

182. Neue Synthese von (–)-(R)-Cembren A, Synthese von (+)-(R)-Cembrenen und (+)-(S)-Cembren

von Imre Farkas¹⁾ und Hanspeter Pfander*

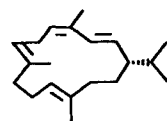
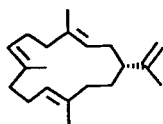
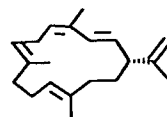
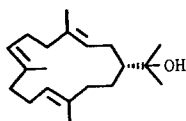
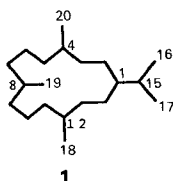
Institut für organische Chemie der Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

(25. VII. 90)

Novel Synthesis of (–)-(R)-Cembrene A, Synthesis of (+)-(R)-Cembrenene and (+)-(S)-Cembrene

A novel synthesis of (–)-(R)-cembrene A ((–)-**3**) was developed using the *Sharpless* epoxidation for the introduction of the chiral center. Furthermore, the synthesis of (+)-(R)-cembrenene ((+)-**4**) showed that this cembranoid must have the (R)-configuration and not, as previously reported, the (S)-configuration. Selective hydrogenation of (+)-**4** afforded (+)-(S)-cembrene ((+)-**5**).

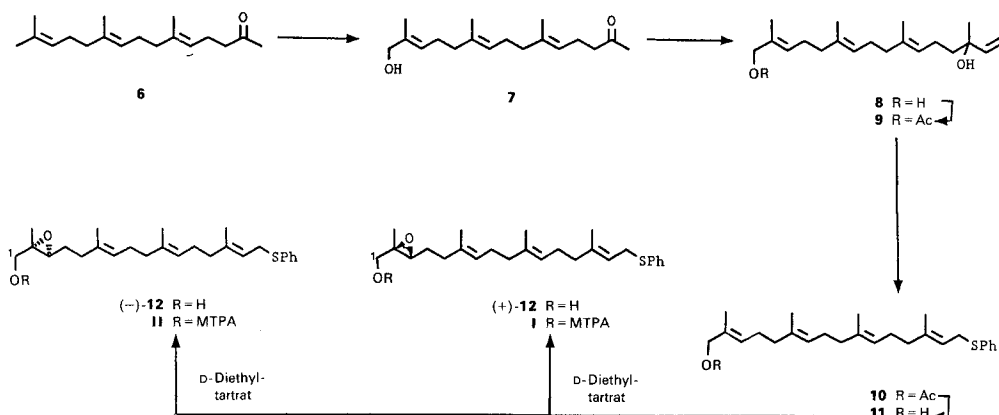
Einleitung. – Cembranoide sind Diterpene, welche als charakteristisches Strukturmerkmal einen 14gliedrigen C-Ring enthalten und somit formal Derivate des Cembrans (**1**) darstellen [1]. Sie wurden sowohl im Tier- als auch im Pflanzenreich gefunden, wobei vor allem die aus Korallen isolierten Verbindungen durch ihre grosse Strukturvielfalt auffallen. Im Hinblick auf die Abklärung der vielfältigen biologischen Aktivitäten dieser Verbindungen wurde in letzter Zeit über verschiedene Synthesen von Cembranoiden berichtet [2]. Vor kurzem beschrieben wir die erste Synthese von (–)-(R)-Nephtenol ((–)-**2**) und (–)-(R)-Cembren A ((–)-**3**) ausgehend von L-Serin [3]. In der vorliegenden Arbeit berichten wir über eine kürzere Synthese von (–)-**2** und (–)-**3** sowie über die Synthese von (+)-(R)-Cembrenen ((+)-**4**) und (+)-(S)-Cembren ((+)-**5**). Dabei wurde zur Einführung des Chiralitätszentrums die *Sharpless*-Epoxidation gewählt und für den Aufbau des Ringsystems die von *Itô* entwickelte Cyclisierung eines Epoxysulfids angewendet [4].



¹⁾ Teil der Dissertation von I. F.

Resultate und Diskussion. – Ausgangspunkt der Synthese war das C₁₈-Keton **6** (Farnesylaceton), welches mit SeO₂ in Gegenwart von *tert*-Butyl-hydroperoxid (TBHP) in CH₂Cl₂ bei 0° zu **7** oxidiert wurde (28%; *Schema 1*). Mit einem Überschuss Vinylmagnesium-bromid wurde **7** in **8** übergeführt und die primäre OH-Gruppe acetyliert (→**9**). Bromierung mit PBr₃ bei –17° und anschliessende Reaktion mit NaSPh in DMF bei 60° ergaben das Sulfid **10**, welches nach Verseifung mit K₂CO₃ in MeOH in **11** übergeführt wurde (31% bzgl. **7**).

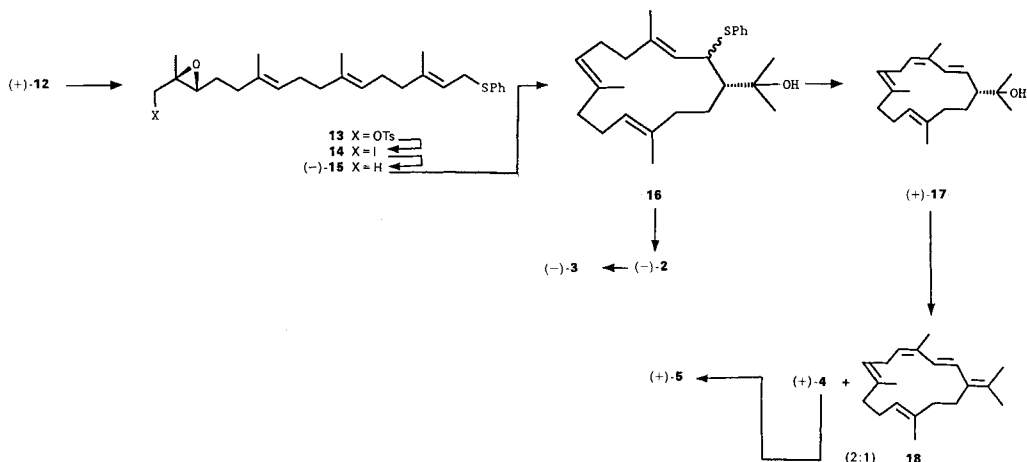
Schema 1



Epoxidierung [5] des achiralen Alkohols **11** mit Ti(i-OPr)₄ und (-)-D-Diethyl-tartrat ergab den (2*R*,3*R*)-Epoxyalkohol (+)-**12** in 57% Ausbeute ([α]_D = +7,88, *c* = 1,142, CHCl₃). Analog wurde mit (+)-L-Diethyl-tartrat der (2*S*,3*S*)-Epoxyalkohol (-)-**12** erhalten (51%). Zur Abklärung der Enantiomerenreinheit der erhaltenen Epoxide wurden beide Enantiomere mit (+)-3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoyl-chlorid ((+)-MPA-Cl) in ihre Mosher-Ester [6] **I** und **II** übergeführt. Aufgrund der ¹H-NMR-Signale der diastereoisotopen, geminalen H-Atome an C(1) ergab sich für (+)-**12** und (-)-**12** ein Enantiomerenüberschuss von je 95 ± 1%. Damit wurde ein Weg eröffnet, der es erlaubt, beide Enantiomeren in hoher optischer Reinheit herzustellen.

Aus (+)-**12** wurde über das Tosylat **13** und das Iodid **14** (s. *Exper. Teil*) nach Reduktion mit Na(BH₃CN) in THF/Hexamethylphosphortriamid (HMPA) (-)-**15** (48% bzgl. (+)-**12**) erhalten, das die gleichen physikalischen Eigenschaften wie die aus L-Serin gewonnene Verbindung aufwies [3] (*Schema 2*). Der Vergleich der beiden Synthesen von (-)-**15** (*ex* L-Serin bzw. *ex* **6**) zeigt, dass die Gesamtausbeute zwar in der gleichen Grössenordnung liegt (2–3%), doch ist die Synthese aus **6** bedeutend kürzer (10 gegenüber 19 Stufen). Zudem wurde dabei die Reihenfolge der Reaktionen so gewählt, dass das Chiralitätszentrum erst in einer späten Stufe eingeführt wird. Die Sharpless-Epoxidierung erlaubt ausserdem eine effiziente Synthese beider Enantiomeren (-)- und (+)-**15**. Cyclisierung von (-)-**15** nach Itô [4] (→**16**; 44%) gefolgt von Hydrogenolyse ergab (-)-**2** (57%), woraus nach Wasserabspaltung (SOCl₂, Pyridin) (-)-**3** (68%) erhalten wurde. Die Produkte (-)-**2** und (-)-**3** wiesen die gleichen physikalischen Eigenschaften wie die in [3] beschriebenen Verbindungen auf.

Schema 2



Ausgangspunkt unserer weiteren Arbeiten war die Beobachtung, dass sich bei Versuchen zur Oxidation des Sulfids **16** zum entsprechenden Sulfon mit fortschreitender Reaktionsdauer die Verbindung (+)-**17** als stabiles Endprodukt bildete. Die (4*Z*)-Geometrie von (+)-**17** wurde durch ein NOE-Experiment bewiesen (Einstrahlung auf CH₃-C(4) $\rightarrow$ 12% NOE bei H-C(5); Einstrahlungen auf CH₃-C(8) und CH₃-C(12) $\rightarrow$ kein NOE bei H-C(7) und H-C(11)). Behandlung von (+)-**17** mit SOCl₂ in Pyridin ergab ein (2:1)-Gemisch von (+)-(*R*)-Cembrenen ((+)-**4**) und **18**. Nach wiederholter 'flash'-Chromatographie wurde reines (+)-**4** erhalten, dessen Drehwert vergleichbar ist mit demjenigen von (+)-**4**, das Kato und Mitarbeiter [7] durch Racemat-Spaltung hergestellt hatten (s. *Exper. Teil*). Diese Autoren ordneten (+)-**4** die (*S*)-Konfiguration zu, nach Vergleich der durch Racemat-Spaltung erhaltenen Zwischenprodukte mit bekannten Verbindungen. Auch Uchio *et al.* [8] postulierten die (*S*)-Konfiguration für aus *Sinularia mayi* isoliertes (+)-**4**. Diese Zuordnungen stehen im Widerspruch zur vorliegenden Arbeit. Die Konfiguration am Chiralitätszentrum C(1) ist durch unsere Synthese (Schemata 1 und 2) eindeutig festgelegt und wird durch Vergleich mit der in [3] beschriebenen Synthese zusätzlich bestätigt, d. h. (+)-**4** muss die (*R*)-Konfiguration aufweisen. Durch selektive Hydrierung von (+)-**4** mit H₂ in Gegenwart des Wilkinson-Katalysators Rh(PPh₃)₃Cl wurde in 60% Ausbeute schliesslich auch noch (+)-(*S*)-Cembren ((+)-**5**) (farblose Kristalle) erhalten.

Durch die neue, effiziente Synthese von Cembren A (**3**), die dank der Sharpless-Epoxidation beide Enantiomeren in hoher optischer Reinheit liefert, sind nun die für biologische Untersuchungen notwendigen Mengen dieses Termiten-Pheromons besser zugänglich. Die enantioselektive Synthese von (+)-**4** zeigt zudem, dass diesem Cembra-noid die (*R*)- und nicht wie bisher angenommen die (*S*)-Konfiguration zukommt.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der Firma F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, für die finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [3]. Farnesylacetone **6** wurde uns freundlicherweise von der Firma *F. Hoffmann-La Roche AG*, Basel, überlassen.

(*all-E*)-15-Hydroxy-6,10,14-trimethylpentadeca-5,9,13-trien-2-on (**7**). Eine Lsg. von 5,55 g (50 mmol) SeO_2 in 50 ml CH_2Cl_2 und 40 ml TBHP (ca. 70% in H_2O) wurde 1 h bei 0° gerührt, worauf 26,2 g (0,1 mol) **6** in 50 ml CH_2Cl_2 zugetropft wurden. Die Lsg. wurde 18 h unter Lichtausschluss bei 0° stehengelassen. Darauf wurde die org. Phase 2mal mit ges. NaHCO_3 - und 10% NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Wiederholte FC (Hexan/ AcOEt 2:1) ergab 7,85 g (28%) **7** als gelbliche Flüssigkeit. IR (Film): 3600–3200m, 2960s, 2920s, 2850s, 1715s, 1440m, 1360m, 1240m, 1160w, 1010m. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 1,6 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(6)$, $\text{CH}_3\text{-C}(10)$, $\text{CH}_3\text{-C}(14)$); 2,0 (m, 2 $\text{H-C}(11)$, 2 $\text{H-C}(7)$, 2 $\text{H-C}(12)$, 2 $\text{H-C}(8)$, 2 $\text{H-C}(4)$); 2,05 (s, 3 $\text{H-C}(1)$); 2,1–2,5 (m, 2 $\text{H-C}(3)$); 3,4 (s, OH); 3,95 (s, 2 $\text{H-C}(15)$); 4,95–5,5 (m, $\text{H-C}(13)$, $\text{H-C}(9)$, $\text{H-C}(5)$). MS: 278 (< 1 , M^+), 260 (1, $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$), 125 (11), 107 (17), 95 (22), 93 (18), 81 (15), 69 (24), 55 (13), 43 (100).

(*all-E*)-2,6,10,14-Tetramethylhexadeca-2,6,10,15-tetraen-1,14-diol (**8**). Zu 1,35 g (56 mmol) Mg -Spänen und 10 mg I_2 in 25 ml trockenem THF wurden 30 ml Vinylbromid in 10 ml trockenem THF so getropft, dass die Lsg. leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde 30 min bei RT. gerührt, dann tropfenweise mit 9,23 g (33 mmol) **7** in 50 ml THF so versetzt, dass die Lsg. siedete, und noch 4 h bei RT. gerührt. Dann wurde vorsichtig mit ges. NH_4Cl -Lsg. hydrolysiert, 30 min gerührt, 3mal mit Et_2O extrahiert, mit H_2O und ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft: 9,27 g (92%) gelbliche Flüssigkeit, welche für den weiteren Gebrauch genügend rein war. Eine Probe wurde mittels FC (Hexan/ AcOEt 2:1) gereinigt. IR (Film): 3600–3200s, 3010m, 2970s, 2920s, 2860s, 1450m, 1380m, 1160w, 1110w, 1020m, 920m. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 1,3 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(14)$); 1,65 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$, $\text{CH}_3\text{-C}(6)$, $\text{CH}_3\text{-C}(10)$); 1,8–2,4 (m, 2 $\text{H-C}(4)$, 2 $\text{H-C}(5)$, 2 $\text{H-C}(8)$, 2 $\text{H-C}(9)$, 2 $\text{H-C}(12)$, 2 $\text{H-C}(13)$); 4,0 (s, 2 $\text{H-C}(1)$); 5,0–5,5 (m, $\text{H-C}(3)$, $\text{H-C}(7)$, $\text{H-C}(11)$, 2 $\text{H-C}(16)$); 5,6–6,2 (m, $\text{H-C}(15)$). MS: 306 (< 1 , M^+), 288 (< 1 , $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$), 135 (13), 123 (16), 107 (27), 95 (38), 93 (56), 81 (42), 69 (51), 55 (28), 43 (100), 41 (39).

(*all-E*)-14-Hydroxy-2,6,10,14-tetramethylhexadeca-2,6,10,15-tetraen-1-yl]-acetat (**9**). Eine Lsg. von 6,56 g (21 mmol) **8** in 50 ml Ac_2O und 100 ml Pyridin wurde 2 h heftig gerührt. Danach wurde das Gemisch auf 100 ml Et_2O gegossen, 3mal mit Et_2O extrahiert, die org. Phase 3mal mit ges. CuSO_4 -Lsg., H_2O und ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft: 6,87 g (95%) farblose Flüssigkeit, welche zur weiteren Verwendung rein genug war. IR (Film): 3600–3300m, 2980s, 2920s, 2860m, 1740s, 1450m, 1370s, 1240s, 1020m, 920w, 850w, 730w. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 1,27 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(14)$); 1,60 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$, $\text{CH}_3\text{-C}(6)$, $\text{CH}_3\text{-C}(10)$); 2,05 (s, $\text{CH}_3\text{-CO}$); 1,95–2,50 (m, 2 $\text{H-C}(4)$, 2 $\text{H-C}(5)$, 2 $\text{H-C}(8)$, 2 $\text{H-C}(9)$, 2 $\text{H-C}(12)$, 2 $\text{H-C}(13)$); 4,45 (s, 2 $\text{H-C}(1)$); 4,9–5,6 (m, $\text{H-C}(3)$, $\text{H-C}(7)$, $\text{H-C}(11)$, 2 $\text{H-C}(16)$); 5,65–6,25 (m, $\text{H-C}(15)$). MS: 348 (< 1 , M^+), 330 (1, $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$), 288 (3), 260 (5), 151 (35), 135 (39), 133 (32), 107 (45), 93 (73), 81 (51), 71 (27), 69 (53), 67 (25), 55 (23), 43 (100).

(*all-E*)-2,6,10,14-Tetramethyl-16-(phenylthio)hexadeca-2,6,10,14-tetraen-1-yl]-acetat (**10**). Eine Lsg. von 1,36 g (5 mmol) PBr_3 in 20 ml Petrolether wurde mit 1 ml Pyridin versetzt und 15 min bei -17° gerührt. Nach der tropfenweisen Zugabe von 1,74 g (5 mmol) **9** in 20 ml Petrolether wurde weitere 3 h bei -17° gerührt, dann auf 100 ml Et_2O gegossen, 3mal mit Petrolether extrahiert, mit ges. NaHCO_3 -Lsg., H_2O und ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Der Rückstand wurde zu einer Lsg. von 1,0 g (7,5 mmol) NaSPh in 20 ml DMF getropft und 16 h bei 60° gerührt. Nach Zugabe von 20 ml 2N NaOH wurde 15 min gerührt, 3mal mit Et_2O extrahiert, mit H_2O und ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. FC (Hexan/ AcOEt 10:1) ergab 1,0 g (45%) farblose Flüssigkeit. IR (Film): 3060w 2980s, 2920s, 2860s, 1740s, 1580w, 1480m, 1440s, 1380m, 1220m, 1050m, 740m, 690m. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 1,61 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$, $\text{CH}_3\text{-C}(6)$, $\text{CH}_3\text{-C}(10)$, $\text{CH}_3\text{-C}(14)$); 1,9–2,3 (m, 2 $\text{H-C}(4)$, 2 $\text{H-C}(5)$, 2 $\text{H-C}(8)$, 2 $\text{H-C}(9)$, 2 $\text{H-C}(12)$, 2 $\text{H-C}(13)$); 2,08 (s, CH_3CO); 3,58 (d, $J = 7,5$, 2 $\text{H-C}(1)$); 4,48 (s, 2 $\text{H-C}(1)$); 4,9–5,6 (m, $\text{H-C}(3)$, $\text{H-C}(7)$, $\text{H-C}(11)$, $\text{H-C}(15)$); 7,15–7,55 (m, 5 arom. H). MS: 440 (2, M^+), 380 (12), 271 (25), 203 (16), 147 (22), 135 (47), 133 (28), 121 (30), 109 (33), 107 (43), 105 (21), 95 (37), 93 (68), 81 (81), 69 (80), 67 (31), 55 (27), 43 (100), 41 (25).

(*all-E*)-2,6,10,14-Tetramethyl-16-(phenylthio)hexadeca-2,6,10,14-tetraen-1-ol (**11**). Eine Lsg. von 1,1 g (2,5 mmol) **10** und 1 g (7,2 mmol) K_2CO_3 in 50 ml abs. MeOH wurde 3 h bei RT. gerührt. Nach Filtration über *Celite* wurde mit 20 ml H_2O versetzt und das MeOH abdestilliert. Der Rückstand wurde 3mal mit Et_2O extrahiert, die org. Phase mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Nach FC (Hexan/ AcOEt 5:1) verblieb 0,8 g (80%) farbloses Öl. IR (Film): 3500–3200m, 3060m, 2970s, 2920s, 2860s, 1590w, 1480m, 1440s, 1380m, 1050m, 740s, 690m. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 1,65, 1,70 (2s, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$, $\text{CH}_3\text{-C}(6)$, $\text{CH}_3\text{-C}(10)$, $\text{CH}_3\text{-C}(14)$); 1,95–2,25 (m, 2 $\text{H-C}(4)$, 2 $\text{H-C}(5)$, 2 $\text{H-C}(8)$, 2 $\text{H-C}(9)$, 2 $\text{H-C}(12)$, 2 $\text{H-C}(13)$); 3,55 (d, $J = 7,5$, 2 $\text{H-C}(16)$); 4,0 (s, 2 $\text{H-C}(1)$); 4,9–5,5 (m, $\text{H-C}(3)$, $\text{H-C}(7)$, $\text{H-C}(11)$, $\text{H-C}(15)$); 7,2–7,5 (m, 5 arom. H). MS:

398 ($< 1, M^+$), 380 ($< [M - H_2O]^+$), 271 (3), 203 (6), 135 (17), 121 (24), 119 (25), 109 (28), 107 (43), 105 (24), 95 (46), 93 (64), 81 (64), 69 (66), 67 (37), 55 (43), 43 (100), 41 (48).

(2R,3R,all-E)-2,3-Epoxy-2,6,10,14-tetramethyl-16-(phenylthio)hexadeca-6,10,14-trien-1-ol ((+)-12). In 10 ml CH_2Cl_2 wurden 100 mg pulverisiertes Molekularsieb 4 Å, 142 mg (0,5 mmol) Ti (*i*-OPr)₄ und 124 mg (0,6 mmol) D-Diethyl-tartrat 30 min bei -40° gerührt, worauf 3,3 ml (10 mmol) TBHP (ca. 3M in Toluol) zugegeben wurden. Nach weiteren 30 min Rühren bei -40° wurden 1,86 g (4,7 mmol) 11 in 10 ml CH_2Cl_2 zugetropft und 4 h gerührt, wobei darauf geachtet wurde, dass die Innentemp. -20° nicht überschritt. Nach Zugabe von 5 ml 30% NaOH-Lsg. wurde 20 min bei RT. gerührt und die wässr. Phase 2mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Phasen wurden mit H_2O gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Nach FC (Hexan/AcOEt 2:1) verblieben 1,11 g (57%) (+)-12 als farbloses Öl. $[\alpha]_D + 7,88$ ($c = 1,142$, $CHCl_3$). IR ($CHCl_3$): 3680w, 3600w, 3420w, 3000s, 2930s, 2860m, 1450s, 1390m, 1200s, 1090m, 1035s, 1000m, 910s, 720s, 690m. 1H -NMR (60 MHz, $CDCl_3$): 1,28 (s, $CH_3-C(2)$); 1,50–1,85 (m, $CH_3-C(6)$, $CH_3-C(10)$, $CH_3-C(14)$, 2 H-C(4)); 1,9–2,2 (m, 2 H-C(5), 2 H-C(8), 2 H-C(9), 2 H-C(12), 2 H-C(13)); 3,05 (t, $J = 6$, H-C(3)); 3,5–3,75 (m, 2 H-C(1), 2 H-C(16)); 4,95–5,50 (m, H-C(7), H-C(11), H-C(15)); 7,15–7,50 (m, 5 arom. H). MS: 414 (1, M^+), 287 (2, $[M - H_2O - SPh]^+$), 161 (17), 135 (23), 121 (31), 119 (30), 107 (35), 105 (32), 95 (31), 93 (100), 81 (93), 67 (34), 55 (38).

(14R,all-E)-14,15-Epoxy-3,7,11,15-tetramethyl-1-(phenylthio)hexadeca-2,6,10-trien ((-)-15). Zu einer Lsg. von 1,11 g (2,68 mmol) (+)-12 in 10 ml trockenem Pyridin wurde bei 0° unter Rühren portionenweise 1,11 g (5,8 mmol) festes TsCl zugegeben und die Lsg. 16 h bei 0° stehengelassen. Nach Verdünnung mit 20 ml 10% NaCl-Lsg. wurde 3mal mit Et_2O extrahiert, die org. Phase 2mal mit ges. $CuSO_4$ -Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft. Der Rückstand (13; 1,23 g, 81%) wurde in 25 ml Aceton aufgenommen und mit 0,80 g (5,35 mmol) NaI 2 h bei 60° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde über Celite filtriert und eingedampft. Der Rückstand (14) wurde in 50 ml Et_2O aufgenommen, mit H_2O und verd. $Na_2S_2O_3$ -Lsg. gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft. Das rohe Iodid wurde mit 170 mg (2,7 mmol) $Na(BH_3CN)$ in 20 ml THF und 5 ml HMPA 24 h bei RT. gerührt. Hierauf wurde mit 100 ml Et_2O verdünnt, vorsichtig mit H_2O hydrolysiert, die org. Phase 3mal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach FC (Hexan/AcOEt 10:1) verblieben 0,515 g (48% bzgl. (+)-12) farblose Flüssigkeit. $[\alpha]_D = -2,53$ ($c = 1,106$, $CHCl_3$). Übrige physikalische Daten: mit [3] in Übereinstimmung.

2-[(1S,2RS,all-E)-4,8,12-Trimethyl-2-(phenylthio)cyclotetradeca-3,7,11-trien-1-yl]propan-2-ol (16) wurde wie in [3] beschrieben aus 0,833 g (2,09 mmol) (-)-15 mit 2,6 ml (4,18 mmol) BuLi (1,6M in Hexan) hergestellt: 0,368 g (44%). Schmp. 75° (aus Petrolether). Spektroskopische Daten: mit [3] in Übereinstimmung. Anal. ber. für $C_{26}H_{35}OS$ (398,649): C 78,34, H 9,61, S 8,04; gef.: C 78,00, H 9,63, S 8,40.

(R,all-E)-Nephtenol (= 2-[(R,all-E)-4,8,12-Trimethylcyclotetradeca-3,7,11-trien-1-yl]propan-2-ol; (-)-2). Aus 97 mg (0,24 mmol) 16 wurden wie in [3] beschrieben 40,6 mg (57%) (-)-2 erhalten. $[\alpha]_D = -43,02$ ($c = 0,716$, $CHCl_3$). Spektroskopische Daten: mit jenen in [3] identisch.

(R,all-E)-Cembren A (= (12R,all-E)-12-Isopropenyl-1,5,9-trimethylcyclotetradeca-1,5,9-trien; (-)-3). Aus 37,7 mg (0,13 mmol) (-)-2 wurden wie in [3] beschrieben 24,0 mg (68%) (-)-3 erhalten. $[\alpha]_D = -14,2$ ($c = 0,48$, $CHCl_3$). Spektroskopische Daten: mit jenen in [3] identisch.

[(2R,3R,all-E)-2,3-Epoxy-2,6,10,14-tetramethyl-16(phenylthio)hexadeca-6,10,14-trien-1-yl]-[(2'S)-3',3',3'-trifluoro-2'-methoxy-2'-phenylpropanoat] (I). In 1 ml CH_2Cl_2 wurden nacheinander 124 mg (0,3 mmol) (+)-12, 0,2 ml Et_3N , 36 mg 4-(Dimethylamino)pyridin und 60 μ l (+)-MTPA-Cl gelöst und 1 h bei RT. gerührt. Hierauf wurde mit 0,2 ml 3-(Dimethylamino)-1-propylamin versetzt und das Gemisch eingedampft. Nach FC (Hexan/AcOEt 5:1) verblieben 118 mg (62%) farblose Flüssigkeit. IR ($CHCl_3$): 3080w, 3060w, 2980m, 2940m, 2860m, 1755s, 1480m, 1450m, 1440m, 1390m, 1275s, 1250s, 1170s, 1120m, 1030s, 690m. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,30 (s, $CH_3-C(2)$); 1,55–1,70 (s, $CH_3-C(6)$, $CH_3-C(10)$, $CH_3-C(14)$, 2 H-C(4)); 1,95–2,15 (m, 2 H-C(5), 2 H-C(8), 2 H-C(9), 2 H-C(12), 2 H-C(13)); 2,8 (t, $J = 6$, H-C(3)); 3,50–3,55 (m, 2 H-C(16)); 3,55 (s, CH_3O); 4,30 (m, $J_{AB} = 11,7$, 2 H-C(1)); 5,05–5,15 (m, H-C(7), H-C(11)); 5,25–5,30 (m, H-C(15)); 7,15–7,55 (m, 10 arom. H). MS: 630 (5, M^+), 521 (5), 292 (10), 269 (14), 189 (100), 151 (34), 135 (37), 121 (37), 109 (34), 95 (31), 93 (43), 81 (84).

[(2S,3S,all-E)-2,3-Epoxy-2,6,10,14-tetramethyl-16(phenylthio)hexadeca-6,10,14-trien-1-yl]-[(2'S)-3',3',3'-trifluoro-2'-methoxy-2'-phenylpropanoat] (II) wurde ausgehend von (-)-12 auf die gleiche Weise wie I in 51% Ausbeute erhalten.

2-[(R,2E,4Z,7E,11E)-4,8,12-Trimethylcyclotetradeca-2,4,7,11-tetraen-1-yl]propan-2-ol ((+)-17). Zu einer Lsg. von 0,466 g (1,17 mmol) 16 in 20 ml THF wurden bei 0° 1,02 g (2,35 mmol) MoOPH (Oxidiperoxy-molybdän-(pyridin)hexamethylphosphoramid) in 5 ml THF gegeben und die gelbe Lsg. 38 h bei RT. gerührt. Nach Zugabe von 20 ml ges. $Na_2S_2O_3$ -Lsg. wurde 10 min gerührt, auf 50 ml H_2O gegossen und 3mal mit Et_2O extrahiert. Die org. Phase wurde mit verd. HCl-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft. Nach

FC (Hexan/AcOEt 4:1) verblieben 118 mg (35%) farblose Flüssigkeit. $[\alpha]_D = +175,5$ ($c = 1,15$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3600w, 3550w, 3040w, 2970s, 2920s, 1440m, 1380m, 1150m, 970m, 900m, 850w. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,12 (s, 3 H-C(17)); 1,19 (s, 3 H-C(16)); 1,2–1,3 (m, 1 H-C(14)); 1,51 (s, CH_3 -C(12)); 1,60 (s, CH_3 -C(8)); 1,81 (s, CH_3 -C(4)); 1,72 (s, OH); 1,75–2,48 (m, H-C(1), 1 H-C(6), 1 H-C(14), 2 H-C(9), 2 H-C(10), 2 H-C(13)); 3,0–3,1 (m, 1 H-C(6)); 4,87 (d, $J = 7,5$, H-C(11)); 5,09 (m, H-C(7)); 5,22 (dd, $J(2,3) = 15,3$, $J(2,1) = 10$, H-C(2)); 5,62 (t, $J = 8$, H-C(5)); 6,21 (d, $J = 15,3$, H-C(3)). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,61 MHz, CDCl_3): 14,23 (C(20)), 14,47 (C(19)), 19,83 (C(18)), 23,47 (C(10)), 24,97 (C(14)), 26,18 (C(6)), 26,95 (C(17)), 27,27 (C(16)), 36,36 (C(13)), 38,77 (C(9)), 53,40 (C(1)), 72,16 (C(15)), 126,18 (C(11)), 126,31 (C(7)), 127,25 (C(5)), 127,90 (C(2)), 131,45 (C(8)), 132,09 (C(12)), 133,39 (C(3)), 134,56 (C(4)). MS: 288 (13, M^+), 230 (44), 215 (15), 159 (18), 149 (21), 147 (27), 134 (21), 121 (37), 120 (32), 119 (34), 107 (42), 105 (33), 94 (86), 93 (38), 81 (35), 79 (41), 59 (100).

(R)-Cembrenen (= 14R,1E,3Z,6E,10E)-14-Isopropenyl-3,7,11-trimethylcyclotetradeca-1,3,6,10-tetraen; (+)-4. Eine Lsg. von 110 mg (0,38 mmol) (+)-17 in 10 ml Pyridin wurde bei 0° mit 1 Tropfen SOCl_2 versetzt und 2 h bei 0° und 2 h bei RT. gerührt. Danach wurde mit 10 ml 10% NaCl-Lsg. verdünnt, auf 50 ml H_2O gegossen und 2mal mit Petrolether extrahiert. Die org. Phase wurde mehrmals mit ges. CuSO_4 -Lsg. und H_2O gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Nach 2maliger FC (Hexan/AcOEt 50:1 und Hexan/AcOEt 200:1) wurden 33,7 mg (33%) (+)-4 und 18 mg (17%) 18 erhalten. (+)-4: $[\alpha]_D = +107,5$ ($c = 0,548$, CHCl_3 ; [7]: $[\alpha]_D = 111$ ($c = 1,89$, CHCl_3)). IR (Film): 3080w, 2920s, 2840m, 1640w, 1450m, 1380m, 960m, 890m. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,38–1,47 (m, 1 H-C(14)); 1,52 (s, CH_3 -C(12)); 1,60 (s, CH_3 -C(8)); 1,70 (s, CH_3 -C(15)); 1,80 (s, CH_3 -C(4)); 1,62–1,80 (m, 1 H-C(14)); 1,98–2,48 (m, H-C(1), 1 H-C(6), 2 H-C(9), 2 H-C(10), 2 H-C(13)); 3,0–3,1 (m, 1 H-C(6)); 4,92 (m, H-C(11)); 5,12 (m, H-C(7)); 5,26 (dd, $J(2,3) = 15$, $J(2,1) = 10$, H-C(2)); 5,57 (t, $J = 7,5$, H-C(5)); 6,15 (d, $J = 15$, H-C(3)). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,61 MHz, CDCl_3): 14,35 (C(20), C(19)), 19,82 (C(18)), 21,49 (C(17)), 23,50 (C(10)), 26,22 (C(6)), 29,03 (C(14)), 36,31 (C(13)), 38,85 (C(9)), 48,94 (C(1)), 108,65 (C(16)), 126,12 (C(11)), 126,25 (C(5)), 126,59 (C(7)), 130,26 (C(3)), 130,45 (C(2)), 131,35 (C(8)), 132,29 (C(12)), 135,01 (C(4)), 149,72 (C(15)). MS: 270 (40, M^+), 255 (22), 159 (63), 145 (44), 133 (100), 121 (41), 119 (83), 107 (63), 105 (83), 93 (85), 91 (50), 81 (59), 79 (41).

(S)-Cembren (= 14S,1E,3Z,6E,10E)-14-Isopropyl-3,7,11-trimethylcyclotetradeca-1,3,6,10-tetraen; (+)-5. Eine Lsg. von 3 mg (3,3 μmol) $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3]\text{Cl}$ in 1 ml EtOH und 1 ml Benzol wurde 4mal evakuiert und mit H_2 -Gas geflutet, worauf 1 h unter H_2 gerührt wurde. Zur braunen Lsg. wurden 9 mg (33,3 μmol) (+)-4 in 2 ml Benzol gegeben und unter H_2 gerührt. Nach 80 min war die berechnete H_2 Menge verbraucht. Die Lsg. wurde über Kieselgel filtriert und das Filtrat eingedampft. Nach FC (Hexan) wurden 5,5 mg (60%) farblose Kristalle erhalten. Schmp. 62°. $[\alpha]_D = 100,4$ ($c = 0,5$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3020s, 2960w, 2930w, 1610w, 1530s, 1480m, 1430s, 1230s, 1210s, 1030w, 930s, 850m, 790s, 740s, 710s, 660s, 630s. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 0,79, 0,83 (2d, $J = 6,7$, (CH_3)₂C); 1,15–1,25 (m, 2 H-C(14)); 1,42–1,50 (m, H-C(15)); 1,48 (s, CH_3 -C(12)); 1,57 (s, CH_3 -C(8)); 1,57–1,69 (m, H-C(1), 1 H-C(13)); 1,77 (s, CH_3 -C(4)); 1,89–2,05 (m, 1 H-C(9), 1 H-C(10), 1 H-C(13)); 2,15–2,42 (m, 1 H-C(6), 1 H-C(9), 1 H-C(10)); 3,02 (m, 1 H-C(6)); 4,75 (d, $J = 6,3$, H-C(11)); 5,08 (d, $J = 11,1$, H-C(7)); 5,15 (dd, $J(2,3) = 15,4$, $J(2,1) = 9,8$, H-C(2)); 5,51 (t, $J = 6,9$, H-C(5)); 6,03 (d, $J = 15,4$, H-C(3)). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,61 MHz, CDCl_3): 14,32, 19,88, 19,91, 20,79, 23,46, 26,21, 27,72, 32,78, 36,49, 38,85, 48,17, 125,36, 125,70, 126,47, 130,34, 131,04, 131,20, 132,95, 135,15. MS: 272 (85, M^+), 257 (11), 229 (55), 189 (23), 187 (19), 161 (35), 149 (30), 147 (30), 135 (38), 133 (50), 121 (63), 119 (66), 107 (75), 105 (67), 95 (42), 93 (100), 91 (36), 81 (95), 79 (38), 69 (46), 67 (27), 55 (45).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. J. Weinheimer, C. W. J. Chang, J. A. Matson, *Fortschr. Chem. Naturst.* **1979**, 36, 265.
- [2] M. A. Tius, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 719.
- [3] R. Schwabe, I. Farkas, H. Pfander, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 292.
- [4] S. Itô, Jpn. Patent Nr. 52-31049, 1977.
- [5] Y. Gao, R. M. Henson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5765.
- [6] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512.
- [7] M. Aoki, T. Uyehara, T. Kato, K. Kabuto, S. Yamaguchi, *Chem. Lett.* **1983**, 1121.
- [8] Y. Uchio, H. Nabeya, M. Nakayama, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1689.