

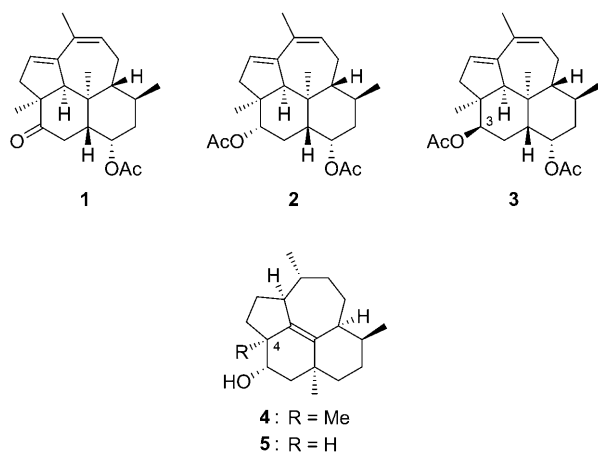
Diterpene

Enantioselective Totalsynthese der Diterpene Kempen-2, Kempen-1 und 3-*epi*-Kempen-1 aus dem Abwehrsekret höherer Termiten**

Melanie Schubert und Peter Metz*

Professor Jochen Mattay zum 65. Geburtstag gewidmet

Soldaten der weltweit verbreiteten Termiten-Unterfamilie *Nasutitermitinae* verteidigen sich gegen ihre Angreifer durch Verspritzen eines Sekrets, das strukturell einzigartige tetracyclische Diterpene enthält.^[1] Kempen-2 (**1**), Kempen-1 (**2**) und 3-*epi*-Kempen-1 (**3**) sind Diterpene mit einem Kempan-Gerüst, die zuerst aus dem Abwehrsekret der Termitensoldaten von *Nasutitermes kempae*^[2] und *Bulbitermes singaporensis*^[3] isoliert wurden (Schema 1).^[4,5] Die Synthese dieser

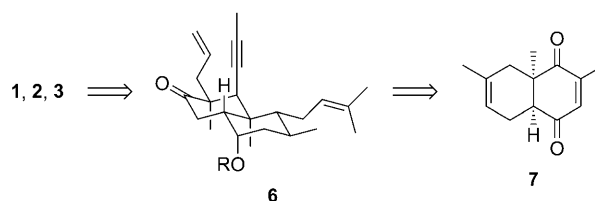


Schema 1. Tetracyclische Diterpene (**1–4**) aus dem Abwehrsekret höherer Termiten und das synthetische Analogon **5**.

ungewöhnlichen Naturstoffe erwies sich als problematisch. So gelang bisher allein die Totalsynthese von racemischem Kempen-2 (*rac*-**1**),^[6] wogegen viele weitere Synthesestudien^[7] noch nicht zu den angestrebten Kempanen geführt haben. Kürzlich gelang uns die enantioselective Synthese von 4-Desmethyl-3 α -hydroxy-15-ripperten (**5**), einem nahen Analogon des aus *Nasutitermes rippertii* und *Nasutitermes ephratae* isolierten Rippertens **4**, indem wir eine intramolekulare

Diels-Alder-Reaktion als Schlüsseltransformation nutzten.^[8] Jüngere Studien zur Bioaktivität von **5** zeigten, dass dieses Norditerpen ähnlich zu antimikrobiell wirkenden Trinervitane^[9] eine antibiotische Aktivität gegen *B. subtilis* aufweist.^[10] Im Rahmen unserer Arbeiten^[11] zum Aufbau von Hydroazulenen über Domino-Metathese^[12,13] wählten wir nun die tetracyclischen Kempane **1–3** mit sieben oder acht benachbarten stereogenen Zentren, inklusive zweier quartärer Kohlenstoffatome, als anspruchsvolle Syntheseeziele.

Hier berichten wir über die erste enantioselective Synthese der Diterpene **1–3** durch Domino-Metathese eines geeignet substituierten Dienins **6**, das seinerseits aus dem durch eine katalytische asymmetrische Diels-Alder-Reaktion^[14,15] gewonnenen Bicyclus **7** in hoher Enantiomerenreinheit erhältlich war (Schema 2).



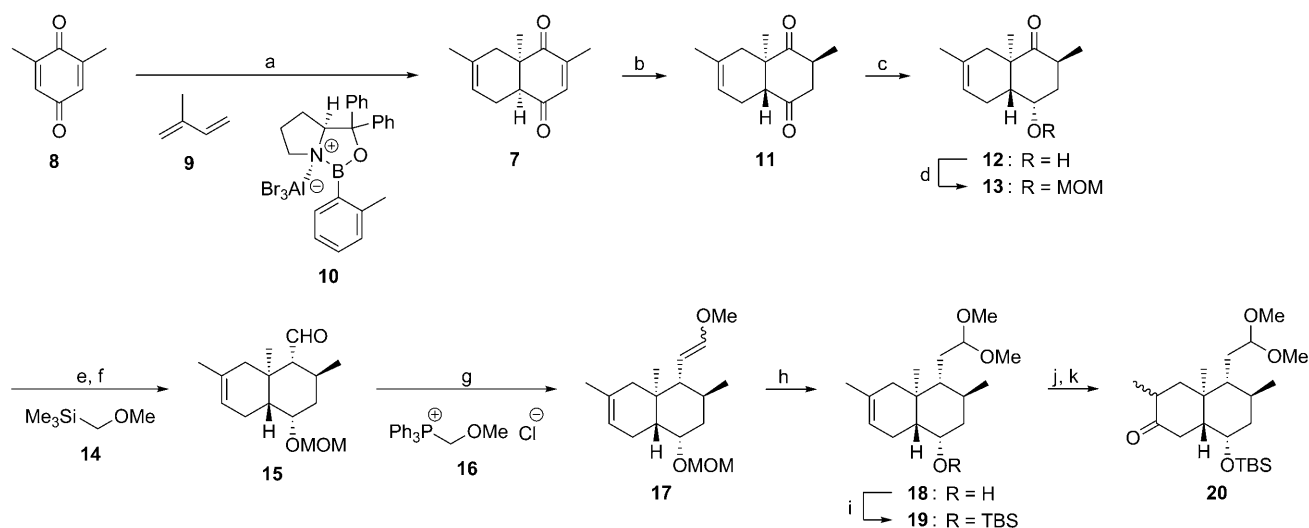
Schema 2. Retrosynthese der Kempane **1–3**.

Zur enantioselectiven Synthese des Dienins **6** wurde eine asymmetrische [4+2]-Cycloaddition von 2,6-Dimethyl-1,4-benzochinon (**8**) mit Isopren (**9**) genutzt, die sehr effizient durch den Oxazaborolidin-Aluminiumtribromid-Komplex **10**^[14,15] katalysiert wurde (Schema 3). Unter optimierten Reaktionsbedingungen konnte **7** auch im Gramm-Maßstab in sehr guter Ausbeute sowie mit exzellenter Regioselectivität (> 99:1) und hohem Enantiomerenüberschuss erhalten werden. Diese Reaktion bedeutet bereits eine formale enantioselective Synthese von Kempen-2 (**1**), da *rac*-**7** schon in *rac*-**1** überführt wurde, wobei jedoch eine McMurry-Reaktion als Schlüsselschritt angewendet wurde, die den Siebenring des Zielmoleküls in moderater Ausbeute generierte.^[6] Nach Reduktion des elektronenarmen Olefins von **7** unter äquilibrierenden Bedingungen^[6] wurde das Stereoisomer **11** in 31 % Ausbeute rein isoliert. Die dabei zusätzlich in 68 % Ausbeute isolierten drei Diastereomere von **11** können unter erneutem Einsatz von Zink und Essigsäure partiell in **11** umgewandelt werden. Eine chemo- und diastereoselective Reduktion des Diketons **11** mit L-Selectrid lieferte den Alkohol **12**,^[6] der zum MOM-Ether **13** derivatisiert wurde. Analog zur Dauben-Route^[6] gelang eine ergiebige Ketten-

[*] M. Schubert, 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/>

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert (ME 776/17-1, ME 776/17-2).

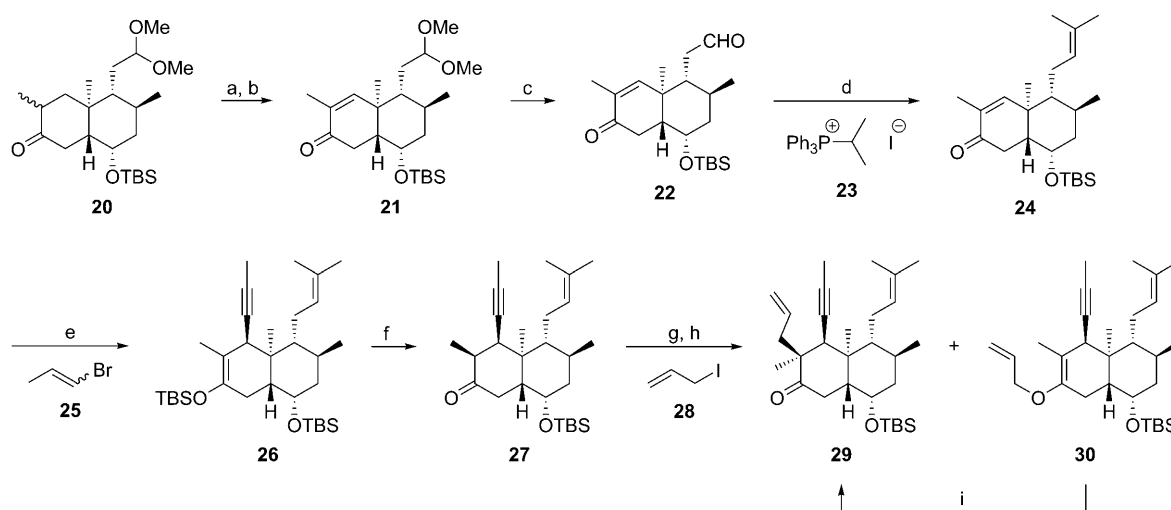
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201007551> zu finden.



Schema 3. Katalytische enantioselective Diels-Alder-Route zum Bicyclus **20**. a) **9**, 5 Mol-% **10**, CH₂Cl₂, –78 °C, 98 %, 94 % ee; b) Zn, HOAc, Rückfluss, 31 % **11** (+68 % Diastereomere); c) L-Selectrid, THF, –78 °C, 90%; d) MOMCl, *i*Pr₂NEt, CH₂Cl₂, Rückfluss, 96%; e) **1**, **14**, *s*BuLi, THF, –60 °C → –23 °C, **2**, **13**, –78 °C → –60 °C, 3. KH, –60 °C → RT; f) TFA, CH₂Cl₂, RT, 65 % (2 Stufen; 79 % bezogen auf reisoliertes **13**); g) **1**, **16**, LiHMDS, THF, 0 °C, **2**, **15**, 0 °C, 87 %; h) TsOH, MeOH, Rückfluss, 87%; i) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 95 %; j) BH₃·SMe₂, THF, 0 °C, 83 %; k) DMP, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 91 %. DMP = Dess-Martin-Periodinan; L-Selectrid = Lithium-tri-*sec*-butylborhydrid, LiHMDS = Lithiumhexamethyldisilazid, MOMCl = Methoxymethylchlorid, TBSOTf = *tert*-Butyldimethylsilyltriflat, TFA = Trifluoressigsäure, TsOH = *p*-Toluolsulfonsäure.

verlängerung von **13** zum Aldehyd **15** durch Peterson-Olefinierung unter Verwendung des Silans **14**, gefolgt von einer sauren Hydrolyse. Erneute Carbonyl-olefinierung von **15** mit dem Ylid aus **16** führte zum Enoether **17**. Eine Umsetzung von **17** mit Methanol und Säure bewirkte sowohl eine Solvolyse des MOM-Ethers als auch die Bildung eines Dimethylacetals zu **18**. Nach Silylierung zu **19** wurde das Keton **20** durch Hydroborierung/Oxidation und nachfolgende Dess-Martin-Oxidation als Gemisch zweier Diastereomere erhalten.

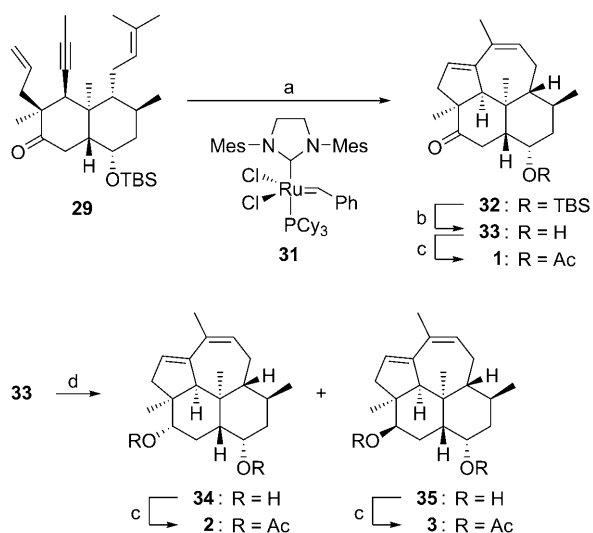
Generierung des Trimethylsilylenolethers von **20** unter thermodynamischer Kontrolle^[16] und Oxidation mit DDQ^[7a] führten zum Enon **21**, dessen Dimethylacetal unter milden Bedingungen^[17] zum Aldehyd **22** gespalten wurde (Schema 4). Eine chemoselektive Wittig-Reaktion von **22** mit dem Ylid aus **23** ergab anschließend den Bicyclus **24**. Die konjugierte Addition eines aus **25** erzeugten Propinylaluminats^[18,19] führte zum Silylenolether **26** als einzigem Diastereomer, und nach schonender Hydrolyse wurde das Keton **27** isoliert. Eine völlig diastereoselektive^[20] α -Allylierung von **27** zum angestrebten Dienin **29** (6 mit R = TBS) gelang durch



Schema 4. Überführung des Bicyclus **20** in das Dienin **29**. a) TMSI, HMDS, THF, RT; b) DDQ, Benzol, RT, 67 % (2 Stufen); c) PPTS, Aceton, Rückfluss, 97%; d) **1**, **23**, BuLi, THF, 0 °C, **2**, **22**, 0 °C, 90%; e) **1**, **25**, BuLi, THF, –78 °C, **2**, Me₃Al, –78 °C, **3**, **24**, TBSOTf, –78 °C, 84%; f) 2 N HCl, THF, RT, 97%; g) TMSI, HMDS, THF, RT; h) **1**, MeLi, 0 °C, **2**, **28**, HMPA, –20 °C, 40 % **29** + 52 % **30** (2 Stufen); i) Toluol, Rückfluss, 90 %. DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzochinon, HMDS = Hexamethyldisilazan, HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriämid, PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat, TMSI = Trimethylsilyliodid.

Reaktion des unter thermodynamischer Kontrolle gebildeten Lithiumenolats mit **28**. Der dabei zunächst ebenfalls erhaltene Allylether **30** konnte über eine Claisen-Umlagerung, wiederum mit kompletter Diastereoselektivität, effizient in **29** umgewandelt werden.

Der Abschluss der Synthese der Kempane **1–3** wurde durch die Domino-Metathese^[11–13] des Dienins **29** unter Einsatz des Grubbs-II-Katalysators **31** eingeleitet (Schema 5).



Schema 5. Domino-Metathese von **29** und Abschluss der Synthese von Kempen-2 (**1**), Kempen-1 (**2**) und 3-*epi*-Kempen-1 (**3**). a) 5 Mol-% **31**, CH₂Cl₂, Rückfluss, 92%; b) Bu₄NF, THF, Rückfluss, 100%; c) Ac₂O, Pyridin, DMAP; CH₂Cl₂, RT, 91% **1**, 100% **2**, 100% **3**; d) LiAlH₄, THF, 0°C, 60% **34** + 26% **35**. Cy = Cyclohexyl, DMAP = 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin, Mes = Mesityl.

Diese lieferte den geschützten Tetracyclus **32** sehr ergiebig als einziges Cyclisierungsprodukt. Auch unter Verwendung von 10 Mol-% des Grubbs-I-Katalysators konnte dieser Schlüsselschritt mit guter Ausbeute (82%) realisiert werden. Der Silylether **32** wurde ohne Verluste zum Alkohol **33** entschützt, der nach Acetylierung schließlich (+)-Kempen-2 (**1**) ergab. Ein Circular dichroismus (CD)-Spektrum (MeOH) des synthetischen **1** zeigte einen stark positiven Cotton-Effekt bei 294 nm ($\Delta\epsilon = +1.43$), wie er auch für natürliches **1** (289 nm, $\Delta\epsilon = +1.46$) berichtet wurde.^[2,21] Dies bestätigt die von Prestwich vorgenommene Zuordnung der absoluten Konfiguration, da die stereochemische Lenkung durch den Katalysator **10** gut verstanden ist.^[14,15] Eine Reduktion von **33** mit Lithiumaluminiumhydrid führte zu einem 2.3:1-Gemisch der Dirole **34** und **35**.^[3] Die Acetylierung dieser Dirole zu (+)-Kempen-1 (**2**) und (+)-3-*epi*-Kempen-1 (**3**) erfolgte wiederum sehr effizient.^[3]

Zusammenfassend gelang uns die enantioselektive Totalsynthese von (+)-Kempen-2 (**1**) ausgehend von 2,6-Dimethyl-1,4-benzochinon (**8**) in nur 23 Stufen mit 3.2% Gesamtausbeute. Die Diterpene (+)-Kempen-1 (**2**) und (+)-3-*epi*-Kempen-1 (**3**) wurden in jeweils 24 Stufen erhalten. Aufgrund der Domino-Metathese-Strategie ist die Effizienz der hier entwickelten Route deutlich höher als jene der früheren Synthese von *rac*-**1**^[6] und kann durch Rezyklisierung der

unerwünschten Diastereomere von **11** noch weiter gesteigert werden.

Eingegangen am 1. Dezember 2010

Online veröffentlicht am 25. Februar 2011

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse · Cycloadditionen · Dominoreaktionen · Metathese · Naturstoffe

- Übersichten: 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.
- G. D. Prestwich, B. A. Solheim, J. Clardy, F. G. Pilkiewicz, I. Miura, S. P. Tanis, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 8082–8083.
- G. D. Prestwich, S. H. Goh, Y. P. Tho, *Experientia* **1981**, 37, 11–13.
- C. H. Chuah, S. H. Goh, Y. P. Tho, *J. Chem. Ecol.* **1989**, 15, 549–563.
- S. H. Goh, S. L. Tong, Y. P. Tho, *Mikrochim. Acta* **1982**, 77, 219–229.
- W. G. Dauben, I. Farkas, D. P. Bridon, C.-P. Chuang, K. E. Henegar, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5883–5884.
- 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.
- R. Hennig, P. Metz, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 1177–1179; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1157–1159.
- C. Zhao, R. W. Rickards, S. C. Trowell, *Tetrahedron* **2004**, 60, 10753–10759.
- G. Schiffer, R. Hennig, P. Metz, unveröffentlichte Ergebnisse.
- S. Knüppel, V. O. Rogachev, P. Metz, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6145–6148.
- Jüngere Übersichten: a) M. Mori, *Materials* **2010**, 3, 2087–2140; b) M. Mori, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 121–135.
- Siehe auch: a) F.-D. Boyer, I. Hanna, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5181–5188; b) F.-D. Boyer, I. Hanna, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 471–482.
- D. Liu, E. Canales, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1498–1499.
- S. Mukherjee, E. J. Corey, *Aldrichimica Acta* **2010**, 43, 49–59.
- B. Fernandez, J. A. M. Pérez, J. R. Granja, L. Castedo, A. Mourioño, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3173–3178.
- C. E. Masse, M. Yang, J. Solomon, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4123–4134.
- J. Suffert, D. Toussaint, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3550–3553.
- a) S. Kim, J. H. Park, *Synlett* **1995**, 163–164; b) J. Chan, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10682–10691.
- a) E. J. Corey, B. E. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12425–12431; b) M. E. Kuehne, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 171–175.
- Drehwerte für die Naturstoffe **1–3** wurden offenbar wegen der geringen isolierten Mengen nicht gemessen.