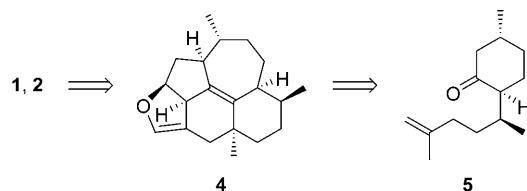
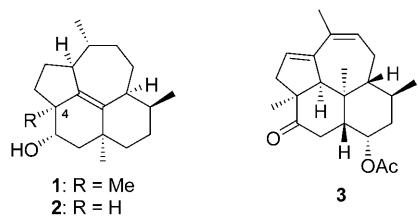


Enantioselektive Synthese von 4-Desmethyl-3 α -hydroxy-15-ripperten**

Rabea Hennig und Peter Metz*

Soldaten der weltweit verbreiteten Termiten-Unterfamilie *Nasutitermitinae* verteidigen sich gegen Angreifer durch Verspritzen eines Sekrets, das strukturell einzigartige tetracyclische Diterpene enthält.^[1] Aus Sicht der Synthese stellen diese ungewöhnlichen Naturstoffe weitgehend Neuland dar. So gelang bisher allein die Totalsynthese von racemischem Kempen-2 (*rac*-3).^[2] Wohingegen eine Reihe weiterer Synthesestudien^[3] noch nicht zu den angestrebten Kempanen führte. 3 α -Hydroxy-15-ripperten (**1**) ist ein tetracyclisches Diterpen, das aus dem Abwehrsekret der Termitensoldaten von *Nasutitermes rippertii* und *Nasutitermes ephratae* isoliert wurde (Schema 1).^[4] Die kompakte Struktur umfasst eine



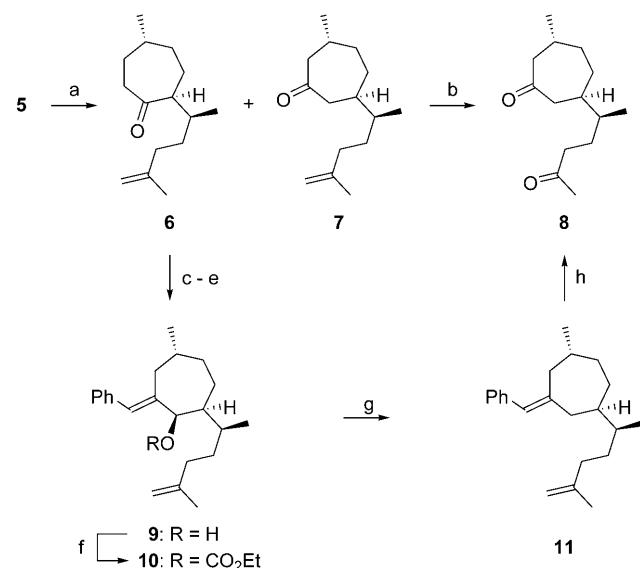
Schema 1. Tetracyclische Diterpene (**1**, **3**) aus dem Abwehrsekret höherer Termiten und Retrosynthese von **1** und **2**.

sterisch hoch befrachtete tetrasubstituierte Doppelbindung sowie sieben stereogene Zentren, inklusive zweier quartärer Kohlenstoffatome, und stellt somit ein herausforderndes Syntheseziel dar. Obwohl die biologische Aktivität von **1** bisher nicht untersucht wurde, lässt ein Vergleich mit antimikrobiell wirkenden Trinervitanen^[5] eine ähnliche Aktivität

vermuten. Vor einigen Jahren entwickelten wir einen enantioselektiven Zugang zum Ringsystem von **1** aus dem kommerziell erhältlichen Sesquiterpenlacton (–)- α -Santonin.^[6] Des Weiteren konnten wir ausgehend von (–)-Isopulegol kürzlich die enantioselektive Synthese des Hydroazulenteils von **1** realisieren.^[7]

Hier berichten wir über die erste enantioselektive Synthese von 4-Desmethyl-3 α -hydroxy-15-ripperten (**2**), ein nahe Analogon von **1**, beginnend mit dem Cyclohexanon **5**, das in nur vier Schritten mit hoher Effizienz aus (–)-Isopulegol erhältlich ist.^[7] Unsere Synthesestrategie basiert auf dem sukzessiven Aufbau des Ringsystems, wobei eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion^[8] als Schlüsseltransformation zur Bildung des Enolethers **4** genutzt wird, der bereits das tetracyclische Grundgerüst sowie fünf korrekt installierte stereogene Zentren von **1** bzw. sechs von **2** aufweist.

Der Aufbau des ersten Rings erfolgte durch eine Lewis-Säure-vermittelte Ringerweiterung des Cyclohexanons **5** zum Cycloheptanon **7** mit Trimethylsilyldiazomethan (Schema 2).^[9] Trotz Variation der Lewis-Säure wurden stets die beiden Regioisomere **6** und **7** als Produkte erhalten.^[7] Das



Schema 2. Synthese des Diketons **8**. a) 1. TMSCHN₂, Me₃Al, CH₂Cl₂, –78°C → RT, 2. 1 N HCl, THF, RT, 40% **6**, 45% **7**; b) **7**, 5 Mol-% K₂OsO₂(OH)₄, NaIO₄, Pyridin, THF, H₂O, 0°C → RT, 93%; c) **1**, **6**, LiHMDS, THF, –78°C, 2. PhCHO, –78°C, 95%; d) 1. MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C, 2. DBU, CH₂Cl₂, RT, 75%; e) LiAlH₄, Et₂O, –78 → 0°C, 99%; f) 1. BuLi, THF, –78°C, 2. ClCO₂Et, –78°C, 96%; g) 2 Mol-% Pd₂dba₃, 8 Mol-% Ph₃P, HCO₂H, Et₃N, THF, 75°C, 89%; h) 5 Mol-% OsO₄, NaIO₄, Pyridin, THF, H₂O, 0°C → RT, 95%. LiHMDS = Lithium-hexamethyldisilazid, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, dba = Dibenzylidenacetone.

[*] R. Hennig, Prof. Dr. P. Metz

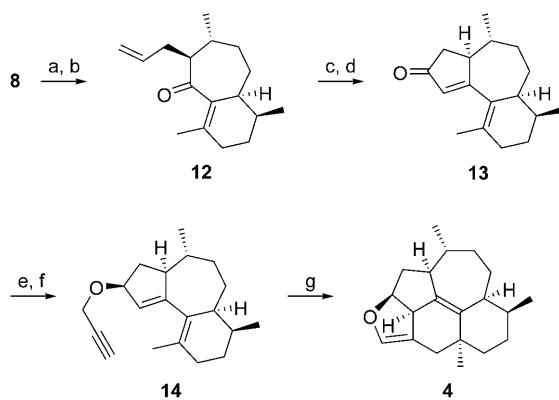
Fachrichtung Chemie und Lebensmittelchemie
Organische Chemie I, Technische Universität Dresden
Bergstraße 66, 01069 Dresden (Deutschland)
Fax: (+49) 351-463-33162
E-Mail: peter.metz@chemie.tu-dresden.de
Homepage: <http://www.chm.tu-dresden.de/oc1/>

[**] Wir danken Dipl.-Chem. Anne Jäger und Dr. Sebastian Ahrens für die Kristallstrukturanalysen sowie Takasago Inc. für eine großzügige Spende von (–)-Isopulegol.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200804640> zu finden.

Cycloheptanon **7** konnte direkt durch Kaliumosmat-katalysierte Dihydroxylierung^[10] der Doppelbindung und anschließende Glycolspaltung mit Natriumperiodat^[11] mit hervorrangiger Ausbeute in das Diketon **8** überführt werden. Demgegenüber erforderte die Verwendung von **6** zusätzlich eine 1,2-Carbonylverschiebung,^[12] die über sechs Stufen mit einer sehr guten Gesamtausbeute von 57% realisiert wurde. Eine einleitende Aldolkondensation von **6** mit Benzaldehyd im Basischen (*t*BuOK, *t*BuOH, Rückfluss)^[13] bewirkte eine partielle Epimerisierung in α -Position zur Ketogruppe, die durch eine Sequenz aus kinetisch kontrollierter Deprotonierung,^[14] Aldoladdition mit Benzaldehyd und anschließender Eliminierung^[15] vermieden wurde. Die Entfernung der Ketofunktionalität aus dem Molekül gelang durch Reduktion^[16] zum Allylalkohol **9**, Veresterung zum Carbonat **10**^[17] und dessen Palladium-katalysierte Reduktion mit Triethylamin und Ameisensäure zu **11**.^[18] Durch eine doppelte Osmiumtetroxid-katalysierte Dihydroxylierung und anschließende Glycolspaltung^[19] wurde schließlich das Diketon **8** freigelegt.

Eine intramolekulare Aldolkondensation von **8** unter basischen Reaktionsbedingungen bewirkte einen glatten Ringschluss zum Bicyclus (Schema 3).^[20] Die Anellierung des

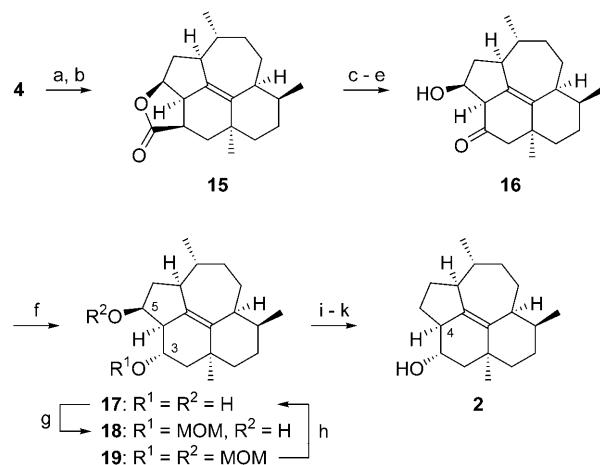


Schema 3. Aufbau des Enolethers **4**. a) *t*BuOK, *t*BuOH, THF, 65°C, 81%; b) 1. LiHMDS, THF, 0°C, 2. Allyliodid, 0°C, 84%; c) 5 Mol-% PdCl₂, *p*-Benzochinon, DMA, H₂O, 35°C, 85%; d) *t*BuOK, *t*BuOH, THF, Mikrowelle (150 W), 40°C, 10 min, 64%; e) LiAlH₄, Et₂O, -78→0°C, 100%; f) Propargylbromid, 20 Mol-% TBAI, 50% wässr. KOH, Toluol, RT, 91%; g) *t*BuOK, *t*BuOH, THF, Mikrowelle (300 W), 150°C, 15 min, 83%. DMA = *N,N*-Dimethylacetamid, TBAI = Tetrabutylammoniumiodid.

Fünfrings konnte durch eine kurze Sequenz aus diastereoselektiver Allylierung^[21] zu **12**, Wacker-Oxidation unter modifizierten Bedingungen^[22] sowie einer weiteren Aldolcyclisierung unter Mikrowellenbestrahlung^[23] erreicht werden. Das so synthetisierte Dienon **13** enthält neben der für die beabsichtigte Cycloaddition erforderlichen 1,3-Dieneinheit bereits vier der sieben stereogenen Zentren von **1** bzw. **2** mit korrekter Konfiguration, wie eine Kristallstrukturanalyse^[24] zweifelsfrei belegte. Der Aufbau der tetracyclischen Rippen-Grundstruktur wurde durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion aus der Cyclisierungsvorstufe **14** mit hoher Effizienz realisiert. Die Einführung des noch fehlenden Dienophils gelang ausgehend von **13** durch eine diastereose-

lektive Reduktion und anschließende Veretherung mit Propargylbromid.^[6] Nach basischer Isomerisierung von **14** zum Allenylether cyclisierte dieser unter Mikrowellenbestrahlung mit kompletter Diastereoselektivität zum Enolether **4**.^[25]

Zur Komplettierung des Norditerpens **2** wurde zunächst der Enolether **4** durch Hydratisierung^[26] und anschließende TPAP-Oxidation^[27] in das Lacton **15** überführt (Schema 4).



Schema 4. Komplettierung der Synthese von **2**. a) TsOH, THF, H₂O, RT, 80%; b) 3 Mol-% TPAP, NMO, MS 4 Å, CH₂Cl₂, RT, 100%; c) 1. LiHMDS, THF, -78°C, 2. MoOPH, -78°C, 85%; d) 1.50% wässr. KOH, THF, RT, 2. LiAlH₄, THF, Rückfluss, 89%; e) NaIO₄, THF, H₂O, RT, 98%; f) Me₄NBH(OAc)₃, HOAc, MeCN, THF, -20°C, 68%; g) MOMCl, *i*Pr₂NEt, TBAI, CH₂Cl₂, 0°C → RT, 57% **18**, 27% **19**; h) 6 N HCl, THF, 50°C, 81%; i) 1. BuLi, THF, 0°C, 2. CS₂, 0°C, 3. MeI, 0°C, 84%; j) Bu₃SnH, AIBN, Toluol, Rückfluss, 80%; k) 6 N HCl, THF, 50°C, 91%. TsOH = *p*-Tolulsulfinsäure, TPAP = Tetrapropylammoniumperrhuthenat, NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, MS = Molekularsieb, MoOPH = MoO₅·Pyridin·HMPA, MOMCl = Methoxymethylchlorid, AIBN = 2,2'-Azobisisobutyronitril.

Eine α -Hydroxylierung mit MoOPH,^[28] basische Hydrolyse des funktionalisierten Lactons und nachfolgende Reduktion^[29] zum Triol legten nach oxidativer Spaltung der 1,2-Dioleinheit den Tetracyclus **16** frei. Mit der hydroxydirigierten 1,3-*anti*-Reduktion^[30] zum Diol **17** gelang der Aufbau des noch fehlenden stereogenen Zentrums hoch diastereoselektiv, was durch eine Kristallstrukturanalyse^[24] eindeutig belegt wurde. Die Transformation von **17** in das Desmethylripperten **2** erforderte noch die Entfernung der Hydroxygruppe an C5. Dazu wurde erst die 3 α -OH-Gruppe als Methoxymethyl-ether^[31] **18** geschützt, wobei stets signifikante Mengen des doppelt geschützten Diols **19** erhalten wurden. Dieses ließ sich allerdings in guter Ausbeute wieder zu **17** entschützen.^[32] Zur Entfernung der freien 5 β -OH-Gruppe in **18** wurde diese zum Xanthogenat derivatisiert, das anschließend mit Tributylstannan und AIBN reduziert wurde.^[33] Die finale Deblockierung zum Desmethylripperten **2** erfolgte problemlos durch saure Abspaltung der MOM-Schutzgruppe.^[31]

Mit der hier angewendeten Cycloadditionsstrategie gelang die enantioselektive Synthese von 4-Desmethyl-3 α -hydroxy-15-ripperten (**2**) ausgehend vom Cyclohexanon **5** in

nur 19 Stufen. Die Installation der für den Naturstoff **1** noch fehlenden Methylgruppe an C4 ist Gegenstand laufender Arbeiten.

Eingegangen am 21. September 2008
Online veröffentlicht am 7. Januar 2009

Stichwörter: Aldolreaktionen · Cycloadditionen · Diterpene · Mikrowellen · Naturstoffe

- [1] a) G. D. Prestwich, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1911–1919; b) G. D. Prestwich, *Sci. Am.* **1983**, *249*, 78–81, 84–87, 128; c) G. D. Prestwich in *Natural Product Chemistry* (Hrsg.: Atta-ur-Rahman), Springer, Berlin, **1986**, S. 318–329.
- [2] W. G. Dauben, I. Farkas, D. P. Bridon, C.-P. Chuang, K. E. Heneagar, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5883–5884.
- [3] a) L. A. Paquette, D. R. Sauer, D. G. Cleary, M. A. Kinsella, C. M. Blackwell, L. G. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7375–7387; b) C. Liu, D. J. Burnell, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9584–9585; c) C. Liu, G. Bao, D. J. Burnell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2644–2656; d) G. Bao, C. Liu, D. J. Burnell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2657–2668; e) T. Kato, M. Tanaka, S. Takagi, K. Nakanishi, M. Hoshikawa, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 197–214; f) B.-C. Hong, F.-L. Chen, S.-H. Chen, J.-H. Liao, G.-H. Lee, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 557–560; g) G. Bao, L. Zhao, D. J. Burnell, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3576–3584; h) L. Zhao, D. J. Burnell, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 155–157; i) F. Caussanel, K. Wang, S. A. Ramachandran, P. Deslongchamps, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7370–7377.
- [4] G. D. Prestwich, S. G. Spanton, J. W. Lauher, J. Vrkoč, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6825–6828.
- [5] C. Zhao, R. W. Rickards, S. C. Trowell, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10753–10759.
- [6] P. Metz, S. Bertels, R. Fröhlich, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12595–12596.
- [7] T. Kreuzer, P. Metz, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 572–579.
- [8] K. Takao, R. Munakata, K. Tadano, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779–4807, zit. Lit.
- [9] N. Hashimoto, T. Aoyama, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4619–4622.
- [10] M. Schröder, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187–213.
- [11] T. K. M. Shing in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, London, **1991**, S. 703–716.
- [12] V. V. Kane, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 345–394.
- [13] V. A. Chuiko, Z. V. Vinarskaya, L. V. Izotova, L. Y. Tychinskaya, *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 196–199.
- [14] P. Zhao, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4008–4009.
- [15] A. J. Moreno-Vargas, C. Schütz, R. Scopelliti, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5632–5640.
- [16] J. Inoue, K. Fukui, T. Kubo, S. Nakazawa, K. Sato, D. Shiomi, Y. Morita, K. Yamamoto, T. Takui, K. Nakasuji, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12702–12703.
- [17] Y. J. Lee, K. Lee, S. I. Jung, H. B. Jeon, K. S. Kim, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1987–2001.
- [18] J. Tsuji, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1673–1680.
- [19] W. Yu, Y. Mei, Y. Kang, Z. Hua, Z. Jin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217–3219.
- [20] M. Demuth, P. Ritterkamp, E. Weigt, K. Schaffner, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4149–4154.
- [21] Y. F. Shealy, C. A. Hosmer, J. M. Riordan, *Synthesis* **1993**, 1095–1098.
- [22] F. Derdar, J. Martin, C. Martin, J.-M. Brégeault, J. Mercier, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *338*, C21–C26.
- [23] G. L. Kad, K. P. Kaur, V. Singh, J. Singh, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 2583–2586.
- [24] CCDC 691280 (**13**) und 691281 (**17**) 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.
- [25] a) S. Nagashima, K. Kanematsu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 743–749; b) K. Kanematsu in *Reviews on Heteroatom Chemistry* (Hrsg.: S. Oae), MYU, Tokyo, **1993**, S. 231–259; c) S. Nagashima, T. Taishi, K. Kanematsu, *Heterocycles* **1994**, *39*, 55–58.
- [26] S. Nagashima, H. Ontsuka, M. Shiro, K. Kanematsu, *Heterocycles* **1995**, *41*, 245–248.
- [27] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639–666.
- [28] E. Vedejs, D. A. Engler, J. E. Telschow, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 188–196.
- [29] D. H. Hua, X. Huang, Y. Chen, S. K. Battina, M. Tamura, S. K. Noh, S. I. Koo, I. Namatame, H. Tomoda, E. M. Perchellet, J. P. Perchellet, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6065–6078.
- [30] a) D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560–3578; b) T. Hu, N. Takenaka, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12806–12815.
- [31] G. Stork, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1275–1276.
- [32] J. Auerbach, S. M. Weinreb, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 298–299.
- [33] P. Bernardelli, O. M. Moradei, D. Friedrich, J. Yang, F. Gallou, B. P. Dyck, R. W. Doskotch, T. Lange, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9021–9032.