

**Naturstoffe**

**Aufbau des heterocyclischen Grundgerüsts der  
GE2270-Antibiotika und Strukturaufklärung  
eines zentralen Abbauprodukts\*\***

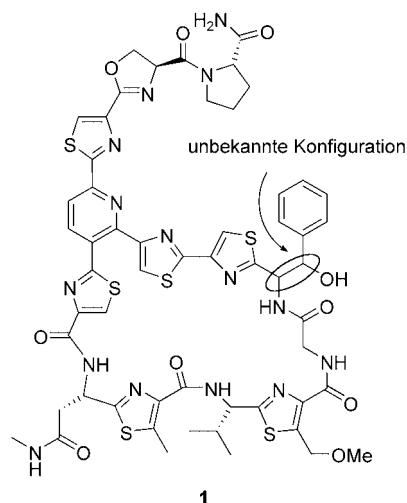
*Golo Heckmann und Thorsten Bach\**

Das Thiazolylpeptid GE2270A (**1**) wurde 1991 aus dem *Planobispora-rosea*-Stamm ATCC53733 isoliert.<sup>[1]</sup> Die Verbindung entfaltet wie zahlreiche nahe verwandte GE2270-Thiazolylpeptide<sup>[2]</sup> ihre antibiotische Aktivität durch Hemmung des bakteriellen Elongationsfaktors (EF) Tu (GE2270A: IC<sub>50</sub> = 5 nM).<sup>[3]</sup> EF-Tu ist ein in Bakterienzellen vorkommendes Protein, das die Bindung von Aminoacyl-tRNA an die A-Bindungsstelle des Ribosoms katalysiert.<sup>[4]</sup> Diese Rolle wird bei Eukaryoten vom Elongationsfaktor EF-1-alpha übernommen, der durch GE2270A nicht gehemmt wird.<sup>[5]</sup> Der einmalige Wirkmechanismus in Verbindung mit der strukturell anspruchsvollen Architektur der Moleküle macht die GE2270-Thiazolylpeptide zu interessanten Synthesezielen.<sup>[6-8]</sup> Eine Totalsynthese existiert bislang nicht.

Eine Struktur von GE2270A wurde 1991 bereits vorgeschlagen,<sup>[1b]</sup> 1995 aber korrigiert.<sup>[9]</sup> Durch Abbaureaktionen und Strukturvergleich konnte die Konfiguration von vier der

[\*] Dipl.-Chem. G. Heckmann, Prof. Dr. T. Bach  
Lehrstuhl für Organische Chemie I  
Technische Universität München  
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)  
Fax: (+49) 89-2891-3315  
E-mail: thorsten.bach@ch.tum.de

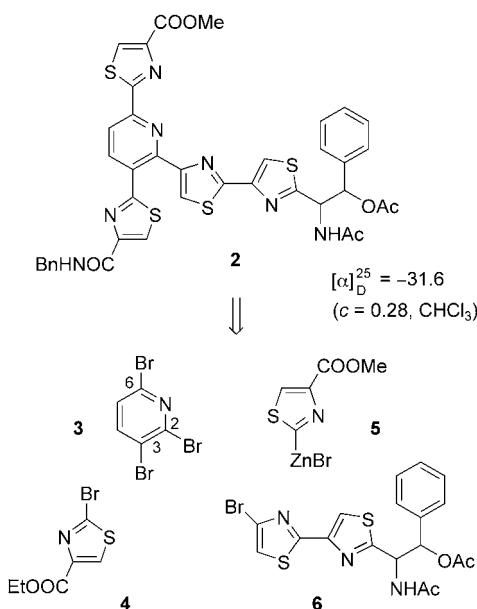
[\*\*] Dieses Projekt wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ba 1372-9/1) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.



sechs stereogenen Zentren aufgeklärt werden.<sup>[9]</sup> Lediglich die Konfiguration des 1,2-Aminoalkohols in der östlichen Hemisphäre des Moleküls ist bislang offen. Wir berichten hier über einen einfachen präparativen Zugang zum Grundgerüst der GE2270-Thiazolylpeptide und über die Synthese eines Abbauprodukts, mit der wir die Absolutkonfiguration von GE2270A endgültig beweisen.

Das besagte Abbauprodukt **2** ist in Schema 1 dargestellt. Es wurde von Tavecchia et al. aus GE2270A durch Hydrolyse mit Ameisensäure, Behandlung mit  $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$ , Aminolyse mit Benzylamin und abschließende Acetylierung erhalten<sup>[9]</sup> und durch UV/Vis-, IR- und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie sowie durch den spezifischen Drehwert ( $c=0.28$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) charakterisiert.

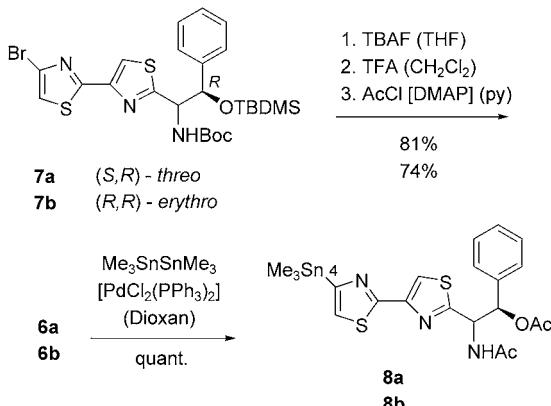
Nach unserem Syntheseplan soll der zentrale 2,3,6-trisubstituierte Pyridinring der GE2270-Thiazolylpeptide aus dem einfach herstellbaren 2,3,6-Tribrompyridin (**3**)<sup>[10]</sup> durch drei



**Schema 1.** Retrosynthetische Zerlegung des Abbauprodukts **2** von GE2270A in die Fragmente **3–6**.

sukzessive C-C-Kupplungen aufgebaut werden. Das Pyridin **2** diente als Modellsystem für den avisierten Gerüstaufbau. Im konkreten Fall erhofften wir zunächst, durch einen regioselektiven Brom-Lithium-Austausch<sup>[11]</sup> die 3-Position im Pyridin ansteuern zu können. Nach einer Transmetallierung war eine Kreuzkupplung mit einem 2-Bromthiazol (z.B. **4**) geplant. Die Positionen 2 und 6 des Pyridinrings sollten nucleophil in Kreuzkupplungen angegriffen werden.<sup>[12,13]</sup> Die sterisch leichter zugängliche 6-Position erschien uns durch ein geeignetes Zinkreagens (z.B. **5**) substituierbar, wohingegen für die dritte C-C-Kupplung ein aus dem Bromid **6** generiertes Zink-, Zinn- oder Borreagens ins Auge gefasst wurde.

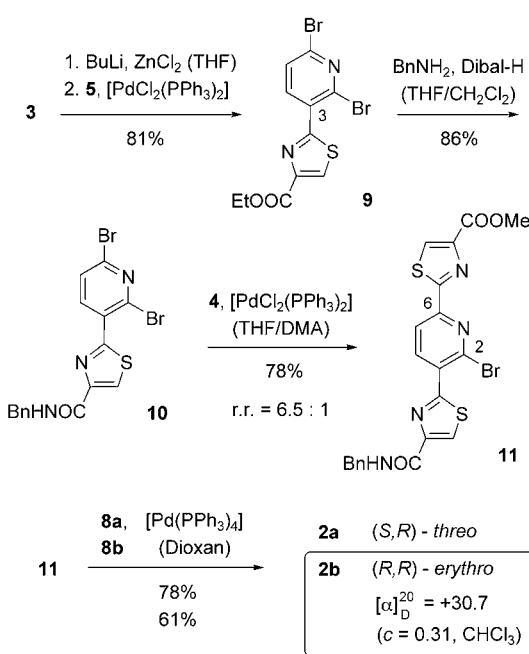
Um die gewünschte Strukturaufklärung des Abbauprodukts **2** vornehmen zu können, mussten die beiden möglichen Diastereomeren Bromide *threo*- und *erythro*-**6** in enantiomerreiner Form eingesetzt werden. Wir gingen dabei von den aus enantiomerenreinem (*R*)-Mandelsäurenitril erhältlichen Bithiazolen *threo*-(*S,R*)-**7** (**7a**) und *erythro*-(*R,R*)-**7** (**7b**) aus (Schema 2). Das Bithiazol *erythro*-(*R,R*)-**7** (**7b**) wurde in



**Schema 2.** Synthese der beiden diastereomeren stannylierten Bithiazole **8a** und **8b** aus den Vorstufen **7a** und **7b**.

Analogie zur bekannten Verbindung **7a**<sup>[14]</sup> aus dem entsprechenden *erythro*-Aminoalkohol hergestellt. Entfernung der *tert*-Butyldimethylsilyl(TBDMS)-Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) und der *tert*-Butyloxycarbonyl(Boc)-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure (TFA) liefern den freien Aminoalkohol, der anschließend doppelt acetyliert wurde. Die Gesamtausbeuten über die drei Stufen waren für beide Diacetate **6a** (81 %) und **6b** (74 %) zufriedenstellend. Die Einführung eines Metalls in die 4-Position des Bithiazols gelang am besten durch Pd-katalysierte Stannylierung mit Hexamethyldizinn bei 80 °C.<sup>[8a]</sup> Versuche zur Zinkierung nach Brom-Lithium-Austausch waren nicht erfolgreich. Die erhaltenen Stannane **8a** und **8b** wurden direkt weiter umgesetzt.

Aus dem Tribrompyridin **3** konnte, wie erhofft, regioselektiv die 3-Lithiumverbindung generiert werden, die nach Ummetallierung auf Zink eine Negishi-Kreuzkupplung mit dem Ethylester **4**<sup>[15]</sup> einging (Schema 3). Diese Reaktion verlief bislang deutlich sauberer als die ebenfalls erprobte Kreuzkupplung mit dem analogen 2-Bromthiazol-4-carbon-



**Schema 3.** Synthese der trisubstituierten Pyridine **2a** und **2b** aus 2,3,6-Tribrompyridin (**3**) und Strukturvergleich mit dem bekannten Abbauprodukt, dem die Struktur *ent*-**2b** zukommt.

säure-*N*-benzylamid. In einem zusätzlichen Schritt musste dann das Amid erzeugt werden, was durch Umsetzung des Esters **9** mit *N*-Benzylamin/Diisobutylaluminiumhydrid (Dibal-H)<sup>[16]</sup> problemlos und in guter Ausbeute gelang. Die nächste Kreuzkupplung wurde durch reduktive Metallierung von 2-Bromthiazol-4-carbonsäuremethylester mit Zink vorbereitet.<sup>[17]</sup> Die so erhaltene Zinkverbindung reagierte mit dem 2,6-Dibrompyridin **10** im Sinne einer Negishi-Kreuzkupplung. Die Regioselektivität war nicht vollständig perfekt, denn neben dem gewünschten 6-substituierten 2-Brompyridin **11** entstand auch das 2-substituierte 6-Brompyridin. Das Regiosomerenverhältnis (r.r.) betrug 6.5:1. Um zu einer möglichst quantitativen Umsetzung zu gelangen, musste ein Überschuss der Zinkverbindung eingesetzt werden. So stieg die Ausbeute an **11** unter sonst gleichen Bedingungen (45 °C, 5 Mol-% Katalysator, 18 h) bei Verwendung von 1.3, 1.8 und 2.2 Äquivalenten des Zinkreagens von 41 % über 52 % auf 62 %. Im letzten Fall wurden noch 20 % des Ausgangsmaterials zurückisoliert. Schließlich wurde das nicht trennbare Regiosomerenengemisch in einer Stille-Kreuzkupplung mit den Stannanen **8a** und **8b** umgesetzt.<sup>[18]</sup> Die Reaktion verlief bei 80 °C in Dioxan ohne Komplikationen. Das Regiosomerenengemisch wurde anschließend durch semipräparative HPLC getrennt.<sup>[18]</sup>

Ein Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren mit denen des Abbauprodukts<sup>[9]</sup> ergab für das *erythro*-Isomer **2b**<sup>[18]</sup> eine perfekte Übereinstimmung, wohingegen das Spektrum des *threo*-Isomers **2a** deutliche Unterschiede aufwies. Die Unterschiede betrafen im Wesentlichen das Spinsystem am *N,O*-diacetylierten Aminoalkohol. Für das *CH*(OAc)-Proton wurde für das Abbauprodukt eine chemische Verschiebung von  $\delta = 6.20$  ppm und eine Kopplungskonstante von  $^3J = 8.0$  Hz angegeben (**2a**: 6.32 ppm,  $^3J = 5.2$  Hz; **2b**: 6.19 ppm,

$^3J = 8.0$  Hz),<sup>[9]</sup> für das *CH*(NHAc)-Proton ein virtuelles Triplott bei 5.60 ppm mit  $^3J \approx 8.1$  Hz (**2a**: 5.66 ppm, dd,  $^3J = 8.8$ , 5.2 Hz; **2b**: 5.58 ppm, virt. t,  $^3J \approx 8.4$  Hz). Das von uns hergestellte *R,R*-Enantiomer **2b** erwies sich als rechtsdrehend (Schema 3,  $[\alpha]_D^{20} = +30.7$  ( $c = 0.31, \text{CHCl}_3$ )), weshalb dem Abbauprodukt und damit auch den GE2270-Thiazolylpeptiden die *S,S*-Konfiguration zugeordnet werden kann. Der Betrag der spezifischen Rotation ist für **2b** (Schema 3) und das Abbauprodukt *ent*-**2b** (Schema 1) nahezu gleich, während für **2a** ein spezifischer Drehwert von  $[\alpha]_D^{20} = -2.9$  ( $c = 0.56, \text{CHCl}_3$ ) ermittelt wurde.

Die hier vorgestellte Strategie zum Aufbau des Grundgerüsts der GE2270-Thiazolylpeptide sollte sich auch für die Synthese der Naturstoffe eignen. Die Kreuzkupplungen lassen in den einzelnen Bausteinen ein hohes Maß an Funktionalität zu und sollten auch die Verknüpfung noch komplizierterer Bausteine ermöglichen. Experimente in dieser Richtung und eine weitere Optimierung der Kreuzkupplungschemie werden derzeit vorgenommen.

Eingegangen am 19. August 2004  
Online veröffentlicht am 14. Januar 2005

**Stichwörter:** Asymmetrische Synthesen · Heterocyclen · Kreuzkupplungen · Metallierungen · Naturstoffe

- [1] a) E. Selva, G. Beretta, N. Montanini, G. S. Saddler, L. Gastaldo, P. Ferrari, R. Lorenzetti, P. Landini, F. Ripamonti, B. P. Goldstein, M. Berti, L. Montanaro, M. Denaro, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 693–701; b) J. Kettenring, L. Colombo, P. Ferrari, P. Tavecchia, M. Nebuloni, K. Vékey, G. G. Gallo, E. Selva, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 702–715.
- [2] E. Selva, P. Ferrari, M. Kurz, P. Tavecchia, L. Colombo, S. Stella, E. Restelli, B. P. Goldstein, F. Ripamonti, M. Denaro, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1039–1042.
- [3] a) P. H. Anborgh, A. Parmeggiani, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 24622–24628; b) E. Selva, N. Montanini, S. Stella, A. Soffientini, L. Gastaldo, M. Denaro, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 22–26; c) S. E. Heffron, F. Jurnak, *Biochemistry* **2000**, *39*, 37–45.
- [4] Übersicht: I. M. Krab, A. Parmeggiani, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **2002**, *42*, 513–551.
- [5] J. Clough, S. Chen, E. M. Gordon, C. Hackbarth, S. Lam, J. Trias, R. J. White, G. Candiani, S. Donadio, G. Romanò, R. Ciabatti, J. W. Jacobs, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3409–3414.
- [6] Modifikation von GE2270A: a) P. Tavecchia, M. Kurz, L. Colombo, R. Bonfichi, E. Selva, S. Locciro, E. Marzorati, R. Ciabatti, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8763–8774; b) Lit. [5].
- [7] a) K. Okumura, H. Saito, C.-g. Shin, K. Umemura, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 1863–1870; b) K. Okumura, T. Suzuki, C.-g. Shin, *Heterocycles* **2000**, *53*, 765–770; c) T. Suzuki, A. Nagasaki, K. Okumura, C.-g. Shin, *Heterocycles* **2001**, *55*, 835–840.
- [8] Syntheserouten zum zentralen Pyridingerüst verwandter Thiazolypeptide: a) aus 6-Aminopyridon: T. R. Kelly, C. T. Jagoe, Z. Gu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4263–4266; b) aus einem 1,5-Diketon: M. A. Ciufolini, Y. C. Shen, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3804–3805; c) aus einem 3,6-disubstituierten Pyridon: K. Okumura, Y. Nakamura, C.-g. Shin, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 1561–1569; d) durch Bohlmann-Rahtz-Reaktion: M. C. Bagley, K. E. Bashford, C. L. Hesketh, C. J. Moody, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3301–3313; M. C. Bagley, J. W. Dale, R. L. Jenkins, J. Bower, *Chem. Commun.* **2004**, 102–103; e) durch [4+2]-Cycloaddition: K. C. Nicolaou, M. Nevalainen,

- B. S. Safina, M. Zak, S. Bulat, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2021–2025; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1941–1945; C. J. Moody, R. A. Hughes, S. P. Thompson, L. Alcaraz, *Chem. Commun.* **2002**, 1760–1761; R. A. Hughes, S. P. Thompson, L. Alcaraz, C. J. Moody, *Chem. Commun.* **2004**, 946–948; K. C. Nicolaou, B. S. Safina, M. Zak, A. A. Estrada, S. H. Lee, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5197–5202; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5087–5092.
- [9] P. Tavecchia, P. Gentili, M. Kurz, C. Sottani, R. Bonfichi, E. Selva, S. Locciuro, E. Restelli, R. Ciabatti, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4867–4890.
- [10] H. J. den Hertog, E. Farenhorst, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1948**, *67*, 380.
- [11] Zur Regioselektivität des Halogen-Metall-Austauschs an 2,3- und 2,5-Dibrompyridinen, siehe: a) W. E. Parham, R. M. Piccirilli, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 257–260; b) M. Mallet, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3433–3440; c) G. J. Quallich, D. E. Fox, R. C. Friedmann, C. W. Murtiashaw, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 761–764; d) F. Trécourt, G. Breton, V. Bonnet, F. Mongin, F. Marsais, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1349–1360; e) T. Takahashi, Y. Li, P. Stepnicka, M. Kitamura, Y. Liu, K. Nakajima, M. Kotora, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 576–582.
- [12] Zur Regioselektivität der Kreuzkupplung an einem 3-Acy-2,6-dichlorpyridin: W. Yang, Y. Wang, J. R. Corte, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3131–3134.
- [13] Ausgewählte Monographien zu Kreuzkupplungen: a) *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) „Cross-Coupling Reactions—A Practical Guide“: *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*; c) J. J. Li, G. W. Grubbs, *Palladium in Heterocyclic Chemistry*, Pergamon, Oxford, **2000**; d) L. Brandsma, S. F. Vasilevsky, H. D. Verkruyse, *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **1999**.
- [14] A. Spieß, G. Heckmann, T. Bach, *Synlett* **2004**, 131–133.
- [15] a) T. R. Kelly, F. Lang, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4623–4633; b) A. T. Ung, S. G. Pyne, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1395–1407.
- [16] P.-Q. Huang, X. Zheng, X.-M. Deng, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9039–9041.
- [17] A. S. B. Prasad, T. M. Stevenson, J. R. Citineni, V. Nyzam, P. Knochel, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7237–7254.
- [18] In einer Argonatmosphäre wurde eine Lösung von 27.4 mg (53.0 µmol) Brompyridin **11** (r.r. = 6.5:1), 35.2 mg (64.0 µmol) Stannan **8b** und 6.1 mg (10 Mol-%) Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) in 1.5 mL Dioxan 16 h bei 80°C gerührt. Zu der dunkelbraunen Suspension gab man anschließend 15 mL gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung und extrahierte die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel nach Versetzen mit etwas Kieselgel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde flashchromatographisch (Kieselgel 60, 2 × 18 cm, Laufmittel Ethylacetat) gereinigt, wobei 26.5 mg (61 %) des gewünschten Produkts (r.r. = 6.5:1) erhalten wurden. Zur Trennung vom Regioisomer wurde ein Teil des so erhaltenen Produkts durch semipräparative HPLC (YMC, ODS-A, 250 × 20; MeCN/H<sub>2</sub>O 20:80 → 100:0 in 30 min; Fluss 15.0 mL min<sup>-1</sup>) gereinigt. Das gewünschte Produkt **2b** wurde in Form eines reinen, farblosen Feststoffs erhalten. *R*<sub>f</sub> = 0.43 (EtOAc); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +30.7 (c = 0.31, CHCl<sub>3</sub>); UV (MeCN/H<sub>2</sub>O = 89/20):  $\lambda_{\text{max}} = 302 \text{ nm}$ ; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 360 MHz): δ = 1.75 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.46 (d, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 2 H), 5.58 (virt. t, <sup>3</sup>J ≈ 8.4 Hz, 1 H), 6.19 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1 H), 7.21–7.40 (m, 10 H), 7.90 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.34 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.75 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.84 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1 H), 9.10 ppm (t, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 1 H); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 90 MHz): δ = 21.0 (q), 22.5 (q), 42.4 (t), 52.4 (q), 54.4 (d), 74.8 (d), 118.1 (d), 119.2 (d), 123.3 (d), 126.9 (d), 127.3 (d), 127.4 (d), 128.4 (d), 128.6 (d), 129.6 (s), 132.5 (d), 137.1 (s), 139.7 (s), 140.1 (d), 147.4 (s), 147.5 (s), 149.8 (s), 150.1 (s), 151.0 (s), 152.8 (s), 160.6 (s), 161.3 (s), 162.1 (s), 163.6 (s), 167.9 (s), 169.2 (s), 169.3 (s), 170.5 ppm (s), zwei aromatische CH-Signale sind überlagert; HRMS (FAB): C<sub>39</sub>H<sub>32</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S<sub>4</sub> [(M + H)<sup>+</sup>], ber.: 822.1297, gef.: 822.1289.