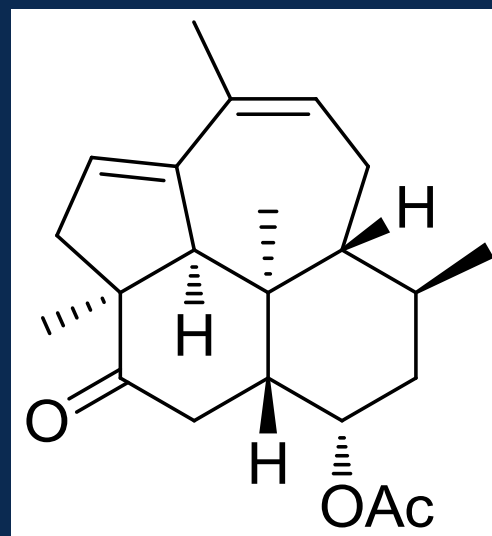


Enantioselektive Totalsynthese von (+)-Kempen-2

M. Schubert, P. Metz,
Angew. Chem. **2011**, *123*, 3011-3013.



Chris Guhrenz, Marcus Heinze, Bettina Mamitzsch, Iida Nikkinen und Michelle Wöllner

Dresden, 19.01.2012

Gliederung:

1. Einleitung
2. Retrosynthese
3. Totalsynthese von (+)-Kempen-2
4. Weitere mögliche Produkte ((+)-Kempen-1, (+)-3-*epi*-Kempen-1)
5. Zusammenfassung
6. Abkürzungsverzeichnis



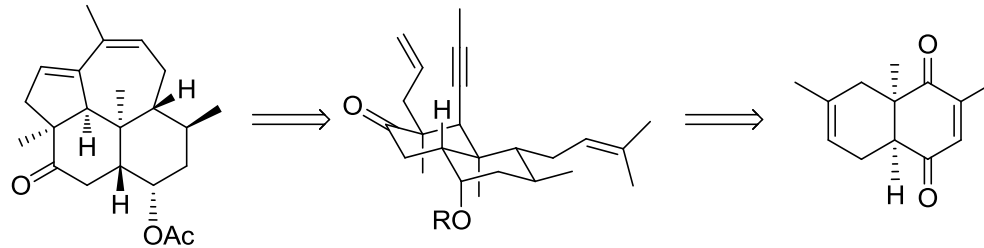
- *Prestwich et al.* konnte die Zusammensetzung sowie die wichtigsten Bestandteile von **Termitenabwehrsekreten strukturell aufklären**
- **erste Isolation** von (+)-Kempen-2 aus dem Abwehrsekret der Termitensoldaten *Nasutitermes kempae* und *Bulbitermes singaporensis*
- **(+)-Kempen-2** ist tetracyclisches Diterpen
- bisher nur **Totalsynthese von racemischen Kempen-2** nach *Dauben et al.* veröffentlicht (1991)
- über Bioaktivität bisher kaum etwas bekannt



SOLDIERS OF ANOTHER SPECIES (*Nasutitermes kempae*, found in Africa) cluster around the entrance to a foraging tube that has been opened to allow for photography. The snouts of four of the soldiers point in the general direction of the camera. This orientation is not accidental. Although termites are blind, the soldiers have oriented in response to air currents caused by the photographer's movements.



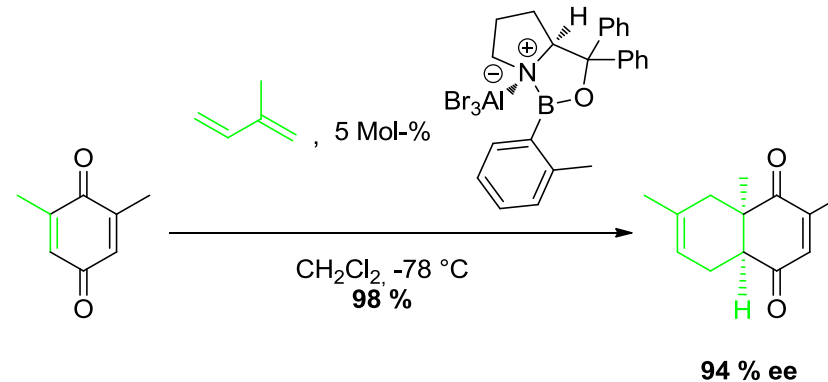
Quellen: (a) G. D. Prestwich, B. A. Solheim, J. Clardy, F. G. Pilkiewicz, I. Miura, S. P. Tanis, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8082-8083; (b) G. D. Prestwich, S. H. Goh, Y. P. Tho, *Experientia* **1981**, *37*, 11-13; (c) W. G. Dauben, I. Farkas, D. P. Bridon, C.-P. Chuang, K. E. Henegar, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5883-5884.



- Schlüsselschritte:
 - ➔ Domino-Metathese
 - ➔ Katalytische asymmetrische Diels-Alder-Reaktion

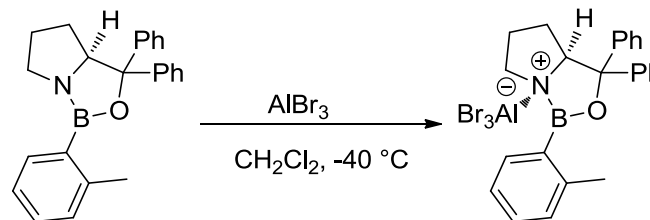
3.1 Diels-Alder-Reaktion

Gesamtreaktion:



- Dien: Isopren, Dienophil: 2,6-Dimethyl-1,4-benzochinon
- hohe Ausbeute und Enantiomerenreinheit durch Einsatz von Katalysator

Aktivierung des Katalysators:



Quelle: D. Liu, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1498-1499.

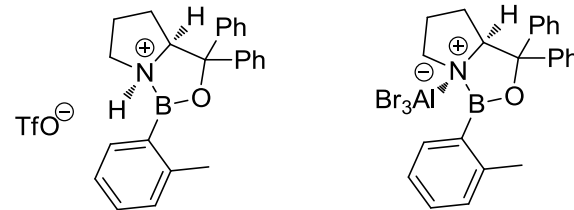
3.1.1 Oxazaborolidin-Katalysator

- Einführung chiraler Oxazaborolidine als Katalysatoren für enantioselektive Reduktionen von prochiralen Ketonen



- effektive Katalysatoren für asymmetrische Synthesen durch Aktivierung mit protischen oder Lewis-Säuren

- Ähnlichkeit in Ausbeute und Enantioselektivität von TfOH- und AlBr₃-aktivierten Komplexen

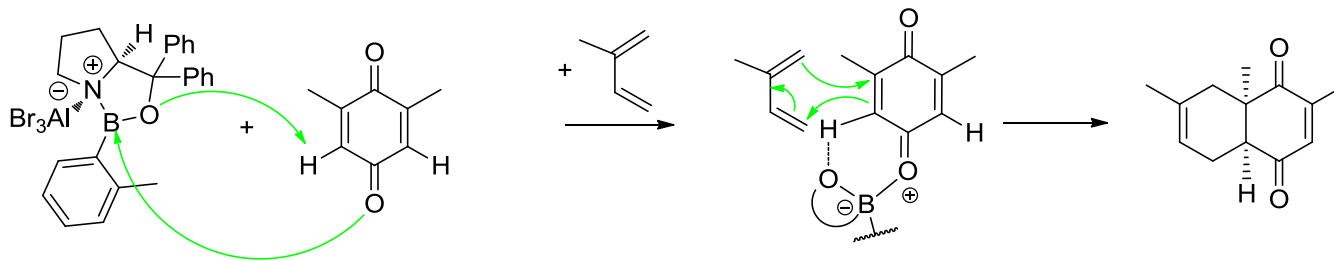


- Vorteile der AlBr₃-aktivierten Komplexe:
 - geringer Verbrauch
 - hohe Temperaturstabilität
 - leichte Rückgewinnung

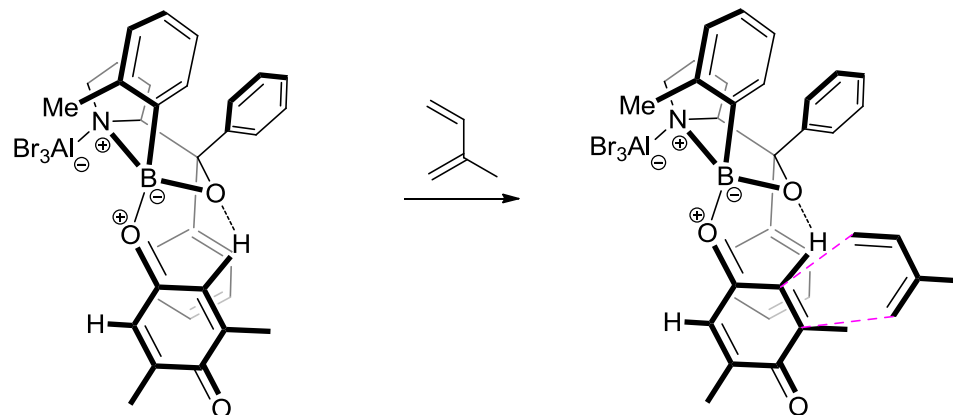
Quellen: (a) D. Liu, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1498-1499; (b) S. Mukherjee, E. J. Corey, *Aldrichimica Acta* **2010**, 43, 49-59.

3.1.2 Mechanismus: Diels-Alder-Reaktion

Mechanismusvorschlag:



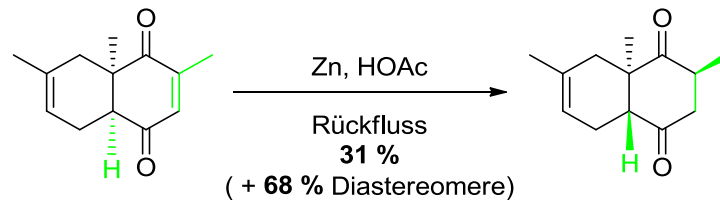
Selektivitätsbetrachtung:



Quellen: (a) S. Mukherjee, E. J. Corey, *Aldrichimica Acta* **2010**, 43, 49-59; (b) R. Brückner, *Reaktionsmechanismen* **2004**, 424-425; (c) R. Brückner, *Reaktionsmechanismen* **2004**, 215.

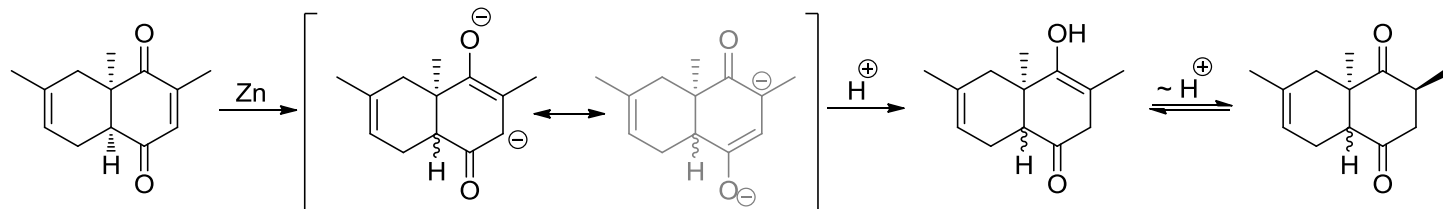
3.2 Reduktion des elektronenarmen Olefins

Gesamtreaktion:



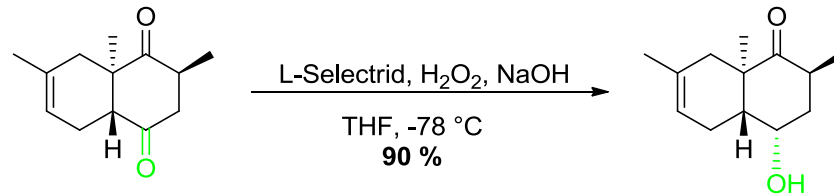
- Elektronenübertragungsreaktion
- äquilibrierende Bedingungen
- Entstehung verschiedener Diastereomere

Mechanismusvorschlag:

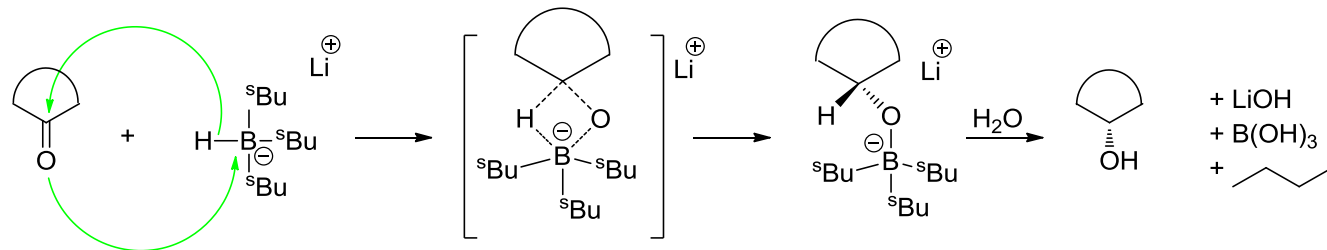


3.3 Chemo- und diastereoselektive Reduktion des Diketons

Gesamtreaktion:



Mechanismusvorschlag:



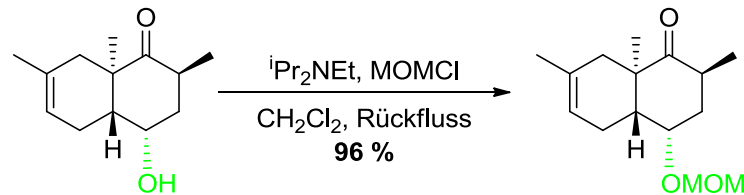
Selektivitätsbetrachtung:



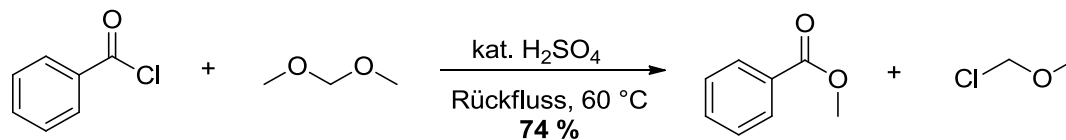
Quelle: R. Brückner, *Reaktionsmechanismen* 2004, 403-407.

3.4 Einführung MOM-Schutzgruppe

Gesamtreaktion:



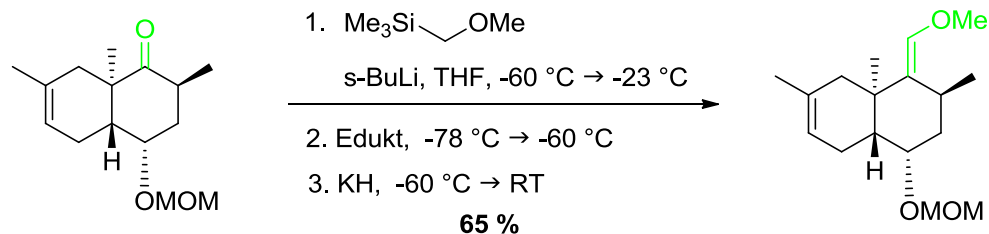
Herstellung von MOMCl:



Quelle: M. Reggelin, S. Doerr, *Synlett* **2004**, 6, 1117.

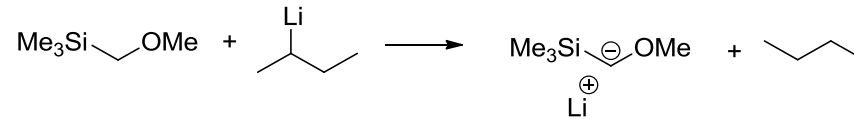
3.5 Peterson-Olefinierung

Gesamtreaktion:

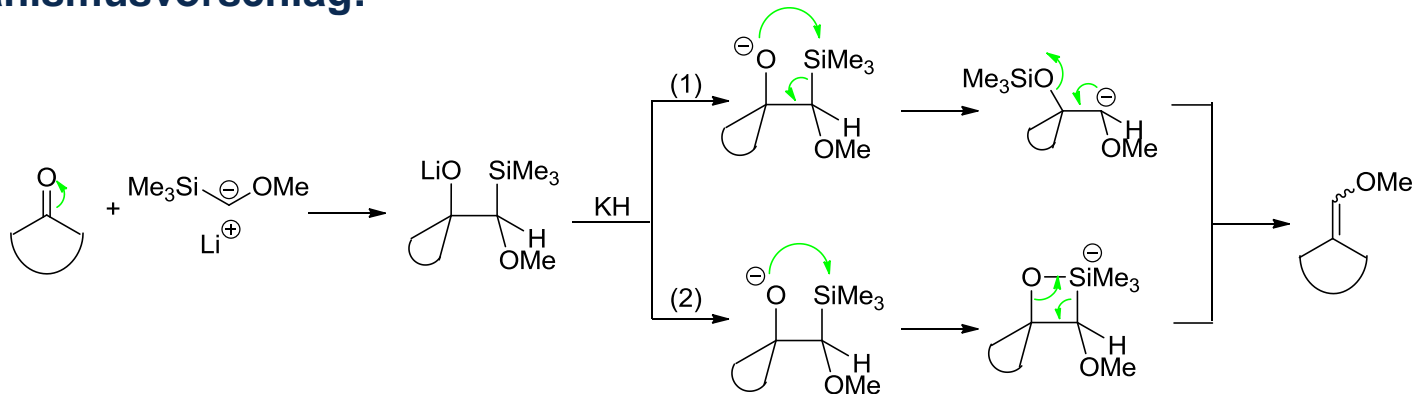


3.5 Peterson-Olefinierung

Generierung des Silylcarbanions:



Mechanismusvorschlag:

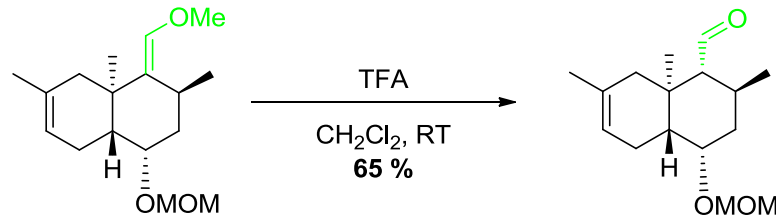


- Zugabe von Base (KH) → *syn*-Eliminierung:
 → 1,3-Wanderung der Silylgruppe (1) **oder** Ausbildung von Oxasiletanid (2)

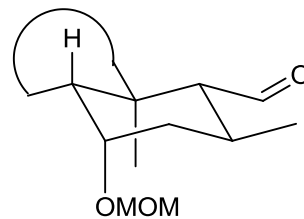
Quelle: <http://www.organische-chemie.ch/OC/Namen/Peterson.htm>.

3.6 Saure Hydrolyse zum Aldehyd

Gesamtreaktion:

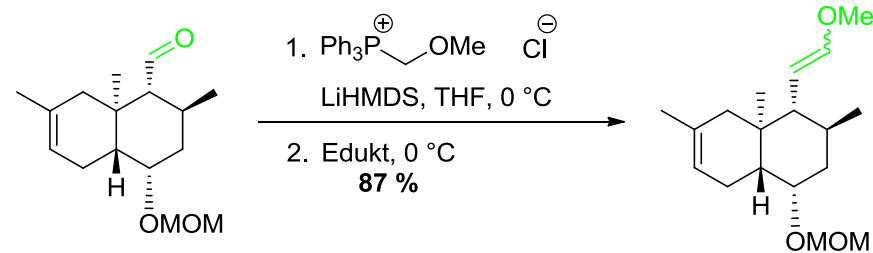


Selektivitätsbetrachtung:

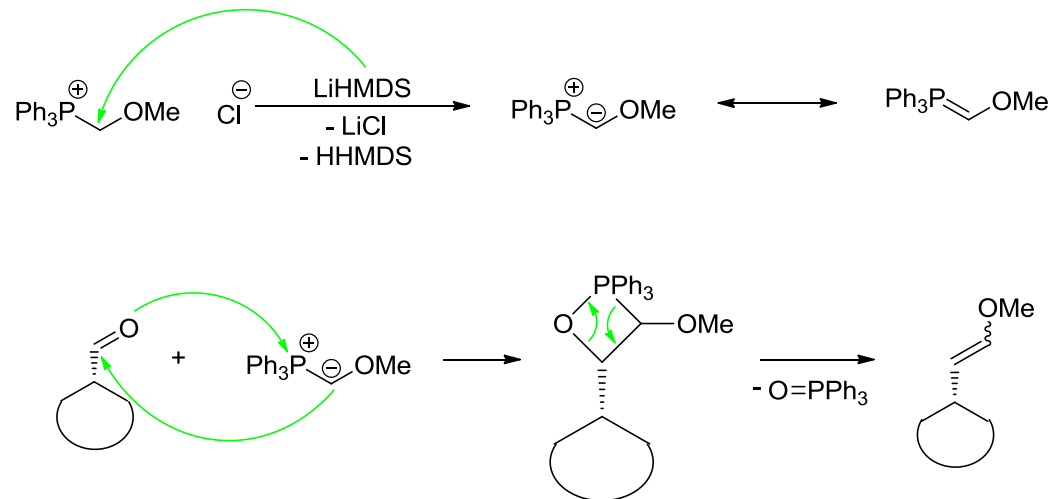


3.7 Wittig-Reaktion

Gesamtreaktion:



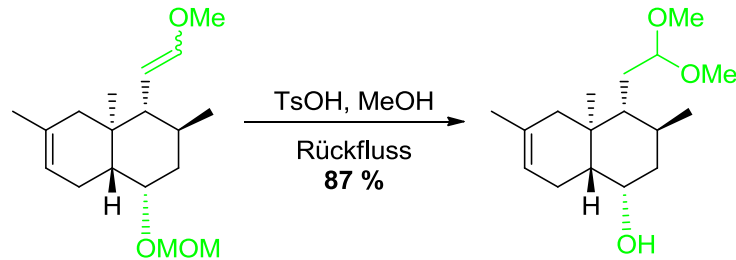
Mechanismusvorschlag:



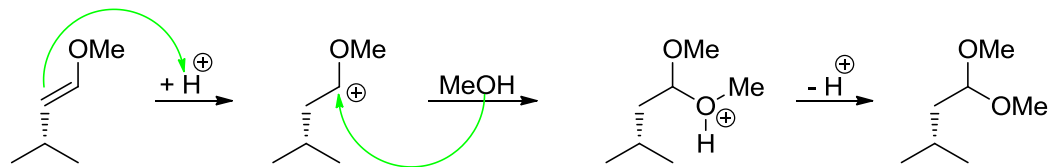
Quelle: R. Brückner, *Reaktionsmechanismen* 2004, 455-463.

3.8 Dimethylacetalbildung, Entschützung des MOM-Ethers

Gesamtreaktion:

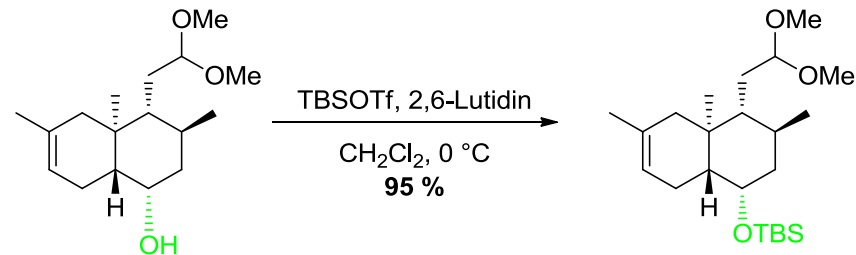


Mechanismusvorschlag der Acetalbildung:

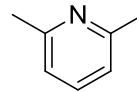


3.9 Silylierung

Gesamtreaktion:

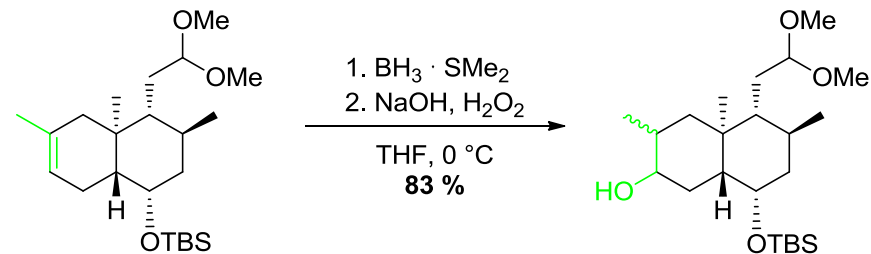


2,6-Lutidin



3.10 Hydroborierung

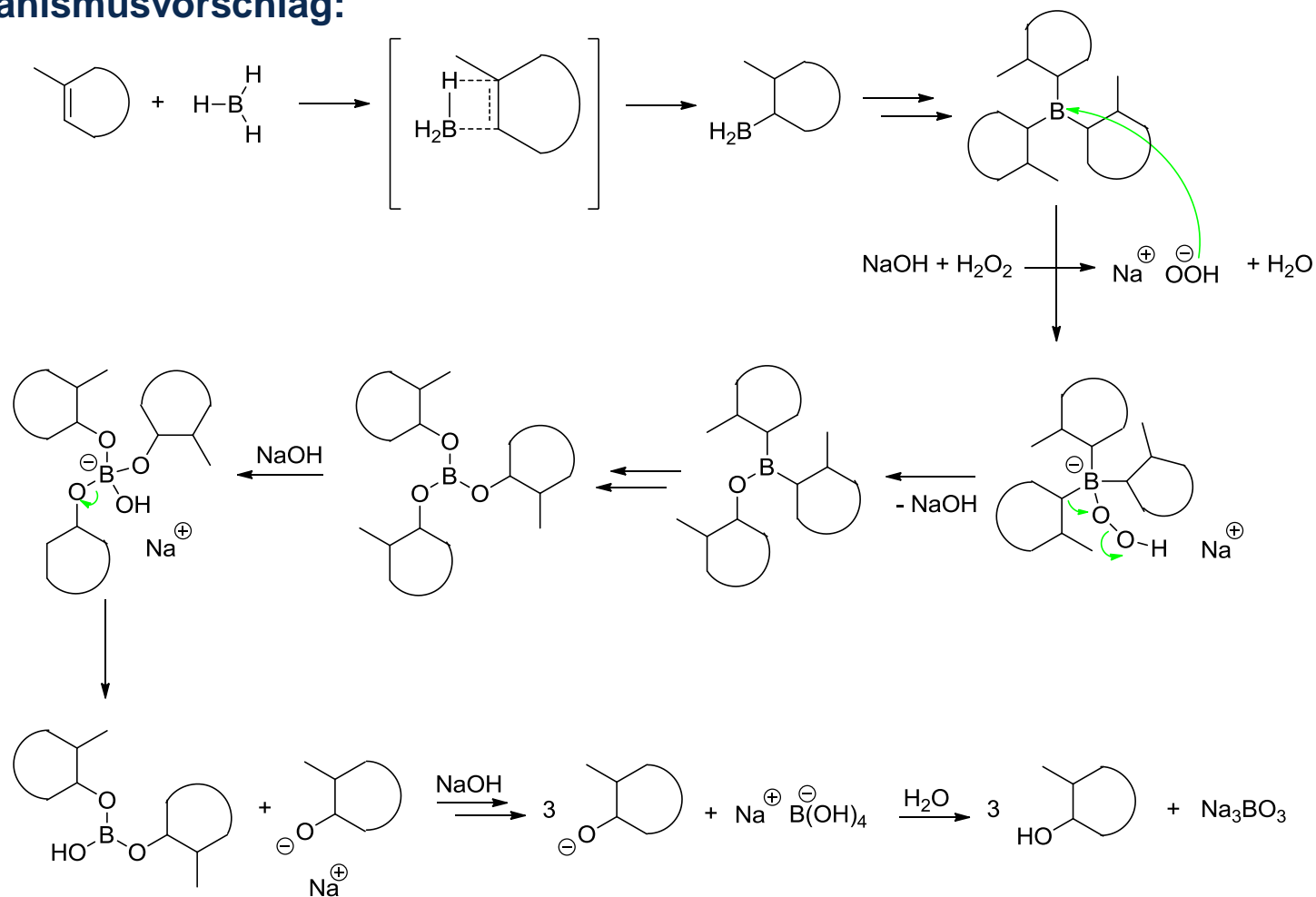
Gesamtreaktion:



Quelle: <http://www.organische-chemie.ch/OC/Namen/Hydroborierung.htm>.

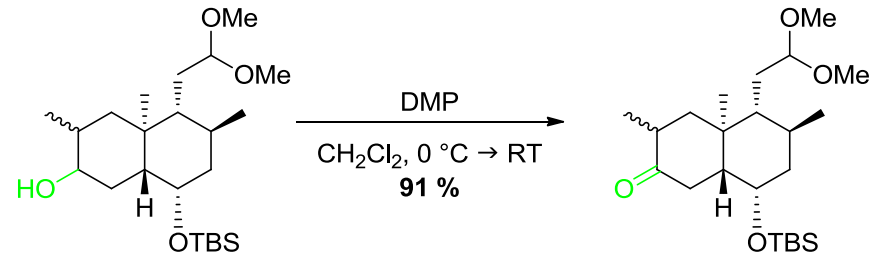
3.10 Hydroborierung

Mechanismusvorschlag:

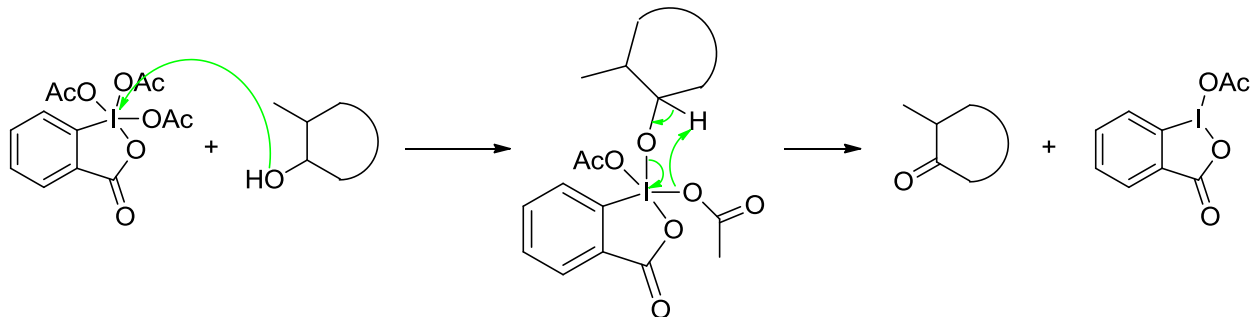


3.11 Dess-Martin-Oxidation

Gesamtreaktion:



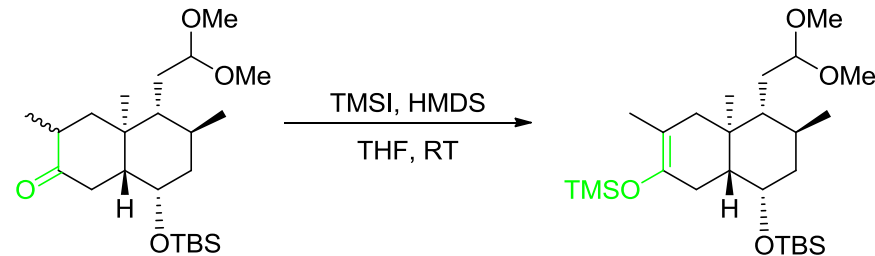
Mechanismusvorschlag:



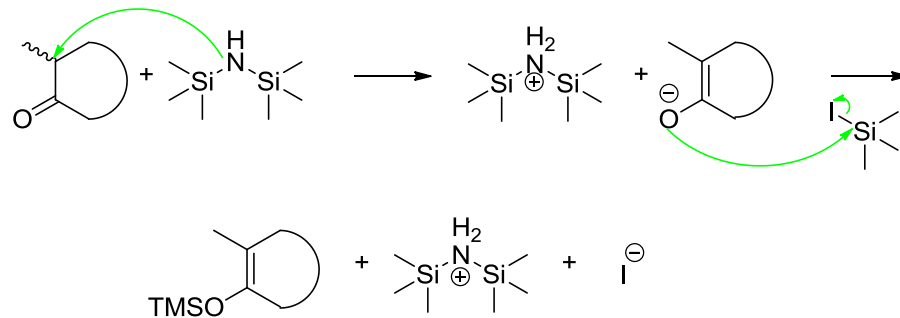
Quelle: (a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277-7287; (b) R. Brückner, *Reaktionsmechanismen* **2004**, 768.

3.12 Silylierung

Gesamtreaktion:

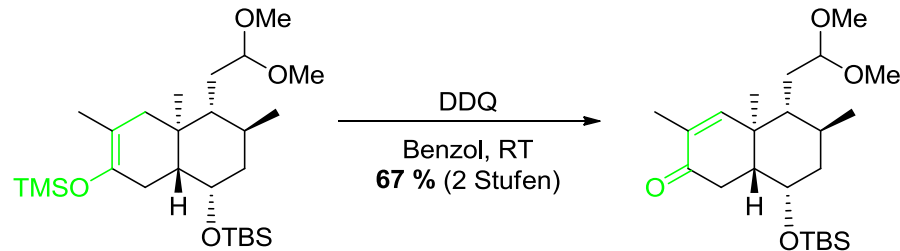


Mechanismusvorschlag:

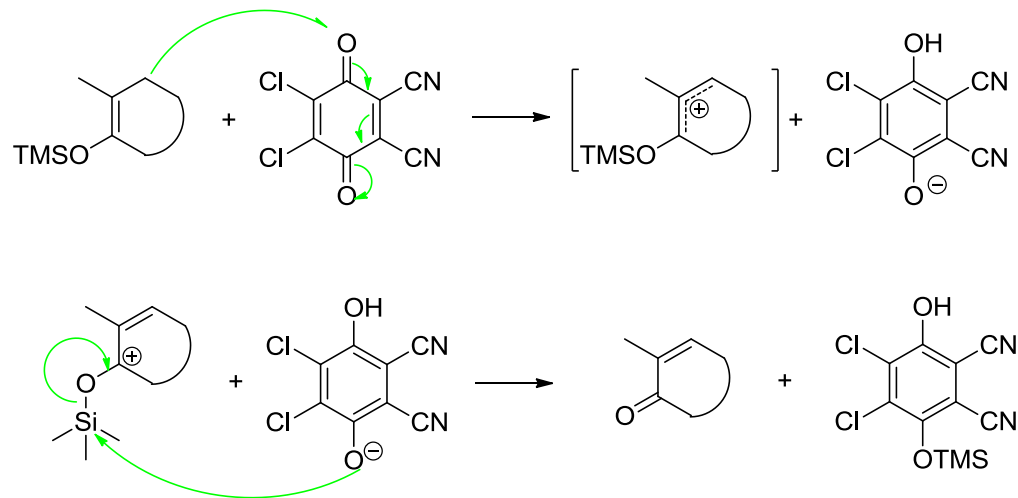


3.13 Oxidation mit DDQ

Gesamtreaktion:



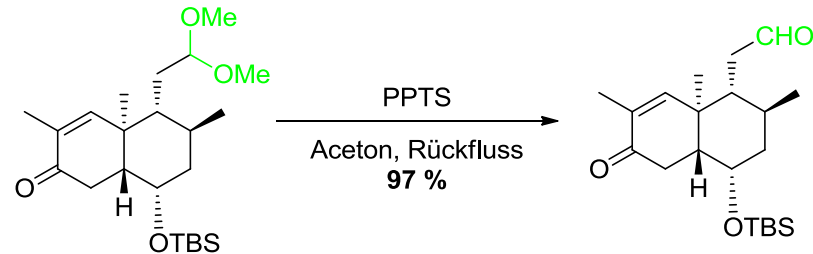
Mechanismusvorschlag:



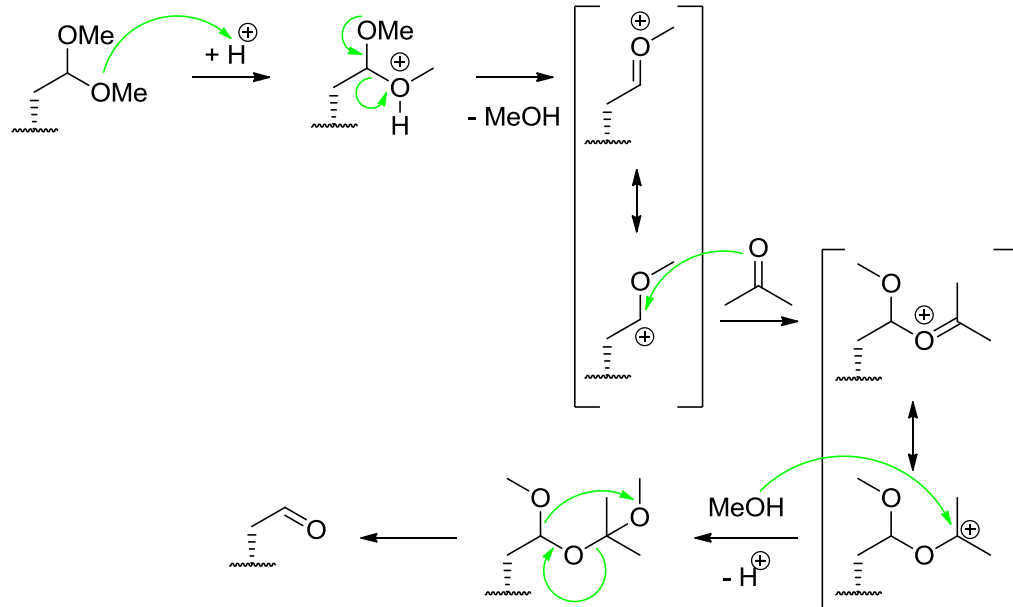
Quelle: Y. Ding, Y. Zhang, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 9495-9497.

3.14 Acetalspaltung zum Aldehyd

Gesamtreaktion:



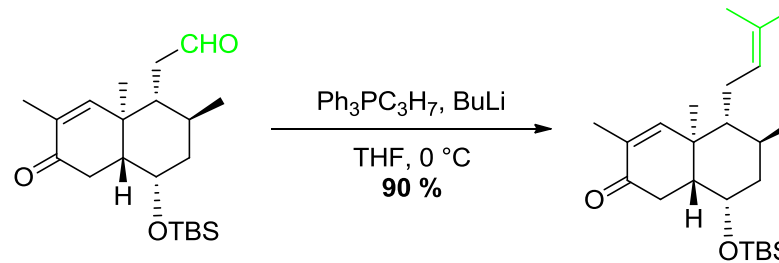
Mechanismusvorschlag:



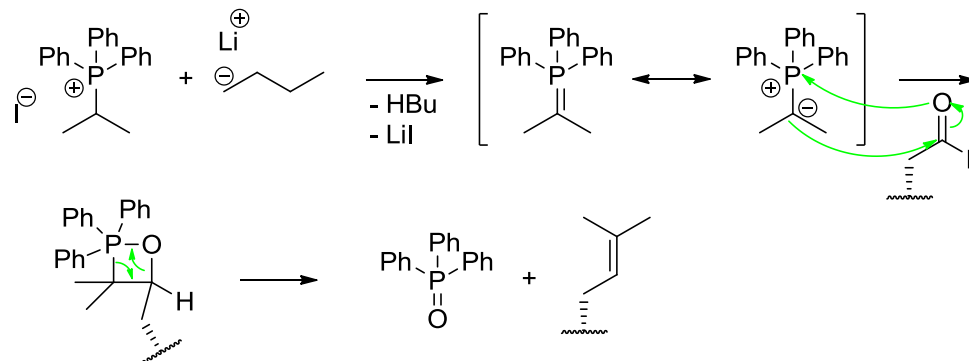
→ Transacetalisierung

3.15 Wittig-Reaktion

Gesamtreaktion:



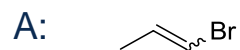
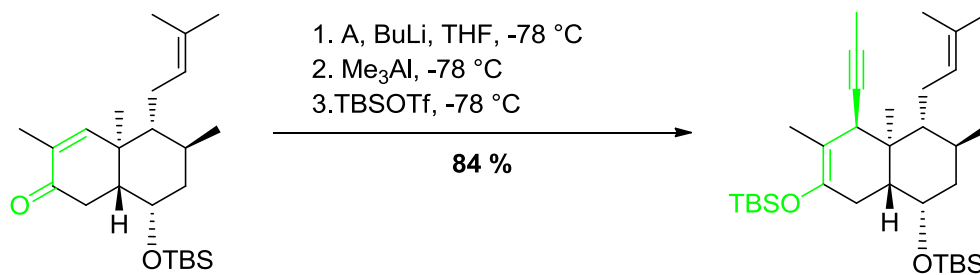
Mechanismusvorschlag:



Quelle: <http://www.organische-chemie.ch/OC/Namen/Wittig.htm>.

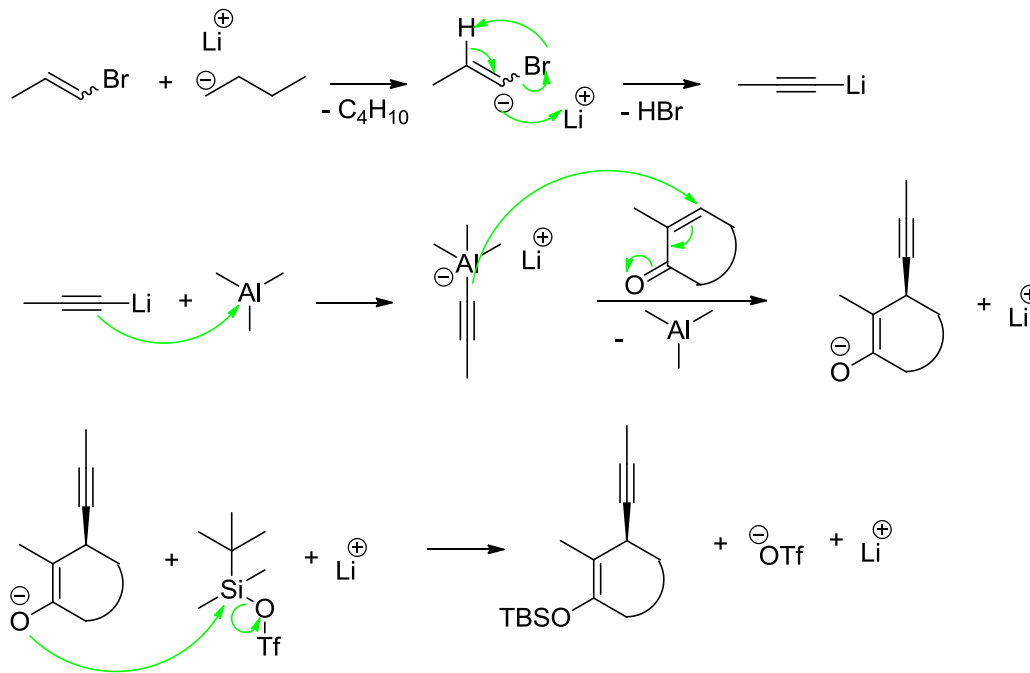
3.16 1,4 - Addition

Gesamtreaktion:



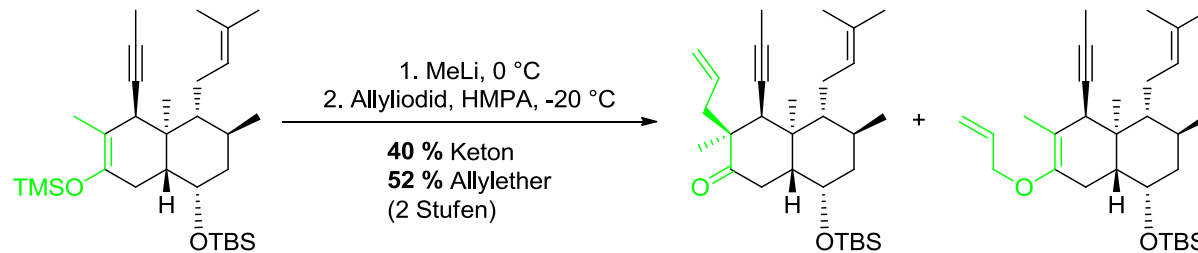
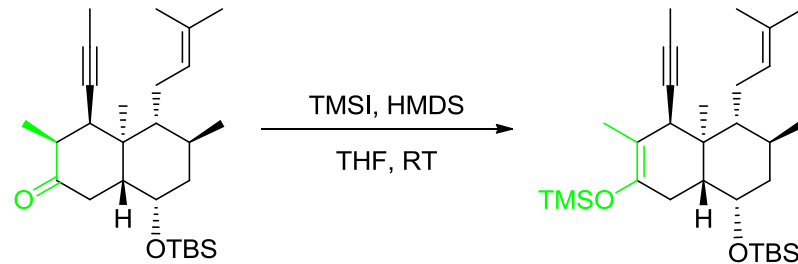
3.16 1,4 - Addition

Mechanismusvorschlag:



3.18 Allylierung in 2 Schritten

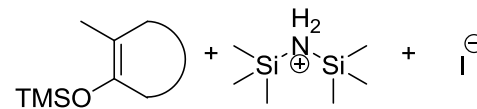
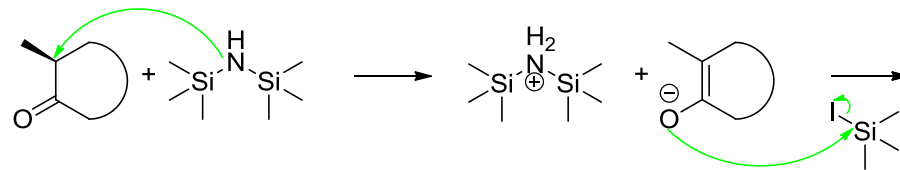
Gesamtreaktionen:



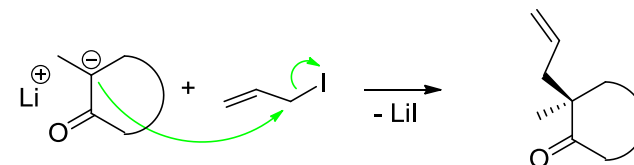
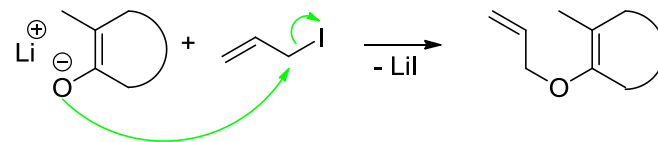
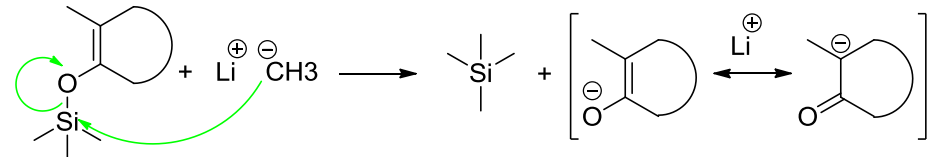
Quelle: S. Kobayashi, K. Manabe, H. Ishitani, J.-I. Matsuo, *SOS* **2004**, *4*, 317.

3.18 Allylierung in 2 Schritten

Mechanismusvorschlag:

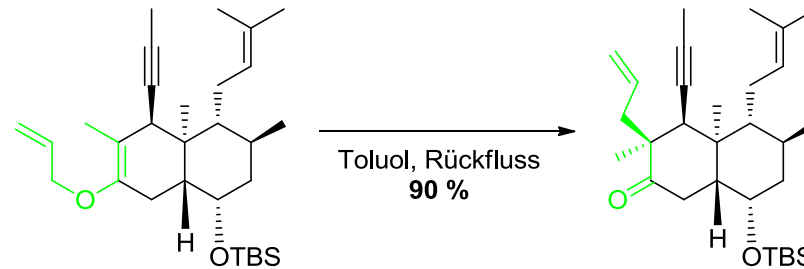


- TMS-Silylenolether Vorstufe für Enolat-Anion-Generierung
- TMS-Abspaltung durch MeLi in polarem, aprotischem LM
- Lithiumenolat
→ 2 nucleophile Zentren

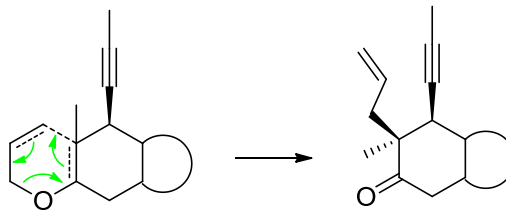


3.19 Claisen-Umlagerung

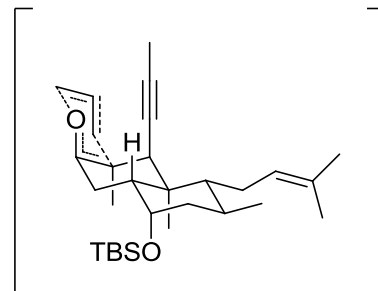
Gesamtreaktion:



Mechanismusvorschlag:



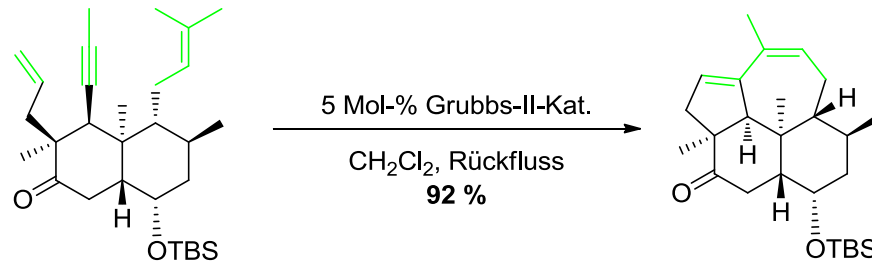
Stereoselektivität:



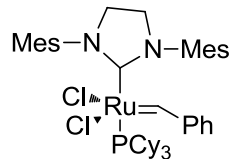
Quelle: R. Brückner, *Reaktionsmechanismen* 2004, 626.

3.20 Domino-Metathese des Dienins

Gesamtreaktion:

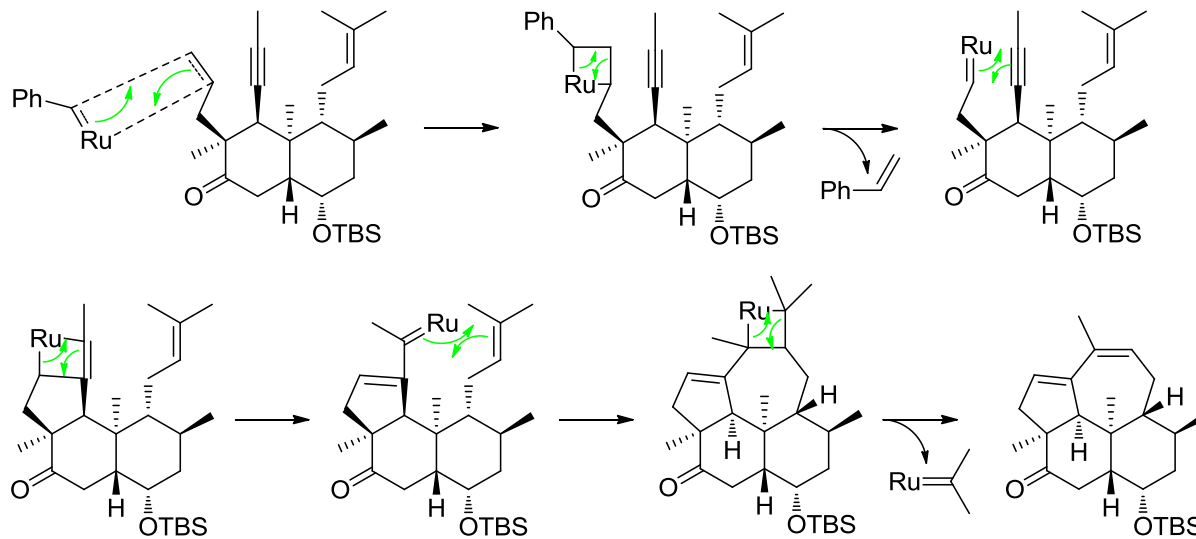


- starke Verdünnung, um die Ringschlussmetathese gegenüber Kreuz-Alken- oder Kreuz-Enin-Metathese zu bevorzugen
- Katalysator: Grubbs-Katalysator der 2. Generation



3.20 Domino-Metathese des Dienins

Mechanismusvorschlag:

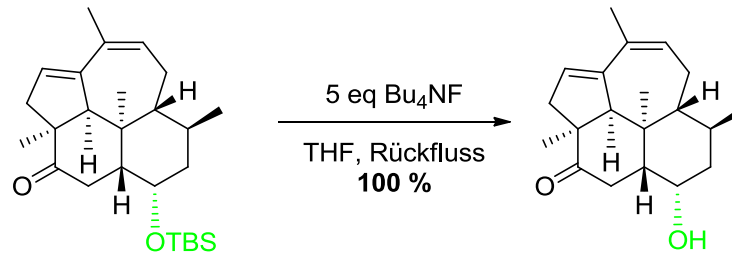


- Katalysatorangriff am monosubstituierten Alken
- Triebkraft: Bildung eines stabilen, konjugierten 1,3-Diens

Quelle: (a) M. Mori, *Materials* **2010**, 3, 2087-2140; (b) A. Niethe, D. Fischer, S. Blechert, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3088-3093;
 (c) B. Galan, A. Giessert, J. Keister, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5762.

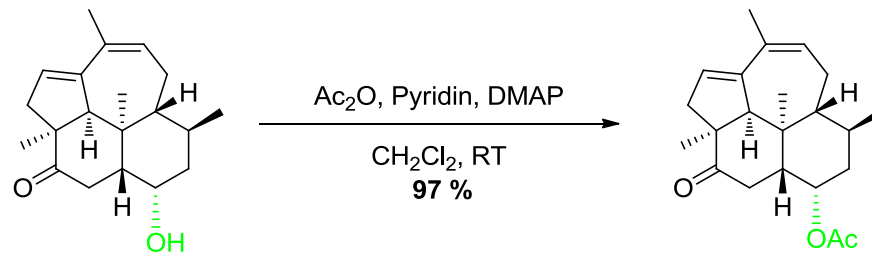
3.20 Entschützung zum Alkohol

Gesamtreaktion:



3.21 Acetylierung

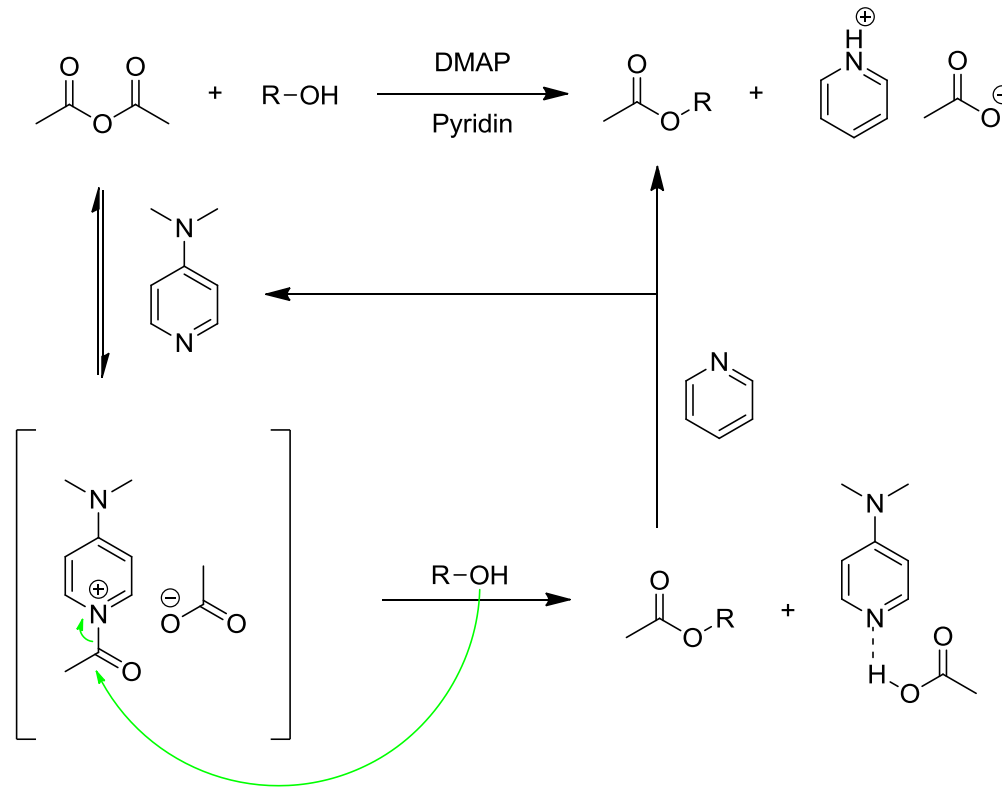
Gesamtreaktion:



- Bestätigung der absoluten Konfiguration des (+)-Kempen-2: Circular dichroismus-Spektrum zeigt stark positiven Cotton-Effekt bei 294 nm ($\Delta\epsilon = +1.43$) wie es nach *Prestwich et al.* auch für das natürliche (+)-Kempen-2 berichtet wurde (289 nm, $\Delta\epsilon = +1.46$)

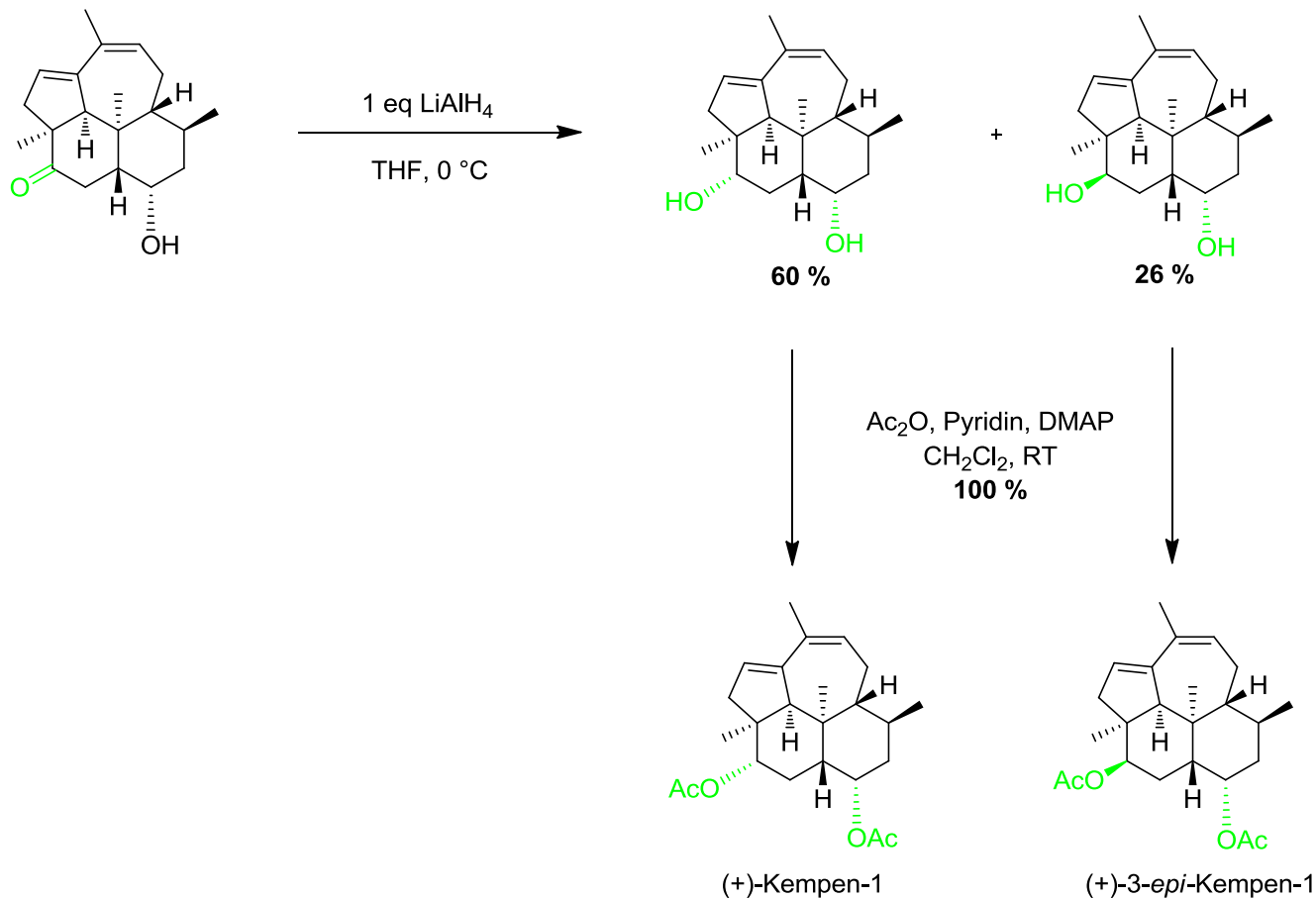
3.21 Acetylierung

Mechanismusvorschlag:

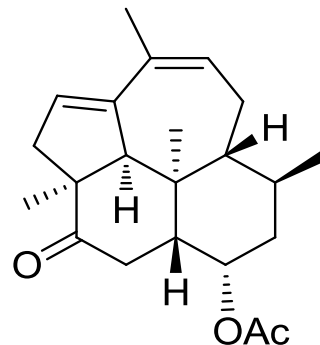


Quelle: A. C. Spivey, S. Arseniyadis, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5552.

4. Weitere mögliche Produkte



- erfolgreiche enantioselektive Totalsynthese von (+)-Kempen-2 als weißer Feststoff ausgehend von 2,6-Dimethyl-1,4-benzochinon
- 23 Synthesestufen mit 3,2 % Gesamtausbeute
- Realisierung eines anspruchsvollem Syntheseziels mit 7 benachbarten stereogenen Zentren und 2 quartären Kohlenstoffatomen
- Schlüsselschritt: Domino-Metathese → höhere Effizienz als jene der früher entwickelten Syntheseroute von racemischen Kempen-2



Ac	Acetyl
Bu	Butyl
s-BuLi	Butyllithium
Cy	Cyclohexan
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMP	Dess-Martin-Periodinan
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
Me	Methyl
Mes	Mesitylen
MOM	Methoxymethyl
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -Toluensulfonat
Pr	Propyl
RT	Raumtemperatur
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Triflyl
TMS	Trimethylsilyl
Ts	Tosyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

**Vielen Dank für
Ihre Aufmerksamkeit!**