

- [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 Katalysatorchloratkomplexen 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.

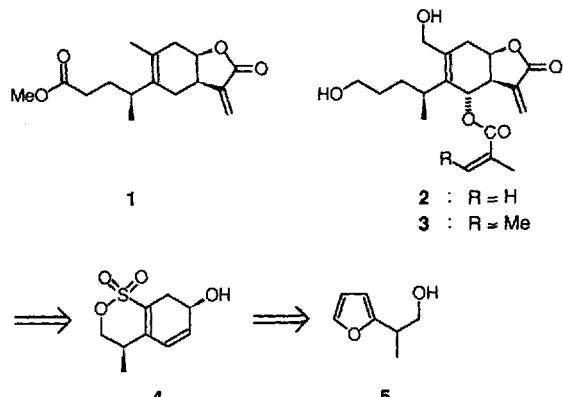
sind. Das Sultone **4** ist seinerseits durch eine von uns entwickelte Methode^[6, 9] rasch aus dem Furan **5**^[11] zugänglich. Wir berichten nun über die effiziente Synthese von **1** durch thermodynamisch kontrollierte intramolekulare Diels-Alder-Reaktion des Vinylsulfonsäureesters von **5**, radikalische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

Der bei der Reaktion von **5** mit Vinylsulfonylchlorid^[13] primär gebildete, spektroskopisch (¹H-, ¹³C-NMR) charakterisierte Vinylsulfonsäureester geht bei 0 °C (12 h) eine intramolekulare Cycloaddition^[6-8] zu einem 1:4:1-Gemisch der beiden *exo*-Sultone **6** und **7** ein (Schema 2). Eine Äquilibrierung durch Retro-Diels-Alder-Reaktion findet erst in siedendem Toluol statt und

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

Peter Metz*, Jörn Störling, Mechtilde Läge und Bernt Krebs

Die bicyclischen Sesquiterpenlactone Ivangulin **1**^[11], Eriolanin **2**^[12] und Eriolangin **3**^[12] (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**.

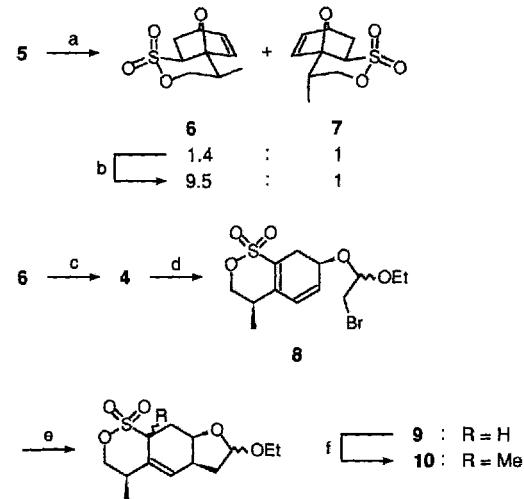
weisen eine signifikante antileukämische Aktivität in vivo auf. Ein zentrales Problem der diastereoselektiven Synthese von **1**^[3], **2**^[4, 5] und **3**^[4] ist die Kontrolle der relativen Konfiguration des exocyclischen stereogenen Zentrums. Aufbauend auf unsere Untersuchungen zur intramolekularen Diels-Alder-Reaktion von Vinylsulfonsäureestern^[6-8] und zur präparativen Nutzung der resultierenden Sultone^[7, 9, 10] führten wir alle drei Naturstoffe retrosynthetisch auf das Sultone **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. Störling
Organisch-chemisches Institut der Universität
Corrensstraße 40, D-48149 Münster
Telefax: Int. + 251/83-9772

M. Läge^[+], Prof. Dr. B. Krebs^[+]
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. Störling.



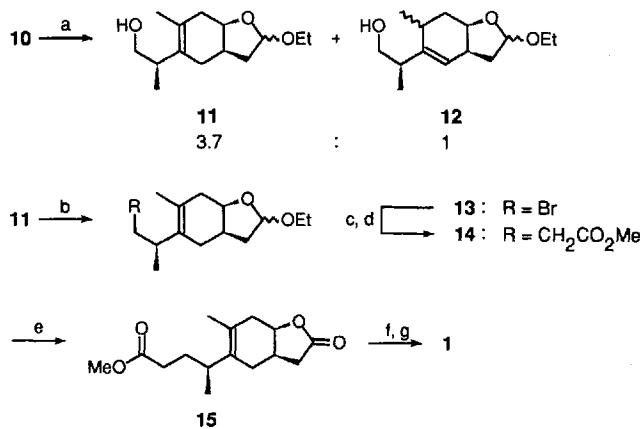
Schema 2. a) $\text{H}_2\text{C}=\text{CHSO}_2\text{Cl}$, Et_3N , THF, 0 °C. b) Toluol, BHT, Rückfluß (86% aus **5**). c) LDA, TMEDA, THF, -78 °C (85%). d) $\text{BrCH}(\text{OEt})_2\text{Br}$, PhNEt_2 , [18], CH_2Cl_2 , 25 °C (98%). e) $[\text{Cr}_3(\text{OAc})_6(\text{H}_2\text{O})_2]$, $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, THF, H_2O , 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^[14]. Um Nebenreaktionen des im Gleichgewicht rückgebildeten veresterten **5** bei erhöhter Temperatur zu unterdrücken, werden geringe Mengen des Radikalinhitors BHT (2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol) zugesetzt. Nach Trennung der Cycloaddukte durch Chromatographie^[15] oder Umkristallisieren (Essigester) wird das erwünschte Hauptisomer **6** rein isoliert. Das separierte Diastereomer **7** wird beim nächsten Ansatz in die Äquilibrierung einbezogen, so daß eine kontinuierliche Umwandlung in das Hauptisomer **6** erfolgt. Die relativen Konfigurationen von **6** und **7** ergeben sich aus diagnostischen Kopplungskonstanten im ¹H-NMR-Spektrum^[16], wenn man eine Sesselkonformation des δ -Sultons voraussetzt. Zur zweifelsfreien Aufklärung der räumlichen Orientierung der Methylgruppe diente eine Kristallstrukturanalyse^[17] des Nebenprodukts **7**, das geeignete Kristalle lieferte.

Die basische Ringöffnung^[9, 10] 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 γ -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)^[19, 20], so werden **9** und sein Doppelbindungsisomer mit S=C=C-Einheit im Verhältnis 2:1 gebildet (84%). Vollständige Regioselektivität zugunsten von **9** erreicht man durch einen Chrom(II)-in-

duzierten Ringschluß^[21] von **8**. Die Methylierung der aus **9** mit Methylolithium^[22] generierten Allyllithiumspezies erfolgt ausschließlich in α -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^[9, 10, 23] mit guter Selektivität zum tetrasubstituierten Olefin **11**, das nach chromatographischer Abtrennung^[15] von **12** in das Bromid **13** umgewandelt wird^[24] (Schema 3). Die Seitenkette von **1** wird



Schema 3. a) Li, NH₃ (l), THF, -60°C (73%). b) CBr₄, Ph₃P, Pyridin, 25°C (83%). c) NaCH(CO₂Me)₂, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, 100°C. d) PhSH, K₂CO₃, DMF, 90°C (38% **14** aus **13**). e) Na₂Cr₂O₇, H₂SO₄, Aceton, 0°C (83%). f) MeOCO₂MgOMe, DMF, 130°C. g) CH₂O, PhNHMe, NaOAc, HOAc, H₂O, 25°C (67% **1** aus **15**, 78% **1**, bezogen auf umgesetztes **15**).

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

Ausgehend von 2-Acetyl furan 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^[31]. Die Nutzung von **9** zur Synthese von Eriolanin **2** und Eriolangin **3** ist Gegenstand laufender Untersuchungen.

Eingegangen am 24. Juni 1994 [Z 7074]

- [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.
 [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] ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, Ether, 25–35 °C) und nachfolgende Hydroborierung/Oxidation ($\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, Petrolether, THF, 0–25 °C; NaOH, H_2O_2 , 40–50 °C) aus käuflichem 2-Acetyl furan 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 Vinylsulfonylchlorid (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 $^1\text{H-NMR}$ -Daten (300 MHz, CDCl_3) von (*1S*^{*},*2S*^{*},*4R*^{*},*1'S*^{*})-6 und (*1R*^{*},*2R*^{*},*4S*^{*},*1'S*^{*})-1-(1-Methylethyl)-7-oxa-5-norbornen-2,2-sulton **7**. **6**: δ = 3.16 (dd, $^3J(2\text{-H}_b, 3\text{-H}_\text{exo})$ = 3.5, $^3J(2\text{-H}_b, 3\text{-H}_\text{endo})$ = 7.9 Hz, 1H; 2-H_b), 4.31 (dd, $^2J(2'\text{-H}_b, 2'\text{-H}_a)$ = 11.8, $^3J(2'\text{-H}_b, 1'\text{-H})$ = 5.2 Hz, 1H; 2'-H_b), 4.50 (dd, $^2J(2'\text{-H}_b, 2'\text{-H}_a)$ = 11.8, $^3J(2'\text{-H}_b, 1'\text{-H})$ = 11.9 Hz, 1H; 2'-H_b); **7**: δ = 3.26 (dd, $^3J(2\text{-H}_b, 3\text{-H}_\text{exo})$ = 3.2, $^3J(2\text{-H}_b, 3\text{-H}_\text{endo})$ = 7.9 Hz, 1H; 2-H_b), 4.23 (dd, $^2J(2'\text{-H}_b, 2'\text{-H}_a)$ = 11.6, $^3J(2'\text{-H}_b, 1'\text{-H})$ = 1.4 Hz, 1H; 2'-H_b), 4.92 (dd, $^2J(2\text{-H}_b, 2'\text{-H}_a)$ = 11.6, $^3J(2'\text{-H}_b, 1'\text{-H})$ = 2.3 Hz, 1H; 2'-H_b).
 [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 Å³, Z = 8, $\rho_{\text{theor.}}$ = 1.46 g cm⁻³, Siemens-P3-Diffraktometer, Mo-K α -Strahlung, 2θ-Bereich 4°–54°, Mefmethode $\omega/2\theta$ -Scan, Scan-Geschwindigkeit 3.5–29.3° min⁻¹, T = 293 K, 2161 unabhängige Reflexe gemessen, davon 1100 beobachtet ($I > 1.96 \sigma(I)$), 131 Variable verfeinert, Direkte Methoden (SHELXTL-plus), Kleinste-Quadrat-Anpassung, R = 0.0682, R_w = 0.0536. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggental-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. Rychovsky, *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 α -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 Sultonspalzung 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 Methylenierungsprodukte gebildet wurden.