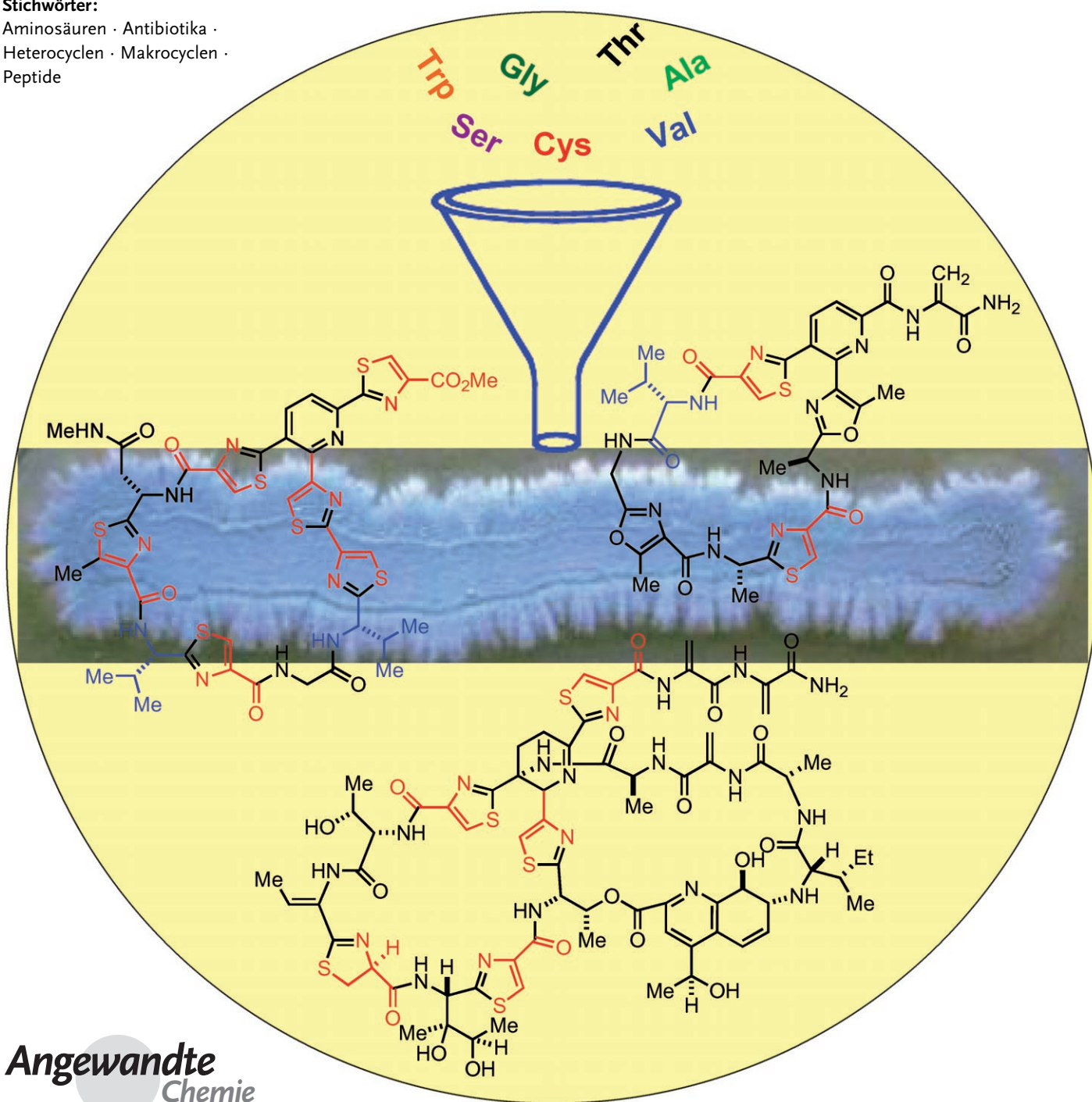


Von Aminosäuren zu Heteroarenen – Thiopeptid-Antibiotika als heterocyclische Peptide aus der Natur**

Rachael A. Hughes und Christopher J. Moody*

Stichwörter:

Aminosäuren · Antibiotika ·
Heterocyclen · Makrocyclen ·
Peptide



Angewandte
Chemie

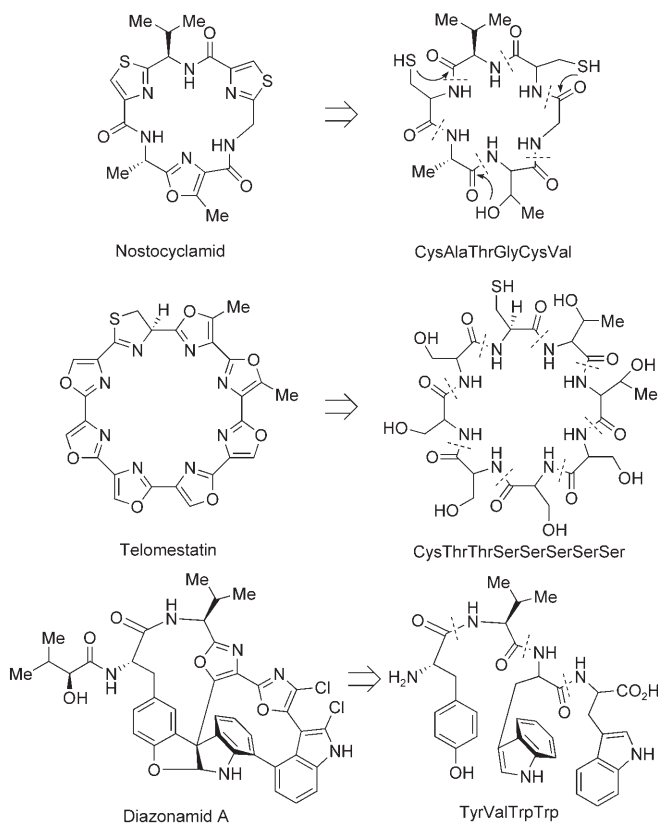
Aminosäuren, die Bausteine der Proteine, sind zugleich auch Vorstufen für viele andere Naturstoffe wie Alkaloide, Antibiotika und, Thema dieses Aufsatzes, heterocyclische Peptide. Einfache α -Aminosäuren werden dabei zu komplexen Anordnungen aus heteroaromatischen Ringen zusammengefügt, die sich ihrerseits durch interessante, hohe biologische Aktivität auszeichnen. Ein Beispiel dafür sind die Thiopeptid-Antibiotika mit ihrer komplexen Molekülarchitektur. In diesem Aufsatz zeigen wir auf, wie Organiker innovative Methoden zur Synthese des heterocyclischen Ringsystems entwickelt haben, die teilweise auch durch die jeweiligen Biosyntheserouten inspiriert waren. Zielführend war dabei die geschickte Anwendung von orthogonalen Schutzgruppen und Kupplungsstrategien.

1. Einleitung

Der Begriff „heterocyclisches Peptid“ wird in der Literatur unterschiedlich verwendet. Wir definieren damit eine Gruppe von Naturstoffen peptidischen (von α -Aminosäuren abgeleiteten) Ursprungs, die hauptsächlich heteroaromatische Ringe enthalten, die häufig eine makrocyclische Anordnung haben. Die wichtigsten Heteroarene sind Thiazol, Oxazol, Indol und Pyridin; gelegentlich kommen auch deren Di- oder Tetrahydroderivate vor. Drei Beispiele sind Nostocyclamid, Telomestatin und Diazonamid A. Zwar konnte nicht bei allen drei Verbindungen der Biosyntheseweg im Detail nachvollzogen werden, ihre Ableitung aus Amino-

säuren ist allerdings offensichtlich. So stammt natürliches Nostocyclamid^[1–5] wahrscheinlich von einem Hexapeptid der Sequenz CysAlaThrGlyCysVal ab, dessen Cystein- und Threoninseitenketten wie angedeutet Heterocyclisierungen eingegangen sind, auf die eine oxidative Aromatisierung folgt. Fast sicher ist auch, dass der hochwirksame Telomerase-Inhibitor Telomestatin^[6,7] von einem Octapeptid der Sequenz CysThrThrSerSerSerSerSer abstammt. Die Aminosäurebausteine anderer heteroaromatischer Naturstoffe lassen sich nicht so leicht identifizieren. Ein neueres Beispiel ist Diazonamid A,^[8–11] dessen Vorstufe das Tetrapeptid TyrValTrpTrp^[12,13] sein könnte. Bis zum fertigen Naturstoff muss dieses Tetrapeptid eine Reihe von Oxidationen, Cyclodehydratisierungen und Chlorierungen durchlaufen. Zwar können als Aminosäurevorstufen für Nostocyclamid, Telomestatin und Diazonamid A ein Hexa-, Octa- bzw. Tetrapeptid angenommen werden – dies bedeutet aber nicht, dass während der Biosynthese zuerst sämtliche Peptidbindungen geschlossen werden und erst anschließend die Heterocyclisierungen erfolgen.

Thiopeptid-Antibiotika, mit denen sich dieser Aufsatz befasst, bilden eine Klasse von schwefelreichen, stark modifizierten, cyclischen Peptiden, die durch gemeinsame Strukturmerkmale gekennzeichnet sind: Sie enthalten Thiazolringe, in manchen Fällen Oxazolringe und Dehydroaminosäuren sowie einen heteroaromatischen Kern, der aus einem drei- oder vierfach substituierten Pyridinring besteht, der Teil eines Makrocyclus ist. Die fünfgliedrigen Heterocyclen wurden durch die zuvor beschriebene Cyclisierung von Serin-,



[*] Prof. Dr. C. J. Moody
School of Chemistry
University of Nottingham
University Park, Nottingham NG7 2RD (Großbritannien)
Fax: (+44) 115-951-3564
E-Mail: c.j.moody@nottingham.ac.uk
Dr. R. A. Hughes
Department of Chemistry
University of Oslo
P.O. Box 1033, Blindern, 0315-Oslo (Norwegen)

[**] Der Vortitel zeigt ein Bild von *Streptomyces azureus*, dem Organismus, der Thiopeptone herstellt (aus: *Appl. Environ. Microbiol.* **1990**, 56, 575–577).

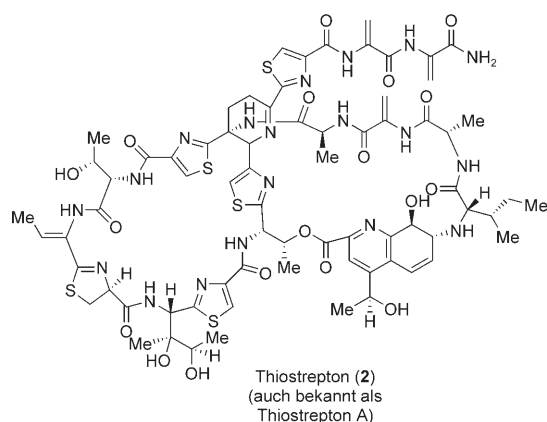
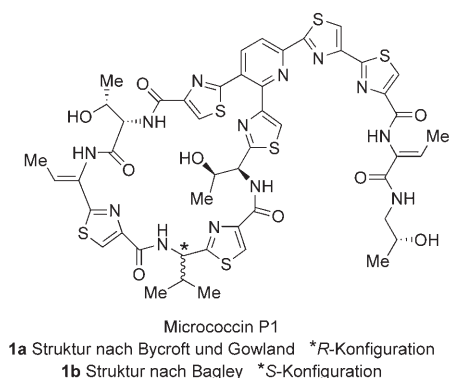
Threonin- oder Cysteinseitenketten und anschließende Aromatisierung aus Aminosäuren gebildet. Die Details dieses Prozesses werden allerdings noch kaum verstanden. Für das Zusammenfügen der Aminosäurebausteine zum fertigen Peptid könnte ein ribosomaler Prozess oder eine nichtribosomale Peptidsynthese (NRPS) infrage kommen.^[14–16] Im Anschluss modifizieren entweder mehrere Cyclodehydratisierungs- und Oxidationsenzyme nacheinander das lineare Peptid, oder Multienzymkomplexe führen während des Wachstums der Peptidkette die Heterocyclisierungen durch. Wie man weiß, kommen beide Prozesse bei der Biosynthese anderer Oxazol und Thiazol enthaltender Naturstoffe vor;^[17] die Thiopeptidantibiotika werden aber vermutlich durch eine Variante der NRPS-Maschinerie zusammengesetzt.

Die Naturstoff-Familie der Thiopeptide (oder Thiostreptone) umfasst etwa 80 Verbindungen, von denen viele schon seit über 50 Jahren bekannt sind – darunter die Micrococchine,

wie Micrococcin P1 (**1**), und Thiostrepton (**2**) –, deren Strukturen jedoch oftmals erst in jüngerer Zeit vollständig aufgeklärt werden konnten. Selbst heute noch bleiben einige Unsicherheiten, selbst im Fall des Micrococchins, das 1948 als erstes Thiopeptid isoliert wurde und als eines der ersten Thiopeptide Interesse bei Synthetikern fand. Walker et al. untersuchten als erste die Struktur einer Micrococcin P genannten Substanz.^[18–22] Nach der Entdeckung, dass Micrococcin P in Wirklichkeit eine Mischung aus zwei Verbindungen war, nämlich Micrococcin P1 und P2, wiesen Bycroft und Gowland später Micrococcin P1 die Struktur **1a** zu.^[23] (Der in Lit. [23] skizzierte Vorschlag für die Biosynthese des Pyridinrings inspirierte ein Vierteljahrhundert später unsere Synthese von Amythiamicin D.^[24])

Zunächst stiftete die Synthese von Micrococcin P1 mehr Verwirrung als Klarheit hinsichtlich seiner Struktur. Der Grund war, dass die erste Publikation eine Verbindung beschrieb, die eine zur Bycroft-Gowland-Struktur **1a** epimere Isoalaninol-Seitenkette enthält.^[25,26] Später gelang Ciufolini und Shen eine beispielhafte Synthese von **1a**,^[27] die zusammen mit NMR-spektroskopischen Untersuchungen^[28] bestätigte, dass die Konnektivität der Struktur **1a** von Micrococcin P1 nach Bycroft und Gowland korrekt war, jedoch eine stereochemische Fehlzurordnung enthielt. Bagley und Merritt zufolge betrifft diese Fehlzurordnung das von Valin abgeleitete Thiazolzentrum.^[29] Aller Wahrscheinlichkeit nach hat Micrococcin P1 also die Struktur **1b**, was aber noch durch eine Totalsynthese verifiziert werden muss.

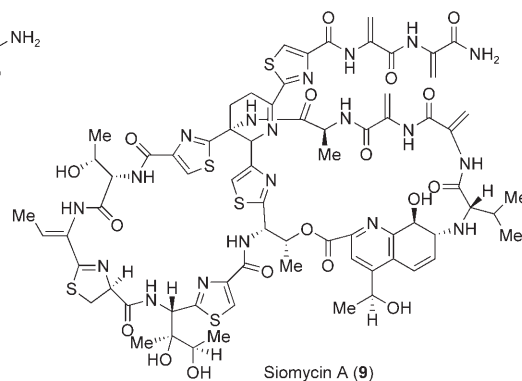
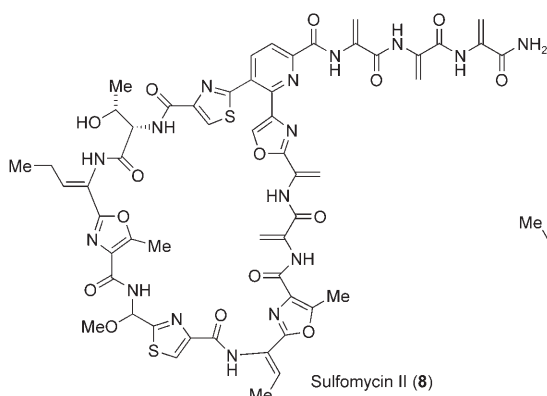
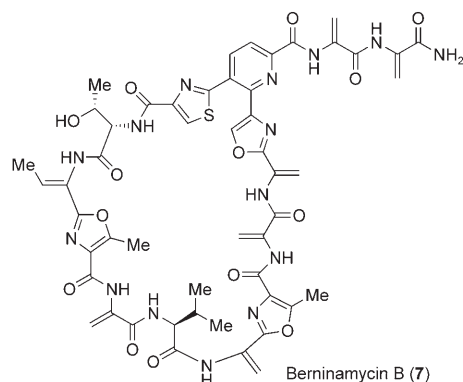
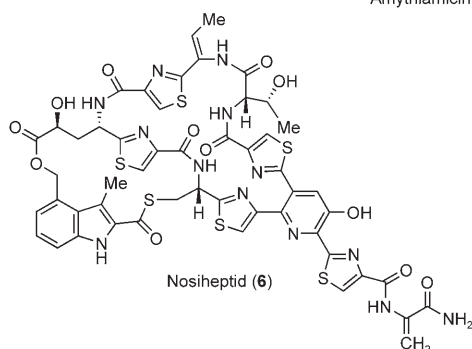
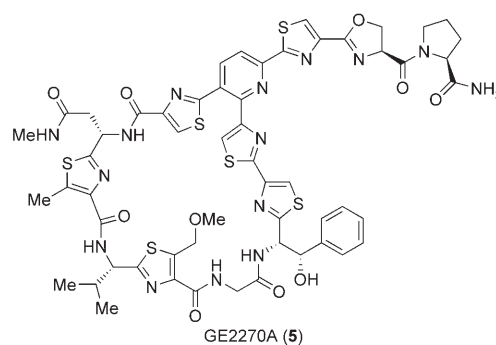
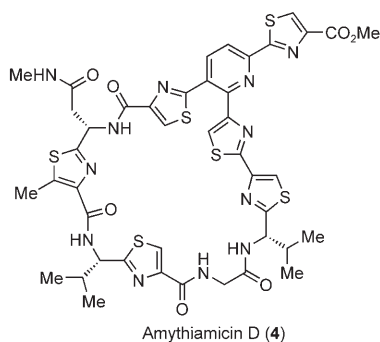
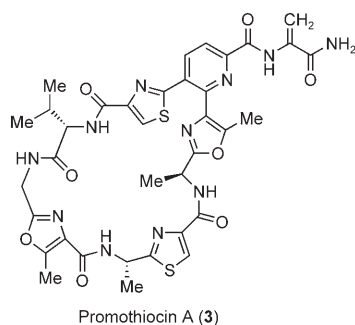
Die meisten Thiopeptid-Antibiotika inhibieren die Proteinsynthese in Bakterien und haben eine ähnliche Wirkungsweise: Sie binden an den Komplex aus 23S-rRNA und ribosomalem Protein L11 und hemmen so GTP-abhängige Elongationsfaktoren.^[30,31] Andere Thiopeptide wie GE2270A hemmen direkt die Elongationsfaktoren.^[32,33] Ein aktueller Übersichtsartikel über die Isolierung und strukturelle Charakterisierung der Thiopeptid-Antibiotika thematisiert auch die biologischen Eigenschaften der Thiopeptid-Antibiotika.^[34] Trotz ihrer bemerkenswerten biologischen Aktivität gab es bis jetzt relativ wenige Versuche zur Synthese der Thiopeptid-Antibiotika, und nur bei sechs Beispielen (Thiostrepton (**2**), Promothiocin A (**3**), Amythiamicin D (**4**), GE2270 A (**5**), GE2270T, Siomycin A (**9**)) gelang eine Totalsynthese. Im Fall anderer Thiopeptide gelang immerhin die Synthese von Fragmenten des jeweiligen Naturstoffs. Zu den



Chris Moody ist Sir-Jesse-Boot-Professor an der University of Nottingham. Bevor er an der University von Liverpool bei Charles Rees promovierte, hatte er am King's College, London, studiert. Als Postdoktorand forschte er ein Jahr an der ETH Zürich bei Albert Eschenmoser und ging dann zu Roche. 1979 wechselte er an das Imperial College, London, wo er 1989 eine Dozentenstellung erhielt. An der Loughborough University übernahm er 1990 den Lehrstuhl für Organische Chemie und wurde 1996 Chemieprofessor an der University of Exeter. Seine derzeitige Position in Nottingham hat er seit August 2005 inne.



Rachael Hughes wuchs in Hertfordshire auf und machte ihren ersten Abschluss 1997 an der University of Bristol, wo sie bei Christine Willis auch promovierte, bevor sie 2001 als Postdoktorandin zu Chris Moody an die University of Exeter wechselte. Während ihrer Zeit in Exeter war sie an der ersten Totalsynthese des heterocyclischen Peptids Amythiamicin D beteiligt. Im Anschluss ging sie als Postdoktorandin zu Tore Hansen an die Universität Oslo.



Thiopeptid-Antibiotika, die das Interesse von Synthetikern geweckt haben, zählen z. B. die Verbindungen **3–9**. Wir wollen hier den kürzlich erschienenen Übersichtsartikel^[34] ergänzen und betonen dabei die besonderen Anforderungen dieser Naturstoffe an die Synthese.

2. Bausteine für Thiopeptid-Antibiotika

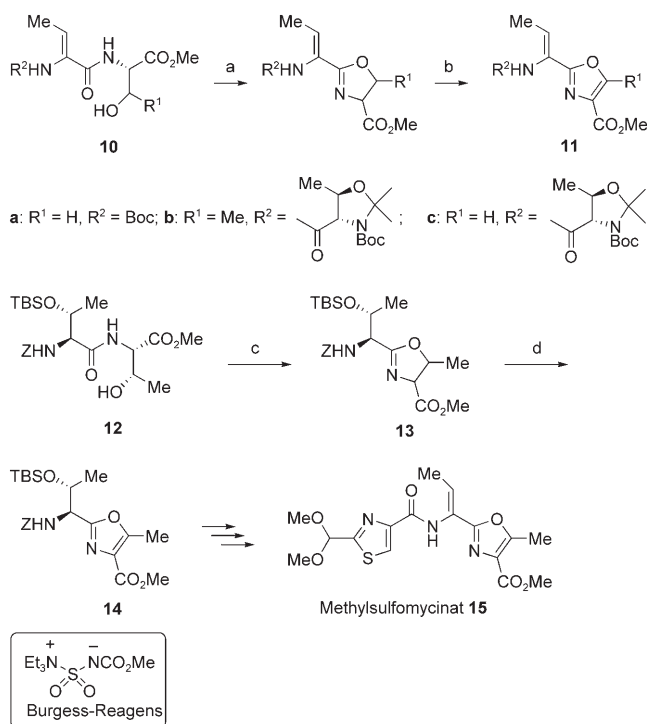
Die Retrosynthese von Thiopeptid-Antibiotika, bei der das Molekül an den einzelnen Amidbindungen fragmentiert wird und die heterocyclischen Baueinheiten freigesetzt werden, ist ausgesprochen einfach; dennoch ist die Synthese in zweierlei Hinsicht schwierig: Zum einen müssen zunächst die einzelnen Bausteine mit geeigneten orthogonalen Schutzgruppen aufgebaut werden, und zum anderen ist die

anschließende Kupplung der vielen verschiedenen Fragmente anspruchsvoll. Dies spiegelt sich in der geringen Zahl bisher veröffentlichter Totalsynthesen wider. Hier wollen wir weniger die Synthesen solcher Fragmentstrukturen (Oxazole, Thiazole etc.) behandeln, als vielmehr eine persönliche Auswahl von Synthesemethoden für Thiopeptide präsentieren, wobei wir die Arbeiten aus unserem Labor besonders berücksichtigen.

2.1. Oxazole

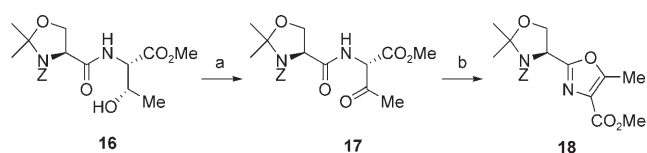
Die Synthese oxazolhaltiger Naturstoffe hat in den letzten 20 Jahren einiges Interesse gefunden. Eine ganze Reihe von Möglichkeiten zur Synthese des Ringsystems wurde ausgearbeitet, häufig auf der Grundlage klassischer Strategien.^[35,36]

Eine gängige Methode ist die Heterocyclisierung von Serin- oder Threoninseitenketten mit einer Amid-Carbonylgruppe, wobei ein Oxazolin entsteht, das anschließend zum Oxazol oxidiert wird. Diese Route orientiert sich an der wahrscheinlichsten Biogenese des heteroaromatischen Ringsystems.^[17,34] Für die Cyclodehydratisierung wurden Reagentien^[37] wie DAST, Deoxo-Fluor, das Burgess-Reagens und SOCl₂, gefolgt von AgOTf, oder auch Mitsunobu-Bedingungen eingesetzt; auch mit MnO₂, NiO₂, BrCCl₃/DBU oder CuBr₂/DBU kann die Oxidation erfolgen. Beispiele für diese



Methode finden sich in Schema 1. Unter Mitsunobu-Bedingungen wurde das Serinderivat **10a** zu einer Oxazolinverbindung dehydratisiert, die anschließend mit Mangan(IV)-oxid in mäßiger Ausbeute zum Oxazol **11a** oxidiert wurde, das ein Fragment von Berninamycin ist.^[38] Eine zweite Komponente von Berninamycin, das Oxazol **11b**, sowie das eng verwandte Oxazol **11c** (ein Fragment des Antibiotikums A10255G) wurden auf die gleiche Weise hergestellt (Schema 1).^[38,39] Das Methylsulfomycinat **15**, ein Abbauprodukt der Sulfomycin-Thiopeptidantibiotika, wurde aus dem Oxazol **14** erhalten, das wiederum aus dem Serinderivat **12** über eine Cyclodehydratisierung und Oxidation des entstandenen Oxazolins **13** hervorgegangen war (Schema 1).^[40]

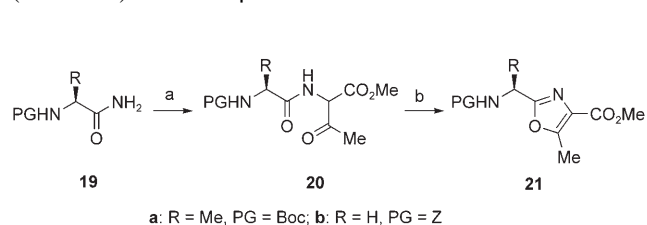
Eine Alternative zur Synthese von Oxazolfragmenten der Thiopeptide entspricht im Wesentlichen der Umkehr der oben genannten Stufen und sieht die Oxidation vor der Cyclodehydratisierung vor (Schema 2).^[41] Das Threoninderivat **16** wird mit dem Jones-Reagens (alternativ oft auch mit Dess-Martin-Periodinan) zum β -Ketoamid **17** oxidiert und anschließend nach dem Wipf-Verfahren (Ph₃P, I₂, Et₃N) zum Oxazol **18** cyclodehydratisiert.^[42]



Scheme 2. Synthese eines Oxazolfragments der Berninamycine. Reagentien und Bedingungen: a) Jones-Reagens, Aceton; b) Ph₃P, I₂, Et₃N, CHCl₃ (86 % über 2 Stufen).

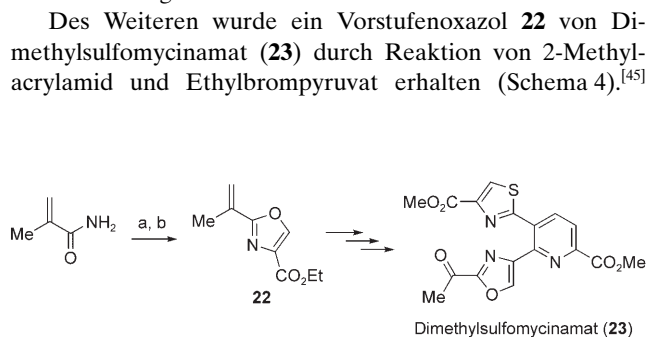
Bei einer von uns entwickelten Alternative zur oben genannten Strategie erfolgt zunächst eine chemoselektive N-H-Insertion des aus Methylthioacetat hervorgehenden Rhodiumcarbens in das *N*-geschützte Aminosäurecarboxamid **19** zum β -Ketoamid-Zwischenprodukt **20**. Diese allgemeingültige Reaktion wurde bei der Synthese von beiden Oxazolfragmenten (**21a,b**) von Promothiocin A eingesetzt (Schema 3).^[43,44] Die β -Ketoamide entstehen auch als Zwi-

schonprodukt bei der Robinson-Gabriel-Oxazolsynthese, weshalb bereits zahlreiche Methoden zu ihrer Cyclodehydratisierung ausgearbeitet worden sind. Wir bevorzugen allerdings das oben angesprochene Wipf-Verfahren (Ph₃P, I₂, Et₃N).^[42] Bei der Robinson-Gabriel-Methode entsteht das β -Ketoamid durch Acylierung eines α -Aminocarbonylderivats. Unsere Methode der N-H-Insertion ist dazu komplementär, denn bei ihr wird erst die Bindung aufgebaut, die später zur 3-4-C-N-Bindung des Oxazols wird.



schonprodukt bei der Robinson-Gabriel-Oxazolsynthese, weshalb bereits zahlreiche Methoden zu ihrer Cyclodehydratisierung ausgearbeitet worden sind. Wir bevorzugen allerdings das oben angesprochene Wipf-Verfahren (Ph₃P, I₂, Et₃N).^[42] Bei der Robinson-Gabriel-Methode entsteht das β -Ketoamid durch Acylierung eines α -Aminocarbonylderivats. Unsere Methode der N-H-Insertion ist dazu komplementär, denn bei ihr wird erst die Bindung aufgebaut, die später zur 3-4-C-N-Bindung des Oxazols wird.

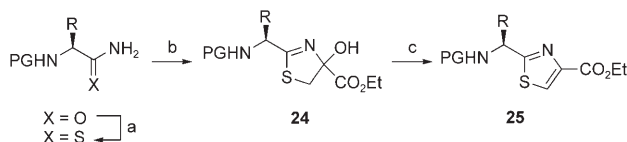
Des Weiteren wurde ein Vorstufenoxazol **22** von Dimethylsulfomycinat (**23**) durch Reaktion von 2-Methylacrylamid und Ethylbrompyruvat erhalten (Schema 4).^[45]



Diese Reaktion verläuft analog zur Hantzsch-Synthese von Thiazolen und wird manchmal auch Blümlein-Lewy-Cyclisierung genannt.

2.2. Thiazole

Wenn es um den Aufbau von heteroaromatischen Thiazolbausteinen der Thiopeptid-Antibiotika geht, führt kein Weg an der 1889 von Arthur Rudolf Hantzsch entdeckten Hantzsch-Reaktion vorbei. In ihrer ursprünglichen Form wird lediglich ein Thioamid zusammen mit einer α -Halogen-carbonylverbindung erhitzt. Unter diesen Bedingungen kommt es allerdings bei Thioamiden, die von α -Aminosäuren abgeleitet sind, teilweise zur Racemisierung des Stereozentrums. Holzapfel und Mitarbeiter^[46] sowie Aguilar und Meyers^[47] entwickelten schließlich die modifizierte Hantzsch-Reaktion, unter deren Bedingungen (Schema 5) die Racemisierung des



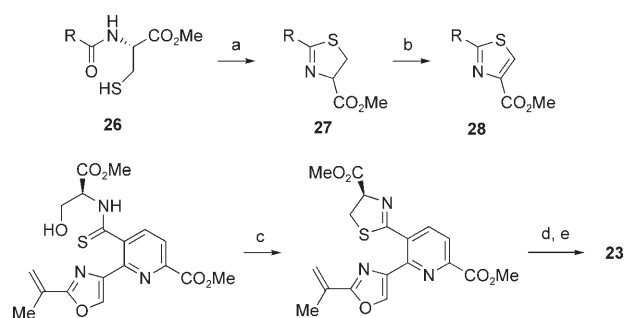
Schema 5. Die modifizierte Thiazolsynthese nach Hantzsch. Reagenzien und Bedingungen: a) Lawesson-Reagens; b) $\text{EtO}_2\text{CCOCH}_2\text{Br}$, KHCO_3 , DME, -15°C ; c) TFAA, 2,6-Lutidin, DME, -15°C . R = Me, *i*Pr, *i*Bu, Bn.

Thioamids oder des als Zwischenprodukt entstehenden 4-Hydroxythiazolins **24** offenbar verhindert wird, sodass nur die gewünschten Thiazolisomere **25** entstehen.

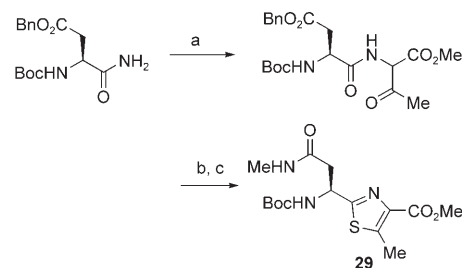
Erwartungsgemäß fand die Hantzsch-Reaktion breite Verwendung für die Synthese von Thiazolfragmenten von Thiopeptiden. Beispiele sind die Synthesen der Thiazolbausteine von Promothiocin A (**3**),^[44] Amythiamicin D (**4**),^[24] GE2270A (**5**),^[48–50] Nosiheptid (**6**),^[51,52] A10255G,^[39] Thiocillin^[53] und Cyclothiazomycin.^[54]

Analog zu den für die Synthese von Oxazolen (und damit auch Oxazolen) verwendeten Serinderivaten sollten die Cysteinderivate **26** biomimetisch zu den Thiazolinen **27** (und damit auch Thiazolen **28**) cyclodehydratisiert werden können. In der Tat lässt sich diese Strategie zur Synthese von thiazolhaltigen Naturstoffen einsetzen (Schema 6, oben).^[36] Zur Synthese von Thiopeptidfragmenten fand allerdings eine auf Thiazolinen basierende Alternativstrategie mehr Anklang. Hierbei wird ein Serinderivat mit einem Thioamid cyclisiert, um z.B. das bereits besprochene Dimethylsulfomycinat (**23**) zu erhalten (Schema 6, unten).^[45]

Wir entschlossen uns zur Anpassung unserer Rhodium-carbenmethode, um auf diese Weise Thiazole herzustellen. Dies bedeutete zunächst eine chemoselektive N-H-Insertion in ein Aminosäurecarboxamid und anschließend die Umsetzung des entstandenen β -Ketoamids mit dem Lawesson-Reagens, was direkt zum Thiazol führte.^[55] Diese Methode erwies sich als hocheffizient und wurde zur Synthese des von



Schema 6. Synthese eines Thiazolfragments der Thiopeptid-Antibiotika. Reagenzien und Bedingungen: a) H^+ ; b) MnO_2 oder NiO_2 ; c) Burgess-Reagens, THF, 70°C (87%); d) MnO_2 , CH_2Cl_2 , Mikrowellen, 100°C (79%); e) OsO_4 , NaIO_4 , MeCN, H_2O , Dioxan (80%).

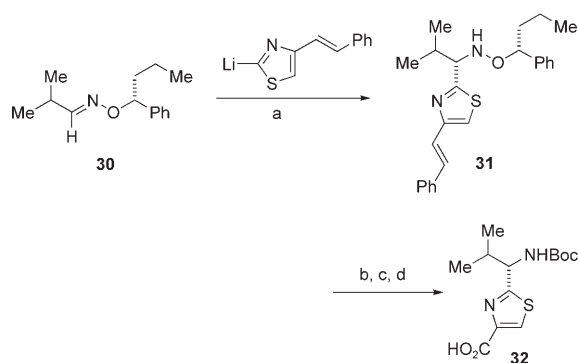


Schema 7. Synthese des von Aspartat abgeleiteten Fragments von Amythiamicin D (**4**) und GE2270A (**5**) eingesetzt (Schema 7).^[24] Reagenzien und Bedingungen: a) Methyl diazoacetat, $\text{Rh}_2(\text{OOC}_7\text{H}_{15})_4$, CH_2Cl_2 (74%); b) Lawesson-Reagens, THF, Rückfluss (65%); c) 1) Pd-C , H_2 , MeOH (80%); 2) EtO_2CCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , dann MeNH_2 , THF, 0°C (73%).

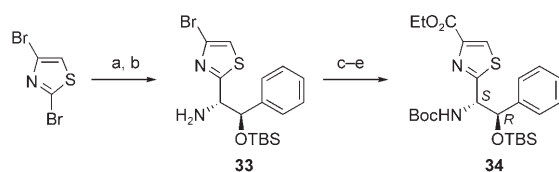
Aspartat abgeleiteten Thiazolfragments **29** von Amythiamicin D (**4**) und GE2270A (**5**) eingesetzt (Schema 7).^[24]

Ein anderer Weg zu Thiazol-Aminosäuren ist die Verwendung von chiralen Oximethern; diese sehr vielseitige Methode wurde von uns in den letzten zehn Jahren intensiv ausgearbeitet.^[56] Wird 2-Lithio-4-styrylthiazol zum chiralen Oximether **30** von Isobutyraldehyd gegeben, entsteht in guter Ausbeute und mit ausgezeichneter Stereokontrolle das Hydroxylamin **31**. Eine anschließende reduktive Spaltung der N-O-Bindung, Schützen des entstehenden Amins mit einer Boc-Gruppe sowie eine oxidative Alkenspaltung führen zum Thiazol **32**, ein häufiges Fragment der Thiopeptid-Antibiotika wie Amythiamicin D (**4**) und GE2270A (**5**; Schema 8).^[57]

In einem anderen Ansatz nutzten Bach und Mitarbeiter die unterschiedlichen Reaktivitäten der beiden Bromsubstituenten von 2,4-Dibromthiazol zur Synthese eines von Phenylserin abgeleiteten Fragments des Antibiotikums GE2270A.^[58] Diese Methode wird durch die Synthese des *threo*-Thiazols **34** veranschaulicht (der Naturstoff weist wahrscheinlich *erythro*-Konfiguration auf; die Synthese des *erythro*-Isomers wird ebenfalls beschrieben). Nach einer regioselektiven Metallierung von 2,4-Dibromthiazol und anschließendem Umsetzen mit (*R*)-*O*-TBS-Mandelnitril sowie Reduktion mit Natriumborhydrid entstand das *threo*-Thiazol **33** (d.r. 79:21). Nach Schützen der freien Aminogruppe erfolgte eine zweite Metallierung, die durch Zugabe von CO_2



Scheme 8. Synthese eines Thiazolfragments von Amythiamicin D und GE2270 A. Reagentien und Bedingungen: a) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, Toluol, -78°C (79%, > 95% *de*); b) $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$, MeCN, dann Boc_2O (71%); c) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , dann Me_2S (76%); d) NaClO_2 , MeCN, wässr. H_2O_2 , NaH_2PO_4 -Puffer (92%).



Scheme 9. Synthese des von Phenylserin abgeleiteten Thiazols (*threo*-Isomer) von GE2270A: Der Naturstoff hat *S,S*-*erythro*-Konfiguration (siehe Abschnitt 3.6). Reagentien und Bedingungen: a) $i\text{PrMgBr}$, THF, dann (*R*)-*O*-TBS-Mandelsäurenitril; b) NaBH_4 , EtOH (73% über 2 Stufen, 58% *de*); c) Boc_2O , CH_2Cl_2 (94%); d) $t\text{BuLi}$, Et_2O , -78°C , dann festes CO_2 ; e) EtI , K_2CO_3 , DMF (47% über 2 Stufen).

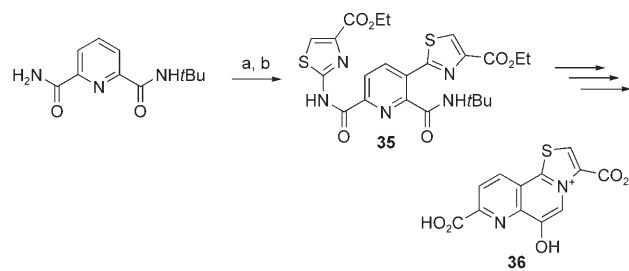
beendet wurde; nach Veresterung wurde schließlich das Thiazol **34** erhalten (Schema 9).^[58]

2.3. Pyridine

Drei- oder vierfach substituierte Pyridineinheiten und zuweilen auch ihre Di- oder Tetrahydroderivate finden sich in allen bekannten Thiopeptid-Antibiotika, weshalb es auch bereits eine Reihe ausgearbeiteter Synthesestrategien gibt. Diese können in zwei Varianten unterteilt werden: 1) Die Modifizierung eines vorhandenen Pyridinrings und 2) der Aufbau des Pyridinrings aus acyclischen Vorstufen.

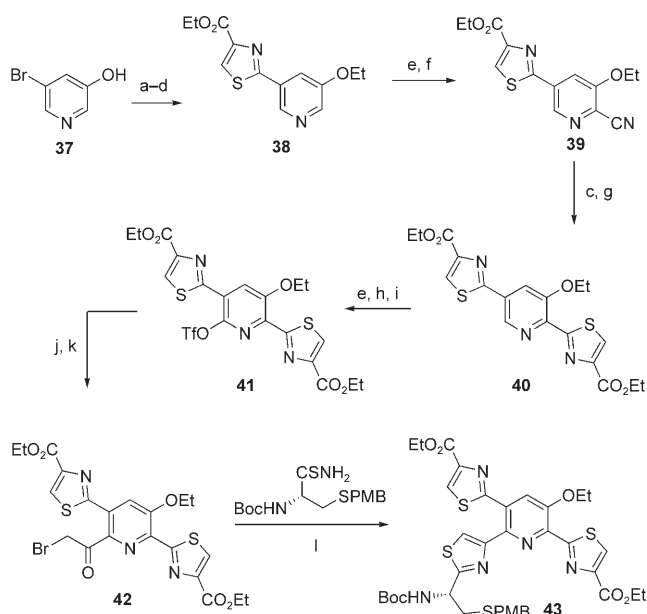
2.3.1. Modifizierung eines vorhandenen Pyridinrings

Ursprünglich konzentrierten sich die Methoden, nach denen die heterocyclischen Zentren der Thiopeptid-Antibiotika synthetisiert wurden, auf die schrittweise Hinzufügung von Thiazol- oder Oxazolgruppen zu Pyridinvorstufen mit geeigneten funktionellen Gruppen. So führt bei der Synthese von Berninamycinsäure (**36**) die durch ein Heteroatom begünstigte Lithiierung an der C-3-Position des Pyridinrings mit anschließender Reaktion mit $\text{MeOCH}_2\text{N}=\text{C}=\text{S}$ zu einem geschützten Thioamid. Dieses wird anschließend unter klassischen Hantzsch-Bedingungen in das Thiazol **35** überführt (Schema 10).^[59]

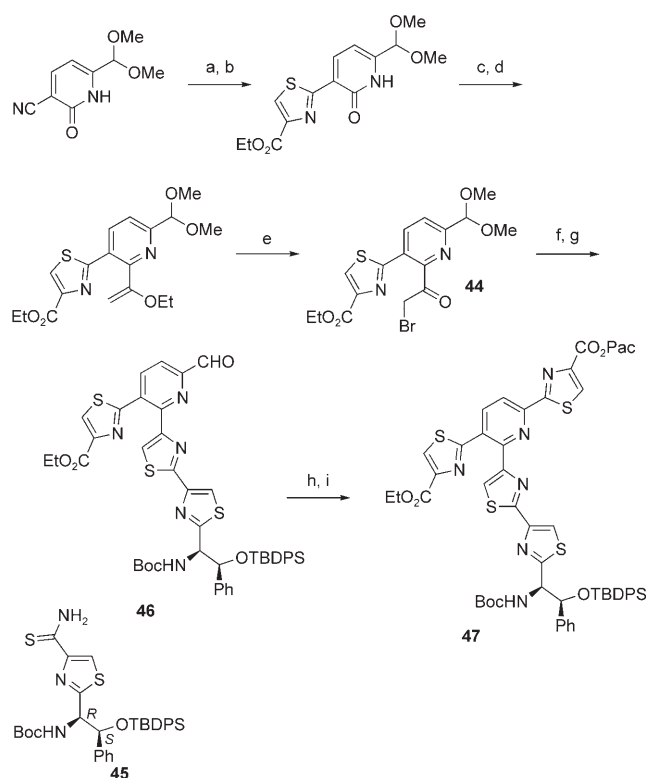


Scheme 10. Synthese von Berninamycinsäure. Reagentien und Bedingungen: a) $n\text{BuLi}$, THF, 0°C , dann $\text{MeOCH}_2\text{N}=\text{C}=\text{S}$ (67%); b) $\text{EtO}_2\text{CCOCH}_2\text{Br}$, MeCN, Rückfluss (94%).

Shin et al. synthetisierten die Pyridinkerne vieler unterschiedlicher Thiopeptid-Antibiotika. Beispiele sind die Synthesen von A10255,^[60] Berninamycin,^[61] Cyclothiazomycin,^[54, 62, 63] GE2270A,^[49, 64, 65] Micrococcin P,^[66] Nosiheptid^[67, 68] und Thiocillin I.^[69] Die Synthesen erfolgten nach gängigen Methoden, die in den Schemata 11 und 12 am Beispiel der substituierten Pyridineinheiten von Nosiheptid (**6**) bzw. GE2270A (**5**) verdeutlicht werden. Das vierfach substituierte Pyridinfragment **43** von **6** wurde in mehreren Stufen aus 5-Brom-3-hydroxypyridin (**37**) aufgebaut. Eine gängige Route zur Einführung von Thiazolylsubstituenten verläuft über die Sequenz Nitril-Thioamid-Thiazol, die bei der Synthese des Nosiheptidfragments **43** sogar zweimal vorkommt (**37**→**38**, **39**→**40**). Eine andere Strategie zur Aktivierung der 2- und 6-Position am Pyridinring ist die Reissert-Methode. Dabei wird



Scheme 11. Synthese des geschützten, vierfach substituierten Pyridinkerns von Nosiheptid. Reagentien und Bedingungen: a) CuCN , DMF, Rückfluss (85%); b) Et_2SO_4 , K_2CO_3 , DMF, Rückfluss (80%); c) H_2S , Pyridin, Et_3N (100%); d) $\text{EtO}_2\text{CCOCH}_2\text{Br}$, EtOH (81%); e) $m\text{CPBA}$, CH_2Cl_2 (100%); f) TMSCN , Et_3N , MeCN, Rückfluss (83%); g) $\text{EtO}_2\text{CCOCH}_2\text{Br}$, K_2CO_3 , THF, 0°C , dann TFAA, Pyridin, THF, 0°C (95%); h) Ac_2O , 100°C (97%); i) Tf_2O , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DMAP, CH_2Cl_2 (75%); j) $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{OEt})\text{SnBu}_3$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, DPPP, Et_3N , DMF, $60 \rightarrow 70^\circ\text{C}$ (85%); k) NBS, THF, H_2O , 0°C (85%); l) EtOH (39%).



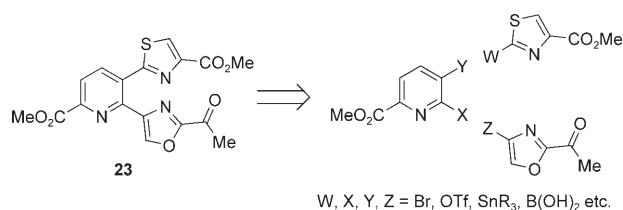
Scheme 12. Synthese des geschützten, dreifach substituierten Pyridinkerns von GE2270A. Reagentien und Bedingungen: a) H_2S , DMAP, Et_3N , Pyridin (90%); b) $\text{EtO}_2\text{CCOCH}_2\text{Br}$, KHCO_3 , THF, dann TFAA, Pyridin, THF (53%); c) TiF_2O , DMAP, Pyridin (93%); d) Ethylvinylether, Et_3N , DPPP, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Toluol, Rückfluss (73%); e) NBS, THF, H_2O ; f) **45**, KHCO_3 , DME dann TFAA, Pyridin, 0°C (63% über 2 Stufen); g) wässr. HCl (2 M), THF; h) TFA- $\text{H}_2\text{N-Cys-OPac}$, Et_3N , Toluol; i) MnO_2 , Toluol (41% über 3 Stufen).

zunächst das Pyridin-Stickstoffatom mit *m*CPBA oxidiert und anschließend mit Trimethylsilylcyanid oder Essigsäureanhydrid umgesetzt, um 2-Cyanpyridin bzw. 2-Pyridon herzustellen. Über eine vierstufige Prozedur kann ein 4-Thiazolylsubstituent mit dem 2-Pyridon verknüpft werden. Dies erfordert zunächst eine Stille-Kreuzkupplung zum Triflat **41**. Bei Reaktion mit NBS entsteht das Bromketon **42**, das schließlich durch eine Hantzsch-Reaktion die gewünschte Thiazoleinheit unter Entstehung des Pyridins **43** liefert.^[67,68] Um jedoch dieses Pyridin bei einer Totalsynthese von Nosiheptid verwenden zu können, müsste man die beiden Ethylesterfunktionen noch differenzieren und die Schutzgruppen orthogonal wieder abspalten.

Sowohl die Sequenz Nitril-Thioamid-Thiazol als auch die Sequenz 2-Pyridon-4-Thiazol wurden zur Synthese des dreifach substituierten Pyridinfragments **47** von GE2270A eingesetzt.^[49,64,65] Die Bisthiazoleinheit wurde durch Reaktion von 2-(Bromacetyl)pyridin **44** und Thiazol-4-thiocarboxamid **45**, das aus einem *threo*-Phenylserinderivat hervorgegangen war, aufgebaut. Dass gerade diese Konfiguration des Phenylserins gewählt wurde, ist nicht nachzuvollziehen und erwies sich auch als unglücklich, denn wie sich herausstellte (siehe Schemata 9 und 16), ist der Naturstoff selbst *S,S*-*erythro*-konfiguriert. Mit der Shioiri-Methode wurde anschlie-

gend die endgültige 2-Thiazolylgruppe angehängt. Das Dimethoxyacetal wurde dagegen in das Aldehyd **46** überführt und dieses dann mit einem Cystein-Pac-Ester umgesetzt. Das dabei entstandene Thiazolin wurde schließlich mit Mangandioxid zu **47** oxidiert. In der letzten von drei Veröffentlichungen zu GE2270A beschrieben Shin und Mitarbeiter,^[65] wie der Pyridinkern in den vollständigen GE2270A-Makrocyclus **5** eingearbeitet wurde (ohne spektroskopische Daten). Nun verbleiben noch die Vervollständigung der Oxazolinseitenkette und eine Desilylierung. Allerdings würde eine erfolgreiche Beendigung der Totalsynthese auf diesem Weg natürlich zum *threo*-Isomer führen, das an einem Zentrum zum Naturstoff epimer ist.

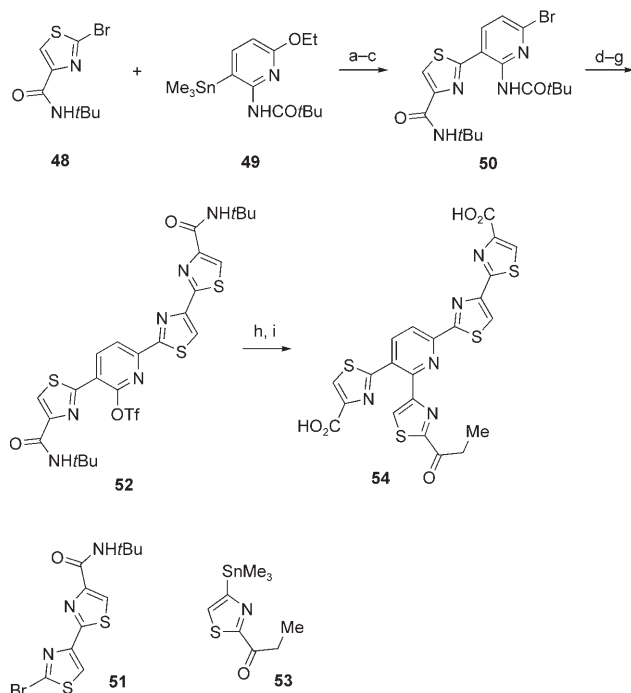
Zwar führen die oben genannten Methoden zu den korrekt substituierten Pyridineinheiten, beruhen aber auf einem stufenweisen Aufbau der fünfgliedrigen Heterocyclen. Ein konvergenterer Ansatz besteht in übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungen von Pyridin mit den anderen Heterocyclen. Die Trennung der Biarylbindungen teilt z. B. ein 2,3,6-trisubstituiertes Pyridin in drei Teilstücke, von denen jedes ähnlich komplex ist. Dieser Ansatz ist in Schema 13 für Dimethylsulfomycinamat skizziert.



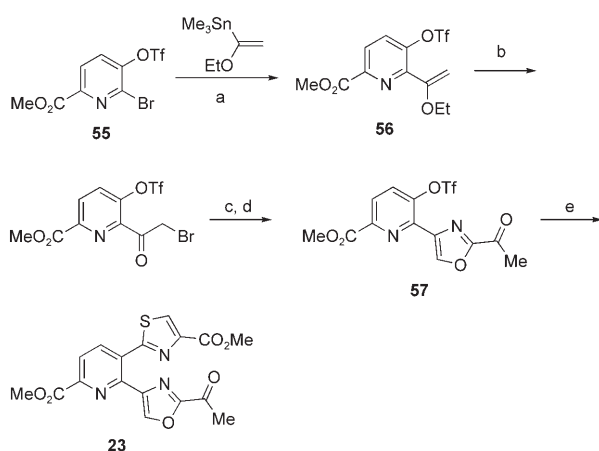
Scheme 13. Retrosynthese von Dimethylsulfomycinamat.

Kelly und Mitarbeiter waren die ersten, die diese Methode in der Thiopeptid-Chemie demonstrierten. Sie synthetisierten Micrococcinsäure (**54**),^[70] indem sie alle drei Pyridin-Thiazol-Bindungen durch palladiumkatalysierte Heterobiarylkupplungen aufbauten. Dabei entstand aus der Kupplung von 2-Bromthiazol **48** mit 3-Trimethylstannylpyridin **49** die erste Pyridin-Thiazol-Bindung; das Produkt wurde gleich zum Brompyridin **50** modifiziert. Die zweite Pyridin-Thiazol-Bindung wurde durch Reaktion einer 1:1-Mischung von **50** und **51** in Gegenwart von Sn_2Me_6 und $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ aufgebaut. Das als Zwischenprodukt entstehende Stannan wurde sofort verbraucht, und das dabei entstehende Kreuzkuppelungsprodukt wurde zum Pyridin-Triflat **52** umgesetzt. Die letzte Pyridin-Thiazol-Bindung wurde durch Kupplung an das 4-Trimethylstannylthiazol **53** gebildet. Die anschließende Hydrolyse ergab **54** (Schema 14).

Die Methode wurde von Kelly und Lang für die Synthese von Dimethylsulfomycinamat (**23**) erweitert (Schema 15).^[71] Ausgangsverbindung war dabei das doppelt aktivierte Pyridin **55**, an dessen C-2-Position ein Oxazolinring und an dessen C-3-Position ein Thiazolring eingeführt wurden. Die direkte Einführung einer Oxazoleinheit an der C-2-Position erwies sich als schwierig, weil kein geeignet funktionalisiertes Oxazoltriflat hergestellt werden konnte. Aus diesem Grund wurde ein vierstufiges Verfahren entwickelt: Die Kupplung



Schema 14. Synthese von Micrococcinsäure. Reagentien und Bedingungen: a) $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, Toluol, geschlossenes Reaktionsgefäß (55 %); b) Me_3SiI , CHCl_3 (72 %); c) POBr_3 , Benzol, 55 °C (88 %); d) **51**, Sn_2Me_6 , $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, Dioxan, 90 °C (49 %); e) H_2SO_4 , MeOH, Rückfluss (66 %); f) wässr. HNO_2 , 0 °C (97 %); g) TiF_4 , Pyridin (58 %); h) **53**, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, LiCl, Dioxan, Rückfluss (89 %); i) H_3O^+ (80 %).

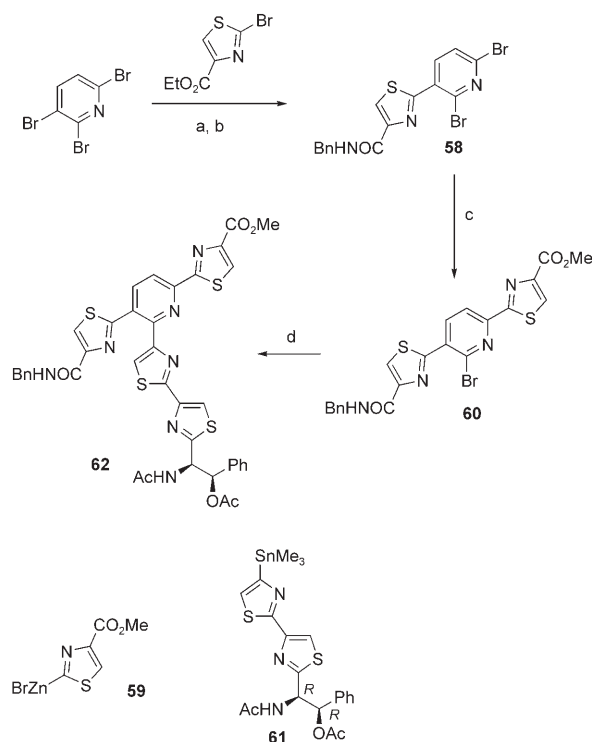


Schema 15. Synthese von Dimethylsulfomycinamat. Reagentien und Bedingungen: a) $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, Dioxan, 100 °C (97 %); b) NBS, THF, H_2O (95 %); c) $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{Me})\text{CONH}_2$, THF, geschlossenes Reaktionsgefäß, 100 °C (65 %); d) OsO_4 , NaIO₄, Dioxan, H_2O (85 %); e) Methyl-2-bromthiazol-4-carboxylat, Sn_2Bu_6 , $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, LiCl, Dioxan, 100 °C (35 %).

von **55** mit $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{OEt})\text{SnBu}_3$ ergab **56** mit vollständiger Regioselektivität. Die Reaktion mit NBS, danach eine Oxazolsynthese nach Hantzsch, Blümlein und Lewy mit Methylacrylamid und anschließende oxidative Spaltung der Doppelbindung lieferten das Pyridin-Oxazol-Derivat **57**. Die

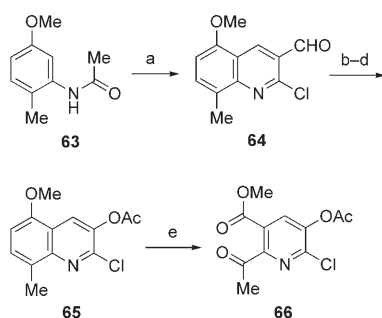
Kupplung von **57** und Methyl-2-bromthiazol-4-carboxylat unter In-situ-Stannanbildung führte schließlich zu **23**.

Die bislang effizienteste Route zu einem Thiopeptid-Pyridinkern war die Synthese des Abbauprodukts **62** von **5** über eine palladiumkatalysierte Kreuzkupplung durch Bach und Heckmann.^[72] Ausgehend von 2,3,6-Tribrompyridin umfasst diese vierstufige Synthese drei aufeinander folgende C-C-Bindungen (Schema 16). Der erste Brom-Lithium-Austausch findet mit vollständiger Regioselektivität an der C-3-Position statt und führt zu 3-Lithiopyridin. Eine Transmetallierung mit Zinkchlorid und anschließende Negishi-Kreuzkupplung mit Ethyl-2-bromthiazol-4-carboxylat führten zum Pyridin **58**. Die darauf folgende Negishi-Kreuzkupplung von **58** und dem Thiazol-Zink-Derivat **59** lieferte die gewünschte 3,6-disubstituierte Pyridinverbindung **60** mit einer Regioselektivität von 6.5:1 des entsprechenden 2,3-disubstituierten Isomers. Schließlich führte eine Stille-Kreuzkupplung von **60** mit (*R,R*)-erythro-Bisthiazolstannan **61** zu **62**. Beim Vergleich der Werte der optischen Rotation stellte sich heraus, dass das synthetische **62** enantiomer zum Original-Abbauprodukt des Naturstoffs war. Auf diese Weise war es möglich, die Konfiguration des Phenylserinrests im Naturstoff als *S,S*-erythro zu bestimmen.



Schema 16. Synthese des heterocyclischen Kerns von *ent*-GE2270 A. Reagentien und Bedingungen: a) BuLi, ZnCl_2 , THF, dann Ethyl-2-bromthiazol-4-carboxylat, $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (81 %); b) BnNH_2 , DiBALH, THF, CH_2Cl_2 (86 %); c) **59**, $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, THF, DMA (78 %); d) **61**, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, Dioxan, 80 °C (61 %).

Wir untersuchten in einem anderen Ansatz, ob als Pyridinvorstufe auch ein einfach zugängliches Chinolin infrage



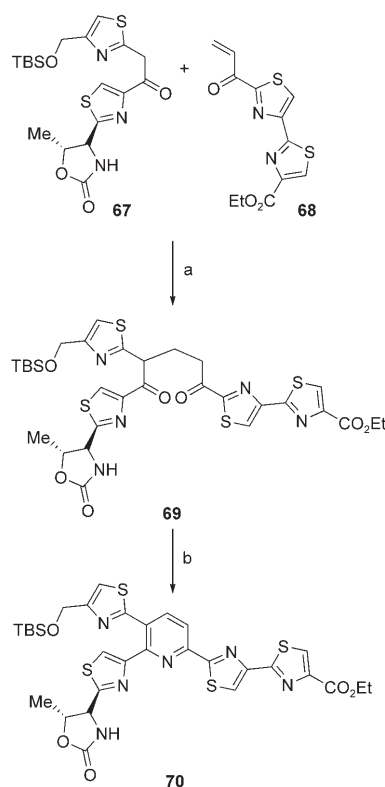
Scheme 17. Synthese eines 2,3,5,6-substituierten Pyridins aus einer Chinolinvorstufe. Reagentien und Bedingungen: a) POCl_3 , DMF, 0°C , dann 120°C (79%); b) MeCO_3H , CHCl_3 ; c) KHCO_3 , wässr. MeOH (46% über 2 Stufen); d) Ac_2O , K_2CO_3 , DMF, 50°C (93%); e) O_3 , CH_2Cl_2 , -20°C , dann Me_2S , -20°C (45%).

kommt (Schema 17).^[73] Dazu wurde das Acetanilid **63** mit Phosphorylchlorid in einer doppelten Vilsmeier-Reaktion zum Chinolin **64** umgesetzt. Nach einer Baeyer-Villiger-Reaktion mit anschließender Hydrolyse und erneutem Anbringen einer Acyl-Schutzgruppe für die Hydroxygruppe wurde die 2,3,5,8-substituierte Verbindung **65** erhalten. Oxidative Spaltung des Benzolrings durch Ozonolyse ergab das 2,3,5,6-substituierte **66**, das schon mit den notwendigen funktionellen Gruppen für die Weiterreaktion zum Pyridinfragment von Nosiheptid versehen ist (der 5-Ester zum Thioamid und in der Folge zum Thiazol; die 6-Acetylgruppe zum Bromacetyl und in der Folge zum Thiazol; die 2-Chlorgruppe durch palladiumkatalysierte Kreuzkupplung zum Thiazol). Weitere Studien zu diesem Schema finden derzeit statt.

2.3.2. Aufbau des Pyridinrings

Thema dieses Abschnitts ist die De-novo-Synthese des Pyridinkerns heterocyclischer Peptide. Die Synthesen unterscheiden sich je nach Komplexität der Gruppen an den acyclischen Vorstufen. Wir werden auch Beispiele von relativ einfach funktionalisierten Pyridinprodukten vorstellen, konzentrieren uns aber auf die vollständig substituierten Thiopeptid-Kernstrukturen.

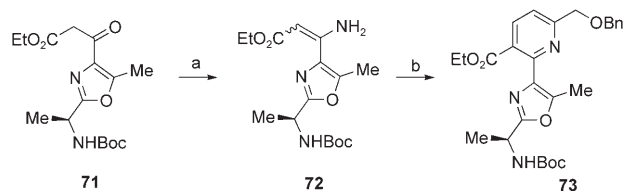
Noch vor zehn Jahren, als wir am Beginn unserer Arbeiten zur Synthese von 2,3,6-substituierten Pyridinen standen, die mit den Thiopeptid-Antibiotika verwandt sind, sahen noch alle veröffentlichten Studien eine stufenweise Modifizierung von bereits vorhandenen Pyridinringen vor (siehe Abschnitt 2.3.1). Später publizierten Ciufolini und Shen jedoch eine einfache, konvergente Synthese des vollständigen heterocyclischen Kerns **70** der Micrococcine.^[74] Der vollständige Pyridinring mit allen drei Thiazolresten wurde dabei ausgehend von einer Reaktion von **67** mit **68** erhalten, deren Thiazoleinheiten alle durch Hantzsch-Thioamid-Reaktionen aufgebaut worden waren. Zunächst gab es Schwierigkeiten bei der Michael-Addition des Enolats von Keton **67** zum Enon **68**, aber mit einer heterogenen Base (Lithiumcarbonat) wurde das gewünschte 1,5-Diketon **69** in fast quantitativer Ausbeute erhalten. Um **69** in ein Pyridin umzuwandeln, wurde es mit Ammoniumacetat in Ethanol versetzt und der



Scheme 18. Synthese des Pyridin-Thiazol-Kerns der Micrococcine. Reagentien und Bedingungen: a) kat. Li_2CO_3 , EtOAc (99%); b) NH_4OAc , EtOH, dann DDQ, CHCl_3 (98%).

entstandene Dihydropyridinring mit DDQ bis zum Micrococcinkern **70** oxidiert (Schema 18).

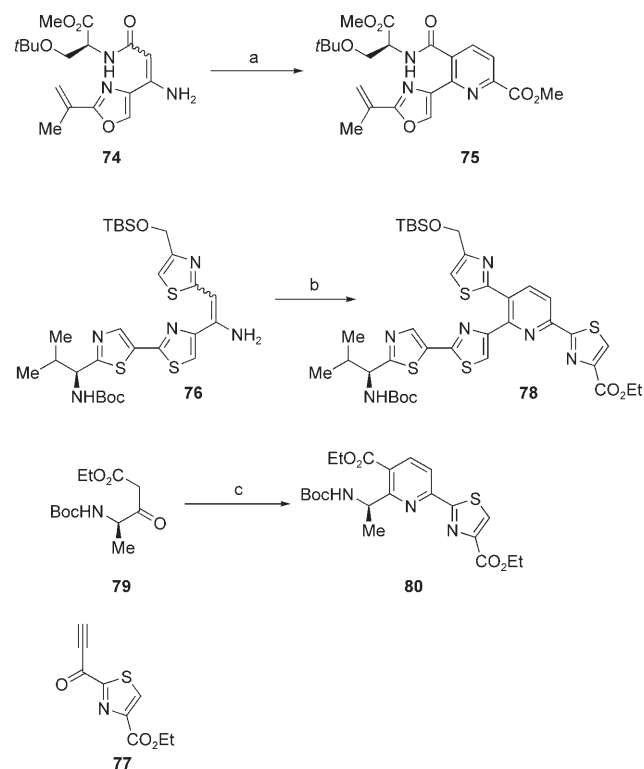
Parallel dazu erkundeten wir eine alternative Route zu substituierten Pyridinen. Die Synthese von Pyridin durch Reaktion eines Inons mit einem Enamin^[75] beschrieben 1957 Bohlmann und Rahtz;^[76] damals wusste man mit dieser Reaktion allerdings noch nicht viel anzufangen. Die Inon-Reaktion ähnelt stark der bekannten Hantzsch-Synthese von Dihydropyridinen, hat jedoch den Vorteil, dass bei ihr der aromatische Ring direkt hergestellt wird, sodass keine weitere Oxidation (Aromatisierung) notwendig ist. Unsere Synthese von Promothiocin A begann mit der Herstellung des Enamins **72** durch Homologisierung des Oxazols **21a** ($\text{R} = \text{Me}$, $\text{PG} = \text{Boc}$, Schema 3) zum β -Ketoester **71** und anschließende Reaktion mit Ammoniumacetat. Für den Schlüsselschritt, die Bildung des Pyridinrings, wurde **72** zunächst bei 50°C in einer konjugierten Addition mit 1-Benzyloxy-3-



Scheme 19. Synthese der Pyridinvorstufe von Promothiocin A mit der Bohlmann-Rahtz-Methode. Reagentien und Bedingungen: a) NH_4OAc , AcOH, Benzol (85%); b) $\text{HC}\equiv\text{CCOCH}_2\text{OBn}$, Wärme (83%).

butin-2-on umgesetzt, anschließend das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand auf etwa 140 °C erhitzt, was die Cyclisierung auslöste. Diese Reaktionsführung ergab das gewünschte Produkt **73** (Schema 19) in guter Ausbeute und ebnete darüber hinaus den Weg zur ersten Totalsynthese von Promothiocin A (**3**; Details hierzu finden sich in Abschnitt 3.2).^[44,77]

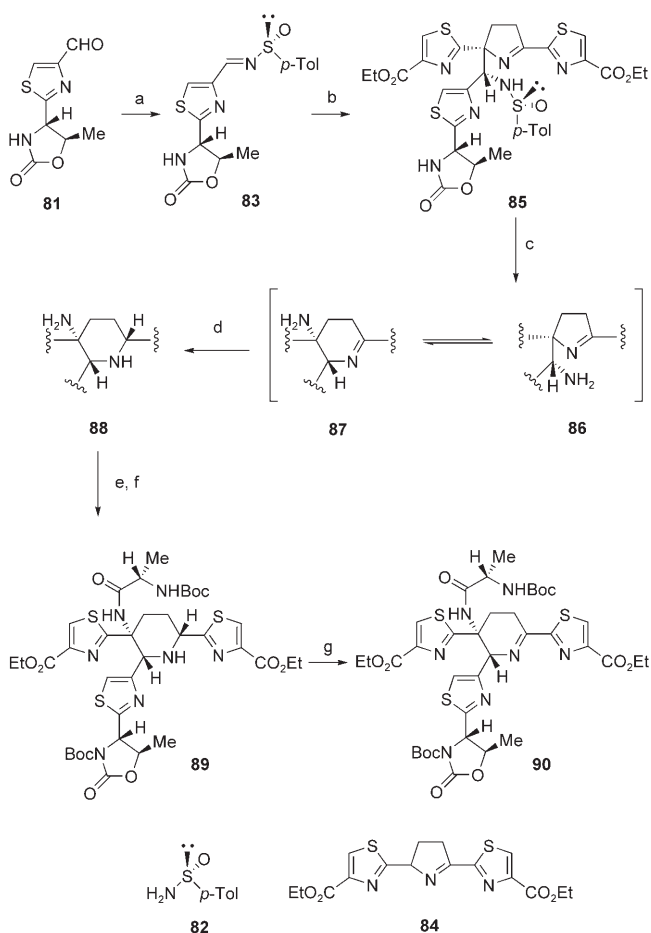
Bagley et al. nahmen die Reaktion genauer unter die Lupe und entwickelten eine Reihe von Modifikationen der Bedingungen, darunter eine Eintopf-Dreikomponentenkupplung (Inon, 1,3-Dicarbonylverbindung, Ammoniumacetat).^[78] Es gelang ihnen, mit diesen Reaktionen die Pyridindomänen auch anderer Thiopeptide aufzubauen (Schema 20). So wurde die Pyridinvorstufe **75** für Dimethylsulfonylmycinamat (**23**) ausgehend vom Enamin **74** in ausgezeichneter Ausbeute erhalten;^[79] die Synthese wurde anschließend unter Eintopfbedingungen wiederholt.^[45,78] Ausgehend vom Enamin **76** und Inon **77** wurde auf die gleiche Weise und in guter Ausbeute der (bereits vollständig mit den erforderlichen Thiazolresten ausgestattete) Pyridinkern **78** der Amythiamicine aufgebaut,^[80a] und eine ähnliche Methode wurde verwendet, um die Pyridindomäne von Micrococcin P1 herzustellen.^[80b] Das Inon **77** wurde auch für die Herstellung der Pyridindomäne **80** von Cyclothiazomycin eingesetzt. Die Reaktion wurde nach dem oben genannten Eintopfverfahren direkt vom β -Ketoester **79** aus gestartet und ergab **80** in mäßiger Ausbeute.^[81]



Scheme 20. Syntheserouten nach Bohlmann und Rahtz zu den Pyridindomänen von Dimethylsulfonylmycinamat, Amythiamicin und Cyclothiazomycin. Reagentien und Bedingungen: a) $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CCOCO}_2\text{Me}$, MeOH, RT (93 %); b) **77**, EtOH, 60 °C, dann Toluol-AcOH, 70 °C (85 %); c) NH_4OAc , EtOH, RT, dann **77**, dann NIS, 0 °C (55 %).

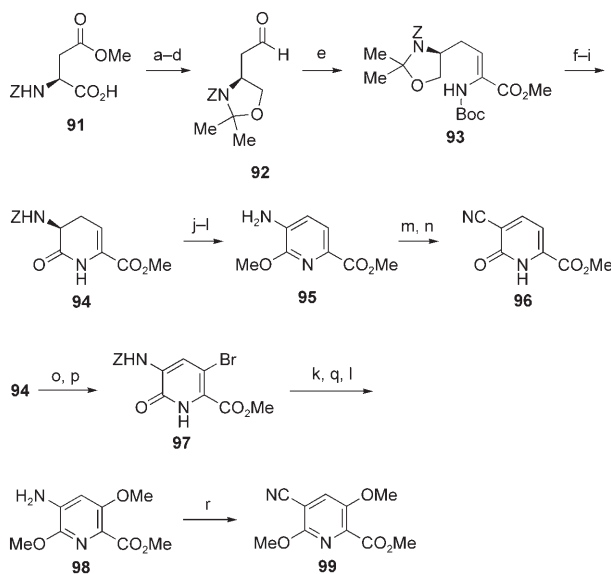
Hashimoto und Mitarbeiter beschrieben die enantioselective Synthese des vierfach substituierten Dehydropiperidins **90** der Thiostrepton-Antibiotika.^[82] In dieser bemerkenswerten Synthese (Schema 21) wurde ein von **84** abgeleitetes Azomethinylid mit dem chiralen Sulfinimin **83** gekuppelt, das aus Threonin über das Thiazol-4-carbaldehyd **81** hergestellt worden war, wodurch **85** mit einem fünfgliedrigen Iminring entstand. Nach Desulfinylierung mit TFA in Ethanol lag eine Gleichgewichtsmischung aus dem fünfgliedrigen Iminring **86** und dem sechsgliedrigen Iminring **87** vor. Weil die Imingruppe in **86** sterisch abgeschirmt ist, wird nur **87** mit NaBH_3CN stereoselektiv reduziert. Schützen der NH-Gruppe des Oxazolidinonrests in **88** mit Boc_2O und anschließende Kondensation der freien Aminogruppe mit Boc-Ala-OH ergab das Piperidin **89**. Das Zielmolekül **90**, das dem vierfach substituierten Dehydropiperidinkern der Thiostrepton-Antibiotika entspricht, wurde schließlich durch Dehydrierung von **89** mit $t\text{BuOCl}$ und Triethylamin erhalten.

Um geeignet substituierte heterocyclische Vorstufen für die Micrococcine und Nosiheptid zu erhalten, arbeiteten Shin



Scheme 21. Synthese des vierfach substituierten Dehydropiperidinkerns der Thiostreptonfamilie. Reagentien und Bedingungen: a) **82**, LiClO_4 , Et_3N (8 Äquiv.), THF; b) **84**, Et_3N (aus der vorherigen Stufe), THF, –25 °C (71 % über 2 Stufen); c) TFA, EtOH; d) NaBH_3CN , AcOH, EtOH (52 % über 2 Stufen); e) Boc_2O , DMAP, Et_3N , THF, 0 °C (84 %); f) (S)-Boc-Ala-OH, CIP, HOAt, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 (93 %); g) $t\text{BuOCl}$, THF, –78 °C, dann kat. DMAP, Et_3N (95 %).

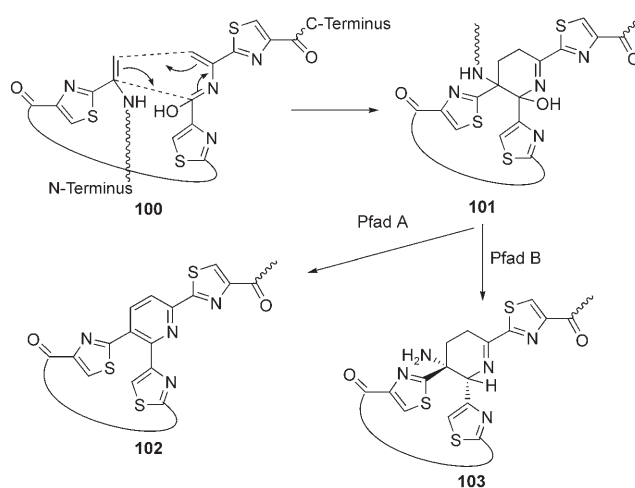
und Mitarbeiter ausgehend von Asparaginsäure eine relativ lange Syntheseroute von 2,3,6- und 2,3,5,6-substituierten Pyridinen aus.^[83] Nach Schützen der (*S*)-Asparaginsäure als *N*-Z-Methylester gelangten sie schrittweise zum Aldehyd **92**, den sie in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit (EtO)₂POCH(NHBoc)CO₂Me zur Dehydroaminosäure **93** umsetzten (Schema 22). Die Spaltung der Isopropyliden-gruppe, eine Zweistufenoxidation und die Entfernung der Boc-Gruppe mit TFA ergaben dann das Dihydropyridon **94** (48 % über vier Stufen). Dieses wiederum diente als Vorstufe für drei- und vierfach substituierte Pyridine. Eine weitere Oxidation mit MnO₂ und anschließende O-Methylierung sowie Entfernen der Schutzgruppe am Stickstoffatom ergaben das 3-Aminopyridin **95**. Nun sollte im Schlüsselschritt ein Substituent an der C-3-Position eingeführt werden; dies gelang durch Diazotierung, Umwandlung in das Iodid unter klassischen Sandmeyer-Bedingungen und anschließende Cu^I- sowie Pd⁰-katalysierte Reaktion mit KCN. Der Methylester wurde nachfolgend zum Pyridon **96** gespalten, das sehr gut weiterverarbeitet werden kann: Denkbar ist eine Route über das entsprechende C-2-Triflat und anschließende konventionelle Manipulation des Nitrilsubstituenten an der C-3-Position und des Estersubstituenten an der C-6-Position zu Thiazolen; hierzu wurde bisher allerdings noch nichts veröffentlicht. Parallel dazu wurde Dihydropyridon **94** bromiert und zu Pyridon **97** oxidiert (Schema 22). Die kupferkatalysierte Entfernung des Bromsubstituenten ergab **98**. Nach einer Reihe ähnlicher Transformationen an der 3-Amino-



Schema 22. Synthese von drei- und vierfach substituierten Pyridinen. Reagentien und Bedingungen: a) DCC, HOBT, THF, dann NaBH₄ (86 %); b) *p*-TsOH, 2,2-Dimethoxypropan, Aceton (87 %); c) NaBH₄, CaCl₂, EtOH (91 %); d) SO₃, Pyridin, DMSO, Et₃N, CHCl₃; e) (EtO)₂POCH(NHBoc)CO₂Me, DBU, CHCl₃ (91 % über 2 Stufen); f) 4 % TFA in CHCl₃ (87 %); g) SO₃, Pyridin, DMSO, Et₃N, CHCl₃ (61 %); h) Jones-Reagens, Aceton (90 %); i) TFA (100 %); j) MnO₂, CHCl₃ (80 %); k) MeI, Ag₂CO₃, CHCl₃ (87 %); l) 10 % Pd-C, H₂, MeOH (99 %); m) 1. NaNO₂, 3 M HCl, THF; 2. CuI; 3. CuI, [Pd(PPh₃)₄], KCN, MeCN (40 % über 3 Stufen); n) BBr₃, CH₂Cl₂ (84 %); o) 1. NBS, CHCl₃; 2. Et₃N (98 %); p) CuBr₂, DBU, HMTA (84 %); q) NaOMe, CuI, DMF (62 %); r) NaNO₂, HCl, THF, dann CuCN, CuSO₄, H₂O (31 %).

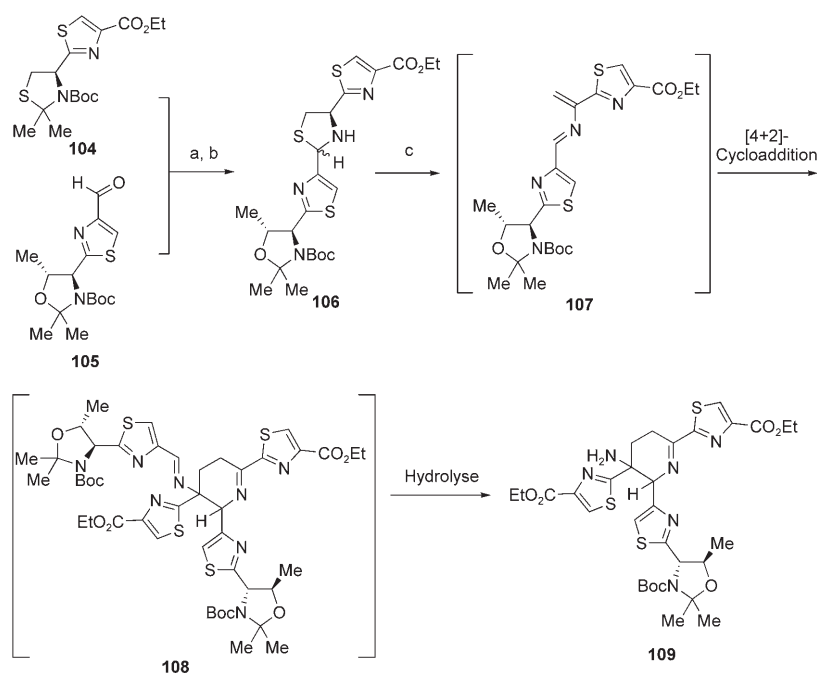
gruppe wurde das vierfach substituierte Pyridin **99** in mäßiger Ausbeute erhalten. Die weitere Modifizierung von **99** zu einer nützlichen Nosiheptid-Vorstufe steht noch aus.

Eine interessante Syntheseroute zu den zentralen Pyridinringen der Thiopeptid-Antibiotika orientiert sich am mutmaßlichen Biosyntheseweg. Bycroft und Gowland präsentierten 1978 nicht nur die Struktur von Micrococcin P1,^[23] sondern schlugen auch vor, dass sein Pyridinring, ebenso wie der Tetrahydropyridinring in Thiostrepton, biogenetisch aus der „Wechselwirkung zweier Dehydroalanineinheiten“ hervorgegangen sein könnte. Diese wiederum könnten durch Dehydratisierung von zwei Serinresten der Peptidvorstufe entstanden sein. Dieser Vorschlag wurde kurz danach durch Isotopen-Markierungsexperimente von Floss und Mitarbeitern gestützt, die eine – allerdings nicht notwendigerweise konzertierte – Cycloaddition annahmen.^[84,85] Eine solche intramolekulare Aza-Diels-Alder-Reaktion führt ausgehend vom 2-Azadien **100** (der Enolform einer Amidbindung) zum Hydroxytetrahydropyridin **101**. Infolge anschließender Aromatisierung durch Dehydratisierung und Verlust der NHCOR-Einheit entsteht der Pyridinkern **102** der Micrococcine (Schema 23, Pfad A). Alternativ führt eine 1,4-Reduktion nach der Dehydratisierung zum Tetrahydropyridin-Bestandteil **103** von Thiostrepton (Schema 23, Pfad B).



Schema 23. Hypothese zur Biosynthese des Pyridinkerns (Pfad A) und des Tetrahydropyridinkerns (Pfad B) der Thiopeptid-Antibiotika.

2001 machten wir uns an die Verifizierung dieses Synthesevorschlages; allerdings hatten sich auch Nicolaou und seine Mitarbeiter von der Bycroft-Gowland-Floss-Hypothese inspirieren lassen und veröffentlichten bereits zwei Monate vor uns ihre Arbeit. Die Nicolaou-Strategie umfasst die Synthese eines 2-Azadiens und seine Dimerisierung durch eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion zu einem Tetrahydropyridin, das zur weiteren Modifizierung in Richtung Thiostrepton geeignet ist.^[86,87] Dazu wurden zwei Thiazolbausteine **104** und **105** nach Standardmethoden aus Cystein bzw. Threonin aufgebaut und diese zum Thiazolidin **106** vereinigt, der Vorstufe zum gewünschten 2-Azadien (Schema 24). Unter ursprünglich von Öhler und Schmidt entwickelten



Schema 24. Synthese der Tetrahydropyridindomäne von Thioestrepton. Reagentien und Bedingungen: a) TFA, CH_2Cl_2 (1:1), 0°C , dann EtOH, H_2O (1:1), 25°C ; b) KHCO_3 , EtOH, H_2O (1:1), $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ (90% über 2 Stufen aus **104**); c) Ag_2CO_3 , DBU, BnNH_2 , -12°C , dann H_2O , EtOAc (1:1), $-12 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ (60% plus 68% wiedergewonnenes **105**).

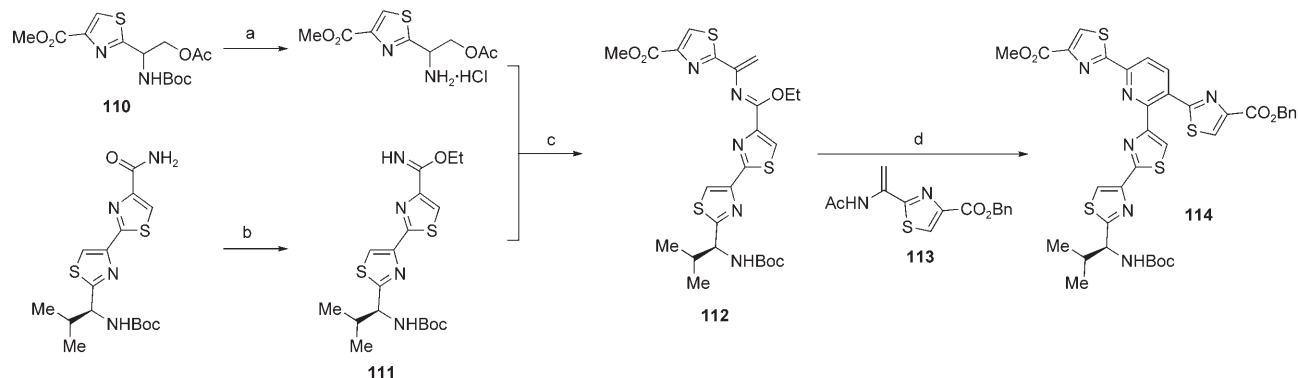
Bedingungen in Form einer Umsetzung mit Silbercarbonat und DBU^[88] wurde das 2-Azadien **107** hergestellt, das spontan in einer Diels-Alder-Reaktion zum Tetrahydropyridin **108** dimerisierte. Durch Hydrolyse wurde das überflüssige Thiazol entfernt und so außer dem wiedergewinnbaren Thiazol-4-carbaldehyd **105** das Tetrahydropyridin **109** als Diastereomergemisch erhalten.^[86, 87] Wird zu Beginn ein nucleophiles Amin (Benzylamin) zugegeben, setzt das Iminzwischenprodukt **108** gleich das gewünschte Amin **109** frei, wodurch schädliche Nebenreaktionen vermieden werden.

Anders als Nicolaou et al. versuchten wir, in unserem Ansatz die von Bycroft, Gowland und Floss angedeutete Dien-Dienophil-Kombination aus Serinderivaten nachzuvollziehen. Als Diene kamen 1-Alkoxy-2-azadiene infrage;

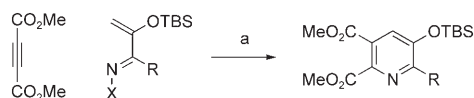
sie ahmen das mutmaßliche Dehydroalanin-Dipeptid nach, indem sie in der gewünschten Enolform fixiert sind. Als Dienophile wurden Derivate von *N*-Acetyldehydroalanin eingesetzt, deren NHAc-Gruppe dem N-Terminus der Peptidkette entspricht (siehe Schema 23). Nach einer Reihe von Voruntersuchungen, die die Eignung dieses Ansatzes belegten,^[89] gelang es uns, über eine biomimetische Aza-Diels-Alder-Reaktion den 2,3,6-Thiazolyl-substituierten Pyridinkern **114** der Amythiamicine zu synthetisieren (Schema 25).^[24, 90] Dabei wurde zunächst die Schutzgruppe vom Thiazol **110**, das aus Serin stammt, entfernt und das resultierende Amin mit dem von Valin abgeleiteten Bisthiazolimidat **111** verknüpft. Nach Eliminierung der Acetoxygruppe wurde das 2-Azadien **112** gebildet. Das Dienophil **113** kann zwar auch von Serin abgeleitet werden, wenn aus einem zu **110** analogen Thiazol ein Acetat eliminiert wird; allerdings erwies sich die Reduktion des Oxims von 2-Acetylthiazolen als der einfachere Zugang zu solchen Dehydroalaninderivaten. Die entscheidende Diels-Alder-Reaktion gelang durch Erhitzen von **112** und **113** in Toluol unter Mikrowellenbestrahlung. Dabei entstand – wenngleich in mäßiger

Ausbeute – ein Pyridin **114**, dessen funktionelle Gruppen den Einbau in den Naturstoff ermöglichten (siehe Abschnitt 3.3).

Im Rahmen von Versuchen zur Synthese des 2,3,5,6-substituierten Pyridinkerns von Nosiheptid, dessen Hydroxygruppe an der C-3-Position eine zusätzliche Hürde bereitstellt, erforschten wir auch die Diels-Alder-Reaktion von 1-Azadienen.^[91] In einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit elektronenarmen Alkinen ergaben einige 3-Siloxy-1-azabutadiene auf Oxim- oder Hydrazonbasis 3-Siloxypyridine (Schema 26). Zwar sind die Ausbeuten nur mäßig, allerdings sind die Reaktanten für die Diels-Alder-Reaktion einfach zugänglich, und die Reaktion bietet einen schnellen Weg zu 2,3,5,6-substituierten Pyridinen mit Sauerstoffs substituent an der C-3-Position. Vor kurzem wurde dieser Ansatz auf die



Schema 25. Synthese des Pyridinkerns der Amythiamicine. Reagentien und Bedingungen: a) 4 M HCl in Dioxan; b) $\text{Et}_3\text{O}^+\text{PF}_6^-$, CH_2Cl_2 (100%); c) CH_2Cl_2 , dann DBU, CHCl_3 (63% über drei Stufen aus **110**); d) Toluol, Mikrowellen, 120°C (33%).



Schema 26. Hetero-Diels-Alder-Reaktion von 3-Siloxy-1-azabutadienen ($R = \text{Me}$ oder CO_2Me ; $X = \text{OTBS}$ oder NMe_2). Reagentien und Bedingungen: a) Toluol, Mikrowellen, 110–180°C (24–56%).

Synthese des vollständigen Pyridinkerns von Nosiheptid ausgeweitet.^[92]

2.4. Indole

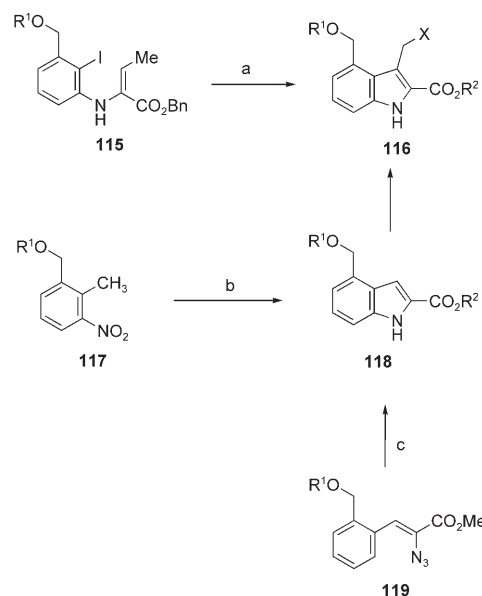
Indolringe sind bei Thiopeptid-Antibiotika auf die Nosiheptid-Verbindungsklasse beschränkt; hierzu zählen Nosiheptid (**6**) selbst, Glycothiohexid, S54832A-1 und die erst vor kurzem entdeckten Nocathiacine.^[34] Der Indolring wird über Ester- (oder Thioester-) Bindungen mit der Carboxylatgruppe an der C-2-Position und mit der Hydroxymethylgruppe an der C-4-Position in den heterocyclischen Peptid-Makrocyclus eingeführt. An der Indol-3-Position befindet sich entweder wie in **6** eine Methylgruppe oder eine zweite Hydroxymethylgruppe, die ebenfalls in den Makrocyclus eingeführt wird. Wahrscheinlich lagert sich bei der Biosynthese des 2,3,4-substituierten Indolrings von Nosiheptid zuerst Tryptophan zu 3-Methylindol-2-carbonsäure um (unter Verlust von Formaldehyd und Ammoniak). Anschließend erfolgt eine Methylierung an der C-4-Position.^[84] Die Nocathiacine und S54832A-1 enthalten die relativ seltene *N*-Hydroxyindoleinheit. Präparative Arbeiten konzentrierten sich im Wesentlichen auf die 2,3,4-substituierten Indole der allgemeinen Struktur **116** ($X = \text{H}$ oder O-PG).

Synthesewege zum Nosiheptid-Indol **116** ($X = \text{H}$) verlaufen über die intramolekulare Heck-Reaktion des Iodanilins **115**^[93a] oder über eine klassische Reissert-Synthese des Nitrotoluols **117** zum 4-substituierten Indol-2-carboxylat **118**. Nach Hydrolyse zur Carbonsäure (**118**, $R^2 = \text{H}$) wird an der C-3-Position methyliert (Schema 27).^[93b] Wir wählten als Syntheseroute zu **118** die Thermolyse von einfach zugänglichen Azidocinnamaten **119** mit anschließender Formylierung zur Einführung des C-3-Substituenten. Die darauf folgende Reduktion des Aldehyds ergab je nach Bedingungen die 3-Methyl- und die 3-Hydroxymethyl-Verbindungen.^[94]

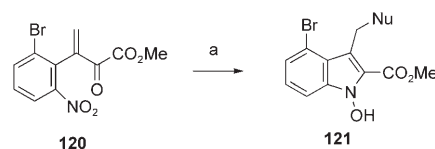
Erst kürzlich wurden Modellstudien zu Nocathiacinen durchgeführt. Dabei wurde eine neue Synthese von *N*-Hydroxyindolen **121** durch Reduktion der Nitroverbindungen **120** vorgestellt (Schema 28).^[95]

2.5. 7,8-Dihydrochinoline

Der 7,8-Dihydrochinolinring ist in **2** und in den erst später isolierten Thiopeptin- und Siomycin-Antibiotika enthalten.^[34] Die Biosynthese der 7,8-Dihydrochinoline geht von Tryptophan aus; als Mechanismus wurde eine Methylierung an der C-2-Position mit anschließender Ringerweiterung vorgeschlagen.^[85] Gemeinsame Strukturelemente sind ein 8-Hy-

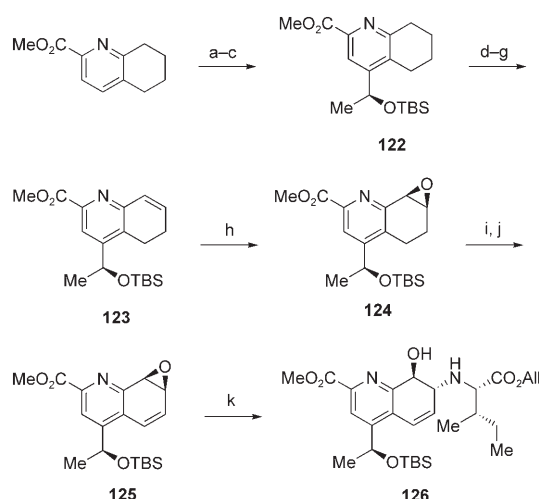


Schema 27. Reaktionswege zu den Indoleinheiten von Nosiheptid und Glycothiohexid. Reagentien und Bedingungen: a) Heck-Reaktion; b) Reissert-Reaktion; c) Azid-Thermolyse.



Schema 28. Synthese von *N*-Hydroxyindolen, die mit den Nocathiacinen nahe verwandt sind. Reagentien und Bedingungen: a) SnCl_2 , DME, NuH (18–75 %).

droxy-4-(hydroxyethyl)-7,8-dihydrochinolin-2-carboxylat, das an der C-7-Position mit einem Valin- oder Isoleucinrest verknüpft ist. Zwei Arbeitsgruppen haben sich mit der Synthese dieser Chinoline befasst, und beide wählten als Schlüsselschritt die Ringöffnung eines chiralen, durch asymmetrische Jacobson-Epoxidierung gebildeten Epoxids (Schema 29).^[87,96–98] Da beide Strategien im Grunde gleich sind, ist in Schema 29 nur die Route nach Nicolaou et al. dargestellt. Ausgangsverbindung war hier das 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin-2-carboxylat, das zunächst an der C-4-Position durch nucleophile Addition einer Acetyl-Radikalspezies mit einer Acetylgruppe versehen wurde. Anschließend wurde das Keton asymmetrisch reduziert und der entstehende Alkohol unter Bildung von **122** geschützt. Durch eine Boekelheide-Umlagerung wurde ein Sauerstoffs substituent an der C-8-Position eingeführt und die oxygenierte Spezies zu **123**, dem Substrat für die asymmetrische Epoxidierung, dehydratisiert. Die diastereoselektive Epoxidierung erfolgte im Anschluss mit NaOCl und in Gegenwart eines Katsuki-Mn-Salen-Katalysators. Das Hauptprodukt dieser Reaktion, **124**, wurde einer radikalischen Bromierung und anschließenden Eliminierung zu **125** unterzogen. Die Öffnung des Epoxids mit dem Isoleucinallylester in Gegenwart von Lithiumperchlorat ergab schließlich das gewünschte Chinolin **126** (Schema 29).



Schema 29. Synthese der Dihydrochinolineinheit von Thiostrepton. Reagentien und Bedingungen: a) MeCHO, H₂O₂, FeSO₄, TFA (99%); b) modifizierte CBS-Reduktion (95%, 90% ee); c) TBSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂ (95%); d) *m*-CPBA, CH₂Cl₂; e) TFAA, CH₂Cl₂; f) wässr. K₂CO₃ (55% über 3 Stufen); g) Burgess-Reagens, THF, Benzol (60%); h) asymmetrische Epoxidierung (82%; 74% de); i) NBS, AIBN, CCl₄ (44%); j) DBU, THF (96%); k) (*S*)-H-Ile-OAll, LiClO₄, MeCN (69%).

Dieses war das Schlüsselintermediat bei der bahnbrechenden Synthese von Thiostrepton durch Nicolaou et al. (siehe Abschnitt 3.4). Der Syntheseweg von Hashimoto, Nakata et al. unterscheidet sich im Wesentlichen in der zeitlichen Abfolge der einzelnen Schritte: Weil die 4-Acetylgruppe nach der Epoxidierung reduziert wurde, entstand zunächst ein Dihydrochinolin, das für die Synthese von Siomycin A benötigt wurde (siehe Abschnitt 3.5).

3. Totalsynthesen von Thiopeptid-Antibiotika

Obwohl manche Thiopeptid-Antibiotika schon seit über 50 Jahren bekannt sind, war bis in die späten 1990er Jahre keinerlei Fortschritt bei ihrer Totalsynthese zu verzeichnen. Nur bei sechs Mitgliedern dieser Naturstofffamilie gelang bis heute eine eindeutige Totalsynthese: Promothiocin A, Amythiamicin D, Thiostrepton, GE2270A, GE2270T und Siomycin A. Bei anderen Mitgliedern, z. B. bei Nosiheptid, gab es jedoch immerhin Fortschritte. Dreimal wurde außerdem die angebliche Synthese von Micrococcin beschrieben – tatsächlich stimmte aber keines der Endprodukte mit dem Naturstoff überein.

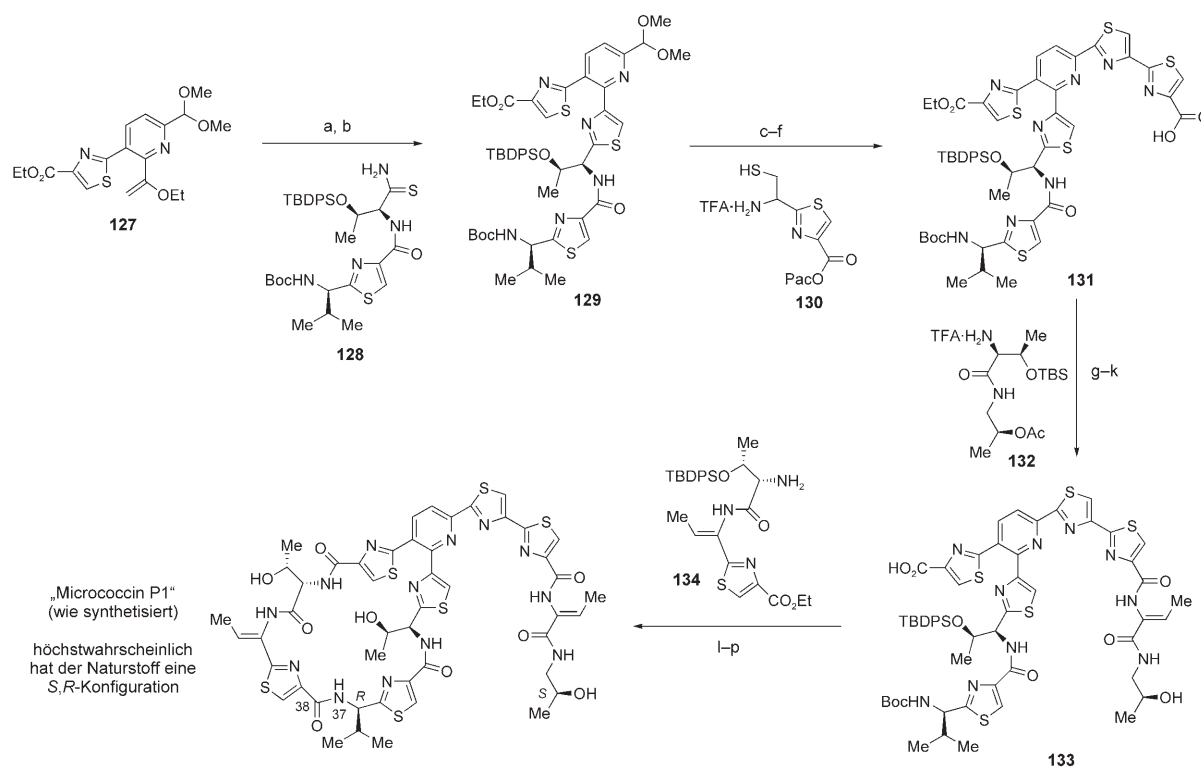
3.1. Micrococcin

Micrococcin wurde 1948 als erstes Thiopeptid isoliert und auch als erstes Thiopeptid „synthetisiert“ (diesen Begriff müssen wir allerdings mit Vorsicht verwenden). Im Jahr 1997 veröffentlichten Shin und Mitarbeiter einen Beitrag, in dem sie die Synthese des Naturstoffs „Micrococcin P“ beschrieben.^[99] Die Struktur dieser Substanz hatten bereits Walker

und Mitarbeiter am National Institute for Medical Research in London erforscht.^[18–22] Dieses Molekül für eine Synthese auszuwählen, war etwas überraschend, denn Micrococcin P war 20 Jahre zuvor als Mischung zweier Verbindungen identifiziert worden, die Micrococcin P1 und Micrococcin P2 genannt worden waren.^[23] Daher müssen wir folgern, dass die Publikation von Shin et al., die später auch als Full Paper veröffentlicht wurde,^[100] nicht die Synthese eines bekannten Naturstoffs beschreibt. Einige Monate später veröffentlichte die Gruppe um Shin die erste Synthese von Micrococcin P1.^[25] In diesem und dem darauf folgenden Beitrag^[26] wird die Synthese der vollständigen Bycroft-Gowland-Struktur **1a** beschrieben – allerdings wählten die Forscher unerklärlicherweise ein Molekül aus, das zu **1a** in der Isoalaninol-Seitenkette epimer ist. Dies ist sehr erstaunlich, denn an der *R*-Konfiguration des entsprechenden Zentrums besteht kein Zweifel: Sie wurde in Walkers Originalarbeit eindeutig belegt.^[19,22] Aus diesem Grund entspricht die Struktur des synthetisierten Moleküls nicht der des Thiopeptids, auch wenn die Autoren offensichtlich der Überzeugung waren, den Naturstoff selbst in Händen zu halten.

In Anbetracht von Shins grundlegenden Beiträgen zur Thiopeptidforschung wollen wir seine „Synthese von Micrococcin P1“ hier dennoch erläutern (Schema 30). Die Synthese war auf eine Makrocyclisierung an der 37–38-Amidbindung ausgelegt und startete mit dem gemäß Schema 12 hergestellten Pyridin **127**. Für die Hantzsch-Reaktion mit dem Thioamid **128** (hergestellt durch Verknüpfung eines von (*R*)-Valin abgeleiteten Thiazols mit einem geschützten Threoninamid und anschließende Umwandlung zum Thioamid) wurde das Pyridin **127** zum Bromacetylderivat umgewandelt. Nach Entfernen der Schutzgruppe des Kupplungsprodukts **129** wurde der entstehende Pyridincarbaldehyd mit dem von Cystein abgeleiteten Thiazol **130** kondensiert. Eine anschließende Oxidation des Thiazolins mit MnO₂ und selektive Hydrolyse des Pac-Esters ergab das 2,3,6-Tristhiazolylpyridin **131**. Mithilfe des BOP-Reagens wurde das Carboxylat mit dem Threoninderivat **132** verknüpft, wonach der TBS-Ether selektiv gespalten wurde. Eine Standard-Dehydrierung des Threoninrests lieferte das Dehydropeptid-Derivat, und die anschließende Hydrolyse der Ester- und Acetatfunktionen führte zum Zwischenprodukt **133**. Durch Verknüpfung mit dem Thiazol-4-carboxylat, sequenzielle Entfernung der Schutzgruppen am C- und N-Terminus und anschließende Makrocyclisierung (wieder nach dem BOP-Verfahren) wurde das letzte Fragment **134** eingeführt. Nach Entfernung der beiden Silylether wurde „Micrococcin P1“ erhalten, das in der Isoalaninol-Seitenkette epimer zur Bycroft-Gowland-Struktur **1a** ist. Später stellte sich noch heraus, dass das Produkt dieser Synthese auch am Valin-abgeleiteten Thiazolzentrum epimer zur wahrscheinlichen Naturstoffstruktur ist. Offenbar verhinderte also die epimere Konfiguration der ausgewählten Startverbindungen die erfolgreiche Totalsynthese des Thiopeptid-Naturstoffs durch Shin et al.

Schließlich gelang 1999 Ciufolini und Shen die Synthese von **1a**.^[27] In Weiterführung ihrer früheren Arbeiten zur Pyridindomäne **70** (Schema 18) wählten sie für die endgültige Makrocyclisierung die 28–29-Amidbindung aus. Dafür wurde der Ethylester im Pyridinkern **70** hydrolysiert, eine zusätzli-



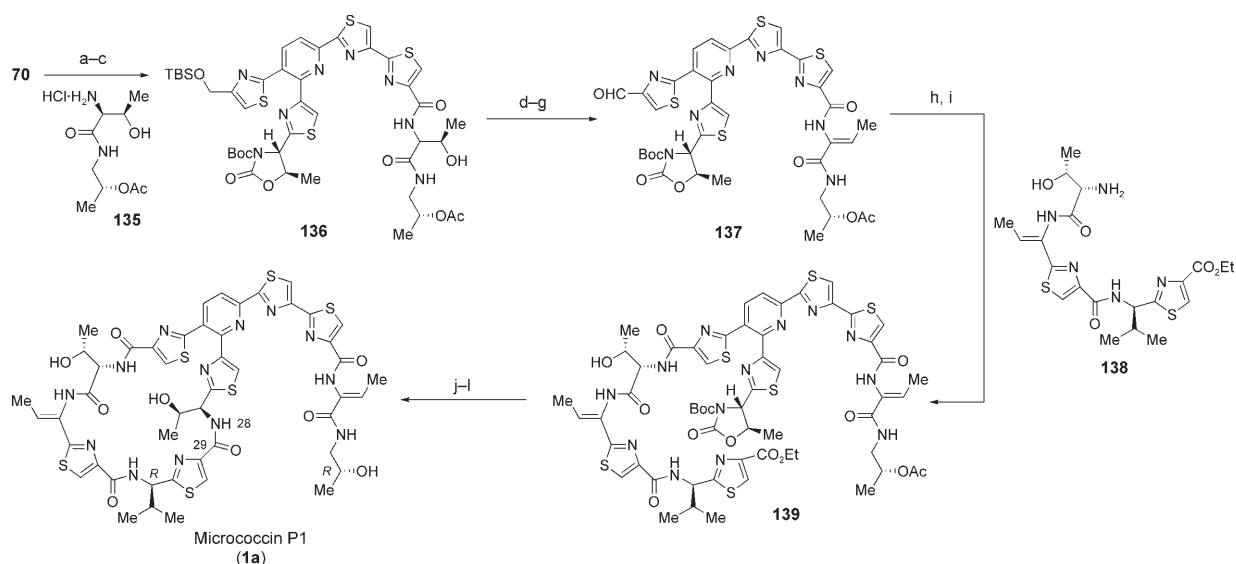
Schema 30. Synthese von „Micrococcin P1“. Reagentien und Bedingungen: a) NBS, wässr. THF; b) **128**, KHCO_3 , DMF, 0°C , dann TFAA, Pyridin (69% von **127**); c) 2 M HCl, THF; d) **130**, Toluol; e) MnO_2 , Toluol (28% aus **129**); f) 1 M LiOH, THF (100%); g) **132**, BOP, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DMF (89%); h) 70% AcOH, THF (64%); i) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C ; j) DBU, CH_2Cl_2 (97% über 2 Stufen); k) 1 M LiOH, THF (72%); l) **134**, BOP, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DMF (91%); m) 1 M LiOH, THF; n) TFA, CH_2Cl_2 ; o) BOP, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DMF; p) TBAF, THF (13% über 4 Stufen aus **133**).

che Boc-Schutzgruppe am Oxazolidinon eingeführt und die freie Säure mit dem Threoninderivat **135** verknüpft (Schema 31). Über drei Stufen wurde auf diese Weise **136** in ausgezeichneter Ausbeute erhalten. Nach Entfernen der Schutzgruppen des Silylethers wurde das entstehende 4-Hydroxymethylthiazol chemoselektiv zum Thiazol-4-carbaldehyd oxidiert, und anschließend wurde durch Dehydrierung der Threoninseitenkette der Dehydroaminosäurerest erhalten. Eine Pinnick-Oxidation des Thiazolaldehyds **137** lieferte dann den Carbonsäurepartner zur Verknüpfung mit dem Threonin-Tripeptid **138**, die mit BOPCl durchgeführt wurde. In den abschließenden Stufen wurden der N- und C-Terminus von **139** von ihren Schutzgruppen befreit, und mit DPPA erfolgte die Makrocyclisierung zur Zielstruktur **1a**. Die Ausbeute über die längste lineare Sequenz von 23 Stufen war mit 5.7% sehr beeindruckend. Leider produzierte auch diese Synthese eines Micrococcins wie bereits angesprochen nicht das natürliche Micrococcin P1. Somit musste die Struktur **1a** von neuem untersucht (siehe Abschnitt 1)^[28,29] und neu als **1b** formuliert werden. Wir warten nun also darauf, dass die Struktur letztlich durch Totalsynthese bestätigt wird.

3.2. Promothiocin A

Die erste unangefochtene Synthese eines natürlichen Thiopeptid-Antibiotikums, nämlich die von Promothiocin A (**3**), gelang uns 1998.^[77] Zu Anfang war die Konfiguration des

Naturstoffs noch nicht bekannt. Wir setzten daher einfach voraus, dass die drei Stereozentren von *S*-Aminosäuren stammen, was in Anbetracht vorhergehender Diskussionen über die weit verbreiteten stereochemischen Unklarheiten in der Thiopeptidforschung etwas gewagt war. Ausgangspunkte der Synthese waren die beiden Oxazole **21a** und **b**, die durch unser Rhodiumcarbenverfahren hergestellt wurden (Schema 3). Auf diese Weise wurde das Oxazol **21a** ($\text{R} = \text{Me}$, $\text{PG} = \text{Boc}$) mithilfe der schon erwähnten Bohlmann-Rahtz-Chemie in das Pyridin **73** überführt (Schema 19). Anstatt der eigentlich offensichtlicheren Esterfunktion wählten wir eine geschützte primäre Hydroxygruppe an Position 6 des Pyridins aus, um mögliche Probleme zu vermeiden, die bei der selektiven (orthogonalen) Entfernung der Esterschutzgruppe in Gegenwart von weiteren geschützten Esterfunktionen auftreten können. Parallel dazu wurde durch Hydrogenolyse die Schutzgruppe von Oxazol **21b** ($\text{R} = \text{H}$, $\text{PG} = \text{Z}$) entfernt und das entstehende Amin mit *N*-Boc-Valin verknüpft, das mit der Methode gemischter Anhydride aktiviert worden war. Anschließend wurde der Ethylester am Oxazol hydrolysiert, eine zweite Aktivierung mit Isobutylchlorformiat durchgeführt und das Oxazol durch die modifizierte Hantzsch-Reaktion mit dem Thiazol **140** (abgeleitet aus (*S*)-Alanin) verknüpft (Schema 5). Das Zwischenprodukt nach saurer Spaltung der Boc-Schutzgruppe war das Valin-Oxazol-Thiazol-Tripeptid **141** (Schema 32). Nun war alles bereit für die Verknüpfung mit dem Pyridinfragment **73** durch Hydrolyse der Ethylestereinheit in **73** und eine weitere durch ein gemischtes



Schema 31. Synthese der Struktur **1a** von Micrococcin P1. Reagentien und Bedingungen: a) LiOH, wässr. THF; b) Boc_2O , DMAP, Et_3N , CH_2Cl_2 ; c) **135**, BOPCl, Et_3N , MeCN (84 % über 3 Stufen); d) TBAF, THF; e) MnO_2 , EtOAc; f) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 ; g) DBU, CHCl_3 (68 % über 4 Stufen); h) NaClO_2 , 2-Methylbuten, NaH_2PO_4 , wässr. THF; i) **138**, BOPCl, Et_3N , MeCN (76 % über 2 Stufen); j) LiOH, wässr. THF; k) HCl, Dioxan; l) DPPA, Et_3N , DMF (65 % über 3 Stufen).

Anhydrid aktivierte Kupplung mit **141**; dabei entstand in guter Ausbeute das lineare, heterocyclische Peptid **142**.

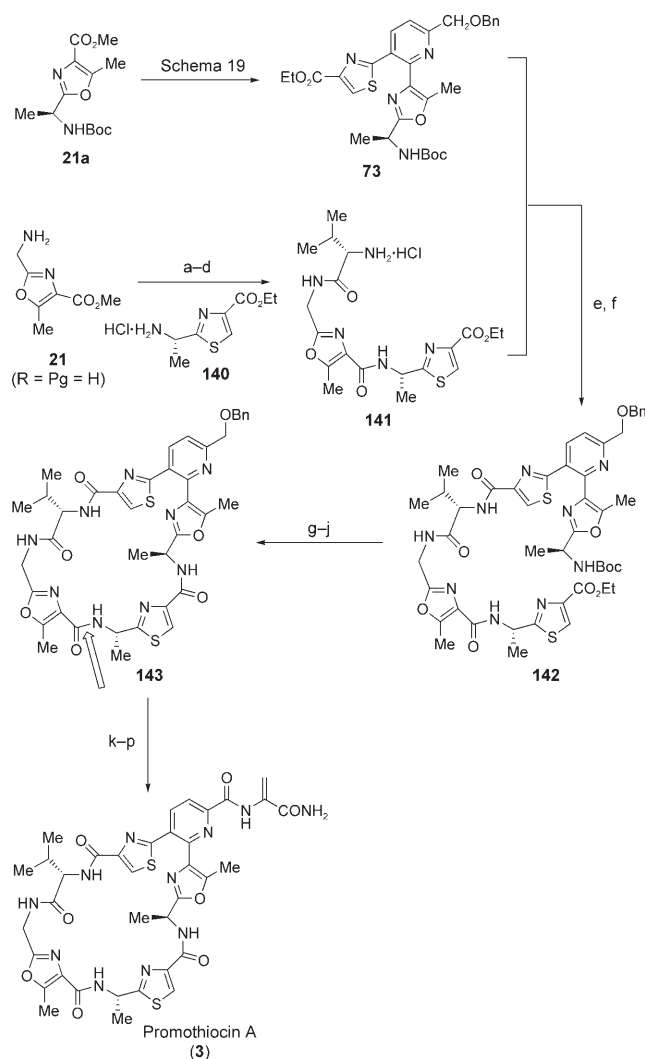
Für die Makrolactamisierung stehen mehrere Methoden zur Verfügung, von denen wir der Methode nach Schmidt und Stäbler den Vorzug gaben,^[101] die wir gerade erst bei einer Synthese von Nostocyclamid angewendet hatten.^[2,3] Nach dieser Methode wurde zunächst die C-terminale Ethylester-einheit in **142** verseift und anschließend das Produkt in Gegenwart des wasserlöslichen Carbodiimidreagens EDCI in den Pentafluorphenylester überführt. Dieser wurde ungereinigt mit HCl in Dioxan versetzt, um die N-terminale Boc-Schutzgruppe abzuspalten. Nach Aufarbeitung und Umsetzung mit Triethylamin fand die gewünschte Lactamisierung zum Makrocyclus **143** statt. Eine alternative Cyclisierung unter Bildung der mit einem Pfeil markierten Amidbindung zwischen den Oxazol- und Thiazolresten setzten wir bei einer zweiten Synthese des Makrocyclus **143** ein (Schema 32). An dieser Stelle sollte sich unsere Wahl der Benzyloxymethylgruppe als Carboxylvorstufe als problematisch herausstellen: Die letzten Schritte erwiesen sich als alles andere als trivial, und sechs einzelne Operationen waren nötig, um CH_2OBn in CO_2H umzuwandeln und die Dehydroalaninamid-Seitenkette aufzubauen (Schema 32). Erfreulicherweise hatte das Endprodukt dieselben spektroskopischen Eigenschaften wie der Naturstoff – damit war die erste Totalsynthese eines Thiopeptids, Promothiocin A (**3**), gelungen und zugleich der sichere Beweis seiner Konfiguration erbracht.

3.3. Amythiamicin D

Als zweites Thiopeptid-Antibiotikum wollten wir Amythiamicin D (**4**) synthetisieren.^[24,90] Die Amythiamicine zählen zu den biologisch aktivsten Thiopeptiden: Sie wirken nicht nur gegen MRSA,^[102] sondern auch gegen *Plasmodium*

falciparum, den Malaria Parasiten.^[103] Wir standen auch hier der Situation einer unbekannten Konfiguration am Stereozentrum gegenüber und nahmen wiederum an, dass die Ausgangsverbindungen S-Aminosäuren waren; etwas Sicherheit gab uns diesbezüglich die Struktur des nahe verwandten Naturstoffs GE2270A (**5**), für die detailliertere Informationen vorhanden waren.^[48] Zentrales Element unserer Synthesestrategie sollte eine biosynthetisch inspirierte Hetero-Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des Pyridinkerns des Antibiotikums sein (Schemata 23 und 25). Zum Diels-Alder-Produkt, Pyridin **114**, wurde der Glycinrest hinzugefügt, und **144** wurde in ausgezeichneter Ausbeute erhalten (Schema 33). Das von Valin abgeleitete Thiazol **145** wurde derweil auf üblichem Wege durch eine modifizierte Hantzsch-Reaktion gewonnen und nach unserer Rhodiumcarbenmethode mit der durch Hydrolyse des Thiazols **29** (Schema 7) erhaltenen Carbonsäure verknüpft. Dabei entstand nach Entfernen der Schutzgruppe am N-Terminus durch vorsichtige Abspaltung der N-Boc-Gruppe in Gegenwart des *tert*-Butylesters das Bisthiazolpeptid **146**. Die Entfernung der Schutzgruppe am Benzylester **144** für die nachfolgende Verknüpfung mit dem Amin **146** erwies sich überraschenderweise als schwierig und konnte nur durch Hydrogenolyse über Palladiumschwarz erreicht werden. Die anschließende Kupplung verlief glatt zur Vorstufe **147** für die Cyclisierung. Abgeschlossen wurde die Synthese durch die gleichzeitige Entfernung der N- und C-terminalen Schutzgruppen mit anschließender DPPA-vermittelter Makrolactamisierung, die in guter Ausbeute ablief.

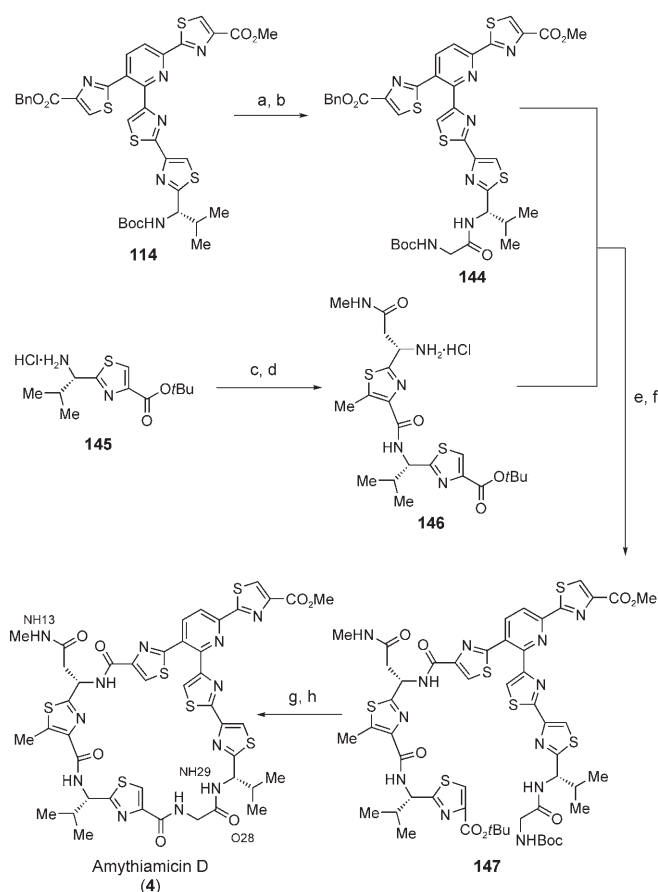
Die Eigenschaften unseres synthetischen Amythiamicins D stimmten mit denen des Naturstoffs überein, was unsere ursprüngliche Annahme über die Konfiguration der Stereozentren stützte. Wie ein späterer Briefwechsel mit den Forschern, die das Antibiotikum isoliert hatten,^[104] ergab, untermauerten die noch nicht veröffentlichten kristallogra-



Schema 32. Synthese von Promothiocin A. (Der Pfeil in **143** deutet die alternative Stelle für die Makrocyclisierung an.) Reagentien und Bedingungen: a) (S)-Boc-Val-OH, *i*BuO₂CCl, NMM, THF (87%); b) LiOH, wässr. THF (93%); c) *i*BuO₂CCl, NMM, THF, **140** (84%); d) AcCl, EtOH (100%); e) LiOH, wässr. THF (94%); f) *i*BuO₂CCl, NMM, THF, **141** (69%); g) LiOH, wässr. THF (97%); h) C₆F₅OH, EDCl, CH₂Cl₂ (ca. 100%); i) HCl, Dioxan; j) Et₃N, CHCl₃ (55% über 2 Stufen); k) BCl₃·Me₂S, CH₂Cl₂ (39%); l) IBX, DMSO (81%); m) NaClO₂, 2-Methylbuten, KH₂PO₄, wässr. *t*BuOH (70%); n) (S)-H-Ser(OTBS)-NH₂, EDCl, CH₂Cl₂ (50%); o) TBAF, THF (57%); p) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, dann mehr Et₃N (59%).

phischen Daten die All-S-Konfiguration der Verbindung. Dies war die endgültige Bestätigung, dass uns zum ersten Mal die Totalsynthese von Amythiamicin D gelungen war.

Eine Beobachtung war allerdings noch zu klären: Zwar schien unser synthetisches Material völlig identisch mit dem Naturstoff zu sein, allerdings zeigte ein Signal im ¹H-NMR-Spektrum, das NH29 zugeordnet wurde, eine signifikante Konzentrationsabhängigkeit. Bei der darauf folgenden, detaillierten NMR-Studie^[105] stellte sich zum einen heraus, dass eine transannuläre Wasserstoffbrücke von NH13 und O28 vorhanden war; zum anderen konnte eine Eigenassoziation des Thiopeptids in Lösung belegt werden. Überraschend sind



Schema 33. Synthese von Amythiamicin D. Reagentien und Bedingungen: a) TFA, CHCl₃; b) Boc-Gly-OH, PyBOP, *i*Pr₂NEt, CH₂Cl₂ (95% über 2 Stufen); c) von der Carbonsäure stammende Nebenhydrolyse von **29**, EDCl, HOBT, DMF, 0°C (48%); d) HCl, Dioxan (88%); e) H₂, Pd-Schwarz, MeOH; f) **146**, PyBOP, *i*Pr₂NEt, DMF (60% über 2 Stufen); g) TFA, CHCl₃; h) DPPA, *i*Pr₂NEt, DMF, 0°C (73% über 2 Stufen).

diese Merkmale nicht unbedingt: Bei Molekulargewichten über 1000 Da und ringförmigen Anordnungen, die durch Peptidbindungen verbunden sind, können die Thiopeptide als Mikrokosmos der Proteinwelt angesehen werden.^[106]

3.4. Thiostrepton

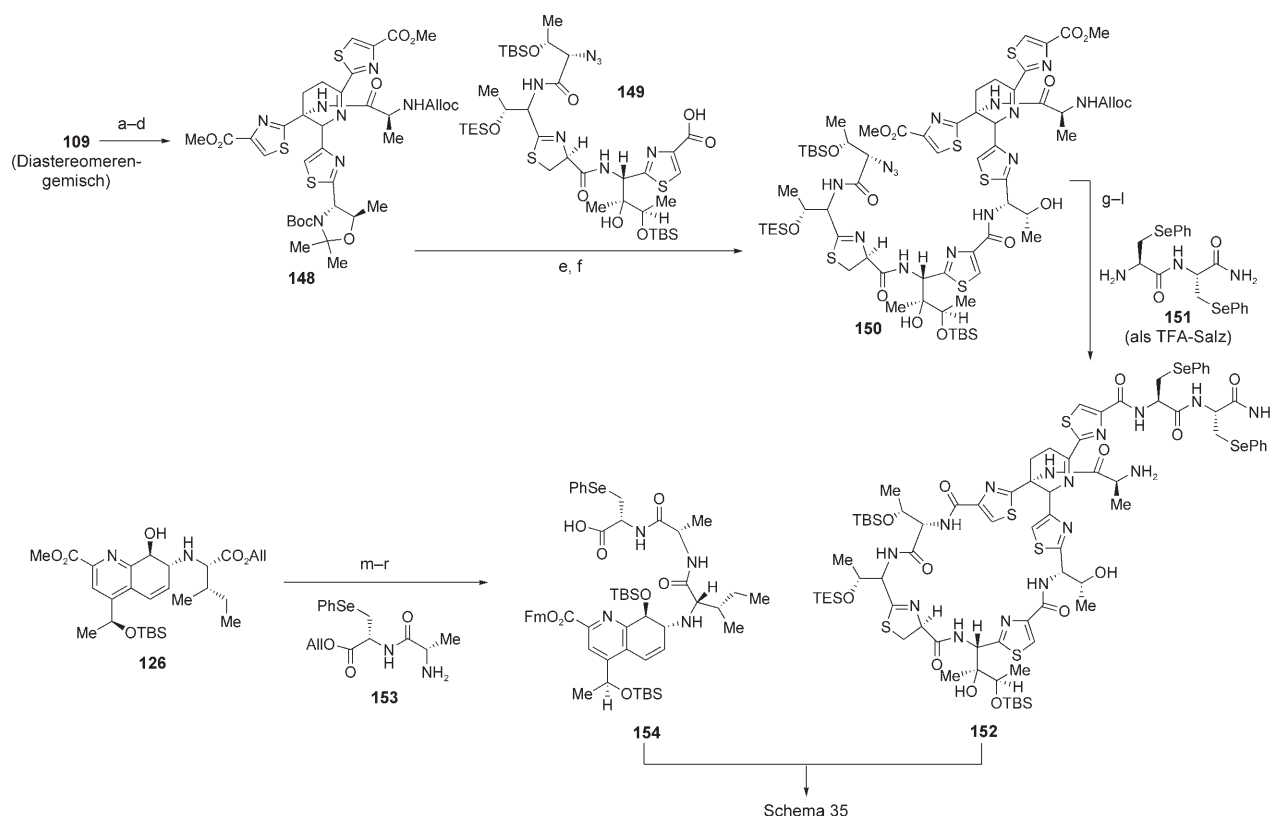
Die Herstellung von Thiostrepton (**2**) durch Nicolaou et al. gilt als Meilenstein, nicht nur für die Synthese heterocyclischer Peptide, sondern auch allgemein für die Synthese komplexer Moleküle.^[87,107–109] Die Strategie ist konvergent und nutzt Standard-Peptidtechnologie zum Aufbau von Amidbindungen; eine Besonderheit ist aber z.B. die Verwendung der Azidogruppe als maskiertes Amin, um so möglicherweise schwierige Entschützungs-schritte zu vermeiden.^[110–113] Die Synthese beginnt mit dem Tetrahydropyridin **109**. Dieser Schlüsselbaustein war leicht durch die Diels-Alder-Dimerisierung in Schema 24 zugänglich, seine weitere Verarbeitung erwies sich jedoch als schwierig. Unabdingbar war das Abfangen der freien Aminogruppe, bevor

sie Nebenreaktionen eingehen konnte. Ihre Blockierung gelang durch ein kleines reaktives Elektrophil: Azidoalanin-Säurechlorid, das die freie Aminogruppe in **109** zuverlässig acylierte. Durch Umesterung und Reduktion der Azidogruppe durch Zinn(II)-chlorid wurde ein chromatographisch trennbares Diastereomergemisch von Aminen erhalten. Dass das weniger polare Isomer die korrekte Konfiguration hatte, belegte die Umwandlung in eine bekannte Verbindung, die auch bei Abbau des Naturstoffs auftritt. Schließlich wurde das reine Amin als Allylcarbamat **148** geschützt (Schema 34). Nach Spaltung der Oxazolidineinheit in TFA wurde die entstehende freie Aminogruppe mit dem Thiazol-4-carboxylat des Bausteins **149** (auch hier war die terminale Aminogruppe als Azid maskiert) zur Vorstufe **150** für die Cyclisierung verknüpft. Für diese erste Kupplung zweier größerer Fragmente von Thiostrepton wurden HATU, HOAt und Hünigs Base verwendet, die als Kombination auch bei den späteren Amidverknüpfungen eingesetzt wurden. Zu optimistisch war allerdings die Annahme, die Hydrolyse eines der Thiazolmethylester könne völlig regioselektiv verlaufen: Die besten Bedingungen ergaben eine 2:1-Mischung von Monosäuren. Nur eine der Monosäuren ging nach der Reduzierung der Azidogruppe den Ringschluss des Makrocyclus zum gewünschten Makrolactam ein, was allerdings erst viel später in der Synthese sicher bestätigt werden konnte. Der verblei-

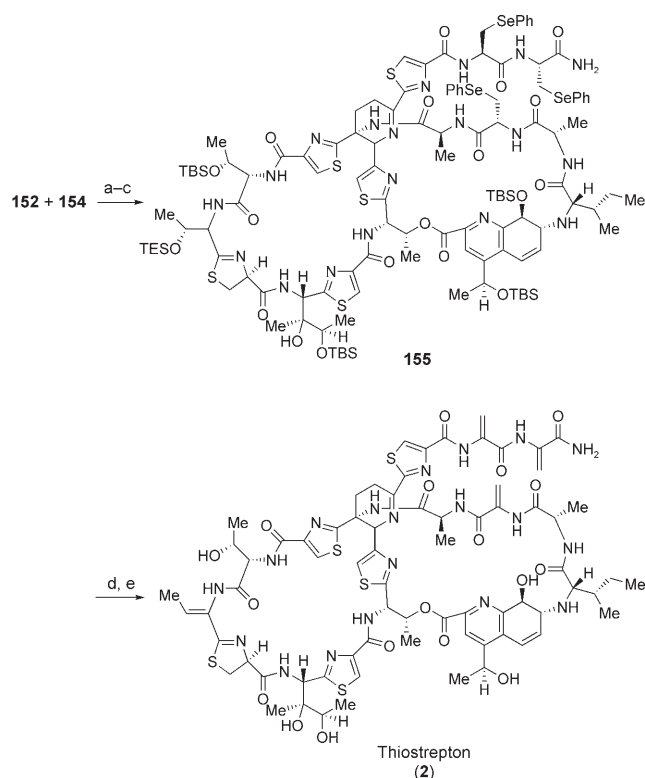
bende Methylester wurde hydrolysiert und unter Vermittlung von HATU/HOAt/*i*Pr₂NEt mit dem Bis(phenylseleno)di-peptid **151** verknüpft. Nach Abspaltung der Alloc-Schutzgruppe entstand der Makrocyclus **152**.

Eine sechsstufige Sequenz bereitete das Dihydrochinolin **126** (Schema 29) für die Verknüpfung mit dem Makrocyclus **152** vor (Schema 34). Nach Schützen der 8-Hydroxygruppe als TBS-Ether wurde der Methylester hydrolysiert und durch Yamaguchi-Veresterung der labilere 9-Fluorenylmethylester hergestellt. Entschützen des Allylesters, HATU/HOAt-Kupplung an das Dipeptid **153** und zum Schluss die Abspaltung der Schutzgruppe des neuen Allylesters ergab die Säure **154** (Schema 34).

Die abschließenden Stufen wurden durch die Vereinigung der Fragmente **152** und **154**, wieder mithilfe von HATU/HOAt, eingeleitet. Anschließend wurde der Fm-Ester mit Diethylamin gespalten und eine Yamaguchi-Makrolactonisierung zu **155** durchgeführt. Alle drei Phenylselenogruppen wurden, spät in der Synthese, durch Umsetzung mit *tert*-Butylhydroperoxid vollständig oxidativ eliminiert und die drei empfindlichen Dehydroalaninreste freigelegt. Zum Schluss bewirkte die Reaktion mit HF-Pyridin nicht nur die Abspaltung aller fünf Silicium-Schutzgruppen, sondern auch die Eliminierung des TES-tragenden Sauerstoffatoms und führte so zum Naturstoff Thiostrepton (**2**; Schema 35).



Schema 34. Synthese der Schlüsselbausteine für Thiostrepton. Reagentien und Bedingungen: a) (*S*)-MeCHN₂COCl, Et₃N, THF (70%); b) *n*Bu₂SnO, MeOH (80%); c) SnCl₂, wässr. MeOH (44% + 38% Diastereomer); d) AllocCl, *i*Pr₂NEt, DMAP, THF (92%); e) TFA, CH₂Cl₂; f) **149**, HATU, HOAt, *i*Pr₂NEt, DMF (73% über 2 Stufen); g) Me₃SnOH, (ClCH₂)₂ (52% einschließlich der anderen Monosäure); h) Me₃P, wässr. THF; i) HATU, HOAt, *i*Pr₂NEt, DMF (32% über 2 Stufen aus einer Mischung der Monosäuren); j) Me₃SnOH, (ClCH₂)₂ (100%); k) **151**, HATU, HOAt, *i*Pr₂NEt, DMF (85%); l) [PdCl₂(PPh₃)₂], *n*Bu₃SnH, CH₂Cl₂ (86%); m) TBSOTf, *i*Pr₂NEt, THF (94%); n) NaOH, wässr. MeOH, THF (89%); o) ArCOCl, Et₃N, DMAP, Toluol, FmOH (64%); p) [PdCl₂(PPh₃)₂], *n*Bu₃SnH, CH₂Cl₂ (100%); q) **153**, HATU, HOAt, *i*Pr₂NEt, DMF (85%); r) [PdCl₂(PPh₃)₂], *n*Bu₃SnH, CH₂Cl₂ (100%). Ar = 2,4,6-Trichlorphenyl.



Schema 35. Letzte Stufen der Thiostreptonsynthese. Reagentien und Bedingungen: a) HATU, HOAt, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DMF (68 %); b) Et_3NH , CH_2Cl_2 (87 %); c) ArCOCl , Et_3N , DMAP, Toluol (42 %); d) $t\text{BuOOH}$, CH_2Cl_2 (68 %); e) HF-Pyridin, THF (52 %). Ar = 2,4,6-Tri-chlorphenyl.

3.5. Siomycin A

Ein weiteres Thiopeptid, dessen Totalsynthese erst kürzlich gelang, ist Siomycin A (**9**).^[114] Es ist dem Thiostrepton nahe verwandt und unterscheidet sich nur im Dehydroalanin-Valin-Fragment, das anstelle eines Alanin-Isoleucin-Rests mit der 7-Position des Dihydrochinolins verknüpft ist. Da die Gruppe um Hashimoto und Nakata bei der Retrosynthese eine ähnliche Trennung großer Bausteine wie Nicolaou et al. wählte, ähnelt ihr Ansatz deren Strategie für Thiostrepton. Allerdings entschieden sich die Japaner als ersten Schritt für den Aufbau des Dihydrochinolin-Makrocyclus. Diese Strategie orientiert sich an früheren Studien dieser Arbeitsgruppe^[82,97,98,115,116] und umfasst die schon besprochenen Synthesewege zum Tetrahydropyridin (Schema 21) und Dihydrochinolin (Schema 29). Ausgangspunkt war das Aminopiperidin **88** (Schema 21). Zur Einführung der labileren TMSE-Ester in die beiden Thiazole wurde zunächst umgeestert und die Oxazolidinon-NH-Gruppe *N*-geschützt. Mithilfe des (von dieser Gruppe bevorzugten) CIP-Reagens erfolgte die Verknüpfung mit Alanin, dessen Aminostickstoffatom die ungewöhnliche Bpop-Carbamat-Schutzgruppe trug. Anschließend wurde das Oxazolidinon selektiv entfernt und zum Tetrahydropyridin **156** dehydrogeniert (Schema 36).

Das Valin-substituierte Dihydrochinolin **157** wurde auf ähnliche Art wie sein Isoleucinanalogon hergestellt (siehe Schema 29) und eingebaut. Nach Entschützung des Fm-Esters wurde die entstehende Carbonsäure wiederum mit-

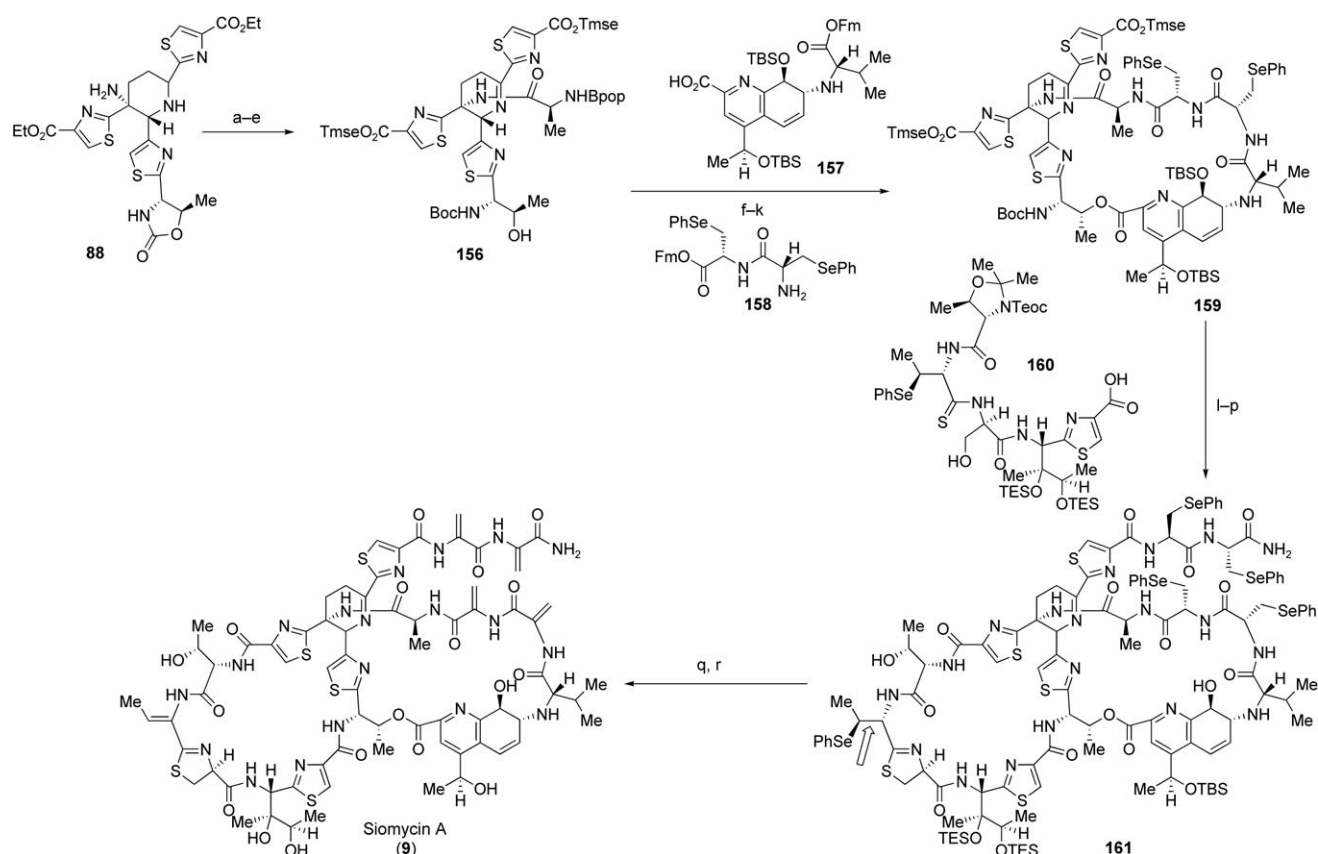
hilfe des CIP-Kupplungsreagens mit dem nächsten Fragment (**158**) verknüpft. Die schrittweise Entfernung von Bpop- und Fm-Schutzgruppen mit Magnesiumperchlorat bzw. Diethylamin ergab eine Aminosäure, die mit HATU zum Makrocyclus **159** cyclisiert werden konnte.

Danach wurden, bei gleichzeitiger Desilylierung der Dihydrochinolin-8-hydroxygruppe, die Boc-Schutzgruppen entfernt, und das Pentapeptid **160** wurde eingebaut,^[116] das ein Hydroxymethylthioamid als Vorstufe für den Thiazolinderivat enthält. Dieses Thiazolidin wurde im Anschluss durch Umsetzen mit DAST gebildet, und mit Zinkchlorid wurden die TEOC-, Acetonid- und TMSE-Schutzgruppen abgespalten. Die Seitenkette wurde mit dem Dipeptid **151** verlängert und schließlich der Makrocyclus zu **161** geschlossen. Genau wie beim Syntheseweg nach Nicolaou et al. war es auch hier bis zum Syntheseende nicht klar, welche Thiazolcarbonsäure mit welchem Partner verknüpft wird, und tatsächlich wurde ein regioisomeres Cyclisierungs-Elongations-Produkt in gleicher Menge erhalten.

Zwei einfache Operationen ermöglichten die Umwandlung von **161** in den Naturstoff: 1) Umsetzung mit HF-Pyridin, um die drei Silylgruppen zu entfernen, bei gleichzeitiger Dehydroselenierung am mit dem Pfeil in Schema 36 markierten Rest zum thermodynamisch stabileren *Z*-Alken. 2) Eine oxidative Eliminierung der vier verbliebenen Selenide, die zu Siomycin A führt. Die beiden letzten Stufen konnten nicht – wie noch bei der Thiostrepton-Synthese von Nicolaou et al. – umgekehrt werden, da Siomycin A unter den HF-Pyridin-Bedingungen instabil war und langsam unter Verlust der doppelten Dehydroalanin-Seitenketten der Thiazoleinheit oben in Schema 36 zu Siomycin B zerfiel.

3.6. GE2270A und GE2270T

Die letzten Thiopeptide, deren Totalsynthese gelang, sind zwei Mitglieder der GE2270-Reihe: GE2270A (**5**) und sein Dehydroderivat GE2270T (**169**), in dem das Oxazolin in der Seitenkette gegen das entsprechende Oxazol ausgetauscht ist. Die erste Synthese von GE2270A beschrieben Nicolaou et al.^[117] Dabei fand die Hetero-Diels-Alder-Dimerisierung Verwendung, die bereits bei der in Schema 24 vorgestellten Synthese von Thiostrepton eingesetzt worden war. Dieser folgte eine Aromatisierung des eingesetzten Tetrahydropyridins. So entstand das 2,3,6-Thiazolyl-substituierte Pyridin **162**, das entschützt, an das Phenylserinderivat **163** gekuppelt und in einer fünfstufigen Standardsequenz in das Tetrathiazol **164** überführt wurde (Schema 37). Nach Einbau des Glycinrests wurde die Pyridindomäne **165** mit dem Bisthiazol **166** verknüpft, wobei die Vorstufe für die Makrocyclisierung erhalten wurde. Bei der folgenden Umsetzung mit einem Äquivalent Me_3SnOH wurden beide Thiazol-4-carboxylate an den 3- und 6-Positionen des Pyridinrings gespalten, was ein 1:1-Gemisch von Monocarbonsäuren ergab. Nach einem Trennungsschritt ging das richtige Regioisomer (mit der Thiazol-4-carbonsäure an der C-3-Position des Pyridins) einen Ringschluss ein und lieferte den gewünschten Makrocyclus **167** in moderater Ausbeute. Die Verbindung mit einer freien Thiazolsäure an der Pyridin-C-6-Position ging keine Cyclisierung ein, sodass



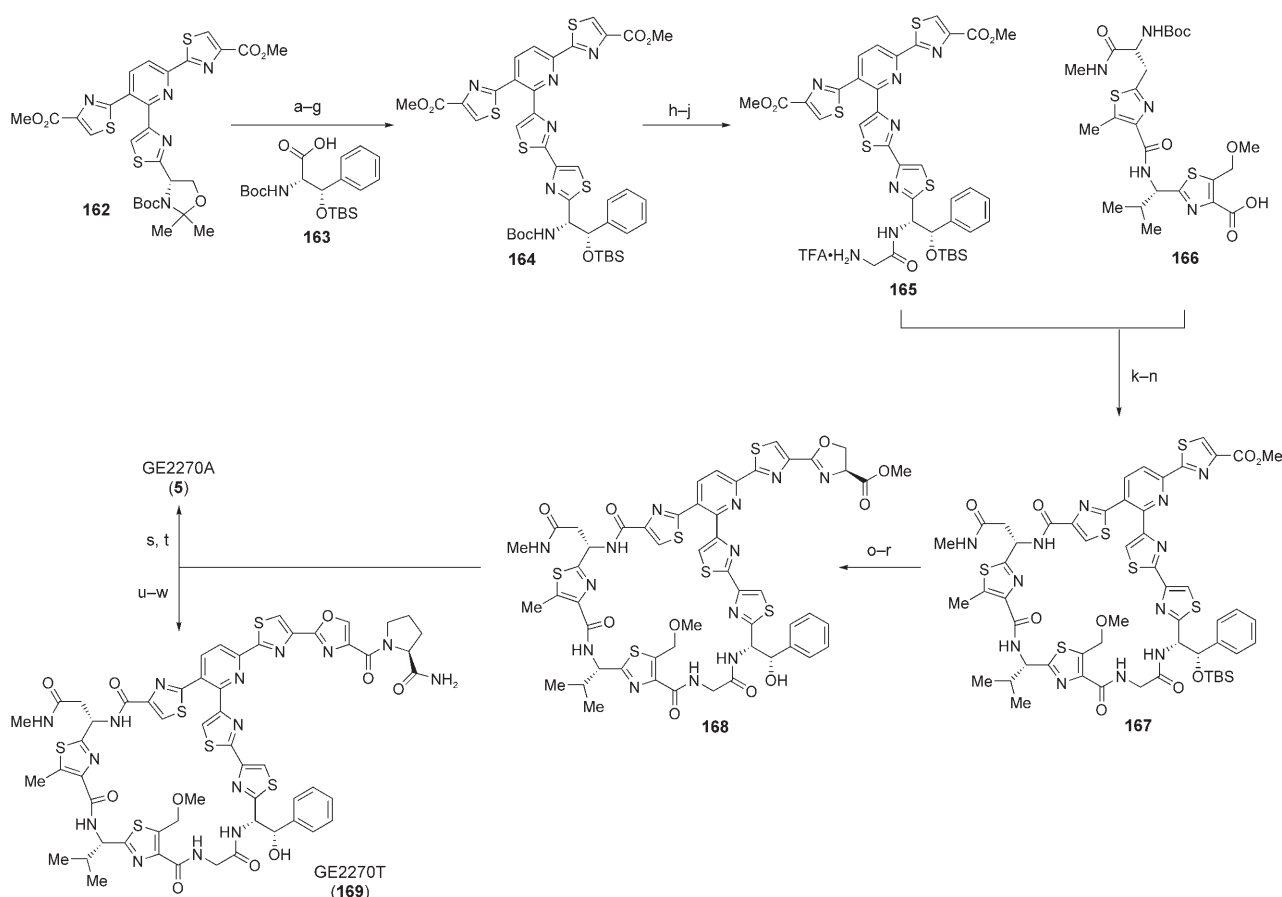
Scheme 36. Synthese von Siomycin A. (Der Pfeil markiert die Dehydroselenierungsstelle in Stufe q.) Reagentien und Bedingungen:

a) $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $(i\text{PrO})_4\text{Ti}$, 100°C ; b) Boc_2O , DMAP, Et_3N , THF (66 % über 2 Stufen); c) (S)-Bpop-Ala-OH, HOAt, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 (83 %); d) Cs_2CO_3 , $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; e) $t\text{BuOCl}$, THF, -78°C , dann DMAP, Et_3N (61 % über 2 Stufen); f) **157**, CIP, DMAP, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 (67 %); g) Et_2NH , CH_2Cl_2 ; h) **158**, CIP, HOAt, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 (94 % über 2 Stufen); i) $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, MeCN; j) Et_2NH , CH_2Cl_2 (67 % über 2 Stufen); k) HATU, NMM, CH_2Cl_2 (79 %); l) HCl, Dioxan; m) **160**, HATU, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 (60 % über 2 Stufen); n) DAST, CH_2Cl_2 , -78°C (87 %); o) ZnCl_2 , Et_2O , MeNO_2 ; p) **151**, HATU, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DMF, CH_2Cl_2 ; q) HF-Pyridin, THF; r) $t\text{BuOOH}$, CH_2Cl_2 (7 % über 4 Stufen).

spätere Makrocyclisierungen mit dem Säuregemisch ausgeführt werden konnten. Nun musste nur noch die Seitenkette am makrocyclischen Kern **167** aufgebaut werden. Spaltung des verbliebenen Thiazolmethylesters mit anschließender Kupplung an Serinmethylester, Ringschluss zum Oxazolin und Entfernung der TBS-Gruppe ergab **168**. Schließlich wurde durch Spaltung des Methylesters mit nachfolgender Kupplung an Prolinamid das Thiopeptid GE2270A (**5**) erhalten (Schema 37). Alternativ wurde das Oxazolin **168** durch Umsetzung mit BrCCl_3 und DBU zum Oxazol dehydriert; eine anschließende Esterspaltung und Verknüpfung mit Prolinamid führte zu GE2270T (**169**).^[117]

Bald nach der Totalsynthese von GE2270A veröffentlichten Bach et al. ihre eigene Syntheseroute zu diesem Antibiotikum.^[118] Kern dieser Strategie ist die schrittweise Metallierung und Palladium-katalysierte Kreuzkupplung eines 2,3,6-Trihalogenpyridins, das bereits früher von dieser Arbeitsgruppe hergestellt worden war (siehe Schema 16). Ausgangsverbindungen der Synthese waren das Thiazol **25** (PG = Boc, $\text{R}^1 = i\text{Pr}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$), erhalten aus einer Hantzsch-Reaktion (Schema 5), sowie **29**. Die N-Schutzgruppe in **25** wurde gegen

Trityl ausgetauscht, was die Lithiierung an der C-5-Position ohne gleichzeitige Racemisierung sowie die Einführung der Methoxymethylgruppe ermöglichte. Anschließende Kupplung des so erhaltenen Thiazols **170** mit der durch Hydrolyse von Ester **29** hergestellten Säure lieferte das Bisthiazol **171**, das in der Folge entschützt und mit 2-Iodthiazol-4-carbonsäure verknüpft wurde, wobei der Kupplungspartner **172** entstand. Die erste Negishi-Kupplung fand zwischen dem Iodid **172** und dem Zinkreagens statt, das aus 2,6-Dibrom-3-iodpyridin erhalten worden war. Dem folgte eine zweite Negishi-Reaktion mit 4-tert-Butoxycarbonyl-2-thiazolylyl-zinkbromid, die wie erwartet selektiv an der Pyridin-6-Position verlief und zu **173** führte (Schema 38). Eine Hydrolyse des Ethylesters und Verknüpfung mit dem Bisthiazol **174** (hergestellt aus 2,4-Dibromthiazol; siehe Schema 9) ergab **175**. Nun war alles bereit für eine Makrocyclisierung durch eine gewagte intramolekulare Stille-Kupplung. Dieser entscheidende Schritt verlief mit 75 % Ausbeute zum Makrocyclus **176**. Dies ist die erste Cyclisierung eines Thiopeptids, die nicht auf der Bildung einer Amidbindung beruht. Die letzten Syntheseschritte umfassten die Spaltung des tert-Butylesters,



Scheme 37. Synthese von GE2270A und GE2270T. Reagentien und Bedingungen: a) wässr. TFA; b) **163**, HATU, *i*Pr₂NEt, CH₂Cl₂ (85 % über 2 Stufen); c) TBSCl, Imidazol, DMF (82 %); d) Lawesson-Reagens, Benzol, Rückfluss (80 %); e) HF-Pyridin, THF (92 %); f) DAST, CH₂Cl₂, –78 °C; g) BrCCl₃, DBU, CH₂Cl₂, 0 °C (69 % über 2 Stufen); h) TFA, CH₂Cl₂; i) Boc-Gly-OH, HATU, *i*Pr₂NEt, CH₂Cl₂ (90 % über 2 Stufen); j) TFA, CH₂Cl₂; k) HATU, *i*Pr₂NEt, CH₂Cl₂ (66 % über 2 Stufen); l) Me₃SnOH, 1,2-Dichlorethan, 60 °C (20 % plus 20 % Regioisomer); m) TFA, CH₂Cl₂; n) FDPP, DMF, CH₂Cl₂ (20 % über 2 Stufen); o) Me₃SnOH, 1,2-Dichlorethan, 80 °C; p) (S)-H-Ser-OMe, HATU, *i*Pr₂NEt, CH₂Cl₂ (55 % über 2 Stufen); q) DAST, CH₂Cl₂, –25 °C (85 %); r) TBAF, THF (80 %); s) Me₃SnOH, 1,2-Dichlorethan, 80 °C; t) (S)-H-Pro-NH₂, HATU, *i*Pr₂NEt, CH₂Cl₂ (60 % über 2 Stufen); u) BrCCl₃, DBU, CH₂Cl₂, 0 °C; v) Me₃SnOH, 1,2-Dichlorethan, 80 °C; w) (S)-H-Pro-NH₂, HATU, *i*Pr₂NEt, CH₂Cl₂ (40 % über 3 Stufen).

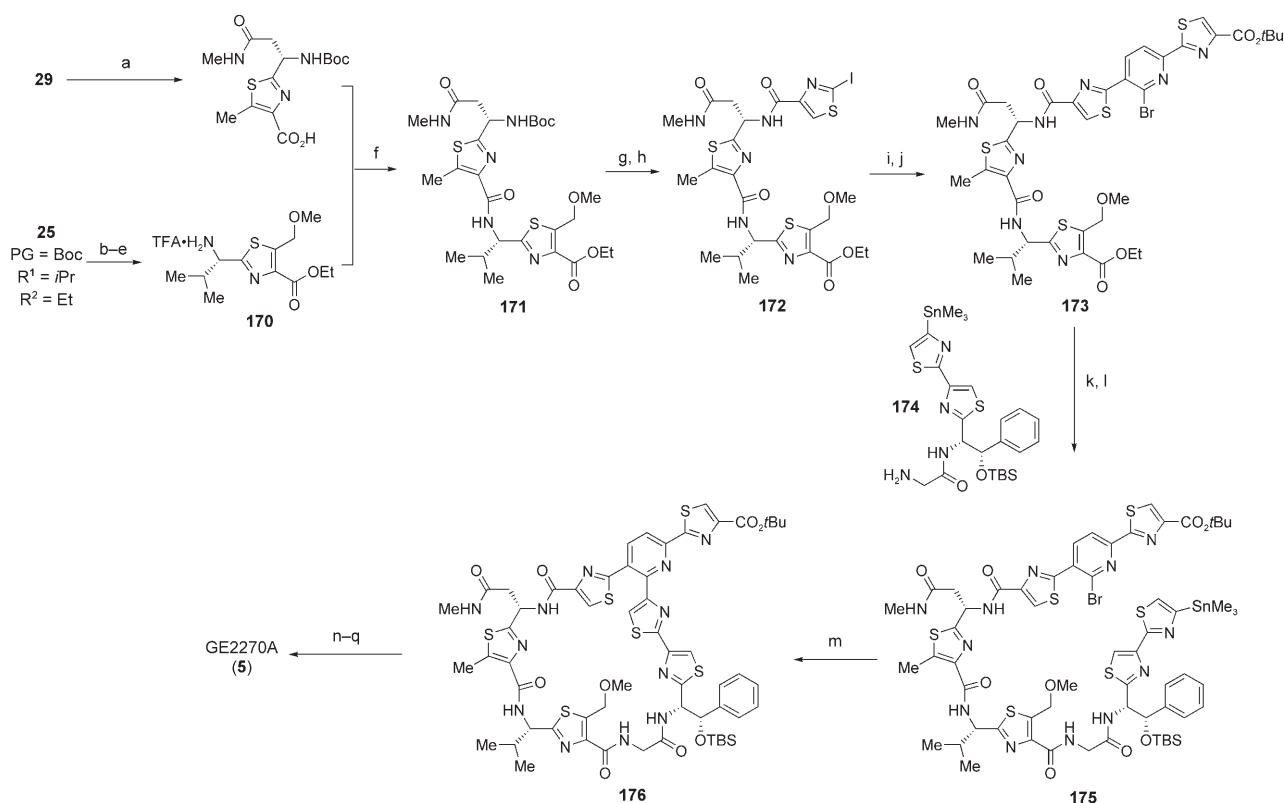
Einführung des vollständigen Ser-Pro-Dipeptids, Ringschluss zum Oxazolin sowie die abschließende Entschützung des Silylethers zum Naturstoff GE2270A (**5**; Schema 38).^[118]

4. Schlussbemerkungen

Heterocyclische Peptide wie die Thiopeptid-Antibiotika bilden eine komplexe Gruppe natürlicher Makrocyclen. In der Natur stammen ihre Strukturen von α -Aminosäuren ab, die durch mehrere Modifizierungs- und Heterocyclisierungsschritte in die Ringmotive der heteroaromatischen Ringe überführt werden. So entstehen Naturstoffe mit faszinierenden, vielfältigen Strukturen und oft ausgeprägter antibakterieller Wirkung.

Organiker haben, ohne dabei klassische Ansätze wie die Thiazolsynthese nach Hantzsch zu vernachlässigen, eine Pa-

lette innovativer Syntheserouten zu den heterocyclischen Motiven entwickelt, darunter auch solche, die von den Biosynthesewegen inspiriert sind. Allerdings ist es vom Entwurf eleganter Synthesemethoden für die Baueinheiten komplexer Naturstoffe noch ein weiter Weg bis hin zu deren Totalsynthese. Unterstrichen wird dies auch durch die Tatsache, dass eine Totalsynthese bisher nur bei sechs Thiopeptid-Antibiotika gelang. Das Zusammenfügen der Bausteine zum Zielmolekül erfordert eine anspruchsvolle orthogonale Schutzgruppentechnik (mit milden Methoden für die Entfernung der Schutzgruppen) und Kupplungsmethodik. Auch ist ein geschickter Umgang mit reaktiven Funktionen, z.B. Dehydroalaninen, unverzichtbar. Wir hoffen, dass die heterocyclischen Peptide auch in den kommenden Jahren noch reichlich Anregungen für die organische Chemie liefern und Forscher weiterhin zu Innovationen stimulieren.



Scheme 38. Synthese von GE2270A. Reagentien und Bedingungen: a) LiOH, MeOH, 0°C; b) TFA, CH₂Cl₂; c) TrCl, Et₃N, DME (98% über 2 Stufen); d) LDA, THF, –78°C, dann ICH₂OMe (74%); e) TFA, CH₂Cl₂ (ca. 100%); f) EDCI, HOBt, DMF, –10→25°C (92% über 2 Stufen aus 29); g) AcCl, EtOH, 0°C; h) 2-Iodthiazol-4-carbonsäure, EDCI, HOBt, DMF, –10→25°C (99% über 2 Stufen); i) 2,6-Dibrom-3-pyridylzinkiodid, [Pd₂(dba)₃], Tri(2-furyl)phosphan, THF, DMA, 45°C (87%); j) 4-*tert*-Butoxycarbonyl-2-thiazolylzinkbromid, [PdCl₂(PPh₃)₂], DMA, 45°C (48%); k) LiOH, *tert*-BuOH, THF; l) 174, DPPA, *i*Pr₂NEt, DMF (87% über 2 Stufen); m) [Pd(PPh₃)₄], Toluol, 85°C (75%); n) TFA, CH₂Cl₂; o) H-Ser-Pro-NH₂, TOTU, *i*Pr₂NEt, DMF (65% über 2 Stufen); p) DAST, CH₂Cl₂, –78°C; q) TBAF, THF (55% über 2 Stufen).

Abkürzungen

Ac	Acetyl
AIBN	Azobisisobutyronitril
All	Allyl
Alloc	Allyloxycarbonyl
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
BOP	(Benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat
BOPCl	Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphorsäurechlorid
Bpop	[1-Methyl-1-(4-biphenyl)]ethoxycarbonyl
CBS-Reduktion	Corey-Bakshi-Shibata-Reduktion
CIP	2-Chlor-1,3-dimethylimidazolidiniumhexafluorophosphat
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DBA	Dibenzylidenacetone
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon
DEAD	Diethylazodicarboxylat
Deoxo-Fluor	Bis(2-methoxyethyl)aminoschwefeltrifluorid

DiBALH	Diisobutylaluminumhydrid
DMA	Dimethylacetamid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DPPA	Diphenylphosphorylazid
DPPP	1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan
EDCI	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid
FDPP	Pentafluorphenyldiphenylphosphinat
Fm	9-Fluorenylmethyl
GTP	Guanosintriphosphat
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HMTA	Hexamethylentetramin
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
IBX	<i>o</i> -Iodoxybenzoesäure
LDA	Lithiumdiisopropylamid
<i>m</i> CPBA	3-Chlorperbenzoesäure
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
Ms	Methansulfonyl
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid

NMM	N-Methylmorpholin
Nu	Nucleophil
Pac	Phenacyl
PG	Schutzgruppe
PMB	4-Methoxybenzyl
p-Tol	4-Tolyl
PyBOP	(Benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinphosphoniumhexafluorophosphat
Salen	N,N'-Bis(salicyliden)ethylendiamin
TBAF	Tetra-n-butylammoniumfluorid
TBDPS	tert-Butyldiphenylsilyl
TBS	tert-Butyldimethylsilyl
TEOC	2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
TMSCN	Trimethylsilylcyanid
TMSE	2-Trimethylsilylethyl
TOTU	O-[(Ethoxycarbonyl)cyanmethylenamino]-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat
Tr	Trityl
Ts	4-Toluolsulfonyl
Z	Benzyloxycarbonyl

Unsere Arbeit an heterocyclischen Peptiden wurde großteils vom Engineering and Physical Sciences Research Council (EPSRC) (Großbritannien) unterstützt. Anerkennung gebührt den Beiträgen unserer Mitarbeiter, wobei wir besonders Dr. Mark Bagley und Stewart Thompson hervorheben wollen. Auch andere haben zu unserer Arbeit beigetragen: Claire Hesketh, Katherine Bashford, Alex Larigo, Dr. Cyril Poriol, Dr. David Taddei, Dr. Matthew Fletcher, Tim Hurst, Joanne Pinder, Kate Manteuffel, David Bentley und Dr. Marc Kimber. Unser Dank gilt auch Kollegen aus der Industrie für hilfreiche Diskussionen: Peter Gallagher und John Fairhurst (Lilly), Tim Miles (GSK) sowie Lilian Alcaraz und Richard Lewis (AstraZeneca).

Eingegangen am 16. Februar 2007

Online veröffentlicht am 13. September 2007

Übersetzt von Dr. Roswitha Harrer, Krefeld

- [1] A. K. Todorova, F. Jüttner, A. Linden, T. Plüss, W. von Phillipsborn, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7891.
- [2] C. J. Moody, M. C. Bagley, *Synlett* **1996**, 1171.
- [3] C. J. Moody, M. C. Bagley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 601.
- [4] A. Bertram, G. Pattenden, *Synlett* **2001**, 1873.
- [5] A. Bertram, G. Pattenden, *Heterocycles* **2002**, *58*, 521.
- [6] K. Shin-ya, K. Wierzbka, K. Matsuo, T. Ohtani, Y. Yamada, K. Furihata, Y. Hayakawa, H. Seto, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1262.
- [7] T. Doi, M. Yoshida, K. Shin-ya, T. Takahashi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4165.
- [8] N. Lindquist, W. Fenical, G. D. VanDuyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2303.

- [9] K. C. Nicolaou, M. Bella, D. Y. K. Chen, X. H. Huang, T. T. Ling, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3645; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3495.
- [10] K. C. Nicolaou, P. B. Rao, J. L. Hao, M. V. Reddy, G. Rassias, X. H. Huang, D. Y. K. Chen, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1795; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1753.
- [11] A. W. G. Burgett, Q. Y. Li, Q. Wei, P. G. Harran, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5111; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4961.
- [12] J. Li, A. W. G. Burgett, L. Esser, C. Amezcua, P. G. Harran, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4905; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4770.
- [13] J. Sperry, C. J. Moody, *Chem. Commun.* **2006**, 2397.
- [14] S. A. Sieber, M. A. Marahiel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 715.
- [15] J. Grunewald, M. A. Marahiel, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2006**, *70*, 121.
- [16] M. A. Fischbach, C. T. Walsh, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3468.
- [17] R. S. Roy, A. M. Gehring, J. C. Milne, P. J. Belshaw, C. T. Walsh, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 249.
- [18] P. Brookes, A. T. Fuller, J. Walker, *J. Chem. Soc.* **1957**, 689.
- [19] M. P. V. Mijovic, J. Walker, *J. Chem. Soc.* **1960**, 909.
- [20] P. Brookes, R. J. Clark, A. T. Fuller, M. P. V. Mijovic, J. Walker, *J. Chem. Soc.* **1960**, 916.
- [21] P. Brookes, R. J. Clark, B. Majhofer, M. P. V. Mijovic, J. Walker, *J. Chem. Soc.* **1960**, 925.
- [22] J. Walker, A. Olesker, L. Valente, R. Rabanal, G. Lukacs, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 706.
- [23] B. W. Bycroft, M. S. Gowland, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 256.
- [24] R. A. Hughes, S. P. Thompson, L. Alcaraz, C. J. Moody, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15644.
- [25] K. Okumura, A. Ito, D. Yoshioka, C.-G. Shin, *Heterocycles* **1998**, *48*, 1319.
- [26] K. Okumura, T. Suzuki, Y. Nakamura, C.-G. Shin, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2483.
- [27] M. A. Ciufolini, Y.-C. Shen, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1843.
- [28] B. Fenet, F. Pierre, E. Cundliffe, M. A. Ciufolini, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2367.
- [29] M. C. Bagley, E. A. Merritt, *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 829.
- [30] D. E. Draper in *The Many Faces of RNA* (Hrsg.: D. S. Eggleston, C. D. Prescott, N. D. Pearson), Academic Press, San Diego, **1998**, S. 113.
- [31] B. T. Porse, L. Leviev, A. S. Mankin, R. A. Garrett, *J. Mol. Biol.* **1998**, *276*, 391.
- [32] S. E. Heffron, F. Jurnak, *Biochemistry* **2000**, *39*, 37.
- [33] A. Parmeggiani, I. M. Krab, S. Okamura, R. C. Nielsen, J. Nyborg, P. Nissen, *Biochemistry* **2006**, *45*, 6846.
- [34] M. C. Bagley, J. W. Dale, E. A. Merritt, X. Xiong, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 685.
- [35] V. S. C. Yeh, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11995.
- [36] E. Riego, D. Hernandez, F. Albericio, M. Alvarez, *Synthesis* **2005**, 1907.
- [37] D. C. Palmer, S. Venkatraman in *Oxazoles: Synthesis, reactivity and spectroscopy, Part A* (Hrsg.: D. C. Palmer), Wiley, Hoboken, NJ, **2003**, S. 1.
- [38] C. Shin, Y. Nakamura, K. Okumura, *Chem. Lett.* **1993**, 1405.
- [39] K. Okumura, A. Ito, H. Saito, Y. Nakamura, C. G. Shin, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 2309.
- [40] M. C. Bagley, C. Glover, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 66.
- [41] T. Yamada, K. Okumura, Y. Yonezawa, C. Shin, *Chem. Lett.* **2001**, 102.
- [42] P. Wipf, C. P. Miller, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3604.
- [43] M. C. Bagley, R. T. Buck, S. L. Hind, C. J. Moody, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 591.
- [44] M. C. Bagley, K. E. Bashford, C. L. Hesketh, C. J. Moody, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3301.
- [45] M. C. Bagley, K. Chapanneri, J. W. Dale, X. Xiong, J. Bower, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1389.

- [46] M. W. Breidenkamp, C. W. Holzapfel, W. J. van Zyl, *Synth. Commun.* **1990**, 20, 2235.
- [47] E. Aguilar, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2473.
- [48] P. Tavecchia, P. Gentili, M. Kurz, C. Sottani, R. Bonfichi, E. Selva, S. Lociuo, E. Restelli, R. Ciabatti, *Tetrahedron* **1995**, 51, 4867.
- [49] K. Okumura, H. Saito, C. Shin, K. Umemura, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 1863.
- [50] A. Nagasaki, Y. Adachi, Y. Yonezawa, C. Shin, *Heterocycles* **2003**, 60, 321.
- [51] C. Shin, Y. Nakamura, Y. Yamada, Y. Yonezawa, K. Umemura, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 3151.
- [52] K. Umemura, T. Tate, M. Yamaura, J. Yoshimura, Y. Yonezawa, C. Shin, *Synthesis* **1995**, 1423.
- [53] Y. Yonezawa, H. Saito, S. Suzuki, C. Shin, *Heterocycles* **2002**, 57, 903.
- [54] C. G. Shin, A. Okabe, A. Ito, Y. Yonezawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 1583.
- [55] J. R. Davies, P. D. Kane, C. J. Moody, *Tetrahedron* **2004**, 60, 3967.
- [56] C. J. Moody, *Chem. Commun.* **2004**, 1341.
- [57] A. S. Larigo, unveröffentlichte Ergebnisse. Traurigerweise starb Alex, ohne seine Dissertation abschließen zu können. Posthum verlieh ihm die Universität von Exeter 2003 den Dokortitel.
- [58] O. Delgado, G. Heckmann, H. M. Muller, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4599.
- [59] T. R. Kelly, A. Echavarren, N. S. Chandrakumar, Y. Köksal, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2127.
- [60] K. Umemura, S. Ikeda, J. Yoshimura, K. Okumura, H. Saito, C. G. Shin, *Chem. Lett.* **1997**, 1203.
- [61] C. G. Shin, H. Saito, Y. Yonezawa, *Heterocycles* **2003**, 61, 45.
- [62] A. Okabe, A. Ito, K. Okumura, C. Shin, *Chem. Lett.* **2001**, 380.
- [63] N. Endoh, Y. Yonezawa, C. G. Shin, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, 76, 643.
- [64] K. Okumura, T. Suzuki, C. Shin, *Heterocycles* **2000**, 53, 765.
- [65] T. Suzuki, A. Nagasaki, K. Okumura, C. G. Shin, *Heterocycles* **2001**, 55, 835.
- [66] K. Okumura, M. Shigekuni, Y. Nakamura, C. G. Shin, *Chem. Lett.* **1996**, 1025.
- [67] K. Umemura, H. Noda, J. Yoshimura, A. Konn, Y. Yonezawa, C. G. Shin, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3539.
- [68] K. Umemura, H. Noda, J. Yoshimura, A. Konn, Y. Yonezawa, C. G. Shin, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 1391.
- [69] S. Suzuki, Y. Yonezawa, C. Shin, *Chem. Lett.* **2004**, 33, 814.
- [70] T. R. Kelly, C. T. Jagoe, Z. Gu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4263.
- [71] T. R. Kelly, F. Lang, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5319.
- [72] G. Heckmann, T. Bach, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1223; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1199.
- [73] D. Taddei, C. Poriel, C. J. Moody, *Arkivoc* **2007**, xi, 56.
- [74] M. A. Ciufolini, Y. C. Shen, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3804.
- [75] C. J. Moody, M. C. Bagley, *Synlett* **1998**, 361.
- [76] F. Bohlmann, D. Rahtz, *Chem. Ber.* **1957**, 90, 2265.
- [77] C. J. Moody, M. C. Bagley, *Chem. Commun.* **1998**, 2049.
- [78] X. Xiong, M. C. Bagley, K. Chapaneri, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6121.
- [79] M. C. Bagley, J. W. Dale, X. Xiong, J. Bower, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4421.
- [80] a) M. C. Bagley, J. W. Dale, R. L. Jenkins, J. Bower, *Chem. Commun.* **2004**, 102; b) E. A. Merritt, M. C. Bagley, *Synlett* **2007**, 954.
- [81] M. C. Bagley, X. Xiong, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3401.
- [82] S. Higashibayashi, K. Hashimoto, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 105.
- [83] Y. Yonezawa, A. Konn, C. G. Shin, *Heterocycles* **2004**, 63, 2735.
- [84] U. Mocek, A. R. Knaggs, R. Tsuchiya, T. Nguyen, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7557.
- [85] U. Mocek, Z. Zeng, D. O'Hagan, P. Zhou, L.-D. G. Fan, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7992.
- [86] K. C. Nicolaou, M. Nevalainen, B. S. Safina, M. Zak, S. Bulat, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2021; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1941.
- [87] K. C. Nicolaou, B. S. Safina, M. Zak, S. H. Lee, M. Nevalainen, M. Bella, A. A. Estrada, C. Funke, F. J. Zecri, S. Bulat, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11159.
- [88] E. Öhler, U. Schmidt, *Chem. Ber.* **1979**, 112, 107.
- [89] C. J. Moody, R. A. Hughes, S. P. Thompson, L. Alcaraz, *Chem. Commun.* **2002**, 1760.
- [90] R. A. Hughes, S. P. Thompson, L. Alcaraz, C. J. Moody, *Chem. Commun.* **2004**, 946.
- [91] M. D. Fletcher, T. E. Hurst, T. J. Miles, C. J. Moody, *Tetrahedron* **2006**, 62, 5454.
- [92] J.-Y. Lu, H.-D. Arndt, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4205.
- [93] a) K. Koerber-Plé, G. Massiot, *Synlett* **1994**, 759; b) C. Shin, Y. Yamada, K. Hayashi, Y. Yonezawa, K. Umemura, T. Tanji, J. Yoshimura, *Heterocycles* **1996**, 43, 891.
- [94] D. J. Bentley, J. Fairhurst, P. T. Gallagher, A. K. Manteuffel, C. J. Moody, J. L. Pinder, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 701.
- [95] K. C. Nicolaou, S. H. Lee, A. A. Estrada, M. Zak, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3802; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3736; K. C. Nicolaou, A. A. Estrada, G. C. Freestone, S. H. Lee, X. Alvarez-Mico, *Tetrahedron* **2007**, 63, 6088.
- [96] K. C. Nicolaou, B. S. Safina, C. Funke, M. Zak, F. J. Zecri, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2017; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1937.
- [97] T. Mori, Y. Satouchi, H. Tohmiya, S. Higashibayashi, K. Hashimoto, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6417.
- [98] T. Mori, H. Tohmiya, Y. Satouchi, S. Higashibayashi, K. Hashimoto, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6423.
- [99] C.-G. Shin, K. Okumura, M. Shigekuni, Y. Nakamura, *Chem. Lett.* **1998**, 139.
- [100] K. Okumura, Y. Nakamura, C. Shin, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 1561.
- [101] U. Schmidt, F. Stäbler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1353.
- [102] K. Shimanaka, N. Kinoshita, H. Iinuma, M. Hamada, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 668.
- [103] B. Clough, K. Rangachari, M. Strath, P. R. Preiser, R. J. M. Wilson, *Protist* **1999**, 150, 189.
- [104] K. Shimanaka, Y. Takahashi, H. Iinuma, H. Naganawa, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 1145.
- [105] R. J. Lewis, R. A. Hughes, L. Alcaraz, S. P. Thompson, C. J. Moody, *Chem. Commun.* **2006**, 4215.
- [106] C. S. Bond, M. P. Shaw, M. S. Alphey, W. N. Hunter, *Acta Crystallogr. Sect. D* **2001**, 57, 755.
- [107] K. C. Nicolaou, B. S. Safina, M. Zak, A. A. Estrada, S. H. Lee, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5197; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5087.
- [108] K. C. Nicolaou, M. Zak, B. S. Safina, S. H. Lee, A. A. Estrada, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5202; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5092.
- [109] K. C. Nicolaou, M. Zak, B. S. Safina, A. A. Estrada, S. H. Lee, M. Nevalainen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11176.
- [110] Beispiele für andere Einsätze von Aziden als Aminvorstufen finden sich bei R. Herranz, S. Vinuesa, J. Castropichel, C. Perez, M. T. Garcialopez, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 1825 sowie in Lit. [111]–[113].
- [111] P. B. Alper, S. C. Hung, C. H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6029.
- [112] A. V. R. Rao, K. L. Reddy, A. S. Rao, T. V. S. K. Vittal, M. M. Reddy, P. L. Pathi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3023.
- [113] P. T. Nyffeler, C. H. Liang, K. M. Koeller, C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10773.

- [114] T. Mori, S. Higashibayashi, T. Goto, M. Kohno, Y. Satouchi, K. Shinko, K. Suzuki, S. Suzuki, H. Tohmiya, K. Hashimoto, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1331.
- [115] S. Higashibayashi, T. Mori, K. Shinko, K. Hashimoto, M. Nakata, *Heterocycles* **2002**, 57, 111.
- [116] S. Higashibayashi, M. Kohno, T. Goto, K. Suzuki, T. Mori, K. Hashimoto, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3707.
- [117] K. C. Nicolaou, B. Zou, D. H. Dethe, D. B. Li, D. Y. K. Chen, *Angew. Chem.* **2007**, 118, 7950; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7786.
- [118] H. M. Müller, O. Delgado, T. Bach, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4855; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4771.

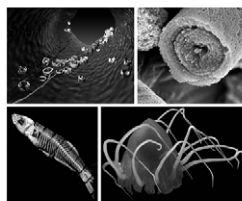
Wiley-VCH BOOK SHOP

Edited by
Edmund Bäuerlein

WILEY-VCH

Handbook of Biom mineralization

Biological Aspects and Structure Formation
Foreword by Jeremy D. Pickett-Heaps



E. Bäuerlein / P. Behrens / M. Eppe
(eds.)

Handbook of Biom mineralization

This first comprehensive overview combines all the modern and interdisciplinary aspects of biom mineralization.

approx. 1349 pp, cl,
Prepublication price € 449.00
valid until 31 August 2007
thereafter € 499.00
ISBN: 978-3-527-31641-0

S. Hecht / I. Huc (eds.)

Foldamers Structure, Properties, and Applications

This truly comprehensive treatise is at once an introduction, as well as providing in-depth accounts for the specialist. The book is clearly structured, with the first part concentrating on foldamer structure while the second covers properties and applications.

456 pp, cl, € 159.00
ISBN: 978-3-527-31563-5

Edited by Stefan Hecht and Ivan Huc

WILEY-VCH

Foldamers

Structure, Properties, and Applications
Foreword by François Diederich



Prices are subject to change without notice.

You can order online via <http://www.wiley-vch.de>

Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA · POB 10 11 61 · D-69451 Weinheim, Germany

Phone: 49 (0) 6201/606-400 · Fax: 49 (0) 6201/606-184 · E-Mail: service@wiley-vch.de

WILEY-VCH