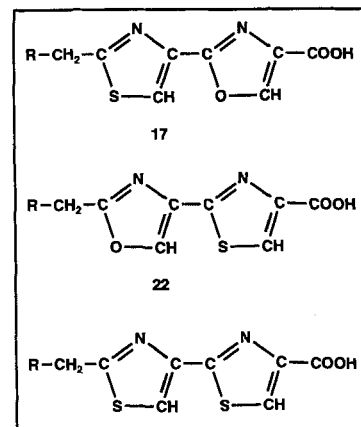
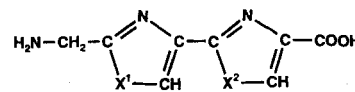
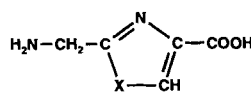
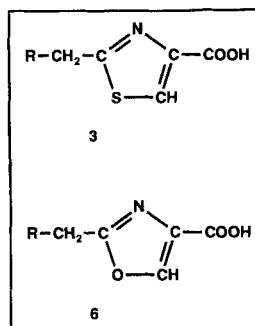


- [1] L. Freund, W. Heitz, *Makromol. Chem.* **1990**, 191, 815; W. Heitz, M. Peter (Bayer AG), DE-A 4311139 A1 941006, **1993**; H. W. Hill in *High Performance Polymers: Their Origin and Development* (Hrsg.: R. B. Seymour, G. S. Kirschbaum), Elsevier, New York, **1986**, S. 135–148; J. T. Edmonds, H. W. Hill (Philips Petroleum Co.), US-A 3354129, **1967**.
- [2] A. G. MacDiarmid, A. J. Epstein in *Conjugated Polymeric Materials* (Hrsg.: J. L. Brédas, R. R. Chance), Kluwer, Boston, **1990**, S. 53; F. Lux, *Polymer* **1994**, 14, 2915.
- [3] T. Migita, T. Shimizu, Y. Asami, J. Shiobara, Y. Kato, M. Kosugi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 1385; J. Lindley, *Tetrahedron* **1984**, 40, 1439; T. Fujisawa, M. Kakutani, *Polym. Lett.* **1970**, 8, 511.
- [4] E. Shouji, S. Nishimura, K. Yamamoto, E. Tsuchida, *Chem. Lett.* **1994**, 403; K. Yamamoto, E. Shouji, H. Nishide, E. Tsuchida, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5819; T. Fujisawa, M. Kakutani, N. Kobayashi, *Polym. Lett.* **1973**, 11, 725.
- [5] T. Ho, *Synthesis* **1973**, 2, 347.
- [6] 9: Toluidin, 4-Brom-methylsulfoxybenzol, Kaliumcarbonat, Kupfer(I)-iodid, 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinon, 190 °C, 18 Stunden, Ausbeute 35–45%.
- [7] A. Gattermann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1913**, 393, 232.
- [8] 13: ¹H-NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): 9.58 (s, 1 H, NH), 7.95 und 7.41 (d, 4 H, J(H,H) = 8.7 Hz), 3.70 (s, 3 H, S⁺-CH₃); ¹³C-NMR (50 MHz, [D₆]DMSO): 146.6, 131.8, 118.7, 117.4, 117.4, 24.0.
- [9] 1: ¹H-NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): 8.41 (s, 1 H, NH), 7.03 und 7.21 (d, 4 H, J(H,H) = 9.2 Hz).
- [10] Säule: SDV-Gel-10-µm-Partikel (10³, 10⁵, 10⁶ Å), PS-Eichung, THF.
- [11] Abimed-MO-1, Membran-UF-C-10 (RC), DMF.
- [12] G. Cauquis, H. Delhomme, D. Serve, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 44, 4113.
- [13] R. Bilger, J. Heintze, *Synth. Met.* **1991**, 41–43, 2893.
- [14] Vierpunktmessung mit linearer Probengeometrie, Gleichstrom.
- [15] J. E. Frommer, R. L. Elsenbaum, R. R. Chance, *ACS Symp. Ser.* **1984**, 242, 447.
- [16] A. G. MacDiarmid in *Conjugated Polymers and Related Materials* (Hrsg.: W. R. Salaneck, I. Lundström, B. Ranby), Oxford University Press, Oxford, **1993**, S. 73, zit. Lit.
- [17] C. M. Mikulski, P. J. Russo, M. S. Saran, A. D. MacDiarmid, A. F. Garito, A. J. Heeger, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6358.
- [18] L. Grossi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1248; F. Neugebauer, S. Bamberger, *Chem. Ber.* **1974**, 107, 2363.
- [19] Geometrieoptimierung nach dem AM-1-Verfahren: J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3902.

den aus Di- und Tripeptideinheiten des Vorläuferproteins (69 Aminosäuren), die aus Gly, Ser und Cys bestehen, durch Cyclisierung und Dehydrierung mit anschließender Abspaltung der Leadersequenz (26 Aminosäuren) gebildet. Eine große Vielfalt an Naturstoffen, die Oxazole, Thiazole und Thiazoline enthalten, wurde auch aus Meeres-^[4a–i] und Mikroorganismen^[4j–m] isoliert. Die bisher für Oxazol-^[5, 6] und/oder Thiazolderivate^[7] beschriebenen Synthesen umfassen nur wenige Beispiele von Aminoalkyl- oder Aminoaryloxazolcarbonsäuren^[6a, g, i].

Substituierte fünfgliedrige Heterocyklen sind Pharmakophore vieler natürlich vorkommender und synthetischer, biologisch aktiver Verbindungen. Besonders die im Microcin B 17 enthaltenen Heterocyklen mit Amino- und Carboxygruppen (Schema 1)



Schema 1. R = Boc-NH.

sind nützliche Bausteine für Peptidmimetika, die die Flexibilität des Peptidrückgrats einschränken. Im Rahmen der Totalsynthese von Microcin B 17^[13] entwickelten wir effiziente Verfahren zur Herstellung der von Oxazol, Thiazol, Bisthiazol, Oxazolyl-thiazol und Thiazolyl-oxazol abgeleiteten Aminosäuren, die als Di- und Tripeptidmimetika betrachtet werden können. Darüber hinaus entwickelten wir eine neuartige Methode zur oxidativen Umwandlung intermediärer Oxazoline in entsprechende Oxazole mit dem Reagens 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU)/CCl₄/Acetonitril/Pyridin. Es stellte sich heraus, daß dieses dem bekannten Reagens CuBr₂/DBU/Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) überlegen ist.

Synthese natürlich vorkommender, konformativ eingeschränkter Oxazol- und Thiazol-haltiger Di- und Tripeptidmimetika**

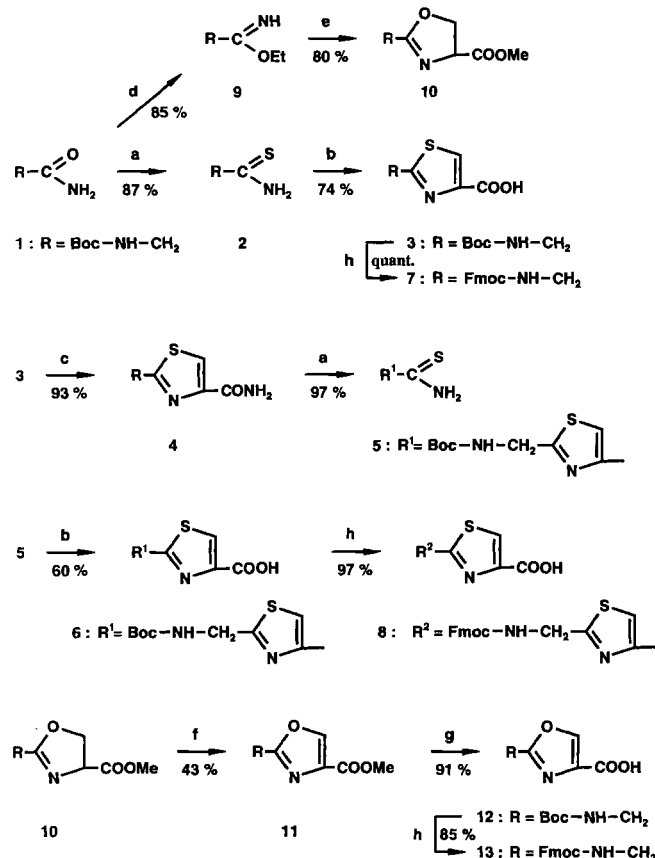
Georgi Videnov, Dietmar Kaiser, Christoph Kempter und Günther Jung*

Peptidbausteine, die die Beweglichkeit des Peptidrückgrats einschränken, werden in der Natur unter anderem durch die folgenden Modifikationen synthetisiert: N- und α-Alkylierungen^[1], Bildung von α,β-Didehydroaminosäuren und Thioetherbrücken^[2] sowie von aromatischen fünfgliedrigen Heterocyklen^[3]. Die ungewöhnlichen Aminosäuren der meisten Peptidantibiotika werden durch Multienzym-Komplexe eingeführt^[1]. Es werden jedoch immer mehr posttranslationale Modifikationen an ribosomal synthetisierten Vorläuferpeptiden gefunden^[2]. Das wegen seiner DNA-Gyrase-Inhibitoreigenschaften faszinierende Peptidantibiotikum Microcin B 17 mit 43 Aminosäuren enthält vier Oxazol- und vier Thiazolringe^[3b]. Diese wer-

[*] Prof. Dr. G. Jung, Dr. G. Videnov, Dipl.-Chem. D. Kaiser, Dipl.-Chem. C. Kempter
Institut für Organische Chemie der Universität
Auf der Morgenstelle 18, D-72076 Tübingen
Telefax: Int. +7071/29-6925
E-mail: guenther.jung@uni-tuebingen.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert (Ju 103/9-1 und 436 BUL-113/68/0).

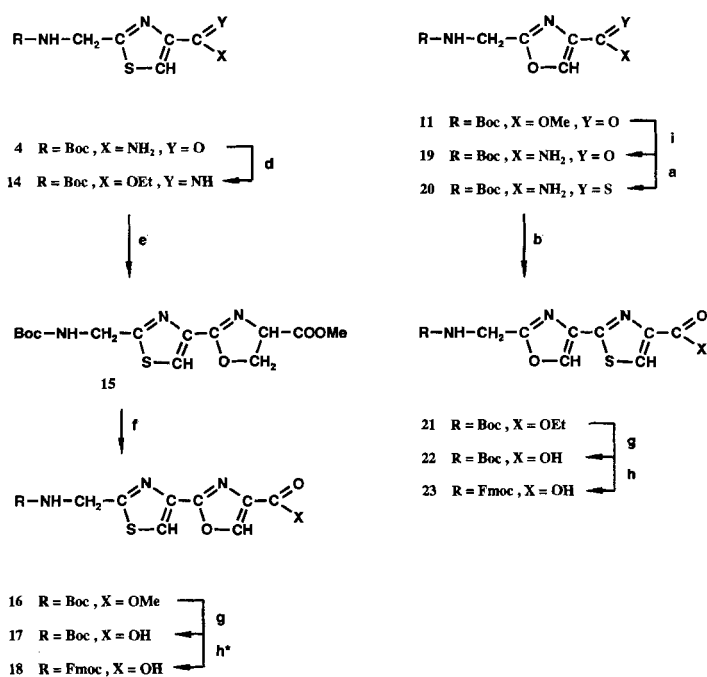
Zur Synthese der 2-Aminomethylthiazol-4-carbonsäure (Schema 2) wurde *N*_ε-Boc-Glycinamid **1** mit dem Lawesson-Reagens in das Thioamid **2** umgewandelt^[8]. Cyclokondensation von **2** mit 3-Brom-2-oxo-propionsäure^[9] führte zu **3** mit 74 % Ausbeute. Nach Boc-Abspaltung (50 % Trifluoressigsäure (TFA)/CH₂Cl₂) wurde die Fmoc-Schutzgruppe mit Fmoc-OSu (9-Fluorenylmethoxycarbonyl-*O*-succinimid) eingeführt (Bildung von **7**). Die Carbonsäure **3** wurde mit Chlorameisensäureisobutylester/wäßr. Ammoniak in THF über das Säureamid **4** in das Thioamid **5** umgewandelt. Reaktion des Thioamids **5** mit 3-Brombrenztraubensäure ergab das Boc-Bisthiazol **6** (60 %), das in die Fmoc-geschützte Verbindung **8** übergeführt wurde.



Schema 2. a) Lawesson-Reagens [8]; b) 3-Brom-2-oxopropionsäure [4 a–c, 9]; c) *i*BuOCOC(=O)Me, MeMorph, NH₄OH; d) Et₃OPF₆ [10]; e) Ser-OMe; HCl [11 b]; f) DBU/CCl₄/CH₃CN/Pyridine; g) NaOH; h) TFA, dann Fmoc-OSu.

Die Synthese des Bausteins 2-Aminomethylthiazol-4-carbonsäure gelang auf einem neuartigen Weg (Schema 2). Behandlung des Säureamids **1** mit Triethylxoniumhexafluorophosphat ergab den Iminoether **9**^[10]. Die Oxazolin-Zwischenstufe **10** wurde in hoher Ausbeute (80 %) durch Cyclisierung des Iminoethers **9** mit Serinmethylester in CHCl₃^[11] erhalten. Oxidation von **10** mit DBU/CCl₄/Acetonitril/Pyridin lieferte das Oxazol **11** (43 %), welches zu **12** verseift wurde. Abspaltung der Boc-Gruppe und Einführung der Fmoc-Schutzgruppe mit Fmoc-OSu führte zu **13**.

Boc- und Fmoc-geschützte 2-(2'-Aminomethylthiazol-4'-yl)-oxazol-4-carbonsäuren wurden nach Schema 3 synthetisiert. Das Säureamid **4** wurde, wie für Verbindung **9** beschrieben, in den Iminoether **14** umgewandelt. Die Bildung des Thiazolyloxazolinderivates **15** gelang mit hoher Ausbeute (72 %). Oxidation



Schema 3. Für a), b) und e)–h) siehe Schema 2; i) MeOH-NH₄OH.

von **15** mit dem für Verbindung **10** beschriebenen neuen Reagens ergab den Ester **16**, der problemlos zu **17** verseift wurde. Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von der Aminomethylgruppe und Einführung der Fmoc-Gruppe ergab **18**.

Zur Synthese Boc- und Fmoc-geschützter 2-(2'-Aminomethyl-oxazol-4'-yl)-thiazol-4-carbonsäure (Schema 3) wurde **11** mit Methanol/wäßr. Ammoniak in das Säureamid **19** und in das Thioamid **20** übergeführt. Kondensation des Thioamids **20** mit Ethylbrompyruvat (modifizierte Hantzsch-Reaktion^[4a, b, i]) ergab den Ethylester **21**. Basische Hydrolyse von **21** führte zur Säure **22**, die nach Behandlung mit 50 % TFA/CH₂Cl₂ und Fmoc-OSu den Baustein **23** ergab.

Die hier beschriebene Darstellung der Oxazol- und/oder Thiazol-haltigen Aminosäuren ermöglichte die Totalsynthese von voll aktivem Microcin B 17^[13]. Die Verwendung dieser und verwandter Bausteine zur Synthese weiterer biologisch aktiver Verbindungen ist Gegenstand intensiver Forschung. Während unserer Experimente entwickelten wir eine neuartige Methode zur Oxidation von Oxazolinolen zu Oxazolen, die sich für die Synthese verwandter Heterocyclen ebenfalls als nützlich erweisen dürfte. Ergebnisse von Röntgenstrukturanalysen und ab-initio-Berechnungen der neuen Aminosäuren werden anderenorts publiziert^[14].

Experimentelles

Dünnschichtchromatographie: Silicagelbeschichtete Glasplatten (E. Merck, Darmstadt); Lösungsmittelsysteme: A = CHCl₃/MeOH/H₂O (80:30:5); B = CHCl₃/MeOH/AcOH (95:5:3); C = CHCl₃/MeOH (9:1); D = EtOAc/*n*-Hexan (1:1); E = *n* BuOH/AcOH/H₂O (4:1:1). Silicagel für Flash-Chromatographie wurde von J. T. Baker (Deventer, Holland) bezogen. Massenspektrometrie: API-III-Triple-Quadrupol-Massenspektrometer mit einer Elektrospray-Ionenquelle unter Atmosphärendruck (Sciex, Thornhill, Kanada); Elektrospray-Ionisations-Massenspektren (ESI-MS) wurden im Positivmodus aufgenommen; die Proben wurden in 10 % HCOOH/MeOH (1:1) gelöst. NMR-Spektroskopie: Bruker-AC-250-Spektrometer (Bruker Analytische Meßtechnik, Karlsruhe); Lösungen in CDCl₃ und [D₆]DMSO (*c* = 40 mg mL⁻¹); die chemische Verschiebung wurde auf die Lösungsmittelsignale bezogen [δ (¹³C, CDCl₃) = 77, δ (¹³C, [D₆]DMSO) = 39.5 und δ (¹H, [D₆]DMSO) = 2.49].

1: Gly-NH₂ · HCl (22.0 g, 0.2 mol), Triethylamin (28.0 mL, 0.2 mol) und Di-*tert*-butyldicarbonat [12] (48.0 g, 0.22 mol) in THF/Wasser (4:1) (300 mL) wurden bei

Raumtemperatur gerührt, bis das Ausgangsmaterial abreagiert hatte (DC-System A). Ausbeute 31.0 g (89%); homogen (DC-Systeme A und C).

2: Lawesson-Reagens [8] (30.0 g, 75 mmol) und eine Lösung von **1** (17.4 g, 100 mmol) in Dimethoxyethan (400 mL) wurden bei Raumtemperatur gerührt, bis **1** abreagiert hatte (DC-System C). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, eine Lösung des Rückstandes in EtOAc mit 10% NaHCO₃ extrahiert und die wäßrige Phase mit EtOAc reextrahiert (2x). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels und Kristallisation aus EtOAc/*n*-Hexan ergab einen gelben Feststoff. Ausbeute 17.0 g (89%); homogen (DC-Systeme B und C). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.38 (s, 9H; 3CH₃), 3.81 (d, ³J(H, H) = 6.07 Hz, 2H; CH₂), 7.82 (t, ³J = 5.92 Hz, 1H; NH), 9.0, 9.66 (br. s, 1H; CONH₂); ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 28.2 (Boc-CH₃), 50.5 (CH₂), 78.3 (Boc-C_q), 155.5 (Boc-CO), 204.0 (C=S).

3: 3-Brom-2-oxopropionsäure (1.93 g, 11.6 mmol), Thioamid **2** (1.52 g, 8 mmol) und CaCO₃ (2.3 g, 23 mmol) wurden zu wasserfreiem Ethanol (60 mL) gegeben und unter Ar 5h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und der Feststoff mit Ethanol gewaschen (2 × 20 mL). Die vereinigten Filtrate wurden eingedampft, der Rückstand in EtOAc (150 mL) gelöst, die Lösung mit 5%igem KHSO₄ und Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet. Nach Eindampfen wurde der Feststoff **3** aus EtOAc/*n*-Hexan kristallisiert. Ausbeute 1.48 g (74%); homogen (DC-System A). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.41 (s, 9H; 3CH₃), 4.39 (d, ³J(H, H) = 5.87 Hz, 2H; CH₂), 7.82 (t, ³J(H, H) = 5.86 Hz, 1H; NH), 8.34 (s, 1H; CH₂), 12.94 (br. s, 1H; COOH); ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 28.6 (Boc-CH₃), 43.1 (CH₂), 80.9 (Boc-C_q), 129.1 (C_{thz}), 148.2 (C_{thz}), 158.2 (Boc-CO), 164.0 (C_{thz}), 173.7 (COOH); ESI-MS: *m/z*: 259 [M + H]⁺, 276 [M + NH₄]⁺, 281 [M + Na]⁺.

4: Zu **3** (5.2 g, 20 mmol) und *N*-Methylmorpholin (2.2 mL, 20 mmol) in THF (100 mL) wurde Chlorameisensäureisobutylester (5.2 mL, 20 mmol) bei –20°C hinzugefügt. Nach 4 min wurde wäfr. Ammoniak (6 mL, 0.1 M) hinzugegeben. Nach 3 h bei Raumtemperatur und Abdampfen wurde der Niederschlag mit 10%igem NaHCO₃ gefällt, filtriert, der Feststoff mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Ethanol/Ether/*n*-Hexan kristallisiert. Ausbeute 4.77 g (93%); homogen (DC-Systeme A und C); Röntgenkristallstrukturanalyse [14]. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.41 (s, 9H; 3CH₃), 4.41 (d, ³J(H, H) = 6.03, 2H; CH₂), 7.53, 7.65 (s, 1H; CONH₂), 7.8 (t, ³J(H, H) = 5.66, 1H; NH), 8.14 (s, 1H; CH₂); ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 28.1 (Boc-CH₃), 42.0 (CH₂), 78.7 (Boc-C_q), 124.0 (C_{thz}), 150.0 (C_{thz}), 155.8 (Boc-CO), 162.2 (C_{thz}), 171.5 (CONH₂); ESI-MS: *m/z*: 258 [M + H]⁺, 275 [M + NH₄]⁺, 280 [M + Na]⁺.

5: Aus **4** (4.33 g, 16.85 mmol) wie für **3** beschrieben. Kristallisation aus Ethanol/*n*-Hexan. Ausbeute 4.4 g (97%); homogen (DC-Systeme B und C); Röntgenkristallstrukturanalyse [14]. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.41 (s, 9H; 3CH₃), 4.4 (d, ³J(H, H) = 5.94 Hz, 2H; CH₂), 7.85 (t, ³J(H, H) = 5.83, 1H; NH), 8.35 (s, 1H; CH₂), 9.41, 9.94 (br. s, 1H; CONH₂); ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 28.2 (Boc-CH₃), 42.1 (CH₂), 78.8 (Boc-C_q), 127.0 (C_{thz}), 153.4 (C_{thz}), 155.8 (Boc-CO), 171.3 (C_{thz}), 189.2 (CS); ESI-MS: *m/z*: 274 [M + H]⁺.

6: Aus **5** (2.0 g, 7.3 mmol) wie für **3** beschrieben. Kristallisation aus EtOAc/Ether. Ausbeute 1.5 g (60%); homogen (DC-System A); Röntgenkristallstrukturanalyse [14]. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.43 (s, 9H; 3CH₃), 4.46 (d, ³J(H, H) = 6.05 Hz, 2H; CH₂), 7.86 (t, ³J(H, H) = 5.9, 1H; NH), 8.25, 8.48 (s, 1H; C_{thz}), 13.11 (br. s, 1H; COOH); ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 28.2 (Boc-3-CH₃), 42.0 (CH₂), 78.7 (Boc-C_q), 117.9 (C_{thz}), 128.9 (C_{thz}), 147.3 (C_{thz}), 148.2 (C_{thz}), 155.8 (Boc-CO), 162.0 (C_{thz}), 162.2 (C_{thz}), 172.8 (COOH); ESI-MS: *m/z*: 342 [M + H]⁺, 359 [M + NH₄]⁺, 364 [M + Na]⁺.

7: **3** (1.3 g, 5 mmol) wurde quantitativ mit 50% TFA/CH₂Cl₂ (20 mL) in 45 min entschlüsselt. Zum TFA-Salz und Na₂CO₃ (1.0 g, 10 mmol) in Wasser (15 mL) wurde Fmoc-OSu (2.0 g, 6 mmol) in THF (30 mL) hinzugegeben. Nach 12 h bei Raumtemperatur wurde THF im Vakuum entfernt, die wäßrige Phase mit Wasser verdünnt, auf pH 3 angesäuert (1 N HCl) und filtriert. Das feste Produkt wurde aus Ethanol/Ether umkristallisiert. Ausbeute 1.9 g (100%); homogen (DC-System A). – ESI-MS: *m/z*: 381 [M + H]⁺, 403 [M + Na]⁺, 425 [M + 2Na]⁺.

8: Aus **6** (1.0 g, 2.9 mmol) wie für **7** beschrieben. Kristallisation aus Ethanol/Ether. Ausbeute 1.3 g (97%). – ESI-MS: *m/z*: 464 [M + H]⁺, 486 [M + Na]⁺, 508 [M + 2Na]⁺.

9: Der Iminoether **9** wurde aus **1** (3.5 g, 20 mmol) wie in Lit. [10] beschrieben hergestellt; er wurde als Öl erhalten und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Ausbeute 3.4 g (85%) – IR (Nujol): ν = 1653 cm⁻¹ (C=N); ESI-MS: *m/z*: 203 [M + H]⁺, 220 [M + NH₄]⁺, 225 [M + Na]⁺.

10: Das Oxazolin **10** wurde nach Lit. [11b] aus **9** (3.4 g, 17 mmol) und H-Ser-OMe · HCl (3.1 g, 20 mmol) in CHCl₃ (100 mL) dargestellt. **10** wurde als Öl erhalten und ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet. Ausbeute 3.5 g (80%). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 28.3 (Boc-CH₃), 27.9 (CH₂), 52.7 (OCH₃), 67.7 (C_{thz}), 70.1 (C_{thz}), 79.9 (Boc-C_q), 155.5 (Boc-CO), 167.7 (C_{thz}), 171.2 (COO); ESI-MS: *m/z*: 259 [M + H]⁺, 281 [M + Na]⁺, 297 [M + K]⁺.

11: DBU (3 mL, 30 mmol) wurde zu **10** (2.0 g, 7.75 mmol, ca. 80% rein) in CCl₄ (10 mL), Pyridin (15 mL) und Acetonitril (15 mL) hinzugegeben. Nach 3 h bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in EtOAc gelöst, mit 0.5 N HCl extrahiert und die wäßrige Phase mit EtOAc reextrahiert (2x). Die EtOAc-Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und

das Lösungsmittel abgedampft. Chromatographie an SiO₂ (EtOAc/*n*-Hexan, 1:1) ergab das Oxazol **11**. Ausbeute 0.85 g (43%). Röntgenkristallstrukturanalyse [14]. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.4 (s, 9H; 3CH₃), 3.86 (s, 3H; OCH₃), 4.45 (d, ³J(H, H) = 5.77, 2H; CH₂), 5.34 (br. t, 1H; NH), 8.16 (s, 1H; CH₂); ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 28.3 (Boc-CH₃), 38.0 (CH₂), 52.2 (OCH₃), 80.4 (Boc-C_q), 133.4 (C_{thz}), 144.2 (C_{thz}), 155.1 (Boc-CO), 161.4 (C_{thz}), 162.3 (COO); ESI-MS: *m/z*: 257 [M + H]⁺, 274 [M + NH₄]⁺, 279 [M + Na]⁺.

12: NaOH (0.24 g in 10 mL Wasser) wurde zum Ester **11** (0.78 g, 3 mmol) in Dioxan (30 mL) hinzugegeben. Nach 1 h bei RT wurde die Lösung mit 10%igem KHSO₄ auf pH 6 eingestellt. Nach Entfernen des Dioxans im Vakuum wurde auf pH 3 angesäuert und dreimal mit EtOAc extrahiert. Das Extrakt wurde getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Kristallisation aus EtOAc/*n*-Hexan. Ausbeute 0.66 g (91%); homogen (DC-Systeme A und C). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.37 (s, 9H; 3CH₃), 4.25 (d, ³J(H, H) = 5.92 Hz, 2H; CH₂), 7.53 (t, ³J(H, H) = 5.75 Hz, 1H; NH), 8.66 (s, 1H; CH₂), 13.02 (br. s, 1H; COOH); ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 28.1 (Boc-CH₃), 37.2 (CH₂), 78.5 (Boc-C_q), 133.2 (C_{thz}), 145.1 (C_{thz}), 155.6 (Boc-CO), 162.0 (C_{thz}), 162.4 (COOH); ESI-MS: *m/z*: 243 [M + H]⁺, 260 [M + NH₄]⁺, 265 [M + Na]⁺, 281 [M + K]⁺.

13: Aus **12** (0.27 g, 1.1 mmol) wie für **7** beschrieben. Kristallisation aus Ethanol/Ether/*n*-Hexan. Ausbeute 0.34 g (85%); homogen (DC-System A). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 37.6 (CH₂), 46.7 (Fmoc-C-9), 65.9 (Fmoc-CH₂O), 120.0 (Fmoc-C-4, -5), 125.2 (Fmoc-C-1, -8), 127.1, 127.6 (Fmoc-C-3, -6, -2, -7), 133.7 (C_{thz}), 140.7 (Fmoc-C-4a, -4b), 143.8 (Fmoc-C-8a, -9a), 145.0 (C_{thz}), 156.3 (Fmoc-CO), 162.0 (C_{thz}), 162.1 (COOH); ESI-MS: *m/z*: 365 [M + H]⁺, 387 [M + Na]⁺.

14: Der Iminoether **14** wurde aus **4** (4.8 g, 18.7 mmol) wie für **9** beschrieben dargestellt. Das Produkt wurde als Öl erhalten und ohne weitere Reinigung weiterverwendet. Ausbeute 5.1 g (95%). – ESI-MS: *m/z*: 286 [M + H]⁺.

15: Aus **14** (5.1 g, 18 mmol) und Ser-OMe · HCl (1.55 g, 10 mmol) nach 3 h Erhitzen unter Rückfluß und weiteren 12 h bei Raumtemperatur; Aufarbeitung wie für **10**. **15** wurde aus EtOAc/*n*-Hexan umkristallisiert. Ausbeute 4.4 g (72%). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 28.1 (Boc-CH₃), 41.9 (CH₂), 52.2 (OCH₃), 7.14 (CH₂), 69.6 (CH₂), 78.7 (Boc-C_q), 125.6 (CH₂), 142.2 (N-C_{thz}), 155.8 (Boc-CO), 160.3 (CN_{thz}), 171.3 (CN_{thz}), 172.2 (COO); ESI-MS: *m/z*: 342 [M + H]⁺.

16: Aus **15** (2.1 g, 6.1 mmol) wie für **11** beschrieben. Nach Reinigung an SiO₂ mit EtOAc/*n*-Hexan (2:1) wurde **16** als farbloser Farbstoff erhalten. Umkristallisation aus EtOAc/*n*-Hexan. Ausbeute 1.1 g (55%); homogen (DC-Systeme B und C). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.41 (s, 9H; 3CH₃), 3.83 (s, 3H; CH₃), 4.44 (br. s, 2H; CH₂), 7.88 (br. t, 1H; NH), 8.39 (s, 1H; CH₂), 8.93 (s, 1H; CH₂); ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 28.1 (Boc-CH₃), 42.0 (CH₂), 78.7 (Boc-C_q), 122.8 (CH₂), 133.3 (N-C_{thz}), 141.3 (N-C_{thz}), 145.4 (CH₂), 155.8 (Boc-CO), 157.2 (CH₂), 161.0 (CH₂), 173.0 (COO); ESI-MS: *m/z*: 340 [M + H]⁺, 362 [M + Na]⁺.

17: Aus **16** (0.47 g, 1.4 mmol) wie für **12** beschrieben synthetisiert. Kristallisation aus EtOAc/Ether. Ausbeute 0.42 g (92%); homogen (DC-System A). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.42 (s, 9H; 3CH₃), 4.41 (d, ³J(H, H) = 5.67 Hz, 2H; CH₂), 7.86 (br. t, 1H; NH), 8.36 (s, 1H; CH₂), 8.82 (s, 1H; CH₂); ESI-MS: *m/z*: 326 [M⁺], 348 [M + Na]⁺.

18: Aus **17** (0.55 g, 1.7 mmol) wie für **7** beschrieben dargestellt. Kristallisation aus Ethanol/Ether. Ausbeute 0.7 g (92%); homogen (DC-System A). – ESI-MS: *m/z*: 448 [M⁺], 465 [M + NH₄]⁺, 470 [M + Na]⁺, 486 [M + K]⁺.

19: Wäßriges Ammoniak (10 mL) wurde zu **11** (0.51 g, 2 mmol) in Methanol (30 mL) gegeben und bei Raumtemperatur 15 h gerührt. Nach Abdampfen im Vakuum wurde 10%ige NaHCO₃-Lösung (50 mL) zum Rückstand gegeben, welcher dann abfiltriert und mit Wasser gewaschen wurde. Der Feststoff wurde aus EtOAc/*n*-Hexan umkristallisiert. Ausbeute 0.46 g (96%); homogen (DC-Systeme B und C). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.38 (s, 9H; 3CH₃), 4.26 (d, ³J(H, H) = 5.90 Hz, 2H; CH₂), 7.46 (br. s, 2H; CONH₂), 7.21 (t, ³J(H, H) = 5.58 Hz, 1H; NH), 8.49 (s, 1H; CH₂); ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 28.2 (Boc-CH₃), 37.3 (CH₂), 78.5 (Boc-C_q), 136.2 (C_{thz}), 141.9 (C_{thz}), 155.5 (Boc-CO), 161.7 (C_{thz}), 161.8 (CONH₂).

20: Aus **19** (0.84 g, 3.5 mmol) wie für **2** beschrieben. Das Thioamid **20** wurde aus EtOAc/*n*-Hexan kristallisiert. Ausbeute 0.76 g (84%); homogen (DC-Systeme B und C). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.37 (s, 9H; 3xCH₃), 4.26 (d, ³J(H, H) = 5.65 Hz, 2H; CH₂), 7.54 (br. t, 1H; NH), 8.57 (s, 1H; CH₂), 9.25, 9.79 (br. s, 1H; CSNH₂); ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 28.1 (Boc-CH₃), 37.4 (CH₂), 78.5 (Boc-C_q), 140.9 (C_{thz}), 143.7 (C_{thz}), 155.5 (Boc-CO), 161.7 (C_{thz}), 187.5 (CS).

21: Aus **20** (0.75 g, 2.9 mmol), KHCO₃ (1.5 g, 15 mmol) und Ethylbrompyruvat (1.25 mL, 10 mmol) in DME (50 mL) nach Lit. [4a, b, j]. Nach Reinigung an SiO₂ mit EtOAc/*n*-Hexan (2:1) wurde **21** aus EtOAc/*n*-Hexan kristallisiert. Ausbeute 0.57 g (57%); homogen (DC-Systeme B und C). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 14.2 (OCH₃), 28.2 (Boc-CH₃), 37.4 (CH₂), 60.9 (OCH₂), 78.5 (Boc-C_q), 129.1 (C_{thz}), 134.5 (C_{thz}), 137.2 (C_{thz}), 147.2 (C_{thz}), 155.7 (Boc-CO), 159.9 (C_{thz}), 160.6 (C_{thz}), 162.9 (COO); ESI-MS: *m/z*: 354 [M + H]⁺.

22: Aus **21** (0.42 g, 1.2 mmol) wie für **12** beschrieben dargestellt. Kristallisation aus EtOAc/*n*-Hexan. Ausbeute 0.36 g (92%); homogen (DC-Systeme B und C). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.4 (s, 9H; 3CH₃), 4.32 (br. d, 2H; CH₂), 7.59 (br. t, 1H; NH), 8.49 (s, 1H; CH₂), 8.78 (s, 1H; CH₂); ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 28.2

(Boc-CH₃), 37.4 (CH₂), 78.6 (Boc-C_q), 128.6 (C_{7h2}), 134.6 (C_{6a}), 137.0 (C_{6a}), 148.4 (C_{7h2}), 155.7 (Boc-CO), 159.6 (C_{6a}), 161.9 (C_{7h2}), 162.9 (COOH).

23: Aus **22** (0.32 g, 1 mmol) wie für **7** beschrieben. Kristallisation aus Ethanol/Ether. Ausbeute 0.42 g (93%); homogen (DC-System A). – ESI-MS: *m/z*: 448 [M + H]⁺, 470 [M + Na]⁺, 492 [M + 2 Na]⁺.

Eingegangen am 31. Januar 1996 [Z 8774]

Stichworte: Aminosäuren · Heterocyclen · Oxidationen · Peptidmimetica · Synthesemethoden

Synthese des DNA-Gyrase-Inhibitors Microcin B17, eines Peptidantibiotikums mit 43 Aminosäuren und acht aromatischen Heterocyclen im Peptidrückgrat **

Georgi Videnov, Dietmar Kaiser, Marc Brooks und Günther Jung*

Professor Helmut Zahn zum 80. Geburtstag gewidmet

Die vollständige Strukturaufklärung des höchst ungewöhnlichen Polypeptids Microcin B17 (McB17)^[1, 2], eines DNA-Gyrase-Inhibitors, ergab, daß vier Oxazol- und vier Thiazolringe in seinem Peptidrückgrat aus 43 Aminosäuren enthalten sind. McB17 hemmt die DNA-Replikation mit bemerkenswert hoher Aktivität^[3]. Das glycinreiche Peptidantibiotikum wird ribosomal von *Escherichia coli* Stamm LP 17^[4] synthetisiert. Posttranslationale enzymatische Modifikationen von Glycin-, Serin- und Cysteinresten im Vorläuferpeptid, das aus 69 Aminosäuren besteht, führen zur Bildung von 2-Aminomethylthiazol-4-carbonsäure [gly(Thz)] und 2-Aminomethylloxazol-4-carbonsäure [gly(Oxa)] sowie von 2-[2'-Aminomethylloxazol-4'-yl]-thiazol-4-carbonsäure [gly(OxaThz)] und 2-[2'-Aminomethylthiazol-4'-yl]-oxazol-4-carbonsäure [gly(ThzOxa)] (Abb. 1). Die Synthese dieser neuartigen starren Aminosäuren und ihrer Boc- und Fmoc-Derivate wird in der voranstehenden Zuschrift beschrieben^[6]. Im folgenden berichten wir über die Totalsynthese des McB17^[5].

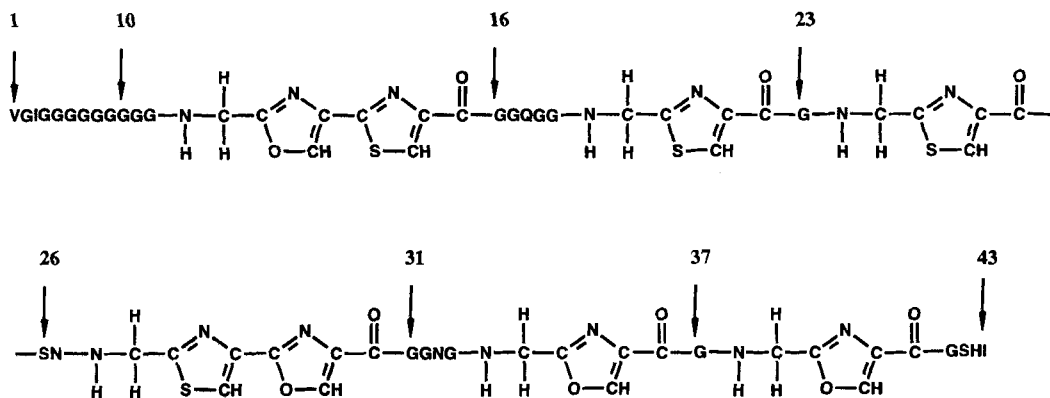


Abb. 1. Formel des glycinreichen Peptidantibiotikums Microcin B17, das acht heterocyclische, das Peptidrückgrat versteifende Modifikationen enthält [1, 2]. Proteinogene Aminosäuren werden mit dem Ein-Buchstaben-Code abgekürzt und wie im unmodifizierten Vorläuferprotein numeriert.

McB17 wurde durch Festphasensynthese nach der 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc)-Strategie ausgehend von Fmoc-Ile-Wang-Harz synthetisiert. Die Fmoc-Aminosäuren wurden mit 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TBTU)/N-Hydroxybenzotriazol(HOBT)/Diisopropylethylamin(DIEA) in äquimolarem Verhältnis gekuppelt und der Verlauf der Reaktion mit Ninhydrin überprüft. Da die schrittweise Synthese des an Glycinresten reichen N-terminalen Teils Probleme bereitete, setzten wir Fmoc-Gly-Gly-OH, Fmoc-Gly-Gly-Gly-OH, Fmoc-Ile³-Gly⁴-OH und Boc-Val¹-Gly²-OH

[*] Prof. Dr. G. Jung, Dr. G. Videnov, Dipl.-Chem. D. Kaiser, Dipl.-Biol. M. Brooks
Institut für Organische Chemie der Universität
Auf der Morgenstelle 18, D-72076 Tübingen
Telefax: Int. +7071/29 6925
E-mail: guenther.jung@uni-tuebingen.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert (SFB 323, Projekt C2-Jung).