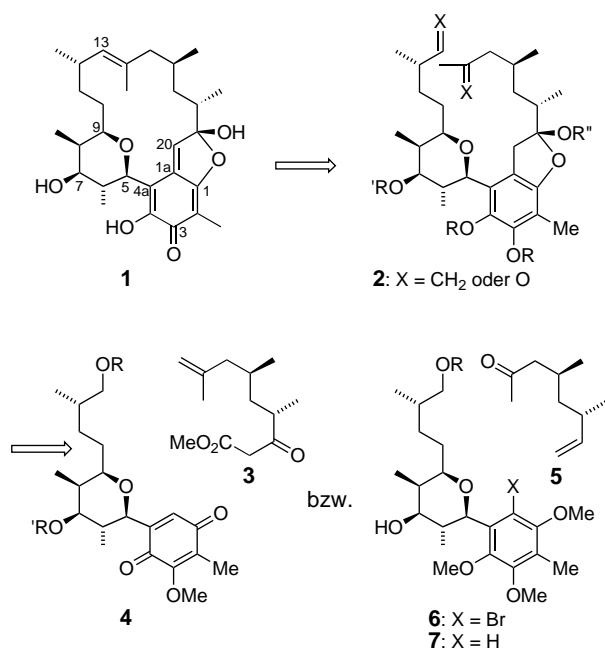


Synthese des C1–C13-Fragments von Kendomycin: Atropisomerie bezüglich einer glycosidischen C-Aryl-Bindung

Harry J. Martin, Martina Drescher, Hanspeter Kählig, Sabine Schneider und Johann Mulzer*

Kendomycin **1**, eine neuartige Ansaverbindung, die von verschiedenen Streptomyetenarten produziert wird, wurde vor einiger Zeit als Endothelin-Rezeptorantagonist und als antiosteoporotischer Wirkstoff beschrieben.^[1] Erst kürzlich wurden auch antibakterielle und cytostatische Eigenschaften entdeckt.^[2] Die Struktur von **1** ist durch eine aliphatische Ansakette gekennzeichnet, die über einen hoch substituierten Tetrahydropyranring C-glycosidisch an ein Chinonmethid geknüpft ist. Die vielfältigen pharmakologischen Eigenschaften und die anspruchsvolle und ungewöhnliche Struktur machen **1** zu einem reizvollen Syntheseziel.

Unser Syntheseplan (Schema 1) sieht eine Olefinmethathese oder McMurry-Reaktion als möglichen Ringschluss zum Makrocyclus vor. Hierzu sollte die Secoverbindung **2**

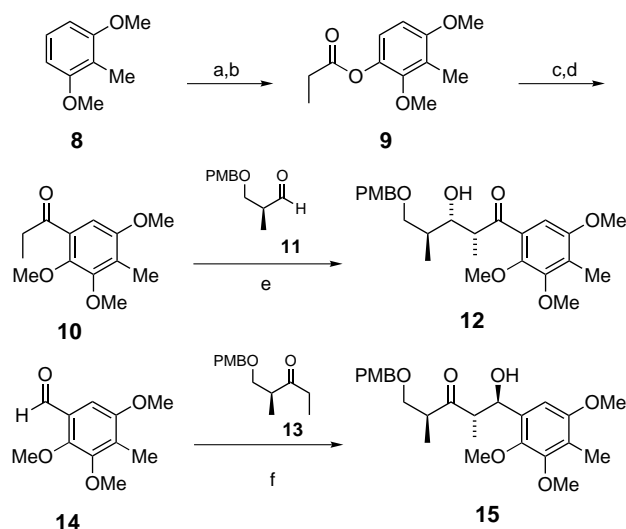


Schema 1. Retrosynthese von Kendomycin **1**.

durch eine Michael-Addition (**3** + **4**) oder eine Heck-Reaktion (**5** + **6**) aufgebaut werden. Im Folgenden berichten wir über die Synthese der Tetrahydropyrane **6** und **7** sowie über deren dynamisches Verhalten hinsichtlich der Rotation um die C-glycosidische Bindung. Wie in Schema 2 und 3 beschrieben, wird die Stereotetade (C5–C8) des Tetrahydro-

pyrans über Aldoladditionen^[3] und anschließende diastereoselektive Reduktion der β -Hydroxyketone aufgebaut.

Für die *syn*-selektiven Aldoladditionen (Schema 2) wurde zunächst das Phenylpropionat **9** durch eine Friedel-Crafts-Acylierung von Dimethoxytoluol **8** und anschließende



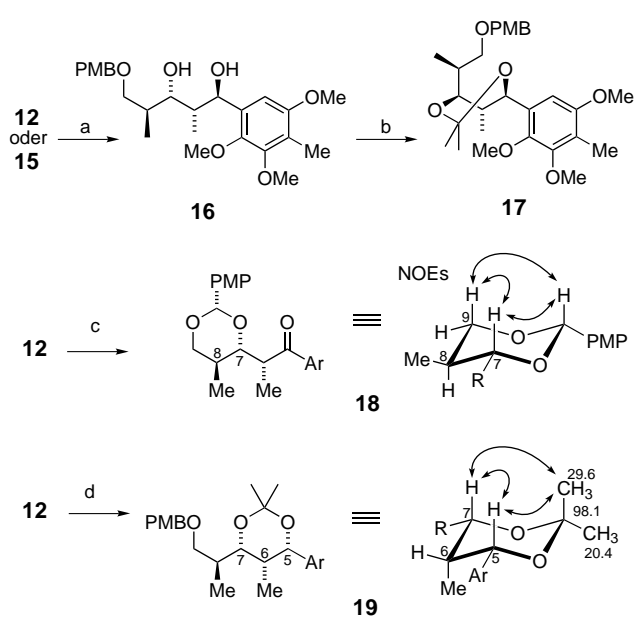
Schema 2. a) EtCOCl, TiCl₄, Benzol, 0 °C, 0.5 h, 96%; b) mCPBA, CH₂Cl₂, Raumtemp., 85%; c) BF₃·OMe₂, 90 °C, 3 h, 76%; d) (MeO)₂SO₂, K₂CO₃, Aceton, Raumtemp., 40 h, 99%; e) **10**, LiHMDS, –78 °C, THF, 0.75 h, Ti(O*i*Pr)₃Cl, –78 °C → –40 °C, 1 h, –78 °C, Zufügen von **11**, –78 °C → –40 °C, 3 h, dann aq. NH₄F, 58%; f) **13**, NEt₃, (C₆H₁₁)₂BCl, Et₂O, –78 °C → –40 °C, –40 °C, 1.5 h, –78 °C, Zufügen von **14**, –78 °C → 15 °C, 16 h, dann NaBO₃, 62%. mCPBA = *m*-Chlorperbenzoesäure; LiHMDS = Lithiumhexamethyldisilazanid; PMB = *p*-Methoxybenzyl.

Baeyer-Villiger-Reaktion synthetisiert. *ortho*-Fries-Umlagerung und O-Methylierung führten zum Keton **10**,^[4] welches als Titan-Enolat an den bekannten Aldehyd **11**^[5] addiert wurde und das *syn*-Aldoladdukt **12** als Hauptisomer (58%) lieferte. In der als Alternative durchgeführten *anti*-selektiven Aldoladdition wurde das bekannte Keton **13**^[6] in das Enolborinat umgewandelt und dann mit dem bekannten Aldehyd **14**^[7] umgesetzt, wobei das *anti*-Aldoladdukt **15** als Hauptprodukt (62%) erhalten wurde. Die jeweils gewünschten Diastereomere waren stereochemisch rein in Gramm-Mengen zugänglich.

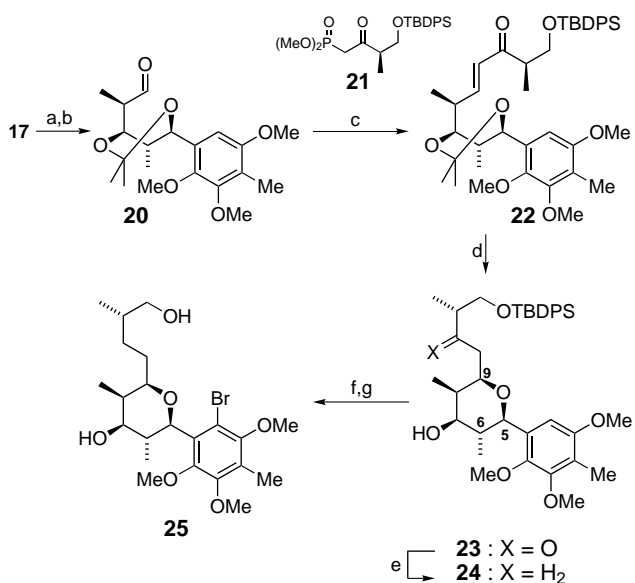
Die beiden Aldoladdukte **12** und **15** wurden mit Me₄N-BH(OAc)₃ in guter Ausbeute und Diastereoselektion zum *anti*-Diol **16** reduziert^[8] und als Acetonid **17** geschützt (Schema 3). Zur Konfigurationsaufklärung wurde **12** sowohl in das Benzylidenacetal **18** als auch in das Acetonid **19** überführt. Über die ¹H-NMR-Kopplungskonstanten (**18**: ³J_{7,8} = 10.0, ³J_{8,9ax} = 11.2, ³J_{8,9aq} = 4.5 Hz; **19**: ³J_{5,6} = 2.0, ³J_{6,7} = 1.8 Hz) und NOESY-Messungen konnten die relativen Konfigurationen von C7/C8 in **18** und von C5/C6/C7 in **19** geklärt werden, woraus sich die relativen und absoluten Konfigurationen der Verbindungen **12**, **15** und **16** ableiten ließen.

Der Ringschluss zum Tetrahydropyran (Schema 4) wurde über eine intramolekulare 1,4-Addition der C5-OH-Einheit an ein C9-C11-Enon erreicht.^[9] Dementsprechend wurde zunächst der Aldehyd **20** mit dem Ketophosphonat **21**^[10] zum

[*] Prof. Dr. J. Mulzer, Dr. H. J. Martin, Ing. M. Drescher, Dr. H. Kählig, Ing. S. Schneider
Institut für Organische Chemie der Universität Wien
Währinger Straße 38, 1090 Wien (Österreich)
Fax: (+43) 1-4277-52189
E-mail: johann.mulzer@univie.ac.at



Schema 3. a) $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$, MeCN/AcOH (1/1), $-30^\circ\text{C} \rightarrow -20^\circ\text{C}$, 16 h, 92–95 %; b) $(\text{MeO})_2\text{CHMe}_2$, Raumtemp., 18 h, 88–93 %; c) DDQ, 4Å-Molekularsieb, CH_2Cl_2 , 3 h, 65 %; d) 1.) NaBH_4 , EtOH , 0°C , 0.5 h, 90 %, Trennung der ca. 1.5:1-Mischung aus dem *syn*- und dem *anti*-Diol; 2.) *syn*-Diol, $(\text{MeO})_2\text{CHMe}_2$, 0.1 Äquiv. CSA, 22°C , 3 h, 92 %. DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon; CSA = (+)-Camphersulfonsäure; PMP = *p*-Methoxyphenyl. Bei **19** sind die ^{13}C -NMR-Verschiebungen der Diolschutzgruppe angegeben.



Schema 4. a) DDQ, 4Å-Molekularsieb, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{pH-7-Puffer}$ (15/1), 0.5 h, 83 %; b) DMSO , $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , -78°C , 1.5 h, dann NEt_3 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 0.25 h; c) **21**, LiOH , Et_2O , 15 min, Raumtemp., dann Zufügen von **20**, Raumtemp., 4 h, 85 %; d) $\text{MeOH}/\text{HCl}_{\text{aq}}$ (0.2 M) (5/1), Raumtemp., 6 h, 92 % ($ds = 97:3$); e) 1.) *p*-TsNHNH $_2$, EtOH , 4Å-Molekularsieb, Rückfluss, 4 h; 2.) NaCNBH_3 , ZnCl_2 , EtOH , Rückfluss, 8 h, 65 %; f) $\text{MeOH}/\text{HCl}_{\text{aq}}$ (2 M) (5/1), Raumtemp., 4 h, 97 %; g) NBS, CH_3CN , 40°C , 12 h, 75 %. DMSO = Dimethylsulfoxid; *p*-Ts = *p*-Toluolsulfonyl; NBS = *N*-Bromsuccinimid; TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

Enon **22** umgesetzt. Beim Entfernen der Acetonid-Schutzgruppe mit verdünnter Säure ging das gebildete Diol direkt die gewünschte Michael-Cyclisierung ein und lieferte das

Tetrahydropyran **23**^[11] in exzellenter Ausbeute (84 %) und Diastereoselektivität ($ds = 97:3$). Die anschließende Reduktion der Carbonylgruppe gab das Intermediat **24**, das nach Schutzgruppenabspaltung zum persubstituierten Aren **25**^[12] bromiert wurde.

Die 5,9-*cis*-Konfiguration des Tetrahydropyranrings konnte durch 2D-NMR (COSY, NOESY) gesichert werden (Abbildung 1, oben). Zu unserem Erstaunen zeigten die Verbindungen **23** und **25** sehr breite Signale für das benzyliche und das

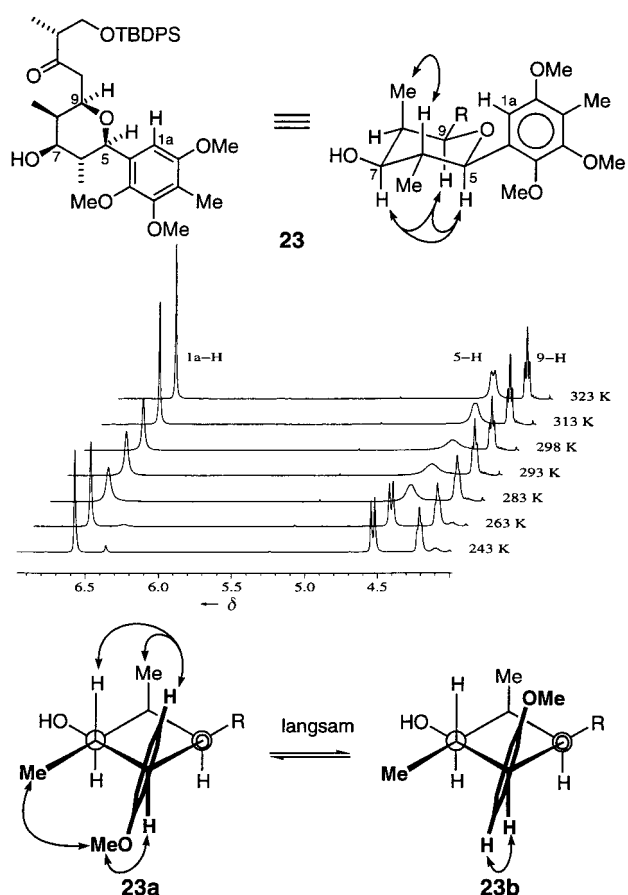


Abbildung 1. Gehinderte Rotation in Verbindung **23**. Oben: Strukturformel und Angabe der NOEs in der THP-Einheit; Mitte: NMR-Spektren von **23** im Bereich der Signale von 1a-, 5- und 9-H bei verschiedenen Temperaturen; unten: NOEs der aromatischen *ortho*-Substituenten bei -40°C im Hautoisomer **23a** und im Nebenisomer **23b**.

benachbarte Proton (5-H bzw. 6-H) sowie ein etwas weniger breites Signal für das aromatische Proton (1a-H). Da auch die entsprechenden ^{13}C -NMR-Signale (C1a, C5, C6) im Spektrum nicht auftraten, wurden diese Phänomene auf einen moleküldynamischen Prozess zurückgeführt. Tatsächlich zeigten die ^1H -NMR-Spektren (Abbildung 1, Mitte) von **23** bei tieferen Temperaturen einen zweiten Signalsatz, und das benzyliche Proton (5-H) erschien nun als Dublett mit der erwarteten *trans*-diaxialen Kopplung ($J = 10.7 \text{ Hz}$). Da die Kern-Overhauser-Effekte (NOEs) von **23** auf eine relativ starre Cyclohexan-Sesselkonformation hindeuten, wurde die dynamischen Effekte als gehinderte Rotation um die $\text{sp}^2\text{-sp}^3$ -Bindung interpretiert,^[13] wobei die ^1H -NMR-Signale der beiden Rotamere **23a** und **23b**, in denen die mittlere Ebene

des THP-Rings und die Arenebene nahezu senkrecht aufeinander stehen, über NOE-Messungen zugeordnet wurden. **23a** und **23b** liegen bei -40°C als 93:7-Mischung im Gleichgewicht vor (Abbildung 1, unten).^[13] Bemerkenswerterweise hängen diese dynamischen Effekte mit der Konfiguration an C-9 zusammen, denn das ^1H -NMR-Spektrum von 9-*epi*-**23** zeigt für alle Protonen scharfe Signale. Vermutlich zwingt die nunmehr axiale Anordnung der 9-Seitenkette den Dihydropyran-Sechsring von 9-*epi*-**23** in eine Twistkonformation, die dem Arylsubstituenten mehr Rotationsfreiheit lässt.

Der Bromsubstituent in **25** führt zu einer beträchtlichen Erhöhung der Rotationsbarriere, sodass das ^1H -NMR-Spektrum von **25** zwei Signalsätze zeigt. Die Analyse der 2D-NMR-Daten ergab, dass **25** bei Raumtemperatur als 1:5-Mischung der Rotamere **25a** und **25b** (Zuordnung über NOEs, Abbildung 2, oben) vorliegt. Anders als in **23** war nun

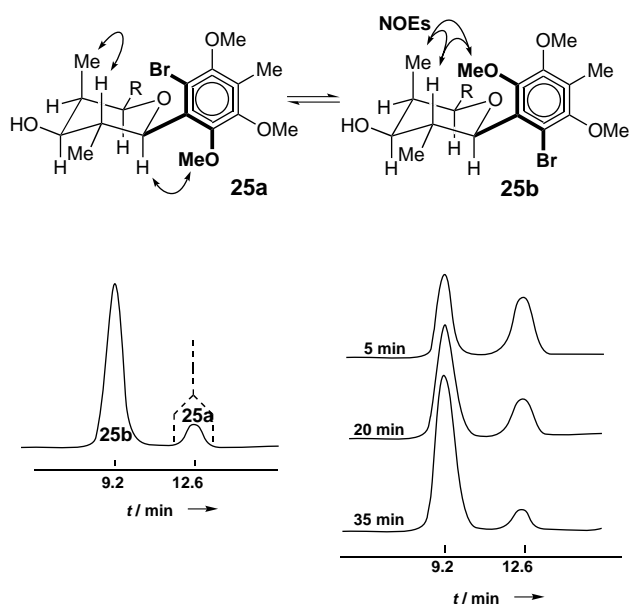


Abbildung 2. Atropisomerie der Verbindung **25**. Oben: NOEs der THP-Einheit von **25a** und **25b**; unten links: HPLC-Trennung der Rotamere **25a** und **25b**; unten rechts: HPLC-Chromatogramme von reinem **25a**, neu eingespritzt nach den angegebenen Zeitintervallen.

die Rotation so stark gehemmt, dass im ^1H -NMR-Spektrum auch bei erhöhter Temperatur (bis zu 100°C) keine Hinweise auf dynamische Effekte zu erkennen waren. Demzufolge sollte **25** als eine Mischung relativ langlebiger, eventuell trennbarer Atropisomere vorliegen. Tatsächlich war mittels HPLC (bei einer auf 5°C gekühlten Säule) eine Grundlinientrennung der Isomere möglich. Zum Nachweis der Dynamik wurde das Nebenatropisomer **25a** aus der Mischung abgetrennt, bei 0°C gelagert und im Abstand von 5, 20 und 35 Minuten erneut injiziert (Abbildung 2, unten). Die Äquilibrierung der Atropisomere **25a** und **25b** war innerhalb von ca. 30 Minuten abgeschlossen. In Anbetracht der weiten Verbreitung von C-Arylglycosiden^[14] dürfte dieses Phänomen von Interesse sein.^[15, 16]

Eingegangen am 9. April 2001 [Z16926]

- a) Y. Funahashi, N. Kawamura, T. Ishimaru, JP Patent 08231551 [A2960910], **1996** [*Chem. Abstr.* **1997**, 126, 6553]; b) Y. Funahashi, N. Kawamura, JP Patent 08231552 [A2960910], **1996** [*Chem. Abstr.* **1996**, 125, 326518]; c) M. H. Su, M. I. Hosken, B. J. Hotovec, T. L. Johnston, US Patent 5728727 [A980317], **1998** [*Chem. Abstr.* **1998**, 128, 239489].
- 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.
- Übersichten zur Aldolreaktion: *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, Vol. E21b, **1995**, S. 1603; C. J. Cowden, I. Paterson, *Org. React.* **1997**, 51, 1.
- Das Ethylketon **6** wurde analog zum entsprechenden Methylketon hergestellt: a) H.-J. Knoelker, W. Froehner, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4051; b) M. E. Botha, R. G. F. Giles, C. M. Moorhoff, L. M. Engelhardt, A. H. White, A. Jardine, S. C. Yorke, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 89.
- K. C. Nicolaou, A. P. Patron, K. Ajito, P. K. Richter, H. Khatuya, P. Bertinato, R. A. Miller, M. J. Tomaszewski, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 847.
- C. S. Lee, C. J. Forsyth, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6449.
- Y. Kitahara, S. Nakahara, R. Numata, A. Kubo, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 2122.
- D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560.
- Eine verwandte Strategie wurde bei der Synthese von Phorboxazol angewandt (Lit. [6] und I. Paterson, E. A. Arnott, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7185).
- Verbindung **21** wurde analog zum PMB-geschützten Derivat hergestellt: J. Mulzer, M. Berger, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 803.
- Analytische Daten von **23**: ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.61 (dt, J = 1.3, 7.7 Hz, 4H), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.37–7.32 (m, 4H), 6.55 (br.s, 1H), 4.56–4.25 (br.s, 1H), 4.15 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.83–3.77 (m, 1H), 3.80, 3.77, 3.76 (3s, $3 \times 3\text{H}$), 3.69–3.63 (br.s, 1H), 3.61 (dd, J = 5.4, 10.1 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 6.5, 17.4 Hz, 1H), 2.77 (sext., J = 6.3 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 6.3, 17.4 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.09–2.03 (m, 1H), 1.95–1.75 (br.s, 1H), 1.06 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C -NMR (62 MHz, CDCl_3): δ = 211.2, 154.8, 145.9, 135.9, 133.7, 131.2, 130.1, 128.1, 121.0, 66.2, 61.7, 60.7, 56.1, 49.4, 45.4, 38.4, 37.8, 27.2, 19.6, 13.7, 13.4, 9.3, 6.5; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2960, 2930, 2856, 1714, 1486, 1463, 1428, 1404, 1387, 1361, 1260, 1237, 1189, 1129, 1112, 1086, 1034 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV, 190°C): m/z : 648, 351, 223, 195; HR-MS (EI, 70 eV, 190°C): ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{O}_7\text{Si}$: 648.3482, gef.: 648.3469; $[\alpha]_D^{20}$ = +11.5 (c = 0.78 in CHCl_3).
- Analytische Daten von **25** [Angaben für das Nebenisomer in eckigen Klammern]: ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.70 (d, J = 10.3 Hz, 5-H, 1H) [4.65, (d, J = 10.7 Hz)], 3.86, 3.82, 3.75 (3s, $3 \times \text{OCH}_3$, 9H) [3.79, 3.78, 3.76 (3s)], 3.54–3.59 (m, 4H), 2.58–2.46 (m, 6-H, 1H) [2.74–2.62], 2.23 (s, ArCH_3 , 3H), 2.02–1.92 (m, 8-H, 1H), 1.68–1.42 (m, 6H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 8- CH_3 , 3H) [1.13 (d, J = 6.8 Hz)], 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 12- CH_3 , 3H) [0.91 (d, J = 6.8 Hz)], 0.79 (d, J = 6.5 Hz, 6- CH_3 , 3H) [0.72 (d, J = 6.5 Hz)]; ^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 152.80 (C_{ar}), 151.81 (C_{ar}), 150.23 (C_{ar}), 131.87 (C_{ar}), 127.08 [126.88] (C_{ar}), 115.85 (C_{ar}), 84.10 [78.71] ($\text{C}5$), 80.42 [80.87] ($\text{C}9$), 78.14 [78.27] ($\text{C}7$), 68.53 ($\text{C}13$), 61.63 (OCH_3), 60.57 (OCH_3), 60.48 (OCH_3), 38.86 ($\text{C}8$), 36.29 [34.46] ($\text{C}6$), 36.20 ($\text{C}12$) 30.34, 29.45 ($\text{C}10/\text{C}11$), 16.9 (12- CH_3), 13.59 [13.70] (6- CH_3), 10.59 (ArCH_3), 6.00 [6.92] (8- CH_3); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3340 (br), 2938, 1712, 1458, 1400, 1384, 1100, 1029 cm^{-1} ; MS (EI, 120°C): m/z : 476 (20.0), 474 (19.4), 302 (25.0), 300 (24.1), 289 (56), 206 (17), 183 (16), 149 (50), 121 (30), 57 (100); HR-MS (EI, 100°C): ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{Br}$: 474.1617, gef.: 474.1623.
- Übersicht zur sp^2 - sp^3 -Atropisomerie: E. L. Eliel, S. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 1150.
- D. E. Levy, C. Tang, *The Chemistry of C-Glycosides*, Vol. 13, Pergamon, Oxford, **1995** (Tetrahedron Organic Chemistry Series).
- Nichtglycosidische THP-Aryl-Rotamere in C-Arylglycosiden: T. Hatano, R. W. Hemingway, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 1035. Allgemeine Diskussion zur Konformation von C-Arylglycosiden: J. J. Barbero, J. L. Espinosa, J. L. Asensio, F. J. Canada, A. Poveda, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2001**, 235.
- Zu einer gehinderten Rotation um eine glycosidische C-Aryl-Bindung siehe: T. Matsumoto, M. Katsuki, H. Jona, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6185, Fußnote 7.