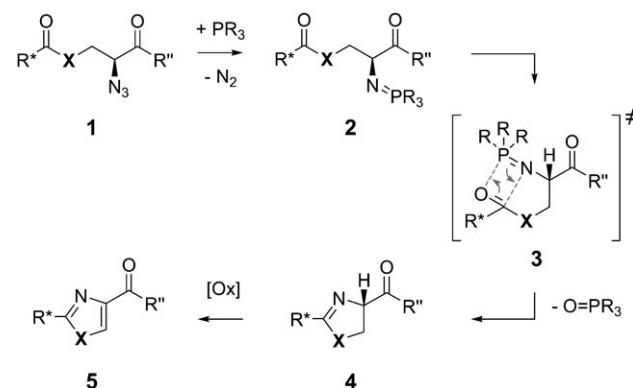


Peptid-integrierte Heterocyclen durch milde Einzel- und Mehrfach-Aza-Wittig-Ringschlüsse**

Matthias Riedrich, Surendra Harkal und Hans-Dieter Arndt*

In einer Vielzahl von bioaktiven Naturstoffen und mikrobiellen Sekundärmetaboliten findet man 1,3-Azoline und 1,3-Azole sowie deren Oligomere als entscheidende Strukturmerkmale.^[1] Diese Heterocyclen versteifen sonst eher flexible Ketten, erhöhen die Lipophilie und treten häufig im Zusammenhang mit der Bindung an DNA, RNA oder Proteine in Erscheinung. Natürliche Azoline und Azole entstehen biosynthetisch durch Dehydratisierung und Oxidation von Ser-, Thr- oder Cys-haltigen Peptiden.^[1b] Zur chemischen Synthese von 1,3-Azolinen und 1,3-Azolen steht ein beachtliches Spektrum an Methoden zur Verfügung.^[2,3] Im Idealfall würde man leicht zugängliche Bausteine verknüpfen und in solch einer Weise transformieren, dass die für nichtribosomale Peptidnaturstoffe charakteristische Vielfalt an funktionellen Gruppen toleriert wird. Viele gängige Methoden^[3] nutzen aber insbesondere stark dehydratisierende Bedingungen, was die Einsatzmöglichkeiten in komplexen Substraten einschränkt. Darüber hinaus sind strikt wasserfreie Reaktionsbedingungen häufig unvereinbar mit komplexen Biomolekülen. Wünschenswert wäre dahingehend ein generelles, mildes, chemoselektives und stereoretentives Verfahren.

Wir nahmen an, dass die Einschränkungen gängiger Methoden durch das Konzept einer intramolekularen Dehydratisierung überwunden werden könnten. Um den Ort der Cyclisierung festzulegen ließe sich eine geeignete Azid-Vorstufe **1** nutzen (Schema 1).^[4] Das Azid **1** könnte leicht in ein Iminophosphoran **2** umgewandelt werden (Staudinger-Reaktion),^[5] das mit der nächstliegenden Carbonylgruppe eine intramolekulare Aza-Wittig-Reaktion eingehen könnte. Ein Übergangszustand wie **3** könnte von einer günstigen *exo*-Geometrie sowie der antiparallelen Anordnung der P=N- und C=O-Dipole profitieren. Getrieben durch die Extrusion von Phosphinoxid würde das Kondensationsprodukt **4** regiose-



Schema 1. Allgemeiner Vorschlag für den Mechanismus der Heterocyclensynthese durch intramolekulare Aza-Wittig-Kondensation(en). X = (CR₂)_m, S, O, NR usw.

lektiv gebildet, und ein anschließender Oxidationsschritt^[6] sollte den ungesättigten Heterocyclus **5** liefern.

Aza-Wittig-Reaktionen dieser Art sind für Aldehyde und Ketone gut dokumentiert.^[7] Über analoge Reaktionen der deutlich weniger elektrophilen Ester und Thioester wurde in Einzelfällen berichtet.^[8] Darüber hinaus wurde erwähnt, dass die Behandlung von Azidopeptiden mit Phosphanen zur Fragmentierung der Peptidkette führen kann^[9] und dass Amidcarbonyle eine vergleichsweise geringe Reaktivität aufweisen.^[10]

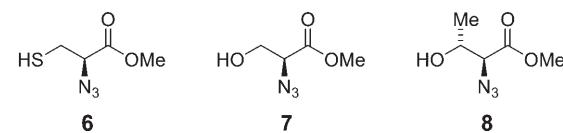
Möglichst allgemein einsetzbare Bausteine für Aza-Wittig-Ringschlüsse könnten α -Azidosäuren sein. Daher wurden α -Azidoderivate von Cystein (\rightarrow **6**), Serin (\rightarrow **7**) und Threonin (\rightarrow **8**) durch Diazotransfer^[11] und Einführung geeigneter Schutzgruppen in Gramm-Mengen hergestellt.^[12,13]

Zunächst wurden die Thioester **10** untersucht, die aus dem Azidothiol **6** und geschützten Aminosäuren **9** leicht zugäng-

[*] Dipl.-Chem. M. Riedrich, Dr. S. Harkal, Dr. H.-D. Arndt
Universität Dortmund, Fachbereich Chemie
44221 Dortmund (Deutschland)
und
Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie
Otto-Hahn-Straße 11, 44227 Dortmund (Deutschland)
Fax: (+49) 231-133-2498
E-Mail: hans-dieter.arndt@mpi-dortmund.mpg.de

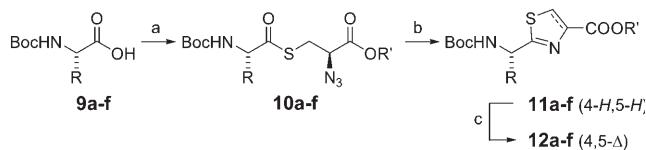
[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie (Liebig-an HDA) und der DFG (Emmy-Noether-Stipendium AR493-1) gefördert. Die Autoren danken Prof. Dr. H. Waldmann für seine Unterstützung und Ermunterung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



lich waren (Tabelle 1). Erfreulicherweise induzierte die Behandlung der Thioester **10** mit Phosphanen den glatten Ringschluss zu den Thiazolinen **11**. Von allen untersuchten Phosphanen (PPh₃, PBu₃, PMe₃, P(OMe)₃) lieferte PPh₃ die besten Ergebnisse. Sowohl mit aliphatischen als auch mit aromatischen Seitenketten wurden die gewünschten Thiazoline in hohen Ausbeuten erhalten, genauso wie mit dem

Tabelle 1: Bildung von Thiazolen über Thiazoline aus Aminosäurethioesteraziden.^[a]



Aminosäure 9	R'	Ausbeute [%] ^[b]			ee [%]
		10	11	12	
a	Gly	Me	75	96	80
b	Ala	Me	76	98	94 ^[c,d]
c	Phe	Me	74	82	94 ^[c]
d	Val	Me	66 ^[e]	78	87
e	Cys(Tr)	Me	68	82	78
f	Thr(tBu)	Allyl	76 ^[f]	98	>96 ^[g]

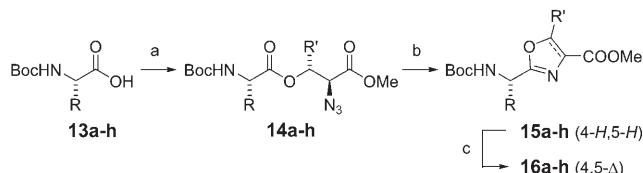
[a] Bedingungen: a) Diisopropylcarbodiimid (DIC), 1 Mol-% 4-N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP), CH₂Cl₂, 0→20°C, 0,5–8 h. b) PPh₃, THF, -20→20°C, 2–6 h. c) BrCCl₃, DBU, CH₂Cl₂, 0→20°C, 2–4 h. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie nach Derivatisierung. [d] Bestimmt durch HPLC an chiraler Phase (Daicel AD). [e] DIC, 1 Mol-% DMAP, CH₂Cl₂, -20→20°C, 4 h. [f] 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC), HOEt, NEt₃, CH₂Cl₂, 0°C. [g] Laut ¹H-NMR-Analyse diastereomerenrein.

problematischen Cys (**9e**) oder mit sterisch befrachteten Substraten. Die folgende Oxidation^[6d] zu den entsprechenden Thiazolen **12** gelang glatt. Hervorzuheben ist, dass die ee-Werte der Produkte, die das Ausmaß der Epimerisierung während der Thioesterbildung widerspiegeln, für alle Substrate hoch waren. Die d.e.-Werte der jeweiligen Thioester **10** und der Thiazoline **11** waren identisch (NMR-Analyse), und die Thiazole **12** noch einmal den Oxidationsbedingungen auszusetzen veränderte den ee-Wert nicht.

Wir wandten uns dann den Oxazolen zu, für deren Herstellung meist etwas drastischere Reaktionsbedingungen notwendig waren.^[3,8] Erfreulicherweise gingen die Azidoester **14** – leicht zugänglich aus geschützten Aminosäuren **13** und den Azidoalkoholen **7** oder **8** – allgemein Aza-Wittig-Transformationen unter milden Bedingungen ein (Tabelle 2). Die recht säureempfindlichen Oxazoline **15** wurden für viele Seitenketten in guten bis hervorragenden Ausbeuten erhalten. Ausnahmen waren sowohl elektronenarme als auch in β-Position verzweigte Substrate, die deutlich langsamer reagierten (**g** und **h**). Die Oxidation zu den Oxazolen **16** gelang glatt. Die Produkte **16** wurden mit nur geringem Verlust an stereochemischer Integrität am C2-Exomethinkohlenstoffzentrum erhalten – mit der Ausnahme von Cys, bei dem die Epimerisierung während der Veresterung nur schwer zu verhindern war.

Die Leichtigkeit dieser Aza-Wittig-Reaktion legte die Anwendung für die Synthese von oligomeren Azolmotiven nahe, wie sie häufig in bioaktiven Naturstoffen vorkommen.^[1d] Die (Thio)Esteroligomere **17** wurden aus geeigneten Bausteinen in guter Ausbeute erhalten (Tabelle 3),^[12] und konnten mithilfe von PPh₃ in die gewünschten Bisheterocyclen umgewandelt werden. In allen untersuchten Fällen wurden ausschließlich die Bisazoline **18** als Produkte gefunden, was die bevorzugte Bildung von fünfgliedrigen Ringen klar belegt. Allerdings erwies sich das Bisthiazolin **18b** als

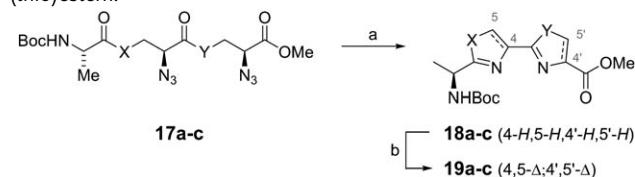
Tabelle 2: Bildung von Oxazolen über Oxazoline aus Aminosäureesteraziden.^[a]



Aminosäure 13	R'	Ausbeute [%] ^[b]			ee [%]
		14	15	16	
a	Ala	H	99	84	62
b	Ala	Me	86	78	>96 ^[c]
c	Phe	H	88	78	95 ^[c]
d	Cys(Tr)	H	87	97	62
e	Glu(Cy)	H	99	65	>98 ^[d]
f	His(Ts)	H	83	74	31
g	Thr(Bn)	H	92	18	56
h	Val	H	95	18	43

[a] Bedingungen: a) DIC, 5 Mol-% DMAP, CH₂Cl₂, 0→20°C, 2–16 h. b) PPh₃, THF, -20°C→40°C, 4–18 h. c) BrCCl₃, DBU, CH₂Cl₂, 0→20°C, 2–4 h. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie nach Derivatisierung. [d] Bestimmt durch HPLC an chiraler Phase (Daicel AD). [e] Bestimmt durch HPLC nach Derivatisierung.

Tabelle 3: Mehrfach-Aza-Wittig-Ringschlüsse von Aminosäure-Bis(thio)estern.^[a]



X	Y	Ausbeute [%] ^[b]			ee [%]
		17	18	19	
a	O	O	64	83	30
b	S	S	51	n.b. ^[d]	60 ^[e]
c	S	O	47	n.b. ^[d]	64 ^[e]

[a] Bedingungen: a) PPh₃, THF, 0→20°C, 4–18 h. b) BrCCl₃, DBU, CH₂Cl₂, 0→20°C, 2–4 h. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie nach Derivatisierung. [d] n.b.= nicht bestimmt. [e] Ausbeute über zwei Schritte. [f] Bestimmt durch HPLC nach Derivatisierung.

sehr empfindlich gegenüber Autoxidation (Luftsauerstoff), und das Thiazolino-oxazolin **18c** wurde als Tautomerengemisch mit einer zentralen 4,2'-Doppelbindung isoliert. Die abschließende Oxidation^[6d] zu den Bisazolen **19** gelang glatt, allerdings war die Umsetzung des Bisoxazolins **18a** langsam. Auch wenn die ee-Werte der Zielverbindungen zum Teil einen Verlust an stereochemischer Information anzeigen (besonders bei **19b**), gehen wir davon aus, dass sich dies mit besseren Veresterungsbedingungen optimieren lässt. Die prinzipielle Realisierung dieser milden und praktischen Mehrfach-Aza-Wittig-Ringschlüsse eröffnet dennoch vielfältige Möglichkeiten für zukünftige Anwendungen.

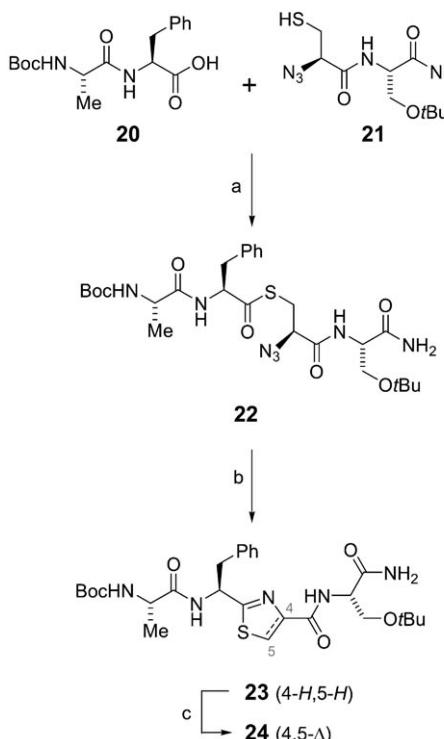
Um zu überprüfen, ob die Bedingungen dieser Aza-Wittig-Reaktionen ausreichend mild sind, wurden die Dipeptide **20** und **21** aus Aminosäurebausteinen^[12] aufgebaut

und zum stabilen Peptidthioester **22** verknüpft (Schema 2). Obwohl säure-, base- und dehydrierungsempfindliche funktionelle Gruppen vorlagen, ergab der Ringschluss von **22** mit PPh_3 glatt das Thiazolin **23** als einziges Produkt. Bemer-

mentellen Ergebnisse erwarten wir, dass der Aza-Wittig-Ringschluss zu einer breit anwendbaren Synthesemethode für komplexe bioaktive Moleküle werden kann.

Eingegangen am 3. November 2006
Online veröffentlicht am 5. März 2007

Stichwörter: Azide · Azole · Cyclisierungen · Peptide · Wittig-Reaktionen



Schema 2. Thiazolsynthese in einem Peptidoligomer. a) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT), CH_2Cl_2 , 0°C , 2 h; b) PPh_3 , THF, 90% oder PPh_3 , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ 4:1, 69%; c) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), BrCCl_3 , CH_2Cl_2 , $0\rightarrow 20^\circ\text{C}$.

kenswerterweise wurden keine regiosomeren Kondensationsprodukte beobachtet, und die Gegenwart von 25 Vol.-% Wasser im Reaktionsmedium veränderte das Ergebnis nicht. Produkte, die auf eine vorzeitige Hydrolyse des mutmaßlichen Iminophosphoran-Intermediats zurückgeführt werden könnten, wurden ebenso wenig detektiert wie Zerfallsprodukte des Thioesters oder andere Nebenprodukte (HPLC < 5%). Die Oxidation zum Thiazolpeptid **24** gelang auch hier problemlos. Dieses Beispiel zeigt das weitreichende Potenzial und die Anwendbarkeit des Aza-Wittig-Ringschlusses für die Umsetzung hoch funktionalisierter linearer Peptide.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die Aza-Wittig-Reaktion auf peptidische Ester und Thioester angewendet werden kann und so Oxazol(in)e, Thiazol(in)e und Azoldimere auf milde und selektive Weise zugänglich werden. Die ausgeführte Methode ist kompatibel mit einer Vielzahl wichtiger funktioneller Gruppen und kann komplexe Strukturen mit mehreren Heterocyclen direkt aus linearen Vorstufen erzeugen. Sowohl die Bausteine als auch die Transformation eignen sich für iterative wie multiple Ringschluss-Strategien. Darüber hinaus toleriert diese Aza-Wittig-Reaktion die Gegenwart von Wasser. Im Lichte der experi-

- [1] Wichtige Übersichten: a) P. Wipf, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2115–2134; b) R. S. Roy, A. M. Gehring, J. C. Milne, P. J. Belshaw, C. T. Walsh, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 249–263; c) V. S. C. Yeh, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11995–12042; d) E. Riego, D. Hernández, F. Albericio, M. Álvarez, *Synthesis* **2005**, 1907–1922; e) Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 464–496.
- [2] Allgemeine Übersichten zur Chemie der 1,3-Azole: a) M. R. Grimmett in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Bd. 3 (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 77–220; b) F. W. Hartner in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Bd. 3 (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 261–318; c) A. Dondoni, P. Merino in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Bd. 3 (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 373–474.
- [3] a) H. Vorbrüggen, K. Krolikiewicz, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4471–4474; b) A. I. Meyers, D. Hoyer, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4687–4690; c) G. Burrell, J. M. Evans, G. E. Jones, G. Stemp, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3649–3653; d) F. Yokokawa, Y. Hamada, T. Shioiri, *Synlett* **1992**, 153–155; e) P. Wipf, C. P. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 907–910; f) N. Galéotti, C. Montagne, J. Poncet, P. Jouin, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2807–2810; g) M. A. Walker, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5566–5568; h) A. B. Charette, P. Chua, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 908–909; i) A. J. Phillips, Y. Uto, P. Wipf, M. J. Reno, D. R. Williams, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1165–1168; j) F. Yokokawa, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8679–8682; k) S.-L. You, H. Razavi, J. W. Kelly, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 87–89; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 83–85; l) A. Sakakura, R. Kondo, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1971–1974.
- [4] Eine allgemeine Übersicht zur Chemie organischer Azide: S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5320–5374; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240.
- [5] a) H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635–646; b) Y. G. Gololobov, I. N. Zhmurova, L. F. Kasukhin, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 437–472; c) Y. G. Gololobov, L. F. Kasukhin, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353–1406.
- [6] a) D. L. Evans, D. K. Minster, U. Jordis, S. M. Hecht, A. L. Mazzu, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 497–501; b) M. North, G. Pattenden, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 8267–8290; c) A. I. Meyers, F. Tavares, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2481–2484; d) D. R. Williams, P. D. Lowder, Y.-G. Yu, D. A. Brooks, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 331–334.
- [7] a) Überblick: P. M. Fresneda, P. Molina, *Synlett* **2004**, 1–17; b) eine Aza-Wittig-Reaktion wurde kürzlich zur stereochemischen Anreicherung genutzt: D. Lertpitbulpanya, S. P. Marsden, I. Rodriguez-Garcia, C. A. Kilner, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5122–5124; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5000–5002.
- [8] Thiazoline: a) R. Grossmer, H. Mack, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 933–936; b) G. B. Kok, M. Campbell, B. Mackey, M. von Itzstein, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2811–2815; c) J. Chen, C. J. Forsyth, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1281–1284; Oxazoline: d) Yu. G. Gololobov, N. I. Gusar, M. P. Chaus, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 793–799; e) J. Mulzer, A. Meier, J. Buschmann, P. Luger, *Synthesis* **1996**, 123–132; f) H. Kato, K. Ohmori, K. Suzuki,

- Synlett* **2001**, 1003–1005; g) K. C. Nicolaou, D. W. Kim, D. Schlawe, D. E. Lizos, R. G. de Noronha, D. A. Longbottom, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5005–5009; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4925–4929.
- [9] J. W. Back, O. David, G. Kramer, G. Masson, P. T. Kasper, L. J. de Koning, L. de Jong, J. H. van Maarseveen, C. G. de Koster, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 8160–8164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7946–7950.
- [10] N. Kumagai, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 484–488; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 478–482.
-
- [11] P. B. Alper, S.-C. Hung, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6029–6032.
- [12] Details werden an anderer Stelle ausgeführt.
- [13] Obwohl wir für die in dieser Arbeit beschriebenen Azide keine Instabilität festgestellt haben, **raten wir dazu, stets angemessene Schutzmaßnahmen während ihrer Handhabung einzuhalten**, insbesondere wenn Azide niederen Molekulargewichts erhitzt und/oder eingeengt werden. Für weitere Hinweise siehe Lit. [4].