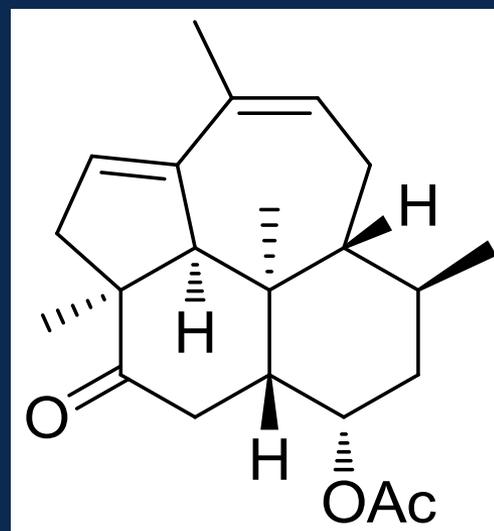


# Enantioselective Totalsynthese von (+)-Kempen-2

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:

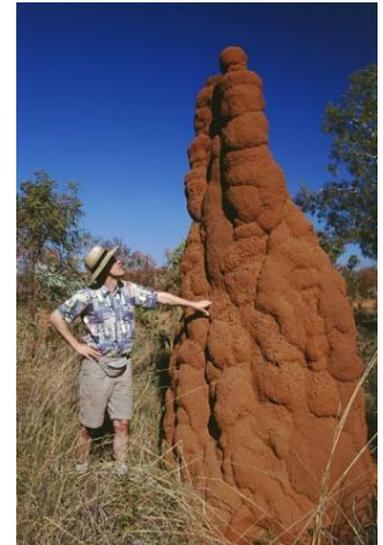
1. Einleitung
2. Retrosynthese
3. Totalsynthese von (+)-Kempen-2
4. Weitere mögliche Produkte ((+)-Kempen-1, (+)-3-*epi*-Kempen-1)
5. Zusammenfassung
6. Abkürzungsverzeichnis



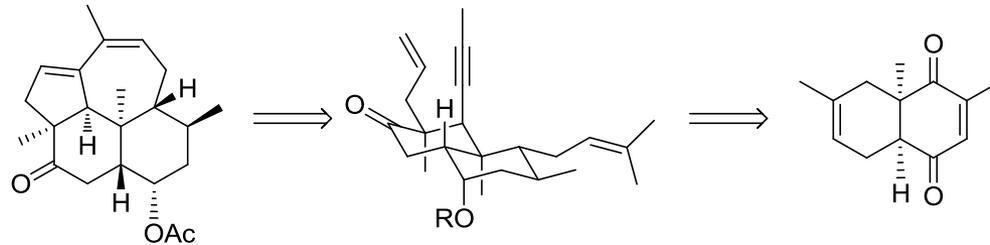
- *Prestwich et al.* konnte die Zusammensetzung sowie die wichtigsten Bestandteile von **Termitenabwehrsekreten strukturell aufklären**
- **erste Isolation** von (+)-Kempen-2 aus dem Abwehrsekret der Termitensoldaten *Nasutitermes kempae* und *Bulbitermes singaporensis*
- **(+)-Kempen-2** ist tetracyclisches 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.



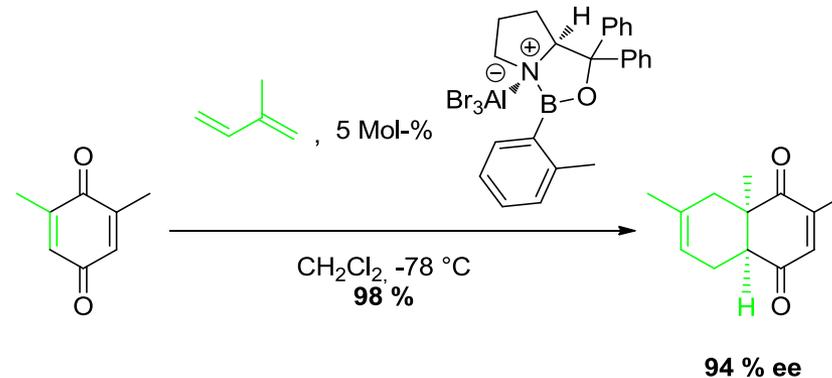
Quellen: (a) G. D. Prestwich, B. A. Solheim, J. Clardy, F. G. Pilkiewicz, I. Miura, S. P. Tanis, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8082-8083; (b) G. D. Prestwich, S. H. Goh, Y. P. Tho, *Experientia* **1981**, *37*, 11-13; (c) W. G. Dauben, I. Farkas, D. P. Bridon, C.-P. Chuang, K. E.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



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

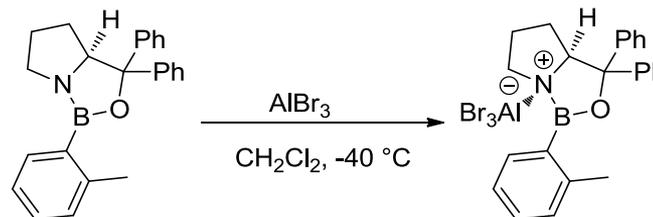
## 3.1 Diels-Alder-Reaktion

### 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.

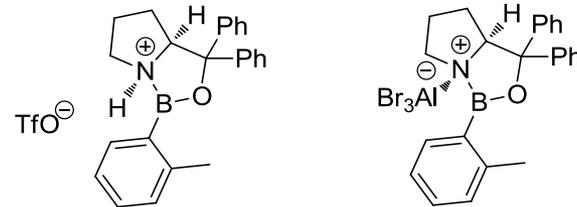
## 3.1.1 Oxazaborolidin-Katalysator

- 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  $\text{AlBr}_3$ -aktivierten Komplexen

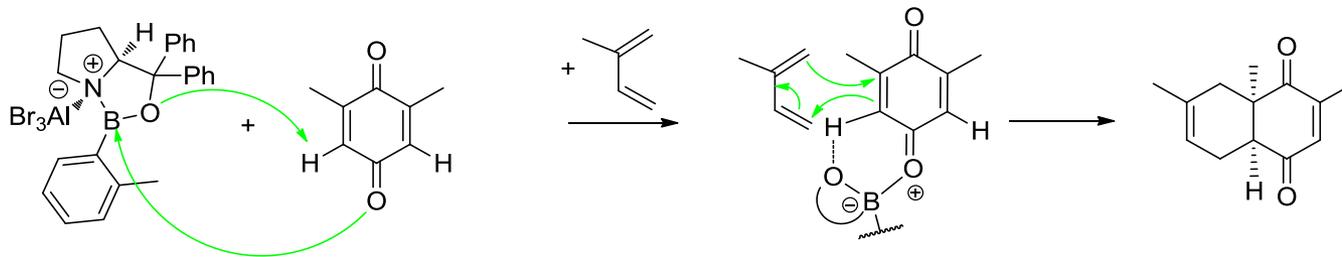


- Vorteile der  $\text{AlBr}_3$ -aktivierten Komplexe:
  - geringer Verbrauch
  - hohe Temperaturstabilität
  - leichte Rückgewinnung

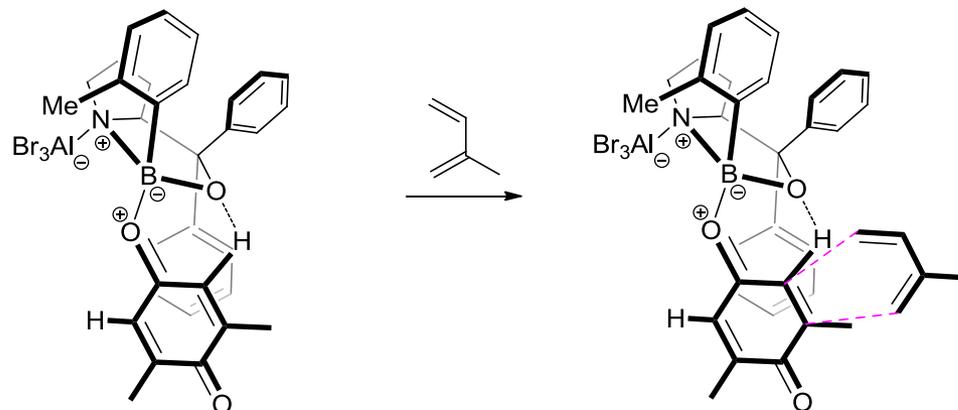
Quellen: (a) D. Liu, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1498-1499; (b) S. Mukherjee, E. J. Corey, *Aldrichimica Acta* **2010**, *43*, 49-59.

## 3.1.2 Mechanismus: Diels-Alder-Reaktion

### Mechanismusvorschlag:



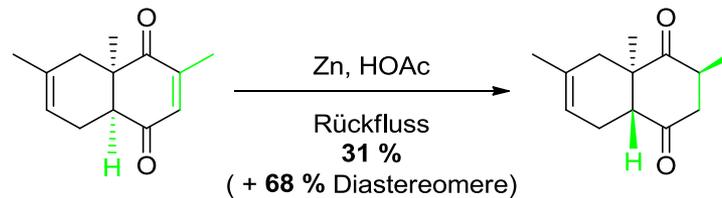
### Selektivitätsbetrachtung:



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.

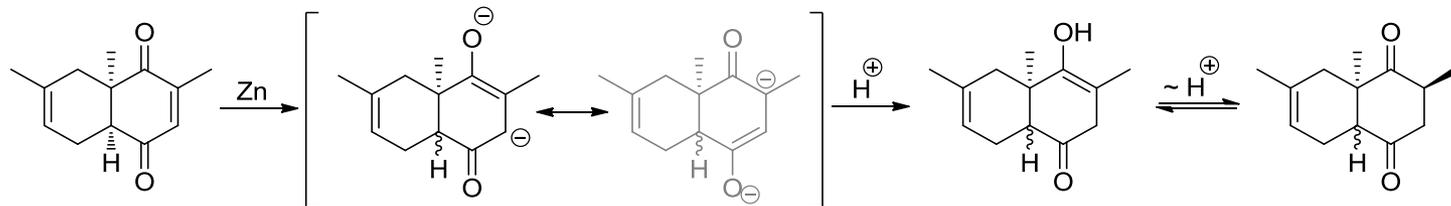
## 3.2 Reduktion des elektronenarmen Olefins

### Gesamtreaktion:



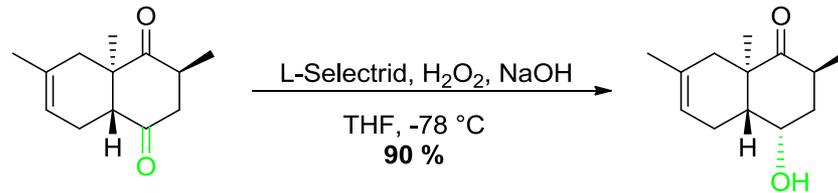
- Elektronenübertragungsreaktion
- äquilibrierende Bedingungen
- Entstehung verschiedener Diastereomere

### Mechanismusvorschlag:

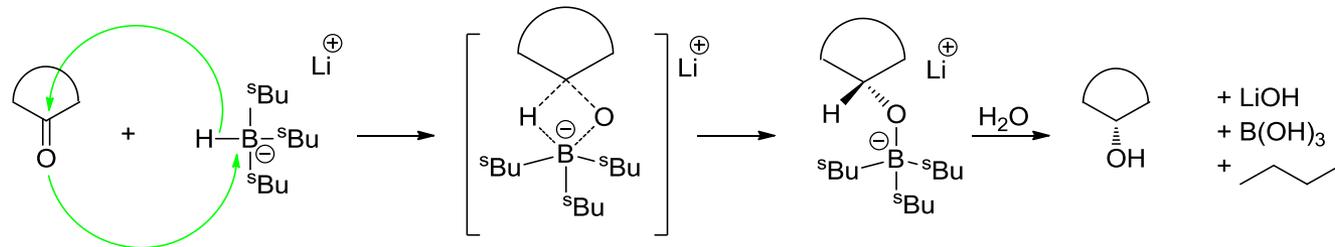


## 3.3 Chemo- und diastereoselektive Reduktion des Diketons

### Gesamtreaktion:



### Mechanismusvorschlag:



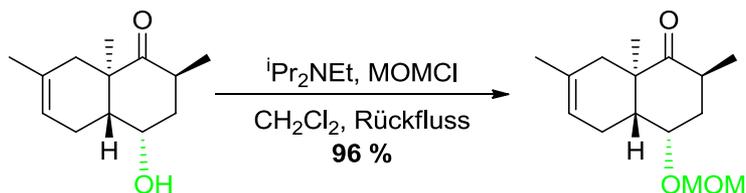
### Selektivitätsbetrachtung:



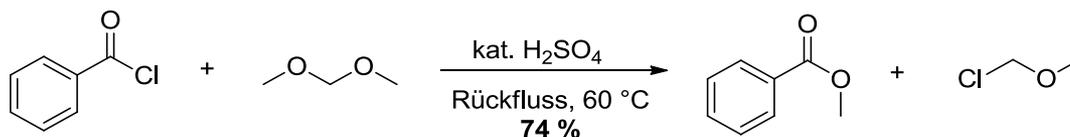
Quelle: R. Brückner, *Reaktionsmechanismen* 2004, 403-407.

## 3.4 Einführung MOM-Schutzgruppe

### Gesamtreaktion:



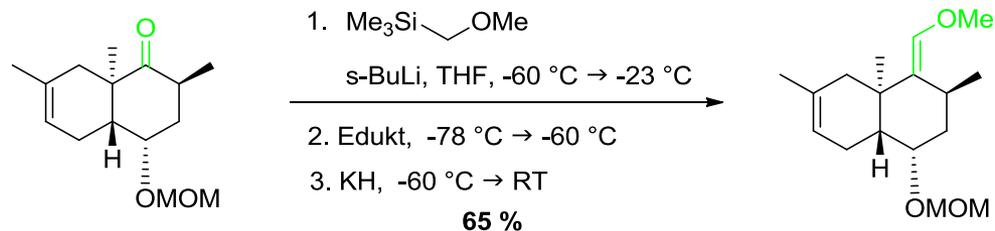
### Herstellung von MOMCl:



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

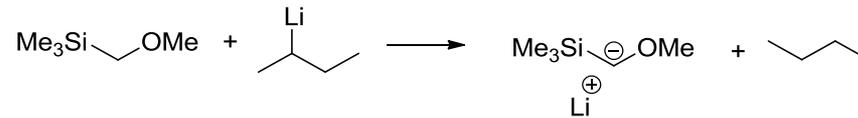
## 3.5 Peterson-Olefinierung

### Gesamtreaktion:

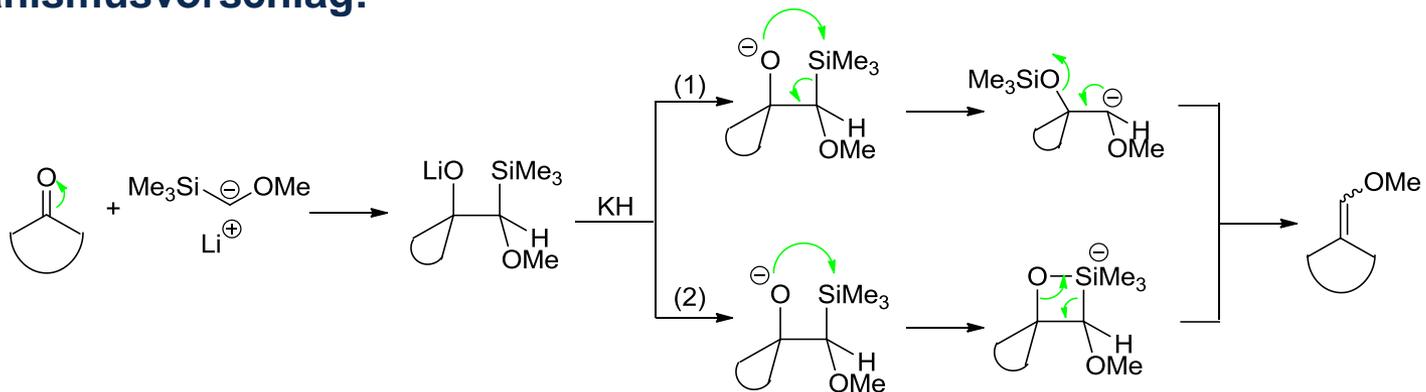


## 3.5 Peterson-Olefinierung

### Generierung des Silylcarbanions:



### Mechanismusvorschlag:

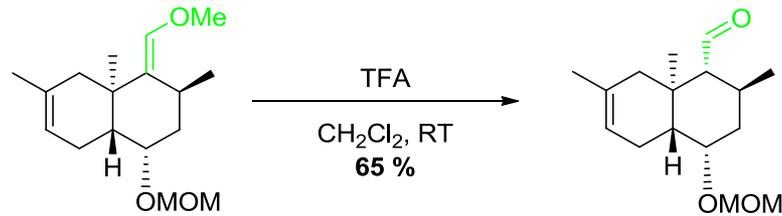


- Zugabe von Base (KH) → *syn*-Eliminierung:  
 → 1,3-Wanderung der Silylgruppe (1) **oder** Ausbildung von Oxasiletanid (2)

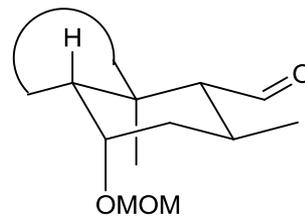
Quelle: <http://www.organische-chemie.ch/OC/Namen/Peterson.htm>.

## 3.6 Saure Hydrolyse zum Aldehyd

### Gesamtreaktion:

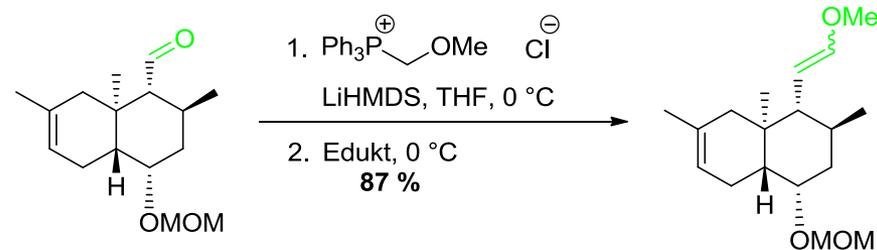


### Selektivitätsbetrachtung:

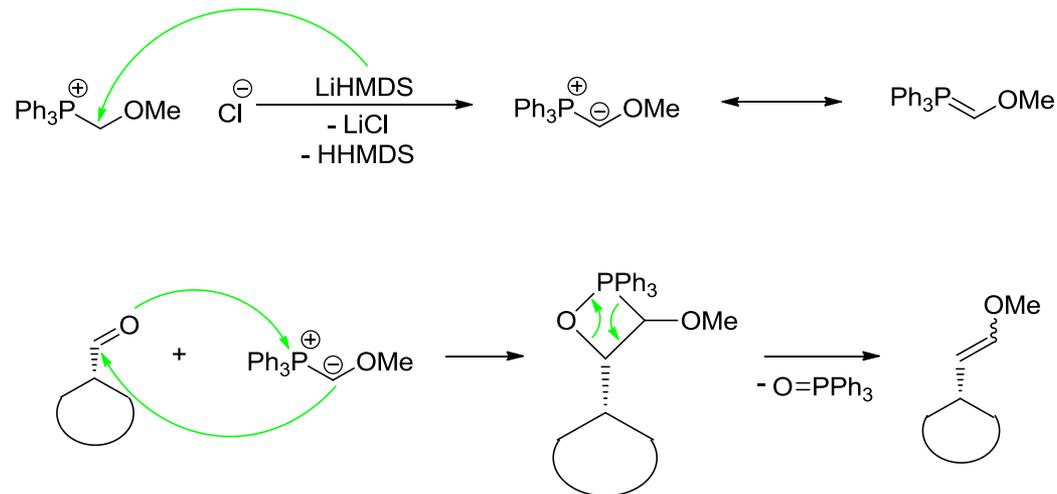


## 3.7 Wittig-Reaktion

### Gesamtreaktion:



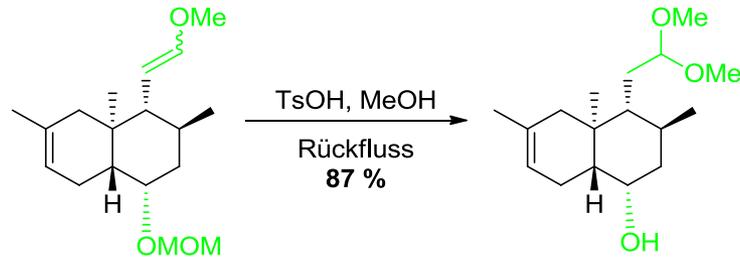
### Mechanismusvorschlag:



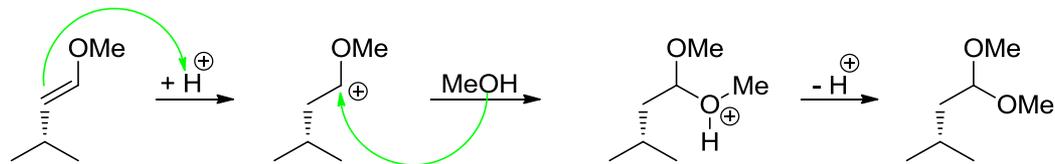
Quelle: R. Brückner, *Reaktionsmechanismen* 2004, 455-463.

## 3.8 Dimethylacetalbildung, Entschützung des MOM-Ethers

### Gesamtreaktion:

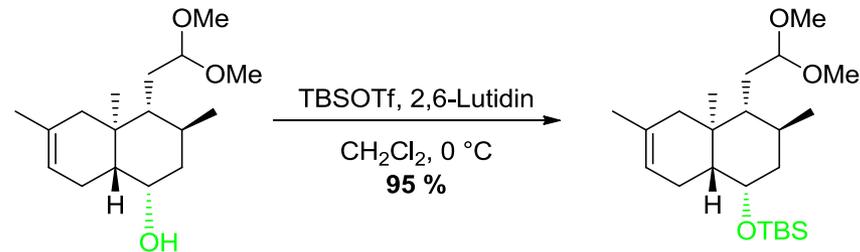


### Mechanismusvorschlag der Acetalbildung:

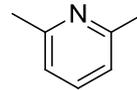


## 3.9 Silylierung

### Gesamtreaktion:

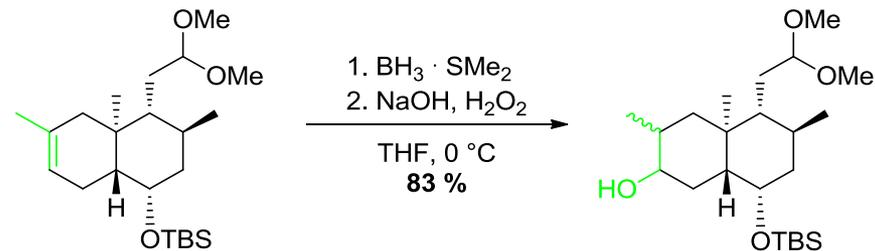


2,6-Lutidin



## 3.10 Hydroborierung

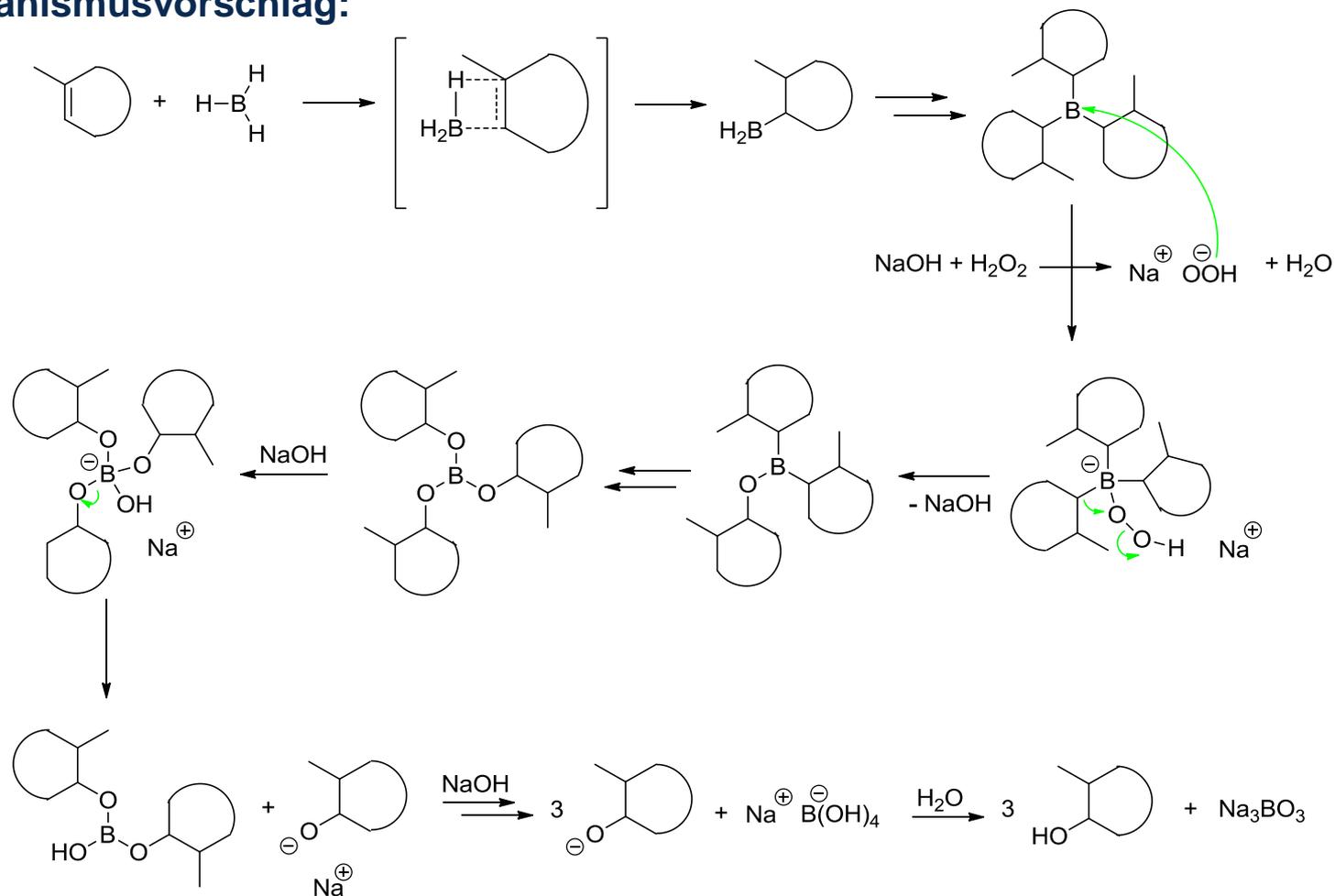
### Gesamtreaktion:



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

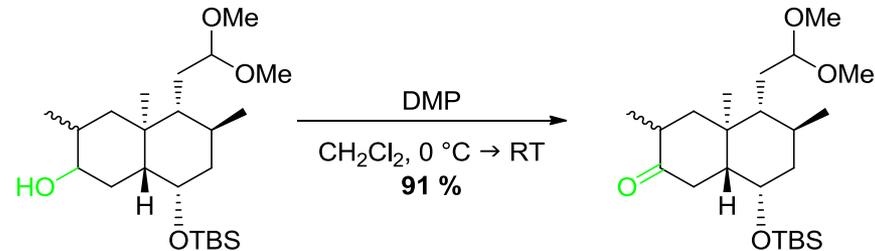
## 3.10 Hydroborierung

### Mechanismusvorschlag:

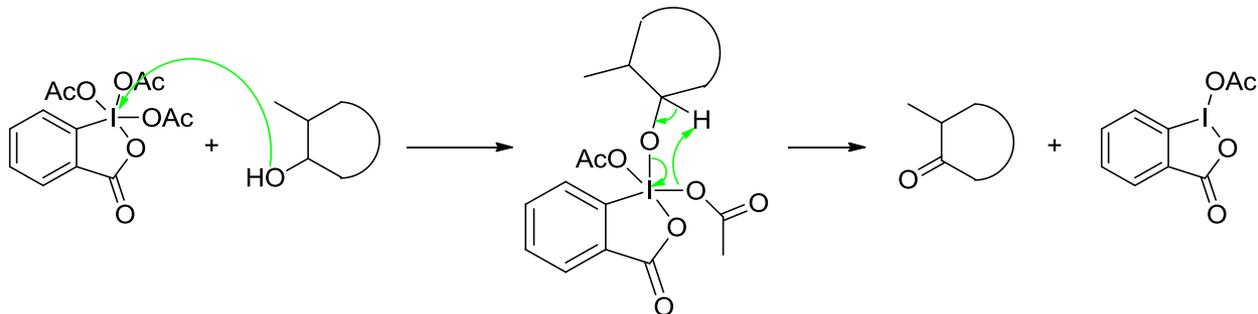


## 3.11 Dess-Martin-Oxidation

### Gesamtreaktion:



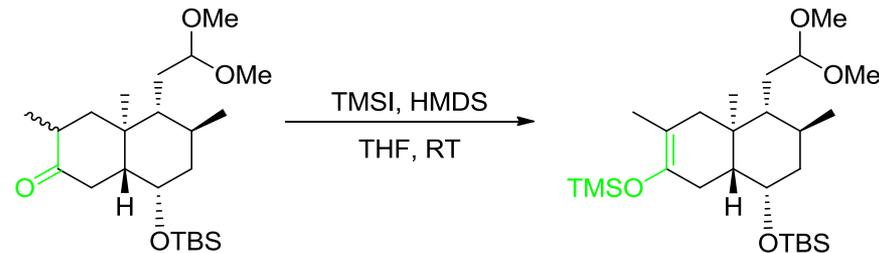
### Mechanismusvorschlag:



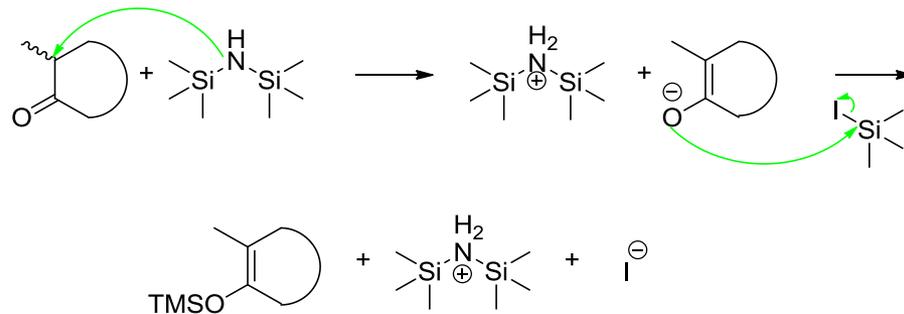
Quelle: (a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277-7287; (b) R. Brückner, *Reaktionsmechanismen* **2004**, 768.

## 3.12 Silylierung

### Gesamtreaktion:

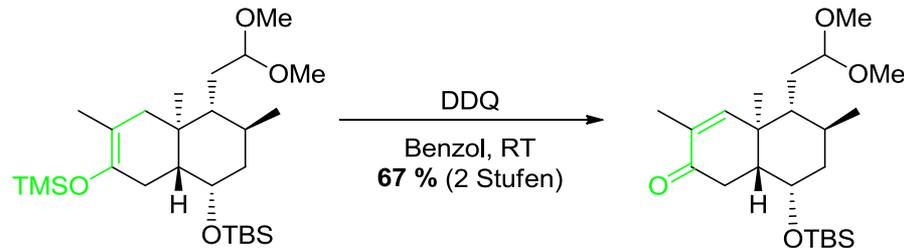


### Mechanismusvorschlag:

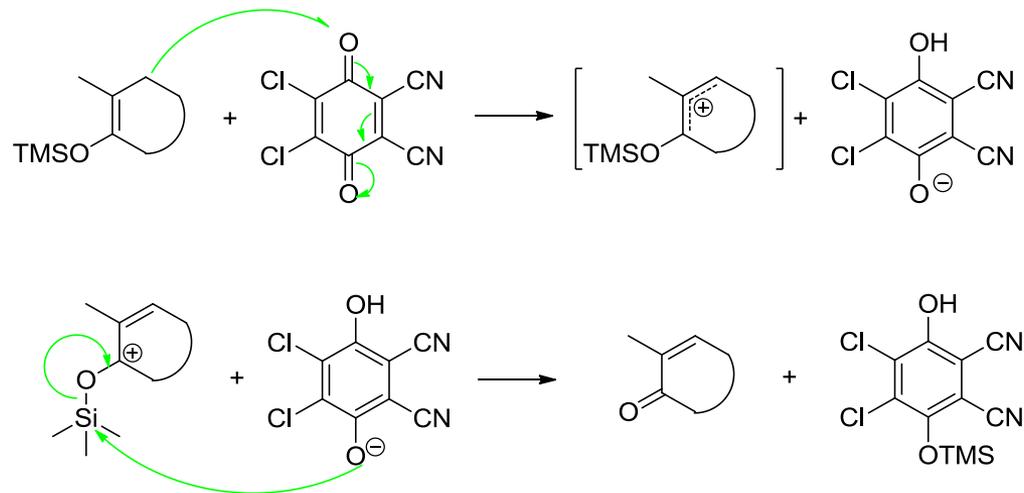


## 3.13 Oxidation mit DDQ

### Gesamtreaktion:



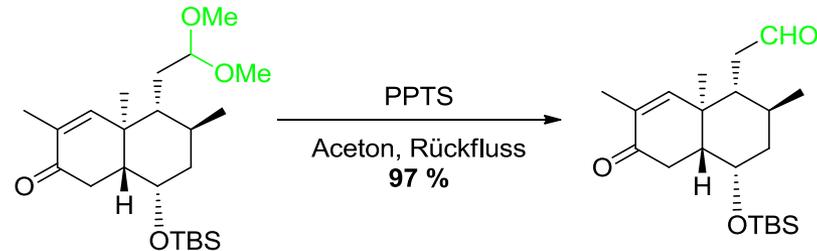
### Mechanismusvorschlag:



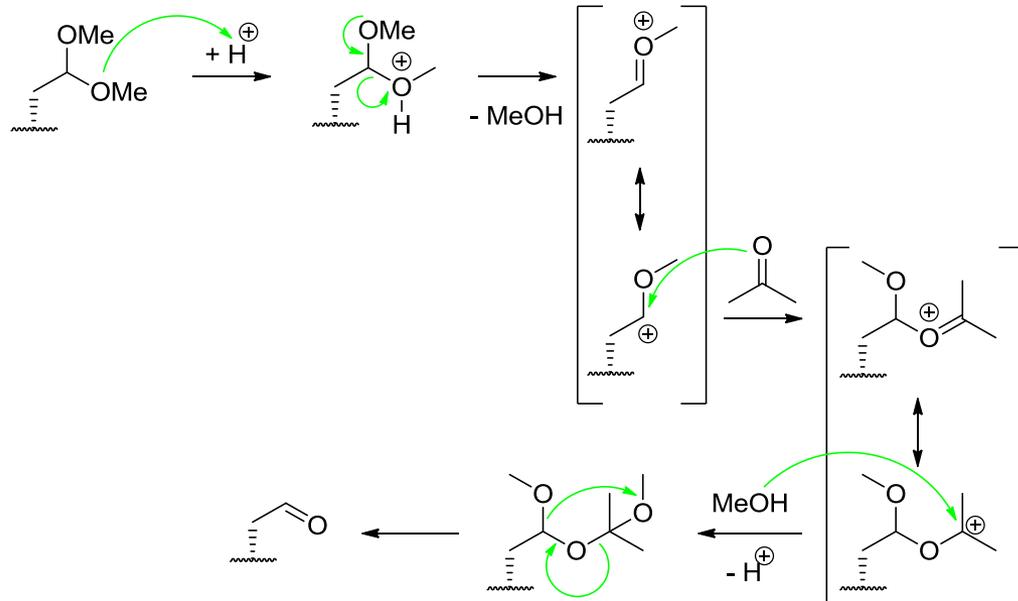
Quelle: Y. Ding, Y. Zhang, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 9495-9497.

## 3.14 Acetalspaltung zum Aldehyd

### Gesamtreaktion:



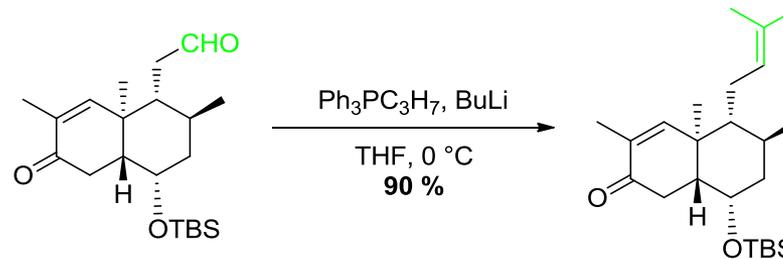
### Mechanismusvorschlag:



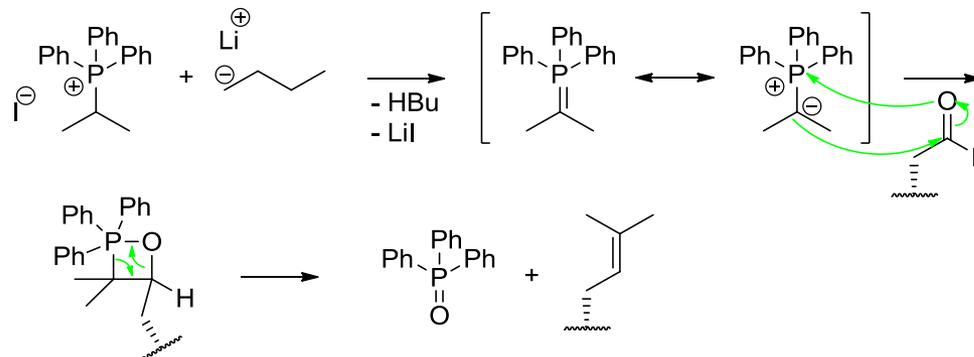
→ Transacetalisierung

## 3.15 Wittig-Reaktion

### Gesamtreaktion:



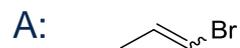
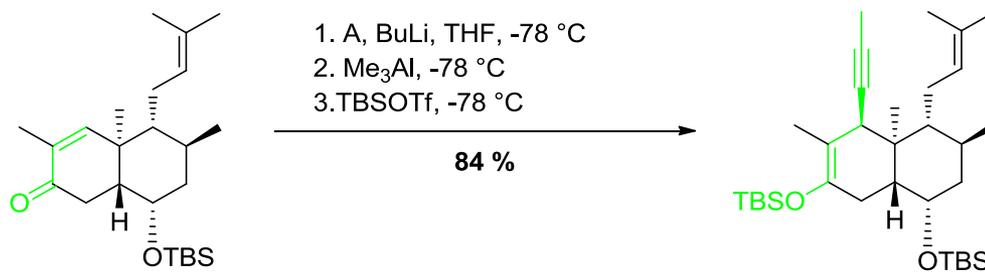
### Mechanismusvorschlag:



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

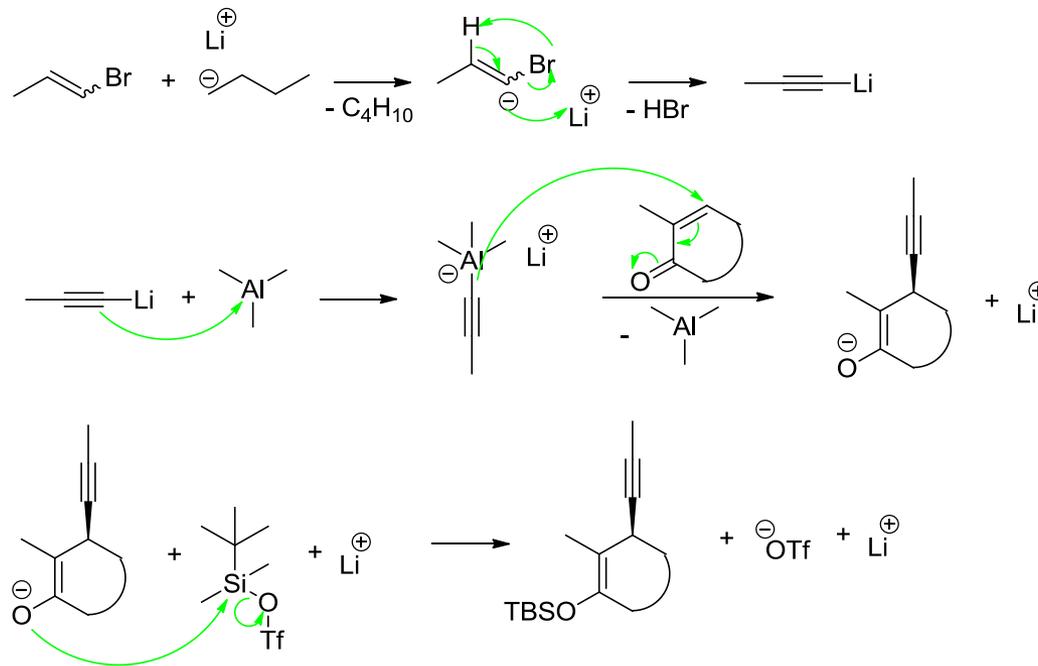
## 3.16 1,4 - Addition

### Gesamtreaktion:



## 3.16 1,4 - Addition

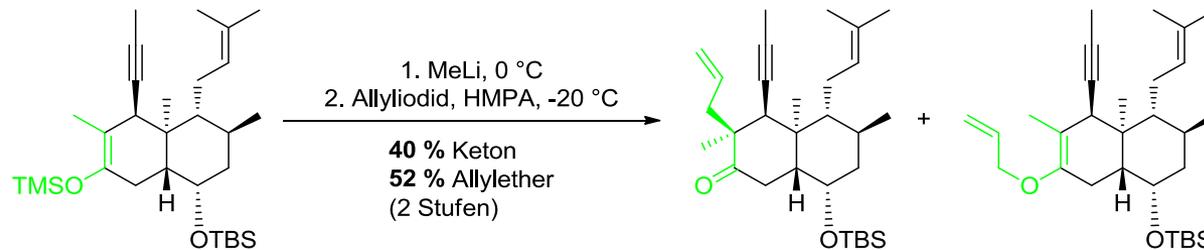
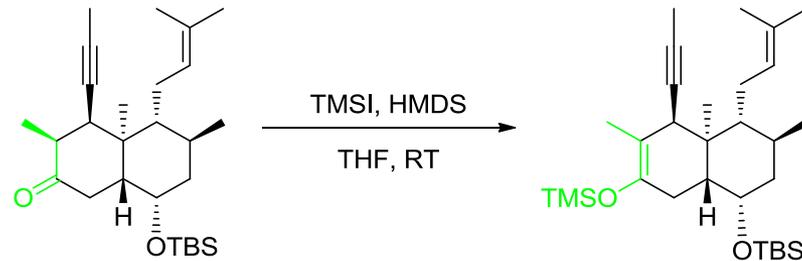
### Mechanismusvorschlag:





## 3.18 Allylierung in 2 Schritten

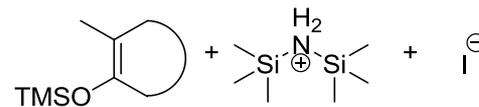
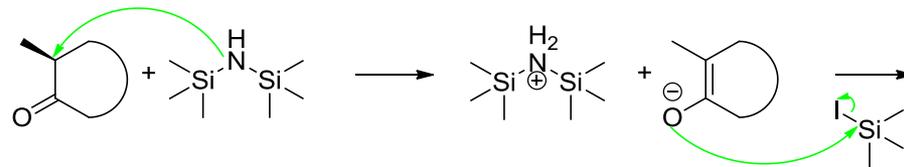
### Gesamtreaktionen:



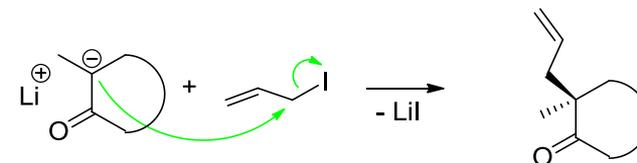
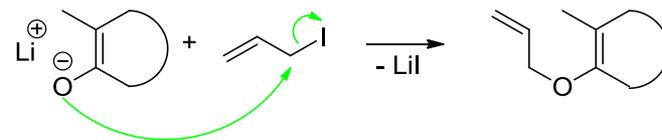
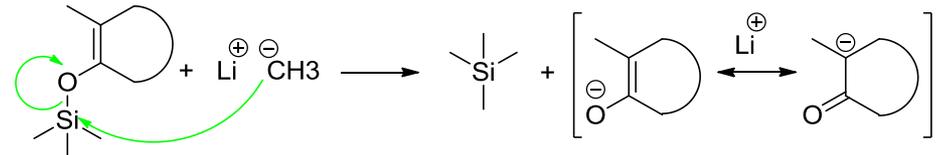
Quelle: S. Kobayashi, K. Manabe, H. Ishitani, J.-I. Matsuo, *SOS* **2004**, *4*, 317.

## 3.18 Allylierung in 2 Schritten

### Mechanismusvorschlag:

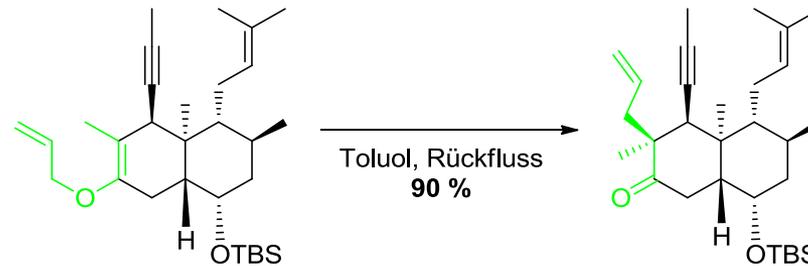


- TMS-Silylenolether Vorstufe für Enolat-Anion-Generierung
- TMS-Abspaltung durch MeLi in polarem, aprotischem LM
- Lithiumenolat  
→ 2 nucleophile Zentren

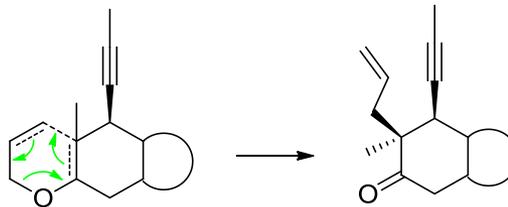


## 3.19 Claisen-Umlagerung

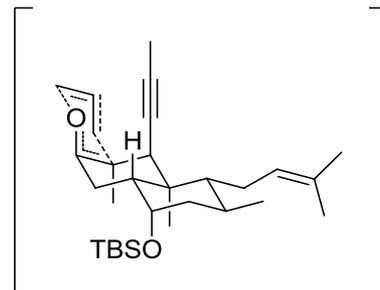
### Gesamtreaktion:



### Mechanismusvorschlag:



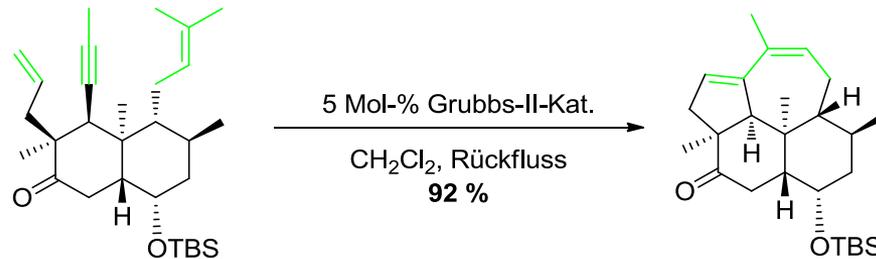
### Stereoselektivität:



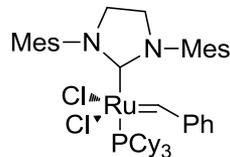
Quelle: R. Brückner, *Reaktionsmechanismen* 2004, 626.

## 3.20 Domino-Metathese des Dienins

### Gesamtreaktion:

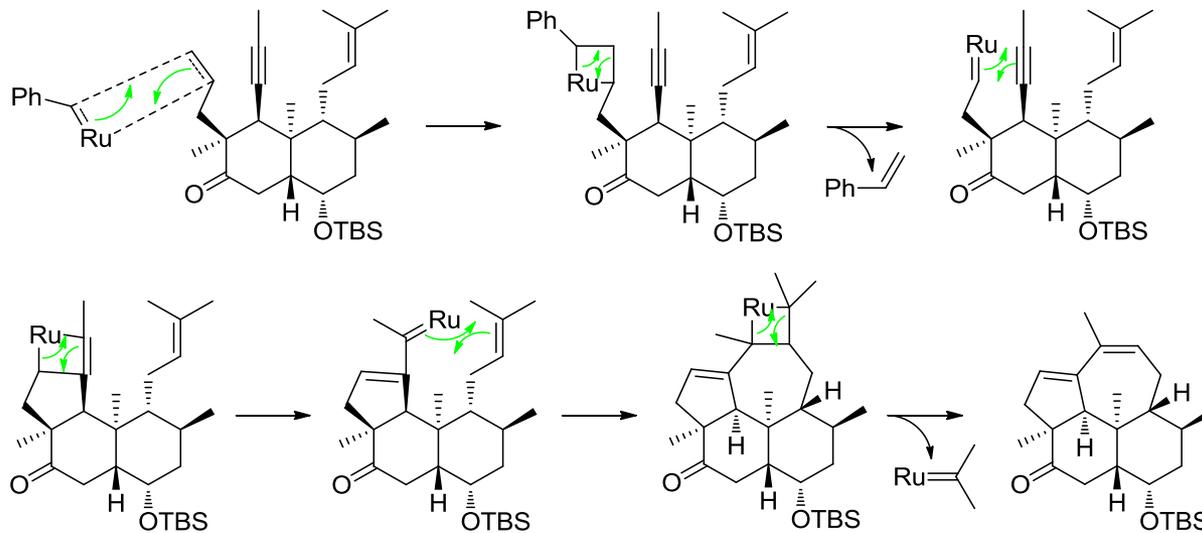


- starke Verdünnung, um die Ringschlussmetathese gegenüber Kreuz-Alken- oder Kreuz-Enin-Metathese zu bevorzugen
- Katalysator: Grubbs-Katalysator der 2. Generation



## 3.20 Domino-Metathese des Dienins

### Mechanismusvorschlag:

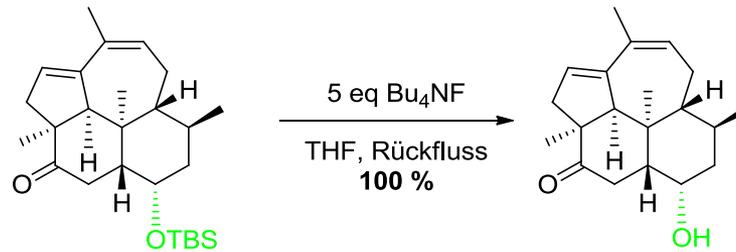


- Katalysatorangriff am monosubstituierten Alken
- Triebkraft: Bildung eines stabilen, konjugierten 1,3-Diens

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.

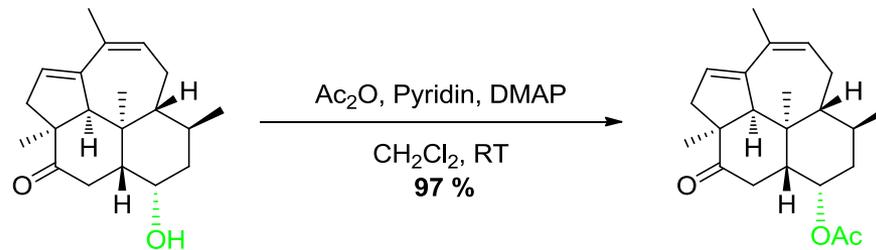
## 3.20 Entschützung zum Alkohol

### Gesamtreaktion:



## 3.21 Acetylierung

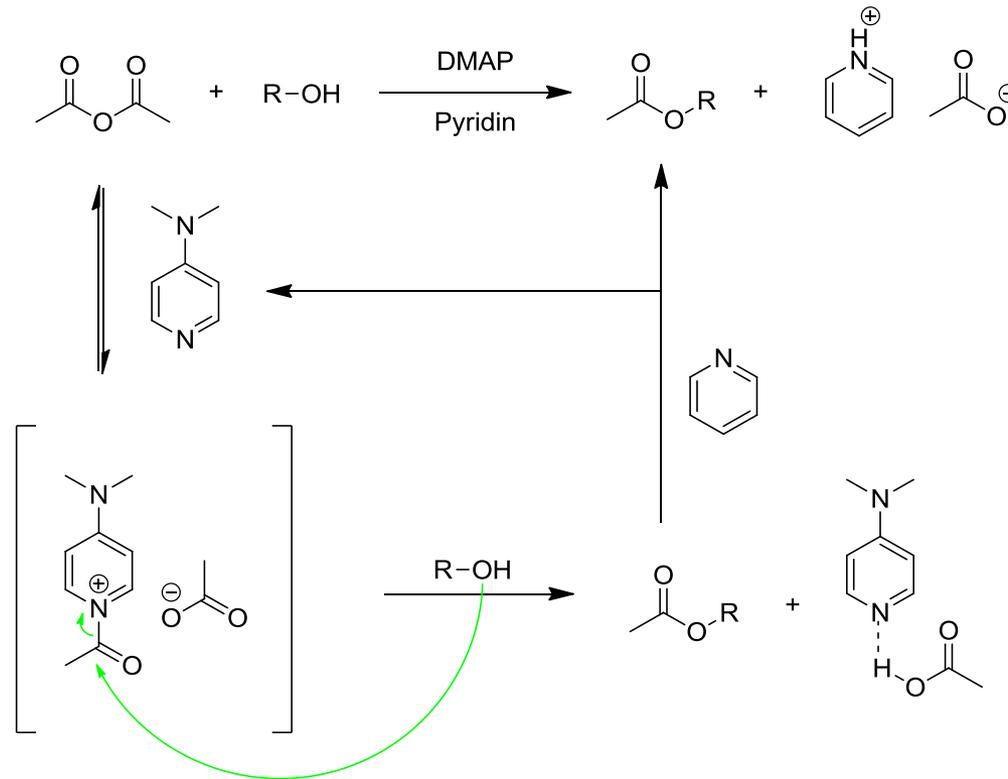
### Gesamtreaktion:



- 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,  $\Delta\epsilon = +1.46$ )

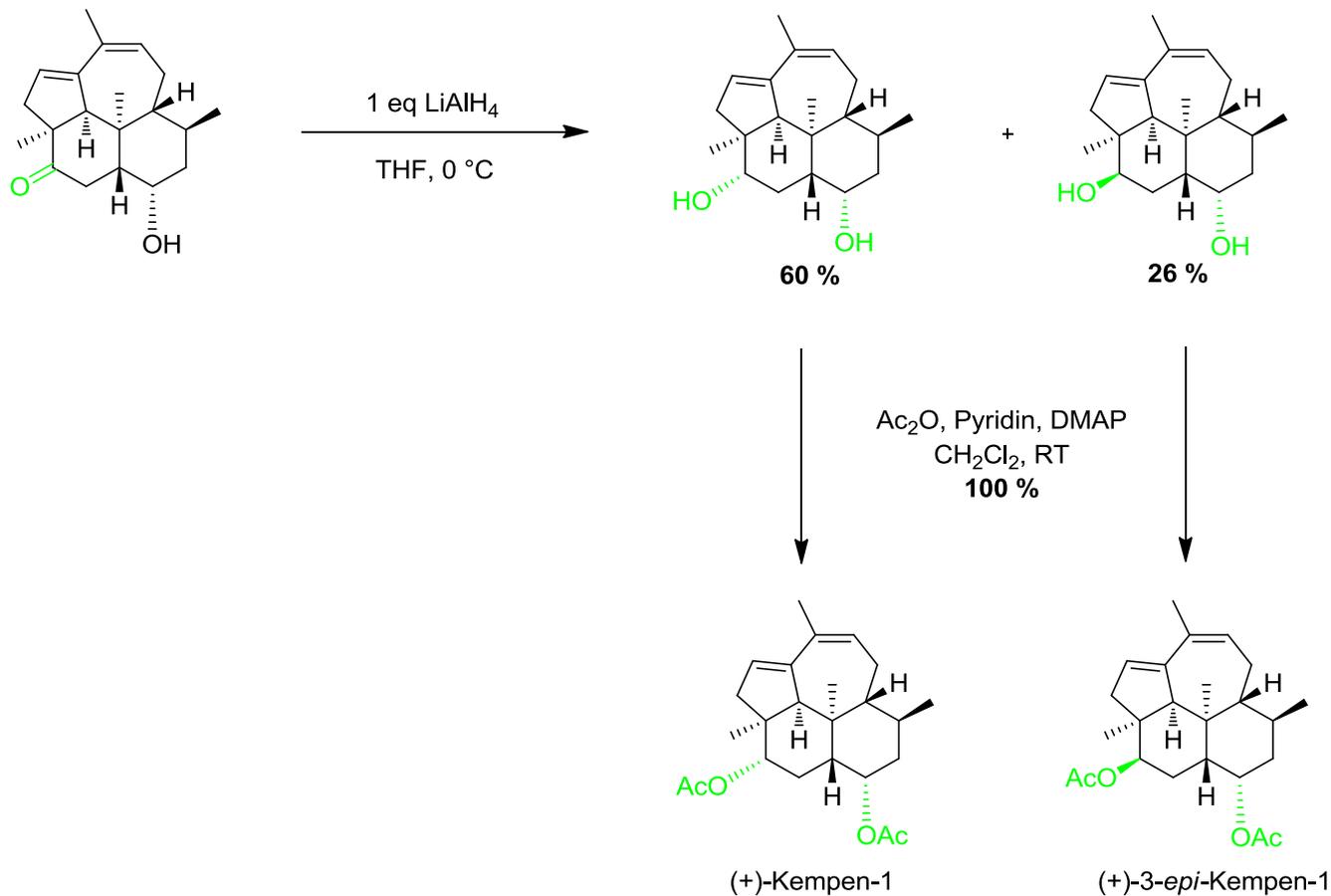
## 3.21 Acetylierung

### Mechanismusvorschlag:

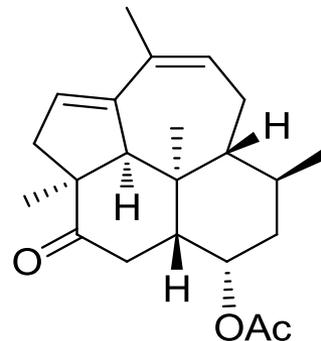


Quelle: A. C. Spivey, S. Arseniyadis, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5552.

## 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!**