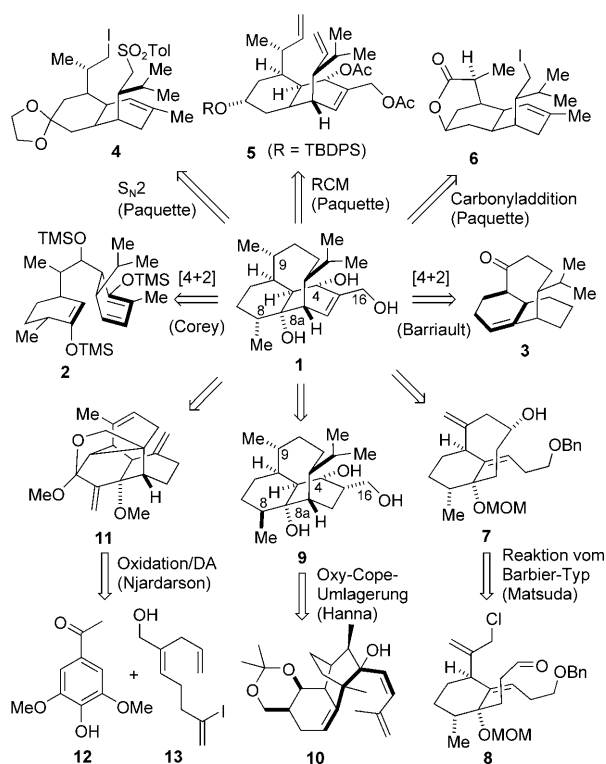


# Totalsynthese von Vinigrol: Komplexität durch Fragmentierung

Jin-Yong Lu und Dennis G. Hall\*

Diterpene · Naturstoffe · Totalsynthesen · Vinigrol

In der Totalsynthese mit ihrer reichen Geschichte sind viele Naturstoffe aus unterschiedlichen Gründen geradezu mythische Zielmoleküle geworden. Namen wie Chinin, Erythromycin, Palytoxin, Taxol, Ryanodol, Azadirachtin und Palau'amin wecken die Leidenschaft von Syntheschemikern. In diese ehrwürdige Gruppe von Molekülen gehört auch Vinigrol (**1**, Schema 1),<sup>[1]</sup> das 1987 aus dem Pilzstamm *Virgaria nigra* F-5408 isoliert wurde<sup>[2a]</sup> und ein ganzes Bündel von biologischen Aktivitäten entfaltet: Es senkt beispielsweise den Blutdruck und hemmt die Blutplättchenaggregation.<sup>[2b,c]</sup>



**Schema 1.** Denkbare, späte Zwischenstufen in Vinigrolsynthesen. Bn = Benzyl, MOM = Methoxymethyl, RCM = Ringschlussmetathese, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, TMS = Trimethylsilyl, Tol = Toluol.

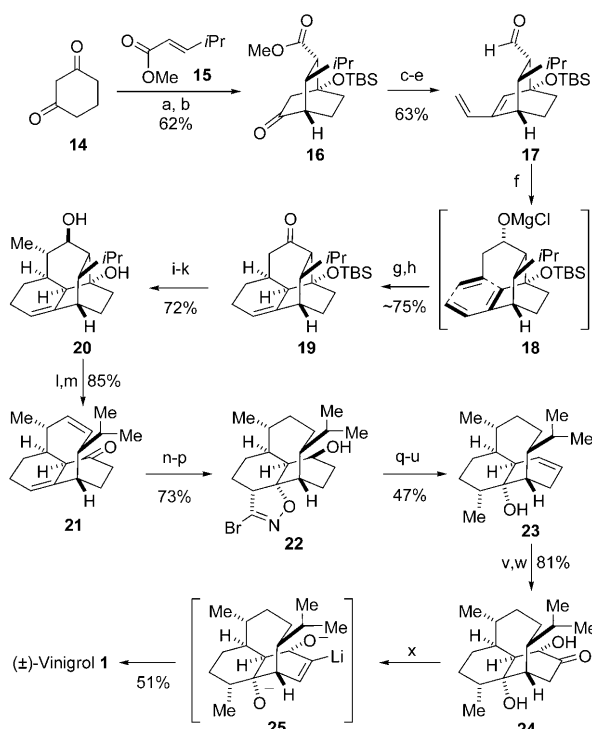
Seine Besonderheit ist ein einzigartiges Diterpengerüst mit einem hochsubstituierten *cis*-anellierten tricyclischen Kern und acht benachbarten stereogenen Zentren. Dieses Gerüst bietet völlig neue Herausforderungen und hat in der organischen Synthese große Beachtung gefunden.

Einige Ansätze zur Totalsynthese von Vinigrol wurden seit seiner Isolierung bereits vorgestellt<sup>[1,3–9]</sup> und sind in Schema 1 zusammengefasst. So versuchte man in der Corey-Gruppe, den tricyclischen Kern durch eine späte intramolekulare Diels-Alder(DA)-Reaktion (**2**→**1**) aufzubauen,<sup>[3]</sup> aber selbst unter einer Vielzahl an Bedingungen und mit einer Reihe von Dienmodifikationen führte dieser Ansatz nicht zum Erfolg. Barriault et al. wählten 2007 eine alternative Strategie,<sup>[4]</sup> bei der der tricyclische Kern früher in der Sequenz durch eine DA-Cycloaddition aufgebaut werden sollte (**3**). Obwohl mit der Modellverbindung der Schlüsselschritt der Cycloaddition erfolgreich verlief, verhinderten die fehlenden funktionellen Gruppen am Tricyclus **3** seine Weiterführung zu Vinigrol. Mit geeignet funktionalisierten Vorstufen hat dieser Reaktionsweg jedoch eindeutig ein hohes Potenzial. Einen ähnlichen DA-Ansatz zum Aufbau des Tricyclus verfolgten Fallis et al.<sup>[5]</sup> Die Paquette-Forschungsgruppe berichtete von mehreren Versuchen, den achtgliedrigen Ring von **1** auf der Basis seines Decalingerüsts aufzubauen. Sie wählten dafür eine intramolekulare nucleophile Substitution (**4**) und eine Ringschluss-Metathese (**5**).<sup>[6a,b]</sup> Keine dieser Schlüsselreaktionen führte jedoch zum gewünschten tricyclischen Produkt. All diese fehlgeschlagenen Versuche verdeutlichen die Schwierigkeiten, die mit dem Aufbau des achtgliedrigen Rings von Vinigrol verbunden sind. In der Tat ergaben Ab-initio-Rechnungen als entscheidenden Faktor, dass das diäquatoriale Konformer energetisch günstiger ist als das diaxiale (um ca. 12.5 kcal mol<sup>–1</sup>).<sup>[6a]</sup> Auch der Einbau einer Lactonbrücke (**6**) zur Fixierung der Konformation war fruchtlos.<sup>[6c]</sup> Die Matsuda-Forschungsgruppe synthetisierte den Vinigrol-Gerüstteil **7** mit der nötigen C8- und C8a-Funktionalisierung durch eine SmI<sub>2</sub>-katalysierte Barbier-Kupplung als Schlüsselschritt (**8**→**7**),<sup>[7]</sup> berichteten aber nicht über weitere Schritte hin zu Vinigrol. Hanna et al. waren das erste Team, dem der Aufbau des Decahydro-1,5-butano-naphthalin-Gerüsts von Vinigrol gelang.<sup>[8a,b]</sup> Unlängst synthetisierten sie Epi-C8-dihydrovinigrol (**9**) durch eine bemerkenswerte Oxy-Cope-Umlagerung des Triens **10** als Schlüsselschritt zum tricyclischen Kern.<sup>[8c]</sup> Kürzlich berichteten Njardarson et al. über eine elegante Reaktionskaskade aus Desaromatisierung und DA-Reaktion zum Aufbau des

[\*] Dr. J.-Y. Lu, Prof. D. G. Hall  
Department of Chemistry, Gunning-Lemieux Chemistry Centre  
University of Alberta, Edmonton, AB, T6G 2G2 (Kanada)  
Fax: (+1) 780-492-8231  
E-Mail: dennis.hall@ualberta.ca

carbocyclischen Gerüsts **11** aus den einfachen Fragmenten **12** und **13**.<sup>[9]</sup>

Diese Pionierarbeiten konzentrierten sich zuvorderst auf den Aufbau des *cis*-tricyclischen Kerns. Nach wie vor problematisch blieben die *cis*-orientierten C8-Methyl- und C8a-Hydroxygruppen sowie die späte Einführung der C3-Hydroxymethylgruppe. Mit der kürzlich gelungenen vollständigen Synthese von Vinigrol präsentiert die Baran-Gruppe nun neue Lösungen für diese Herausforderungen (Schema 2).<sup>[10]</sup> Ihre Synthese begann mit dem handelsüblichen Diketon **14**,



**Schema 2.** Vinigrolsynthese von Baran et al.:<sup>[10]</sup> a) TBSOTf, Et<sub>3</sub>N, THF, 0 °C, 2 h; b) **15**, AlCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78 → –45 °C, (d.r. ≈ 2:1); c) LDA, Tf<sub>2</sub>O, THF, –78 → 23 °C; d) Tributylvinylstannan, LiCl, [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], THF, Rückfluss, 3 h; e) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78 °C, 30 min, dann DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 23 °C, 30 min; f) Allylmagnesiumchlorid, PhMe, –78 → –105 °C, 90 min; g) aq. NH<sub>4</sub>Cl, 23 °C; h) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 23 °C, 30 min; i) LDA, MeI, THF, –78 → 0 °C, 3.3 h; j) TBAF, THF, 50 °C, 3 h; k) Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub>, AcOH/MeCN/THF = 1:1:1, 23 °C, 1.5 h; l) MsCl, Pyridin, 0 °C, 2.5 h; m) KHMDS, THF, 0 → 23 °C, 35 min; n) KHCO<sub>3</sub>, Br<sub>2</sub>C=NOH, EtOAc, 23 °C, 45 min; o) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78 °C, 1 h; p) Crabtree-Katalysator, B(OiPr)<sub>3</sub>, H<sub>2</sub> (1 atm), ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 80 °C, 8 h; q) NaH, CS<sub>2</sub>, MeI, THF, 0 → 23 °C, 15 h; r) *o*-DCB, 180 °C, 3 h; s) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 0 → 23 °C, 12 h; HCOOH, CDMT, NMM, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 23 °C, 1 h; t) COCl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –20 °C, 20 min; u) AIBN, Bu<sub>3</sub>SnH, Toluol, 100 °C, 2.5 h; v) OsO<sub>4</sub>, NMO, Aceton/H<sub>2</sub>O = 3:1, 23 °C, 12 h; w) NaOCl, TEMPO, KBr, aq. 5 % NaHCO<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2:5, 0 °C, 1.5 h; x) TrisNHNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 23 °C, 5 h; *n*BuLi, (CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>, TMEDA/THF = 2:1, –78 → 23 °C, 3 h. AIBN = Azobis(isobutyronitril), CDMT = 2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin, DCB = Dichlorbenzol, DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin, DMP = Dess-Martin-Periodinan, LDA = Lithiumdiisopropylamid, Ms = Methansulfonyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, NMM = *N*-Methylmorpholin, NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid, TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy-Radikal, Tf = Trifluormethansulfonyl, THF = Tetrahydrofuran, TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin.

das nach Enolisierung zum Dien durch eine leicht *endo*-selektive DA-Reaktion mit dem Dienophil **15** zur schon recht komplexen Zwischenstufe **16** umgesetzt wurde. Durch Enolatbildung, Stille-Kupplung und Anpassung der Oxidationsstufen wurde zunächst **17** hergestellt und diese Zwischenstufe dann durch eine intramolekulare thermische DA-Reaktion über das Alkoxid-Intermediat **18** und anschließende Oxidation des Alkohols zum gewünschten tetracyclischen Keton **19** umgesetzt. Die darauf folgende Sequenz zur Herstellung des *anti*-Diols **20** umfasste eine stereoselektive Enolat-Methylierung an C9 und die Reduktion des Ketons zum Alkohol mit Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub>. Diese stereokontrollierte Reduktion bereitete den Boden für die gewünschte Grob-Fragmentierung zu **21** unter milden Bedingungen (diese wurde ursprünglich von der Corey-Gruppe vorgeschlagen<sup>[3]</sup>). Zum Aufbau des korrekten (minus C16) Kohlenstoffskelett von Vinigrol mussten also ein Ring herausgeschnitten und zwei stereogene Zentren wieder entfernt werden. Um nun die *cis*-orientierten C8-Methyl- und C8a-Hydroxygruppen einzuführen, wurden mehrere Ansätze getestet, die entweder früh<sup>[3]</sup> oder spät in die Sequenz eingebaut werden sollten. Erfolglos blieben eine Epoxidsynthese mit anschließender Ringöffnung und ebenso eine Sequenz aus Pinakolbildung, Eliminierung und Reduktion, bei der nur das C8-Epimer von Vinigrol isoliert werden konnte.<sup>[8]</sup> Nach einem sehr sorgfältigen Neudesign und weiteren Experimenten fanden Baran et al. die Möglichkeit, die *cis*-orientierten Methyl- und Hydroxygruppen des Intermediats **23** effizient durch eine dipolare Cycloaddition mit anschließender Ketonreduktion und Olefinhydrierung (**21** → **22**) zu erhalten. Bedingung für eine erfolgreiche Olefinhydrierung war die Anwesenheit des Crabtree-Katalysators und eines Borat-Additivs, wahrscheinlich um eine Hydroxy-Steuerung zu erreichen. Ausgehend von **22** wurde eine Tschugaeff-Eliminierung ausgeführt, gefolgt von der Reduktion des Bromoxazols zum primären Amin, einer Amidierung, der Bildung des Isonitrils und einer radikalischen reduktiven C-N-Spaltung (Bildung der C8-Methylgruppe von **23**). Mehrere Versuche, **23** mit der C3-Hydroxymethylgruppe von **1** auszustatten, zum Beispiel durch eine dipolare Cycloaddition (ähnlich der für die *cis*-ständigen C8-Methyl- und C8a-Hydroxygruppen) und eine allylische Oxidation, wurden nicht mit Vinigrol belohnt. Vielmehr gelang der Abschluss (**24** → **1**) mithilfe einer Shapiro-Reaktion über die mutmaßliche Trianion-Zwischenstufe **25**. Somit war nach 23 Stufen und mit 3 % Gesamtausbeute die Synthese von racemischem Vinigrol (**1**) abgeschlossen.

Wenn eine Komplexität wie die von Vinigrol ins Visier genommen wird, ist es meist hilfreich, das kollektive Wissen der Chemiker über machbare Synthesewege und die Molekülreaktivität nutzen zu können. Für den finalen Erfolg mussten aber neue und kreative Antworten zu den schwierigen stereo- und chemoselektiven Fragestellungen her, die aus den zahllosen Funktionalitäten an diesem unüblichen tricyclischen Gerüst folgen. Die erste Totalsynthese von Vinigrol durch Baran et al. ist ein bemerkenswertes Beispiel dafür, welche unerwarteten Hindernisse beim Aufbau eines komplexen Zielmoleküls aufkommen können. Zwar ermöglichten leistungsfähige Methoden wie die intramolekulare Diels-Alder-Cycloaddition und die Grob-Fragmentierung einen

schnellen und effektiven Einstieg in das komplexe tricyclische Gerüst von Vinigrol. Den eigentlichen Unterschied machten jedoch die kreativen Funktionalisierungen in der Endphase der Synthese aus, nämlich durch eine 1,3-dipolare Cycloadition und eine Shapiro-Reaktion.

Eingegangen am 3. Dezember 2009  
Online veröffentlicht am 24. Februar 2010

- 
- [1] Übersicht: G. Tessier, L. Barriault, *Org. Prep. Proced. Int.* **2007**, 39, 311–353.
- [2] a) I. Uchida, T. Ando, N. Fukami, K. Yoshida, M. Hashimoto, T. Tada, S. Koda, Y. Morimoto, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5292–5293; b) T. Ando, Y. Tsurumi, N. Ohata, I. Uchida, K. Yoshida, M. Okuhara, *J. Antibiot.* **1988**, 41, 25–30; c) T. Ando, K. Yoshida, M. Okuhara, *J. Antibiot.* **1988**, 41, 31–35.
- [3] S. N. Goodman, Dissertation, Harvard University, **2000**.
- [4] C. M. Grisé, G. Tessier, L. Barriault, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1545–1548.
- [5] M. S. Souweha, G. D. Enright, A. G. Fallis, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5163–5166.
- [6] 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. Liu, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 505–509; c) L. A. Paquette, I. Efremov, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 510–513.
- [7] M. Kito, T. Sakai, H. Shirahama, M. Miyashita, F. Matsuda, *Synlett* **1997**, 219–220.
- [8] a) J.-F. Devaux, I. Hanna, J.-Y. Lallemand, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2349–2350; b) L. Gentric, I. Hanna, L. Ricard, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1139–1142; c) L. Gentric, X. L. Goff, L. Ricard, I. Hanna, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9337–9344.
- [9] J. G. M. Morton, C. Draghici, L. D. Kwon, J. T. Njardarson, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4492–4495.
- [10] a) T. J. Maimone, A.-F. Voica, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3097–3099; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3054–3056; b) T. J. Maimone, J. Shi, S. Ashida, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 17066–17067; c) T. J. Maimone, Dissertation, The Scripps Research Institute, **2009**.
-