

## Strukturaufklärung und Totalsynthese von Kulkenon\*\*

Gerrit Symkenberg und Markus Kalesse\*

**Abstract:** Die beeindruckenden biologischen Aktivitäten von Sekundärmetaboliten, die von Myxobakterien der Stämme von *Sorangium cellulosum* isoliert wurden, haben uns veranlasst, das ebenfalls aus *Sorangium cellulosum* isolierte Kulkenon zu synthetisieren. In unserer Synthese waren die von uns entwickelten *syn*-selektive vinyloge Kobayashi-Aldolreaktion und eine Ringschluss-Heck-Kupplung die entscheidenden Transformationen. Allerdings mussten wir nach der Synthese beim Vergleich der Spektren von authentischer und synthetischer Probe feststellen, dass es sich nicht um identische Verbindungen handelte. Mithilfe einer Kombination aus computergestützten Modellierungen und NOE-Experimenten gelang es uns schließlich, einen überarbeiteten Strukturvorschlag für Kulkenon zu machen und mit einer erneuten Synthese zu bestätigen.

Höfle und Mitarbeiter berichteten 1996 und 2001 über die Isolierung der Sulfangolide und des Kulkenons, die am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) aus verschiedenen Stämmen des gleitenden Bakteriums *Sorangium cellulosum* isoliert werden konnten.<sup>[1]</sup> Im Jahr 2012 veröffentlichten Müller et al. einen Bericht über die relative Konfiguration von Sulfangolid C (1), die mithilfe von 1D- und 2D-NMR-Korrelationen und computergestützten Berechnungen erhalten wurden.<sup>[2]</sup> Unser Interesse an diesen Verbindungen entstammte der Beobachtung, dass das Kulkenon sowie die Sulfangolide als Nebenprodukt bei der Isolierung hochaktiver Naturstoffe wie Chivosazol,<sup>[3]</sup> Disorazol<sup>[4]</sup> und Soraphen<sup>[5]</sup> anfielen und man daher für diese Verbindungen von vielversprechenden biologischen Aktivitäten ausgehen konnte.

Obwohl lediglich für Sulfangolid die Konfiguration bestimmt worden war, wählten wir die in Verbindung 2 gezeigte Konfiguration als Ausgangspunkt für unsere Synthese (Abbildung 1). Wir entschieden uns, die retrosynthetischen Schnitte zwischen C5 und C6 sowie zwischen C20 und C21 zu legen. In der Synthese können diese Bindungen durch eine intramolekulare Heck-Kupplung<sup>[6]</sup> bzw. eine HWE-Olefinierung<sup>[7]</sup> aufgebaut werden. Zum Aufbau der *syn*-Konfiguration

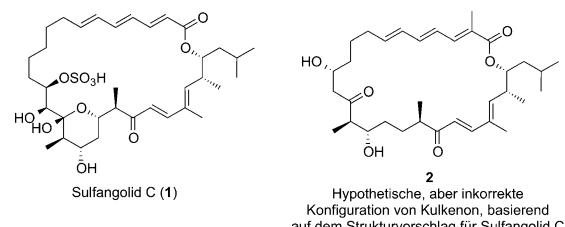
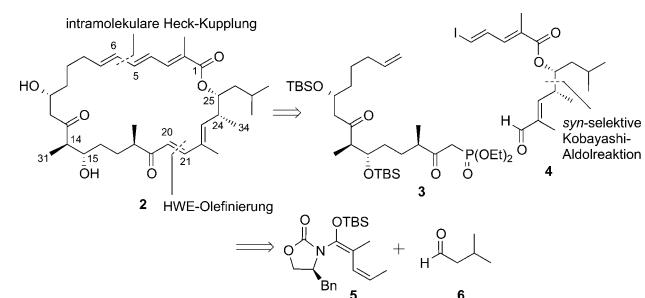


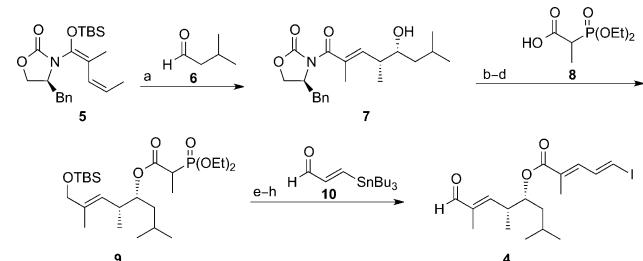
Abbildung 1. Strukturvorschläge für Sulfangolid C und Kulkenon.



Schema 1. Retrosynthetische Analyse von Kulkenon.

zwischen C24 und C25 entschieden wir uns für eine *syn*-selektive Kobayashi-Aldolreaktion, die wir kürzlich entwickelt haben (Schema 1).<sup>[8]</sup>

Ausgangspunkt für die Synthese des „östlichen“ Fragments 4 war unsere *syn*-selektive Variante von Kobayashis vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion. Die Umsetzung von Isovaleraldehyd (6) mit dem Z-N,O-Ketenacetal 5 lieferte den Alkohol 7 in 82 % Ausbeute und einem Diastereomerieverhältnis d.r. >20:1 (Schema 2). Als nächstes wurde das Evans-Auxiliar mit Lithiumborhydrid entfernt und die so er-



Schema 2. Synthese des „östlichen“ Fragments. a) 6,  $TiCl_4$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $-78^\circ C$ , 84 %, >20:1 d.r.; b)  $LiBH_4$ ,  $MeOH$ ,  $THF$ ,  $0^\circ C \rightarrow RT$ , 95 %; c)  $TBS-Cl$ , Imidazol,  $CH_2Cl_2$ , RT, 82 %; d) 8,  $DCC$ , 4-DMAP,  $CH_2Cl_2$ ,  $0^\circ C \rightarrow RT$ , 90 %; e) 10,  $NaH$ ,  $THF$ ,  $0^\circ C \rightarrow RT$ , 95 %; f)  $TBAF$ ,  $THF$ ,  $0^\circ C \rightarrow RT$ , 88 %; g)  $MnO_2$ ,  $CH_2Cl_2$ , RT, 95 %; h)  $I_2$ ,  $CH_2Cl_2$ , RT, 88 %.  $TBS-Cl$  = *tert*-Butylchloridmethylsilan,  $DCC$  = *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, 4-DMAP = 4-Dimethylaminopyridin,  $THF$  = Tetrahydrofuran,  $TBAF$  = Tetrabutylammoniumfluorid.

[\*] Dipl.-Chem. G. Symkenberg, Prof. Dr. M. Kalesse  
Institut für Organische Chemie und Zentrum für Biomolekulare  
Wirkstoffe (BMWZ), Leibniz Universität Hannover  
Schneiderberg 1B, 30167 Hannover (Deutschland)  
und

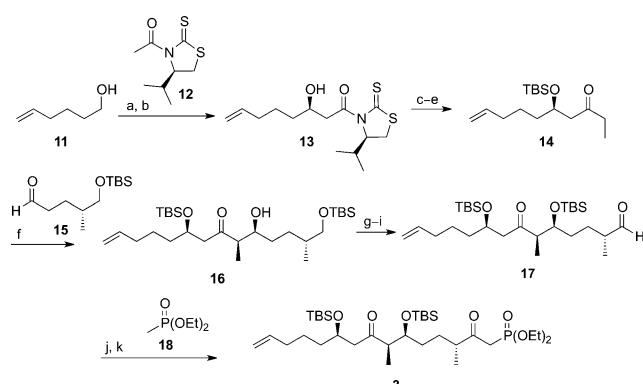
Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)  
Inhoffenstraße 7, Braunschweig (Deutschland)  
E-Mail: Markus.Kalesse@oci.uni-hannover.de

[\*\*] Wir danken Dr. R. Jansen, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), für eine Probe authentisches Kulkenon. Diese Arbeit wurde von der DFG unterstützt (Ka 913/22-1).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201309386> zu finden.

haltene primäre Hydroxygruppe als TBS-Ether geschützt. Der sekundäre Alkohol wurde in das entsprechende Phosphonat **9** überführt, und die anschließende Horner-Wadsworth-Emmons(HWE)-Olefinierung mit dem Aldehyd **10** lieferte das gewünschte Produkt als einziges Isomer in 92 % Ausbeute. Der erforderliche Aldehyd **10** wurde wiederum in drei Stufen aus Propargylalkohol hergestellt.<sup>[9]</sup> Die folgende Entschützung mit TBAF, eine allylische Oxidation und ein Zinn-Iod-Austausch vervollständigten schließlich die Synthese des „östlichen“ Segmentes **4** (Schema 2).

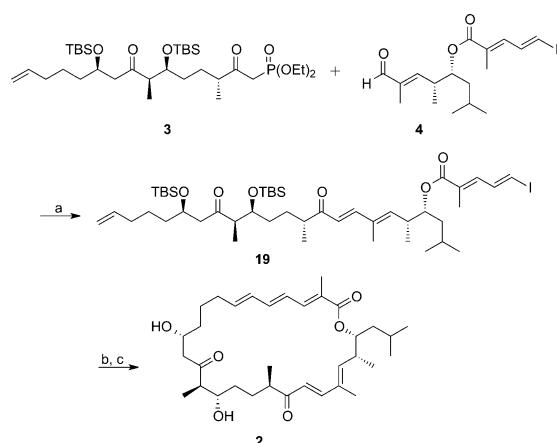
Das „westliche“ Fragment **3** wurde durch eine  $\text{Ipc}_2\text{BOTf}$ -vermittelte Aldolreaktion zwischen dem Keton **14** und dem Aldehyd **15** aufgebaut (Schema 3).<sup>[10]</sup> Dazu wurde der Alko-



**Schema 3.** Synthese des „westlichen“ Fragments. a) PCC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT; b) **12**,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{iPr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-50^\circ\text{C}$ , 80% zwei Stufen, 10:1 d.r.; c)  $\text{MeO}(\text{Me})\text{NH}\text{-HCl}$ ,  $\text{Me}_3\text{Al}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 90%; d)  $\text{TBSOTf}$ , 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 92%; e)  $\text{EtMgBr}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 86%; f) (+)- $\text{Ipc}_2\text{BOTf}$ ,  $\text{iPr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow -20^\circ\text{C}$ , 54%, 12:1 d.r.; g)  $\text{TBSOTf}$ , 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 92%; h) CSA,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^\circ\text{C}$ , 69%; i) DMP,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 92%; j) **18**,  $n\text{BuLi}$ ,  $\text{THF}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 79%; k) DMP,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 95%. PCC = Pyridiniumchlorochromat, TBSOTf = *tert*-Butyldimethylsilyl-trifluormethansulfonat, THF = Tetrahydrofuran, (+)- $\text{Ipc}_2\text{BOTf}$  = (+)-Diisopinocampheylboran trifluormethansulfonat, CSA = Camphersulfonsäure, DMP = Dess-Martin-Periodinan.

hol **11** mit PCC oxidiert und direkt in einer Nagao-Aldolreaktion eingesetzt. Diese Transformation ergab **13** in 80 % Ausbeute über zwei Stufen. Die anschließende Umsetzung zum Weinreb-Amid, eine TBS-Schützung des sekundären Alkohols sowie eine Grignard-Reaktion mit EtMgBr liefern das Keton **14**. Der Aldehyd **15** wurde nach einer Synthesevorschrift von Paterson hergestellt.<sup>[11]</sup>

Nach der Herstellung von **14** und **15** konnte nun die bereits erwähnte Aldolreaktion mit (+)- $\text{Ipc}_2\text{BOTf}$  durchgeführt werden, die **16** in 54 % Ausbeute mit einem Diastereomerenverhältnis von 12:1 lieferte. Anschließend konnte das ungewünschte Isomer durch Säulenchromatographie abgetrennt werden. Der in der Aldolreaktion erzeugte sekundäre Alkohol wurde anschließend als TBS-Ether geschützt und die primäre TBS-Gruppe mit CSA entfernt. Nach Oxidation mit DMP wurde der Aldehyd **17** erhalten, der anschließend durch Umsetzung mit lithiertem **18** und nachfolgende Oxidation das benötigte Fragment **3** lieferte.

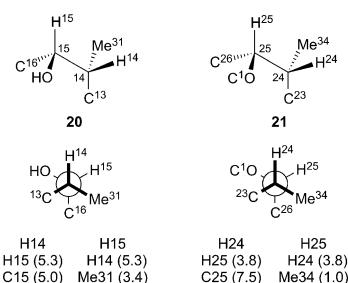


**Schema 4.** Abschluss der Kulkunen-Synthese. a)  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ , THF, RT, 73 %,  $E/Z > 20:1$ ; b)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Bu}_4\text{NCl}$ , DMF,  $60^\circ\text{C}$ ; c) TAS-F, DMF, RT, 22 % über zwei Stufen. THF = Tetrahydrofuran, DMF = Dimethylformamid, TAS-F = Tris(dimethylamino)sulfonium-difluorotrimethylsilicat.

Das abschließende Stadium der Synthese begann mit einer HWE-Olefinierung<sup>[7]</sup> unter Verwendung von  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  als Base zur Verknüpfung des „westlichen“ und „östlichen“ Segments. Die intramolekulare Heck-Reaktion<sup>[6]</sup> (Schema 4) ergab schließlich das makrocyclische Grundgerüst von Kulkunen. Nach der Abspaltung der TBS-Schutzgruppe mit TAS-F wurde **2** in 25 % Ausbeute über die beiden letzten Stufen erhalten.

Allerdings stellte sich beim Vergleich der NMR-Spektren zwischen der authentischen und der synthetischen Probe heraus, dass beide Spektren eindeutige Unterschiede aufwiesen und somit die Verbindungen nicht identisch sind. Wir mussten daher folgern, dass die Konfiguration wenigstens eines Chiralitätszentrums nicht mit derjenigen der authentischen Verbindung übereinstimmte (siehe die Hintergrundinformationen). Nach sorgfältiger Überprüfung aller stereoselektiven Transformationen und unabhängiger Bestimmung der aufgebauten Chiralitätszentren, auch für etablierte Transformationen, war es klar, dass wir die Konfiguration von Kulkunen unabhängig bestimmen mussten. Da weder für Kulkunen noch für Sulfangolid die Biosynthese-Gencluster aufgeklärt waren, konnte wir bei unserer Konfigurationszuweisung allein auf NMR-Spektroskopie und computergestützte Verfahren zurückgreifen.

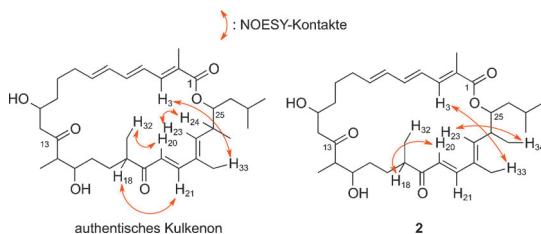
Für die Zuweisung der relativen Konfigurationen zwischen C14 und C15 sowie zwischen C24 und C25 nutzten wir die Murata-Methode.<sup>[12]</sup> Die Bestimmung der dafür benötigten Heterokern-Kopplungskonstanten ( $^{2,3}\text{J}_{\text{C},\text{H}}$ ) ergab sich aus der Interpretation der HSQC-HECADE-Spektren. Die Homo- und Heterokern-Kopplungskonstanten dieser Regionen sind in Abbildung 2 wiedergegeben. Eine relativ kleine  $^3\text{J}_{\text{H},\text{H}}$ -Kopplungskonstante zwischen H14 und H15 spricht für eine Gauche-Konformation dieser Protonen. Zusätzlich sprechen die große  $^2\text{J}_{\text{C},\text{H}}$ -Kopplungskonstante zwischen H14 und C15 sowie eine kleine  $^3\text{J}_{\text{C},\text{H}}$ -Kopplungskonstante für H15 und C31 für eine Gauche-Konformation. Diese Ergebnisse führten zu Konfiguration **20** und bestätigten die *syn*-Konfiguration zwischen der Methylgruppe an C14 und der Hy-



**Abbildung 2.** Konformationen und Konfigurationen der C14/C15-Untereinheit (**20**) und der C24/C25-Untereinheit (**21**) von Kulkonen; Kopplungskonstanten  $^3J_{H,H}$  und  $^2J_{H,C}$  [Hz] in Klammern.

droxygruppe an C15. Die kleine Kopplungskonstante  $^3J_{H,H}$  zwischen H24 und H25 stützt die Annahme einer Gauche-Konformation für diese beiden Protonen. Eine große  $^2J_{C,H}$ -Kopplungskonstante zwischen H24 und C25 sowie eine kleine  $^3J_{C,H}$ -Kopplungskonstante zwischen H25 und C34 stützt ebenfalls die Annahme einer Gauche-Konformation. Zusammenfassend kann man feststellen, dass für die relative Anordnung der Methylgruppe an C24 und des Ester-Sauerstoffatoms an C25 ebenfalls die *syn*-Konfiguration, wie in Struktur **21** gezeigt, bestätigt wird (Abbildung 2).

Aus diesen Ergebnissen mussten wir folgern, dass die relativen Konfigurationen sowohl zwischen C14 und C15 als auch zwischen C25 und C26 den bereits für Sulfangolid C (**1**) bestimmten relativen Konfigurationen entsprechen. Da die unterschiedlichen Bereiche der Chiralitätszentren nicht über die Murata-Methode miteinander korreliert werden können, mussten wir auf andere NMR-Techniken zurückgreifen. Dabei stellten wir fest, dass sich das authentische und das synthetische Kulkonen deutlich in ihren NOESY-Korrelationen unterscheiden (Abbildung 3). Beide Verbindungen

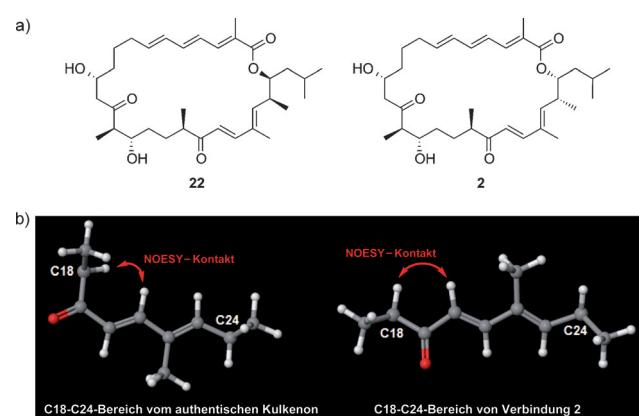


**Abbildung 3.** Signifikante NOESY-Korrelationen für authentisches Kulkonen und Verbindung **2**.

zeigen einen ausgeprägten transannularen NOESY-Kontakt zwischen H3 und H33. Dagegen zeigen sie aber deutlich unterschiedliche NOEs in der Region zwischen C18 und C25. Beim authentischen Kulkonen konnten wir zwischen H18 und H21, H20 und H32 sowie zwischen H23 und H24 NOE-Kontakte beobachten. Diese Kontakte konnten wir bei Verbindung **2** nicht beobachten. Auf der anderen Seite zeigte **2** NOESY-Korrelationen zwischen H18 und H20 sowie zwischen H23 und H34.

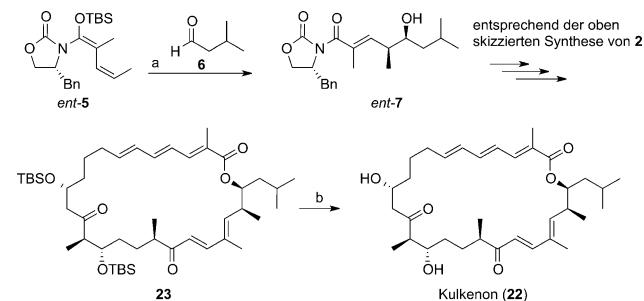
Die *syn*-Konfiguration für C14/C15 und C24/C25 reduzierte das Problem der Konfigurationszuweisung auf lediglich vier voneinander unabhängige Bereiche des Moleküls und

damit auf insgesamt 8 mögliche Diastereomere. Für alle diese 8 Diastereomere (siehe die Hintergrundinformationen) wurde eine Monte-Carlo-Suche mit MacroModel (Version 9.9) durchgeführt. Die so erhaltenen Konformationen wurden anschließend auf ihre Übereinstimmung mit den experimentell ermittelten NOESY-Korrelationen hin überprüft. Es war schließlich lediglich das Isomer **22**, bei dem die berechnete Konformation mit den experimentell gefundenen NMR-Daten von Kulkonen in Einklang gebracht werden konnten. Die im Vergleich zur ursprünglichen Konformationszuweisung entgegengesetzte Konfiguration an C24 und C25 in **22** führt zu einer geänderten Konformation in der C18-C24-Region (Abbildung 4) und damit zur Rationalisierung der beobachteten NOE-Kontakte.



**Abbildung 4.** Die C18-C24-Bereich von authentischem Kulkonen und Verbindung **2**.

Mit diesen Informationen ausgestattet, führten wir eine aktualisierte Synthese von Kulkonen durch, bei der lediglich die beiden Chiralitätszentren, die in der vinylogen Mukaiyama-Aldolreaktion aufgebaut werden, verändert wurden (Schema 5). Im Unterschied zur Synthese von **2** wurde diesmal die abschließende Entschützung mit 3HF-N*Et*<sub>3</sub> durchgeführt, da TAS-F nun zu einer signifikanten Zersetzung führte. Nach vollendeter Synthese konnten wir feststellen, dass die Spektren von synthetischem Material und authentischer Probe identisch waren und damit die Konfiguration bestätigen.



**Schema 5.** Revidierte Synthese von Kulkonen. a) **6**,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 82 %,  $>20:1$  d.r.; b) 3HF-N*Et*<sub>3</sub>, MeCN,  $40^\circ\text{C}$ , 25 % zwei Stufen. DMF = Dimethylformamid.

Zusammenfassend können wir feststellen, dass eine Kombination aus computergestützter Modellierung und NMR-Experimenten die korrekte Konfiguration von Kulkenon lieferte. Die nachfolgende Synthese bestätigte diesen Strukturvorschlag und damit sowohl die relative als auch die absolute Konfiguration. Die entscheidenden Transformationen waren dabei eine *syn*-selektive vinyloge Kobayashi-Aldolreaktion und die intramolekulare Heck-Reaktion als Alternative zu etablierten Ringschlussreaktionen. Basierend auf diesen Ergebnissen haben wir bereits mit der Synthese von Sulfangolid C begonnen, über die wir zu gegebener Zeit berichten werden.

Eingegangen am 28. Oktober 2013  
Online veröffentlicht am 13. Januar 2014

**Stichwörter:** Kobayashi-Aldolreaktion · Kulkenon · Makrolactone · Strukturaufklärung · Totalsynthesen

- [1] a) G. Höfle in *Ergebnisbericht der GBF: Chemie mikrobieller Wirkstoffe* (Hrsg.: H.-J. Walsdorff), Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig, **1996**, S. 109–113; b) G. Höfle in *Ergebnisbericht der GBF: Chemie mikrobieller Wirkstoffe* (Hrsg.: H.-J. Walsdorff), Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig, **2001**, S. 102–105; siehe: [http://www.helmholtz-hzi.de/fileadmin/user\\_upload/Infothek/Ueber\\_das\\_HZI/Jahresberichte/Ergebnisberichte/Ergebnisbericht\\_2001.pdf](http://www.helmholtz-hzi.de/fileadmin/user_upload/Infothek/Ueber_das_HZI/Jahresberichte/Ergebnisberichte/Ergebnisbericht_2001.pdf).
- [2] W. Zander, H. Irschick, H. Augustiniak, M. Herrmann, R. Jansen, H. Steinmetz, K. Gerth, W. Kessler, M. Kalesse, G. Höfle, R. Müller, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6264–6271.
- [3] a) H. Irschik, R. Jansen, K. Gerth, G. Höfle, H. Reichenbach, *Antibiotics* **1995**, *48*, 962–966; b) D. Janssen, D. Albert, R. Jansen, R. Müller, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4985–

- 4988; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4898–4901; c) T. Brodmann, D. Janssen, M. Kalesse, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13610–13611.
- [4] H. Irschik, R. Jansen, K. Gerth, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 31–35.
- [5] a) K. Gerth, N. Bedorf, H. Irschik, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 23–31; b) S. Abel, D. Faber, O. Hüter, B. Giese, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2522–2523; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2466–2468; c) B. M. Trost, J. D. Sieber, W. Qian, R. Dhawan, Z. T. Ball, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5586–5589; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5478–5481; d) H.-H. Lu, A. Raja, R. Franke, D. Landsberg, F. Sasse, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13791–13795; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13549–13552.
- [6] a) D. Menche, P. Li, H. Irschik, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 939–941; b) D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, S. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6100–6101; c) D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, K. Mayer, S. Rudolph, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7220–7229; d) P. Li, J. Li, F. Arikhan, W. Ahlbrecht, M. Dieckmann, D. Menche, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11678–11679; e) P. Li, J. Li, F. Arikhan, W. Ahlbrecht, M. Dieckmann, D. Menche, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2429–2444.
- [7] I. Paterson, K.-S. Yeung, J. B. Smaill, *Synlett* **1993**, 774–776.
- [8] a) G. Symkenberg, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1608–1611; b) S.-i. Shirokawa, M. Kamiyama, T. Nakamura, M. Okada, A. Nakazaki, S. Hosokawa, A. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13604–13605.
- [9] M. Altendorfer, A. Raja, F. Sasse, H. Irschik, D. Menche, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2116–2139.
- [10] I. Paterson, J. M. Goodman, M. A. Lister, R. C. Schumann, C. K. McClure, R. D. Norcross, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663–4684.
- [11] I. Paterson, F. A. Mühlthau, C. J. Cordier, M. P. Housden, P. M. Burton, O. Loiseleur, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 353–356.
- [12] a) N. Matsumori, D. Kaneno, M. Murata, H. Nakamura, K. Tachibana, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 866–876; b) D. Menche, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 905–918.