

Enantioselektive Totalsynthese des Diterpens (+)-Cubiten**

Kristina Simon, Johannes Wefer, Elisabeth Schöttner und Thomas Lindel*

Die Cubitanoide bilden eine kleine Gruppe von Diterpenoiden mit charakteristischem zwölfgliedrigem Ring. Die Stammverbindung (+)-Cubiten (**1**, Abbildung 1) wurde von

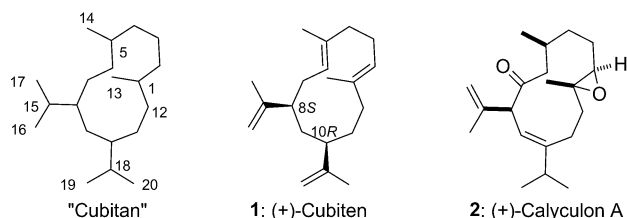
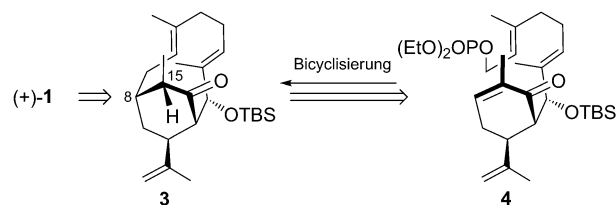


Abbildung 1. Cubitan-Gerüst, (+)-Cubiten (**1**) und (+)-Calyculon A (**2**).

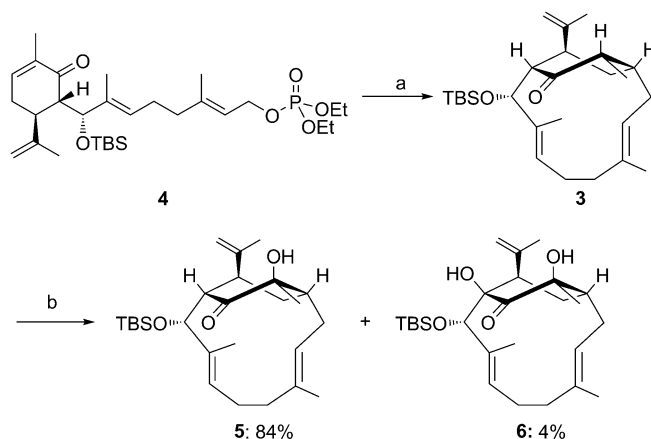
Prestwich, Clardy et al. aus den Stirndrüsen von Soldaten der ostafrikanischen Termiten *Cubitermes umbratus* isoliert.^[1] (+)-Cubiten (**1**) tritt auch als Hauptbestandteil des Verteidigungssekrets von Soldaten der Termitenarten *C. ugandensis*, *C. muneris*, *C. tenuiceps*, *C. sankurensis*, *C. fungifaber* und *Crenetermes mixtus* auf.^[2] Look und Fenical isolierten die oxygenierten Calyculone A–G (z. B. Calyculon A (**2**)) aus der Hornkoralle *Eunicea calyculata*.^[3] Weitere Naturstoffe aus der Weichkoralle *Sinularia triangularis* sind mit **1** eng verwandt.^[4]

Die hier vorgestellte Totalsynthese von (+)-Cubiten (**1**) nutzt die intramolekulare SmI_2 -induzierte Kupplung einer Allylphosphat- und einer Carvon-Teilstruktur und verläuft über bicyclische Intermediate, die eine größere Komplexität aufweisen als die Zielverbindung (+)-Cubiten (**1**, Schema 1).^[5] Die (8*S*,10*R*)-Konfiguration von **1** mit beiden Isopropenyl-Seitengruppen auf derselben Seite des zwölfgliedrigen Rings wird strikt kontrolliert. Es existiert eine weitere enantioselektive Totalsynthese von (+)-Cubiten (**1**) durch Kodama et al., welche die relative Konfiguration der beiden Isopropenyl-substituierten Kohlenstoffatome C8 und C10 auf der Ebene von offenkettigen Vorstufen nur teilweise kontrolliert und auf zwei Stufen eine Trennung von Diastereomeren nötig macht.^[6]



Schema 1. Retrosynthese des Monocyclus (+)-**1** über das bicyclische Intermediat **3**. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Der [8.2.2]-Bicyclus **3** lässt sich durch Behandlung des Allylphosphats **4** (Schema 2) mit SmI_2 (5.5 Äquiv.) in THF in hohen Ausbeuten synthetisieren.^[7,8] Symmetrische α -Spal-



Schema 2. Bicyclisierung und α -Hydroxylierung: a) Sm (5.5 Äquiv.), $\text{C}_2\text{H}_4\text{I}_2$ (5.0 Äquiv.), THF, RT, 3 h, dann **4**, THF, 0°C, 12 h, 73 %; b) LHMDs (3.0 Äquiv.), THF, –78°C, 1 h; dann $\text{P}(\text{OEt})_3$ (4.0 Äquiv.), O_2 , –78°C nach –30°C, 12 h, 84 %. LHMDs = Lithiumhexamethyldisilazid.

tung der Oxoethylen-Brücke des Bicyclus **3** war nach Hydroperoxylierung an C15 und Reduktion zum Diol möglich,^[7] allerdings nur schwierig in größerem Maßstab. Es war also zunächst eine verbesserte Umwandlung von **3** in ein Acyloin oder in ein Diol zu entwickeln, gefolgt von C–C-Spaltung. Weiterhin stellte sich die Frage, ob ein mögliches Acyloin direkt spaltbar wäre oder ob die Reduktion zum Diol nötig würde.

Das in vier Stufen aus (*S*)-Carvon zugängliche Phosphat **4**^[7] wurde in den Bicyclus **3** überführt, wobei die langsame Zugabe von **4** zu einer SmI_2 -Lösung von in THF bei 0°C eine hohe Ausbeute von 73 % lieferte (Schema 2). Unerwünschte Nebenreaktionen, z. B. Dimerisierung, wurden durch die permanent niedrige Konzentration der offenkettigen Vorstufe unterdrückt. Deprotonierung von **3** mit einem Über-

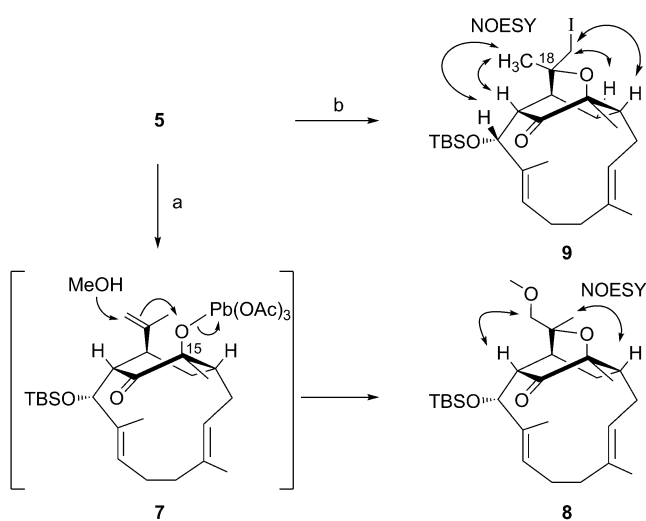
[*] Dr. K. Simon, M. Sc. J. Wefer, Dr. E. Schöttner, Prof. Dr. T. Lindel
Technische Universität Braunschweig
Institut für Organische Chemie
Hagenring 30, 38106 Braunschweig (Deutschland)
E-Mail: th.lindel@tu-braunschweig.de
Homepage: <http://www.oc.tu-bs.de/lindel>

[**] Wir danken der DFG (Li 597/4-1) für Förderung, dem Fonds der Chemischen Industrie (Stipendium für J.W.), der Merck KGaA für Chromatographiematerialien sowie der BASF AG und Honeywell Specialty Chemicals Seelze GmbH für die Spende von Lösungsmitteln.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201205143> zu finden.

schuss an LHMDS bei -78°C fand in der Brücke an C15 statt. Das resultierende Enolat wurde mit Sauerstoff bei -30°C abgefangen und das intermediär auftretende Hydroperoxid in situ mit $\text{P}(\text{OEt})_3$ ^[9] reduziert. Die Reaktion lieferte das Acyloin **5** (84 %) zusammen mit Spuren des Dihydroxyketons **6** (4 %). Die Deprotonierung des Brückenkopfatoms verläuft langsamer als die des ebenfalls tertiären Brückenkohlenstoffs.

Versuche, das Acyloin **5** mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ direkt zu spalten,^[10] lieferten stattdessen den Tricyclus **8**, gekennzeichnet durch zweifache Oxygenierung der Isopropenyl-Doppelbindung durch Einbau einer Methoxygruppe am terminalen Kohlenstoffatom und Ausbildung einer Oxo-Brücke zwischen dem zentralen Kohlenstoffatom der Isopropenylgruppe und dem α -Sauerstoffatom (Schema 3). Eine NOESY-Analyse

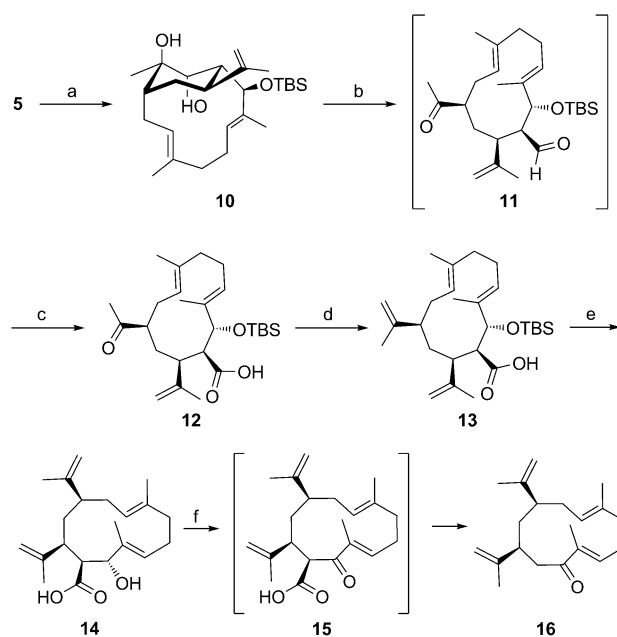


Schema 3. Tricyclische Produkte statt Acyloinspaltung: a) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (1.5 Äquiv.), MeOH, RT, 10 min, 56%; b) H_5IO_6 (1.1 Äquiv.), EtOH, 7 d, RT, 64%. Nur relevante NOESY-Korrelationen sind gezeigt.

bewies die Position des Methoxysubstituenten auf der Seite der Ketogruppe. Wahrscheinlich wird im ersten Schritt einer der Acetatliganden von $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ durch 15-OH substituiert, gefolgt von nukleophilem Angriff der Isopropenyl-Gruppe an 15-O und rückseitigem Angriff durch das Lösungsmittel MeOH (**7**, Schema 3).

Ein ähnliches Produkt (**9**), das sich von **8** durch das Vorliegen eines Iod- statt eines Methoxysubstituenten und der entgegengesetzten Konfiguration an C18 unterscheidet, wurde durch Behandlung von **5** mit H_5IO_6 in EtOH in langsamer Reaktion (7 d), aber hoher Ausbeute (64 %) erhalten. Periodsäure bildet in Gegenwart von Reduktionsmitteln Hypiodit, das Alkene zu Iodhydrinen oder iodmethylierten cyclischen Ethern umsetzt.^[11] In unserem Fall wurde kein Reduktionsmittel zugesetzt. Möglicherweise wurde H_5IO_6 , das anderweitig nicht mit dem Substrat **5** reagiert, langsam durch das Lösungsmittel EtOH reduziert.

Da die Acyloin-Spaltung nicht erfolgte, wurde **5** durch Zugabe von LiAlH_4 in THF bei -30°C zum *trans*-Diol **10** reduziert (70 % über 2 Stufen ausgehend von **3**, Schema 4). Die Glykol-Spaltung von **10** gelang mit Periodsäure in EtOH über Nacht oder durch Zugabe von $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ innerhalb von



Schema 4. Fragmentierung des Bicyclus **10** und nachfolgende Decarboxylierung: a) LiAlH_4 (1.3 Äquiv.), THF, -30°C , 1 h, 83%; b) H_5IO_6 (1.1 Äquiv.), EtOH, RT, 20 h oder $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (1.1 Äquiv.), MeOH, RT, 15 min; c) NaClO_2 (9 Äquiv.), NaH_2PO_4 (10 Äquiv.), 2-Methyl-2-buten (90 Äquiv.), H_2O , *t*BuOH, RT, 16 h, 54 % (2 Stufen); d) $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ (5 Äquiv.), *n*BuLi (5 Äquiv.), THF, 0°C , 1 h; dann **12**, THF, 0°C nach RT, 16 h, 87%; e) *p*-TsOH· H_2O (1.0 Äquiv.), MeOH, RT, 20 h; f) $\text{Pyr}\cdot\text{SO}_3$ (5.0 Äquiv.), Et_3N (5.0 Äquiv.), DMSO, RT, 30 min; dann 1,4-Dioxan, Rückfluss, 30 min, 63 % (2 Stufen). Pyr = Pyridin, Ts = *p*-Tolulsulfonyl.

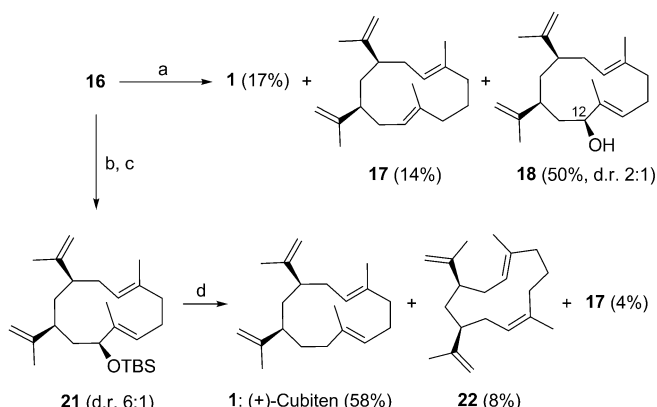
15 min. Diese Reaktion lieferte den empfindlichen monocyclischen Cyclododecadienyl-Carbaldehyd **11**, der unter Pinnick-Bedingungen (NaClO_2 /2-Methyl-2-buten, 54 % über 2 Stufen) zur Carbonsäure **12** oxidiert wurde. Nachfolgende Wittig-Olefinierung (Ph_3PCH_2 , 5 Äquiv.) lieferte die C_{21} -Verbindung **13** (87 %).

Es verblieben die Decarboxylierung von **13** und die Desoxygenierung in allylischer Position. Die Carboxylgruppe ließ sich nicht in einen Barton-Ester überführen, auch nicht bei Verwendung des weiterentwickelten HOTT-Salzes.^[12] Die Desilylierung von **13** erfolgte mit Fluorid-Reagentien wie TBAF oder $\text{HF}\cdot\text{NET}_3$ nur sehr langsam, jedoch glatt mit *p*-TsOH in MeOH, was quantitativ zur β -Hydroxycarbonsäure **14** führte (Schema 4). Oxidation von **14** unter Parikh-Doering-Bedingungen ($\text{Pyr}\cdot\text{SO}_3$, DMSO/ NET_3) lieferte die β -Ketocarbonsäure **15**, die beim Erwärmen zum Keton **16** („Cubitenon“, 63 % über 2 Stufen ausgehend von **13**) decarboxylierte.

Die reduktive Desoxygenierung des α,β -ungesättigten Ketons **16** unter modifizierten Wolff-Kishner-Bedingungen mit $(\text{TBSHN})_2/\text{Sc}(\text{OTf})_3$ bei 100°C verlief wenig vielversprechend.^[13] Als Alternative bot sich $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ an,^[14] das die Desoxygenierung von α,β -ungesättigten Cyclopentenonen und -hexenonen ohne Isomerisierung ermöglicht hatte.^[15]

Ausgehend von **16** entstand mit $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ eine Mischung von (+)-Cubiten (**1**), dem achiralen Isomer **17** („Isocubiten“) im Verhältnis 5:4 (31 %) und dem Alkohol **18**

(50 %, d.r. 2:1, Schema 5). Als leistungsfähiger erwies sich ein dreistufiger Ansatz über die Desoxygenierung eines geschützten Allylkohols mit Li/EtNH₂, bei dem zunächst



Schema 5. Desoxygenierung von Cubitenon (**16**): a) AlCl₃ (27 Äquiv.)/LiAlH₄ (6 Äquiv.), Et₂O, –20 °C, 2 h; b) LiAlH₄ (2 Äquiv.), Et₂O, 0 °C, 15 min, 92 %; c) TBSOTf (5 Äquiv.), DIPEA (10 Äquiv.), CH₂Cl₂, RT, 1 h, 91 %; d) Titration mit Li/EtNH₂, THF, –78 °C. DIPEA = Diisopropylethylamin, Tf = Trifluormethansulfonyl.

Cubitenon **16** mit LiAlH₄ zu Allylkohol **18** reduziert wurde. Letzterer konnte als chromatographisch trennbares 6:1-Diastereomergemisch in 92 % Ausbeute erhalten werden. Die Bestimmung der relativen Konfiguration war nach Überführung des Hauptdiastereomers in das Trifluoracetat **19** möglich, für dessen energetisch günstigste Konformation (MM2) sämtliche NOESY-Korrelationen erfüllt sind (Abbildung 2).

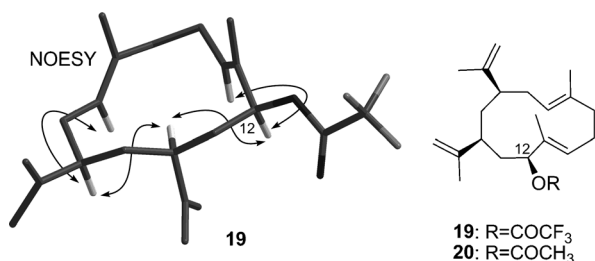


Abbildung 2. MM2-minimiertes Modell von Trifluoracetat **19** mit entscheidenden NOESY-Korrelationen.

Desoxygenierung des Trifluoracetats **19** mit Li/EtNH₂ war wegen Aminolyse nicht möglich. Vorsichtige Titration des stabileren Acetoxyderivats **20** mit Li in EtNH₂ bei –78 °C^[16] (DC-Kontrolle zur Vermeidung von Überhydrierung) lieferte immerhin eine Mischung von (+)-Cubiten (**1**), achiralem Regioisomer **17**, Z-Isomer **22** (Verhältnis 9:2:2, 52 %) und Alkohol **18** (27 %).

Nach Corey ersetzten wir nun die Acetoxygruppe durch eine Silyloxygruppe (**21**),^[16] um die Rückbildung des Alkohols **18** zu vermeiden (TBSOTf/Hünig-Basis). Erfreulicherweise erfolgte die Reduktion von **21** mit Li/EtNH₂ zu (+)-Cubiten (**1**) in der für einen solchen Fall hohen Ausbeute

von 58 % (Schema 5), begleitet von Isocubiten **17** (4 %) und dem Z-Isomer **22** (8 %). Überhydrierung konnte nur bei Verwendung eines Überschusses an Li/EtNH₂ oder erhöhten Reaktionstemperaturen beobachtet werden (GC/MS).

Als Folge der höheren Selektivität zugunsten von **1** wurde die säulenchromatographische Reinigung von (+)-Cubiten (**1**) an Silbernitrat-impregniertem Kieselgel (3 %) möglich (Pentan-Et₂O-Gradient). Der Naturstoff (+)-Cubiten (**1**) wurde als farbloser Feststoff mit einem spezifischen Drehwinkel von $[\alpha]_D^{25} = +90.8$ ($c = 0.25$, MeOH) erhalten, der sehr gut mit dem von Kodama et al. berichteten Wert übereinstimmt ($[\alpha]_D^{25} = +88$).^[6d] Allerdings ist dieser Wert kleiner als der von Prestwich et al. berichtete Wert für den isolierten Naturstoff ($[\alpha]_D^{25} = +128$), dessen relative Konfiguration auch durch eine Röntgenstrukturanalyse gestützt wird.^[1]

Das Produktverhältnis von **1**, **17** und **22** nach der Reduktion von **21** mit Li/EtNH₂ war ausgehend von beiden Diastereomeren nahezu gleich, was auf ein Allylanion als Intermediat hindeutet,^[17] das regioselektiv protoniert wurde.^[18]

Zusammenfassend gelang die enantioselective Totalsynthese von (+)-Cubiten (**1**) effizient über 15 Stufen und mit einer Gesamtausbeute von 5.2 %. Unser Zugang ist neun Stufen kürzer als Kodamas Synthese von **1** aus D-Mannitol^[6d] und führt über bicyclische Intermediate, wodurch die Konfiguration an C8 vollständig kontrolliert wird.

Eingegangen am 1. Juli 2012

Online veröffentlicht am 25. September 2012

Stichwörter: Bicyclisierungen · Naturstoffe · Samariumdiiodid · Terpene · Totalsynthesen

- [1] a) G. D. Prestwich, D. F. Wiemer, J. Meinwald, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2560–2561; b) D. F. Wiemer, J. Meinwald, G. D. Prestwich, I. Miura, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3950–3952.
- [2] G. D. Prestwich, *J. Chem. Ecol.* **1984**, *10*, 1219–1231.
- [3] a) S. A. Look, W. Fenical, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4129–4134; b) J. Shin, W. Fenical, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1227–1233.
- [4] a) H.-J. Su, N.-L. Lee, M.-C. Lu, J.-H. Su, *Nat. Prod. Commun.* **2012**, *7*, 479–480; b) M.-C. Lu, N.-L. Lee, S.-W. Tseng, J.-H. Su, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5869–5871.
- [5] Der Syntheseweg verläuft über ein „überzüchtetes Skelett“: R. W. Hoffmann, *Elemente der Syntheseplanung*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2006**.
- [6] a) Synthese eines Gemischs von Cubiten-Diastereomeren: O. P. Vig, S. S. Bari, I. R. Trehan, R. Vig, *Indian J. Chem. Sect. B* **1980**, *18*, 446–449; b) Synthese von *rac*-Cubiten: M. Kodama, T. Takahashi, T. Kojima, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3397–3400; c) M. Kodama, T. Takahashi, T. Kojima, S. Itô, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7055–7062; d) enantioselective Totalsynthese: M. Kodama, H. Maeda, H. Hioki, *Chem. Lett.* **1996**, 809–810.
- [7] E. Schöttner, M. Wiechozcek, P. G. Jones, T. Lindel, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 784–787.
- [8] E. Schöttner, P. G. Jones, T. Lindel, *Synthesis* **2009**, 3941–3956.
- [9] a) J. N. Gardner, F. E. Carlon, O. Gnoj, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3294–3297; b) K. C. Nicolaou, R. M. Denton, A. Lenzen, D. J. Edmonds, A. Li, R. R. Milburn, S. T. Harrison, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2130–2135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2076–2081.

- [10] a) L. A. Paquette, H.-L. Wang, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5352–5357; b) J. R. Rodríguez, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2923–2930.
- [11] a) H. Masuda, K. Takase, M. Nishio, A. Hasegawa, Y. Nishiyama, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5550–5555; b) Y. Okimoto, D. Kikuchi, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10223–10227.
- [12] K. Inanaga, K. Takasu, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1352–1353.
- [13] E. Furrow, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5436–5445.
- [14] a) B. R. Brown, *J. Chem. Soc.* **1952**, 2756; b) J. H. Brewster, H. O. Bayer, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 116–121.
- [15] a) X. Gao, Z. Xiong, G. Zhou, Y. Li, *Synthesis* **2001**, 37–39; b) G. Blay, B. Garcia, E. Molina, J. R. Pedro, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3291–3294; c) R. Betík, P. Herrmann, M. Kotor, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 646–655.
- [16] a) B. Radetich, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2430–2431; b) B. Radetich, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3463–3464.
- [17] Y. Zhao, D. J. Schenk, S. Takahashi, J. Chappell, R. M. Coates, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7428–7435.
- [18] a) A. S. Hallsworth, H. B. Henbest, T. I. Wrigley, *J. Chem. Soc.* **1957**, 1969; b) P. A. Wender, D. A. Holt, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7771–7772; c) T. Tanaka, Y. Funakoshi, K. Uenaka, K. Maeda, H. Mikamiyama, C. Iwata, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1243–1246; d) H. J. Kim, L. Su, H. Jung, S. Koo, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2682–2685.