

Einem kompetitiven Zielmolekül auf den Fersen: Totalsynthese des Antibiotikums Kendomycin

Harry J. Martin,* Thomas Magauer und Johann Mulzer*

Ansverbindungen · Antibiotika · Makrocyclen ·
Oxidationen · Totalsynthesen

Professor Rolf Huisgen
zum 90. Geburtstag gewidmet

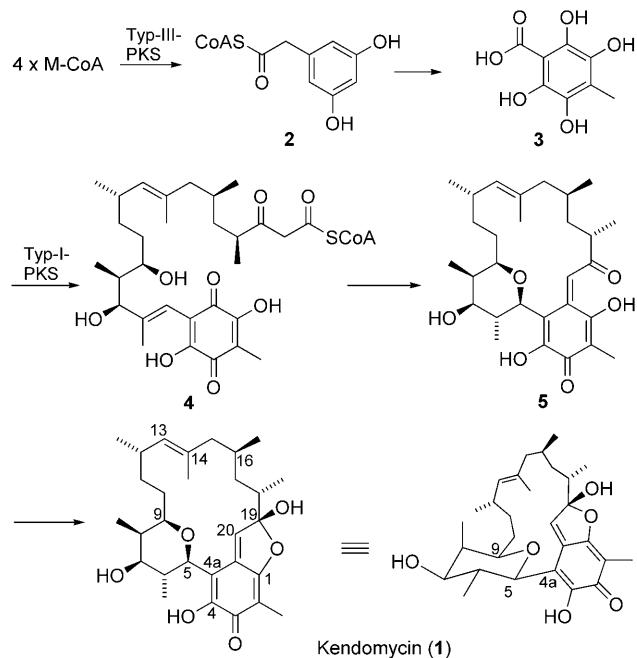
Kendomycin ist ein neuartiges Polyketid mit einer einzigartigen Chinomethid-Ansastruktur und einem beeindruckenden biologischen Profil. In diesem Kurzaufsatz geben wir eine chronologische Übersicht über die Arbeiten zur Synthese des Zielmoleküls. Über ca. acht Jahre hinweg berichteten weltweit bisher acht Gruppen über Syntheseversuche, die in fünf Totalsynthesen und etlichen Fragmentsynthesen resultierten. Die Strategie war dabei meist in groben Zügen der Biogenese nachempfunden: Gestartet wurde mit einem aromatischen Polyphenol, an dem die Polyketid-Seitenkette angebracht wurde. Weitere Schritte umfassten eine Makrocyclisierung und den Aufbau des hochsubstituierten Tetrahydropyranrings, gefolgt von Oxidation und Lactolbildung.

1. Einleitung

Kendomycin (**1**), auch bekannt als (–)-TAN 2162, ist aus verschiedenen *Streptomyces*-Stämmen isoliert worden und zeigt eine außergewöhnlich facettenreiche Bioaktivität. Die Verbindung wurde zuerst als Endothelinrezeptor-Antagonist^[1] und kurze Zeit später als antiosteoporotischer Wirkstoff^[2] patentiert. Im Zuge der Reisolierung aus *Streptomyces violaceoruber*^[3] zeigte sich, dass **1** starke antibiotische Aktivität gegen eine Vielzahl von Bakterien aufweist und auch gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus-aureus*-Stämme (MRSA-Stämme) aktiv ist. Zusätzlich wirkt Kendomycin stark cytotoxisch gegen verschiedene menschliche Tumorzelllinien,^[3] vermutlich durch Proteasom-^[4] oder Bcl-xL-Inhibition.^[5] **1** verfügt über eine aliphatische Ansakette, die über einen hoch substituierten Tetrahydropyranring an einen Chinomethid-Chromophor geknüpft ist. Die relative und die absolute Konfiguration von insgesamt neun stereogenen Zentren wurden durch Einkristalldiffraktometrie und Mosher-Esteranalyse aufgeklärt.^[3] Das große Interesse an dieser Verbindung in den Bereichen der Synthesechemie und medizinischen Chemie wird durch ca. 50 Einträge im CAS Sci-

finder Scholar belegt. So haben sich acht Forschungsgruppen um die Synthese bemüht und über einen Zeitraum von ca. acht Jahren fünf Totalsynthesen entwickelt.^[6]

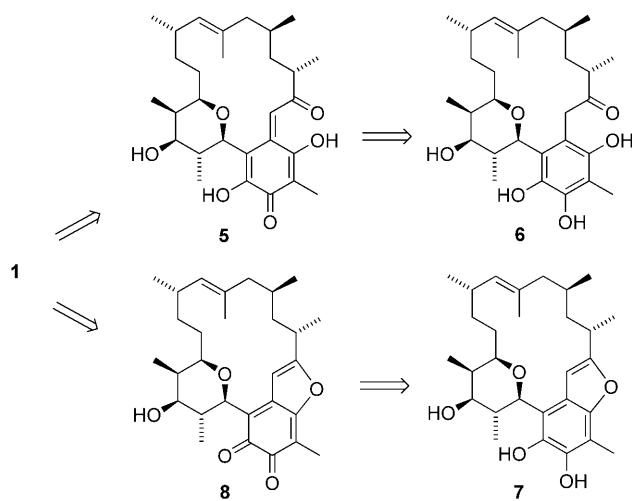
Die Biosynthese von Kendomycin (Schema 1) wurde zuerst von Zeeck und Bode^[3,7] erforscht und später durch Genexpressionsexperimente von Müller et al.^[8] weiter ausgearbeitet. Es wird angenommen, dass zunächst das Aren **2** über eine Typ-III-



Schema 1. Biosynthese von Kendomycin (**1**). M-CoA = Malonyl-Coenzym A.

[*] Dr. H. J. Martin, Dr. T. Magauer, Prof. Dr. J. Mulzer
Universität Wien, Institut für Organische Chemie
Währinger Straße 38, 1090 Wien (Österreich)
E-Mail: harry.martin@univie.ac.at
johann.mulzer@univie.ac.at
Homepage: <http://mulzer.univie.ac.at/>

Polyketidsynthase (Typ-III-PKS) gebildet wird. Oxidation und Kettenabbau führen dann zur Benzoësäure **3** oder deren chinoidem Analogon. Diese unübliche Starteinheit wird anschließend in einen PKS-I-Komplex geladen und in Ketoester **4** überführt. Nachfolgender Pyranringschluss und eine bis dahin unbekannte PKS-Terminierung liefern nach Decarbonylierung den Makrocyclus **5** und schließlich **1** durch Halbketalsbildung. Die chemischen Synthesen folgen im Wesentlichen dieser biogenetischen Abfolge, d.h., sie beginnen mit einer aromatischen Vorstufe (ähnlich **3**), an der die Polyketid-Ansafragmente angebracht werden. Der Ringschluss erfolgt innerhalb der Ansakette und liefert zunächst den Makrocyclus, der schließlich in das Zielmolekül überführt wird. Die Schlussphase besteht entweder aus der Oxidation des Polyphenols **6** zum *p*-Chinonmethid **5**, gefolgt von einer Lactolbildung, oder aus der Oxidation des Benzofurans **7** zum *o*-Benzochinon **8** mit anschließender 1,6-Addition von Wasser (Schema 2).



Schema 2. Oxidative Endphasen für die Synthese von **1**.

2. Frühe Studien von Mulzer et al. (2001–2004)

Die erste Publikation zur Synthese von **1** beschreibt die Verknüpfung der linksseitigen Ansakette mit dem aromatischen Rumpf und den anschließenden Ringschluss zum Tetrahydropyran durch intramolekulare Michael-Addition (Schema 3).^[9] Die Synthese begann mit einer substratkontrollierten Aldolreaktion des Aldehyds **9** mit Keton **10**. Eine diastereoselektive Reduktion und die Änderung des Schutzgruppenmusters ergaben nach Oxidation zunächst Aldehyd **11**, der über eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE-Reaktion) mit dem Ketophosphonat **12** zum Enon **13** reagierte. Das nach Entfernung des Acetonids mithilfe wässriger HCl entstehende Diol cyclisierte über eine Oxa-Michael-Addition zum Tetrahydropyran **14**, dessen Ketonfunktion über das entsprechende Tosylhydrazon zu **15** reduziert wurde.

Zwar gelang es an dieser Stelle nicht, eine geeignete Seitenkette an C20a anzubringen, immerhin aber zeigte die Synthese von **15** und ähnlicher Verbindungen eine wichtige,



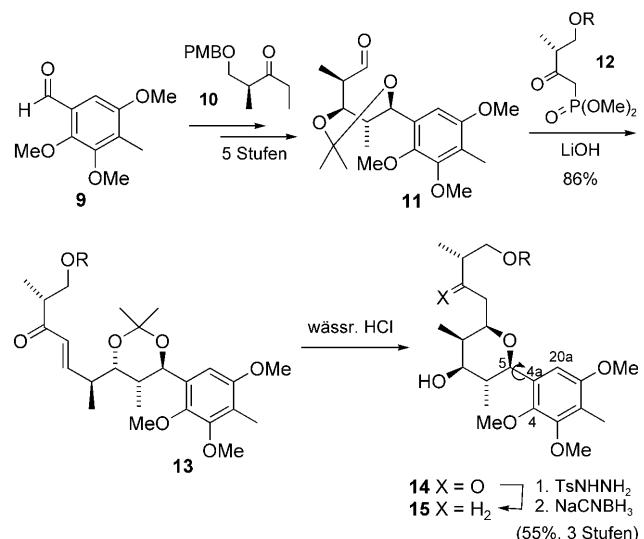
Harry Martin war zunächst Chemotechniker und studierte dann in Berlin, Frankfurt und Wien Chemie. 1999 promovierte er bei Johann Mulzer an der Universität Wien. 2001 war er als Gastwissenschaftler am Scripps Research Institut (La Jolla, CA), wo er mit Benjamin List auf dem Gebiet der Organokatalyse arbeitete. Seit 2006 ist er Assistenzprofessor an der Universität Wien. Seine Forschungsinteressen liegen in der Anwendung neuer stereoselektiver Reaktionen in der Naturstoffsynthese.



Thomas Magauer wurde 1983 in Linz (Österreich) geboren. Er studierte Chemie an der Universität Wien, wo er 2007 sein Diplom erhielt. 2009 promovierte er bei Johann Mulzer an der Universität Wien über die Totalsynthesen von Kendomycin sowie Echinopin A und B. 2010 wechselte er als Erwin-Schrödinger-Postdoktorand zu Andrew Myers an die Harvard University.



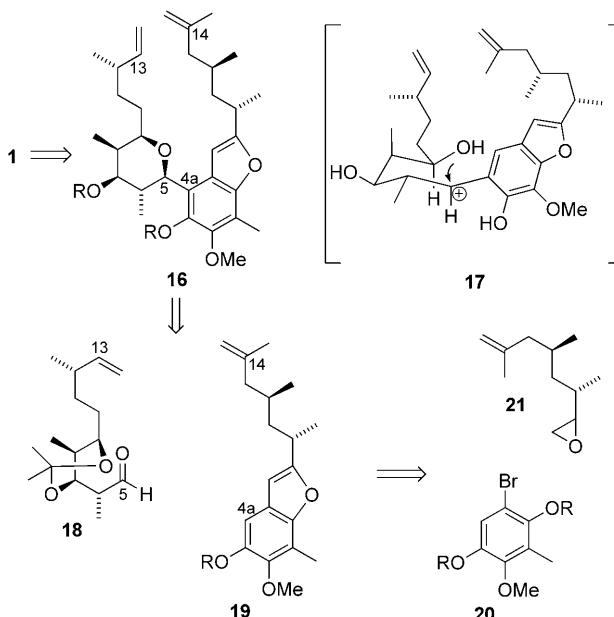
Johann Mulzer promovierte 1974 bei Rolf Huisgen an der Ludwig-Maximilians-Universität München, bevor er sich als Postdoktorand der Gruppe von E. J. Corey an der Harvard University anschloss. Zwischen 1982 und 1996 hatte er Professuren an der Universität Düsseldorf, der Freien Universität Berlin und der Universität Frankfurt inne. Seit 1996 ist er Ordinarius für Organische Chemie an der Universität Wien. Sein wissenschaftliches Hauptinteresse gilt der Synthese von strukturell und physiologisch interessanten Naturstoffen.



Schema 3. Tetrahydropyransynthese über 1,4-Addition nach Mulzer et al.; R = TBDPS, PMB = *p*-Methoxybenzyl, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, Ts = Tolul-4-sulfonyl, 1. TsNNHNH₂, 2. NaCNBH₃ (55%, 3 Stufen)

bis dahin unbekannte Besonderheit dieses Typs von C-Arylglycosiden, nämlich eine stark gehinderte sp^2 - sp^3 -Rotation um die C4a-C5-Bindung. Diese Beobachtung war insofern bedeutsam, als dadurch die Reaktivität an C20a wie auch die Konformation der reaktiven Rotamere bei der späteren Makrocyclisierung steuerbar waren. So wurde beispielsweise demonstriert, dass durch eine Methoxymethyl(MOM)-Schutzgruppe an C4-O die gewünschte *anti*-Orientierung in Bezug auf C5-O induziert werden konnte.

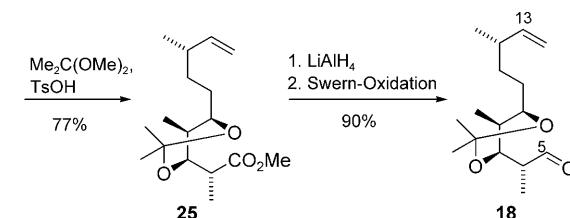
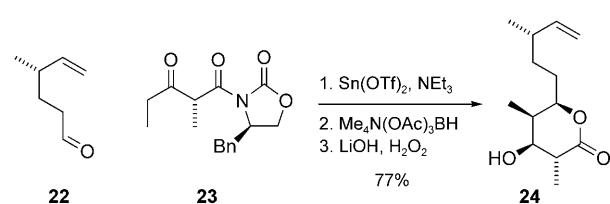
Der zweite Ansatz von Mulzer et al.^[10] (Schema 4) konzentrierte sich auf eine C13-C14-Verknüpfung durch Ringschlussmetathese (RCM) des Dien 16. Die Bildung des Te-



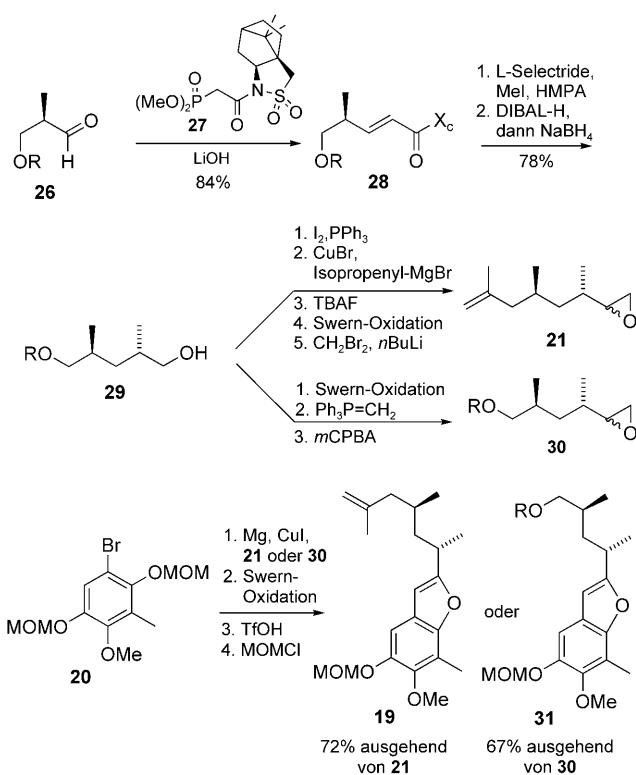
Schema 4. Zweiter Ansatz von Mulzer et al.; R = MOM.

trahydropyrans sollte durch eine S_N1 -Cyclisierung über das Carbenium-Intermediat 17 erfolgen, wobei die Arylgruppe eine prä-äquatoriale Position einnehmen würde. 16 ist durch Addition des Aldehyds 18 an C4a des Benzofurans 19 zugänglich, das sich wiederum leicht aus Bromid 20 und Epoxid 21 synthetisieren lässt. Die Synthese des Aldehyds 18 (Schema 5) startete mit einer Aldoladdition des aus (S)-Citronellen leicht zugänglichen Aldehyds 22.^[11] Die Reaktion mit Evans' Ketoimid 23^[12] führte zum *syn*-Aldolprodukt, das nach selektiver Reduktion^[13] das entsprechende Diol lieferte. Die Entfernung des Auxiliars setzte Lacton 24 frei, das in den Acetonid-geschützten Methylester 25 überführt wurde. Eine Sequenz aus Reduktion und Oxidation lieferte schließlich Aldehyd 18.

Die Synthese der Benzofuraneinheit (Schema 6) ging vom bekannten Aldehyd 26^[14] aus, der in einer HWE-Reaktion mit 27 Oppolzers N-Enoylsultam 28 lieferte.^[15] Eine stereoselektive α -Methylierung^[16] gefolgt von einer reduktiven Auxiliarabspaltung, ergab Alkohol 29, der in die Epoxide 21 oder 30 überführt wurde. Die Öffnung der beiden Epoxide mit der aus Arylbromid 20 hergestellten Grignard-Verbindung lieferte nach einigen weiteren Standardreaktionen die Benzofurane 19 bzw. 31. Diese wurden nach *ortho*-Lithiierung mit Aldehyd 18 umgesetzt (Schema 7) und führten so zu den Benzylalkoholen 32 und 33 jeweils als Diastereomerenmischung. Der Entfernung der Acetonidschutzgruppe folgte direkt die S_N1 -Cyclisierung zu den Tetrahydropyranen 34 und 35, wobei ausschließlich die Diastereomere mit äquatorial orientierten Arylsubstituenten gebildet wurden. Wie sich allerdings bald herausstellte, war die RCM der Diene 32 und 34 nicht durchführbar. Deshalb wurde alternativ eine HWE-Reaktion für die Makrocyclisierung angestrebt.^[17] Zu diesem Zweck wurde 35 in das Ketophosphonat 36 überführt, das mit

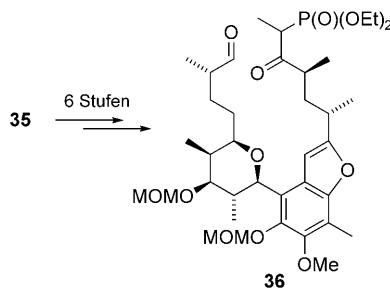
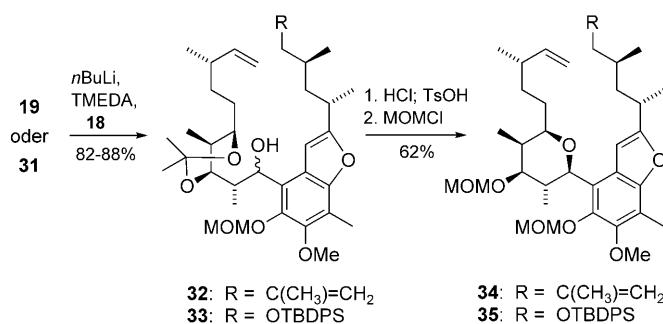


Schema 5. Synthese der aliphatischen Seitenkette (C5–C13). Bn = Benzyl, OTf = Trifluormethansulfonat.



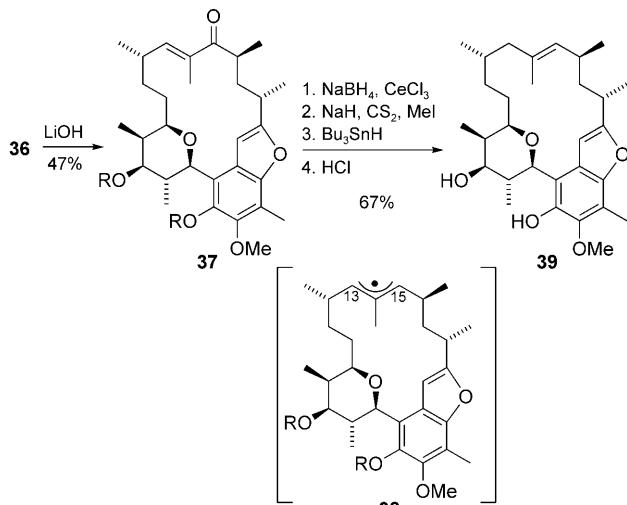
Schema 6. Benzofuransynthese; R = TBDPS, X_c = Oppolzers Sultam. DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid, HMPA = Hexamethylphosphoramid, mCPBA = m-Chlorperbenzoësäure, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

rung mit Aldehyd 18 umgesetzt (Schema 7) und führten so zu den Benzylalkoholen 32 und 33 jeweils als Diastereomerenmischung. Der Entfernung der Acetonidschutzgruppe folgte direkt die S_N1 -Cyclisierung zu den Tetrahydropyranen 34 und 35, wobei ausschließlich die Diastereomere mit äquatorial orientierten Arylsubstituenten gebildet wurden. Wie sich allerdings bald herausstellte, war die RCM der Diene 32 und 34 nicht durchführbar. Deshalb wurde alternativ eine HWE-Reaktion für die Makrocyclisierung angestrebt.^[17] Zu diesem Zweck wurde 35 in das Ketophosphonat 36 überführt, das mit



Schema 7. Synthese der Cyclisierungsvorstufen 34 und 36.
TMEDA = N,N,N',N'-Tetramethylethylenediamin.

LiOH die Makrocyclisierung zu 37 einging (Schema 8). Die Entfernung des unerwünschten Carbonylsauerstoffatoms in 37 erwies sich als schwierig, gelang aber nach Luche-Reduktion und Überführung in das Xanthogenat über eine Barton-McCombie-Reduktion. Allerdings wurde bei dieser Reaktion, die über das pseudosymmetrische Allylradikal 38 verläuft, nur das unerwünschte Olefin 39 gebildet.



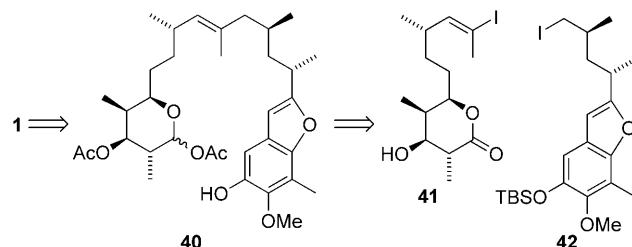
Schema 8. HWE-Makrocyclisierung; R = MOM.

Die Gruppe um Mulzer konnte die Totalsynthese zu diesem Zeitpunkt zwar fertig stellen, entwickelte aber bei ihren Versuchen effiziente Methoden für die Synthese und das Anbringen der Seitenketten sowie für eine hoch stereo-

selektive Bildung des Tetrahydropyranrings. Zusätzlich wurden in einer Modellstudie die geplanten oxidativen letzten Stufen der Totalsynthese untersucht.^[18] Einige der so gewonnenen Erkenntnisse wurden später auch von anderen Gruppen genutzt.

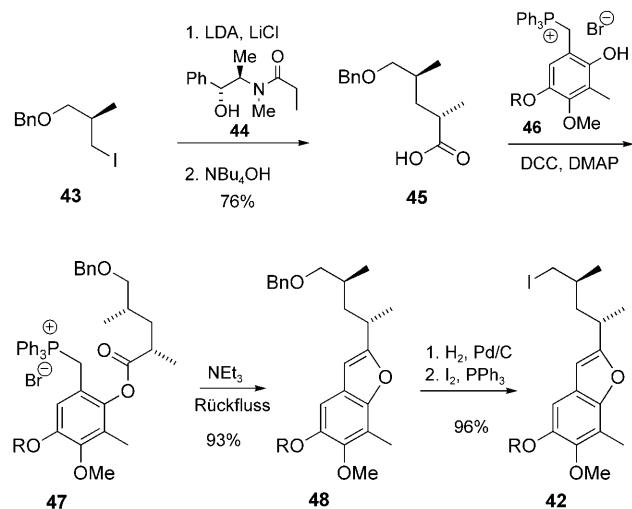
3. Die erste Totalsynthese von Lee et al. (2004)

Lee und Mitarbeiter verwendeten bei ihrer enantioselektiven Totalsynthese von Kendomycin eine neuartige, sehr elegante Makro-C-Glycosidierung als Schlüsselschritt.^[19] Das acyclische Intermediat 40, das bereits die Tetrahydropyran- und Benzofuran-Struktureinheiten enthält, wurde durch eine B-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplung aus den Fragmenten 41 und 42 aufgebaut (Schema 9).



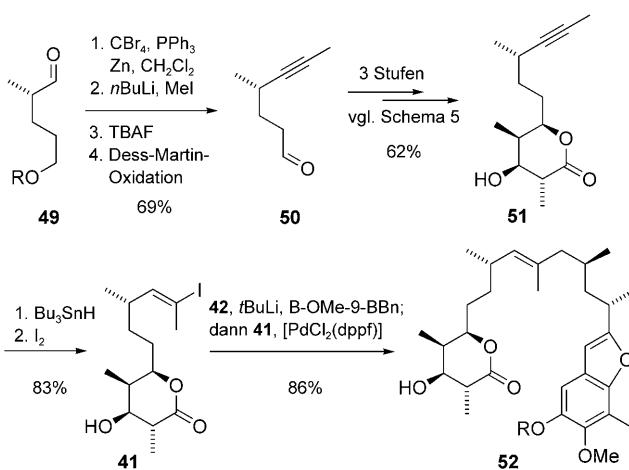
Schema 9. Konvergenter Ansatz von Lee et al.

Die Synthese des rechtsseitigen Fragments 42 (Schema 10) startete mit dem bekannten Iodid 43,^[20] das mithilfe einer Myers-Alkylierung des Pseudoephedrinpropionamids 44^[21] und einer anschließenden Amidhydrolse in die Carbonsäure 45 überführt wurde. Deren Veresterung mit der Phenol-OH-Gruppe des Wittig-Salzes 46 und die anschließende intramolekulare Wittig-Reaktion^[22] lieferten das Benzofuran 48, das in zwei weiteren Stufen in das Alkyliodid 42



Schema 10. Synthese der Benzofurandomäne; R = TBS. DCC = N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, LDA = Lithiumdiisopropylamid, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

überführt wurde. Der Aufbau des Tetrahydropyranfragments (Schema 11) begann mit einer Corey-Fuchs-Kettenverlängerung des bekannten Aldehyds **49**^[23] zum Alkinal **50**. Dieses wurde, in Analogie zum Ansatz von Mulzer et al., in drei weiteren Stufen in das Lacton **51** überführt. Eine Sequenz aus Hydrostannylierung und Iodierung ergab das *E*-Vinyliodid **41**, das mit **42** zum Kreuzkupplungsprodukt **52** umgesetzt wurde.

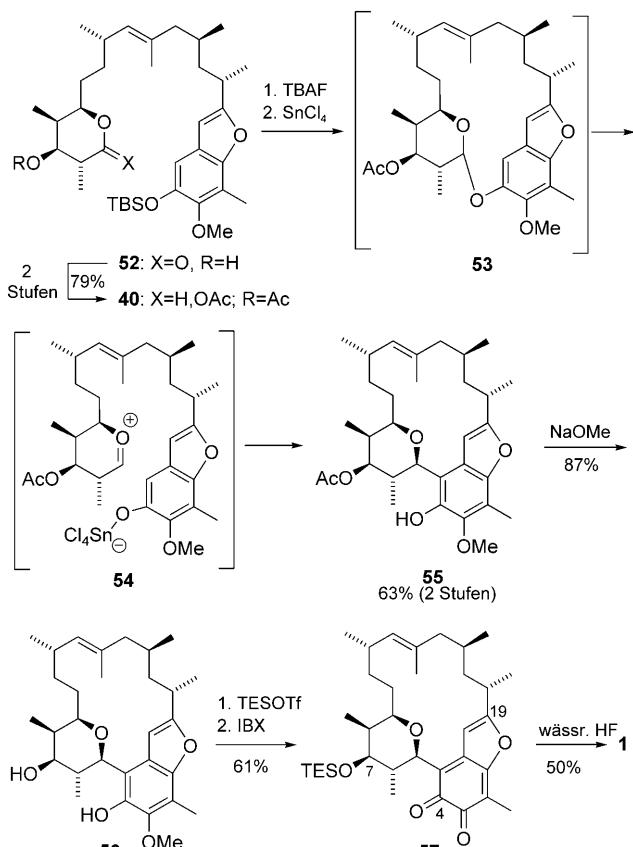


Schema 11. Synthese der acyclischen Vorstufe **52** über eine Suzuki-Miyaura-Kupplung; R = TBS. 9-BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen.

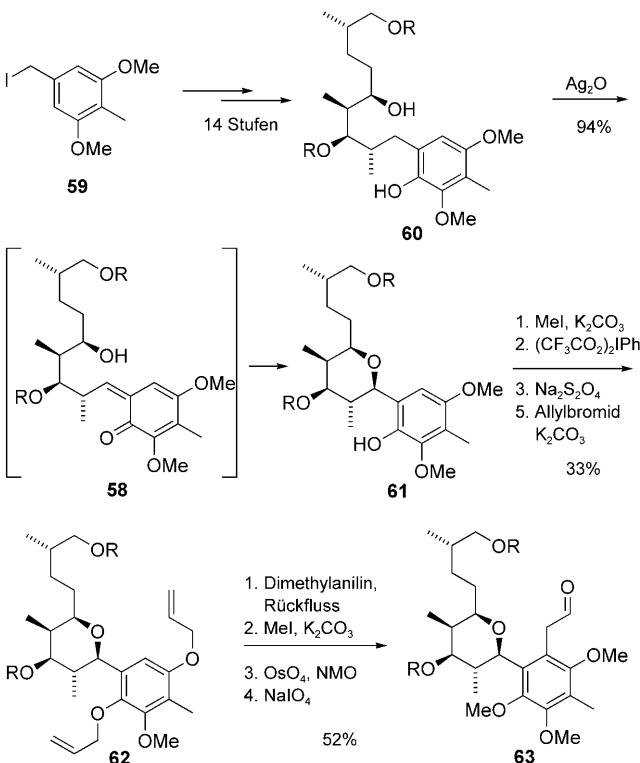
Für die Makro-C-Glycosidierung wurde Lacton **52** zunächst in das Lactolacetat **40** überführt und nachfolgend unter Friedel-Crafts-Bedingungen cyclisiert, wobei SnCl_4 als Lewis-Säure fungierte (Schema 12). Die Reaktion verlief offensichtlich über das O-glycosidische Intermediat **53**, das sich anschließend, induziert durch SnCl_4 , über das Zwitterion **54** zum Makro-C-Glycosid **55** umlagerte. Nach der Desacetylierung zu **56** und einer selektiven Silylierung der 7-OH-Gruppe wurde über eine IBX-Oxidation das *o*-Chinon **57** erhalten. Desilylierung mit HF bei gleichzeitiger 1,6-Addition von Wasser lieferte schließlich Kendomycin (**1**).

4. Beiträge von Arimoto et al. (2004, 2007)

Einen anderen Zugang zum Tetrahydropyran system beschrieben Arimoto et al.,^[24] die eine intramolekulare Michael-Addition an der C5-Position des *o*-Chinonmethids **58** nutzten (Schema 13). Benzyliodid **59** wurde in 14 Stufen in das Zwischenprodukt **60** überführt, wobei eine Evans-Alkylierung, eine Roush-Crotylierung und eine Carbonyladdition als Schlüsselschritte zum Einsatz kamen. Die anschließende Oxidation von **60** lieferte das Chinonmethid **58**, das sofort eine intramolekulare 1,4-Addition unter Bildung des Tetrahydropyrans **61** einging. Nach dessen Überführung in das Bis(allyloxy)-Derivat **62** lieferte eine vierstufige Reaktionsfolge, an der auch eine Claisen-Umlagerung beteiligt war, das vollständig substituierte Areal **63**.

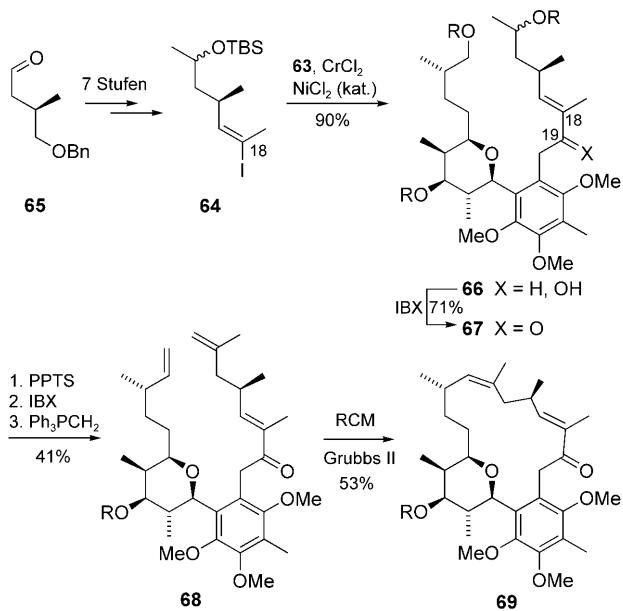


Schema 12. Makrocyclisierung und Oxidation zu Kendomycin (**1**). IBX = *o*-Iodoxybenzoësäure, TES = Triethylsilyl.

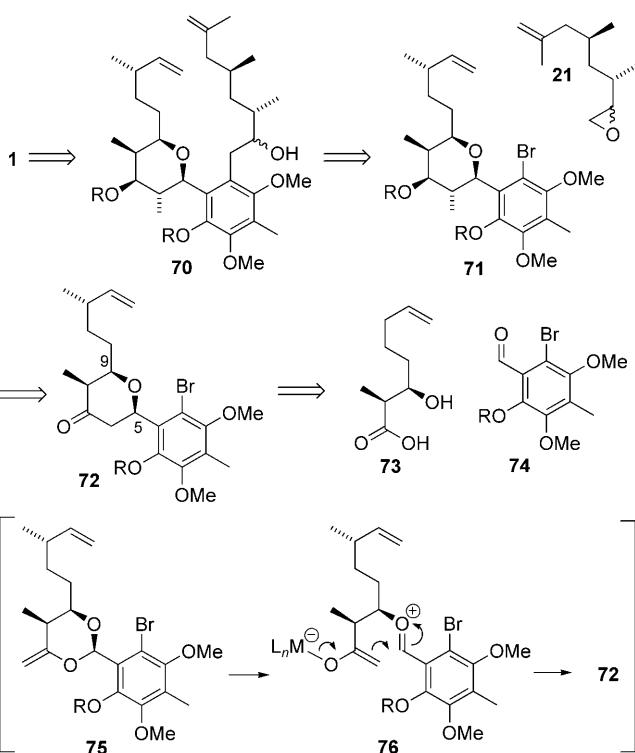


Schema 13. Tetrahydropyran synthese durch 1,4-Addition nach Arimoto et al.; R = TBS. NMO = 4-Methylmorpholin-N-oxid.

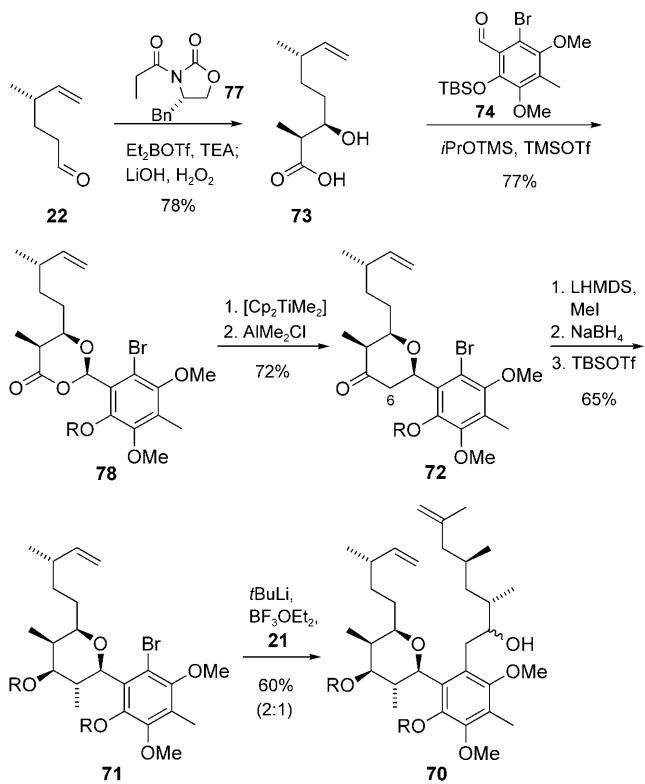
In einem späteren Beitrag berichteten Arimoto et al. über die Anknüpfung der rechten Seitenkette an C19 (Schema 14).^[25] Bei diesem Ansatz wurde zunächst Vinyliodid **64** über sieben Stufen aus dem bekannten Aldehyd **65**^[26] hergestellt. Eine Hiyama-Nozaki-Kishi-Reaktion mit Aldehyd **63** ergab den Alkohol **66**, der zum Keton **67** oxidiert wurde. Selektive Entschützung, Oxidation und Wittig-Methylenierung führten zum Dien **68**. Die Sequenz endete mit einer RCM-Reaktion, die allerdings ausschließlich das unerwünschte Z-Olefin **69** ergab (vgl. Synthese von Smith et al.; Schema 17).



Schema 14. RCM-Ansatz; R = TBS. Grubbs II = Grubbs-Katalysator der 2. Generation, PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat.



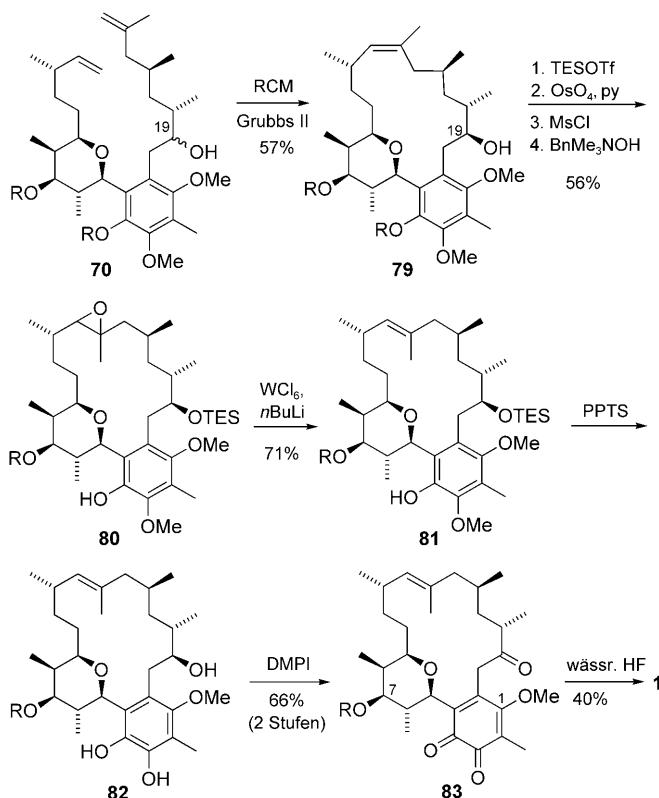
Schema 15. Retrosynthese nach Smith et al.; R = TBS.



Schema 16. Synthese der RCM-Vorstufe durch Smith et al.; R = TBS. Cp = Cyclopentadienyl, LHMDS = Lithiumhexamethyldisilazanid, TEA = Triethylamin, TMS = Trimethylsilyl.

einer Carbonylreduktion und einer O-Silylierung ergab letztlich das vollständig substituierte Tetrahydropyran **71**.

Die rechte Alkenylseitenkette erfolgte analog zur Strategie von Mulzer et al. (siehe Schema 6) über eine Epoxidöffnung. So ergab die Überführung des Arylbromids **71** in die entsprechende Organolithiumverbindung nach Zugabe des Epoxids **21** das Secodien **70** als 2:1-Mischung der C19-Epimere. Die nachfolgende RCM-Reaktion unter Verwendung des Grubbs-II-Katalysators lieferte das *Z*-Olefin **79** als reines C19-S-Epimer, was darauf schließen ließ, dass lediglich die Verbindung 19-(*S*)-**70** reagierte hatte (Schema 17). Die uner-

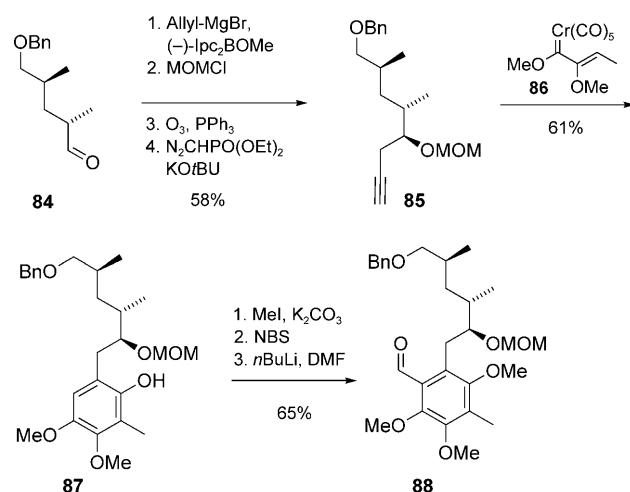


Schema 17. Fertigstellung der Synthese; R = TBS. DMPI = Dess-Martin-Periodinan, Ms = Methansulfonyl, py = Pyridin.

wünschte Olefin-Geometrie erforderte eine kontra-thermodynamische Isomerisierung des *Z*-Isomers zum *E*-Isomer. Nach etlichen Experimenten entwickelten Smith et al. schließlich eine vierstufige Reaktionsfolge, die mit einer selektiven Dihydroxylierung startete. Anschließende Mesylierung und Ringschluss lieferten das *trans*-Epoxid **80**, dessen absolute Konfiguration nicht bestimmt wurde. Die Desoxygenierung mit $WCl_6/nBuLi$ verlief unter Erhaltung der relativen Konfiguration und führte so zum *E*-Olefin **81**.^[32] Die oxidative Endphase folgte im Wesentlichen dem von Zeeck et al. postulierten Biosyntheseweg: Selektive Desilylierung zu **82** und nachfolgende Oxidation lieferten das *o*-Chinon **83**, das bei Umsetzung mit HF über Desilylierung, Demethylierung und Lactolbildung schließlich Kandomycin (**1**) lieferte.

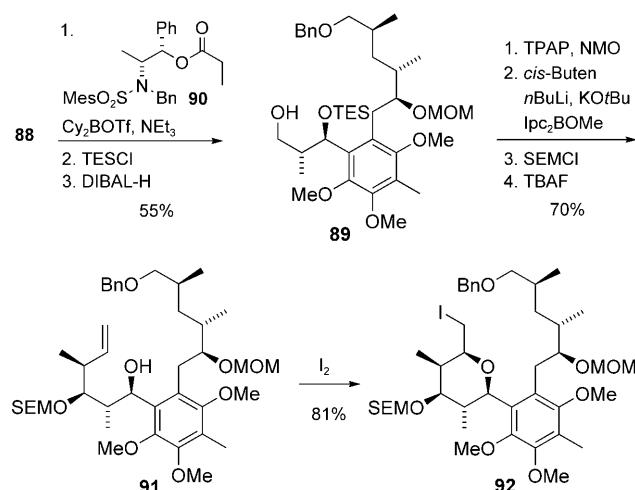
6. Beiträge von White und Smits (2005)

Die Synthese eines fortgeschrittenen Intermediats durch White und Smits umfasst eine Iodveretherung für die Bildung des Pyranrings und eine Dötz-Anellierung für den Aufbau des substituierten Benzolrings.^[33] Die Synthese startete mit der vierstufigen Umsetzung des bekannten Aldehyds **84**^[34] zum Alkin **85**, über eine Brown-Allylierung^[35] und Seydel-Gilbert-Alkinierung^[36] als Schlüsselschritte (Schema 18). Die Reaktion von **85** mit dem aus 1-Methoxypropin zugänglichen Alkenylchromcarben **86** ergab das Aren **87**, das in drei weiteren Stufen^[37] in den Aldehyd **88** überführt wurde.



Schema 18. Anwendung der Dötz-Reaktion durch White und Smits. Ipc = Isopinocampheyl, NBS = *N*-Bromsuccinimid.

Für die Fertigstellung des Tetrahydropyrrangerüsts (Schema 19) wurde Aldehyd **88** mit Masamunes Propionat (**90**)^[38] in einer *anti*-selektiven Aldolreaktion und zwei weiteren Stufen zum Alkohol **89** umgesetzt. Oxidation des pri-

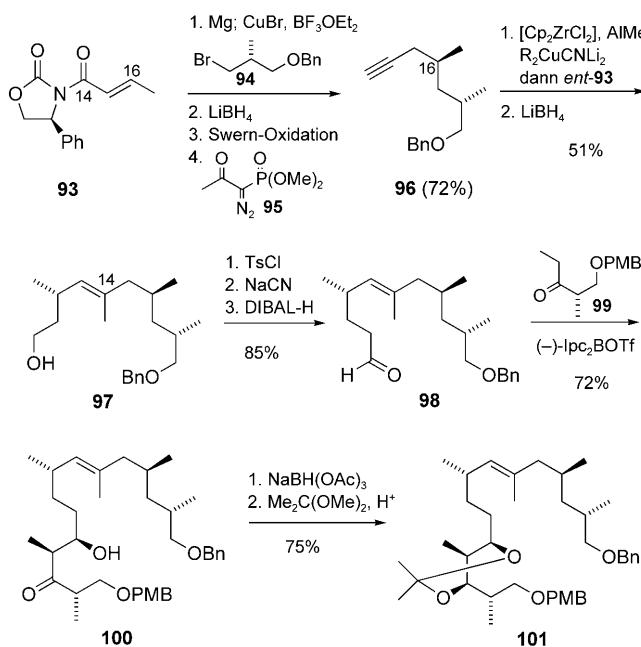


Schema 19. Tetrahydropyrransynthese. Cy = Cyclohexyl, Mes = Mesitylen, SEM = Trimethylsilylethoxymethyl, TPAP = Tetrapropylammonium-perruthenat.

mären Alkohols zum Aldehyd und anschließende Brown-Crotylierung^[39] ergaben das entsprechende Alken, das durch Schutzgruppenmanipulation in das Zwischenprodukt **91** überführt wurde. Über eine Iodveretherung wurde nachfolgend der Ring zum Tetrahydropyran **92** geschlossen.

7. Beiträge von Williams und Shamim (2005)

Eine besonders effiziente Synthese der Ansakette (C5–C19) durch Williams und Shamim^[40] verläuft über zwei entscheidende Auxiliar-gesteuerte 1,4-Cupratadditionen zum Aufbau der Olefindomäne (Schema 20). Die Synthese wird

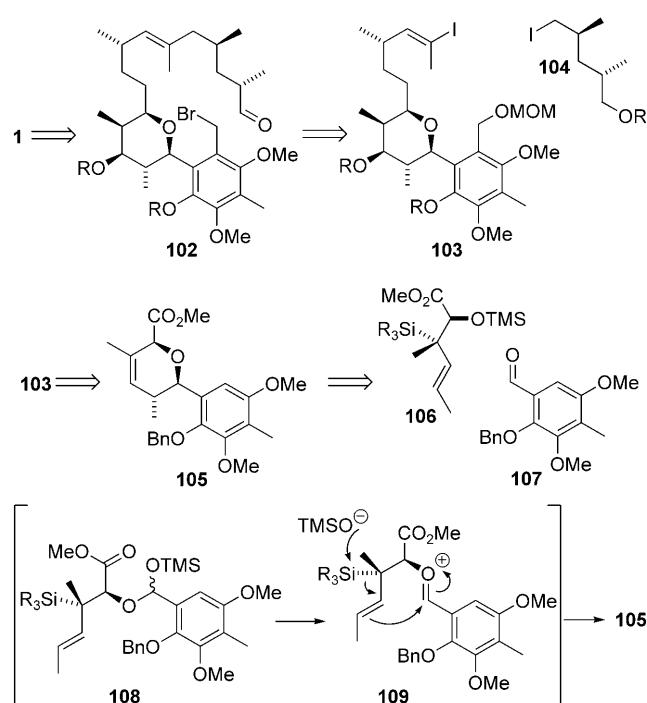


Schema 20. Synthese der Ansakette nach Williams und Shamim.

eingeleitet durch die Bildung des Yamamoto-Cuprals aus dem bekannten Bromid **94**.^[41] Die 1,4-Addition an Crotylimid **93**, gefolgt von reduktiver Auxiliarabspaltung und Swern-Oxidation, ergab den entsprechenden Aldehyd, der mit dem Bestmann-Ohira-Reagens **95**^[42] in das Alkin **96** überführt wurde. Carboaluminierung von **96**, Cupratbildung und Addition der Organometallverbindung an *ent*-**93** lieferten nach reduktiver Entfernung des Auxiliars den Alkohol **97**. Eine Standardkettenverlängerung ergab Aldehyd **98**, der in einer Paterson-Aldolreaktion mit Keton **99**^[43] das Zwischenprodukt **100** lieferte. Diastereoselektive Carbonylreduktion und Acetonidschutz des resultierenden Diols ergaben schließlich die vollständig substituierte Ansakette **101**.

8. Totalsynthese von Panek und Lowe (2005, 2008)

In Paneks und Lowes Synthese von **1** wurde die Makrocyclisierung durch eine intramolekulare SmI₂-Barbier-Reaktion des Aldehyds **102** erreicht (Schema 21).^[44] Dieser wurde



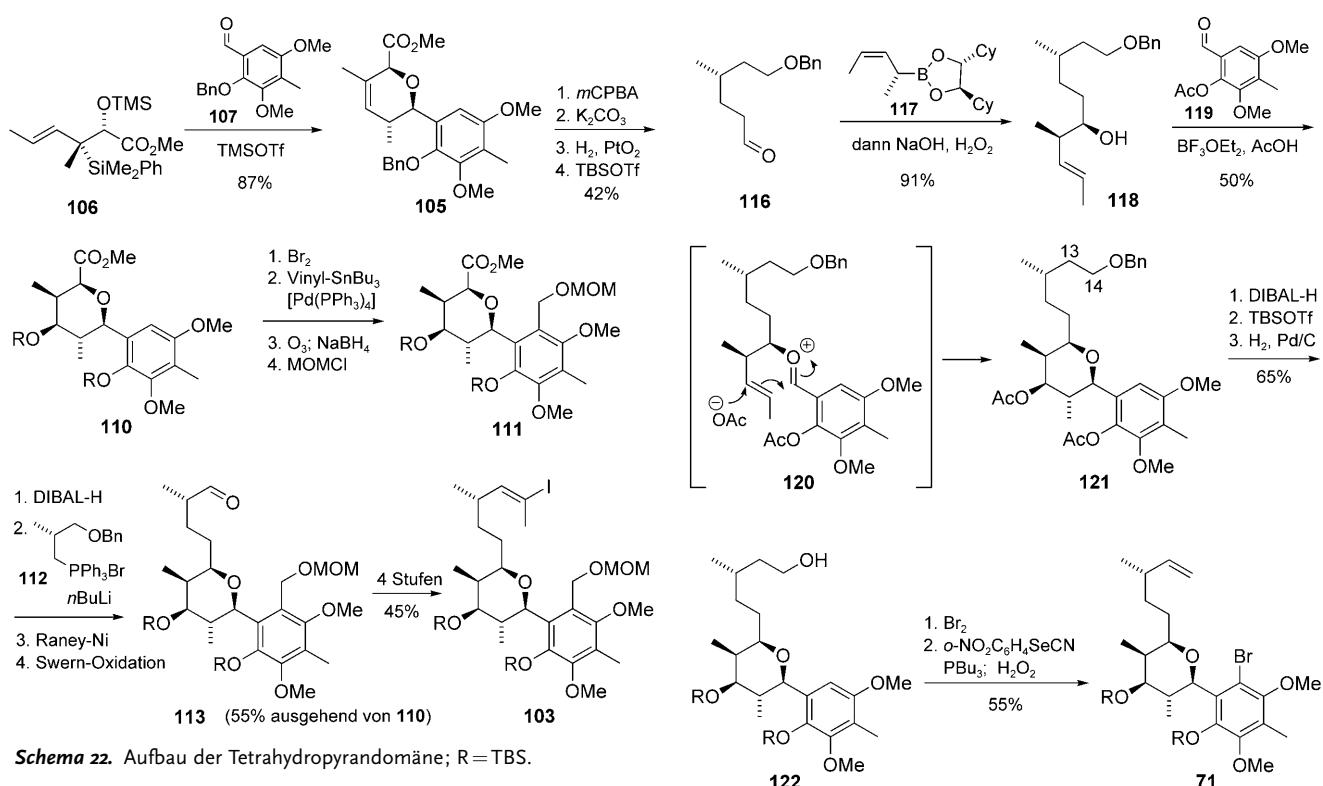
Schema 21. [4+2]-Anellierung nach Panek und Lowe; R = TBS.

über eine Negishi-Kreuzkupplung aus dem Vinyliodid **103** und dem Alkyliod **104** hergestellt. Für die Synthese der Tetrahydropyranvorstufe **105** entwickelten Panek und Lowe die Lewis-Säure-katalysierte, formale [4+2]-Cycloaddition des chiralen Crotysilans **106**^[45] mit Aldehyd **107**, wobei vermutlich das Acetal **108** und das Ionenpaar **109** als Zwischenstufen auftreten.

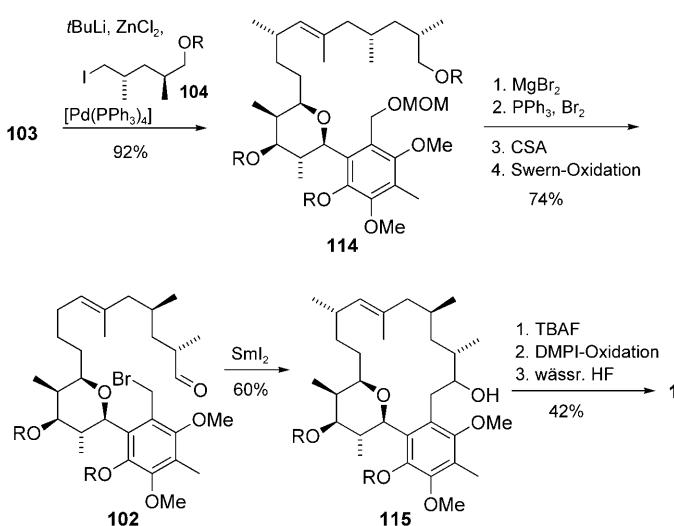
Ausgehend von **105** wurde in einer vierstufigen Sequenz aus Epoxidierung (d.r. 3:1), Epoxidöffnung, Hydrierung und Silylierung das Tetrahydropyran **110** synthetisiert (Schema 22). Die Komplettierung des Arens erfolgte in vier weiteren Stufen, wobei eine Stille-Kupplung an C20a zum Einsatz kam. Nach der Reduktion des C10-Esters zum Aldehyd wurde dieser in einer Wittig-Reaktion mit dem Phosphoniumbromid **112**^[46] kettenverlängert und anschließend über eine Hydrierung/Debenzylierung mit nachfolgender Oxidation in den Aldehyd **113** überführt. Vier weitere Standardschritte lieferten das Vinyliodid **103**. Die Fertigstellung der Ansakette (Schema 23) durch Negishi-Kupplung von **103** mit **104** lieferte das Intermediat **114**, das in vier weiteren Stufen in die Secoverbindung **102** überführt wurde. Die Barbier-Makrocyclisierung^[47] wurde durch Umsetzung des Aldehyds **102** mit Samarium(II)-iodid bewirkt und lieferte **115** als Epimerenmischung, die analog zur von Smith et al. entwickelten, oxidativen Reaktionssequenz (vgl. Schema 17) in **1** überführt wurde.

9. Zwei Formalsynthesen von Rychnovsky und Bahnck (2006, 2008)

Rychnovsky und Bahnck entwickelten zwei Ansätze zur Synthese von Kendomycin. Der erste endete mit der Synthese



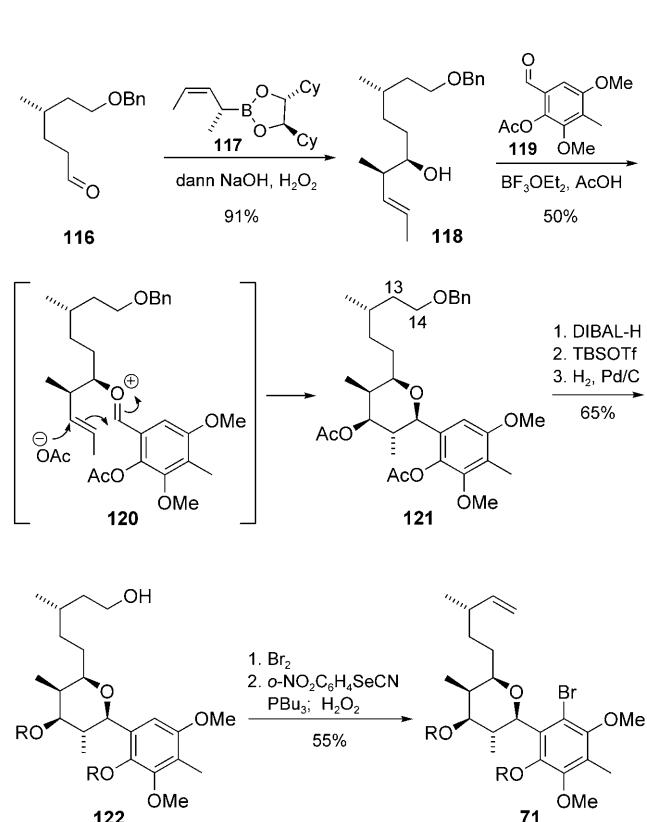
Schema 22. Aufbau der Tetrahydropyranomäne; R = TBS.



Schema 23. Totalsynthese von Kendomycin (1) über eine Barbier-Makrocyclisierung; R = TBS. CSA = (\pm)-Camphersulfonsäure.

des Smith-Intermediats **71**,^[48] der zweite mündete über das makrocyclische Benzofuran-Intermediat **56** in der Syntheseroute von Lee et al.^[49] Beide Routen nutzen zum Aufbau des Tetrahydropyranrings die Prins-Reaktion, wobei diese im ersten Zugang intermolekular eingesetzt wurde, während sie im zweiten Zugang gleichzeitig zur Makrocyclisierung dient.

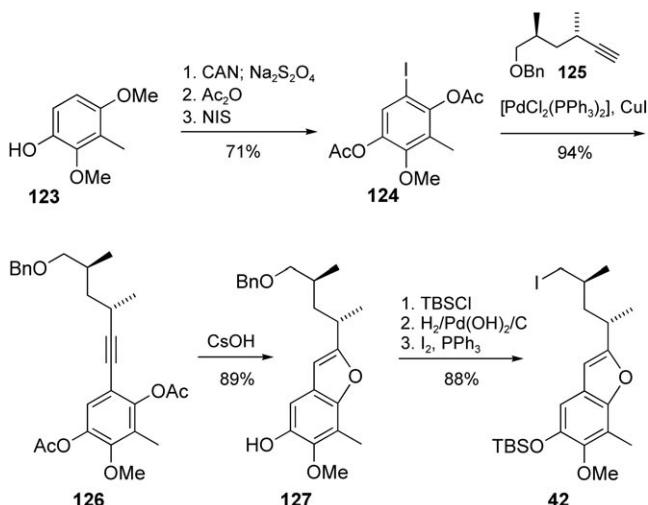
Die Synthese des Intermediats **71** startete mit der bekannten Umwandlung von (*S*)-Citronellol zum Aldehyd **116**,^[50] der anschließend durch die Reaktion mit Hoffmanns chiralem Crotylboronat **117**^[51] in den Alkohol **118** überführt wurde (Schema 24). Die Prins-Reaktion mit Aldehyd **119**



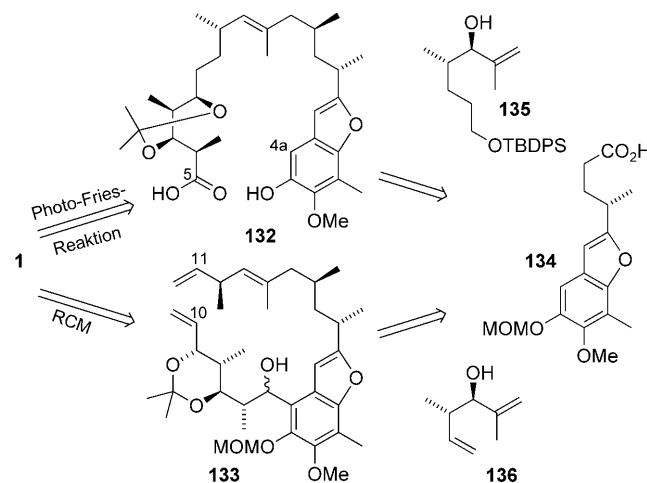
Schema 24. Synthese des Intermediats **71** durch Rychnovsky und Bahnck.

lieferte über das Oxonium-Intermediat **120** Tetrahydropyran **121**. Schutzgruppenmanipulation ergab anschließend den primären Alkohol **122**, der durch eine aromatische Bromierung und eine Grieco-Eliminierung in das Olefin **71** überführt wurde. Beim Vergleich mit der Synthese von Smith et al. fällt auf, dass der Tetrahydropyranring zwar in einer Stufe aufgebaut wurde, dafür aber zusätzliche Stufen für das terminale Olefin aufgewendet werden mussten.

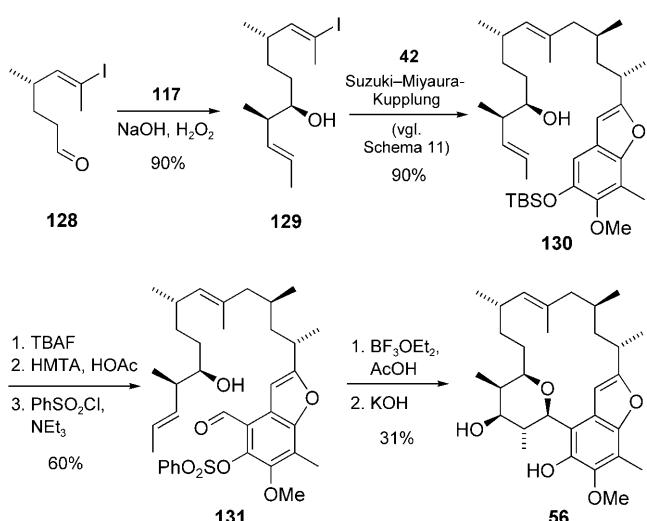
Die zweite Syntheseroute begann mit der dreistufigen Überführung des Phenols **123** in das Aryliodid **124** (Schema 25). Eine Sonogashira-Kupplung mit dem aus Aldehyd **84** erhältlichem Alkin **125** lieferte das disubstituierte Alkin **126**, das durch Umsetzung mit CsOH in einer 5-*endo*-dig-Cyclisierung zum Benzofuran **127** reagierte. Phenol-OH-Schutz, Debenzylierung und Iodierung lieferten schließlich Lees Alkyliodid **42**. Für die Synthese der linksseitigen Domäne wurde der aus **50** erhaltene Aldehyd **128** mit Crotylboronat **117** zum Vinyliodid **129** umgesetzt (Schema 26). Analog zum Ansatz von Lee et al. (vgl. Schema 11) wurde **42** in das 9-BBN-Derivat überführt und in einer Suzuki-Miyaura-Kupplung mit **129** umgesetzt. Das resultierende Olefin **130** lieferte über Desilylierung, Formylierung und O-Sulfonierung die Seco-Verbindung **131**. Die Prins-Reaktion wurde in hoher Verdünnung in Essigsäure unter Zugabe von BF_3OEt_2 durchgeführt, um den Ringschluss zum Tetrahydropyran mit der Macrocyklisierung zu verbinden. Die anschließende Desulfonierung lieferte Lees Schlüsselintermediat **56**. Rychnovsky und Bahnck vermerkten allerdings in einer Fuß-



Schema 25. Synthese von Lees Intermediat 42. CAN = Cerammoniumnitrat, NIS = *N*-Iodosuccinimid.



Schema 27. Ansätze von Mulzer et al. für die Makrocyclisierung.



Schema 26. Formalsynthese von Kendomycin. HMTA = Hexamethylentetramin.

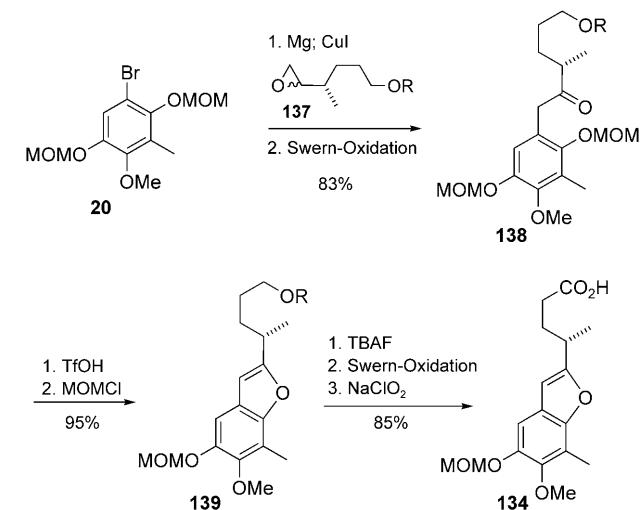
note, dass die Überführung von **56** in **1** nach Lee et al. für sie nicht reproduzierbar war.

10. Totalsynthesen von Mulzer et al. (2009, 2010)

In zwei Publikationen der Gruppe um Mulzer wurden kürzlich zwei Totalsynthesen von Kendomycin beschrieben.^[52] Beide Routen enthalten eine $\text{S}_{\text{N}}\text{1}$ -Reaktion zum Aufbau des Tetrahydropyranrings, unterscheiden sich aber hinsichtlich der Makrocyclisierung (Schema 27), für die entweder **132** durch Lactonisierung und Photo-Fries-Reaktion (C4a-C5) in den Makrocyclus überführt wurde oder das Trien **133** über eine RCM-Reaktion (C10/C11) zum Makroolefin geschlossen wurde. Weitere Schlüsselschritte waren die Ireland-Claisen-Umlagerungen komplexer Ester, die aus der

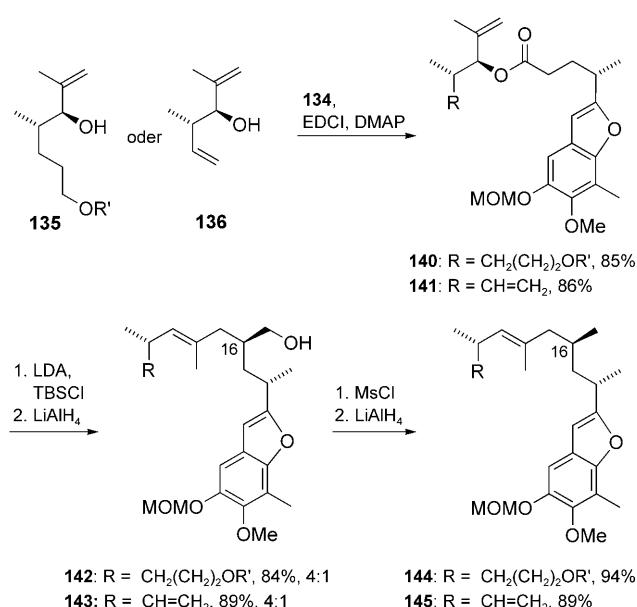
Carbonsäure **134** und den Allylalkoholen **135** und **136** zugänglich waren.

Die Synthese der gemeinsamen Vorstufe **134** (Schema 28) gelang über die bereits etablierte Strategie der Epoxidöffnung, bei der Arylbromid **20** und das aus (*S*)-Citronellen



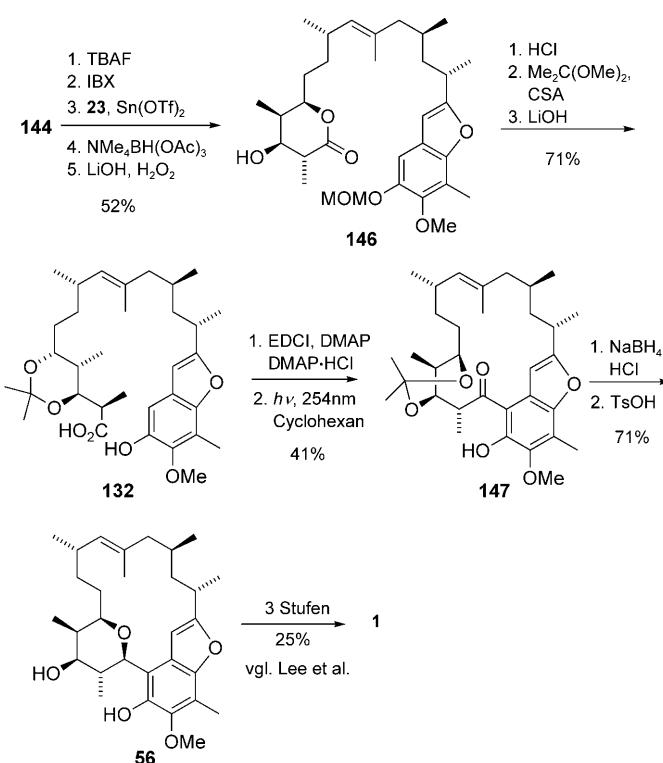
Schema 28. Benzofuransynthese; R = TBDPS.

gewonnene Epoxid **137** zum Einsatz kamen. Durch Oxidation zum Keton **138** und säurekatalysierte Kondensation wurde das Benzofuran **139** erhalten und in vier weiteren Stufen in die Säure **134** überführt. Für die Ireland-Claisen-Umlagerung wurde **134** mit den Allylalkoholen **135** oder **136** verestert. Die resultierenden Ester **140** bzw. **141** wurden in die entsprechenden OTBS-Ketenacetale überführt (Schema 29), die beim Erhitzen in einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung zunächst die entsprechenden Carbonsäuren und nach deren Reduktion die primären Alkohole **142** bzw. **143** lieferten. Diese wurden über das jeweilige Mesylat zu den C16-Methylverbindungen **144** bzw. **145** reduziert.



Schema 29. Anwendung der Ireland-Claisen-Umlagerung; R' = TBDPS. EDCI = 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid.

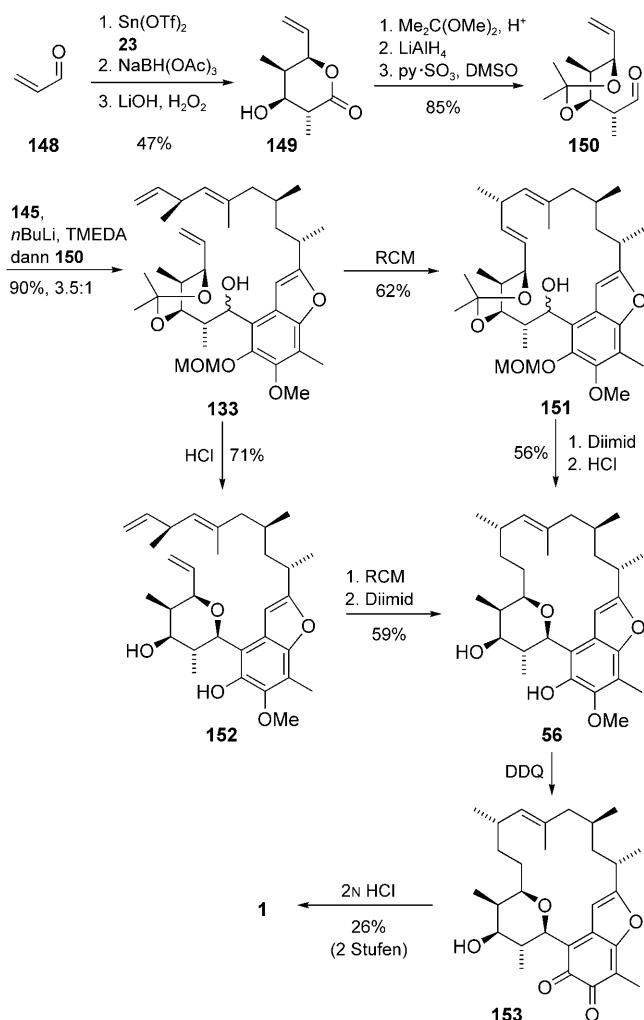
Die erste Syntheseroute zu **1** (über die Photo-Fries-Reaktion) wurde mit der Desilylierung und Oxidation der Verbindung **144** eingeleitet (Schema 30). Der resultierende Aldehyd wurde in drei Stufen zum Lacton **146** weitergeführt, wobei die bereits etablierte Aldolmethodik zum Einsatz kam. Die anschließende Umsetzung zur 7,9-Acetonid-geschützten



Schema 30. Synthese von **1** über Makrolactonisierung und Photo-Fries-Umlagerung. vgl. Lee et al.

Secosäure **132**, gefolgt von Makrolactonisierung und Photo-Fries-Umlagerung, lieferte das Keton **147**. Eine Reduktion mit NaBH₄ und anschließende Aufarbeitung mit Säure ergaben das entsprechende Triol, das beim Erwärmen mit TsOH eine S_N1-Cyclisierung einging und so zu Lees Intermediat **56** führte. In Übereinstimmung mit der Vorschrift von Lee et al. wurde **56** schließlich in **1** überführt.

In der zweiten Synthese startete der Aufbau der Tetrahydropyranregion mit Acrolein (**148**), das in sechs Stufen über das Lacton **149** in den Aldehyd **150** überführt wurde (Schema 31). Eine *ortho*-dirigierte Lithiierung von **145** und Zugabe des Aldehyds **150** lieferten das Trien **133** als Diastereomerenmischung (3:5:1). Das Hauptdiastereomer wurde in der nachfolgenden RCM-Reaktion zum makrocyclischen Dien **151** umgesetzt. Die selektive Reduktion der disubstituierten Doppelbindung mit Diimin und eine nachfolgende S_N1-Cyclisierung beendeten die Synthese der Vorstufe **56**. Da die RCM-Reaktion mit dem Mindermengendiastereomer **133** nicht erfolgreich war, wurde die Reihenfolge der Cyclisierungsreaktionen vertauscht, um unnötigen Materialverlust zu vermeiden. So ergab die Umsetzung der Diastereomerenmischung **133** mit HCl zunächst das Tetrahydropyran **152**, das



Schema 31. Synthese von **1** über RCM und Diimid-Reduktion. DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzochinon.

auch die erwartete Atropisomerie aufwies. Trotz der gehinderten Rotation verlief die RCM-Reaktion glatt, und die selektive Reduktion der weniger substituierten Doppelbindung führte erneut zu **56**, mit sogar noch besserer Ausbeute und Selektivität. Diesmal wurde eine Schutzgruppen-freie Endphase der Syntheseroute entwickelt. So ergab die Reaktion von **56** mit DDQ das labile, jedoch isolierbare *o*-Chinon **153**, das bei Umsetzung mit verdünnter Säure Wasser addierte und so zu Kendomycin (**1**) führte.

11. Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieses Kurzaufsatzen war es, einen chronologischen Überblick über die Kendomycin-Synthese zu geben. Deren typische Merkmale sind der Ringschluss der Kohlenstoffansakette (Abbildung 1) und die Bildung des Tetrahydropyranrings. Die Makrocyclisierung an C4/C5a unter gleichzeitiger Bildung des Tetrahydropyranrings wurde durch eine Makro-C-Glycosidierung (Lee et al.) oder eine intramolekulare Prins-Reaktion (Rychnovsky/Bahnck) erreicht, während Mulzer et al. ein Makrolactonisierungs-Photo-Fries-Verfahren wählten, dem eine Reduktion und Tetrahydropyranbildung nachfolgten. Die Makrocyclisierung an C19/C20 gelang durch eine SmI₂-Barbier-Reaktion (Panek/Lowe). Verschiedene Versuche wurden zur C13/C14-RCM unternommen (Mulzer et al., Smith III et al., Arimoto et al.). Letztlich erkannten Smith et al., dass als Voraussetzung hierfür das rigide Benzofuran vermieden werden musste. Allerdings war die RCM von moderater Ausbeute und lieferte nur das unerwünschte *Z*-Olefin. Die 13,14-HWE-Cyclisierung (Mulzer et al.) war zwar erfolgreich, allerdings misslang die Entfernung des C15-Carbonylsauerstoffatoms. Effizienter war die RCM an C10/C11 (Mulzer et al.), die trotz bereits installiertem Benzofuran und Tetrahydropyran in hoher Ausbeute gelang.

Für die Synthese der Macrocyclisierungsvorstufen wurden im Wesentlichen vier Fragmente genutzt (Abbildung 2): ein mehrfach substituierter aromatischer Grundkörper, eine Aldolkomponente (C5–C8), ein aus (*S*)-Citronellen entwickeltes Fragment (C9–C13) und eine Dipropionateinheit (C15–C19). Ein breites Reaktionsspektrum kam beim Aufbau der

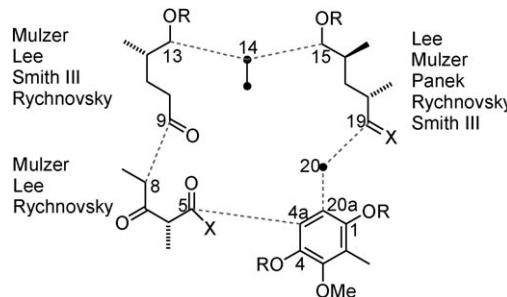


Abbildung 2. Die meistgenutzten Fragmente auf dem Weg zu **1**.

Tetrahydropyranheit zum Einsatz, darunter Oxa-Michael-Addition, S_N1-Cyclisierung, C-Glycosidierung, Petasis-Ferrier-Umlagerung, [4+2]-Anellierung, Iodveretherung und Prins-Reaktion. Die oxidative Endphase startete ausgehend von einem Benzofuran (Lee et al., Mulzer et al.) oder einem Benzylketon (Smith et al., Panek/Lowe). Hinsichtlich der Ansakette ist die Synthese von Williams und Shamim am kürzesten.

Die Geschichte des Kendomycins ist ein illustratives Beispiel dafür, wie ein interessantes neuartiges Zielmolekül von der Synthetikergemeinde aufgenommen wird. Nacheinander haben sich verschiedene Gruppen an der Jagd nach der ersten Synthese beteiligt und, nach deren Verwirklichung, alternative Routen entwickelt. Wichtige Elemente wurden wechselseitig rasch von den rivalisierenden Gruppen übernommen und angepasst, was zu weiteren Verbesserungen führte. Ganz typisch ergab sich am Schluss eine signifikante Bereicherung der Synthesemethodik, und eine Reihe zuverlässiger Routen hin zu Kendomycin wurde entwickelt. Diese Erkenntnisse sollten eine Erforschung der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen sowie – im Hinblick auf die immense Diversität der biologischen Eigenschaften von **1** – die Entwicklung einer spezifischeren Leitstruktur ermöglichen.

Eingegangen am 14. Januar 2010
Online veröffentlicht am 16. Juni 2010

- [1] a) Y. Funahashi, T. Ishimaru, N. Kawamura, JP Patent 08231551 [A2960910], **1996**; b) Y. Funahashi, N. Kawamura, T. Ishimaru, JP Patent 08231552 [A2960910], **1996**.
- [2] M. H. Su, M. I. Hosken, B. J. Hotovec, T. L. Johnston, US Patent 5728727 [A980317], **1998**.
- [3] H. B. Bode, A. Zeeck, *Perkin I* **2000**, 323.
- [4] Y. A. Elnakady, M. Rohde, F. Sasse, C. Backes, A. Keller, H.-P. Lenhof, K. J. Weissman, R. Müller, *ChemBioChem* **2007**, 8, 1261.
- [5] 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.
- [6] Diskussion der Synthesetaktik anhand von drei Beispielen: M. Shan, L. Wang, Q. Zhang, G. A. O'Doherty, *Chemtracts* **2009**, 22, 1.
- [7] H. B. Bode, A. Zeeck, *Perkin I* **2000**, 2665.
- [8] S. C. Wenzel, H. B. Bode, I. Kochems, R. Müller, *ChemBioChem* **2008**, 9, 2711.
- [9] H. J. Martin, M. Drescher, H. Kahlig, S. Schneider, J. Mulzer, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3186.

- [10] S. Pichlmair, M. M. B. Marques, M. P. Green, H. J. Martin, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4657.
- [11] A. G. M. Barrett, R. A. E. Carr, S. V. Attwood, G. Richardson, N. D. A. Walshe, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4840.
- [12] D. A. Evans, J. S. Clark, R. Metternich, V. J. Novack, G. S. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866.
- [13] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.
- [14] a) C. H. Heathcock, S. D. Young, J. P. Hagen, R. Pilli, U. Baderschneider, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2095; b) B. A. Johns, C. M. Grant, J. A. Marshall, *Org. Synth.* **2005**, *Coll. Vol. 10*, 170.
- [15] W. Oppolzer, D. Dupuis, G. Poli, T. M. Raynham, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5885.
- [16] W. Oppolzer, G. Poli, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4717.
- [17] J. Mulzer, S. Pichlmair, M. P. Green, M. M. B. Marques, H. J. Martin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 11980.
- [18] M. P. Green, S. Pichlmair, M. M. B. Marques, H. J. Martin, O. Diwald, T. Berger, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3131.
- [19] Y. Yuan, H. Men, C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14720.
- [20] B. G. Vong, S. Abraham, A. X. Xiang, E. A. Theodorakis, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1617.
- [21] a) A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9361; b) A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496.
- [22] A. Hercouet, M. Lecorre, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2145.
- [23] H. Oikawa, Y. Yoneta, T. Ueno, M. Oikawa, T. Wakayama, A. Ichihara, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7897.
- [24] T. Sengoku, H. Arimoto, D. Uemura, *Chem. Commun.* **2004**, 1220.
- [25] T. Sengoku, D. Uemura, H. Arimoto, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 726.
- [26] A. K. Ghosh, Y. Wang, J. T. Kim, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8973.
- [27] a) A. B. Smith III, E. F. Mesaros, E. A. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6948; b) A. B. Smith III, E. F. Mesaros, E. A. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5292; c) A. B. Smith III, R. J. Fox, T. M. Razler, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 675.
- [28] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.
- [29] M. Kurihara, W. Hakamata, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3413.
- [30] N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392.
- [31] a) R. J. Ferrier, S. Middleton, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2779; b) N. A. Petasis, S. P. Lu, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 141.
- [32] K. B. Sharpless, M. A. Umbreit, M. T. Nieh, T. C. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6538.
- [33] J. D. White, H. Smits, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 235.
- [34] a) A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1081; b) M. R. Hale, A. H. Hoveyda, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1643.
- [35] U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401.
- [36] a) J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997; b) D. Seyerth, R. S. Marmor, P. Hilbert, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379.
- [37] a) K. H. Dötz, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 672; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 644; b) K. H. Dötz, R. Dietz, A. V. Imhof, H. Lorenz, G. Huttner, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 2033.
- [38] A. Abiko, J. F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586.
- [39] H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919.
- [40] D. R. Williams, K. Shamim, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4161.
- [41] G. S. Garrett, T. J. Emge, S. C. Lee, E. M. Fischer, K. Dyehouse, J. M. McIver, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4823.
- [42] a) S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521; b) S. Ohira, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561.
- [43] I. Paterson, T. Temal-Laib, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2473.
- [44] J. T. Lowe, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3813.
- [45] J. T. Lowe, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1529.
- [46] F. C. A. Gaeta, L. S. L. Degaeta, T. P. Kogan, Y. S. Or, C. Foster, M. Czarniecki, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 964.
- [47] a) K. C. Nicolaou, X. Huang, N. Giuseppone, P. B. Rao, M. Bella, M. V. Reddy, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4841; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4705; b) K. C. Nicolaou, P. B. Rao, J. L. Hao, M. V. Reddy, G. Rassias, X. H. Huang, D. Y. K. Chen, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1795; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1753.
- [48] K. B. Bahnck, S. D. Rychnovsky, *Chem. Commun.* **2006**, 2388.
- [49] K. B. Bahnck, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13177.
- [50] a) N. Y. Grigoreva, O. A. Pinsker, E. D. Daeva, A. M. Moiseenkov, *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1991**, *40*, 2037; b) R. Breitenbach, C. K. F. Chiu, S. S. Massett, M. Meltz, C. W. Murtiashaw, S. L. Pezzullo, T. Staigers, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 435; c) T. K. Chakraborty, D. Thippeswamy, *Synlett* **1999**, 150.
- [51] R. W. Hoffmann, K. Dittrich, G. Koster, R. Sturmer, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1783.
- [52] a) T. Magauer, H. J. Martin, J. Mulzer, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6148; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6032; b) T. Magauer, H. J. Martin, J. Mulzer, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 507.