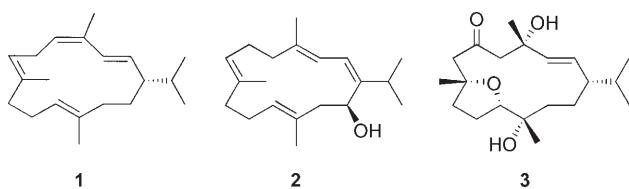


Totalsynthese polyoxygenierter Cembrene**

Lutz F. Tietze,* C. Christian Brazel, Sören Hölsken, Jörg Magull und Arne Ringe

Professor Helmut Schwarz zum 65. Geburtstag gewidmet

Zahlreiche neue biologisch aktive und strukturell interessante Diterpene mit einem oxygenierten 14-gliedrigen Kohlenstoffringssystem als charakteristischem Strukturmerkmal, das sich formal vom (+)-Cembrene (**1**)^[1] ableitet, wurden in den vergangenen Jahren aus terrestrischen und marin Quellen isoliert (Schema 1).^[2] Die oxygenierten Cembrene



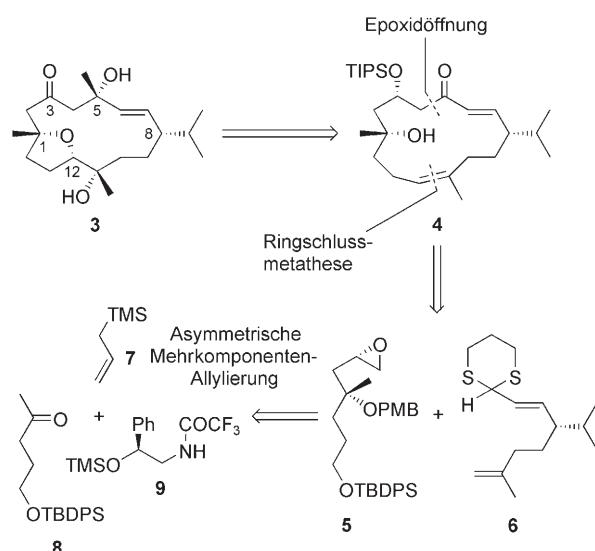
Schema 1. (+)-Cembrene und oxygenierte Derivate.

zeigen unter anderem Anti-HIV-Aktivität, entzündungshemmende Eigenschaften, Neurotoxizität sowie Zytotoxizität.^[3] Das aus Weichkorallen isolierte Sarcophytol A (**2**) inhibiert beispielsweise das Tumorwachstum und dient als Leitstruktur für die Entwicklung anderer pharmakologisch aktiver Verbindungen.^[4]

Für weiterführende Untersuchungen ist es daher unerlässlich, dass leistungsfähige Strategien zur Synthese von oxygenierten und hier insbesondere der komplexeren polyoxygenierten Cembrene entwickelt werden,^[5] die einen generellen Zugang zu unterschiedlich substituierten Verbindungen ermöglichen, damit diese für Testungen zur Verfügung stehen. Hier beschreiben wir einen stereoselektiven totalsynthetischen Zugang zum bicyclischen polyoxygenierten Cembrene **3** mit sechs stereogenen Elementen und vier Sauerstoffatomen. Verbindung **3** wurde im Rahmen biosyn-

thetischer Studien von in griechischen Tabakpflanzen vorkommenden polyoxygenierten Cembrenen strukturell aufgeklärt.^[6] Zusätzlich konnte auch ein Epimer von Verbindung **3** hergestellt werden.

Retrosynthetisch lässt sich Cembrene **3** in die beiden annähernd gleich großen Bausteine **5** und **6** zerlegen, die über eine nucleophile Epoxidöffnung miteinander verknüpft werden können (Schema 2).^[7] Die tertiäre Alkoholfunktion



Schema 2. Retrosynthetische Analyse von Verbindung **3**.

in **5** kann über eine hochstereoselektive Domino-Mehrkomponenten-Allylierung^[8] des aliphatischen Ketons **8** aufgebaut werden, während Dithian **6** über eine modifizierte Myers-Alkylierung^[9] zugänglich ist. Der 14-gliedrige Makrocyclus wird durch eine Ringschlussmetathese aufgebaut.^[10] Durch Allylierung des Ketons **8** mit dem Allylsilan **7** in Gegenwart des Silylathers **9**^[8c] unter Trifluormethansulfonsäure-Katalyse wurde der Benzylether **10** mit d.r. = 95:5 erhalten (Schema 3). Eine reduktive Abspaltung der Benzylgruppe mit anschließender *p*-Methoxybenzyl-Schützung des gebildeten tertiären Alkohols und Sharpless-Dihydroxylierung^[11] lieferte das Diol **11** mit d.r. = 91:9, das in das Epoxid **5** überführt wurde.^[12]

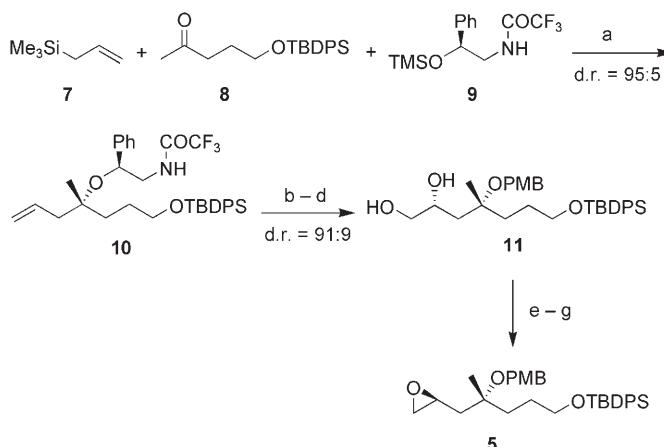
Zum Aufbau von Baustein **6** erfolgte zunächst eine diastereoselektive α -Alkylierung des Pseudoephedrinamids **16** mit dem Triflat **13** und anschließend eine Oxidation der sekundären Alkoholfunktion zum Ketoamid **17**, das durch Kristallisation auf bis zu d.r. = 99:1 angereichert werden konnte (Schema 4).^[9a] Triflat **13** war aus **12** durch Umsetzung mit Tf_2O in quantitativer Ausbeute und Amid **16** aus **14** durch

[*] Prof. Dr. Dr. L. F. Tietze, Dipl.-Chem. C. C. Brazel, Dr. S. Hölsken
Institut für Organische und Biomolekulare Chemie
Georg-August-Universität Göttingen
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
Fax: (+49) 551-399-476
E-Mail: ltietze@gwdg.de

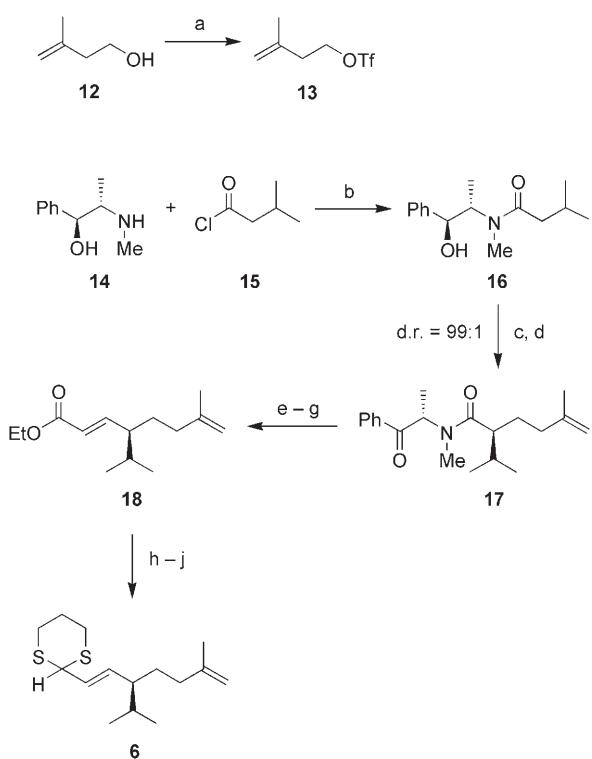
Prof. Dr. J. Magull, Dipl.-Chem. A. Ringe
Institut für Anorganische Chemie
Georg-August-Universität Göttingen
Tammannstraße 4, 37077 Göttingen (Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken den Firmen BASF, Bayer-Schering, Evonik, Symrise und Wacker für die Bereitstellung von Chemikalien.

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



Schema 3. a) 20 Mol-% TfOH, CH_2Cl_2 , $-196 \rightarrow -90^\circ\text{C}$; b) Li, DBBP, THF, $-78 \rightarrow -45^\circ\text{C}$, 71 % über 2 Stufen; c) PMBOC(=NH)CCl₃, 7 Mol-% La(OTf)₃, Toluol, RT, 77%; d) 1 Mol-% K₂OsO₂(OH)₄, 5 Mol-% (DHQD)₂Pyr, K₃[Fe(CN)₆], K₂CO₃, t-BuOH/H₂O (1:1), 0°C; e) PivCl, Pyridin, CH_2Cl_2 , 0°C → RT, 64 % über 2 Stufen; f) MsCl, NEt₃, cat. DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 83%; g) K₂CO₃, MeOH, RT, quant. DBBP = 4,4'-Di-tert-butylbiphenyl, (DHQD)₂Pyr = Hydrochinidin-(2,5-diphenyl-4,6-pyrimidindiyi)diether, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridine, Ms = Methanesulfonyl, Piv = Pivalyl, PMB = 4-Methoxybenzyl, THF = Tetrahydrofuran, Tf = Trifluoromethansulfonyl.



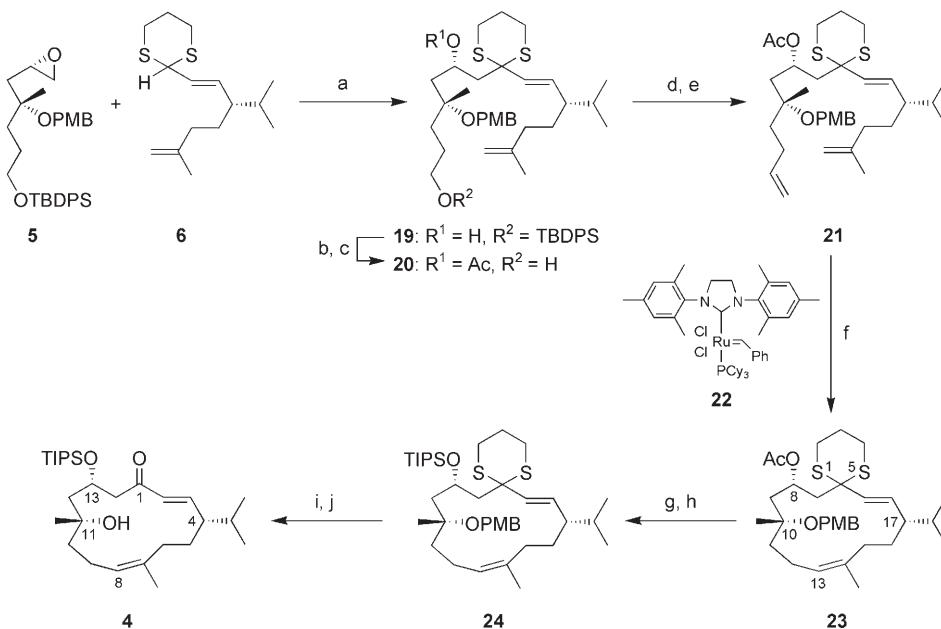
Schema 4. a) Tf₂O, CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 0^\circ\text{C}$; b) NEt₃, THF, 0°C, 97%; c) LDA, LiCl, THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, dann **13**, $-78 \rightarrow -20^\circ\text{C}$, 83 % über 2 Stufen; d) (COCl)₂, DMSO, CH_2Cl_2 , -78°C , dann NEt₃, RT, 79%; e) BH₃-NH₃, LDA, THF, 0°C → RT, 89%; f) IBX, DMSO, MS 4 Å, RT, quant.; g) (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et, NaH, THF, 0°C → RT, 89%; h) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C , quant.; i) MnO₂, CH_2Cl_2 , RT; j) HS(CH₂)₃SH, BF₃·Et₂O, Et₂O, -40°C , 75 % über 2 Stufen. DIBAL-H = Diisobutylaluminumhydride, DMSO = Dimethylsulfoxide, IBX = 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-on-1-oxid, LDA = Lithiumdiisopropylamide, MS = Molekularsieb.

Acylierung mit dem Säurechlorid **15** in 94 % Ausbeute zugänglich. Eine reduktive Amidspaltung von **17** unter Verwendung von LDA und Boran-Ammoniak-Komplex^[9] und die Oxidation des primären Alkohols zum Aldehyd mit anschließender Wittig-Horner-Olefinition führten mit einer Ausbeute von 79 % über drei Stufen zum α,β -ungesättigten Ester **18**. Dieser wurde mit DIBAL-H zum Allylalkohol reduziert; Oxidation mit MnO₂ ergab den α,β -ungesättigten Aldehyd und die nachfolgende Umsetzung mit Propan-1,3-dithiol das Dithian **6**.

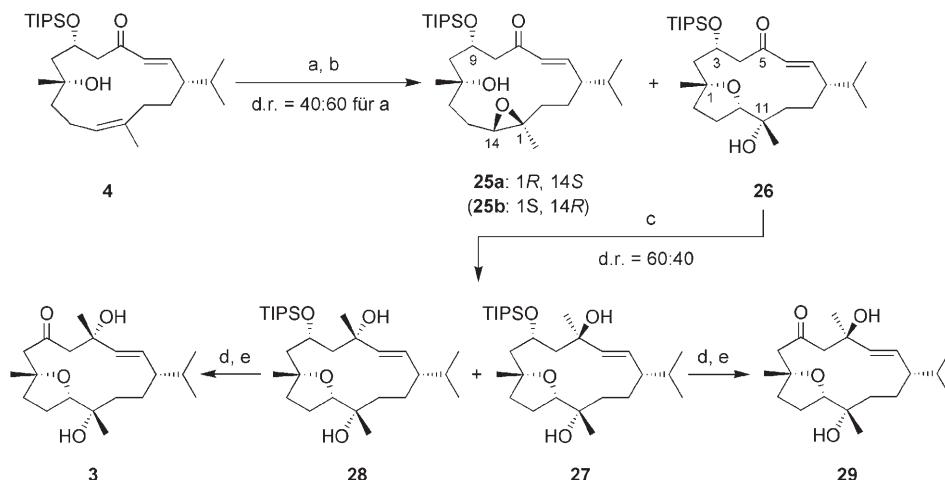
Aus dem Dithian **6** und dem Epoxid **5** wurde dann über eine nucleophile Epoxidöffnung^[7] in 92 % Ausbeute der sekundäre Alkohol **19** erhalten, der sich durch Acetylierung und Abspaltung der Silylschutzgruppe in den primären Alkohol **20** überführen ließ (Schema 5). Verbindung **20** wurde mit SO₃-Pyridin unter den milden Parikh-Doering-Bedingungen^[13] in 88 % Ausbeute zum entsprechenden Aldehyd oxidiert, der nachfolgend direkt durch eine Wittig-Carbonylolefinierung zum Trien **21** in 89 % Ausbeute umgesetzt wurde. Unter den Bedingungen der Dess-Martin-, Swern- und TPAP-Oxidation erfolgte vermutlich wegen der oxidationsempfindlichen Dithian- und *p*-Methoxybenzylethergruppen in **20** nur Zersetzung. Die Ringschlussmetathese wurde mit dem Grubbs-Katalysator **22**^[14] (7 Mol-%) durchgeführt und lieferte den Makrocyclus **23** in einer erstaunlich guten Ausbeute von 89 % als einheitliches *Z*-Diastereomer.

Die Orientierung der neu gebildeten Doppelbindung und die relative Konfiguration der stereogenen Zentren in **23** konnten durch eine Röntgenstrukturanalyse eindeutig bestimmt werden.^[15] Die absolute Konfiguration der stereogenen Zentren in **23** ergab sich aus den bekannten Konfigurationen von **10** und **17**.^[8,9a] Da im Produkt **23** die entsprechenden stereogenen Zentren wie in **10** bzw. **17** an C-10 eine *R*- und an C-17 eine *S*-Konfiguration aufweisen, ist auch sichergestellt, dass intermedial keine Isomerisierung aufgetreten ist. Die Verwendung anderer Katalysatoren für die Metathese wie beispielsweise des Fürstner-Katalysators Neolyst M1^[16] lieferte komplexe Gemische von Dimeren. Interessanterweise haben unter anderem die Schutzgruppen der Hydroxygruppen an C-8 und C-10 einen großen Einfluss auf die Metathese. Bei Verwendung einer Triisopropylsilylgruppe an C-8 konnte kein Ringschluss erreicht werden, was vermutlich auf sterische Gründe zurückzuführen ist.

Für die diastereofaciale Einführung der Methylgruppen an C-1 des Ketons **4** war es erforderlich, eine Umschützung am Makrocyclus **23** unter Verwendung der sterisch anspruchsvollen Triisopropylsilyl-Schutzgruppe an C-13 vorzunehmen. Hierzu wurde die Acetylgruppe unter basischen Bedingungen entfernt und der gebildete sekundäre Alkohol mit Triisopropylsilyltriflat in 80 % Ausbeute über zwei Stufen zu **24** umgesetzt. Die nachfolgenden oxidativen Spaltungen des *p*-Methoxybenzylethers mit Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzoquinon und des Dithians mit Bis(trifluoracetoxy)iodbenzol^[17] führten in 80 % Ausbeute über zwei Stufen zum Keton **4**. Dieses ließ sich mit Dimethyldioxiran^[18] regioselektiv unter Bildung von zwei Diastereomeren **25a** und **25b** im Verhältnis 40:60 epoxidieren, von denen das Hauptdiastereomer **25b** unter sauren Bedingungen eine nucleophile intramolekulare Epoxidöffnung unter Bildung von **26** mit einer Tetrahydro-



Schema 5. a) **6**, *n*BuLi, THF, HMPA, $-78 \rightarrow -55^{\circ}\text{C}$, dann **5**, THF, $-55^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 92%; b) Ac_2O , Pyridin, kat. DMAP, RT, quant.; c) TBAF-3 H_2O , THF, RT, quant.; d) SO_3 -Pyridin, NEt_3 , DMSO, RT, 88%; e) KHMDS, Ph_3PMeBr , THF, -78°C , dann 0°C , 89%; f) 7 Mol-% **22**, CH_2Cl_2 , 40°C , 89%; g) NaOMe , MeOH , Et_2O , 40°C , 89%; h) TIPSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 0°C , 90%; i) DDQ, CH_2Cl_2 , Puffer pH 7, 0°C , 81%; j) $(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2\text{IPh}$, $\text{MeOH/THF/H}_2\text{O}$ (10:5:1), RT, 99%. DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzochinon, HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriamid, KHMDS = Kaliumbis(trimethylsilyl)amid, TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid, TIPS = Triisopropylsilyl.



Schema 6. a) DMDO, Aceton, CH_2Cl_2 , -85°C ; b) 10 Mol-% CSA, CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$, 49% für **26** über 2 Stufen über **25b**, 40% für **25a**; c) MeLi , Et_2O , $-110^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 30% für **27**, 45% für **28**; d) TBAF-3 H_2O , THF, RT; e) 10 Mol-% TPAP, NMO, MS 4 Å, CH_2Cl_2 , RT, 74% für **29** über 2 Stufen, 77% für **3** über 2 Stufen. DMDO = Dimethylidioxiran, TPAP = Tetra-*n*-butylammoniumperruthenat, NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid.

furan-Komponente einging (Schema 6).^[19] Eine regioselektive 1,2-Addition von Methylolithium an die Carbonylgruppe in **26**, die allerdings trotz der sterisch anspruchsvollen Triisopropylsilylgruppe in Nachbarstellung nur mit einer geringen Diastereoselektivität ablief, führte zu den Diolen **27** und **28** im Verhältnis 40:60. Das Hauptprodukt **28** wurde wie erwartet durch einen *anti*-Angriff zum Substituenten an C-3 gebildet.^[20] Erfreulicherweise konnten die beiden Diastereomeren **27** und **28** getrennt werden.

Die abschließenden Stufen in der Synthese des polyoxygenierten Cembrens **3** als Zielverbindung waren die Abspaltung der TIPS-Gruppe und die Oxidation des gebildeten sekundären Alkohols zum Keton unter Verwendung von Tetra-*n*-butylammoniumperruthenat und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid in 73% Ausbeute. In gleicher Weise konnte aus **27** das Diastereomer **29** erhalten werden.

Da NOE-Untersuchungen an den Molekülen zur Bestimmung der relativen Konfiguration der neu gebildeten stereogenen Zentren generell wenig aussagekräftig waren, wurde vom Endprodukt **3** eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt.^[21] Die Verbindung **3** wurde in 24 linearen Stufen ausgehend vom Alkohol **12** in einer Gesamtausbeute von 2.7% synthetisiert; dies entspricht einer mittleren Ausbeute von 86% je Stufe. Das synthetisierte Material ist in allen analytischen Daten identisch mit dem von Wahlberg beschriebenen polyoxygenierten Cembrene.^[6,22] Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass wir unter Verwendung der Ringschlussmetathese zum Aufbau des 14-gliedrigen Kohlenstoffringsystems sowie der stereoselektiven Mehrkomponenten-Allylierung eines Ketons nach Tietze und einer stereoselektiven Alkylierung nach Myers einen neuen effizienten Zugang zu komplexen polyoxygenierten Cembrenen entwickelt haben, der ein hohes Maß an Flexibilität hinsichtlich stereochemischer Variationen und Funktionalisierung bietet.

Eingegangen am 7. Februar 2008

Online veröffentlicht am 4. Juni 2008

Stichwörter: Allylierungen · Cembrene · Epoxidierungen · Metathese · Terpenoide

[1] W. G. Dauben, W. E. Thiessen, P. R. Resnick, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 2015–2016.

- [2] a) J. R. Hanson, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 875–885; b) J. R. Hanson, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 594–602; c) I. Wahlberg, C. R. Enzell, *Nat. Prod. Rep.* **1987**, *4*, 237–276.
- [3] a) M. I. Nieto, N. González, J. Rodríguez, R. G. Kerr, C. Jiménez, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11747–11754; b) P. Radhika, P. R. Rao, J. Archana, N. K. Rao, *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, *28*, 1311–1313; c) A. D. Rodríguez, I. C. Piña, A. L. Acosta, C. L. Barnes, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 93–107; d) M. A. Rashid, K. R. Gustafson, M. R. Boyd, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 531–533.
- [4] a) I. Katsuyama, H. Fahmy, J. K. Zjawiony, S. I. Khalifa, R. W. Kilada, T. Konoshima, M. Takasaki, H. Tokuda, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1809–1814; b) T. Zhang, Z. Liu, Y. Li, *Synthesis* **2001**, 393–398; c) J. Lan, Z. Liu, H. Yuan, L. Peng, W.-D. Z. Li, Y. Li, Y. Li, A. S. C. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2181–2184.
- [5] M. A. Tius, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 719–732.
- [6] I. Wahlberg, I. Forsblom, C. Vogt, A.-M. Eklund, T. Nishida, C. R. Enzell, J.-E. Berg, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4527–4538.
- [7] a) A. B. Smith III, S. M. Pitram, A. M. Boldi, M. J. Gaunt, C. Sfouggatakis, W. H. Moser, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14435–14445; b) L. F. Tietze, H. Geissler, J. A. Gewert, U. Jakobi, *Synlett* **1994**, 511–512; c) B.-T. Gröbel, D. Seebach, *Synthesis* **1977**, 357–402.
- [8] a) L. F. Tietze, T. Kinzel, S. Schmatz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4386–4395; b) L. F. Tietze, T. Kinzel, S. Schmatz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11483–11495; c) L. F. Tietze, S. Hölsken, J. Adrio, T. Kinzel, C. Wegner, *Synthesis* **2004**, 2236–2239.
- [9] a) L. F. Tietze, C. Raith, C. C. Brazel, S. Hölsken, *Synthesis* **2008**, 229–236; b) A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496–6511.
- [10] A. Gradillas, J. Pérez-Castells, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6232–6247; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086–6101.
- [11] a) Q.-H. Fan, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3385–3466; b) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [12] a) A. B. Smith III, D.-S. Kim, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2547–2557; b) L. A. Paquette, J. Chang, Z. Liu, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6441–6448.
- [13] J. R. Parikh, W. v. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505–5507.
- [14] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.
- [15] Einkristallstrukturanalyse von Verbindung **23**: $C_{32}H_{48}O_4S_2$, monoklin, Raumgruppe $P2(1)$, $T=133(2)$ K, $a=11.0076(5)$, $b=9.2718(3)$, $c=30.9119(16)$ Å, $V=3133.3(2)$ Å 3 , $Z=2$, $\rho=1.189$ Mg m $^{-3}$, $R_1=0.0582$, $wR_2=0.0662$.^[21]
- [16] a) A. Fürstner, O. Guth, A. Düffels, G. Seidel, M. Liebl, B. Gabor, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4811–4820; b) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140–3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012–3043.
- [17] G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 287–290.
- [18] M. Gibert, M. Ferrer, F. Sánchez-Baeza, A. Messeguer, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8643–8650.
- [19] A. D. Rodríguez, J. J. Soto, C. L. Barnes, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7700–7702.
- [20] P. C. Astles, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 845–856.
- [21] Einkristallstrukturanalyse von Verbindung **3**: $C_{20}H_{34}O_4$, monoklin, Raumgruppe $P2(1)$, $T=133(2)$ K, $a=6.3368(5)$, $b=13.5693(10)$, $c=11.4017(8)$ Å, $V=971.21(13)$ Å 3 , $Z=2$, $\rho=1.157$ Mg m $^{-3}$, $R_1=0.0589$, $wR_2=0.1008$. CCDC 676776 (**23**) und 676777 (**3**) 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.
- [22] Drehwert der synthetisierten Verbindung **3**: $[\alpha]_D^{20}=+39.4^\circ$ ($c=0.35$, Chloroform); Literaturwert: $[\alpha]_D^{20}=+38^\circ$ ($c=0.18$, Chloroform).^[6]