eriolanin **2** und Eriolangin **3** ist Gegenstand laufender Untersuchungen.

Eingegangen am 24. Juni 1994 [Z 7074]

- [6] E. Bovenschulte, P. Metz, G. Henkel, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 204–206; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 202–203.
- [7] P. Metz, M. Fleischer, R. Fröhlich, *Synlett* **1992**, 985–987.
- [8] P. Metz, M. Fleischer, *Synlett* **1993**, 399–400.
- [9] P. Metz, E. Cramer, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6371–6374.
- [10] P. Metz, U. Meiners, R. Fröhlich, M. Grehl, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3687–3689.
- [11] G. Schmid, T. Fukuyama, K. Akasaka, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 259–260; B. Alcaide, P. Areces, E. Borredon, C. Biurrun, J. P. Castells, J. Plumet, *Heterocycles* **1990**, *31*, 1997–2002. Wir stellen **5** durch Wittig-Reaktion [12] (Ph<sub>3</sub>P=CH<sub>2</sub>, Ether, 25–35°C) und nachfolgende Hydroborierung/Oxidation (BH<sub>3</sub>·THF, Petrolether, THF, 0–25°C; NaOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 40–50°C) aus käuflichem 2-Acetylfuran her (64% Gesamtausbeute).
- [12] Vgl. W. J. Davidson, J. A. Elix, *Aust. J. Chem.* **1973**, *26*, 1059–1067.
- [13] C. S. Rondestvedt, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1926–1929.
- [14] In der Praxis wird nach der Veresterung von **5** mit Vinylsulfonylechlorid (1.5 h bei 0°C) das Lösungsmittel entfernt und der rohe Vinylsulfonsäureester direkt in siedendem Toluol erhitzt (10 min; Ausbeute **6** + **7** sowie Diastereomerenverhältnis **6**:**7** wie in Schema 2).
- [15] Präparative HPLC (Waters Delta Prep 3000; Stahlsäule Waters Porasil 125 Å, 15–20 µm, 300 mm Länge, 50 mm Ø; Ether/Essigester/Petrolether 1/2/2).
- [16] Ausgewählte <sup>1</sup>H-NMR-Daten (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (1*S*\*, 2*S*\*, 4*R*\*, 1'*S*\*)-**6** und (1*R*\*, 2*R*\*, 4*S*\*, 1'*S*\*)-1-(1-Methylethyl)-7-oxa-5-norbornen-2,2'-sulton **7**. **6**:  $\delta$  = 3.16 (dd, <sup>3</sup>J(2-H, 3-H<sub>axo</sub>) = 3.5, <sup>3</sup>J(2-H, 3-H<sub>endo</sub>) = 7.9 Hz, 1H; 2-H), 4.31 (dd, <sup>2</sup>J(2'-H<sub>a</sub>, 2'-H<sub>b</sub>) = 11.8, <sup>3</sup>J(2'-H<sub>a</sub>, 1'-H) = 5.2 Hz, 1H; 2'-H<sub>a</sub>), 4.50 (dd, <sup>2</sup>J(2'-H<sub>b</sub>, 2'-H<sub>a</sub>) = 11.8, <sup>3</sup>J(2'-H<sub>b</sub>, 1'-H) = 11.9 Hz, 1H; 2'-H<sub>b</sub>); **7**:  $\delta$  = 3.26 (dd, <sup>3</sup>J(2-H, 3-H<sub>axo</sub>) = 3.2, <sup>3</sup>J(2-H, 3-H<sub>endo</sub>) = 7.9 Hz, 1H; 2-H), 4.23 (dd, <sup>2</sup>J(2'-H<sub>a</sub>, 2'-H<sub>b</sub>) = 11.6, <sup>3</sup>J(2'-H<sub>a</sub>, 1'-H) = 1.4 Hz, 1H; 2'-H<sub>a</sub>), 4.92 (dd, <sup>2</sup>J(2'-H<sub>b</sub>, 2'-H<sub>a</sub>) = 11.6, <sup>3</sup>J(2'-H<sub>b</sub>, 1'-H) = 2.3 Hz, 1H; 2'-H<sub>b</sub>).
- [17] Kristallstrukturanalyse von **7**: Kristalldimensionen 0.15 × 0.22 × 0.2 mm, Raumgruppe *Pbca*, *a* = 13.818(3), *b* = 10.098(2), *c* = 14.086(4) Å, *V* = 1965.6 Å<sup>3</sup>, *Z* = 8,  $\rho_{\text{calc}}$  = 1.46 g cm<sup>-3</sup>, Siemens-P3-Diffraktometer, MoK $\alpha$ -Strahlung, 2 $\theta$ -Bereich 4°–54°, Meßmethode  $\omega/2\theta$ -Scan, Scan-Geschwindigkeit 3.5–29.3° min<sup>-1</sup>, *T* = 293 K, 2161 unabhängige Reflexe gemessen, davon 1100 beobachtet (*I* > 1.96  $\sigma(I)$ ), 131 Variable verfeinert, Direkte Methoden (SHELXTL-plus), Kleinste-Quadrate-Anpassung, *R* = 0.0682, *R<sub>w</sub>* = 0.0536. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-58430 angefordert werden.
- [18] Wird Triethylamin anstelle von *N,N*-Diethylanilin verwendet, tritt hauptsächlich Aromatisierung ein.
- [19] G. Stork, R. Mook, Jr., S. A. Biller, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3741–3742.
- [20] Zur intramolekularen radikalischen Addition an cyclische 1,3-Diene siehe: C. E. Schwartz, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9272–9284.
- [21] Zur entsprechenden reduktiven Cyclisierungsreaktion zwischen  $\alpha$ -Bromacetalen und einer Monoolefineinheit siehe: C. Hackmann, H. J. Schäfer, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4559–4574.
- [22] Die Verwendung von Methylolithium ist hier essentiell. Zur Deprotonierung anderer Sultone, z.B. **6**, erfolgreich eingesetzte Basen wie LDA oder *n*BuLi [7, 9] reagieren nicht mit **9**.
- [23] Ein Verhältnis **11**:**12** von 3.7:1 ergibt sich reproduzierbar beim Einsatz sämtlicher hier anfallenden Diastereomere von **10**. Orientierende mechanistische Untersuchungen zeigen, daß die Regioselektivität dieser reduktiven Sultonspaltung stark von der relativen Konfiguration der Diastereomere **10** am Acetal-kohlenstoffatom abhängig ist.
- [24] A. K. M. Anisuzzaman, R. L. Whistler, *Carbohydr. Res.* **1978**, *61*, 511–518.
- [25] E. Keinan, D. Eren, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3165–3169.
- [26] Wir danken Herrn Priv.-Doz. Dr. M. Göbel, Universität Frankfurt, für eine Probe von authentischem (+)-Ivangulin.
- [27] M. Stiles, H. Finkbeiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 505–507.
- [28] M. M. Murta, M. B. M. de Azevedo, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7537–7541.
- [29] Eine sorgfältige GC/MS-Analyse des Rohprodukts belegt, daß neben **1** keine weiteren Methylierungsprodukte gebildet wurden.

- [1] W. Herz, Y. Sumi, V. Sudarsanam, D. Raulais, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3658–3662.
- [2] S. M. Kupchan, R. L. Baxter, C.-K. Chiang, C. J. Gilmore, R. F. Bryan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 842–843.
- [3] P. A. Grieco, T. Oguri, C.-L. J. Wang, E. Williams, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4113–4118.
- [4] P. A. Grieco, T. Oguri, S. Gilman, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5886–5891.
- [5] M. R. Roberts, R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 724–725; R. H. Schlessinger in *Organic Synthesis Today and Tomorrow* (Hrsg.: B. M. Trost, C. R. Hutchinson), Pergamon, Oxford, **1981**, S. 251–258; T. Wakamatsu, N. Miyachi, F. Ozaki, M. Shibasaki, Y. Bau, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3829–3832.