

Ein einfacher Zugang zu Vinigrol**

Thomas J. Maimone, Ana-Florina Voica und Phil S. Baran*

Das ungewöhnliche Diterpen Vinigrol (**1**) wurde 1987 von Hashimoto und Mitarbeitern aus dem Pilzstamm *Virgaria nigra* F-5408 isoliert.^[1] Die vielversprechenden biologischen Eigenschaften^[2] und das einzigartige Terpengerüst des Vinigrols zogen erhebliche Aufmerksamkeit auf sich (17 Publikationen und 4 Dissertationen über **1**), die erste Totalsynthese steht allerdings noch aus.^[3] Aus chemischer Sicht ist Vinigrol eine besondere Herausforderung, weil es der einzige Naturstoff ist, der das Decahydro-1,5-butanonaphthalin-Kohlenstoffgerüst aufweist. Damit reiht sich das Vinigrol in eine Reihe von herausfordernden Diterpensystemen ein, wie den Ingenanen, Taxanen und Phomactinen (Abbildung 1).^[4]

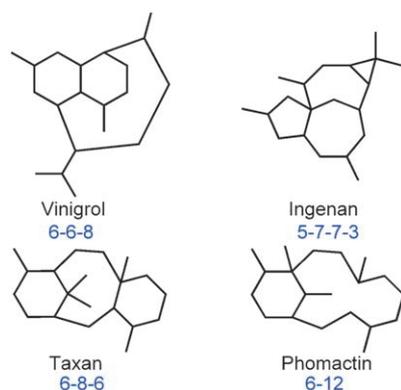
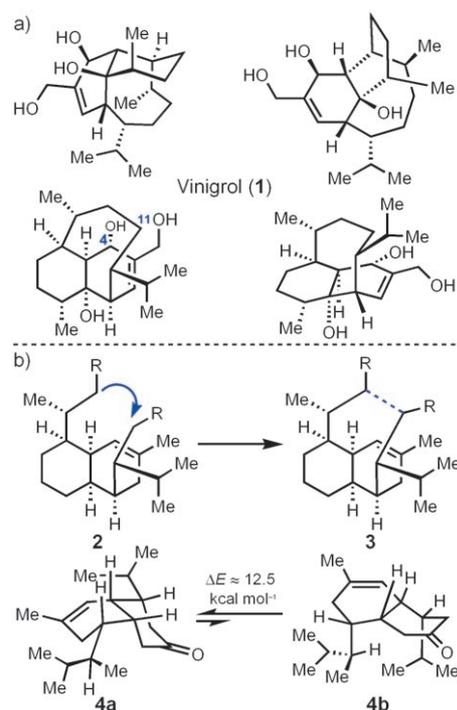


Abbildung 1. Schwer zugängliche Kohlenstoff-Ringsysteme in der Synthese von Terpenen.

1 ist zwar ein relativ kleines Molekül (Molekulargewicht < 325 Da), stellt mit seinen acht benachbarten stereogenen Zentren und mehrfachen Oxygenierungsstellen aber ein beträchtliches Syntheseproblem dar, das sich aus unterschiedlichen Blickrichtungen analysieren lässt (Schema 1 a). Wir stellen hier einen schlüssigen Plan für eine außergewöhnlich



Schema 1. a) Struktur von Vinigrol (**1**), betrachtet aus unterschiedlichen Blickrichtungen. b) Problematischer Schritt beim Aufbau des Ringsystems von **1** ausgehend von einem *cis*-Decalin nach Paquette et al.^[3a-d]

kurze Totalsynthese von **1** vor und liefern seine empirische Bestätigung.

In Studien von Paquette und Mitarbeitern wurde deutlich aufgezeigt, dass der Aufbau des verbrückenden achtgliedrigen Rings von Vinigrol ausgehend von einem *cis*-Decalin (**2** → **3**) schwierig ist, wobei die Autoren unterschiedliche Methoden versuchten (Schema 1 b).^[3a-d] Tatsächlich deuten Rechnungen zur Modellverbindung **4** auf ein sehr ungünstiges Konformerengleichgewicht zwischen **4a** und **4b** hin ($\Delta E \approx 12.5 \text{ kcal mol}^{-1}$). Im energetisch günstigeren Konformer **4a** befinden sich die Seitenarme nicht nahe genug zueinander, um einen Ringschluss einzugehen.

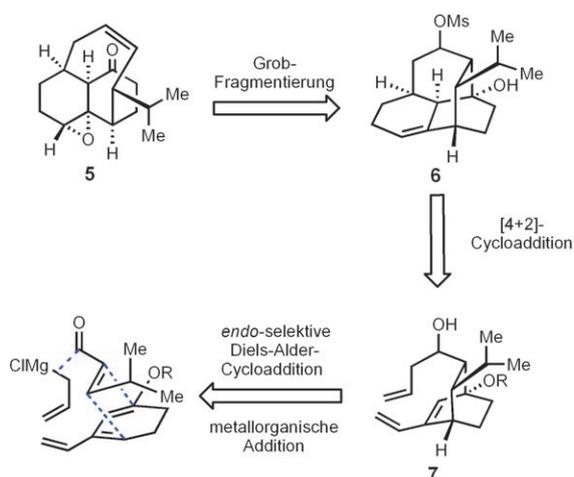
Aufgrund der ungewöhnlichen Nähe von C-4 und C-11 in **1** (Vinigrol-Nummerierung, Schema 1 a) folgerten wir, dass das tricyclische Kohlenstoffgerüst **5** durch Grob-Fragmentierung eines leicht zugänglichen tetracyclischen Ringsystems (Struktur **6**, Schema 2) gebildet werden könnte. Unser Retrosyntheseplan von **1** schließt diese Bindungsspaltung ein (Schema 2) und bietet einen schnellen Weg zum Aufbau des Vinigrol-Kohlenstoffgerüsts.^[3e]

Der Schlüsselbaustein **6** war tatsächlich aus einfachen Ausgangsverbindungen durch zwei aufeinander folgende Diels-Alder-Reaktionen (eine inter- und eine intramoleku-

[*] T. J. Maimone, A.-F. Voica, Prof. P. S. Baran
 Department of Chemistry, The Scripps Research Institute
 10650 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
 Fax: (+1) 858-784-7375
 E-Mail: pbaran@scripps.edu

[**] Wir danken Dr. D.-H. Huang und Dr. L. Pasternack (NMR-Spektroskopie), Dr. G. Siuzdak (Massenspektrometrie), Dr. Arnold Rheingold (UCSD; Röntgenkristallographie) und Dr. Niklas Schöne (Übersetzung). Diese Arbeit wurde durch Bristol-Myers Squibb (Graduiertenstipendium für T.J.M.), Merck und Roche finanziell unterstützt.

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

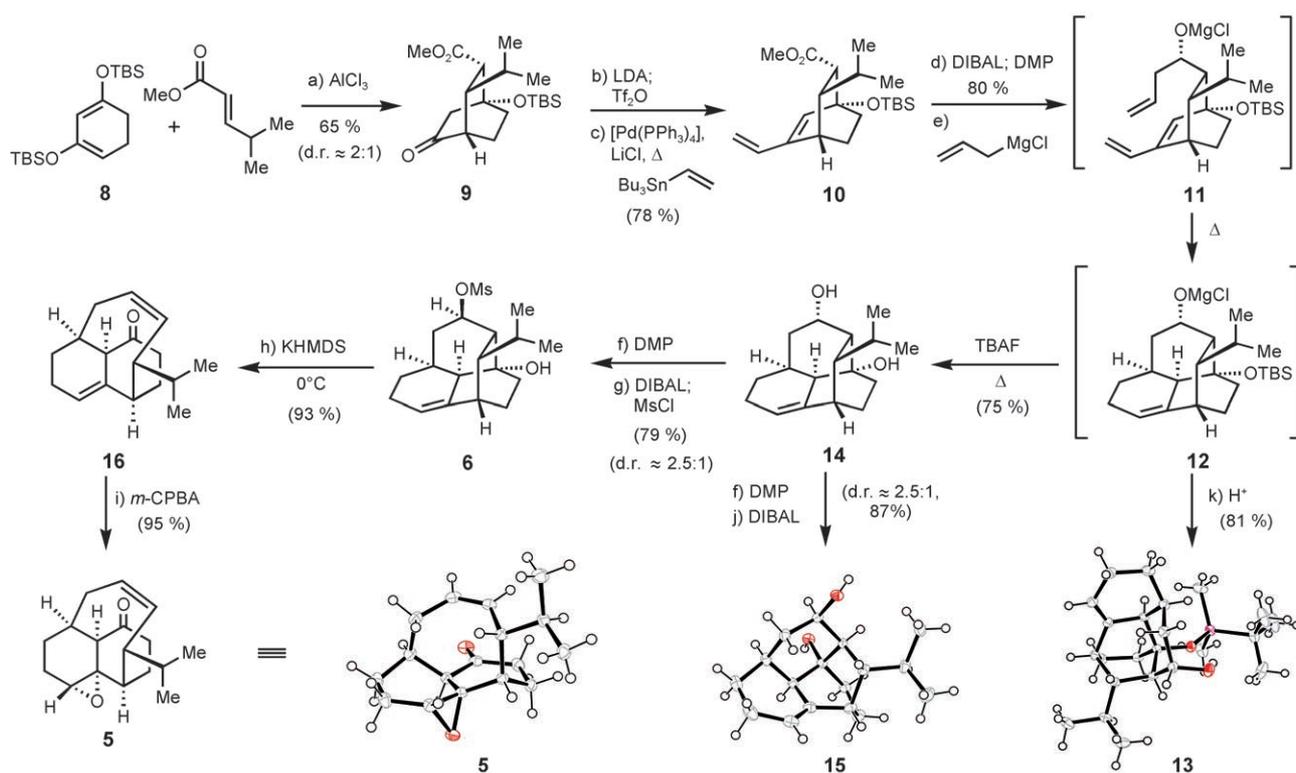


Schema 2. Retrosynthetische Analyse des tricyclischen Kohlenstoffgerüsts **5**.

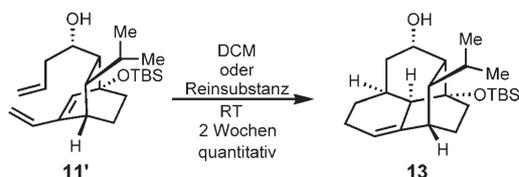
lare) zugänglich. Zunächst wurden (*E*)-4-Methyl-2-pentensäuremethylester und das Dien **8** in einer *endo*-selektiven Diels-Alder-Reaktion problemlos umgesetzt und ergaben das

bicyclische Keton **9** in 65% Ausbeute (nicht optimiert, d.r. 2:1) (Schema 3).^[5] Triflierung von **9** und nachfolgende Stille-Kupplung lieferten das benötigte Dien **10** in 78% Ausbeute.^[6] Nach Justierung der Oxidationsstufe wurde der entsprechende Aldehyd mit Allylmagnesiumbromid versetzt (d.r. \approx 6:1). Das so erhaltene Alkoholat **11** wurde 90 Minuten auf 105 °C erhitzt und das entstandene Intermediat **12** mit TBAF behandelt, wobei der Tetracyclus **14** in 75% Gesamtausbeute anfiel. Die Strukturen von **12** und allen vorherigen Zwischenprodukten dieser Eintopf-Tandem-Reaktion wurden nach Aufarbeitung mit einer wässrigen NH_4Cl -Lösung über den Alkohol **13** eindeutig bestätigt. Die Olefin-Einheiten von **11** schienen für eine Diels-Alder-Reaktion elektronisch ungeeignet, wir nahmen aber an, dass die große Nähe der Gruppen die Bindungsbildung unterstützen würde. Bemerkenswerterweise ist diese Reaktion selbst bei Raumtemperatur nach zwei Wochen abgeschlossen (Schema 4). Nach bestem Wissen ist dies das einzige Beispiel für ein elektronisch völlig neutrales Dien und ein einfaches Olefin, die an einer unkatalysierten Cycloaddition bei Raumtemperatur teilnehmen.^[7]

Da der Alkohol **14** nicht die erforderliche antiperiplanare Atomanordnung für die Grob-Fragmentierung^[8] aufweist,



Schema 3. Synthese der Kernstruktur **5** von Vinigrol. a) (*E*)-4-Methyl-2-pentensäuremethylester (1.0 Äquiv.), Dien **8** (2.0 Äquiv.), AlCl_3 (1.5 Äquiv.), DCM, -78°C , 1 h, -45°C , 3 h, 65% (d.r. ca. 2:1); b) LDA (1.2 Äquiv.), Trf_2O (1.3 Äquiv.), THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 23^\circ\text{C}$, 2 h, 87% (basierend auf zurückgewonnenem Ausgangsmaterial); c) Vinyltributylzinn (1.2 Äquiv.), LiCl (4.8 Äquiv.), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (0.1 Äquiv.), THF, Rückfluss, 3 h, 90%; d) DIBAL (2.5 Äquiv.), DCM, -78°C , 30 min, dann DMP (1.25 Äquiv.), DCM, 23°C , 30 min, 80% (2 Stufen); e) Allylmagnesiumchlorid (1.0 Äquiv.), Toluol, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 105^\circ\text{C}$, 90 min, dann TBAF (4.8 Äquiv.), 65°C , 45 min, 75%; f) DMP (1.1 Äquiv.), DCM, 23°C , 30 min, 92%; g) DIBAL (3.2 Äquiv.), DCM, -78°C , 30 min, dann MsCl (1.25 Äquiv.), Et_3N (1.5 Äquiv.), 23°C , 20 min, 79% über 2 Stufen (d.r. \approx 2.5:1); h) KHMDS (1.1 Äquiv.), THF, 0°C , 15 min, 93%; i) *m*-CPBA (1.5 Äquiv.), NaHCO_3 (2.0 Äquiv.), DCM, -15°C , 45 min, 95%; j) DIBAL (3.2 Äquiv.), DCM, -78°C , 30 min, 96% (d.r. \approx 2.5:1); k) wässrige NH_4Cl -Lösung, 23°C , 81% (d.r. \approx 6:1). DCM = Dichlormethan, LDA = Lithiumdiisopropylamid, DIBAL = Diisobutylaluminiumhydrid, DMP = Dess-Martin-Periodinan, KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid, *m*-CPBA = *meta*-Chlorperbenzoesäure, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.



Schema 4. Spontane, „nachbarschaftsinduzierte“ Diels-Alder-Reaktion.

wurde das entsprechende stereogene Zentrum durch eine Oxidations-Reduktions-Sequenz invertiert und erst dann die Hydroxygruppe mesyliert (zum Mesylat **6**). Die Konfiguration des intermediären Alkohols **15** wurde durch Röntgenkristallographie nachgewiesen. Die Diastereoselektivität der Reduktion war nur moderat (d.r. \approx 2.5:1), das unerwünschte Alkohol-Isomer konnte aber einfach abgetrennt und erneut oxidiert werden, wobei nahezu kein Verlust im Materialumsatz auftrat. Die Deprotonierung von **6** mit KHMDS lieferte problemlos die Kernstruktur des Vinigrols mit hoher Ausbeute (93%). Es ist anzumerken, dass für diesen Typ einer Bindungsspaltung die Bedingungen (0°C) ungewöhnlich mild sind. Wahrscheinlich ist, dass das starre bicyclische System eine strenge Orbitalüberlappung erzwingt, die diesen Prozess stark begünstigt. Die Synthese von **5** wurde durch eine effiziente (95% Ausbeute) chemo- und diastereoselektive Epoxidierung der weniger gehinderten trisubstituierten Olefingruppe in **16** abgeschlossen. Die Struktur von **5** wurde erneut durch Röntgenkristallographie bestätigt.

Die hohe Ausbeute von **5** (ca. 20% ausgehend von **8**) belegt die Leistungsfähigkeit des zugrundeliegenden Synthesepfades. So enthält **5** bereits fünf der acht benachbarten stereogenen Zentren von **1**. Entscheidende Schritte dieser schnellen Route sind eine „nachbarschaftsinduzierte“ intramolekulare Diels-Alder-Cycloaddition und eine milde Grob-Fragmentierung. Etwa die Hälfte der Reaktionsschritte betrifft die Bildung oder Spaltung von C-C-Bindungen. Dank der sorgfältigen Sequenzplanung und überlegt eingesetzten Redoxchemie kam die neunstufige Sequenz mit minimalen Schutzgruppenoperationen aus.^[9] Versuche, die Sequenz noch effizienter zu gestalten und in der Totalsynthese von **1** anzuwenden, sind im Gange.^[10]

Eingegangen am 13. Januar 2008

Online veröffentlicht am 12. März 2008

Stichwörter: Domino-Reaktionen · Naturstoffe · Totalsynthese · Vinigrol

[1] I. Uchida, T. Ando, N. Fukami, K. Yoshida, M. Hashimoto, T. Tada, S. Koda, Y. Morimoto, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5292–5293.

[2] a) T. Ando, Y. Tsurumi, N. Ohata, I. Uchida, K. Yoshida, M. Okuhara, *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 25–30; b) T. Ando, K. Yoshida, M. Okuhara, *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 31–35; c) D. B. Norris, P.

Depledge, A. P. Jackson, PCT Int. Appl. WO 9107 953, **1991**; d) H. Nakajima, N. Yamamoto, T. Kaizu, T. Kino (Jpn. Kokai Tokkyo Koho), JP 07-206668, **1995**.

- [3] Studien zur Synthese von Vinigrol: a) L. A. Paquette, R. Guevel, S. Sakamoto, I. H. Kim, J. Crawford, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6096–6107; b) L. A. Paquette, I. Efremov, Z. S. Liu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 505–509; c) L. A. Paquette, I. Efremov, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 510–513; d) L. A. Paquette, Z. S. Liu, I. Efremov, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 514–518; e) diese Möglichkeit der Bindungsspaltung war bereits erkannt worden: S. N. Goodman, Ph.D. Thesis, Harvard University, **2000**; f) C. M. Grise, G. Tessier, L. Barriault, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1545–1548; g) L. Morency, L. Barriault, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8841–8853; h) L. Morency, L. Barriault, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6105–6107; i) J. G. Devaux, I. Hanna, J. Y. Lallemand, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5062–5068; j) J. F. Devaux, I. Hanna, J. Y. Lallemand, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2349–2350; k) L. Gentric, I. Hanna, L. Ricard, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1139–1142; l) G. Mehta, K. S. Reddy, *Synlett* **1996**, 625–627; m) M. Kito, T. Sakai, N. Haruta, H. Shirahama, F. Matsuda, *Synlett* **1996**, 1057–1060; n) M. Kito, T. Sakai, H. Shirahama, M. Miyashita, F. Matsuda, *Synlett* **1997**, 219–220; o) F. Matsuda, M. Kito, T. Sakai, N. Okada, M. Miyashita, H. Shirahama, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14369–14380; p) M. S. Souweha, G. D. Enright, A. G. Fallis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5163–5166; q) G. Tessier, L. Barriault, *Org. Prep. Proc. Int.* **2007**, *39*, 311–353; r) J.-F. Devaux, I. Hanna, J.-Y. Lallemand, T. Prange, *J. Chem. Res. Syn.* **1996**, 32–33.
- [4] T. J. Maimone, P. S. Baran, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 396–407.
- [5] H. Lamy-Schelkens, D. Giomi, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5887–5890.
- [6] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516–4563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489.
- [7] Ein frühes Beispiel einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion zwischen unaktivierten π -Systemen (160–190°C): a) S. R. Wilson, D. T. Mao, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6289–6291; eine Übersicht zur Anwendung der Diels-Alder-Reaktion in der Totalsynthese: b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1742–1773; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668–1698; eine allgemeine Übersicht über intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen: c) W. R. Roush in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 513–550; d) G. Brieger, J. N. Bennett, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 63–97; e) B. R. Bear, S. M. Sparks, K. J. Shea, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 864–894; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 820–849; f) K. Takao, R. Munakata, K. Tadano, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779–4807.
- [8] T.-L. Ho, *Heterolytic Fragmentation of Organic Molecules*, Wiley, New York, **1993**.
- [9] P. S. Baran, T. J. Maimone, J. M. Richter, *Nature* **2007**, *446*, 404–408. Da die Silylgruppen benötigt werden, um die Dien-Form von **8** zu ermöglichen, sind sie nicht als Schutzgruppen anzusehen. Eine Diskussion: R. W. Hoffmann, *Synthesis* **2006**, 3531–3541.
- [10] Vollständige Charakterisierungen und experimentelle Details sind in den Hintergrundinformationen zu finden. CCDC 675358 (**5**), 675356 (**13**) und 67535 (**15**) enthalten 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.