

Transannulare Diels-Alder Reaktionen

Vortrag im Rahmen des OC F-Seminars

Rebecca Ulc
Susanne Telligmann

Hannover, den 19.06.06

Inhalt

1. Grundlagen von Diels-Alder Reaktionen
2. Diels-Alder Reaktionstypen
3. Konformationsanalyse
4. Überblick über die Triene
5. Totalsynthese von (-)-Oblongolid nach Shing und Yang: TADA vs. IMDA
6. Totalsynthese von Aphidicolin nach Deslongchamps
7. (+)-Maritimol (Deslongchamps)
8. TADA-Reaktionen in der Natur
9. (-)-Longithorone A (Shair)
10. Totalsynthese von (-)-FR182877 (Evans)
11. Literatur

1. Grundlagen von Diels-Alder Reaktionen

Bei Diels-Alder Reaktionen handelt es sich um [4+2]-Cycloadditionen. Sie laufen nach den Woodward-Hoffmann-Regeln ab. Es handelt sich um konzertierte Reaktionen, bei denen zwei neue σ - und eine neue π -Bindung gebildet werden. Die Reaktionen verlaufen orbitalkontrolliert. Es werden bis zu vier neue Stereozentren gebildet.

Für den Ablauf der Reaktionen ist die s-cis Konformation des Diens essentiell. Das bedeutet, dass sich die Schwierigkeit die s-cis Konformation einzunehmen in der für die Reaktion notwendigen Temperatur widerspiegelt.

2. Diels-Alder Reaktionstypen

Intermolekulare Diels-Alder:



[1]

Die intermolekulare Diels-Alder Reaktion verläuft am besten zwischen einem elektronenreichen Dien und einem elektronenarmen Dienophil. Deshalb ist es am günstigsten ein Dien mit elektronenschiebenden Substituenten und ein Dienophil mit elektronenziehenden Gruppen einzusetzen. Es entsteht ein Sechsering.

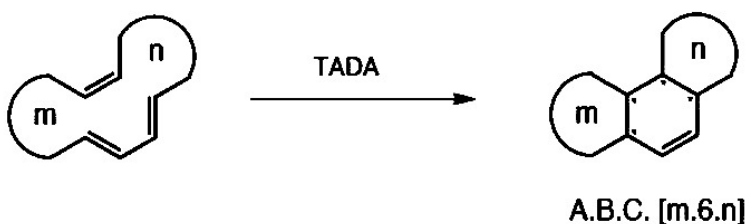
Intramolekulare Diels-Alder (IMDA):



[1]

Bei der Intramolekularen Diels-Alder Reaktion wird ein Bicyclus gebildet. Die Aktivierungsenthalpie ist dabei im Vergleich zur Standard Diels-Alder Reaktion niedrig.

Transannulare Diels-Alder (TADA):



[3]

Die transannulare Diels-Alder Reaktion, kurz TADA, ist ein Spezialfall der IMDA-Reaktion. Bei ihr wird ein Tricyclus mit vier neuen stereogenen Zentren und einem zentralen Cyclohexenring gebildet. Die für die Reaktion notwendige Aktivierungsenthalpie ist ebenfalls gering. Die Reaktion ist bei niedrigen Temperaturen, in einigen Fällen bei Raumtemperatur, möglich. Sie funktioniert mit Kupplungspartnern, mit denen inter- und intramolekulare Diels-Alder Reaktion nicht gut funktionieren, wie mit tetrasubstituierten Dienophilen, die nicht Lewis-Säure-aktiviert sind und Alkin-Dienophilen.

3. Konformationsanalyse

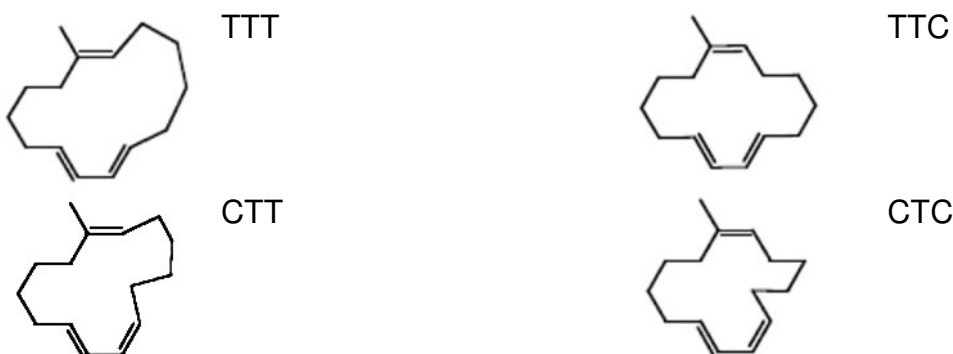
Die Konformation des gebildeten Produktes ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Es stehen sich zwei Faktoren gegenüber:

- 1.) Elektronische Wechselwirkungen: Aufgrund von sekundären Orbitalwechselwirkungen ist die Bildung des endo-Addukts bevorzugt.
- 2.) Sterische Wechselwirkungen: Einnahme der Konformation, in denen Ringspannung und transannulare Wechselwirkungen minimal sind.

Die Geometrie des Übergangszustandes wird von der Stereochemie des Ausgangsmaterials und den Reaktionsbedingungen bestimmt.

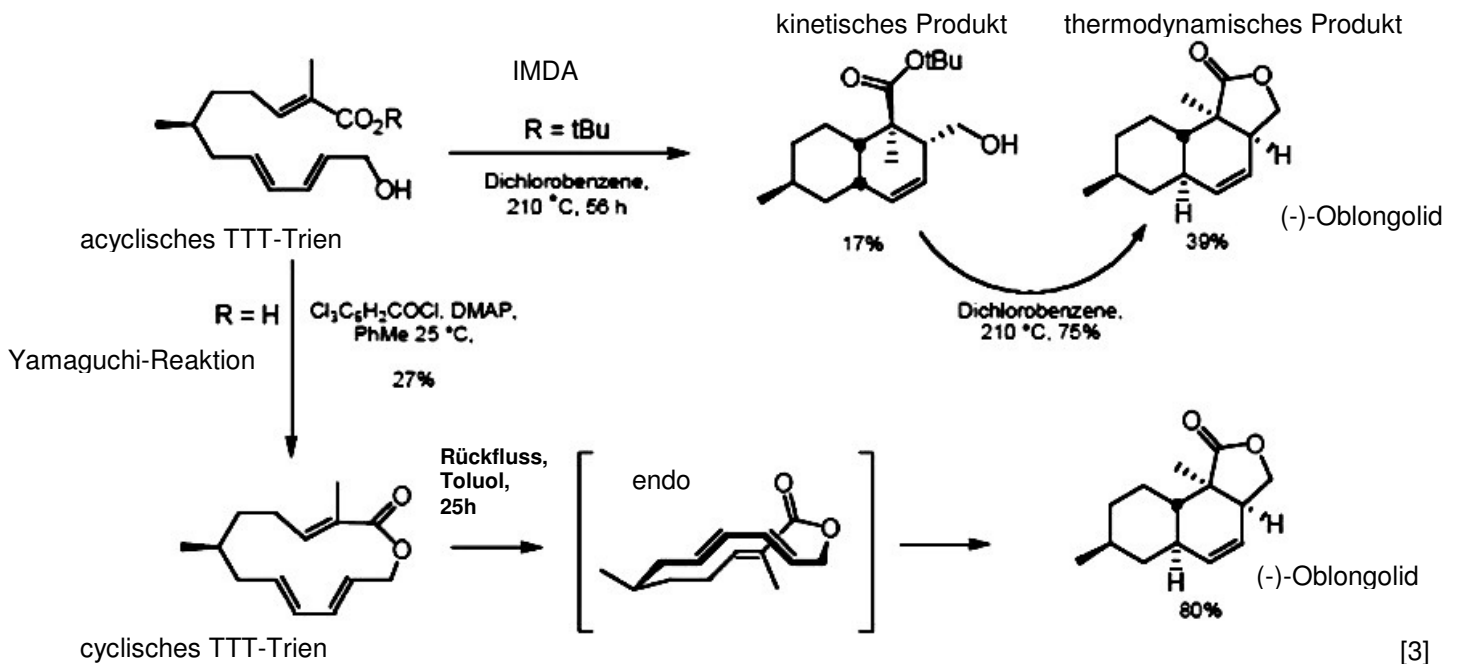
4. Überblick über die Triene

Bei der TADA-Reaktion werden das Dien und das Dienophil zum sogenannten Trien zusammengefasst. Die Konformation des Triens ist also sowohl von der Konformation des Diens als auch der des Dienophils abhängig. Insgesamt gibt es acht Möglichkeiten, die jedoch nicht alle zum TADA-Produkt führen. Die meisten Reaktionen finden mit TTT(Trans, Trans, Trans)-, TTC(Trans, Trans, Cis)-, CTT(Cis, Trans, Trans)- und CTC(Cis, Trans, Cis)-Trienen statt. Diese sehen beispielsweise folgendermaßen aus:



[12]

5. Totalsynthese von (-)-Oblongolid nach Shing und Yang: TADA vs. IMDA



Bei der Totalsynthese von (-)-Oblongolid nach Shing wird ein acyclisches TTT-Trien eingesetzt. Die Synthese ist auf zwei Wegen möglich:

1.) Über IMDA

Wenn es sich beim Rest R um einen tBu-Rest handelt, ist die Synthese über eine IMDA-Reaktion möglich. Zuerst findet die IMDA-Reaktion statt. Die Reaktionstemperatur ist dabei mit $210^\circ C$ allerdings hoch, außerdem dauert die Synthese 56 Stunden. Es bildet sich ein Produktgemisch. Das kinetische Produkt kann durch Erhitzen über eine Lactonisierung in das thermodynamische, das gewünschte (-)-Oblongolid, überführt werden. Das Produktgemisch kommt dadurch zustande, dass sich bei dieser Reaktion sekundäre Orbitalwechselwirkungen und sterische Hinderung ausgleichen, so dass die Reaktion sowohl über den endo- als auch über den exo-Übergangszustand stattfindet

2.) Über TADA:

Wenn es sich beim Rest R um ein Wasserstoffatom handelt, kann das acyclische TTT-Trien mit der Yamaguchi-Reaktion macrolactonisiert werden. Die erfolgt bei Raumtemperatur. Durch 25-stündiges Erhitzen des entstandenen cyclischen TTT-Triens bildet sich über den endo-Übergangszustand das (-)-Oblongolid. Die Synthese ist im Vergleich zur IMDA viel selektiver, es bildet sich nur das gewünschte Produkt. Die lässt sich über die Übergangszustände erklären:

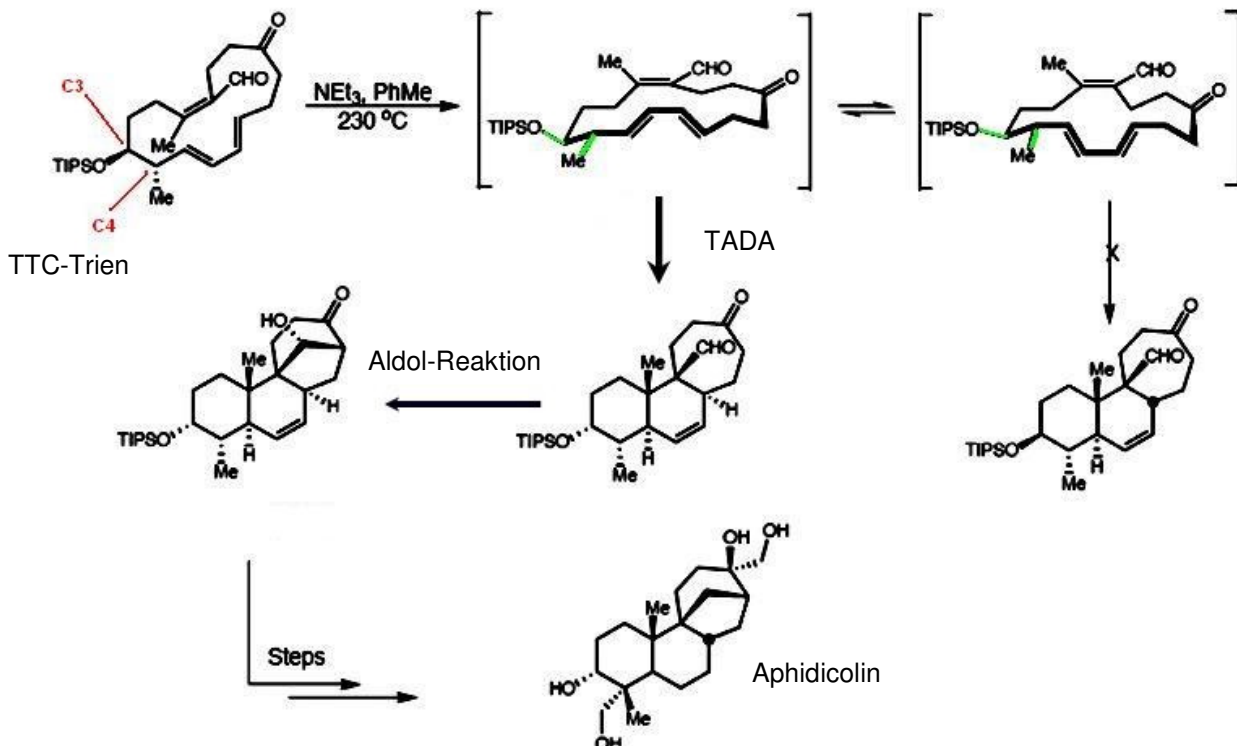


[3]

Im endo-Übergangszustand kontrolliert der pseudo-äquatorial stehende **Methylrest** die Diastereoselektivität über eine sesselförmige Konformation. Im exo-Übergangszustand kommt es zu einer Wechselwirkung zwischen dem **Dien** und der **Methylgruppe** am **Dienophil**. Die Reaktion findet nur über den endo-Übergangszustand statt und führt somit nur zu einem Produkt.

Neben der Selektivität sind die milderen Bedingungen für die Reaktion ein weiterer Vorteil der TADA-Reaktion im Vergleich zur IMDA-Reaktion.

6. Totalsynthese von Aphidicolin nach Deslongchamps



[3]

Der Ausgangsstoff für die Aphidicolin-Synthese ist ein TTC-Trien. Der Schlüsselschritt der Synthese ist eine Tandem-TADA-Aldol-Reaktion, bei der vier neue Ringe und sechs neue Chiralitätszentren gebildet werden. Dabei geht das TADA-Produkt die intramolekulare Aldol-Reaktion in situ ein.

Die Synthese ist enantioselektiv, denn nur der endo-Übergangszustand, in dem die Siloxygruppe an C3 und die Methylgruppe an C4 pseudo-äquatorial stehen, führt zum Produkt.

Bei Aphidicolin handelt es sich um ein tetracyclisches Diterpen, an dem viel geforscht wird, da es ein verheißungsvolles Mittel in der Krebsbehandlung ist.

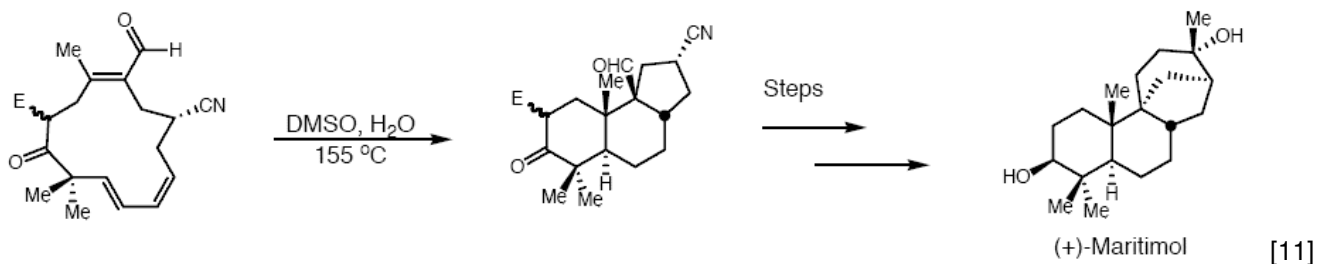
7. (+)-Maritimidol (Deslongchamps)

Die TADA-Reaktion ist ein Schlüsselschritt in der biomimetischen Totalsynthese von (+)-Maritimidol.

Man erhitzt den 13-gliedrigen Macrocyclus in einem DMSO/H₂O-Gemisch bei 155 °C zur Initiierung der TADA-Reaktion.

Wichtig ist, dass die Stereochemie des Ausgangsmaterials die Stereochemie des Produktes bestimmt. Der endo-Übergangszustand ist bevorzugt (Anwesenheit der Carbonylgruppe).

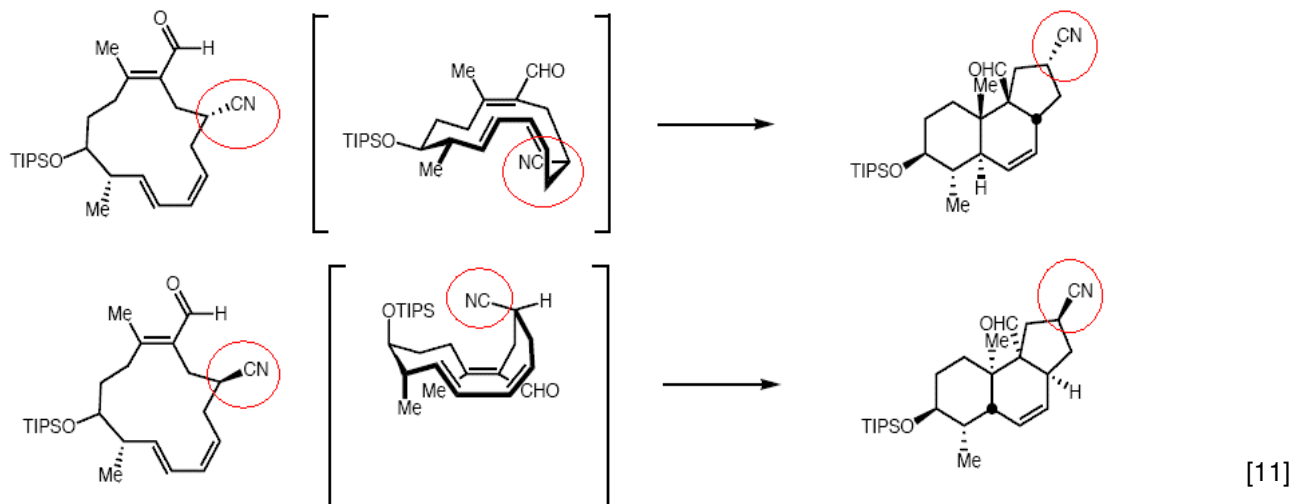
Es entsteht ein tricyclisches Produkt mit drei Ringen und vier neuen Stereozentren.



Der Einfluss eines entfernten Chiralitätszentrum wird bei dieser Reaktion deutlich.

Durch Modellstudien wurde belegt, dass der Nitril-Substituent am chiralen Kohlenstoffatom die Stereochemie des Übergangszustandes bestimmt.

Die entgegengesetzte Stereochemie am Kohlenstoffatom, an dem die Nitril-Gruppe gebunden ist, führt zu einem anderen Strukturisomer.



8. TADA-Reaktionen in der Natur

Die TADA-Reaktion ist ein wichtiges synthetisches Werkzeug im chemischen Labor. Sie läuft oft bei Raumtemperatur und ohne Zugabe von Katalysatoren ab.

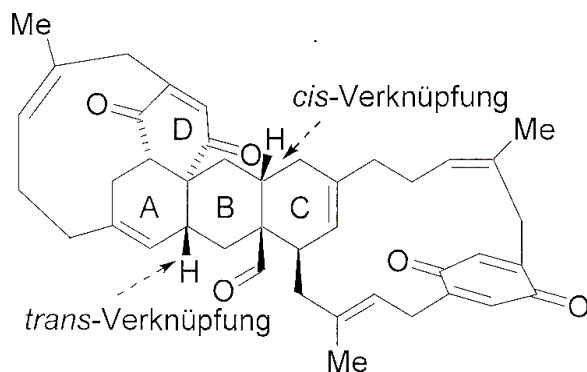
Man kann sich die Frage stellen, ob sich auch die Natur der TADA-Reaktion bei der Synthese der Naturstoffe bedient. Nach 25 Jahre langer Suche konnten tatsächlich einige Diels-Alderase-Enzyme identifiziert werden. Die Tatsache, dass man erst nach so langer Zeit fündig geworden ist, weist darauf hin, dass es sich bei der enzymkatalysierten TADA-Reaktion um eine in der Natur selten verwendete Reaktion handelt.

Es konnte gezeigt werden, dass TADA-Reaktionen in der Natur oft ohne Zuhilfenahme von Enzymen stattfinden können.

Am Beispiel der biomimetischen Totalsynthese von (-)-Longithorone A nach Shair wird gezeigt, wie eine Diels-Alder-Kaskade, bestehend aus einer intermolekularen Diels-Alder-Reaktion und einer transannularen Diels-Alder-Reaktion, stattfinden kann.

Biomimetische Synthese bedeutet, dass man die Syntheseschritte, die die Natur verwendet, im Labor nachahmt.

9. (-)-Longithorone A (Shair)



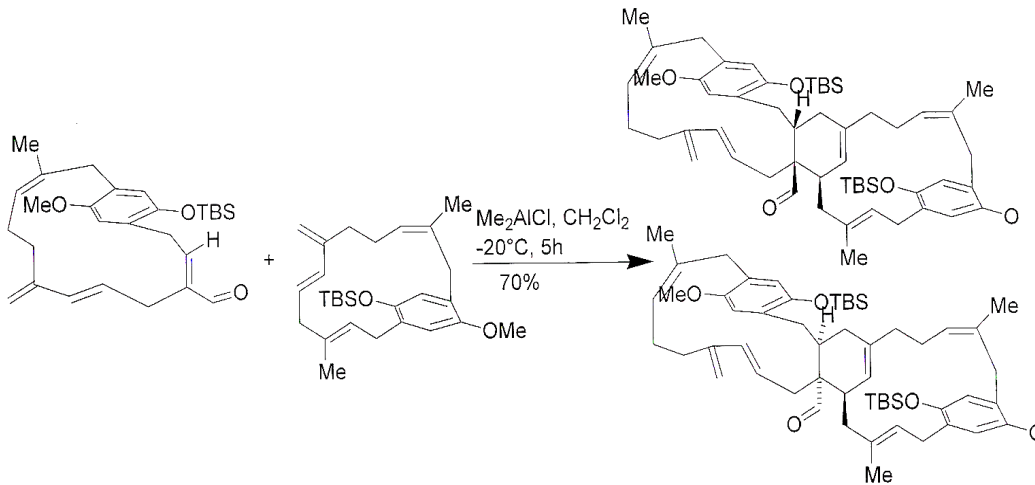
[10]

Longithoron ist ein Terpen aus 6-, 10-, und 16-gliedrigen Ringen mit sechs Stereozentren (darunter 2 quartären).

Das Molekül steht unter Spannungen, da die vier C6-Ringe nicht die spannungsfreie Sesselkonformation einnehmen können. Stattdessen nehmen Ring A und B die Boot-Konformation und Ring C und D die Halbsessel-Konformation ein. Der Chinonring im 16-Ring kann nicht frei rotieren.

Retrosynthetisch wurde erkannt, dass man Longithorone aus zwei Macrocyclen, die durch den Ring B annelliert sind, herstellen kann. Die Macrocyclen wiederum werden u.a durch Enin-Metathese synthetisiert.

Der erste Schritt ist die intermolekulare Diels-Alder-Reaktion zwischen den zwei Macrocyclen.



[10]

Die Reaktion ist endo-selektiv (Anwesenheit der Carbonylgruppe), jedoch nicht facialeselektiv. Es entsteht ein 1:1.4 Diastereomergemisch. Das Hauptprodukt hat die falsche Konfiguration an den Verknüpfungsstellen.

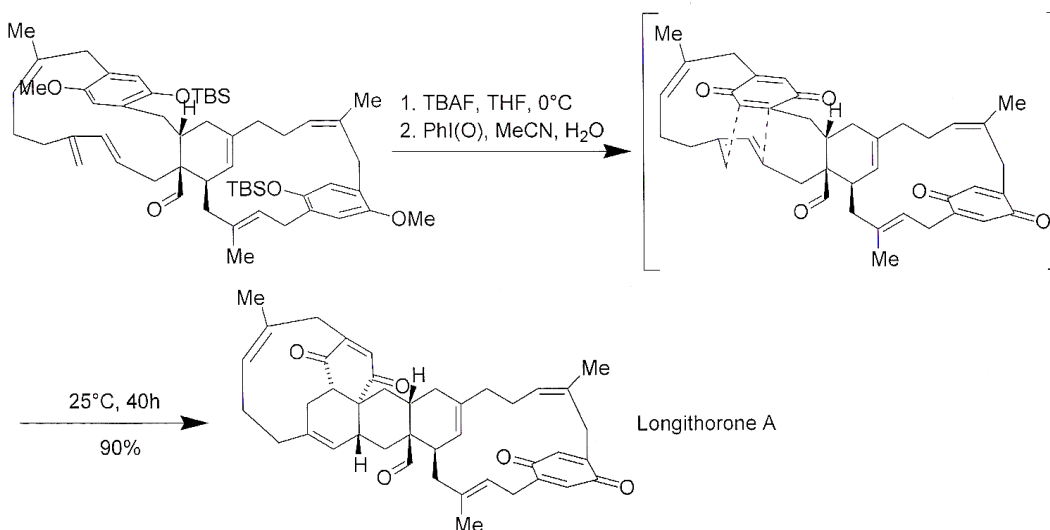
Diese Diels-Alder-Reaktion ist nur durch Zugabe der Lewis-Säure Me_2AlCl erfolgreich. Die Zugabe von anderen Lewis-Säuren führt nicht zum Produkt.

In der Natur kommt nur ein stereochemisches Produkt vor. Dies weist darauf hin, dass es sich vermutlich um eine enzymatisch gesteuerte Reaktion handelt.

Man trennt die beiden Diastereomere und setzt das erwünschte Diastereomer weiter um:

Die beiden phenolischen Silyl-Schutzgruppen werden entfernt. Die beiden Chinon-Ringe werden durch Iodosylbenzol oxidativ freigesetzt. Sobald die Chinon-Ringe im Molekül entstanden sind, läuft die TADA-Reaktion spontan ab. Wichtig ist, dass die Reaktion bei Raumtemperatur stattfinden kann.

Man vermutet, dass die TADA-Reaktion auch in der Natur spontan, d.h. ohne Zuhilfenahme eines Enzyms, abläuft.

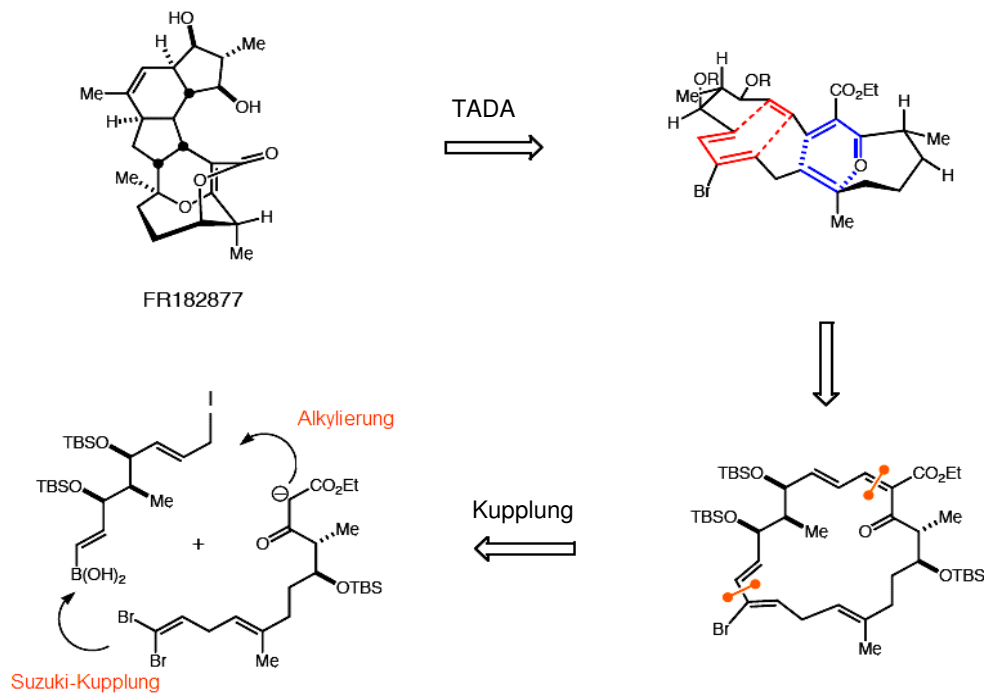


[10]

10. Totalsynthese von (-)-FR182877 (Evans)

Im folgenden wird die Totalsynthese des Naturstoffs (-)-FR182877, eines potentiellen Anti-Tumormittels, aus dem Jahre 2002 erläutert.

Der Schlüsselschritt in der Synthese ist eine Kaskade bestehend aus einer **TADA** und einer **Hetero-TADA**-Reaktion, bei der fünf Ringe und sieben neue Stereozentren gebildet werden.

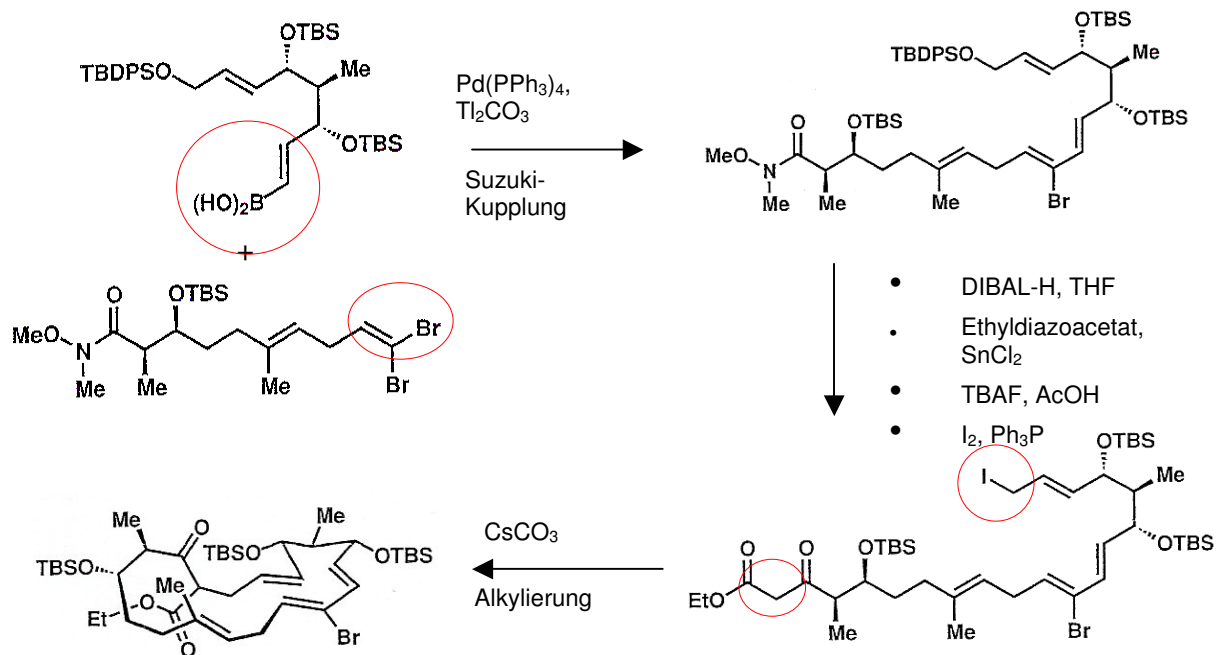


[9]

Zunächst findet eine Suzuki-Kupplung zwischen der Boronsäure und dem Bromid statt, wobei selektiv das E-Kreuzkupplungsprodukt entsteht. Die Thalliumbase beschleunigt die Kupplung.

Zur Erweiterung der Kohlenstoffkette wird das Molekül mit Ethyldiazoacetat umgesetzt.

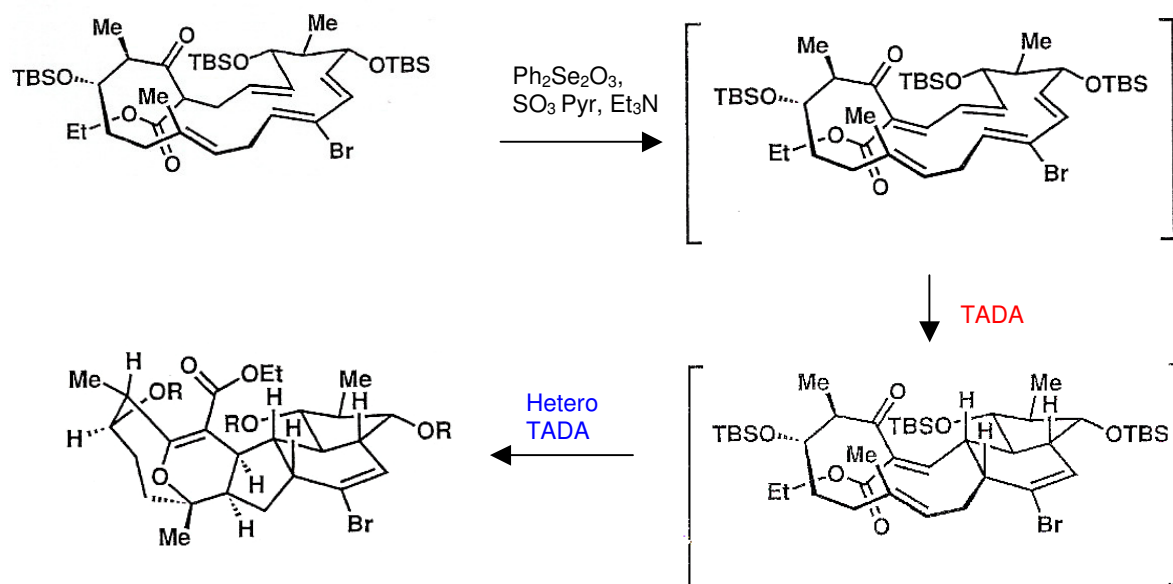
Der 19-gliedrige Macrocyclus wird durch Alkylierung erhalten, wobei CsCO_3 als Base dient.



[5]

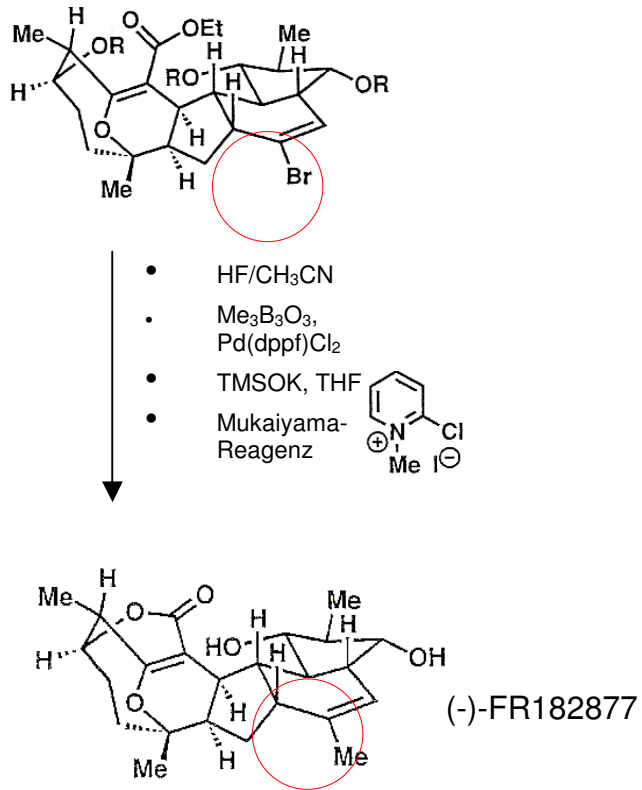
Das cyclische Produkt enthält vier Doppelbindungen. Nun muss die letzte Doppelbindung mit E-Stereoselektivität generiert werden, um das cyclische Pentaen zu erhalten, das TADA-Reaktionen eingeht. Dies wird durch die Reaktionsfolge Selenierung-Eliminierung erreicht (Beispiel einer thermischen syn-Eliminierung).

Nun erfolgt beim sechsständigem Erhitzen auf 50 °C die TADA-Reaktion und anschließend, ohne dass man das Produkt isolieren muss, die Hetero-TADA-Reaktion.



[5]

Die fehlende Methylgruppe an der Doppelbindung wird durch eine weitere Suzuki-Reaktion erhalten.
 Im letzten Schritt der Totalsynthese von (-)-FR182877 verwendet man das Mukaiyama-Reagenz zur Macrolactonisierung.



[5]

11. Literatur

Internetseiten:

[1] http://daecr1.harvard.edu/pdf/smnr_2003-2004_Adams_Drew.pdf

Publikationen:

- [2] Brocksom, T. J.; Nakamura, J.; Ferreira, M. L.; Brocksom, U. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2001**, 5, 597-622
- [3] Marsault, E.; Toró, A.; Mowak, P.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 4243-4260
- [4] Nicolau, K. C., Sorensen, E.J. *Classics in Total Synthesis II*, WILEY VCH, 1998
- [5] Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 13531
- [6] Deslongchamps, P. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 2781
- [7] Shing, T. K. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 5785
- [8] Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 773
- [9] Evans, D. A.; Starr, J. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 1787-1790
- [10] Schmitz et al., *J. Chem. Soc.* **1994**, 166, 12125 und *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3810
- [11] Toro, A.; Lemelin, C. A.; Preville, P.; Belanger, G.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 4655-4684
- [12] Wolfe, S. *Can. J. Chem.*, **2001**, 79, 1284