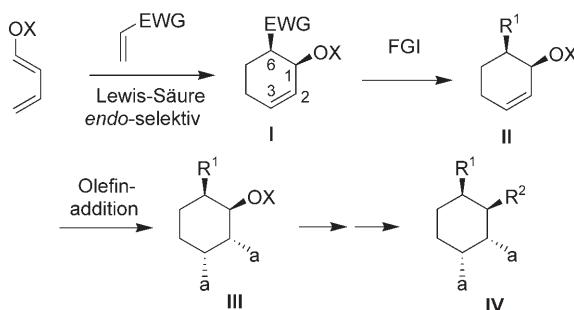


Eine Diels-Alder-Route zu (–)-Ovalicin**

Konrad Tiefenbacher, Vladimir B. Arion und Johann Mulzer*

Professor Lutz F. Tietze zum 65. Geburtstag gewidmet

Ein faszinierender Aspekt der Diels-Alder-Reaktion ist ihre *endo*-Selektivität. Dieses *endo*-Phänomen ist bei intermolekularen Diels-Alder-Reaktionen schwächer ausgeprägt als bei intramolekularen und transannularen (IMDA- und TADA-)Diels-Alder-Reaktionen;^[1] dennoch lassen sich bei Lewis-Säure-katalysierten Diels-Alder-Reaktionen von (*E*)-1-O-substituierten Dienen, die zu *cis*-1,6-disubstituierten Cyclohexenderivaten führen (**I**, Schema 1), gute *endo*-Selektivitäten erzielen.^[2]

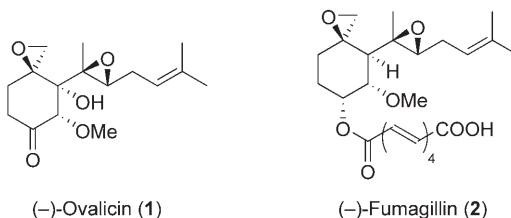


Schema 1. Strategie zum Aufbau hochfunktionalisierter Cyclohexanderivate. FGI = Umwandlung der funktionellen Gruppe; EWG = elektronenziehende Gruppe; X = SiR₃, Acyl, Alkyl.

tivitäten erzielen.^[2] Verbindungen vom Typ **I** eignen sich gut, um die Zentren C2 und C3 stereokontrolliert anzulegen. So sollte z.B. der 1-OX-Substituent in **I** und **II** selektive Additionen an das Olefin von der gegenüberliegenden Seite ermöglichen (**III**). In weiterer Folge könnte dann C1 in das gewünschte Substitutionsmuster (**IV**) überführt werden.

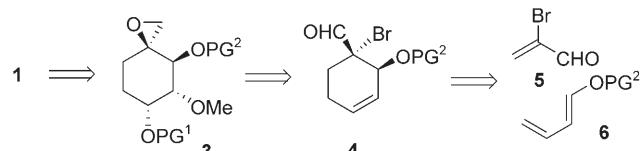
Diese Strategie nutzten wir zur Synthese von Ovalicin (**1**), einem aus dem Pilz *Pseudorotium ovalis* STOLK isolierten

Sesquiterpen.^[3] **1** und das strukturell eng verwandte Fumagillin (**2**; Schema 2) haben wegen ihrer ausgeprägten antiangiogenetischen Aktivität große Beachtung gefunden.^[4] Zudem ist **1** ein vielversprechender Wirkstoff gegen Mikrosporidiose.^[5]



Schema 2. Naturstoffe mit antiangiogenetischer Wirkung.

Die Diels-Alder-Reaktion fand bereits in zwei Totalsynthesen von Fumagillin (**2**) Verwendung,^[6] für Ovalicin (**1**) wurde sie jedoch bisher nicht eingesetzt.^[7] Unsere Retrosynthese lieferte die Strukturen **3** und **4** als Schlüsselbausteine, die wiederum durch Diels-Alder-Reaktion von **5** mit **6** aufgebaut werden (Schema 3).



Schema 3. Retrosynthese von Ovalicin (**1**). PG = Schutzgruppe.

Mehrere Versuche scheiterten, eine katalytische enantioselektive Diels-Alder-Reaktion von **5** mit Derivaten von **6**, z. B. 1,3-Butadienylbenzoat (**7**), *tert*-Butyldimethylsiloxy-1,3-Butadien (**8**) und *para*-Methoxybenzyloxy-1,3-Butadien (**9**), zu entwickeln (Tabelle 1). Die besten Ergebnisse wurden für Kecks (**A**) und Mikamis (**B**) Titan-Katalysatoren^[8,9] (Schema 4) mit Dien **7** (Nr. 1 und 3, 56 bzw. 45 % ee) erzielt. Im Fall von **8** konnte selbst bei –78 °C keine nennenswerte Selektivität festgestellt werden (Nr. 2). Dien **9** zerstörte sich, auch bei –78 °C, in Gegenwart von Kecks oder Mikamis Katalysator. Coreys Oxazaborolidin^[10] (**C**) gab weder mit **8** noch mit **9** nennenswerte Selektivitäten (Nr. 4 und 5). Dien **7** war in Gegenwart von **C** unreakтив und wurde zurückgewonnen. Zu guter Letzt zeigte auch MacMillans Imidazolidinon^[11] (**D**) mit **7** nur vernachlässigbare Selektivität (Nr. 6). Offensichtlich sind die elektronenreichen Diene **8** und **9** zu reaktiv, um einer Katalyse zu bedürfen. Das elektronenär-

[*] Dipl.-Ing. K. Tiefenbacher, Prof. Dr. J. Mulzer
Institut für Organische Chemie
Universität Wien
Währingerstraße 38, 1090 Wien (Österreich)
Fax: (+43) 1-4277-52189
E-Mail: johann.mulzer@univie.ac.at
Homepage: http://www.univie.ac.at/r_g_mulzer/
Prof. Dr. V. B. Arion
Institut für Anorganische Chemie
Universität Wien
Währingerstraße 42, 1090 Wien (Österreich)

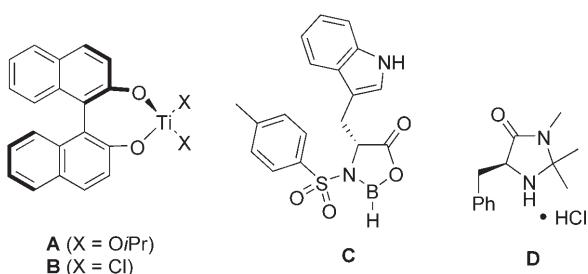
[**] Wir danken der Österreichischen Akademie der Wissenschaften für ein DOC-Stipendium an K. Tiefenbacher sowie A. Roller für die röntgenographischen Messungen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Tabelle 1: Auswahl an getesteten enantioselektiven Diels-Alder-Reaktionen von **5** mit Dienen.

Nr.	Kat. ^[a]	Dien ^[b]	T, t	Ausb. [%] ^[c]	ee [%] ^[d]
1	A	7	4 °C, 18 h	42	56
2	A	8	-78 °C, 1.5 h	73	<10
3	B	7	4 °C, 18 h	41	45
4	C	8	-78 °C, 6 h	44	<10
5	C	9	-30 °C, 5 h 20 °C, 12 h	58	<10
6	D	7	4 °C, 18 h	74	<10

[a] A: Kecks Katalysator;^[8] B: Mikamis Katalysator;^[9] C: Coreys von (S)-Tryptophan abgeleiteter Katalysator;^[10] D: MacMillans Imidazolidinon.^[11] [b] Bz = Benzoyl, PMB = para-Methoxybenzyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt. [d] Mit HPLC-Analyse an einer chiralen stationären Phase sowie Analyse von 250-MHz-¹H-NMR-Spektren mit chiralem Verschiebungssreagens Europiumtris[3-(heptafluoropropylhydroxymethylen)-(+)-campherat] bestimmt.

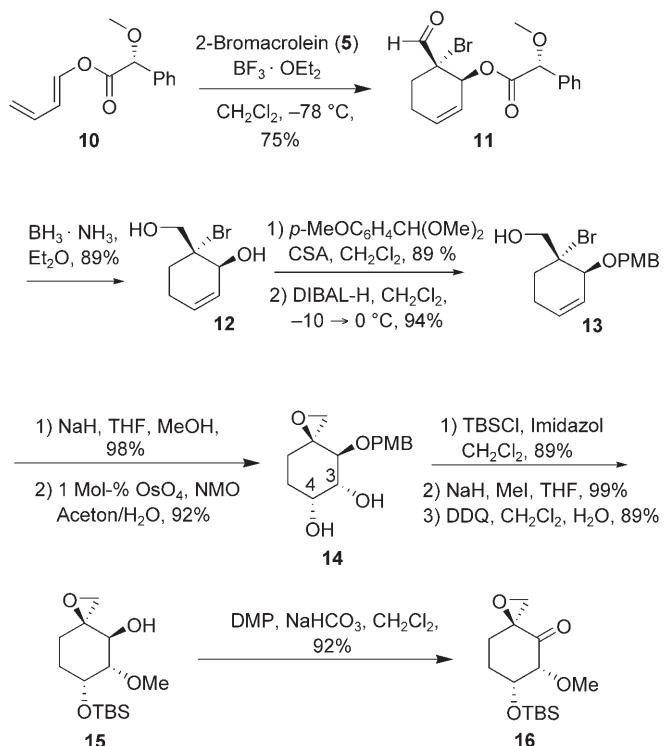


Schema 4. Für die enantioselektive Diels-Alder-Reaktion getestete chirale Katalysatoren.

mere („langsame“) Dien **7** reagiert hingegen nur unter Katalyse, allerdings ohne nennenswerte asymmetrische Induktion.

Anstatt nun eine umfangreiche Bibliothek von chiralen Katalysatoren zu testen, wandten wir uns chiralen Auxiliaren zu und stellten fest, dass Trosts Butadien **10**^[12] das Cycloaddukt **11** in 75 % Ausbeute an isoliertem Produkt mit guter Selektivität (d.r. 8:1, *endo*-spezifisch) lieferte (Schema 5). Das stereochemische Verhalten des Trost-Diens in Diels-Alder-Cycloadditionen wurde bereits ausführlich diskutiert.^[13]

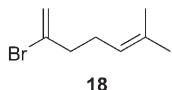
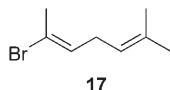
Wegen der Labilität der Estergruppe in **11** unter reduktiven und nucleophilen Bedingungen war die Einführung einer stabilen Schutzgruppe erforderlich. Klassische Methoden zur Esterspaltung (K_2CO_3 in MeOH) führten zu einer raschen Zersetzung des Ausgangsmaterials **11**. Daher beschlossen wir, **11** in **12** umzuwandeln und in zwei Stufen über die Bildung des *para*-Methoxybenzylidenacetals und eine Reduktion die sekundäre Hydroxygruppe selektiv zu schützen. **11** wurde dabei zur Entfernung des Auxiliars mit dem



Schema 5. Synthese des Kernfragmentes. CSA = (\pm)-Campher-10-sulfonsäure; DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid; NMO = 4-Methylmorpholin-N-oxid; DDQ = 2,3-Dicyan-5,6-dichlorparabenzochinon; DMP = Dess-Martin-Periodinan.

Boran-Ammoniak-Komplex zunächst zum Diol **12** in 89 % Ausbeute reduziert (DIBAL-H lieferte nur geringe Ausbeuten). Auf dieser Stufe wurden 90 % des chiralen Auxiliars in Form des Alkohols zurückgewonnen, der bei Bedarf zur Säure reoxidiert werden kann.^[14] Diol **12** wurde in das *para*-Methoxybenzylidenacetal überführt, das mit DIBAL-H den PMB-Alkohol **13** ergibt.^[15] Aus **13** wurde über eine intramolekulare S_N2-Substitution das Epoxid in exzellenter Ausbeute gebildet. Die nachfolgende Dihydroxylierung verlief diastereoselektiv zum Diol **14**. Aus den ¹H-NMR-Kopplungskonstanten ergibt sich, dass die C3-OH-Gruppe in **14** eine äquatoriale Position einnimmt und daher reaktiver sein sollte. Dennoch konnte die axiale C4-OH-Position selektiv mit TBSCl geschützt werden, vermutlich weil die C3-OH-Position durch die vicinale C2-OPMB-Gruppe sterisch abgeschirmt wird. Bei Verwendung des räumlich weniger anspruchsvollen Triethylsilylchlorids kam es hauptsächlich zur 3,4-Disilylierung. Nach Methylierung und Entfernung der PMB-Schutzgruppe fiel Alkohol **15** in kristalliner Form an. Aus der Röntgenbeugungsanalyse^[16] erkennt man, dass die sterisch anspruchsvolle TBS-Gruppe ihre axiale Position beibehalten hat. Schließlich wurde durch eine Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan das Kernfragment **16** fertig gestellt.

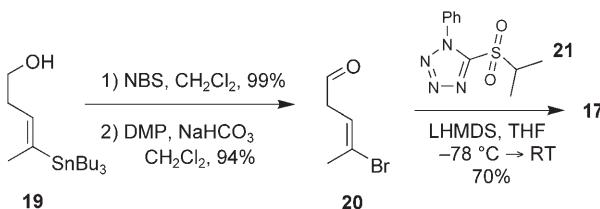
Die Synthese der Seitenkette war das nächste Ziel. Überraschenderweise ergab die Nacharbeitung der publizierten Arbeitsvorschrift^[6b] auch nach mehrfacher Wiederholung und Modifizierung ein nicht trennbares ca. 4:1-Gemisch von **17** und dem Isomer **18** (Schema 6). Aus diesem



Schema 6. Nach der für **17** publizierten Arbeitsvorschrift^[6b] erhaltene Produkte.

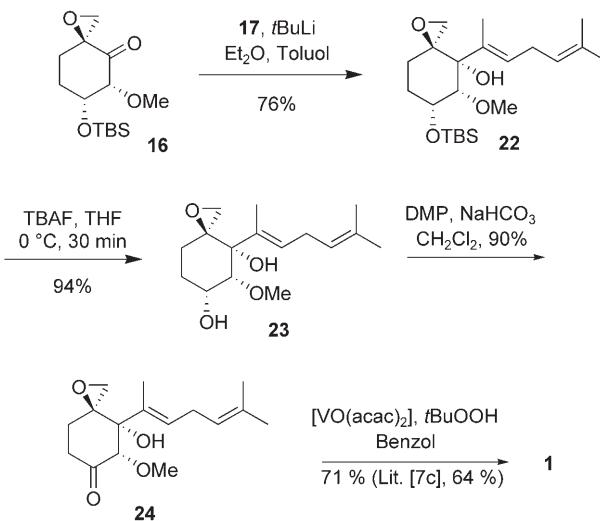
Grund mussten wir eine alternative Syntheseroute entwickeln.

Vinylstannan **19**, das in einer Stufe aus 2,3-Dihydrofuran zugänglich ist,^[17] wurde mit NBS bromiert und zum labilen Aldehyd **20** oxidiert (Schema 7). Eine Wittig-Olefinierung dieses Aldehyds scheiterte, allerdings führte die Julia-Kocienski-Reaktion^[18] mit dem Sulfon **21** in guter Gesamtausbeute zum isomerenreinen *E*-Vinylbromid **17**.



Schema 7. Synthese der Seitenkette. NBS = *N*-Bromsuccinimid; LHMDS = Lithiumhexamethyldisilazid.

Frisch hergestelltes **17** wurde mit *tert*-Butyllithium lithiert und mit dem Kernfragment **16** stereoselektiv zum Alkohol **22** umgesetzt (Schema 8). Nach Entfernung der TBS-Schutzgruppe mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid bei 0°C wurde das literaturbekannte^[7c] Diol **23** erhalten. Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan und stereoselektive Epoxidierung^[7a,c] führten zu (*-*)-Ovalicin (**1**), dessen analytische Daten mit denen von natürlichem Ovalicin übereinstimmten (siehe Hintergrundinformationen).



Schema 8. Abschluss der Totalsynthese. TBAF = Tetra-*n*-Butylammoniumfluorid. $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ = Vanadylacetyleketonat.

Zusammenfassend wurde Ovalicin in 15 linearen Stufen enantio-, diastereo- und regioselektiv in einer Gesamtausbeute von 15% synthetisiert. Die Effizienz der Synthese rührte von der ausgezeichneten *endo*-Selektivität der Diels-Alder-Reaktion her, die den Weg für die nachfolgenden, ebenso selektiven Umsetzungen ebnete.

Eingegangen am 24. November 2006,
veränderte Fassung am 17. Januar 2007
Online veröffentlicht am 1. März 2007

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen · Cycloadditionen · Inhibitoren · Naturstoffe · Totalsynthesen

- [1] Beispiele: E. Marsault, A. Toro, P. Nowak, P. Deslongchamps, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4243; K.-i. Takao, R. Munakata, K.-i. Tadano, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779; W. R. Roush, K. Koyama, M. L. Curtin, K. J. Moriarty, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7502.
- [2] Übersicht: J. Jurczak, T. Bauer, C. Chapuis in *Houben-Weyl, Methods of Organic Synthesis*, Vol. E21c, *Stereoselective Synthesis* (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, **1995**, S. 2779–2798.
- [3] a) H. Sigg, H. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1395; b) P. Bollinger, H. Sigg, H. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 819.
- [4] a) J. Folkman, *N. Engl. J. Med.* **1971**, *285*, 1182; b) J. Folkman, D. Ingber, T. Fujita, S. Kishimoto, K. Sudo, T. Kanamaru, H. Brem, J. Folkman, *Nature* **1990**, *348*, 555; c) W. Auerbach, R. Auerbach, *Pharmacol. Ther.* **1994**, *63*, 265; d) J. Folkman, *Nat. Med.* **1995**, *1*, 27; e) A. Giannis, F. Rübsam, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 606; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 588; f) D. Powell, J. Skotnicki, J. Upeslacs, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1997**, *32*, 161.
- [5] P. Didier, J. Phillips, D. Kuebler, M. Nasr, P. Brindley, M. Stovall, L. Bowers, E. Didier, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 2146.
- [6] a) E. J. Corey, B. B. Snider, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2549; b) D. Vosburg, S. Weiler, E. Sorensen, *Chirality* **2003**, *15*, 156.
- [7] a) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12109; E. J. Corey, J. P. Dittami, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 256; b) S. Bath, D. C. Billington, S. D. Gero, B. Quiclet-Sire, M. Samadi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1495; D. H. R. Barton, S. Bath, D. C. Billington, S. D. Gero, B. Quiclet-Sire, M. Samadi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1551; c) S. Takahashi, N. Hishinuma, H. Koshino, T. Nakata, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10162; d) J. Yamaguchi, M. Toyoshima, M. Shoji, H. Kakeya, H. Osada, Y. Hayashi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 803; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 789. Formale Synthese: A. Barco, S. Benetti, C. De Risi, P. Marchetti, G. P. Pollini, V. Zanirato, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2857; unvollendete Synthese: K. M. Brummond, J. M. McCabe, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10541.
- [8] G. Keck, D. Krishnamurthy, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 367.
- [9] K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2812.
- [10] E. J. Corey, T. P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8966.
- [11] D. MacMillan, K. Ahrendt, C. Borths, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- [12] Dien **10** wurde nach einer modifizierten Literaturvorschrift (B. Trost, L. Chupak, T. Lübberts, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 736) unter Verwendung des Säurefluorids anstatt des Säurechlorids hergestellt. Diese Variante war einfacher und ergab eine deutlich höhere Ausbeute (siehe Hintergrundinformationen).
- [13] C. Siegel, E. R. Thornton, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1413.
- [14] F. J. Moreno-Dorado, F. M. Guerra, M. J. Ortega, E. Zubia, G. M. Massanet, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 503.

- [15] Eine ähnliche Anwendung: M. Takano, A. Umino, M. Nakada, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4897.
- [16] Der Kristall stammt aus einer früheren racemischen Synthese. Kristallstrukturdaten von (\pm)-**15**: $C_{14}H_{28}O_4Si$, $M_r = 288.45\text{ g mol}^{-1}$; monoklin, Raumgruppe $P2_1/c$, $a = 12.2625(3)$, $b = 11.9960(4)$, $c = 11.3541(3)\text{ \AA}$, $\beta = 97.638(2)^\circ$, $V = 1655.38(8)\text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.157\text{ g cm}^{-3}$, Mo_{Kα}-Strahlung ($\lambda = 0.71073\text{ \AA}$, $\mu = 0.149\text{ mm}^{-1}$), $T = 100\text{ K}$, $R = 0.0345$ ($F^2 > 2\sigma$), $R_w = 0.0959$ (für 4848 Intensitäten und 176 verfeinerte Parameter). Die Datensammlung erfolgte auf einem X8APEX-II-Diffraktometer mit einem Flächenzähler. Ein Einkristall wurde 40 mm vom Detektor entfernt montiert, und 2286 Aufnahmen wurden mit 10 s Belichtungszeit pro Aufnahme und einer Scanbreite von 1° gemessen. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und mithilfe von SHELLX-97 mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate gegen F^2 verfeinert. (G. M. Sheldrick, SHELLXS-97, Programm zur Lösung von Kristallstrukturdaten, Universität Göttingen, **1997**; G. M. Sheldrick, SHELLXL-97, Programm zur Verfeinerung von Kristallstrukturdaten, Universität Göttingen, **1997**.) Alle Nicht-Wasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert. Die H-Atome wurden in idealisierte Positionen gesetzt (mit Ausnahme von H9, das mittels Differenz-Fourier-Synthesen lokalisiert wurde) und nach dem Reitermodell isotrop verfeinert. CCDC-627132 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [17] a) D. F. Taber, T. E. Christos, A. L. Rheingold, I. A. Guzei, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5589; b) P. Le Ménez, V. Fargeas, J. Poisson, J. Ardisson, J.-Y. Lallemand, A. Pancrazi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7767.
- [18] a) J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, O. Ruel, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175; b) P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26; c) P. J. Kocienski, A. Bell, P. R. Blakemore, *Synlett* **2000**, 365; die Julia-Kocienski-Reaktion wurde auch bei der Synthese von Fumagillin verwendet: O. Bedel, A. Haudrechy, Y. Langlois, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3813.