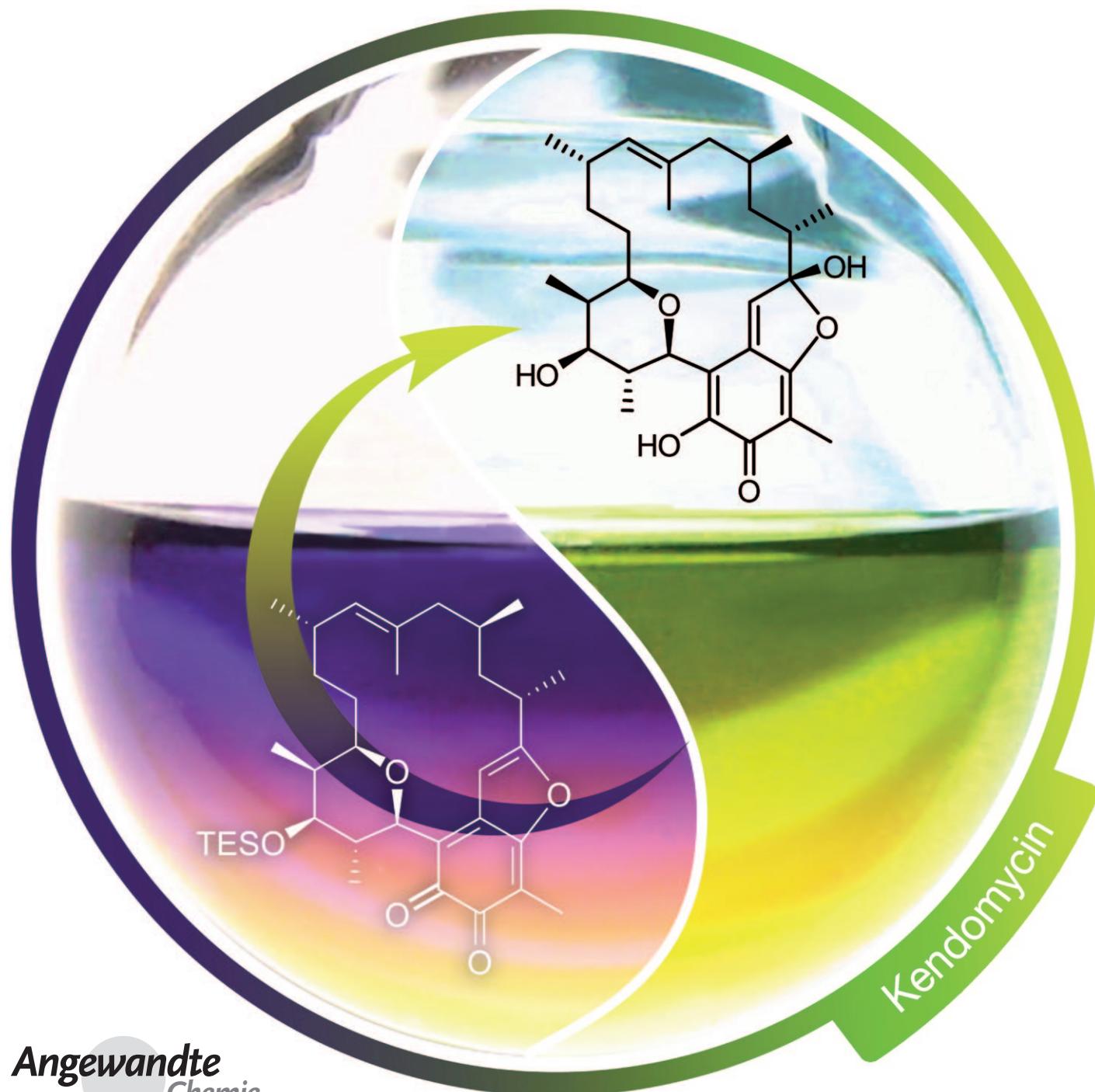


Totalsynthese des Antibiotikums Kendomycin durch Photo-Fries-Umlagerung und Ringschlussmetathese**

Thomas Magauer, Harry J. Martin und Johann Mulzer*

Professor Hans-Ulrich Reißig zum 60. Geburtstag gewidmet

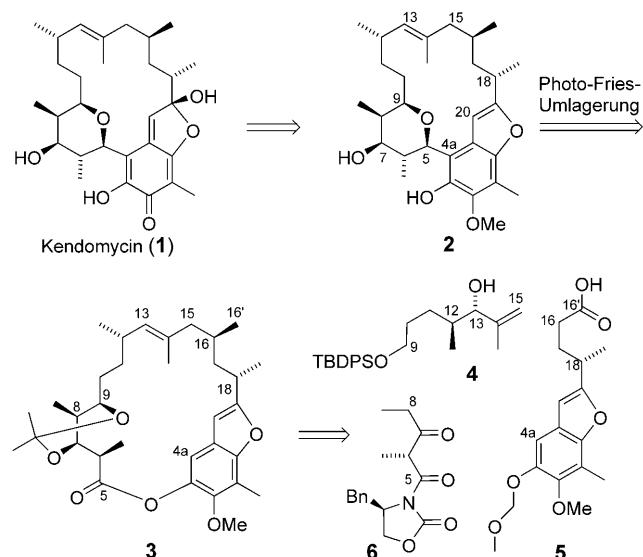


Kendomycin [1, (–)-TAN 2162], ein aus verschiedenen *Streptomyces*-Arten isoliertes Ansamycin, ist, wie Studien in der vergangenen Dekade zeigten, ein starker Endothelinrezeptor-Antagonist und zudem ein Antosteoporotikum mit bemerkenswerter antibakterieller und zytostatischer Aktivität.^[1] Die anspruchsvolle Struktur und das vielseitige pharmakologische Profil von Kendomycin^[1,2] haben uns^[3] und wenig später eine Reihe anderer Gruppen^[4–6] zur Synthese motiviert. Bis jetzt sind drei Totalsynthesen^[4] und eine Formalsynthese^[5] bekannt, zudem gibt es eine Reihe von Fragmentsynthesen.^[6] Das Hauptproblem aller Synthesewege war die Bildung des gespannten *ansa*-Makrocyclus. So wurden Makrocyclisierungen über C-Glycosidierung,^[4a] Barbier-Organometalladdition,^[4d] Prins-Reaktion^[5] und Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinition durchgeführt.^[6e] Höchst überraschend war, dass alle Versuche, eine 13,14-Makrocyclisierung über die Ringschlussmetathese (RCM)^[4b,6a,c] zu erreichen, nur niedrige Ausbeuten ergaben und in der Bildung des unerwünschten 13,14-Z-Olefins resultierten. Wir haben alternative Positionen für eine RCM-Verknüpfung getestet, jedoch erwiesen sich sowohl die 9,10- als auch die 19,20-Position letztlich als ungeeignet.^[7] Trotzdem waren wir weiterhin davon überzeugt, dass die RCM-Reaktion ein höchst geeignetes Verfahren zum Ringschluss darstellt.

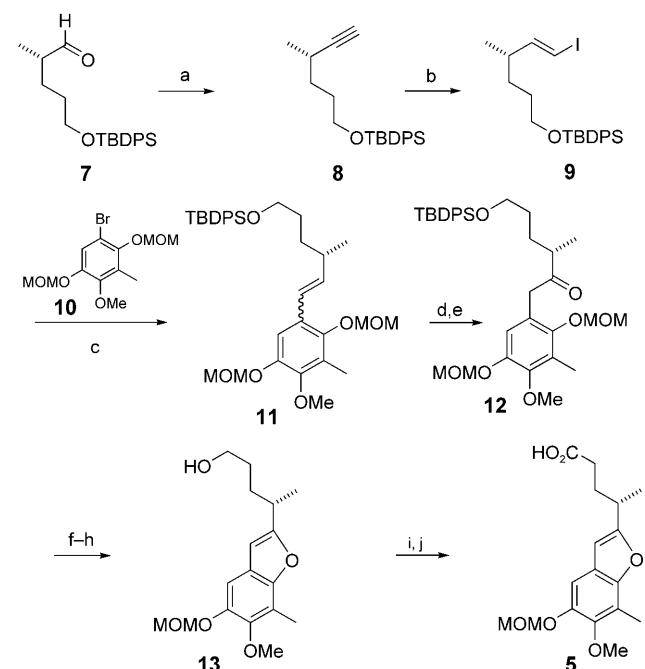
Wie wir in früheren Untersuchungen gezeigt haben,^[3,6e] wird der Ringschluss durch die gehinderte Rotation um die C4a-C5-Bindung erschwert, die den Tetrahydropyranring mit dem aromatischen System verknüpft. So entschlossen wir uns, den Tetrahydropyranring erst nach der Makrocyclisierung zu schließen, und berichten nun über zwei neue Ringschlüsse: eine Photo-Fries-Ringkontraktion,^[8] durch die C4a mit C5 verknüpft wird, sowie eine RCM-Reaktion, die zum 10,11-Olefin führt. Beide Routen laufen bei der bekannten Benzofuranzwischenstufe **2**^[4a] zusammen.

Bei der Photo-Fries-Route (Schema 1) diente das Makrolacton **3** als Schlüsselintermediat, das aus den Fragmenten **4**, **5** und **6** über Claisen-Ireland-Umlagerung (C15-C16-Verknüpfung) und Evans-Aldoladdition (C8-C9-Verknüpfung) aufgebaut wurde.

Die Synthese des Benzofuranfragments **5** (Schema 2) begann mit dem bekannten Aldehyd **7**,^[4a] der leicht aus Citronellen zugänglich war (siehe die Hintergrundinformationen). Eine C₁-Kettenverlängerung nach Colvin^[9] lieferte das Alkin **8**, das in das Vinyliodid **9** überführt wurde. Durch Negishi-Kupplung^[10] mit dem Arylbromid **10**^[6e] erhielten wir das Styrolderivat **11**, das zuerst ins Epoxid und dann durch Pd⁰-vermittelte Umlagerung^[11] in das Keton **12** überführt



Schema 1. Retrosynthese von **1**: Photo-Fries-Route. TBDPS = *tert*-Butyl-diphenylsilyl, Bn = Benzyl.



Schema 2. Synthese der Carbonsäure **5**. a) TMSCHN₂, *n*BuLi, THF, –78 °C bis RT, 83%; b) [Cp₂ZrHCl], Benzol, 50 °C; I₂, 0 °C, 76%; c) [Pd(PPh₃)₄], *t*BuLi, ZnCl₂, Et₂O/THF, 0 °C, 67%; d) DMDO, Aceton, RT, 99%; e) Pd(OAc)₂, PBu₃, *t*BuOH, Rückfluss, 81% (2 Stufen); f) TFOH, Toluol/EtOH (4:1 (d.r. 1:1:1)), Molsieb 4 Å, 80 °C, 5 min; g) MOMCl, NaH, DMF, 0 °C, 90% (2 Stufen); h) TBAF, THF, RT, 89%; i) IBX, DMSO, RT, 97%; j) NaClO₂-NaH₂PO₄, 2,3-Dimethyl-2-butene, *t*BuOH/H₂O, 99%. MOM = Methoxymethyl, TMS = Trimethylsilyl, Cp = Cyclopentadienyl, DMDO = Dimethyldioxiran, Tf = Trifluoromethansulfonyl, DMF = Dimethylformamid, TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid, THF = Tetrahydrofuran, IBX = *o*-Iodoxybenzoësäure, DMSO = Dimethylsulfoxid.

wurde. Bei der säurekatalysierten Bildung des Furanrings ging die 3-OMOM-Gruppe verloren und musste anschließend

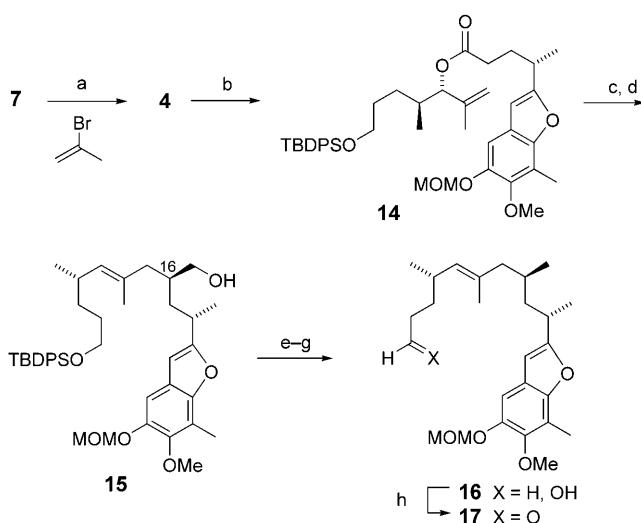
[*] Mag. T. Magauer, Dr. H. J. Martin, Prof. J. Mulzer
Institut für Organische Chemie, Universität Wien
Währingerstraße 38, 1090 Wien (Österreich)
Fax: (+43) 1-4277-52189
E-Mail: johann.mulzer@univie.ac.at
Homepage: http://www.univie.ac.at/rg_mulzer/

[**] Wir danken Dr. Lothar Brecker und Susanne Felsinger für die Aufnahme und Interpretation von NMR-Spektren und Prof. A. Zeeck für eine authentische Probe von **1**.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200900522> zu finden.

wieder eingeführt werden. Eine Desilylierung ergab den Alkohol **13**, der zur Carbonsäure **5** oxidiert wurde.

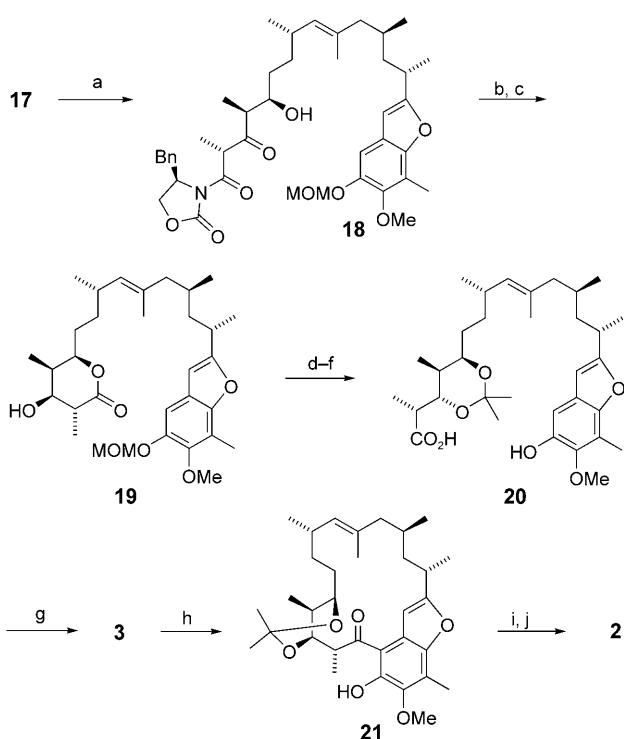
Der Allylalkohol **4**^[12] wurde aus dem Aldehyd **7** durch Nozaki-Hiyama-Kishi-Addition^[13] von Isopropenylbromid erhalten (Schema 3) und mit der Carbonsäure **5** zum Ester **14** verknüpft. Dieser diente als Substrat für eine Claisen-Ireland-Umlagerung, die nach Reduktion der zuerst gebildeten Carbonsäure den primären Alkohol **15** als leicht trennbare 4:1-Mischung der C16-Epimeren lieferte.^[14] Reduktion und Desilylierung ergaben den Alkohol **16**, der zum Aldehyd **17** oxidiert wurde.



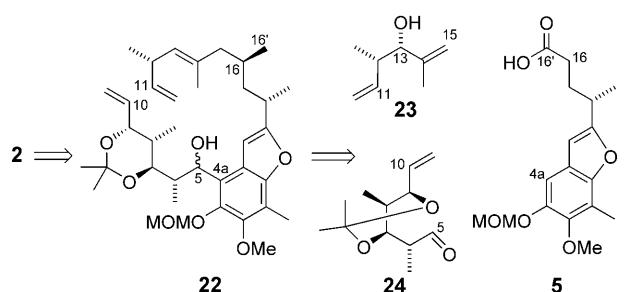
Schema 3. Synthese des Aldehyds **17**. a) CrCl_2 (4 Äquiv.), NiCl_2 (0.04 Äquiv.), DMF , 0°C bis RT, 86% (d.r. 1.4:1); b) EDCI , DMAP , **5**, CH_2Cl_2 , 85%; c) LHMDS , HMPA , TBSCl , -78°C bis zum Rückfluss; d) LiAlH_4 , Et_2O , 0°C , 84% (d.r. 4:1, 2 Stufen); e) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C ; f) LiAlH_4 , Et_2O , 0°C , 94% (2 Stufen); g) TBAF , THF , RT, 93%; h) IBX , DMSO , RT, 93%. EDCI = 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin, HMDS = Hexamethyldisilazan, HMPA = Hexamethylphosphorimid, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Ms = Methansulfonyl.

Aldoladdition mit Evans' Ketoimid **6**^[15] lieferte die Zwischenverbindung **18**, die bereits das alle Kohlenstoffatome des Gerüsts von Kendomycin aufweist. Reduktion^[16] des Ketons und hydrolytische Abspaltung des Auxiliars führten zum Lacton **19**, das über den als Acetonid geschützten Methylester in die Secosäure **20** umgewandelt wurde. Eine Makrolactonisierung unter modifizierten Boden-Keck-Bedingungen^[17] ergab vornehmlich das Monomer **3**, dessen Photo-Fries-Umlagerung glatt das Keton **21** lieferte. Nach Reduktion zum sekundären Alkohol wurde die Acetonidschutzgruppe säurekatalytisch abgespalten, wodurch gleichzeitig eine $\text{S}_{\text{N}}1$ -Cyclisierung zum Schlüsselintermediat **2** stattfand (Schema 4).

Unsere zweite Route ist in Schema 5 skizziert. Anders als frühere RCM-Ansätze sollte die RCM-Reaktion des Triens **22** nicht durch nennenswerte Ringspannung erschwert werden und schon deshalb einfacher verlaufen, weil zwei monosubstituierte Olefine verknüpft werden. Der Tetrahydropyranring wird später geschlossen, sodass die oben er-



Schema 4. Synthese des Benzofurans **2**. a) 6 , $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, CH_2Cl_2 , Et_3N , -20°C , dann -78°C , dann **17**, 87% (d.r. 6:1); b) $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{AcOH}$ (2:1), -32°C bis 0°C , 72% (d.r. 20:1); c) LiOH , H_2O_2 , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (3:1), 96%; d) 3 M HCl , Dioxan , 50°C ; e) $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OMe})_2$, CSA , RT, 85% (2 Stufen); f) LiOH , $\text{THF}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1:1), 12 h, RT, 84%; g) EDCI , DMAP , DMAP-HCl , CHCl_3 , Rückfluss, 20 h, 55%; h) $\text{h}\nu$, 254 nm, Cyclohexan, 50 min, 75%; i) NaBH_4 , MeOH , RT, dann 0.5 M HCl ; j) TsOH , Toluol , 60°C , 71% (2 Stufen). CSA = Camphersulfonsäure, Ts = 4-Toluolsulfonyl.

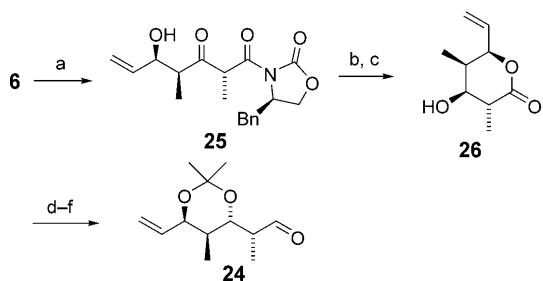


Schema 5. Retrosynthese von **2**: RCM-Route.

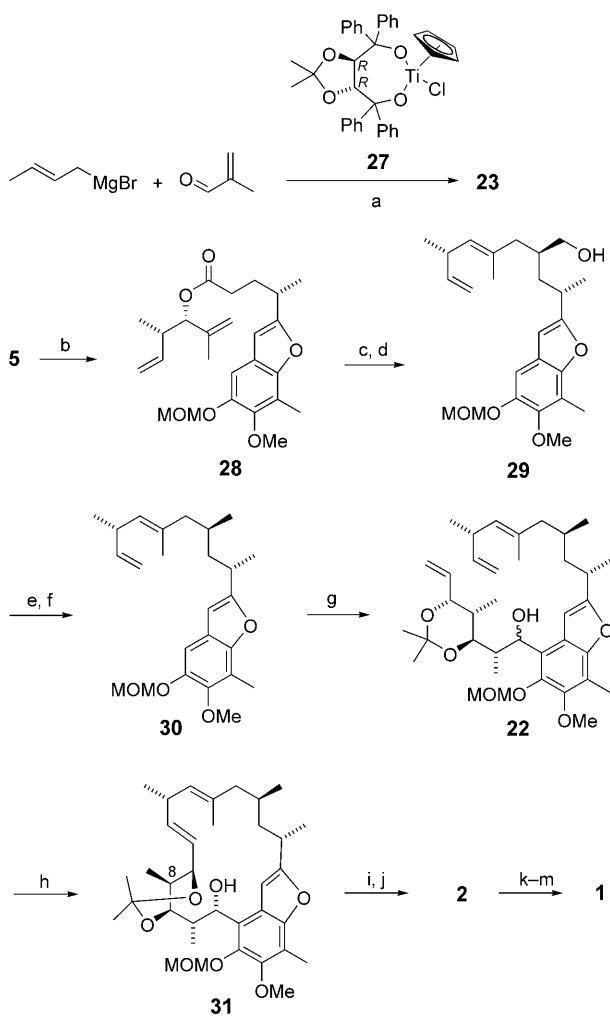
wähnte Atropisomerie der Makrocyclisierung nicht im Wege steht. Das Trien **22** sollte aus den Bausteinen **23**, **24** und **5** zusammengefügt werden.

Der Aldehyd **24** wurde über Evans-Aldoladdition von Ketoimid **6** und Acrolein (Schema 6) mit guter Diastereoselektivität in das Addukt **25** überführt und dann durch Reduktion und Auxiliarabspaltung in das Lacton **26** umgewandelt. Zur Umformung von **26** zum Aldehyd **24** wurde eine analoge Sequenz genutzt wie bei der Synthese von **20** aus **19**.

Bei der Synthese von Allylalkohol **23** erwies sich die Duthaler-Hafner-Crotylierung^[18] von Methacrolein mit dem Titanat **27** als die beste Methode (Schema 7). Der aus der



Schema 6. Synthese des Aldehyds **24**. a) $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, CH_2Cl_2 , Et_3N , -20°C , -78°C , dann Acrolein, 91% (d.r. 5:1); b) $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{AcOH}$ (2:1), -32°C bis 0°C , 70% (d.r. 6:1); c) LiOH , H_2O_2 , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1), RT, 72%; d) $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OMe})_2$, CSA, RT, 91%; e) LiAlH_4 , Et_2O , 0°C , 96%; f) Pyridin-SO₃, Et_3N , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMSO}$, -5°C , 99%.



Schema 7. RCM-Reaktion und Synthese von **1**. a) Umsetzung von But-2-enyl-MgBr mit **27**, dann Methacrolein, Et_2O , -78°C , 52% (d.r. 50:1, 86% ee); b) DMAP, EDCI, CH_2Cl_2 , RT, dann **23**, 81%; c) LHMDS (4 Äquiv.), HMPA, THF, dann **28** gelöst in TBSCl , -78°C bis RT, dann DMF, Mikrowellenbestrahlung (10 min, 180°C); d) LiAlH_4 , Et_2O , 0°C , 89% (d.r. 4:1, 2 Stufen); e) MsCl , CH_2Cl_2 , 0°C ; f) LiAlH_4 , Et_2O , 0°C , 89% (2 Stufen); g) $n\text{BuLi}$, TMEDA, THF, dann **24**, -78°C bis -30°C , 90% (d.r. 3.2:1); h) Grubbs-II-Katalysator, 20 Mol-%, CH_2Cl_2 , Rückfluss, 16 h, 62% (nur E); i) $\text{N}_2(\text{COOK})_2$, AcOH , CH_2Cl_2 , 40 h, Rückfluss, 60%; j) 3 M HCl , MeOH , RT, 96%; k) TESOTf, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , 82%; l) IBX, DMF , RT, 24 h; m) 0.1 M HF, MeCN , RT, 30% (2 Stufen). TMEDA = Tetramethylethylenediamin, TES = Triethylsilyl.

Carbonsäure **5** und dem Alkohol **23** resultierende Ester **28** wurde durch Claisen-Ireland-Umlagerung mit anschließender Reduktion zum primären Alkohol **29** isomerisiert und zum Dien **30** desoxygeniert. *ortho*-Dirigierte Metallierung und Addition von Aldehyd **24** lieferten den Alkohol **22** als Diastereomerenmischung. Die RCM-Reaktion von **22** mit dem Grubbs-Katalysator der zweiten Generation^[19] verlief glatt und ausschließlich zum 10,11-*E*-Olefin **31**. Das extrem verbreiterte ¹H-NMR-Signal der 8-CH₃-Gruppe, das bei Temperaturerhöhung auf 350 K in ein scharfes Dublett übergeht (siehe die Hintergrundinformationen), weist darauf hin, dass in **31** die konformative Beweglichkeit stark eingeschränkt ist. Die selektive Reduktion der disubstituierten Doppelbindung mit Diimid,^[20] gefolgt von einem säurekatalysierten Tetrahydropyran-Ringschluss und der Abspaltung der OMOM-Gruppe führten zum Intermediat **2**, das zu **1** oxidiert wurde.^[4a] Die analytischen Daten des Syntheseprodukts waren in voller Übereinstimmung mit jenen einer authentischen Probe, die uns freundlicherweise von Professor Zeeck zur Verfügung gestellt wurde.

Zusammenfassend haben wir zwei neue Wege zum Antibiotikum Kendomycin (**1**) vorgestellt (RCM-Route: 23 lineare Stufen; Photo-Fries-Route: 29 lineare Stufen). Abgesehen von Claisen-Ireland-Umlagerungen von außergewöhnlicher Komplexität demonstriert unsere Arbeit die bislang nicht erkannte Leistungsfähigkeit der Photo-Fries-Ringkontraktion bei der Bildung von Makrocyclen und unterstreicht zudem das Potenzial der RCM bei der Verknüpfung von monosubstituierten Olefineinheiten.

Eingegangen am 28. Januar 2009
Online veröffentlicht am 6. April 2009

Stichwörter: Aldolreaktionen · Antibiotika · Benzofurane · Claisen-Ireland-Umlagerung · Totalsynthesen

- [1] a) H. B. Bode, A. Zeeck, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 323; b) H. B. Bode, A. Zeeck, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2665.
- [2] a) S. C. Wenzel, H. B. Bode, I. Kochems, R. Müller, *ChemBioChem* **2008**, 9, 2711; b) C. O. Janssen, S. Lim, E. P. Lo, K. F. Wan, V. C. Yu, M. A. Lee, S. B. Ng, M. J. Everett, A. D. Buss, D. P. Lane, R. S. Boyce, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 5771.
- [3] H. J. Martin, M. Drescher, H. Kählig, S. Schneider, J. Mulzer, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3186.
- [4] a) Y. Yu, H. Men, C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14720; b) A. B. Smith III, E. F. Mesaros, E. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5292; c) A. B. Smith III, E. F. Mesaros, E. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6948; d) J. T. Lowe, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3813.
- [5] K. B. Bahnck, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13177.
- [6] a) T. Sengoku, D. Uemura, H. Arimoto, *Chem. Lett.* **2007**, 36, 726; b) T. Sengoku, H. Arimoto, D. Uemura, *Chem. Commun.* **2004**, 10, 1220; c) J. D. White, H. Smits, *Org. Lett.* **2005**, 7, 235; d) D. Williams, K. Shamim, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4161; e) J. Mulzer, S. Pichlmair, M. P. Green, M. M. B. Marques, H. J. Martin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 11980.
- [7] T. Magauer, *Towards the Total Synthesis of the ansa-Macrocyclic Kendomycin*, Diplomarbeit, Universität Wien, **2007**.

- [8] P. Magnus, C. Lescop, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *41*, 7193.
- [9] E. W. Colvin, B. J. Hamill, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 151.
- [10] a) E. Negishi, C. Kotora, C. Xu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8957; b) Übersicht: E. Negishi, Q. Hu, Z. Huang, M. Qian, G. Wang, *Aldrichimica Acta* **2005**, *38*, 71.
- [11] S. Kulasegaram, R. J. Kulawiec, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6547.
- [12] **4** und sein C13-Epimer wurden als leicht trennbares 1.4:1-Ge- misch erhalten. Das Epimer wurde durch Oxidation und Re- duktion mit Natriumborhydrid (d.r. 2:1) rückgeführt.
- [13] a) Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3179; b) A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349.
- [14] Claisen-Ireland-Unlagerungen dieser Dimension sind in der Literatur selten; wir fanden nur drei Beispiele von vergleich- barer Komplexität: a) C. E. Stivala, A. Zakarian, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3774; b) M. J. Fisher, C. D. Myers, J. Joglar, S. H. Chen, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5826; c) R. E. Ireland, D. Häbich, D. W. Norbeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3271.
- [15] a) J. S. Clark, R. Metternich, V. J. Novack, G. S. Sheppard, D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866; b) D. A. Evans, J. S. Clark, D. L. Rieger, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2127.
- [16] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3578.
- [17] E. P. Boden, G. E. Keck, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394.
- [18] a) A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, G. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321; b) Über- sicht: A. Hafner, R. O. Duthaler, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807.
- [19] a) M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953; b) B. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100.
- [20] D. J. Pasto, R. T. Taylor, *Org. React.* **1991**, *40*, 91–155.