

Der lange Weg zur ersten Totalsynthese von Moenomycin A**

Peter Welzel*

Stichwörter:

Antibiotika · Glycosylsulfoxide · Oligosaccharide · Penicillin-Bindeproteine · Peptidoglycan

Bakterien sind von dem netzartig aufgebauten Polymer Peptidoglycan umgeben, das ihnen die charakteristische Form und mechanischen Schutz verleiht und verhindert, dass sie aufgrund des hohen inneren osmotischen Drucks platzen. Die netzartige Struktur besteht aus linear miteinander verknüpften *N*-Acetylglucosaminyl-*N*-acetylmuramyl-Ketten (β -1,4-Verknüpfung), die über kurze Peptidketten an den Muraminsäure-Bausteinen vernetzt sind.^[1] Biosynthetisch wird Peptidoglycan aus einer monomeren Zwischenstufe, dem Lipid II (Schema 1), durch zwei makromolekülbildende Polymerisationsreaktionen an der Außenseite der Cytoplasmamembran zusammengesetzt.^[1,2] Zuerst entstehen die Zuckerketten durch eine als Transglycosylierung bezeichnete Reaktion, bei der die 4-OH-Gruppe einer *N*-Acetylglucosaminyl-Einheit die Diphosphoundecaprenyl-Gruppe an der wachsenden Polysaccharidkette nucleophil verdrängt,^[3,4] und im anschließenden Transpeptidierungsschritt greift eine freie Aminogruppe eines Strangs die terminale Peptidbindung eines anderen nucleophil an (*meso*-Diaminopimelinsäure (*m*-DAP) bzw. *L*-Lysin in Schema 1), was zur Abspaltung des endständigen *D*-Ala-Rests führt.^[5]

Die Transglycosylierung wird durch multimodular aufgebaute bifunktionelle

Membranproteine katalysiert (die auch die Transpeptidierung katalysieren), die man als hochmolekulare Penicillin-Bindeproteine (PBPs) der Klasse A bezeichnet. Daneben gibt es in Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien monofunktionelle Transglycosylasen, die eng mit den Transglycosylase-Domänen der Klasse-A-PBPs verwandt sind.^[2] Eine Reihe von Antibiotika hemmt den Transglycosylierungsschritt durch Wechselwirkung mit Lipid II.^[6] Die einzigen Verbindungen, von denen bisher bekannt ist, dass sie die Transglycosylierung durch Bindung an das Enzym (an die Transglycosylase-Domäne von PBP 1b aus *E. coli*) inhibieren, sind die Moenomycin-Antibiotika. Die Wechselwirkung von Moenomycin A (**1**) mit dem PBP 1b von *E. coli* erwies sich als reversibel,^[3] und kürzlich beschriebene Photoaffinitätsmarkierungsexperimente belegen die Annahme, dass die Bindung tatsächlich im Bereich der Transglycosylasedomäne erfolgt.^[7]

Moenomycin A (**1**) und verwandte Antibiotika^[8] wurden in den 60er und 70er Jahren in ausgedehnten industriellen Screening-Programmen entdeckt.^[9] Doch obwohl sie zu den aktivsten bekannten Antibiotika gehören, einen neuen Wirkungstyp definieren und wenig anfällig für Resistenzbildung sind, hat die industrielle Wirkstoff-Forschung sowohl das Target als auch die Inhibitoren weitgehend vernachlässigt.^[2]

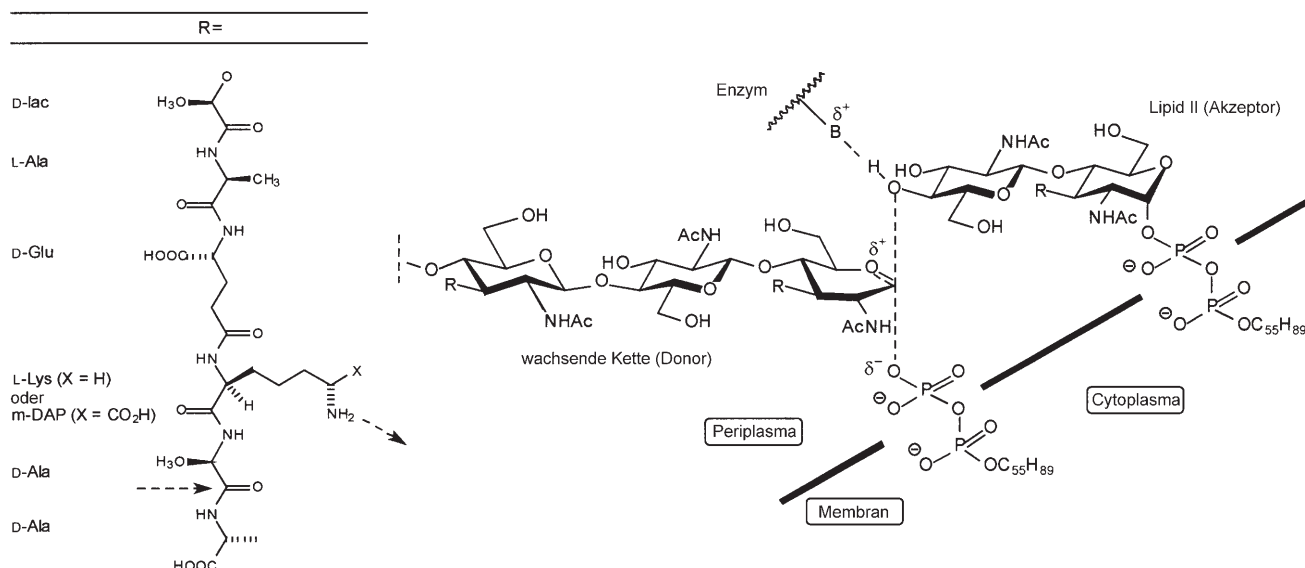
Die Moenomycin-Strukturen, die ursprünglich durch eine Kombination von chemischen Abbaureaktionen und spektroskopischen Studien ermittelt werden mussten,^[10] sind heutzutage durch leistungsfähige Hochfeld-NMR-Methoden^[11] (was nicht trivial ist^[12]) und sehr effizient durch moderne Massen-

spektrometrie^[13] (wobei natürlich stereochemische Details offen bleiben) zugänglich. Neben Allerweltsbausteinen (B: *D*-Galacturonsäure, C: 2-Acetamido-2,6-didesoxy-*D*-glucose, D: *D*-Glucose, E: 2-Acetamido-2-desoxy-*D*-glucose, G-H: *D*-Phosphoglycerat) enthält Moenomycin A weiterhin 2-Aminocyclopentan-1,3-dion (Einheit A, die sich biosynthetisch von Aminolävulin-säure herleitet und auch in anderen Naturstoffen gefunden worden ist^[14]) und die Bausteine F und I, die für Moenomycin-Antibiotika charakteristisch sind (Schema 2). Die 4-Methylgruppe der Einheit F stammt aus *S*-Adenosylmethionin^[15] (und wird vermutlich radikalisch übertragen^[16]), und das C₂₅-Lipid I wird aus einer C₁₀- und einer C₁₅-Terpenvorstufe zusammengesetzt, die beide auf dem „Nichtmevalonatweg“ gebildet werden.^[17] Die Moenomycin-Biosynthesegene von *Streptomyces ghanaensis* (ATCC14672) konnten kürzlich identifiziert werden, und ein Biosyntheschema wurde vorgeschlagen.^[16]

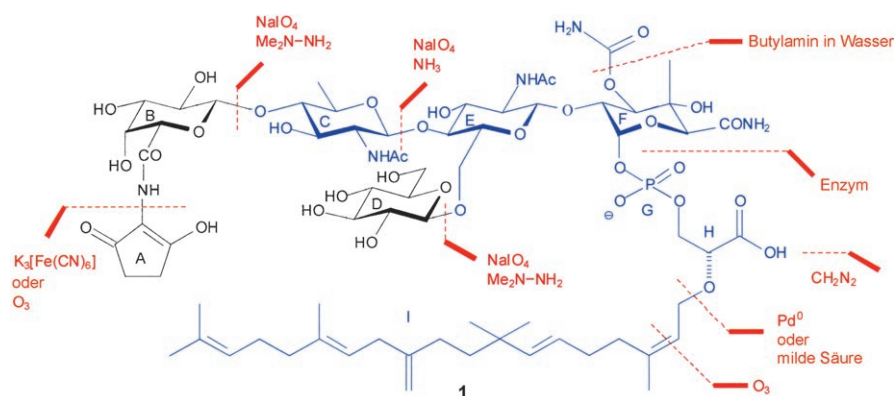
Durch schrittweisen selektiven Abbau von Moenomycin A wurde die antibiotisch wirksame Minimalstruktur (blau in Schema 2) bestimmt, deren Lipidteil auch gesättigt sein kann.^[18] Alle so ermittelten Struktur-Wirkungs-Beziehungen korrelieren bestens mit der Bindungsstärke zum Enzym, wie sich aus Oberflächenplasmonenresonanzmessungen ergab.^[19] Das synthetische Trisaccharid-Analogon **2a** (Schema 3) inhibierte die Transglycosylase und war antibiotisch aktiv, während das entsprechende 1^F β -Isomer **3** und Verbindung **2b** in beiden Testsystemen inaktiv waren.^[8] Dies unterstreicht die Bedeutung der Konfiguration an C1 der Einheit F

[*] Prof. Dr. P. Welzel
Institut für Organische Chemie
Universität Leipzig
Johannisallee 29, 04103 Leipzig
(Deutschland)
Fax: (+49) 973-6599
E-Mail: welzel@chemie.uni-leipzig.de

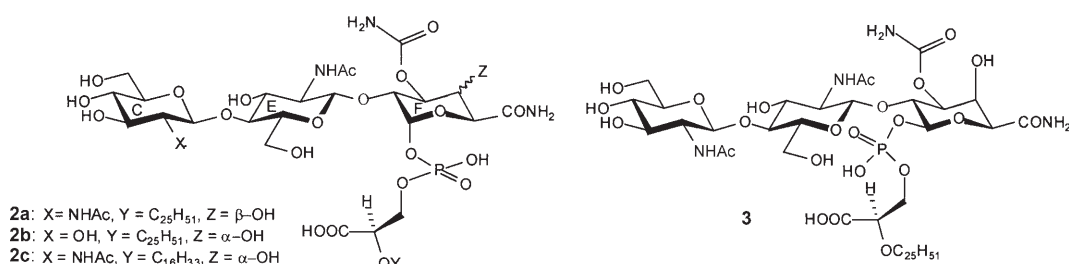
[**] Ich danke der Universität Leipzig für ihre Unterstützung.



Schema 1. Transglycosylierung und reagierende Gruppen bei der Transpeptidierung.



Schema 2. Struktur von Moenomycin A (1), selektive Abbaureaktionen (rot) und antibiotisch wirksame Minimalstruktur (blau).



Schema 3. Synthetische Trisaccharid-Analoga von Moenomycin A.

und der Acetylamino-Gruppe in der 2-Position von Einheit C (übereinstimmend mit STD-NMR-Messungen^[20]) und belegt zudem, dass die Anwesenheit der Methylgruppe und die Konfiguration an C4 der Einheit F weniger wichtig sind.^[8] Das synthetische **2c** war ebenfalls inaktiv, vermutlich weil die kurze Lipidkette zu schwach mit der Cytoplasmamembran wechselwirkt.^[21] An-

hand der Struktur-Wirkungs-Beziehungen ist postuliert worden, dass die Lipidkette der Antibiotika zunächst unselektiv mit der Cytoplasmamembran wechselwirkt und dass dann eine hochselektive Erkennung des Kohlenhydrat-(Trisaccharid-)Teils an der Donorbindungsstelle des Enzyms erfolgt. Ein detailliertes Bild des Wirkungsmechanismus^[22] ist mit jüngst publizierten Er-

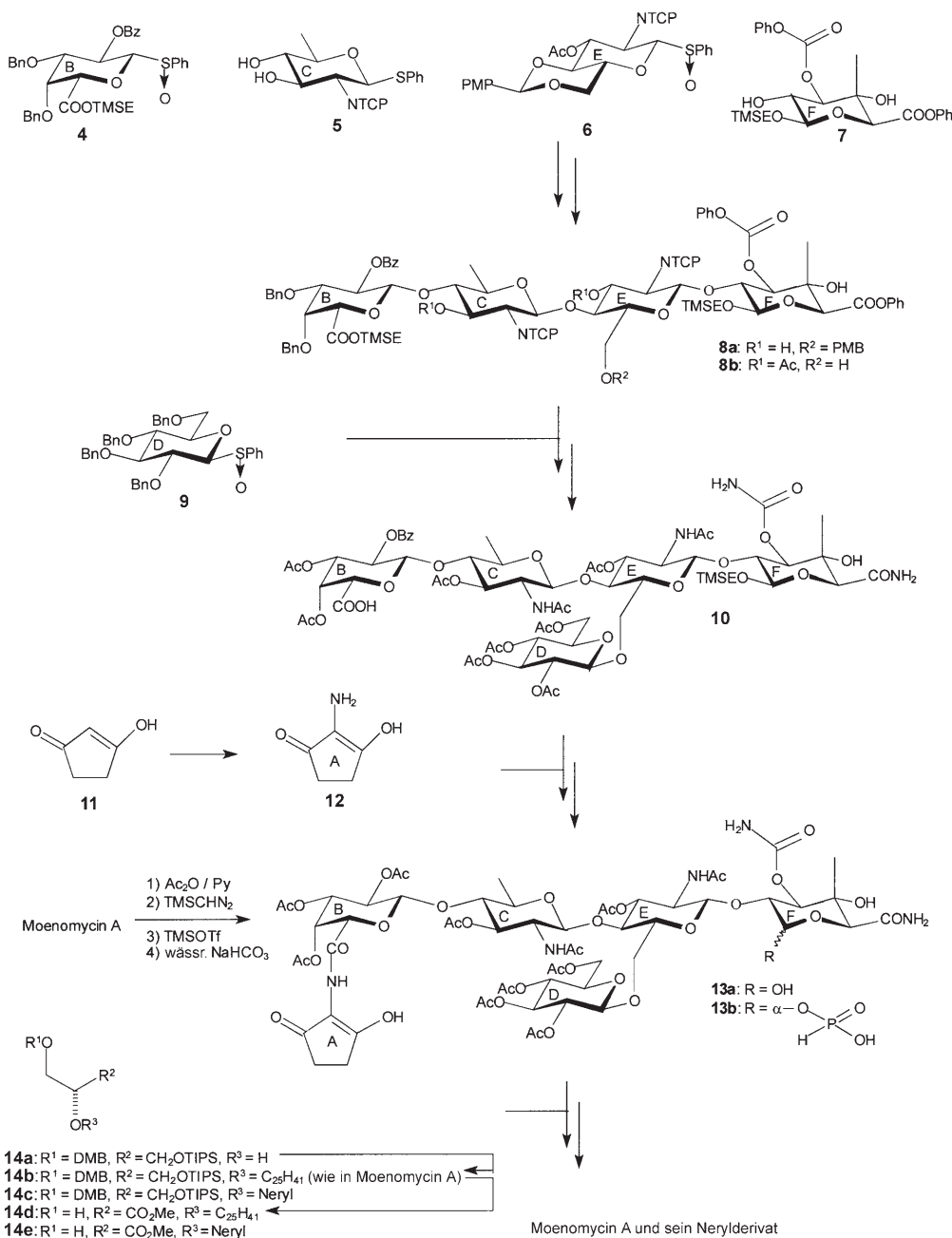
gebnissen von Röntgenkristallstrukturanalysen bestens im Einklang.^[23]

Die Synthesearbeiten zu Moenomycin^[8] gipfelten kürzlich in der ersten Totalsynthese von Moenomycin A durch Kahne und Mitarbeiter.^[24] Die Bausteine **4–7**, aus denen das Tetrasaccharid-Intermediat **8a** aufgebaut wurde, lassen Charakteristika der Synthese gut erkennen. Die Glycosidbindungen wur-

den mit der von Kahne et al. entwickelten, leistungsfähigen Sulfoxid-Methode^[25,26] geknüpft (in **4**, **6** und auch **5**). Allerdings mussten, mit einer Ausnahme, neue Reaktionsbedingungen ausgearbeitet und optimiert werden, weil die Standardbedingungen nicht zum Erfolg führten. Die Aminogruppen waren in den Bausteinen **5** und **6** als Tetrachlorphthalimide geschützt,^[27] was einerseits durch Nachbargruppenbetei-

ligung die Bildung von 1,2-*trans*-(β -)glycosidischen Bindungen garantierte und andererseits aus sterischen Gründen die selektive 4-O-Glycosidierung des 3,4-Diols **5** ermöglichte. Im Moenuronsäure-Baustein **7** waren eine Phenylcarbonat- und eine Phenylester-Gruppe latente Äquivalente für die Carbamoyl- bzw. die Uronamidgruppe. Diese Maßnahme hatte sich schon früher zur Überwindung schwerwiegender

Löslichkeitsprobleme bewährt.^[28] Die 4-C-Methylgruppe im Baustein **F** wurde durch nucleophile Addition von Methylolithium an eine 4-Ulose-Einheit eingeführt^[29] (es war bekannt, dass Methylolithium und Methylmagnesiumiodid an Hexapyranosid-4-ulosen mit komplementärer Stereoselektivität addieren^[30]). Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf₂O) vermittelte die B-C- und E-F-Kupplungen, und die anschließende



Schema 4. Moenomycin-A-Totalsynthese von Kahne et al. und Abbau von Moenomycin A zu **13a**. Bn = Benzyl, Bz = Benzoyl, DMB = 2,4-Dimethoxybenzyl, NTCP = Tetrachlorphthalimido, PMP = 4-Methoxyphenyl, Py = Pyridin, Tf = Trifluormethansulfonyl, TIPS = Triisopropylsilyl, TMS = Trimethylsilyl, TMSE = 2-(Trimethylsilyl)ethyl.

BC-EF-Verknüpfung ergab das Tetrasaccharid **8a**, aus dem durch Schutzgruppenoperationen **8b** erhalten wurde. Für die Tf₂O-vermittelte Bildung der 1→6-Bindung zwischen den Einheiten E und D wurde der von Tetra-O-benzyl-β-D-glucose abgeleitete Glycosyldonor **9** gewählt. Durchführung der Reaktion in Propionitril sicherte durch den Nitrileffekt (Durchlaufen einer α-Nitrilium-Nitril-Zwischenstufe^[31]) die Bildung einer β-glycosidischen Bindung ohne Nachbargruppeneffekt. Auch in diesem Fall mussten spezielle Reaktionsbedingungen ermittelt werden, um die Bildung von Nebenprodukten zurückzudrängen. Mit NH₃ wurden Phenylester und Phenylcarbonat in der Einheit F in Amid und Urethan umgewandelt. Nach Schutzgruppenmanipulationen wurde **10** erhalten, das durch HATU-vermittelte Kupplung mit **12** (herstellbar aus Cyclopentan-1,3-dion und einem geeigneten Stickstoffelektrophil^[32,33]) und nachfolgende Schutzgruppenoperationen **13a** mit einer freien anomeren Hydroxyfunktion in der Einheit F ergab (HATU = O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat). Der Baustein **14d** (vergleiche Lit. [8]) war aus dem optisch aktiven Glycerinderivat **14a** mit geschützten Hydroxygruppen in 1- und 3-Stellung durch Alkylierung mit Moenocinylbromid zugänglich.^[34] **14a** wurde durch die von Jacobsen und White beschriebene Epoxid-Racematspaltung,^[35] Moenocinylbromid in Anlehnung an ein von Coates und von Schmidt entwickeltes Syntheschema^[8] hergestellt. Die Verknüpfung zwischen **14d** und **13a** über eine Phosphorsäurediestergruppe gelang mithilfe des H-Phosphonat-Verfahrens,^[36] und die abschließende Abspaltung aller Schutzgruppen unter basischen Bedingungen ergab die Zielverbindung **1**. Diese bemerkenswerte Totalsynthese kombiniert in bestechender Weise bekannte Moenomycin-Chemie mit neuen, leistungsfähigen Verfahren. Die vermutlich interessanteste neue Verbindung ist das Lactol **13a**, das auf dem skizzierten Weg durch Synthese oder (vermutlich effektiver) durch einen vierstufigen Abbau aus durch Fermentation gewonnenem Moenomycin A zugänglich ist (Schema 4).^[34] **13a** dürfte gute Dienste leisten beim Austausch der Phosphoglycerat-Einheit gegen isostere

Verknüpfungsmodule und beim Erkunden von Struktur-Wirkungs-Beziehungen in der Lipid-Einheit (die für die ungünstige Pharmakokinetik der Moenomycine verantwortlich gemacht wird). Um diese Ziele zu erreichen, haben Kahne und Mitarbeiter aus **13a** (unter Verwendung des Synthesebausteins **14e**) das Moenomycin-Nerylanalogon hergestellt, das sich allerdings als antibiotisch inaktiv erwies,^[34] wie aufgrund früherer Untersuchungen zu erwarten war.

Das Problem der Antibiotika-Resistenz^[37,38] verlangt nach der Entwicklung von Antiinfektiva mit neuen Wirkungsweisen. Die Moenomycine sind aus mehreren Gründen erfolversprechende Leitstruktur-Kandidaten: 1) Ihr Wirkort liegt an der Außenseite der Cytoplasmamembran, 2) die Chemie dieser Verbindungen ist jetzt so gut entwickelt, dass die Herstellung von Analoga mit günstiger Pharmakokinetik möglich sein sollte, 3) es wurden effiziente Testverfahren zum Wirkungsnachweis entwickelt, die einerseits darauf beruhen, dass die Transglycosylasen unter Verwendung molekularbiologischer Methoden inzwischen gut zugänglich sind^[39] und dass Lipid II und geeignete Analoga durch Totalsynthese, auf chemoenzymatischem oder rein enzymatischem Weg in ausreichender Menge für Polymerisationsexperimente verfügbar sind,^[8,40] und 4) vor kurzem wurden die ersten Transglycosylase-Kristallstrukturen (eine davon sogar mit Moenomycin) veröffentlicht.^[23,41]

- [1] S. O. Meroueh, K. Z. Bencze, D. Heseck, M. Lee, J. F. Fisher, T. L. Stemmler, S. Mobashery, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 4404–4409, zit. Lit.
- [2] J. Halliday, D. McKeveney, C. Muldoon, P. Rajaratnam, W. Meutermans, *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 957–967, zit. Lit.
- [3] Übersicht: J. van Heijenoort, *Glycobiology* **2001**, *11*, 25R–36R.
- [4] C. Fraipont, F. Sapunaric, A. Zervosen, G. Auger, B. Devreese, T. Lioux, D. Blanot, D. Megin-Lecreulx, P. Herdewijn, J. van Beeumen, J.-M. Frère, M. Nguyen-Distèche, *Biochemistry* **2006**, *45*, 4007–4013, zit. Lit.
- [5] J. F. Fisher, S. O. Meroueh, S. Mobashery, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 395–424, zit. Lit.

- [6] E. Breukink, B. de Kruiff, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2006**, *5*, 321–332.
- [7] D. Volke, M. Daghighi, L. Hennig, M. Findeisen, S. Giesa, R. Oehme, P. Welzel, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 4214–4232.
- [8] P. Welzel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4610–4660.
- [9] a) G. Huber in *Antibiotics*, Vol. V/I (Hrsg.: F. E. Hahn), Springer, Berlin, **1979**, S. 135–153; b) W. A. Slusarchyk, *Biotechnol. Bioeng.* **1971**, *13*, 399–407.
- [10] H.-W. Fehlhaber, M. Girg, G. Seibert, K. Hobert, P. Welzel, Y. van Heijenoort, J. van Heijenoort, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1557–1568.
- [11] M. Kurz, W. Guba, L. Vertesy, *Eur. J. Biochem.* **1998**, *252*, 500–507.
- [12] L. Hennig, M. Findeisen, P. Welzel, R. Haessner, *Magn. Reson. Chem.* **1998**, *36*, 615–620.
- [13] M. Zehl, E. Pittenauer, A. Rizzi, G. Allmaier, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2006**, *17*, 1081–1090, zit. Lit.
- [14] Y. Hu, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3837–3844, zit. Lit.
- [15] U. Schuricht, K. Endler, L. Hennig, M. Findeisen, P. Welzel, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 761–772.
- [16] B. Ostash, A. Saghatelian, S. Walker, *Chem. Biol.* **2007**, *14*, 257–267.
- [17] I. Neundorff, C. Köhler, L. Hennig, M. Findeisen, D. Arigoni, P. Welzel, *ChemBioChem* **2003**, *4*, 1201–1205, zit. Lit.
- [18] S. Vogel, A. Buchynskyy, K. Stembera, K. Richter, L. Hennig, D. Müller, P. Welzel, F. Maquin, C. Bonhomme, M. Lampilas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1963–1965, zit. Lit.
- [19] K. Stembera, S. Vogel, A. Buchynskyy, J. A. Ayala, P. Welzel, *ChemBioChem* **2002**, *3*, 559–565.
- [20] T. Rühl, M. Daghighi, A. Buchynskyy, K. Barche, D. Volke, K. Stembera, U. Kempin, D. Knoll, L. Hennig, M. Findeisen, R. Oehme, S. Giesa, J. Ayala, P. Welzel, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2965–2981.
- [21] Diskutiert in A. Anikin, A. Buchynskyy, U. Kempin, K. Stembera, P. Welzel, G. Lantzsch, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3931–3935; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3703–3707.
- [22] O. Ritzeler, L. Hennig, M. Findeisen, P. Welzel, D. Müller, A. Markus, G. Lemmoine, M. Lampilas, J. van Heijenoort, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1675–1694.
- [23] A. L. Lovering, L. H. de Castro, D. Lim, N. C. J. Strynadka, *Science* **2007**, *315*, 1402–1405.
- [24] J. G. Taylor, X. Li, M. Oberthür, W. Zhu, D. E. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15084–15085.
- [25] D. Kahne, S. Walker, Y. Cheng, D. Van Engen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6881–6882.

- [26] D. Crich, L. B. L. Lim, *Org. React.* **2004**, 64, 115–251.
- [27] J. Debenham, R. Rodebough, B. Fraser-Reid, *Liebigs Ann.* **1997**, 791–802.
- [28] N. El-Abadlah, M. Lampilas, L. Hennig, M. Findeisen, P. Welzel, D. Müller, A. Markus, J. van Heijenoort, *Tetrahedron* **1999**, 55, 699–722.
- [29] P. Welzel, H.-P. Bulian, A. Maulshagen, D. Müller, G. Snatzke, *Tetrahedron* **1984**, 40, 3657–3666.
- [30] J. Yoshimura, K.-I. Sato, *Carbohydr. Res.* **1983**, 123, 341–346.
- [31] a) R. R. Schmidt, M. Behrendt, A. Toeffer, *Synlett* **1990**, 694–696; b) A. J. Ratcliffe, B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 747–750.
- [32] E. W. J. Ebenezer, *Synth. Commun.* **1991**, 21, 351–358.
- [33] U. Kempin, L. Hennig, D. Knoll, P. Welzel, D. Müller, A. Markus, J. van Heijenoort, *Tetrahedron* **1997**, 53, 17669–17690, zit. Lit.
- [34] M. Adachi, Y. Zhang, C. Leimkuhler, B. Sun, J. V. LaTour, D. E. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14012–14013.
- [35] D. E. White, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3633–3638.
- [36] J. E. Marugg, M. Tromp, E. Kuyt-Yeheskiely, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2661–2664.
- [37] M. L. Cohen, *Nature* **2000**, 406, 762–781.
- [38] Themenheft zur Antibiotika-Resistenz: *Chem. Rev.* **2005**, 105, 391–774 (Hrsg.: C. T. Walsh, G. D. Wright).
- [39] J. Offant, F. Michoux, A. Dermiaux, J. Biton, Y. Bourne, *Biochim. Biophys. Acta* **2006**, 1764, 1036–1042, zit. Lit.
- [40] R. S. Narayan, S. VanNieuwenhze, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1399–1414.
- [41] Y. Yuan, D. Barrett, Y. Zhang, D. Kahne, P. Sliz, S. Walker, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, 104, 5348–5353.

Wiley-VCH BUCH-SHOP

Durchblick mit Wiley-VCH-Lehrbüchern



H. Scheck / B. Scheck Wirtschaftliches Grundwissen für Naturwissenschaftler und Ingenieure

„Eine schöne Einführung in die Verflechtungen von Wirtschaft, Recht und Technik“
(Rezension aus Amazon.de).

approx. 311 pp, pr, € 39.90
ISBN-10: 3-527-31671-X
ISBN-13: 978-3-527-31671-7



H. F. Ebel / C. Bliefert / W. Greulich Schreiben und Publizieren in den Naturwissenschaften

Das Standardwerk auf den neuesten Stand gebracht - unentbehrlich für alle, die publizieren wollen oder müssen.

672 pp, cl, € 42.90
ISBN-10: 3-527-30802-4
ISBN-13: 978-3-527-30802-6

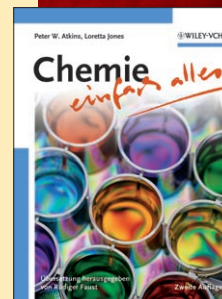
Online-Bestellung über: <http://www.wiley-vch.de>

Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA · Postfach 10 11 61 · D-69451 Weinheim
Tel: 49 (0) 6201/606-400 · Fax: 49 (0) 6201/606-184 · E-Mail: service@wiley-vch.de

P. W. Atkins / L. Jones Chemie - einfach alles

Für die Vermittlung des gesamten Basiswissens in der Chemie ist dieser Titel einfach ein Allrounder. Mit Recht kann man dieses Werk als drei Lehrbücher in einem bezeichnen, das die Allgemeine und Anorganische, Organische und Physikalische Chemie abdeckt.

1107 pp, cl, € 65.00
ISBN-10: 3-527-31579-9
ISBN-13: 978-3-527-31579-6



H.-J. Quadbeck-Seeger Das historische Periodensystem - Wer hat was entdeckt?

Die Entdeckung der Elemente zählt zu den größten Leistungen des Forschergeistes. Wer hat sie entdeckt, und wann? Dies zeigt das im Stil Andy Warhols gestaltete Periodensystem auf einen Blick.

Nonbook/Nonelectronic, € 99.50
ISBN-10: 3-527-31839-9
ISBN-13: 978-3-527-31839-1



Preisänderungen
vorbehalten!



BS_0610_C1_4C_1-2H

WILEY-VCH