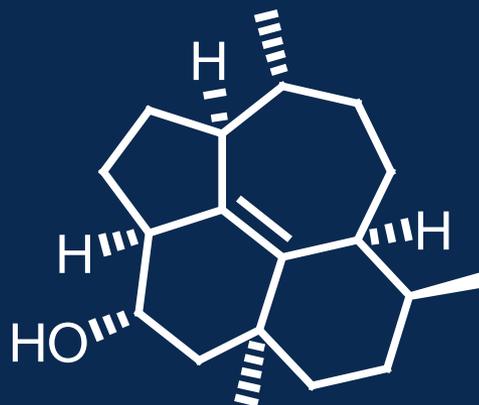


# Totalsynthese von 4-Desmethyl- 3 $\alpha$ -hydroxy-15-ripperten

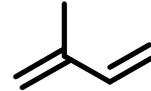
Martin Wustmann, Juliane Ulbricht,  
Johanna Zessin, Sami Kummer,  
Loreen Zeitz, Cathleen Fischer

nach Rabea Hennig



## Terpene

- aus Isopreneinheiten aufgebaute Naturstoffe
- z.B. Monoterpene : aus zwei Isopreneinheiten aufgebaut
- vor allem in Pflanzen als Bestandteile ätherischer Öle, selten in Tieren
- große Vielfalt an Kohlenstoffgerüsten, wenige funktionelle Gruppen



## 3 $\alpha$ -Hydroxy-15-ripperten

- cyclisches Diterpen
  - aufgebaut aus 4 Isopreneinheiten und damit 20 Kohlenstoffatomen
  - ca. 2000 bekannt, fast ausschließlich (Poly)cyclen
- aus Abwehrsekreten der Soldaten verschiedener Termitenarten isoliert
- das 4-Desmethyl-3 $\alpha$ -Hydroxy-15-ripperten zeigt gegenüber *B.subtilis* ATCC6633 ( grampositives, stäbchenförmiges, begeißeltes Bakterium ) im Test der minimale Hemmkonzentration (MHK) bei einer Konzentration von 128  $\mu$ g/ml antibakterielle Wirkung



P. Nuhn, *Naturstoffchemie*, 4. Auflage, Hirzel Verlag, Stuttgart, Leipzig, **2006**.

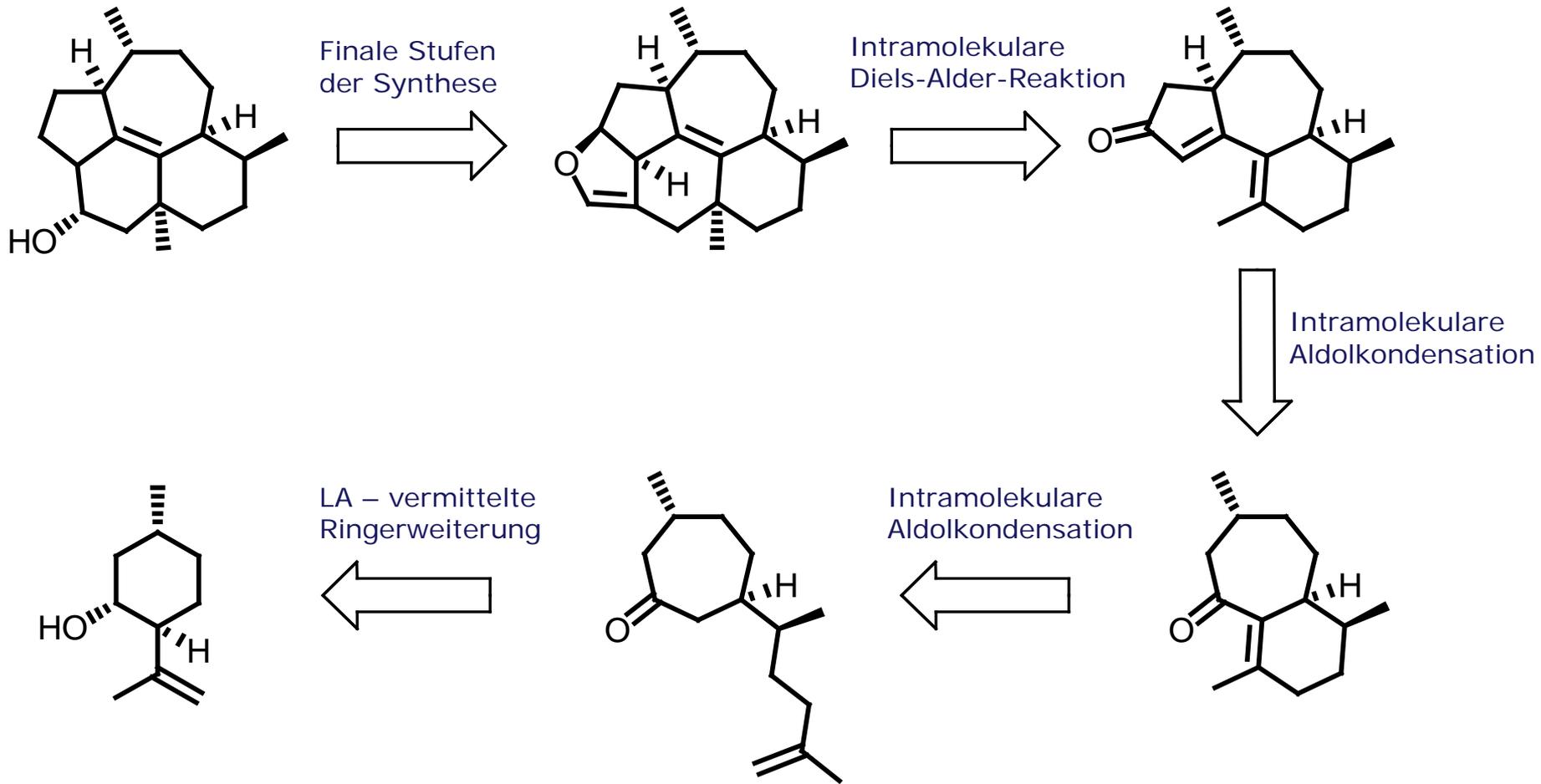
G. D. Prestwich, *Biochem. Sys. Ecol.* **1979**, 7, 211-221.

G. Habermehl, P.E. Hamann, *Naturstoffchemie*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2008**.

TU Dresden, 15.02.2011

Totalsynthese von 4-Desmethyl-3 $\alpha$ -hydroxy-15-ripperten

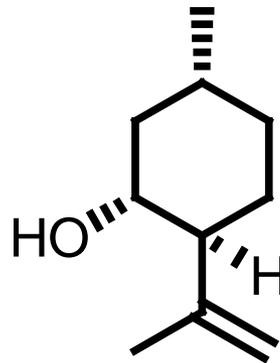
# 2. Retrosynthese



## 3. Darstellung des Bicyclus

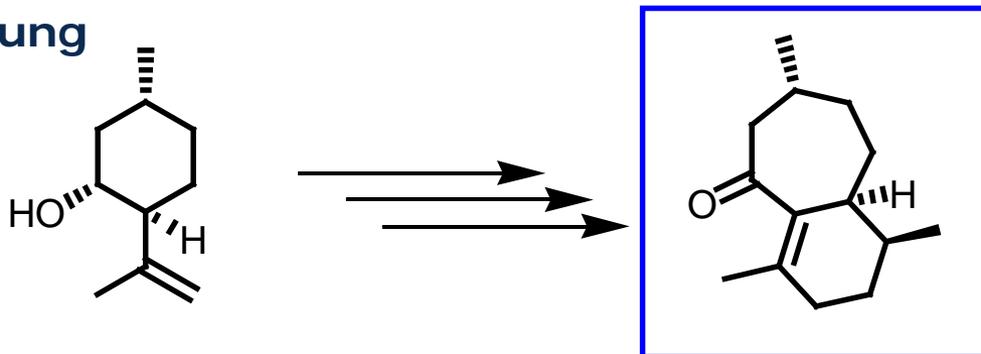
- Edukt für die Synthese stellt das Monoterpen (-)-Isopulegol dar, welches kommerziell erhältlich ist

→ 90 € / kg bei Sigma-Aldrich



## 3. Darstellung des Bicyclus

### Gesamtgleichung

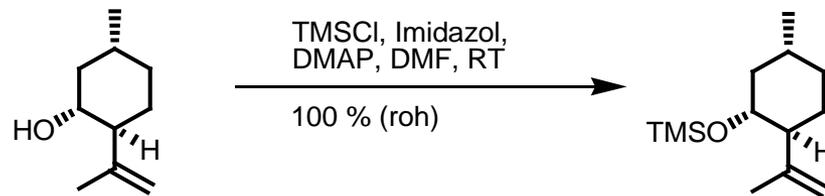


### Teilschritte zur Synthese des Bicyclus

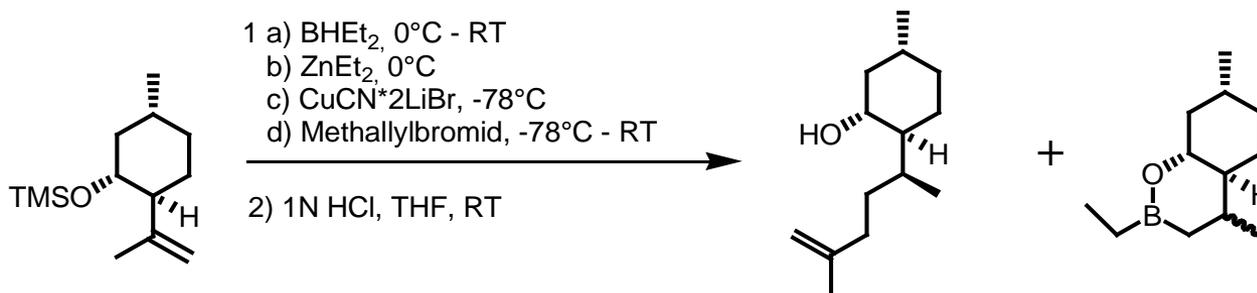
1. Kettenverlängerung des Edukts
2. PCC-Oxidation zum Sechsringketon
3. Ringerweiterung zum 7-Ring
4. Darstellung des Diketons
5. Aldolkondensation zum Aufbau des Bicyclus

## 3.1 Kettenverlängerung von (-)-Isopulegol

### • Darstellung des Trimethylsilyl ethers



### • Formale Hydromethallylierung

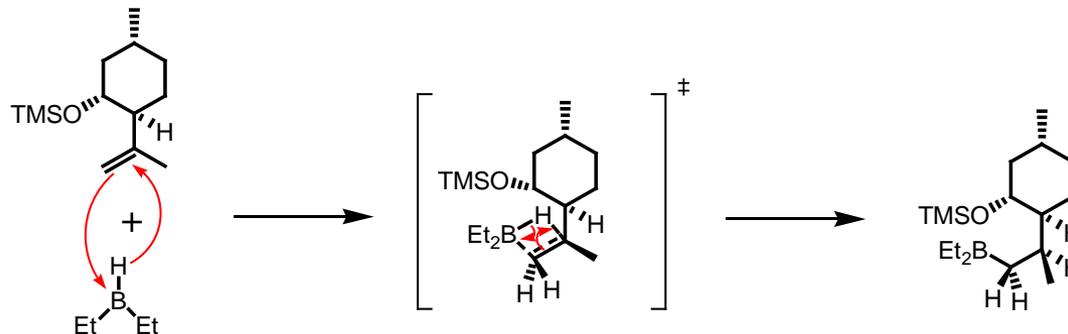


# 3.1 Kettenverlängerung von (-)-Isopulegol

## Teilschritte der Hydromethallylierung:

a) Hydroborierung mit Diethylboran

Mechanismusvorschlag:



b) Bor-Zink-Austausch mit Diethylzink

c) Transmetallierung auf Kupfer

d) saure Spaltung des Silylethers

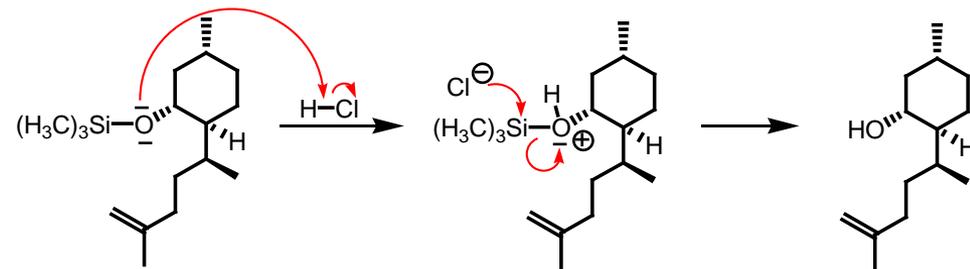
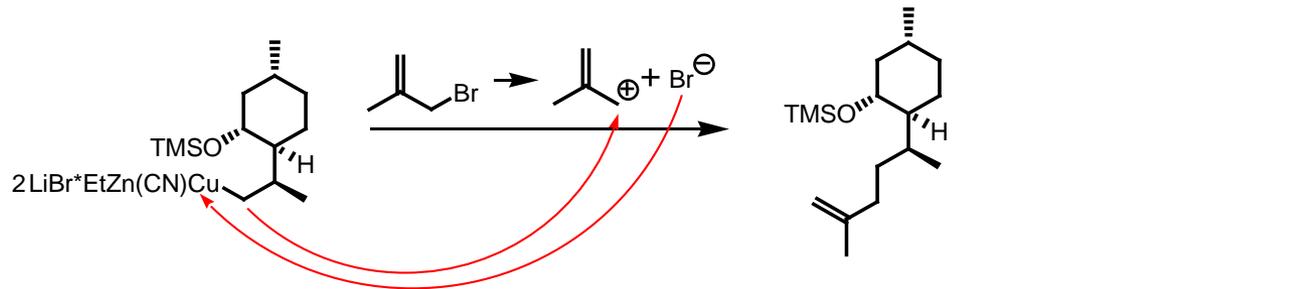
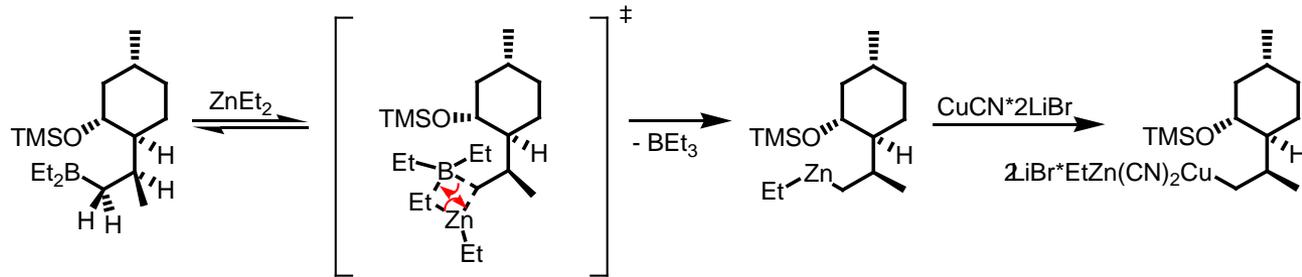
F. Langer, A. Devasagayaraj, P. Chavant, P. Knochel, *Synlett*, **1994**, 410-412.

P. Knochel, *Synlett*, **1995**, 393-403.

P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2117-2188.

# 3.1 Kettenverlängerung von (-)-Isopulegol

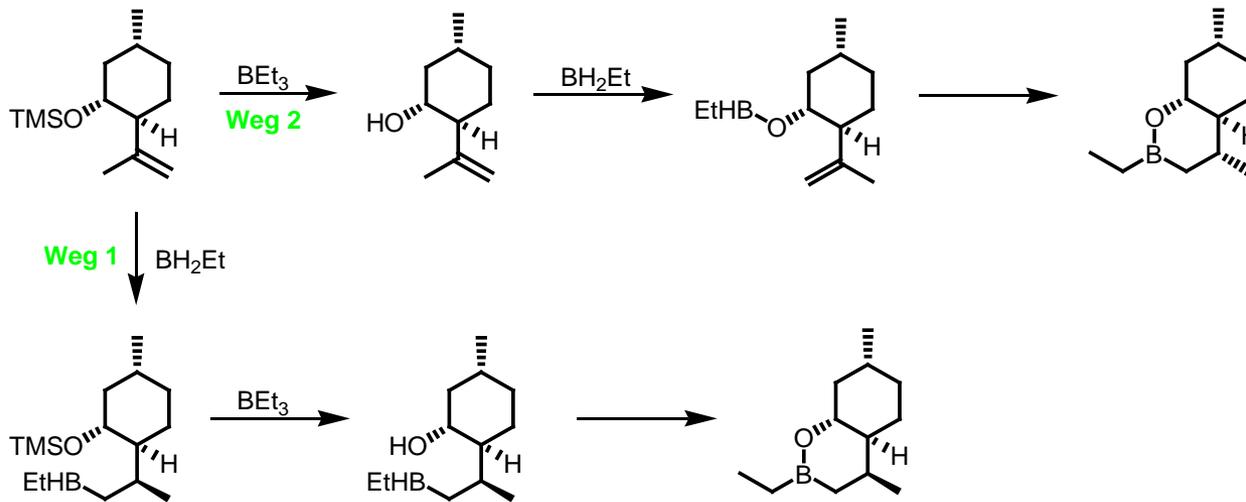
Mechanismusvorschlag:



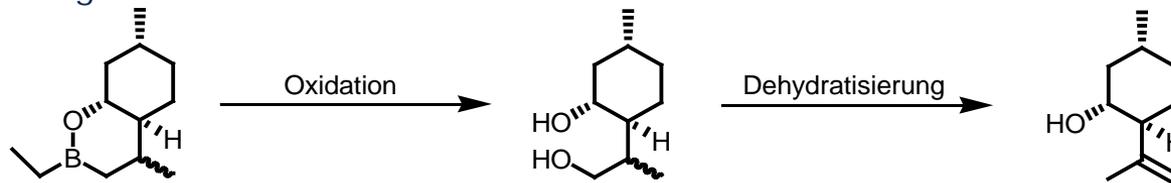
# 3.1 Kettenverlängerung von (-)-Isopulegol

## Betrachtung des Nebenproduktes

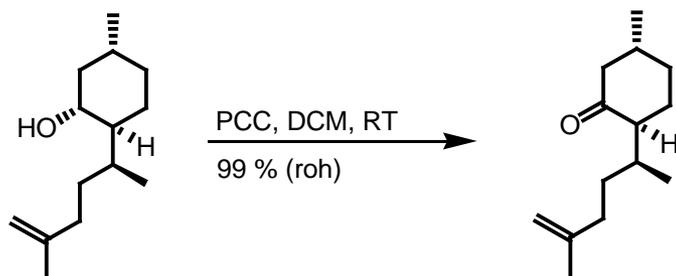
- Nebenprodukt entsteht mit Ausbeute von 18 %
- liegt als Diastereomergemisch vor (2.7:1, <sup>1</sup>H-NMR)



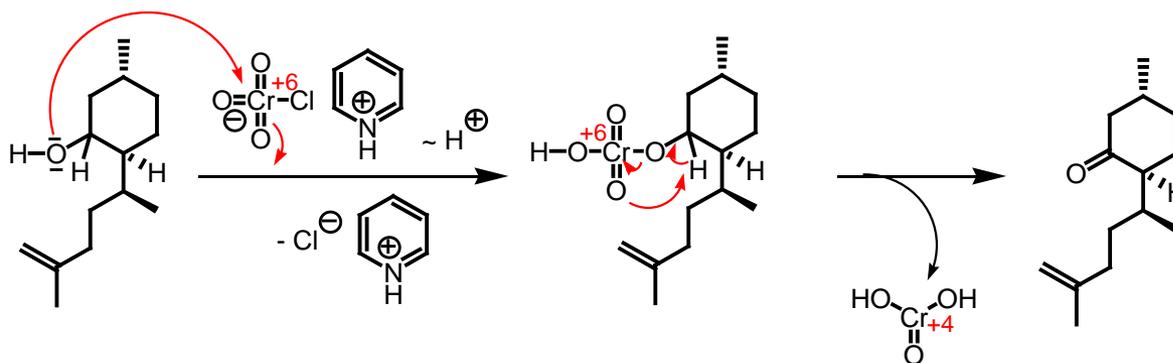
- Aufarbeitung



## 3.2 PCC-Oxidation zum Sechsringketon



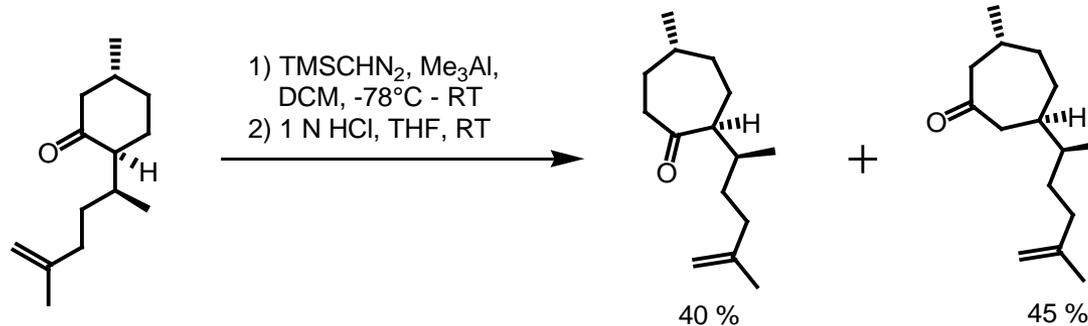
Mechanismusvorschlag:



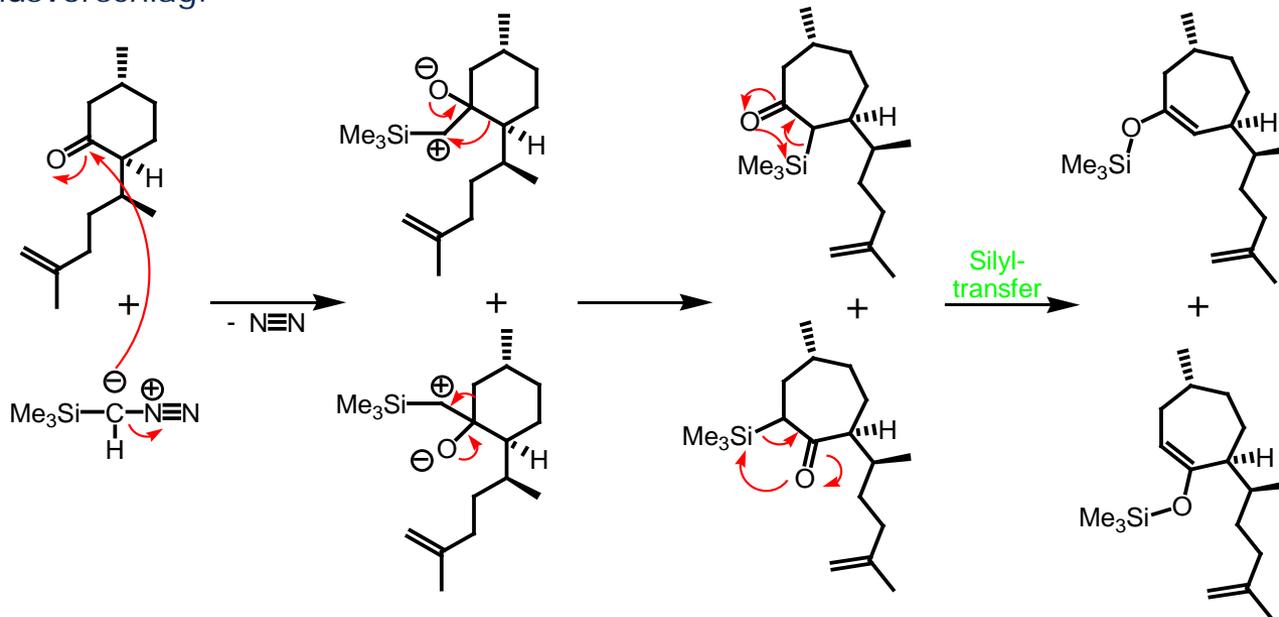
E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 31, 2647-2650.

R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Spektrum **2007**, 742.

## 3.3 Ringerweiterung mit Trimethylsilyldiazonmethan

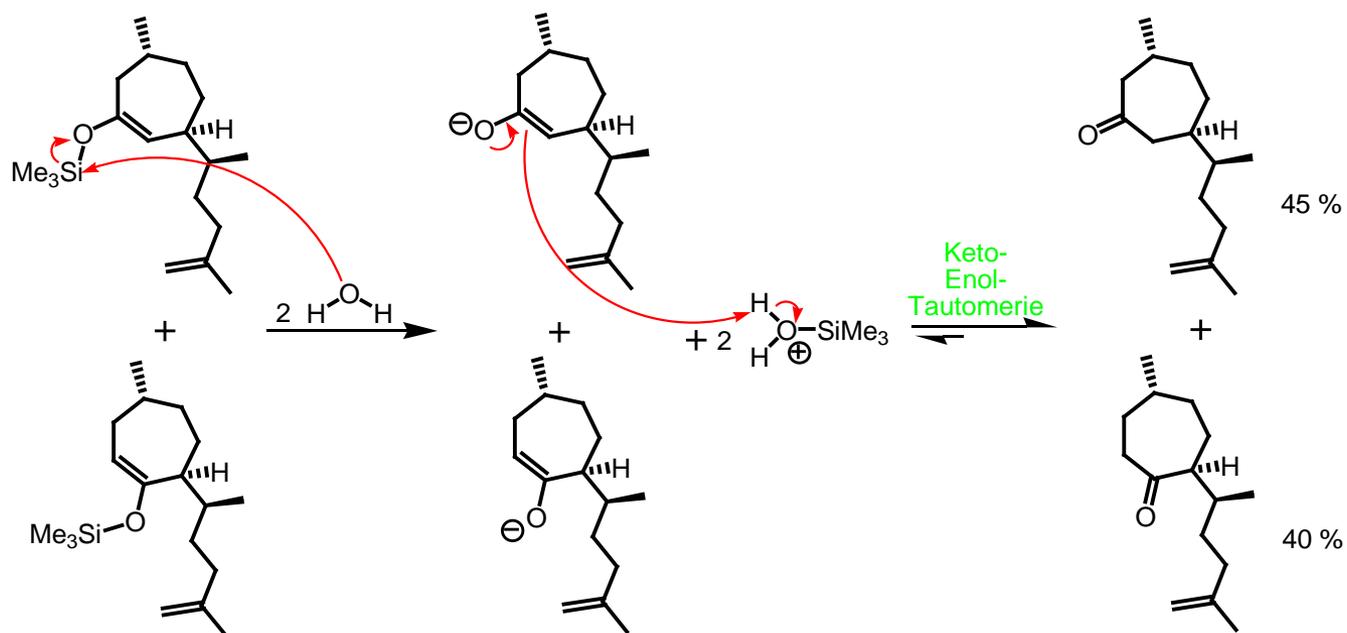


Mechanismusvorschlag:



N. Hashimoto, T. Aoyama, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 4619 – 4622.

## 3.3 Ringerweiterung mit Trimethylsilyldiazonmethan

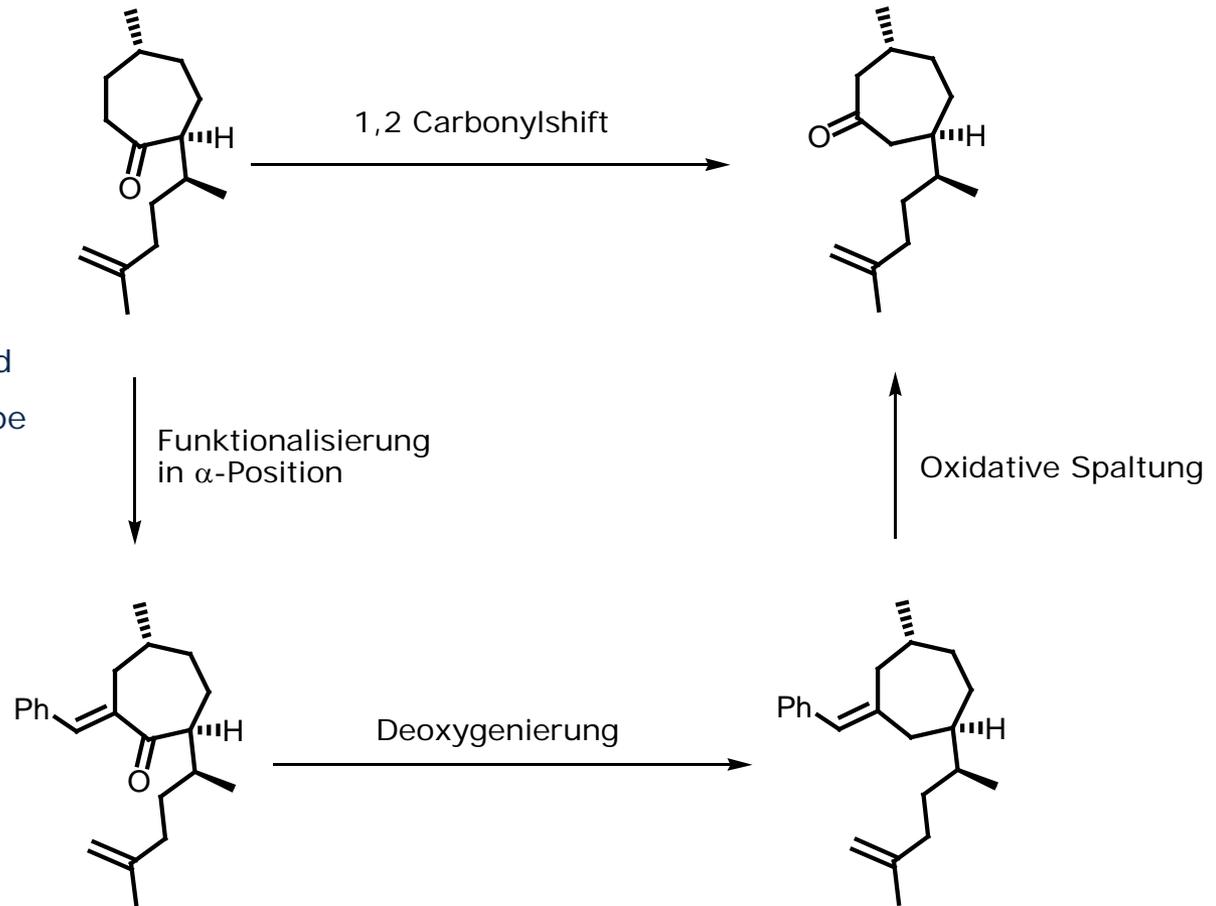


## 3.4 1,2-Carbonylshift

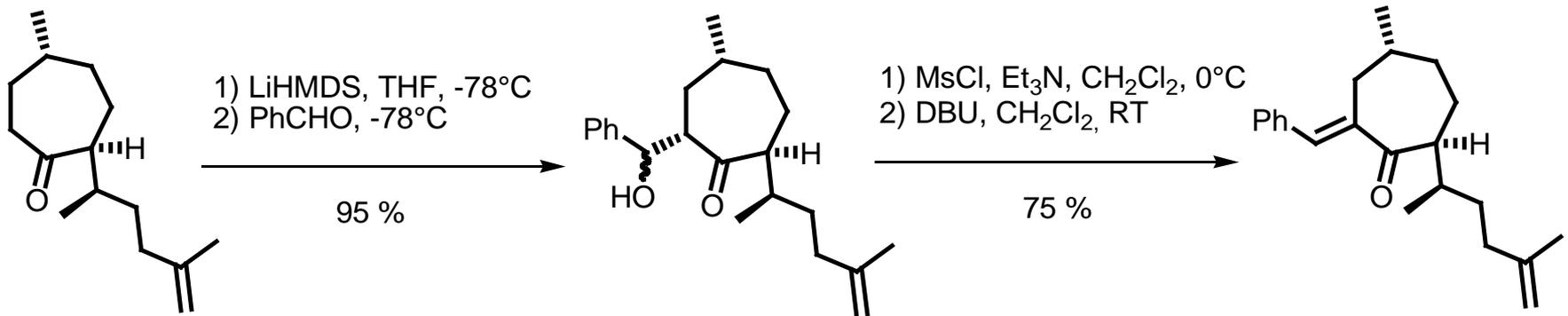
### Drei Schritte:

- Funktionalisierung durch Aldolkondensation mit Benzaldehyd
- Deoxygenierung der Carbonylgruppe
- Oxidative Spaltung der Doppelbindungen

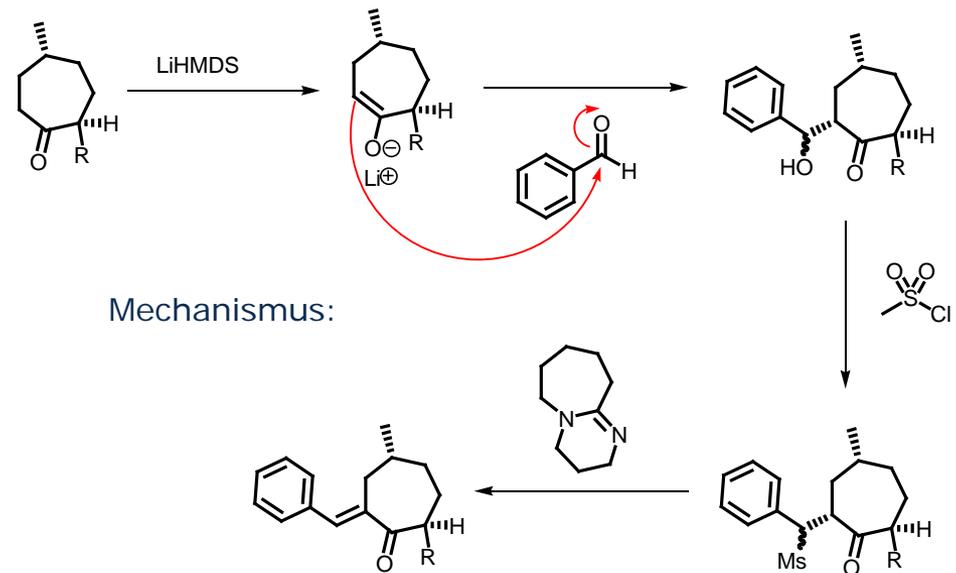
- Gesamtausbeute: 57 %
- in Anlehnung an *Meakins*



### 3.4.1 Funktionalisierung - Aldolkondensation



- kinetisch kontrollierte, regioselektive Deprotonierung
- Aldoladdition mit Benzaldehyd  
→ Lithiumenolatbildung → Bildung zweier stereoisomerer Hydroxyketone
- Umsetzung mit Mesitylchlorid im Basischem  
→ Generierung einer guten Abgangsgruppe
- Eliminierung mit DBU

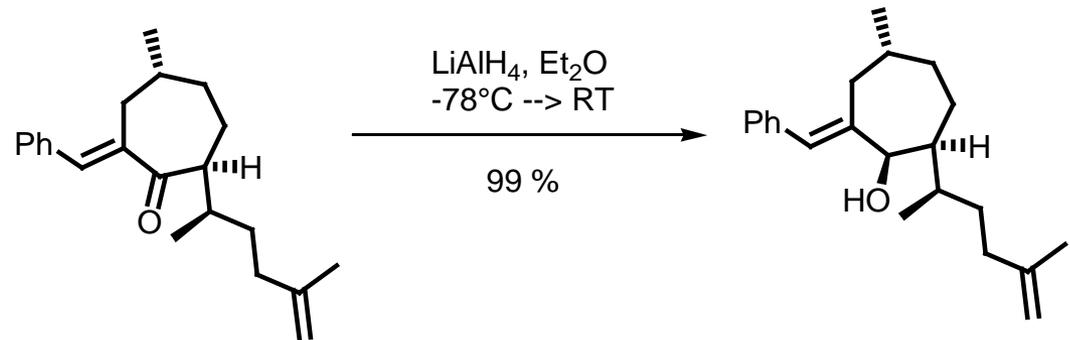


R. Brückner, "Reaktionsmechanismen", 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, 2004, 561.

## 3.4.2 Deoxygenierung

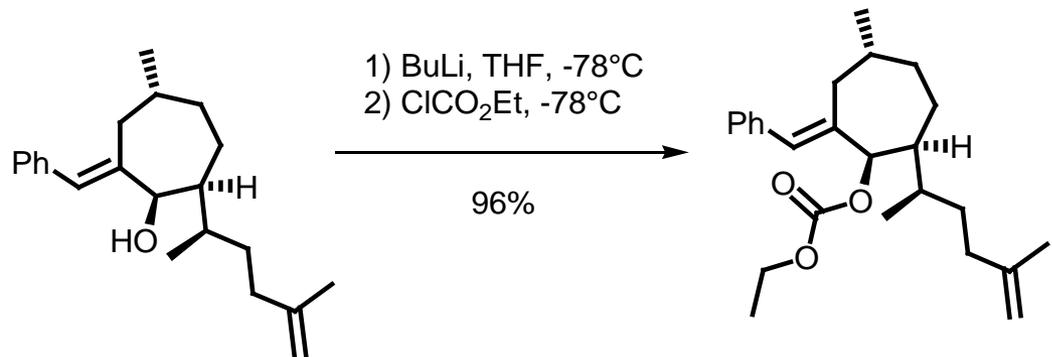
### Reduktion:

- Entfernung der Ketofunktionalität  
→ Allylalkohol
- Entstehung nur eines Diastereomers

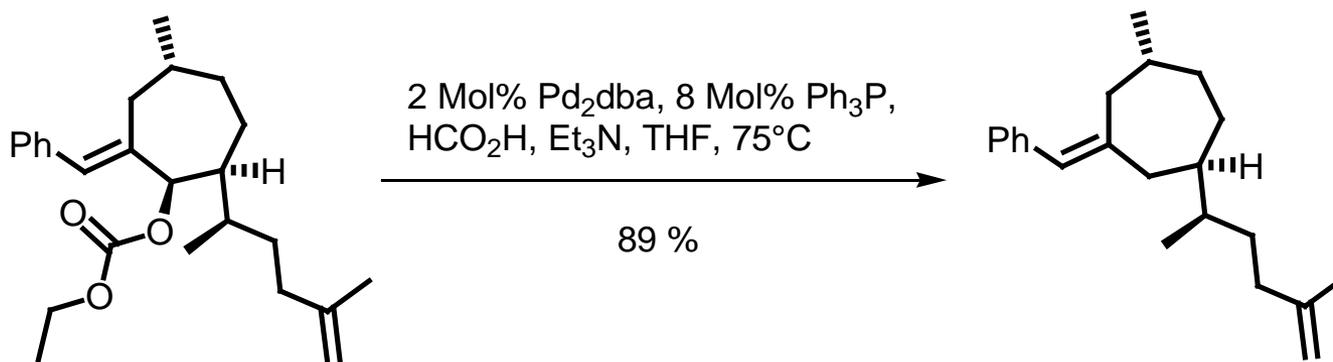


### Aktivierung der Hydroxyleinheit:

- Vorbereitung für Defunktionalisierung nach *Tsuji, Trost*
- Hydroxylgruppe als bessere Abgangsgruppe aktivieren → Veresterung zu Carbonat
- Deprotonierung durch Lithiumbase
- Umsetzung mit  $\text{EtOCOCl}$



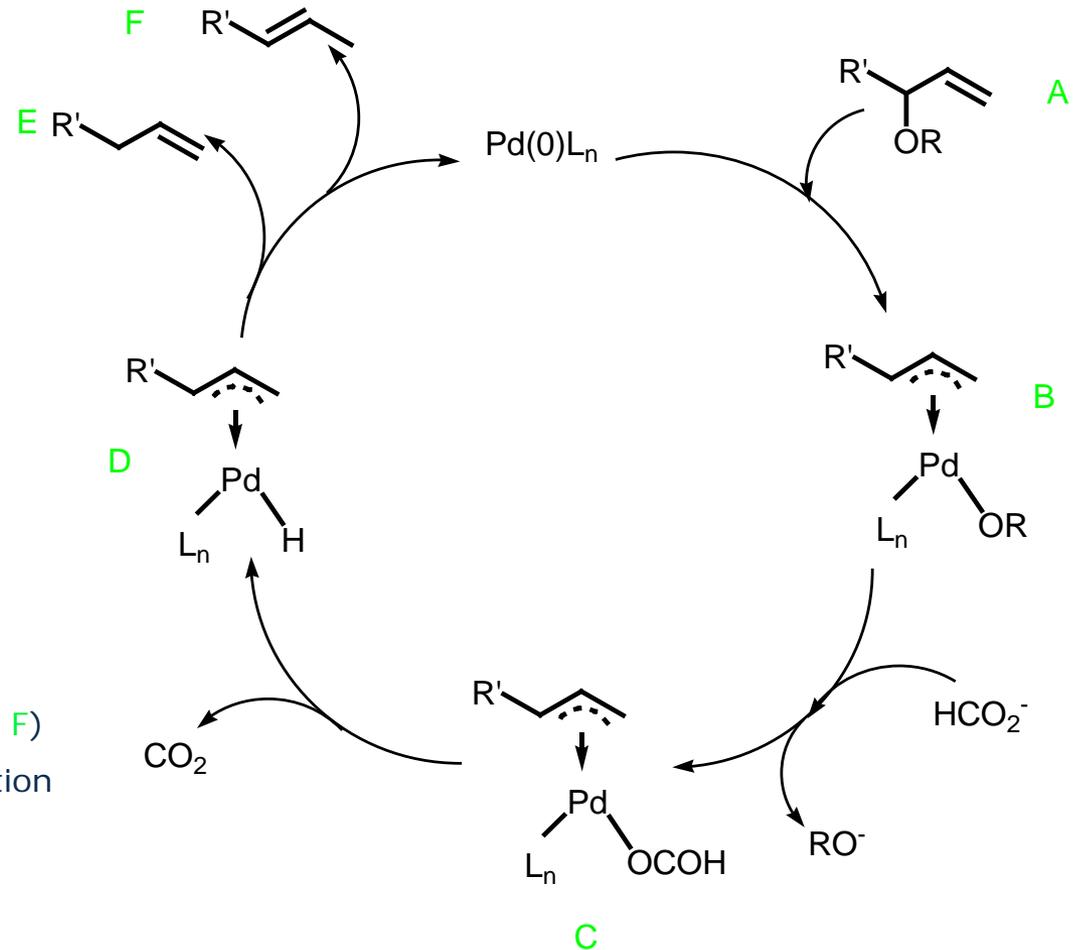
## 3.4.2 Deoxygenierung - Defunktionalisierung



- Katalysezyklus nach *Tsuji, Trost*
- Palladiumkatalysierte Reduktion mit Triethylamin und Ameisensäure (Hydridquellen)
- milde Defunktionalisierung zu Olefin
- hohe Selektivität und Ausbeute
- Vorteile:
  - *in situ* herstellbare Katalysatorspezies
  - Herstellung nur eines Isomers
  - Ausbeuten in Multigramm-Maßstab

### Katalysezyklus:

- *in situ* hergestellte aktive Palladium(0)katalysatorspezies
- oxidative Addition des Katalysators an allylische C-O Bindung (A)  
→  $\pi$ -Allylpalladiumkomplex (B)
- Abgangsgruppe wird durch Formiat substituiert → unter  $\text{CO}_2$  Freisetzung abgespalten  
→ Palladiumhydridkomplex (D)
- reduktive Eliminierung  
→ normal zwei isomere Olefine (E und F)  
→ speziell nur ein Isomer, da Konjugation zum Phenylring

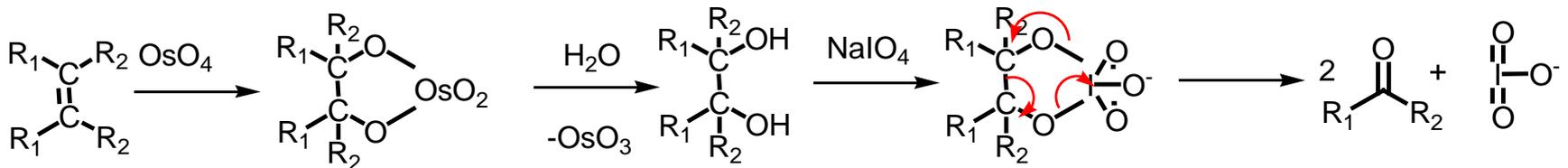
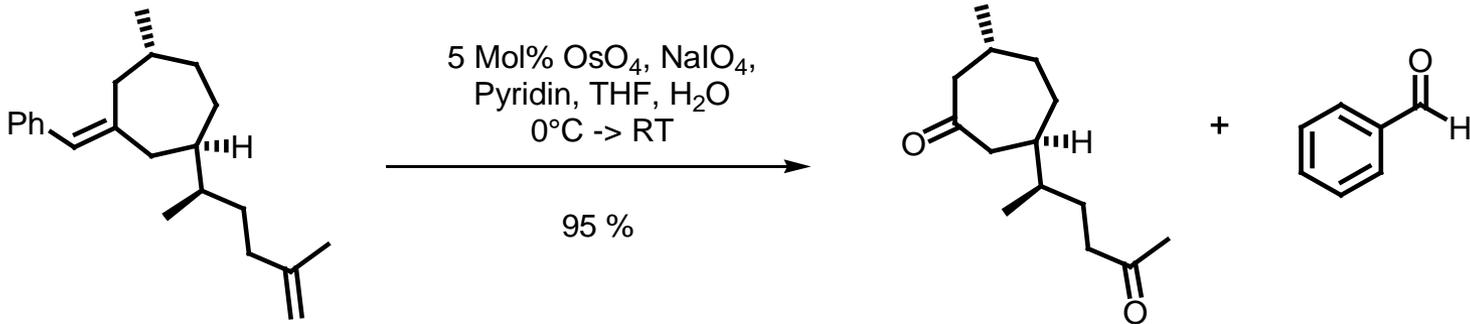


J. Tsuji, *PureAppl. Chem.* **1989**, *61*, 1673-168.

J. Tsuji, T. Yamakawa, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *7*, 613-616.

## 3.4.3 Oxidative Spaltung

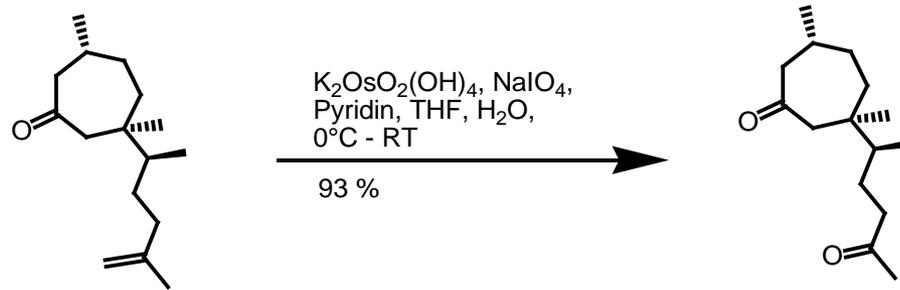
- Generierung des Diketons durch oxidative Spaltung beider Doppelbindungen (nächster Schritt fällt für dieses Isomer weg)
  1. Osmiumtetraoxidkatalysierte Dihydroxylierung
  2. Glycolspaltung



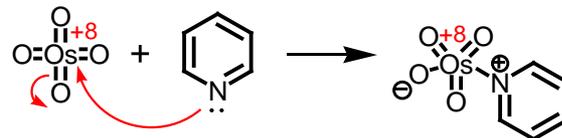
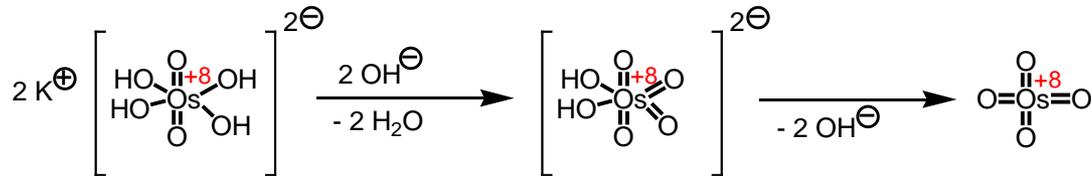
Organikum, 22. Auflage, WILEY-VCH, 2004, S. 306.

R. Brückner, "Reaktionsmechanismen", 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, 2004, 758.

## 3.5 Darstellung des Diketons



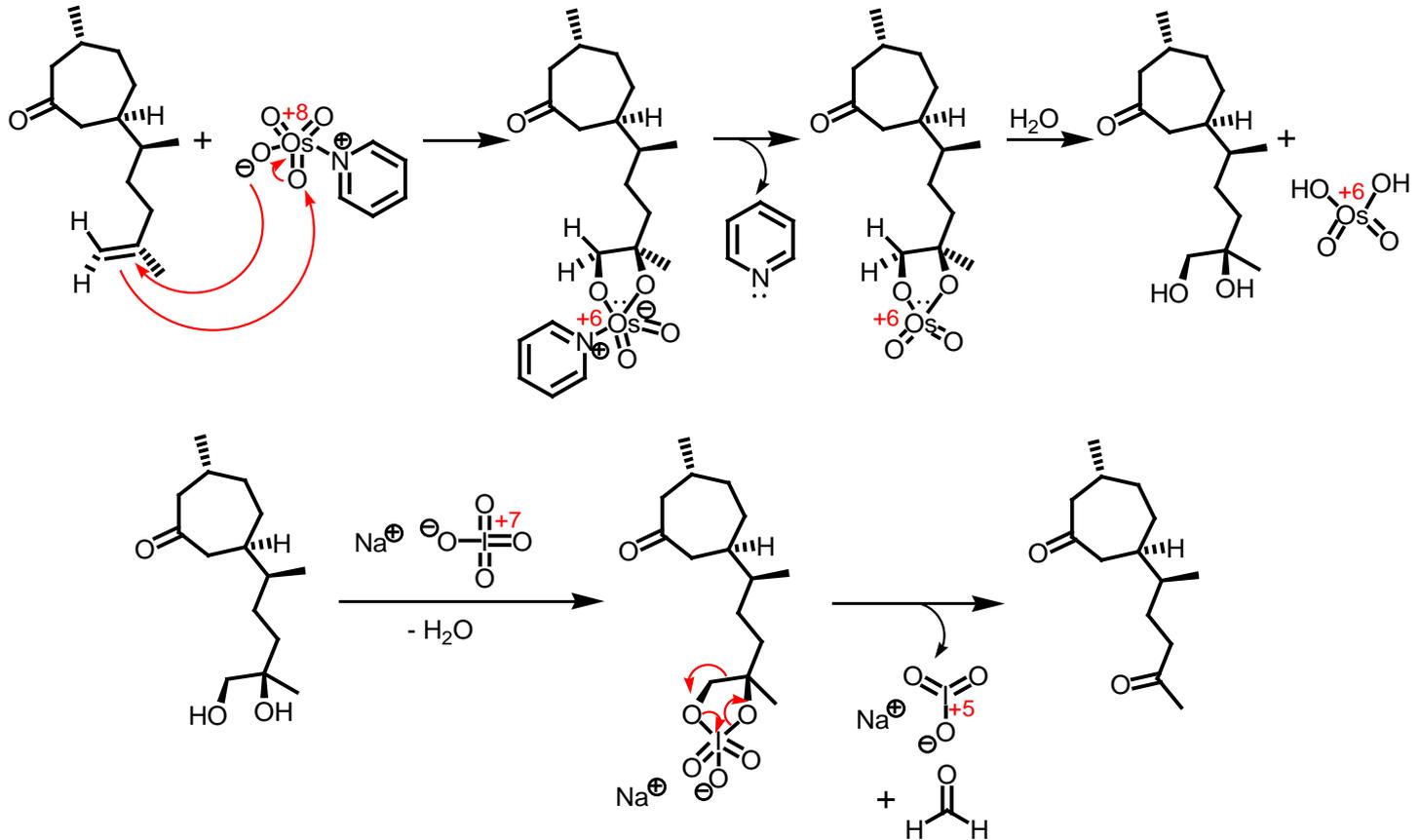
- cis-Dihydroxylierung mit anschließender 1,2-Glykolsplaltung
- Natriumperiodat: Cooxidanz zur Regenerierung des Katalysators und zur Spaltung des Diols
- Pyridin: Ligandenbeschleunigung (durch Koordination am Osmium)
- Aktivierung des Osmiums:



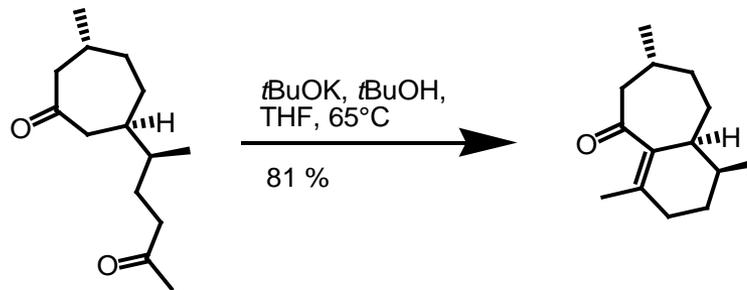
R. Brückner, Reaktionsmechanismen, 3. Auflage, Spektrum ,2007, 752, 758.

## 3.5 Darstellung des Diketons

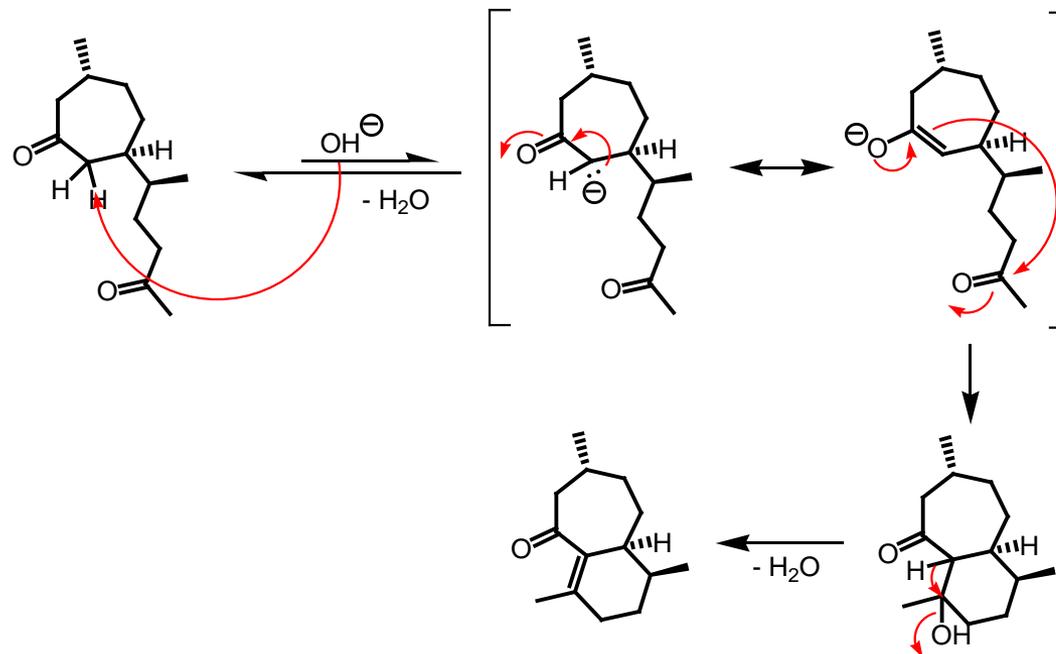
Mechanismusvorschlag:



## 3.6 Aldolkondensation zum Aufbau des Bicyclus

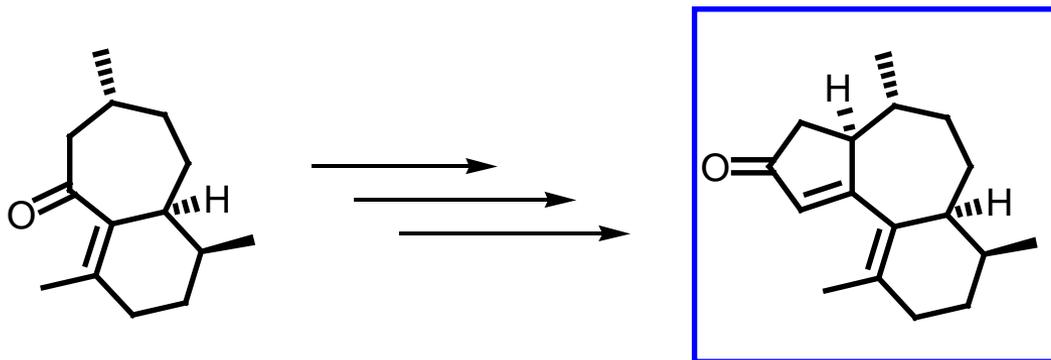


Mechanismusvorschlag:



## 4. Anellierung des Fünfringes

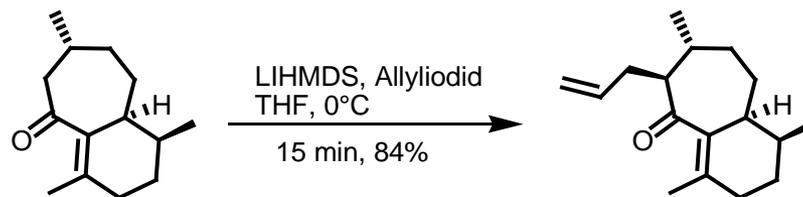
Gesamtgleichung:



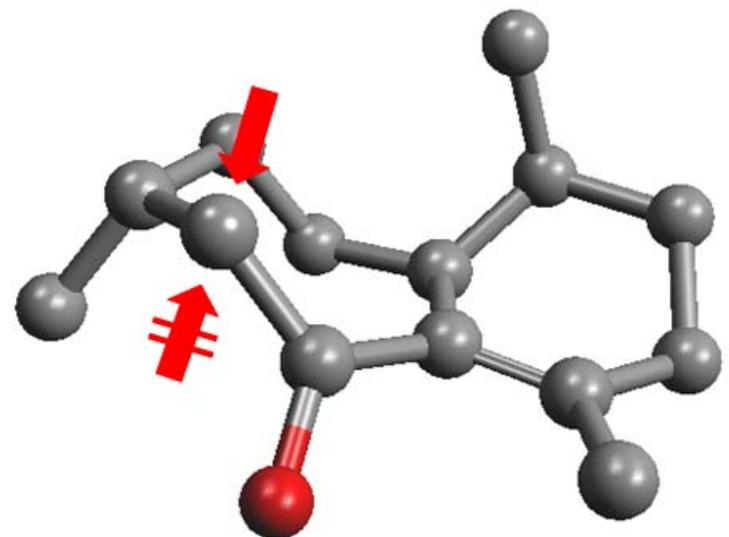
Teilschritte zur Synthese des Tricyclus:

1. Diastereoselektive Allylierung
2. Wacker-Oxidation zum Diketon
3. Mikrowellenassistierte Aldolkondensation

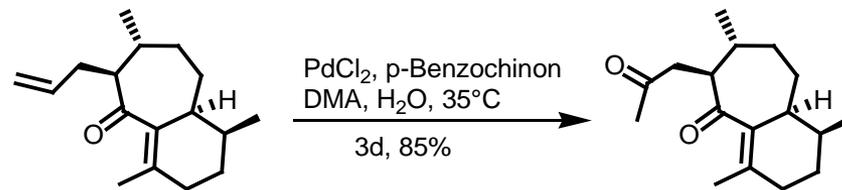
## 4.1 Diastereoselektive Allylierung



- durch Einbringung einer Allylseitenkette  
Bereitstellung aller notwendigen Kohlenstoffatome  
zur Bildung des Fünfringes
- diastereoselektiv durch sterische Hinderung der  
Methylgruppe  
→ substratinduzierter Angriff von der  $\beta$  – Seite des  
Moleküls

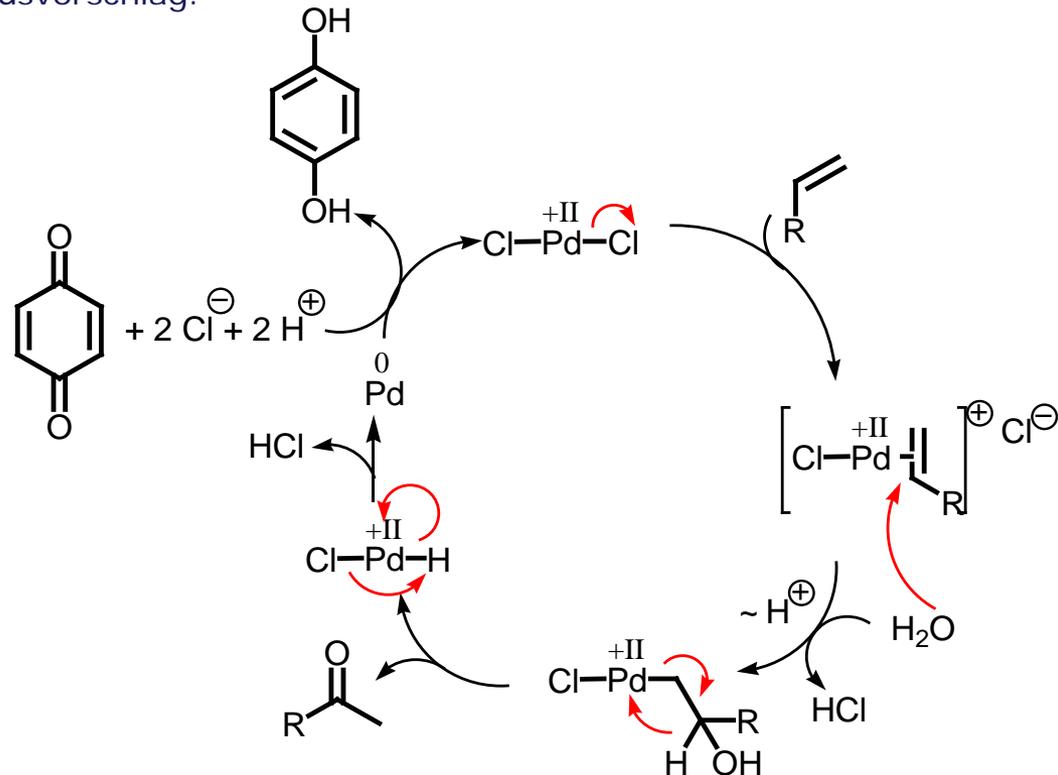


## 4.2 Wacker-Oxidation zum Diketon

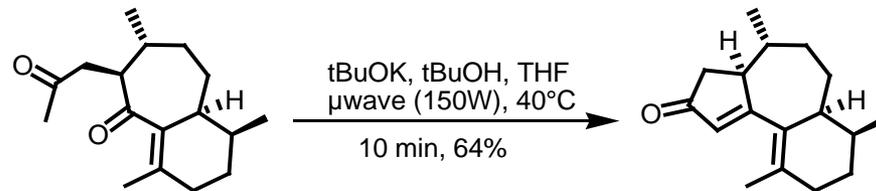


Mechanismusvorschlag:

- Umstieg PdCl<sub>2</sub>/CuCl<sub>2</sub>/Coox: O<sub>2</sub> auf PdCl<sub>2</sub>/Coox: *p*-Benzochinon führte zur Verkürzung der Reaktionszeit und vereinfachten Versuchsaufbau durch Verzicht auf Sauerstoffatmosphäre
- Umstieg von DMF auf DMA führte zur Bildung von weniger Nebenprodukt

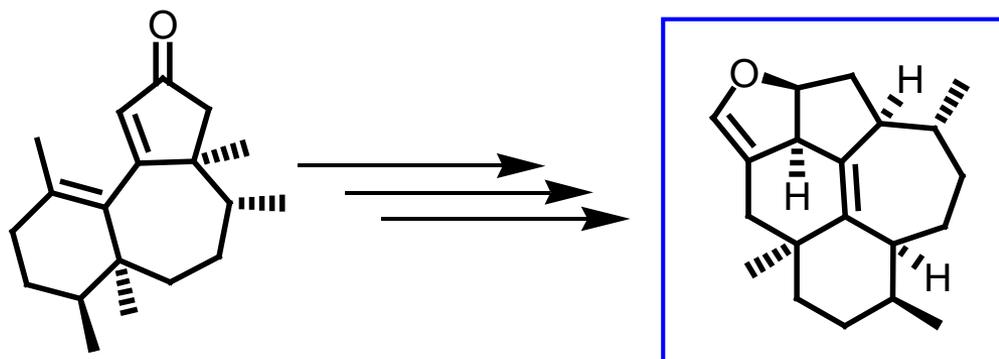


## 4.3 Mikrowellenassistierte Aldolkondensation



- Verwendung der Mikrowelle führt zu reduzierter Reaktionszeit und -temperatur

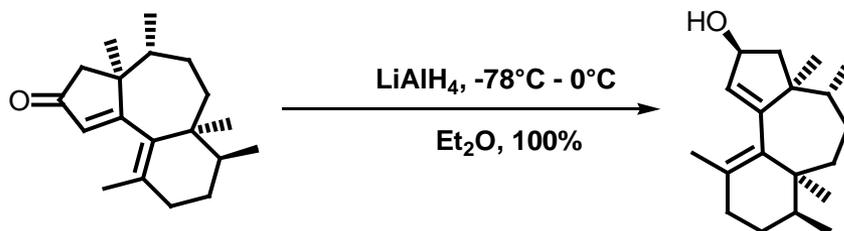
**Gesamtgleichung:**



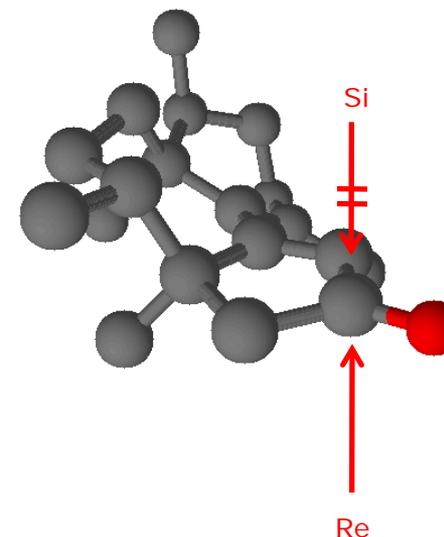
**Teilschritte der Synthese des Enolethers:**

1. Reduktion zum Allylalkohol mit  $\text{LiAlH}_4$
2. *Williamson*-Ethersynthese zum Propargylether
3. Intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion zum Enolether

## 5.1 Reduktion zum $\beta$ -Allylalkohol

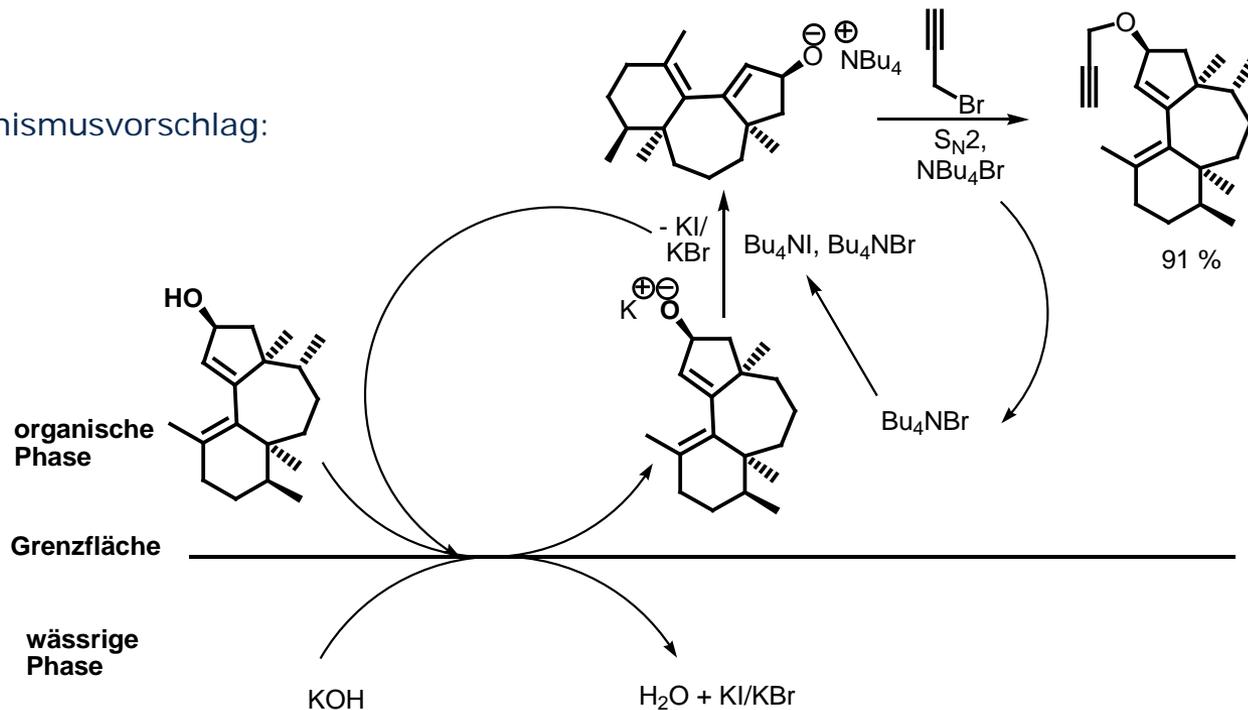


- es findet ein substratinduzierter Hydrid-Angriff über die konvexe Seite des Moleküls statt  
→ konkav/konvex-Lenkung
- die erhaltene Konfiguration des Alkohols ist entscheidend für die folgende IMDA, da nur über die konkave Seite des Moleküls die korrekte faciale Selektivität erreicht werden kann



## 5.2 Einführung des Dienophils

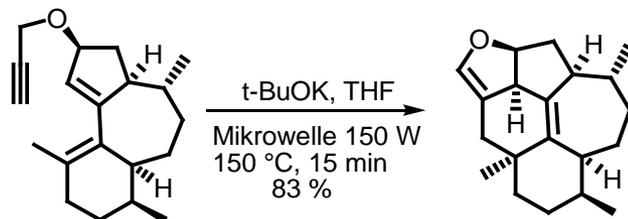
Mechanismusvorschlag:



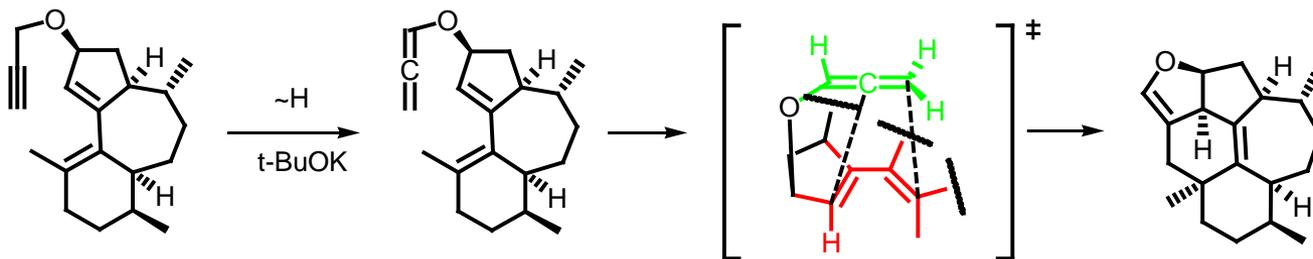
- Einführen des Dienophils (Propargylbromid) für die IMDA mittels *Williamson*-Ethersynthese und Phasentransferkatalyse

K. Maruoka, *Asymmetric Phase Transfer Catalysis* **2008**, 2 .

### Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion (IMDA) nach Kanematsu



Mechanismusvorschlag:

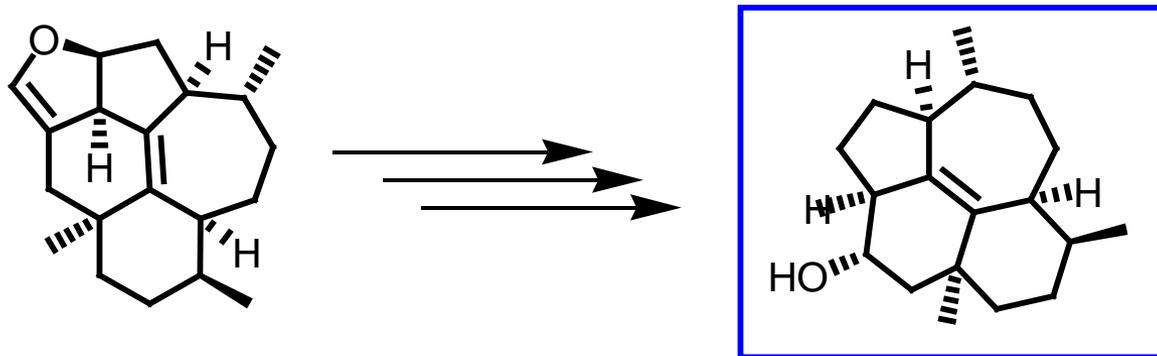


- die intramolekulare Diels-Alder Reaktion (IMDA) verläuft hoch stereoselektiv, da die Konfiguration des Ethers nur den Angriff über die konkave Seite des Moleküls zulässt  
 → es kommt suprafacialen Angriff, wodurch das Ripperten-Grundgerüst aufgebaut wird und zudem 6 von 7 stereogenen Zentren des 4-Desmethyl-3 $\alpha$ -hydroxy-15-ripperten korrekt installiert vorliegen

S. K. Yeo, N. Hatae, M. Seki, K. Kanematsu, *Tetrahedron* **1995**, 51, 3499-3506.

# 6. Finale Stufen der Synthese

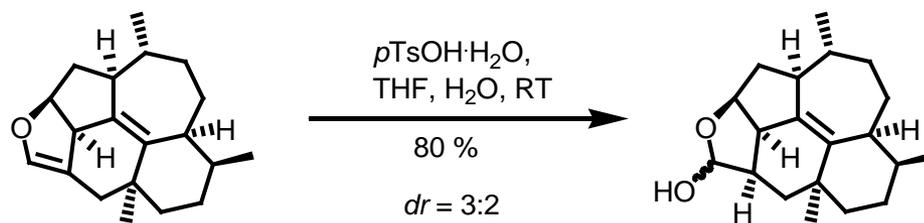
## Gesamtgleichung:



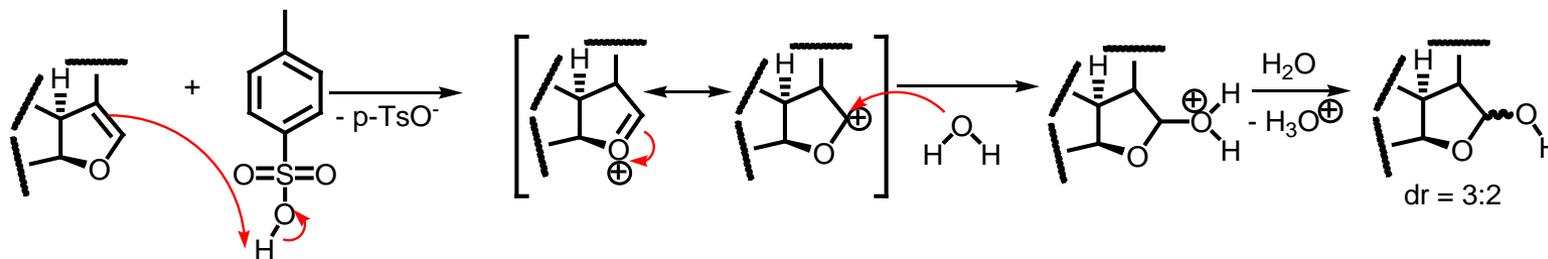
## Teilschritte der finalen Stufen der Synthese:

1. Hydratisierung zum Lactol
2. TPAP – Oxidation zum Lacton
3.  $\alpha$ -Hydroxylierung mit MoOPH zum  $\alpha$ -Hydroxylacton
4. Reduktion zum Triol mit KOH/LiAlH<sub>4</sub>
5. Diolspaltung zum Hydroxyketon mit NaIO<sub>4</sub>
6. Reduktion zum Diol mit Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub>
7. Schützung durch Einführen des MOM-Ethers
8. Derivatisierung zum Xanthogenat
9. Defunktionalisierung nach *Barton – McCombie*
10. Entschützen des MOM-Ethers

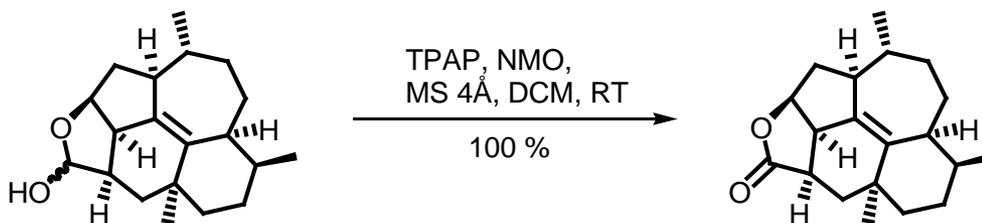
# 6.1 Hydratisierung zum Lactol



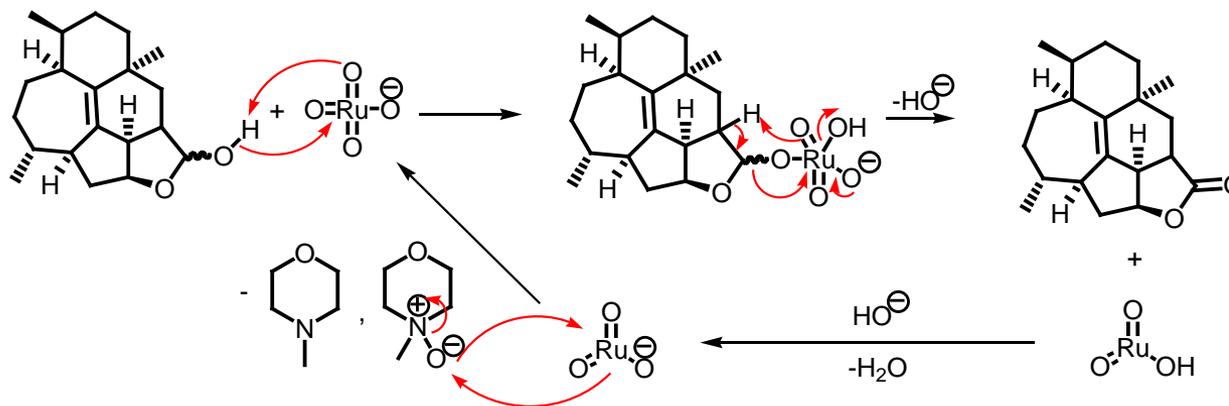
Mechanismusvorschlag:



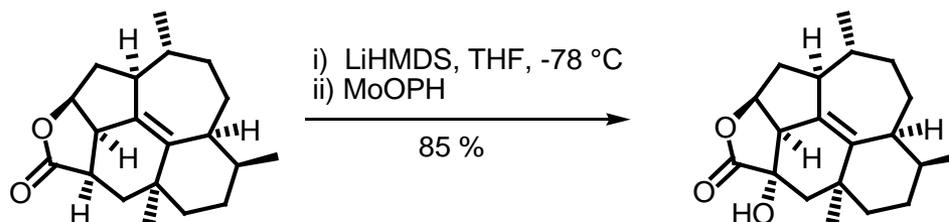
## 6.2 TPAP – Oxidation



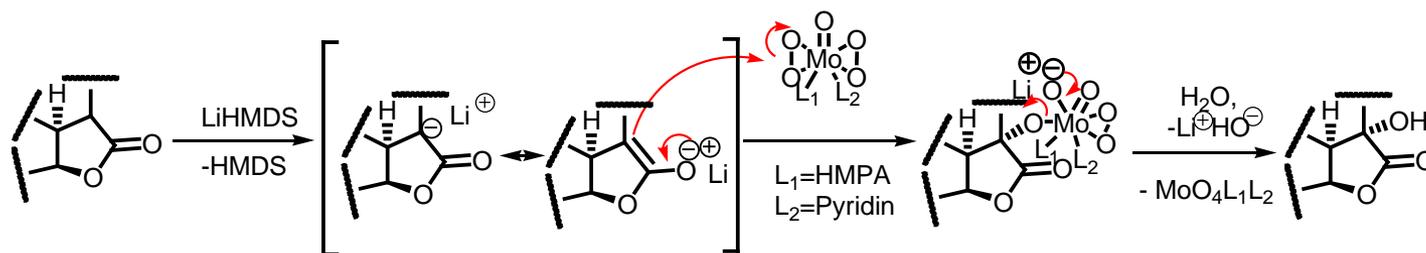
Mechanismusvorschlag:



## 6.3 $\alpha$ -Hydroxylierung mit MoOPH

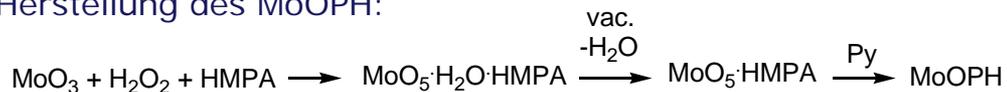


Mechanismusvorschlag:



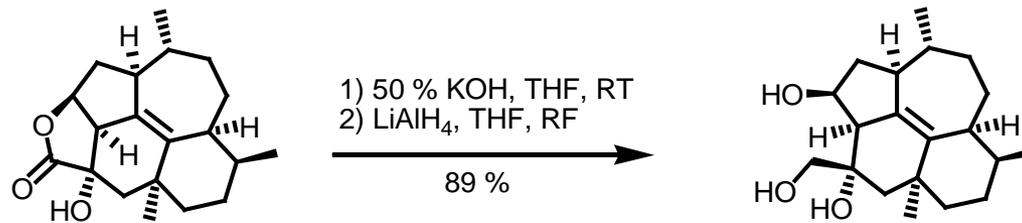
→ substratkontrollierte  $\alpha$ -Hydroxylierung von der konvexen Seite des Moleküls

Herstellung des MoOPH:

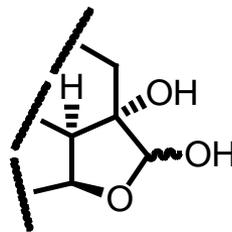


E. Vedels, D. A. Engler, J. E. Telschow, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 188-196.

## 6.4 Reduktion zum Triol

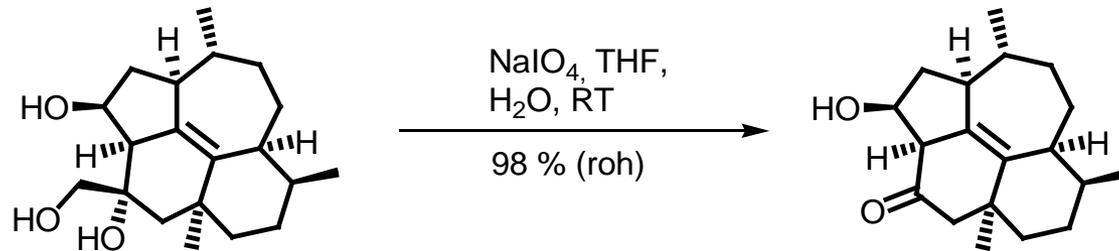


- Hydroxyketon wird in einer 1. Reaktion verseift  
 → erfolgreiche Verhinderung der Bildung des unvollständig reduzierten Lactols

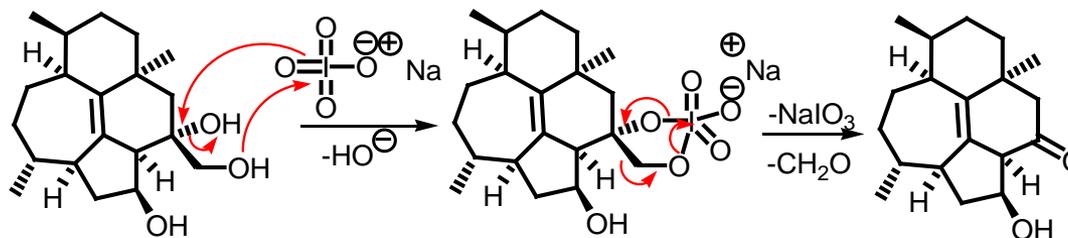


- anschließend kann mit einem Überschuss an LiAlH<sub>4</sub> die Reduktion zum Triol vorgenommen werden

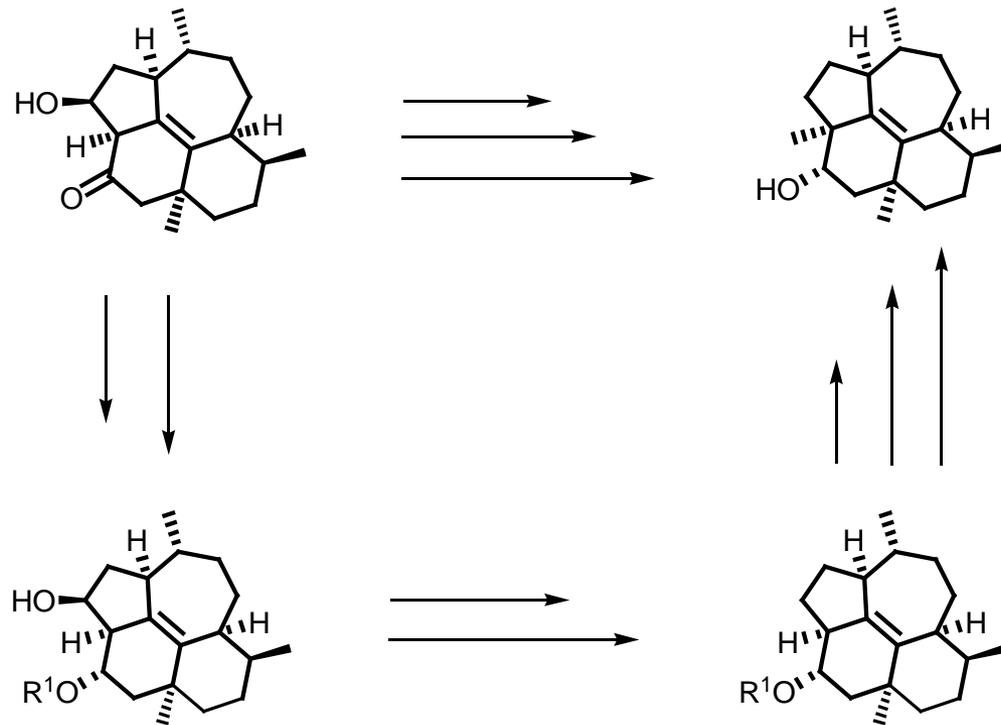
## 6.5 Diolspaltung zum Hydroxyketon



Mechanismusvorschlag:

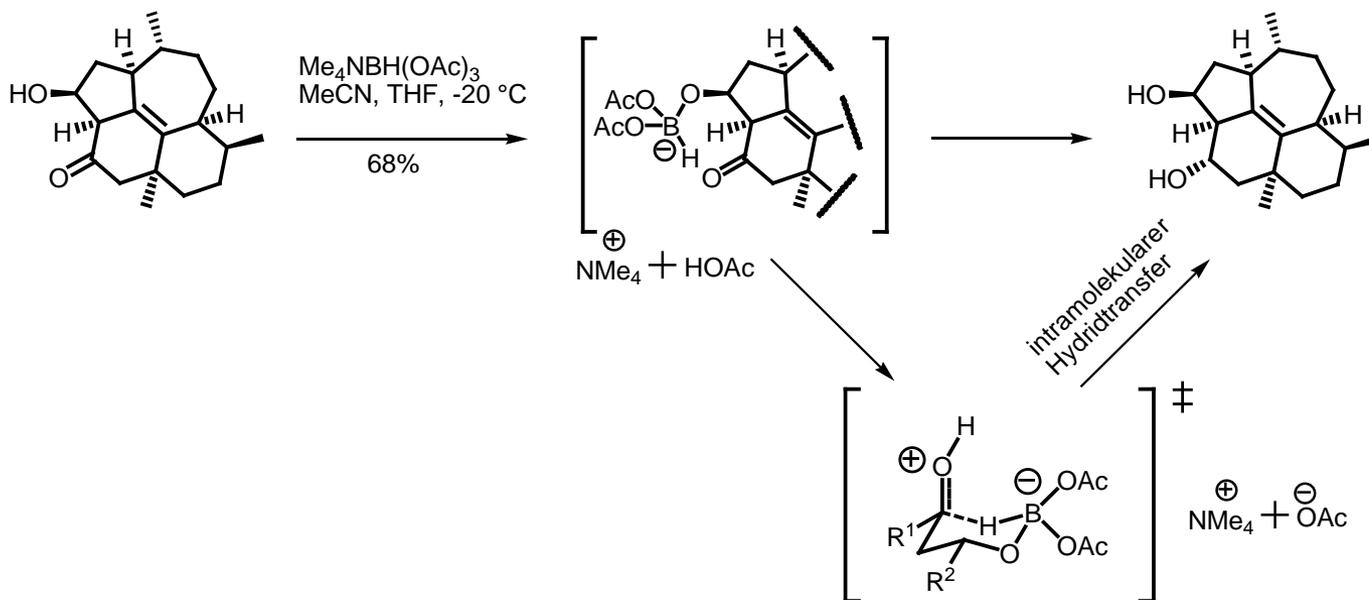


## Finale Stufe der Synthese



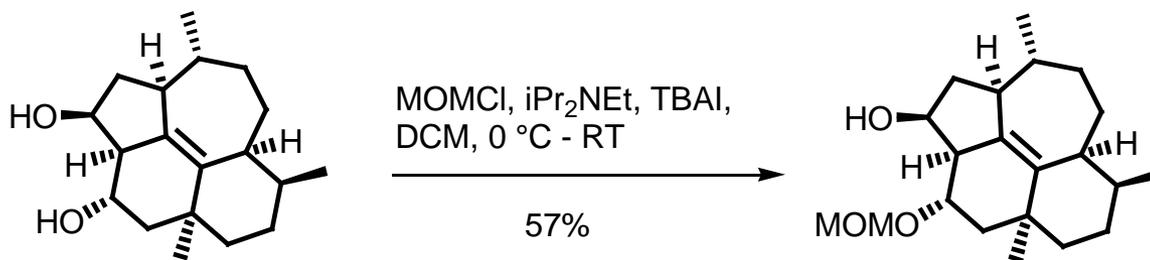
## 1,3-*anti*-Reduktion

- Gegenwart von Essigsäure kommt es mit dem Alkohol zu einer Umesterung
- über einen cyclischen TS wird das Hydrid intramolekular übertragen
- Reste stehen äquatorial beziehungsweise pseudoäquatorial

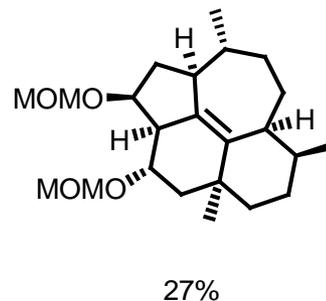
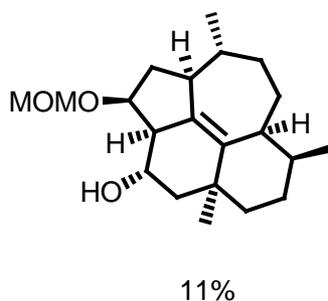


D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560-3578.

### Einbringen eines MOM-Ethers

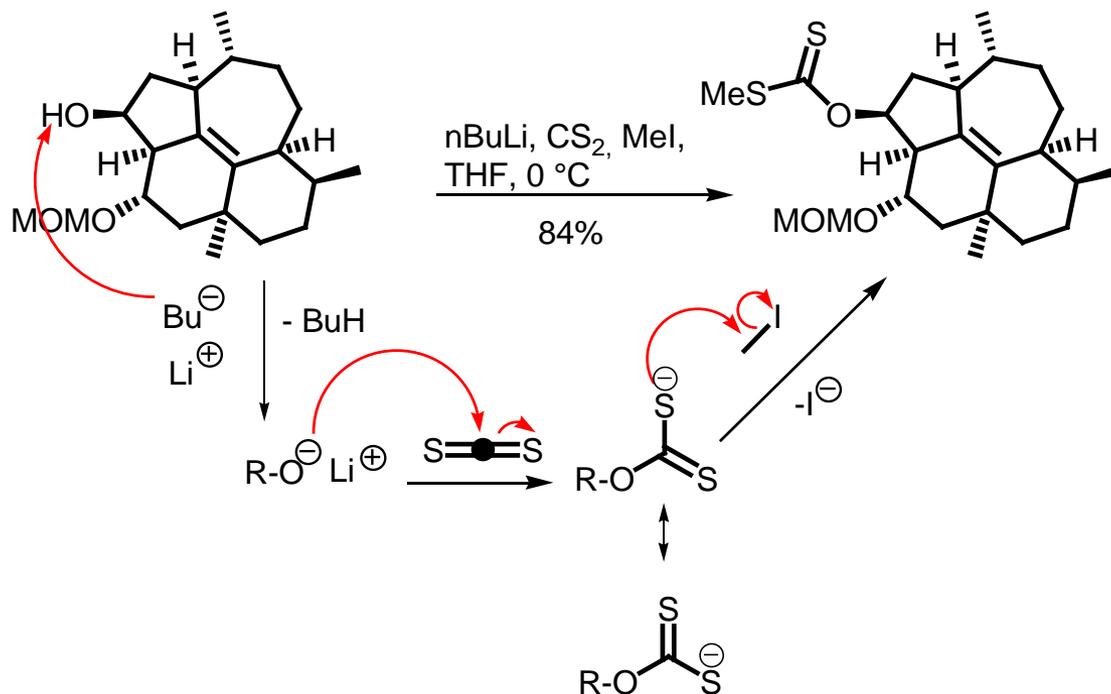


- es entstehen dabei noch die folgenden Nebenprodukte, welche nicht deoxygeniert werden können:



G. Stork, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1275-1276.

## Derivatisierung

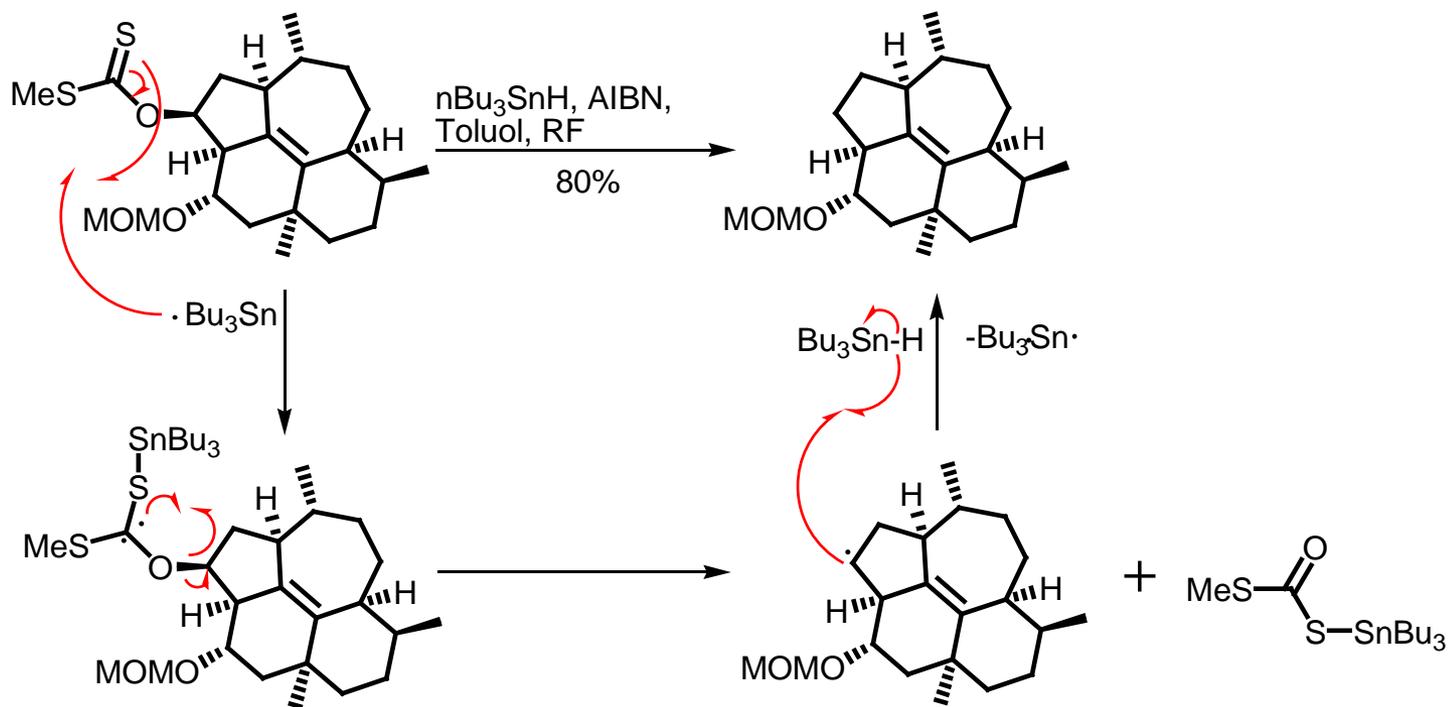
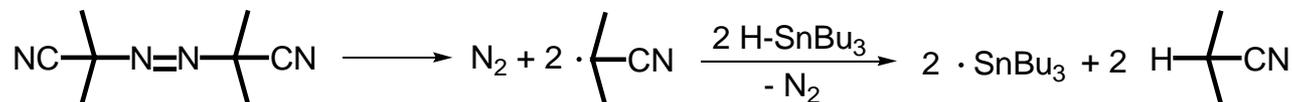


- Überführung des Alkohols in ein Xanthogenat, welches eine anschließende Defunktionalisierung ermöglicht

P. Bernardelli, O. M. Moradej, D. Friedrich, J. Yang, F. Gallou, B. P. Dyck, R. W. Dосkotch, T. Lange, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9021-9032.

# 6.8 Deoxygenierung der 5 $\beta$ -Hydroxylgruppe Barton-McCombie

## Mechanismusvorschlag



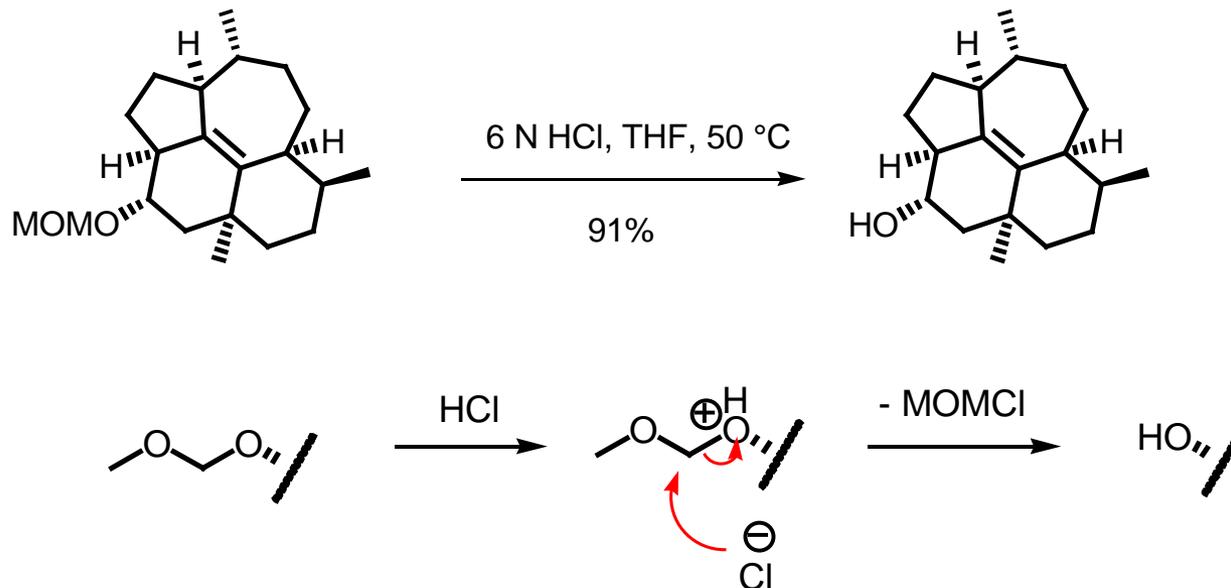
D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 1574-1585.

TU Dresden, 27.01.2011

Totalsynthese von 4-Desmethyl-3 $\alpha$ -hydroxy-15-ripperten

Folie 40 von 51

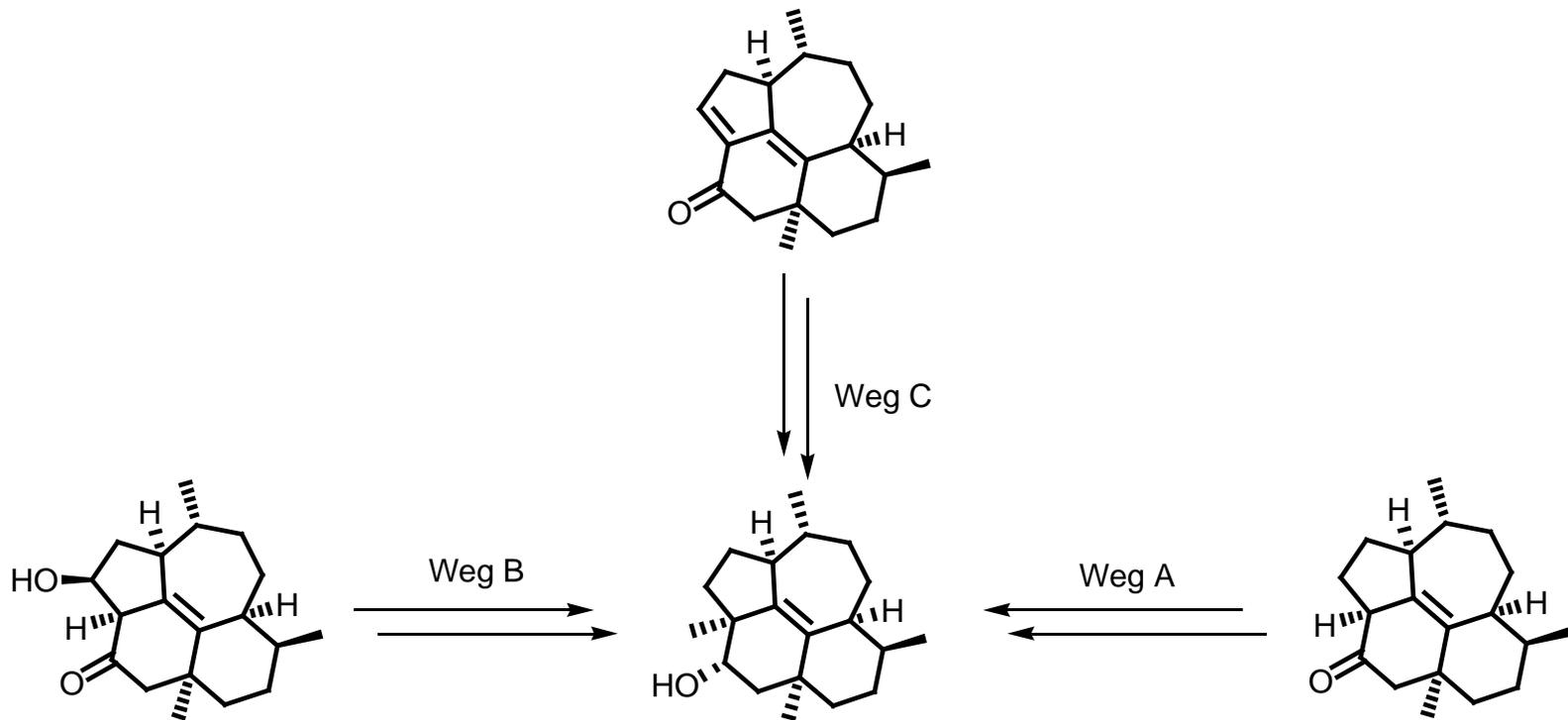
## 6.9 Entschützung des MOM-Ethers



- Durch eine Acetalspaltung wird die MOM-Schutzgruppe entfernt. Mit dieser Variante können auch die bei der Schützung entstandenen Nebenprodukte in das *anti*-Diol zurückgeführt werden.

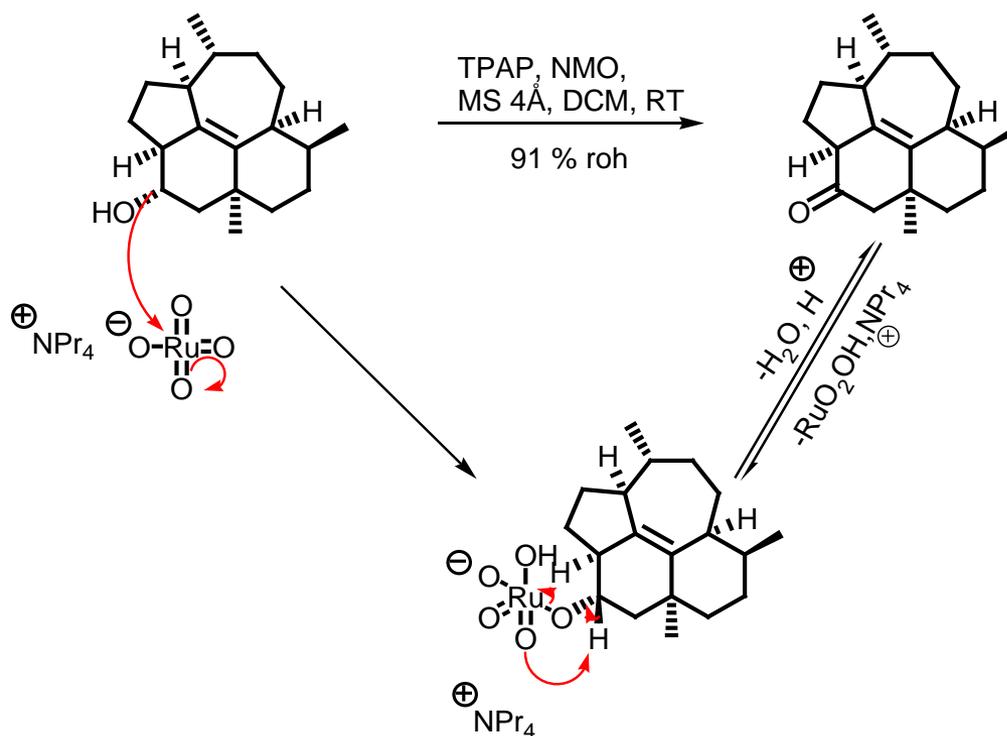
# 7. Einführung der Methylgruppe

## Übersicht



# 7. Einführung der Methylgruppe

## Weg A – Oxidation zum Keton

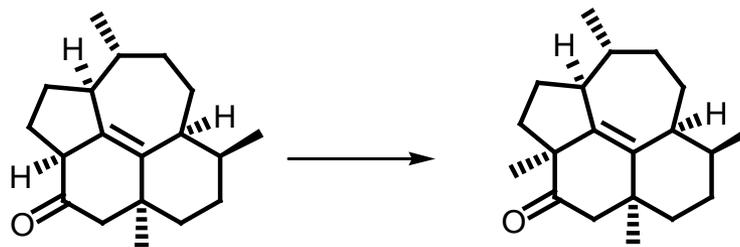


W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Withcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625-1627.

W. P. Griffith, S. V. Ley, *Aldrichim. Acta* **1990**, 23, 13-19.

S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639-666.

## Weg A - Methylierung



- Basen zur Deprotonierung: NaH, tBuOK und eine Mischung aus KH und BEt<sub>3</sub>
  - Alkylierungsmittel: MeI
- Ergebnis: nicht isolierbares Produktgemisch

P. S. Wharton, C. E. Sundin, D. W. Johnson, H. C. Kluender, *J. Org. Chem.* **1972**, 37,34-38.

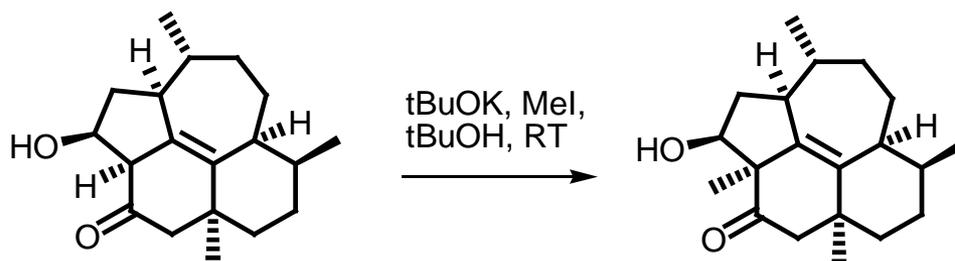
B. C. Ranu, U. Jana, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6380-6386.

E. Negishi, S. Chatterjee, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1341-1344.

D. Solé, X. Urbaneja, J. Bonjoch, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5461-5464.

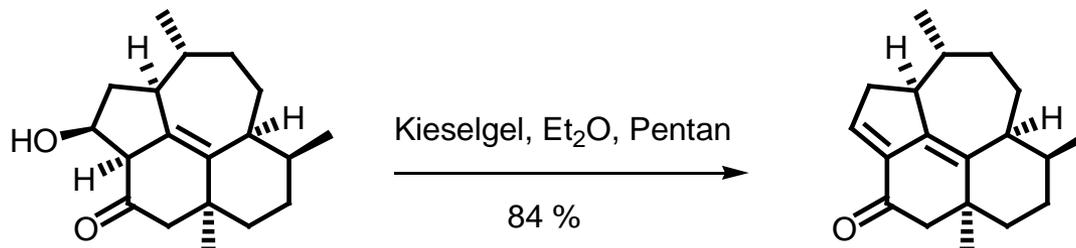
# 7. Einführung der Methylgruppe

## Weg B - Methylierung



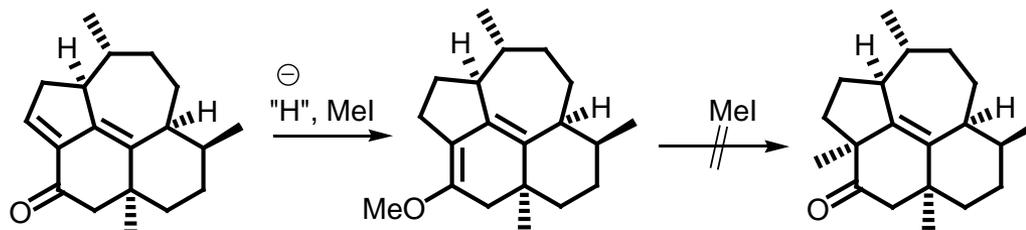
→ Ergebnis: nicht identifizierbares Produktgemisch

## Weg C – Darstellung des Enons



E. Piers, R. W. Friesen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 125-126.

## Weg C - Methylierung des Enons



Eintopf-1,4-Reduktion/ Methylierung

**Zwei Möglichkeiten zur Stabilisierung des intermediär gebildeten Enolats zur Alkylierung:**

a) *via* 1,4-Reduktion

→ Hydrierungsreagenzien: auf Aluminium basierende Cuprate

b) Birch-Reduktion *via* single electron transfer (SET)

→ Elektronendonator: Lithium

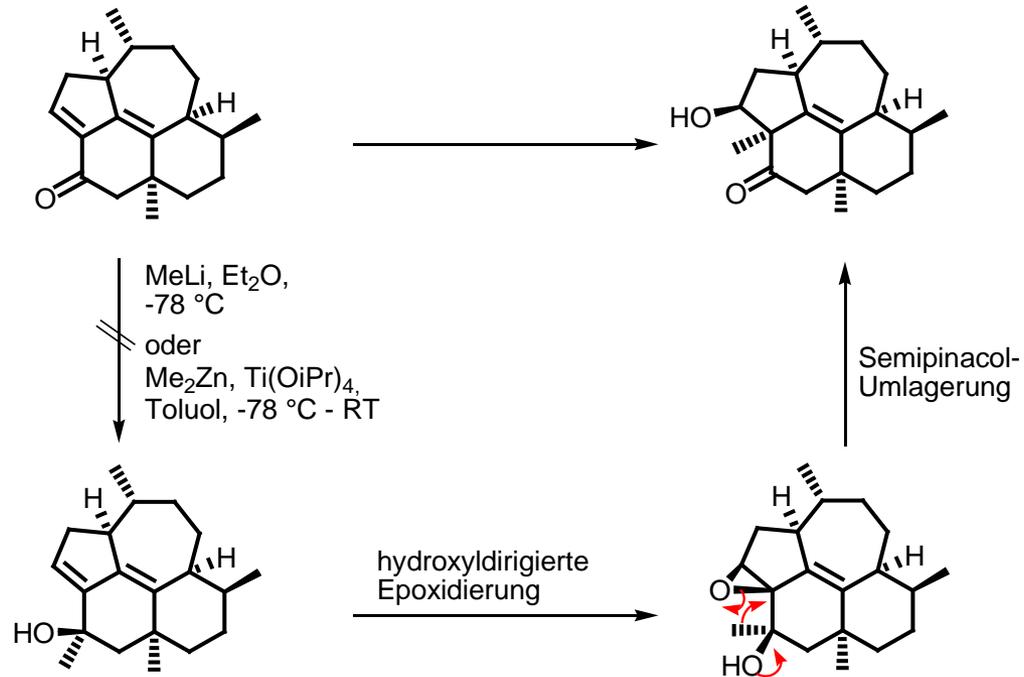
**Aber:** Methylierung von Enolat nicht erfolgreich → Zersetzung des Edukts

M. F. Semmelhack, R. D. Stauffer, A. Yamashita, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3180-3188.

E. J. Corey, B. E. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12425-12431.

# 7. Einführung der Methylgruppe

## Weg C – Semipinacol-Umlagerung



- Methylierung mit MeLi bei -78°C  
→ Ergebnis: nicht isolierbares Produktgemisch
- Methylierung mit Dimethylzink und eine Titan-Lewisäure  
→ Ergebnis: Zersetzung des Edukts

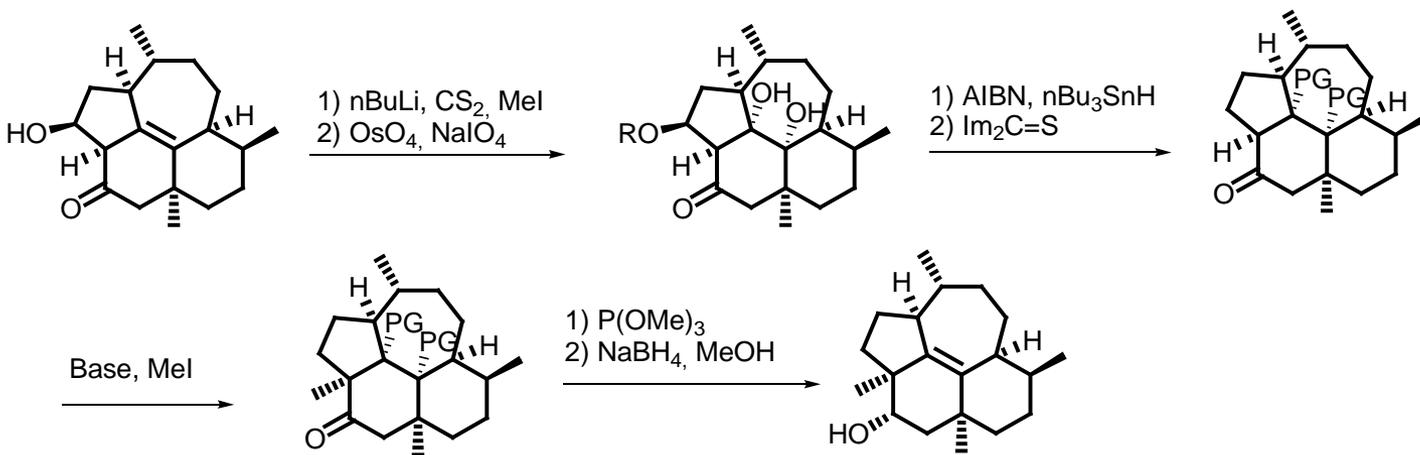
**Schlussfolgerung:** Das Enon ist unter den angewendeten Reaktions-Bedingungen zu instabil

## Problem

- Die fehlende Methylgruppe konnte nicht im Tetracyclus etabliert werden. Das kann auf die Empfindlichkeit der eingesetzten Substrate bzw. Produkte zurückgeführt werden.

## Neue Synthesewege

**Idee:** Schützung der empfindlichen Olefineinheit



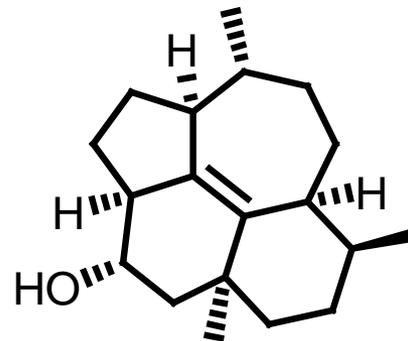
W. Yu, Y. Mei, Y. King, Z. Hua, Z. Jin, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3217-3219.

P. Chochrek, J. Wicha, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2551-2553.

E. J. Corey, R. A. E. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2677-2678.

## 9. Zusammenfassung

- es wurde 4-Desmethyl-3 $\alpha$ -hydroxy-15-ripperten mit einer Gesamtausbeute von 1,7 % synthetisiert
- insgesamt wurden 7 stereogene Zentren von 3 $\alpha$ -Hydroxy-15-ripperten korrekt installiert
- Schlüsseltransformation ist die intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion nach *Kanematsu*, nach welcher 5 von 7 stereogenen Zentren in gewünschter Konfiguration erhalten werden konnten



# 10. Reaktionsübersicht

## Reduktionen:

LiAlH <sub>4</sub>	15, 27, 34
Pd-Katalysiert	16
Hydroxyldirigiert	39
Bu <sub>3</sub> SnH	48

## Oxidationen:

Wacker-Oxidation	24
TPAP-Oxidation	32, 43
Oxidative Spaltung	18, 19
PCC	10

## Addition an die C,C-Doppelbindung

Aldolkondensation	14, 21, 25
Intramolekulare Diels-Alder-Rkt.	29
Hydratisierung	31
Hydroxylierung	33

## Umlagerung

Semipinacolumlagerung	47
-----------------------	----

## Nucleophile Substitution:

Veresterung	15
Williamson Ethersynthese	28

## Schutzgruppenreaktionen

MOM-Gruppe einbringen	38
MOM-Gruppe entschützen	41
TMSO-Gruppe einbringen	6

## Sonstige:

Ringerweiterung	11
Allylierung	23
Derivatisierung	48
Hydromethallylierung	6
Diolspaltung	35
Deoxygenierung	39
Methylierung	44, 46

dba – Dibenzylidenaceton

DBU – 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

DCM - Dichlormethan

DMA – *N,N*-Dimethylacetamid

DMAP - 4-(Dimethyl-amino)-pyridin

DMF - Dimethylformamid

MoOPH - Oxodiperoxymolybdän-pyridin-hexamethylphosphoramid

MoO<sub>4</sub>L<sub>1</sub>L<sub>2</sub> - Dioxoperoxymolybdän-pyridin-hexamethylphosphoramid

MsCl - Mesylchlorid

p-TsOH – para-Toluolsulfonsäure

HMDS – Hexamethyldisilazan

LA – Lewis-Säure

LiHMDS – Lithiumhexamethyldisilazid

HMPA – Hexamethylphosphorsäuretriamid

PCC - Pyridiniumchlorochromat

RT – Raumtemperatur

TMS - Trimethylsilyl

TPAP – Tetrapropylammoniumperruthenat

t-Bu – tert-Butyl

THF – Tetrahydrofuran

S<sub>N</sub>2 – nukleophile Substitution (2. Ordnung)

IMDA – intramolekulare Diels-Alder-Reaktion

Py – Pyridin

MHK – minimale Hemmkonzentration

**Vielen Dank für die  
Aufmerksamkeit!**