

## Totalsynthese des antiviralen Peptidantibiotikums Feglymycin\*\*

Frank Dettner, Anne Hänchen, Dominique Schols, Luigi Toti, Antje Nußer und Roderich D. Süßmuth\*

Professor Rudolf Wiechert zum 80. und Professor Helmut Schwarz zum 65. Geburtstag gewidmet

Das Peptid Feglymycin (**1**), das von *Streptomyces* sp. DSM 11171 synthetisiert wird, zeigt in Zellkultur durch die Hemmung der Syncytienbildung interessante Anti-HIV-Eigenschaften. Zudem wurde eine schwach antibakterielle Aktivität gegen Gram-positive Bakterien beschrieben.<sup>[1]</sup> Die Struktur von **1** wurde zunächst durch massenspektrometrische Methoden und NMR-Spektroskopie in der Mitte der 90er Jahre aufgeklärt und 2005 nach Lösung der Röntgenkristallstruktur durch Sheldrick et al. bestätigt.<sup>[2]</sup> Die ungewöhnliche Primärsequenz von **1** besteht überwiegend aus einer alternierenden Sequenz aromatischer (*S*)- und (*R*)-konfigurierter Aminosäuren. Bemerkenswerterweise zeigt die Röntgenstruktur doppelsträngige antiparallele  $\beta$ -Helices, die durch ein Netzwerk intermolekularer Wasserstoffbrücken stabilisiert werden (Abbildung 1). Diese Strukturmerkmale erinnern an membrandurchspannende Peptide wie Gramicidin.<sup>[3]</sup> Durch die Präsenz einer hohen Anzahl nicht-proteinogener Aminosäuren wie 4-Hydroxyphenylglycine (Hpg) und 3,5-Dihydroxyphenylglycine (Dpg) reiht sich Feglymycin in eine Familie von Naturstoffen mit interessanten pharmakologischen Eigenschaften ein, zu denen beispielsweise das Glycopeptidantibiotikum Vanco-

mycin,<sup>[4]</sup> das antiviral wirksame Complestatin<sup>[5]</sup> und das antimikrobielle Ramoplanin<sup>[6]</sup> gehören. Aufgrund der einzigartigen Struktur und einer interessanten biologischen Wirkung

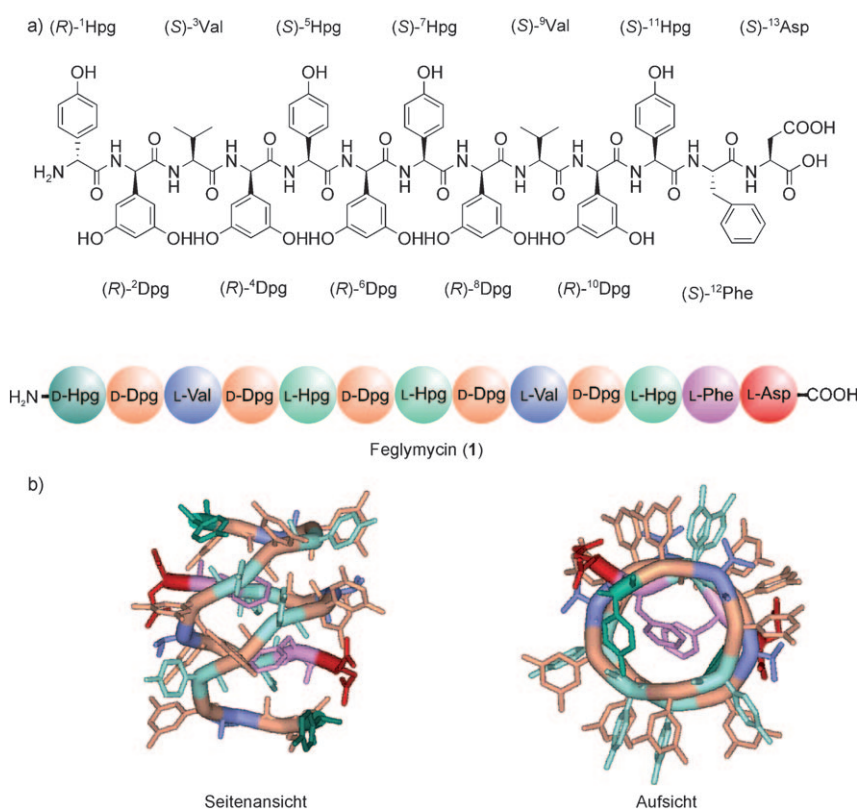


Abbildung 1. a) Primärstruktur von Feglymycin (**1**); b) Röntgenkristallstruktur eines doppelsträngigen antiparallelen  $\beta$ -helicalen Dimers von Feglymycin.<sup>[2]</sup>

[\*] F. Dettner, A. Hänchen, Prof. Dr. R. D. Süßmuth  
Technische Universität Berlin, Fakultät II – Institut für Chemie  
Straße des 17. Juni 124, 10623 Berlin (Deutschland)  
Fax: (+49) 30-314-24205  
E-Mail: suessmuth@chem.tu-berlin.de  
Homepage: <http://www2.tu-berlin.de/fb5/Suessmuth/?L=0>  
Prof. Dr. D. Schols  
Rega Institute, Laboratory of Virology and Chemotherapy  
Minderbroedersstraat 10, 3000 Leuven (Belgien)  
Dr. L. Toti, A. Nußer  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, R&D CAS Natural Products  
Industriepark Hoechst, H811, 65926 Frankfurt am Main

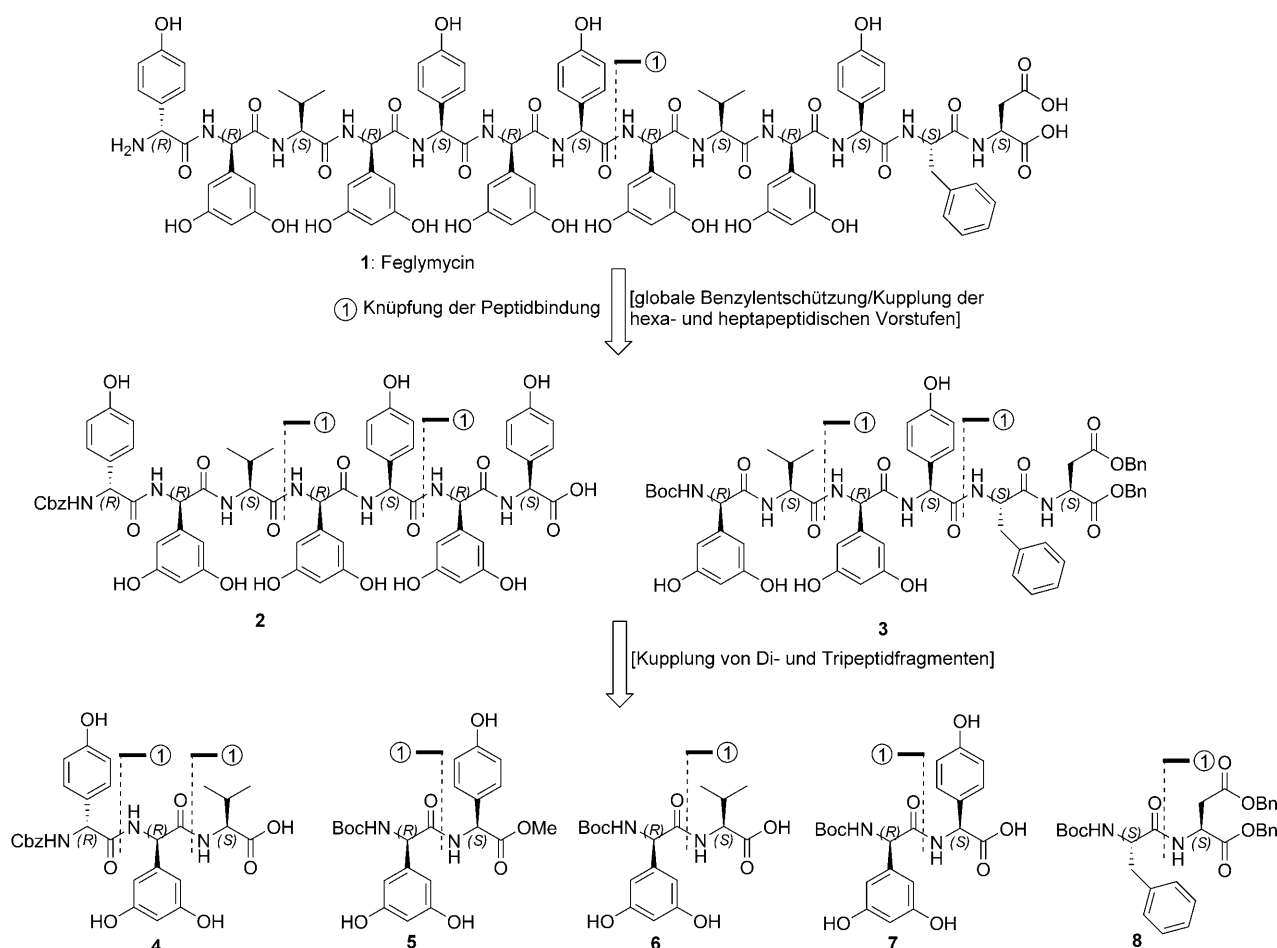
[\*\*] DFG-Förderung SU 239/7-1.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200804130> zu finden.

handelt es sich bei **1** um einen neuen und vielversprechenden Naturstoff, dessen antivirale bzw. antibakterielle Wirkmechanismen bislang nicht untersucht wurden.

Hier beschreiben wir eine erste hochkonvergente Totalsynthese des 13-meren Peptids Feglymycin (**1**) und des Enantiomers **1'** durch Fragmentkondensationen. Hinzu kommen Ergebnisse von Studien der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR), die die Voraussetzung für die Aufklärung des Wirkmechanismus von Feglymycin auf molekularer Ebene sind.

Die maßgeblichen Herausforderungen im Zuge der Totalsynthese von **1** waren die Entwicklung eines racemisierungsfreien Kupplungsprotokolls für Hpg und Dpg und die



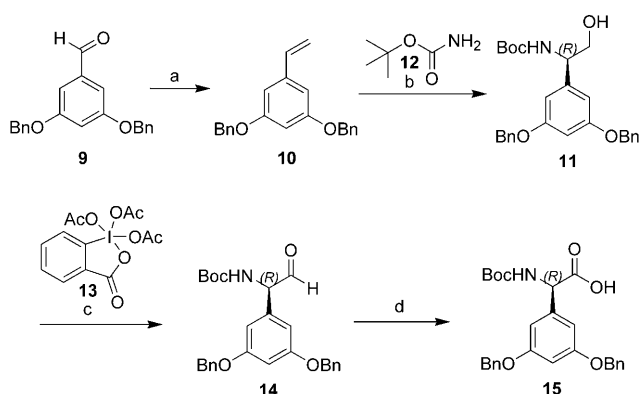
**Schema 1.** Retrosynthetische Analyse von Feglymycin (1); N-terminale heptapeptidische Untereinheit 2 und C-terminale hexapeptidische Untereinheit 3, Tripeptid-Baustein 4 und Dimere 5–8. Fragmentkupplungen erfolgen durch Kondensation (①). Bn = Benzyl, Cbz = Benzyloxycarbonyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

Etablierung einer geeigneten Schutzgruppenstrategie, die einerseits Epimerisierung empfindlicher Aminosäuren verhindern und andererseits die Löslichkeit von Syntheseintermediaten garantieren sollte. Darüber hinaus sind die geschützten Aminosäuren Hpg und Dpg in enantiomerenreiner Form relativ schwer zugänglich, und sie tolerieren aufgrund ihrer Epimerisierungsanfälligkeit keine in der Peptidsynthese gebräuchlichen Kupplungsbedingungen.<sup>[7]</sup> Besonders die Kupplung der extrem racemisierungsempfindlichen Aminosäure Dpg führte in den meisten Fällen zur Bildung erheblicher Mengen an Diastereomeren. Vor allem im fortgeschrittenen Stadium der Feglymycin-Synthese waren diese nicht mehr über gängige chromatographische Verfahren voneinander trennbar. Diese Tatsache machte eine schrittweise Kupplung der einzelnen Aminosäuren unmöglich.

Die daraufhin entwickelte Retrosynthesestrategie zielte darauf ab, die Aktivierung von Dpg konsequent zu vermeiden, indem das Zielmolekül 1 in geeignete Di-, Tri-, Hexa- und Heptapeptidfragmente zerlegt wurde. Im Zuge von Peptidkupplungen wurde somit nur die Aktivierung von Val, Hpg oder Phe notwendig (Schema 1), sodass die Verknüpfung der Hepta- bzw. Hexamerpeptidvorstufen 2 und 3, zugänglich aus Trimer 4 und den Dimeren 5–8, den Zugang zu 1 er-

möglichte. Es wurde schließlich die in Schema 1 gezeigte Synthesestrategie etabliert, da sich herausstellte, dass seitenkettengeschützte Peptidfragmente spätestens ab der Stufe eines vollgeschützten Hexapeptids 3 in praktisch allen Lösungsmitteln (einschließlich DMSO und DMF) unlöslich waren. Die bevorzugte temporäre N-Schutzgruppe war die *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-Gruppe. Vorteilhaft waren in diesem Zusammenhang vor allem epimerisierungsfreie Abspaltungsbedingungen mit quantitativen Ausbeuten und die sehr kurzen Reaktionszeiten. Fast alle Kupplungsreaktionen wurden mit einer Kombination aus 3-(Diethoxyphosphoryl)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on (DEPBT) und NaHCO<sub>3</sub> in THF oder DMF durchgeführt.<sup>[8]</sup> Dagegen ergab der Einsatz anderer Kupplungsreagentien wesentlich schlechtere Umsätze, unter zudem merklicher Epimerisierung der Hydroxyphenylglycine.

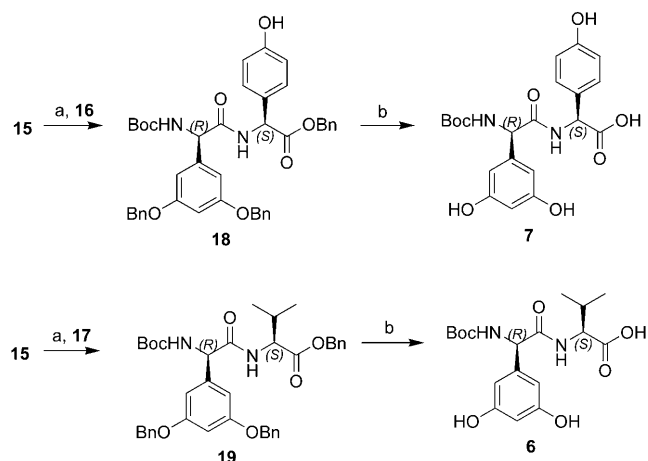
Ausgehend von 3,5-Dibenzoxybenzaldehyd (9) führte eine Wittig-Reaktion mit Methyltriphenylphosphoniumbromid<sup>[9]</sup> (Schema 2) zu 3,5-Dibenzoxy-styrol (10), die Ausgangsverbindung für die darauf folgende asymmetrische Aminohydroxylierung. Letztere ergab mit *tert*-Butylcarbamate (12) und dem Alkaloidliganden (DHQD)<sub>2</sub>PHAL<sup>[10]</sup> den Boc-geschützten  $\alpha$ -Aminoalkohol (11) im Multigramm-Maßstab



**Scheme 2.** Synthese des Schlüsselbausteins (*R*)-*N*-Boc-3,5-Dibenzoxyphenylglycine (**15**). a) [Ph<sub>3</sub>PCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>Br<sup>-</sup>, *n*BuLi, THF, -40 °C → RT, 4.5 h, 91 %; b) **12**, *t*BuOCl, K<sub>2</sub>[OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>], (DHQD)<sub>2</sub>PHAL, *n*PrOH/H<sub>2</sub>O (2:1), 0 °C, 1 h, 52 %, 98 % ee; c) **13**, DCM, 0 °C → RT, 2 h, quantitativ; d) NaClO<sub>2</sub>, 2-Methyl-2-buten-1-ol, H<sub>2</sub>O, 25 °C, 40 min, 97 %.

(bzw. Ligand (DHQ)<sub>2</sub>PHAL zur Synthese von **11'**). Die anschließende Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan (**13**) ergab quantitativ den instabilen Aldehyd **14**, der umgehend mit NaClO<sub>2</sub> in den Schlüsselbaustein (*R*)-*N*-Boc-3,5-Dibenzoxyphenylglycine (**15**) überführt wurde.

Nach der Synthese von **15** bestand die nächste Aufgabe in der Herstellung des C-terminalen hexapeptidischen Bausteins **3**. Die hierzu erforderlichen Dipeptidfragmente **7** und **6** waren durch Kondensation von **15** entweder mit (*S*)-4-Hydroxyphenylglycinbenzylesterhydrochlorid (**16**)<sup>[11]</sup> oder (*S*)-Valinbenzylesterhydrochlorid (**17**) in Gegenwart von DEPBT und NaHCO<sub>3</sub> in THF<sup>[12]</sup> zugänglich, wodurch zunächst vollgeschützte Dipeptide **18** und **19** erhalten wurden (Schema 3). Dünnschichtchromatographische Kontrollen ergaben in beiden Fällen nur geringfügige Mengen unerwünschter Diastereomere, die aus den Reaktionsmischungen zwar nicht in reiner Form isoliert werden konnten, sich aber problemlos von den jeweils gewünschten Produkten abtrennen ließen.



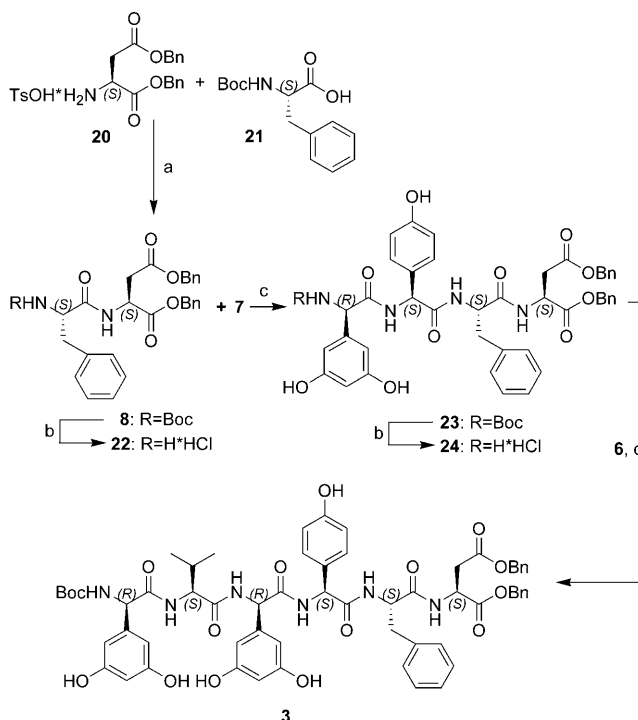
**Scheme 3.** Aufbau der Dpg enthaltenden Dipeptidfragmente **6** und **7**. a) **16** (**17**), DEPBT, NaHCO<sub>3</sub>, THF, 0 °C → RT, 21 h, 80 % (98 % für **19**); b) 10 % Pd/C, H<sub>2</sub>, THF, RT, 4 h, quantitativ (für **6** und **7**).

Die anschließende hydrogenolytische Abspaltung der benzylischen Schutzgruppen mit 10 % Pd/C in THF ergab **7** und **6**.

Wie bereits erwähnt, führte die Herstellung seitenket tengeschützter Hexapeptidderivate zu unüberwindbaren Löslichkeitsproblemen. Diese Tatsache bewog uns zunächst, Methylester als C-terminale Schutzgruppen an (*S*)-Asp zu wählen, um eine möglichst geringe Hydrophobieerhöhung herbeizuführen. Allerdings führte eine abschließende Abspaltung dieser Methylester von einem 13-meren Peptid zur vollständigen Zersetzung des Substrats. Als Alternative wurde eine abschließende C-terminale Entschützung von Benzylestern unter milden hydrogenolytischen Bedingungen gewählt, wobei die Einführung der Benzylester keine Löslichkeitsprobleme im Laufe der Kupplungssequenz verursachte.

Die Kupplung von (*S*)-Asparaginsäuredibenzylester-*p*-toluolsulfonat (**20**) und (*S*)-*N*-Boc-Phenylalanin (**21**) mittels EDC/HOAt/NaHCO<sub>3</sub> in DMF<sup>[13]</sup> ergab in einer Ausbeute von 77 % das Dipeptid **8** ohne nachweisbare Racemisierung (Schema 4). Die Boc-Abspaltung mit 4 *N* HCl/Dioxan und die anschließende Kupplung des erhaltenen Hydrochlorids **22** mit Dimer **7** (DEPBT/NaHCO<sub>3</sub>) führte zum Tetrapeptid **23**, das säulenchromatographisch leicht aufgereinigt werden konnte (Kieselgel; CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:0.5).

Das C-terminale Hexapeptid **3** war durch die anschließende Verknüpfung des Dipeptids **6** mit dem tetrapeptidischen Hydrochlorid **24** unter den gleichen Reaktionsbedingungen zugänglich. Die anschließende Aufarbeitung und die



**Scheme 4.** Synthese der C-terminalen Hexapeptideinheit **3**. a) EDC, HOAt, NaHCO<sub>3</sub>, DMF, 0 °C → RT, 19.0 h, 77 %; b) 4 *N* HCl/Dioxan, 1.0 h, quantitativ (für **22** und **24**); c) DEPBT, NaHCO<sub>3</sub>, THF, 0 °C → RT, 21.0 h, 73 %; d) DEPBT, NaHCO<sub>3</sub>, THF, 0 °C → RT, 21.5 h, 77 %. DMF = *N,N*-Dimethylformamid; EDC = 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-hydrochlorid; HOAt = 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol.

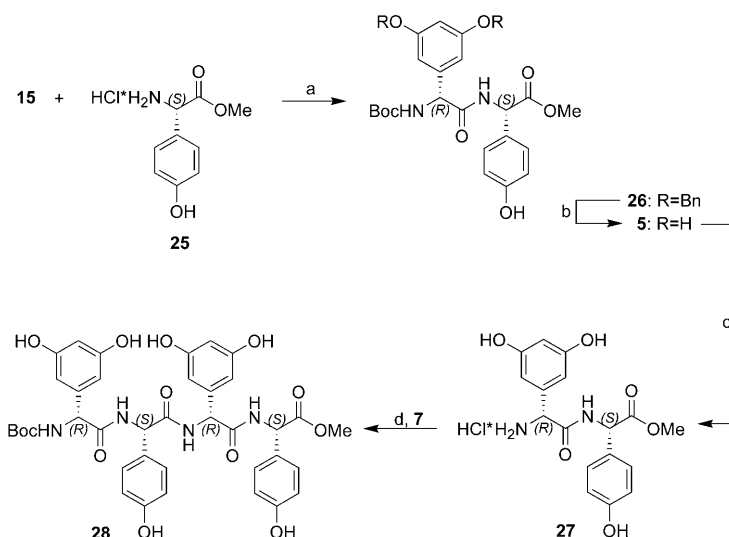
Isolierung des Produkts mit Säulenchromatographie (Kieselgel;  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9:0.5) gestaltete sich jedoch als wesentlich problematischer als für das Tetramer. Zunehmende Schwierigkeiten hinsichtlich der Produktaufreinigung bei wachsender Peptidkette schlossen einen bequemen Peptidaufbau durch wiederholte Kupplung der Dipeptide **7** bzw. **6** und des Tripeptids **4** aus. Folglich wurde die Fragmentkuppelung eines N-terminalen Heptapeptidfragments (**2**) mit abschließender Kupplung von **2** und **3** zum 13-meren Peptid anvisiert.

Bei der Ausarbeitung der endgültigen Synthesestrategie wurde ursprünglich ein Heptapeptidderivat von **2** mit N-terminaler Boc-Schutzgruppe an (*R*)-<sup>1</sup>Hpg synthetisiert. Eine testweise Entfernung der Boc-Gruppe dieses Derivats gelang problemlos mit 4 N HCl in Dioxan oder Trifluoressigsäure in DCM. Im Fall des C-terminal geschützten 13-mers führten entsprechende Abspaltbedingungen dagegen zur fast vollständigen Zersetzung. Da auch Versuche zur thermischen Boc-Abspaltung keine reproduzierbaren Resultate lieferten ( $T > 100^\circ\text{C}$ ),<sup>[14]</sup> wurde schließlich eine Cbz-Funktion (Benzyloxycarbonyl) an *R*-<sup>1</sup>Hpg eingeführt, die eine zeitgleiche N- und C-terminale Entschützung der benzylichen Schutzgruppen des 13-meren Vorstufenpeptids **36** unter milden hydrogenolytischen Bedingungen ermöglichte.

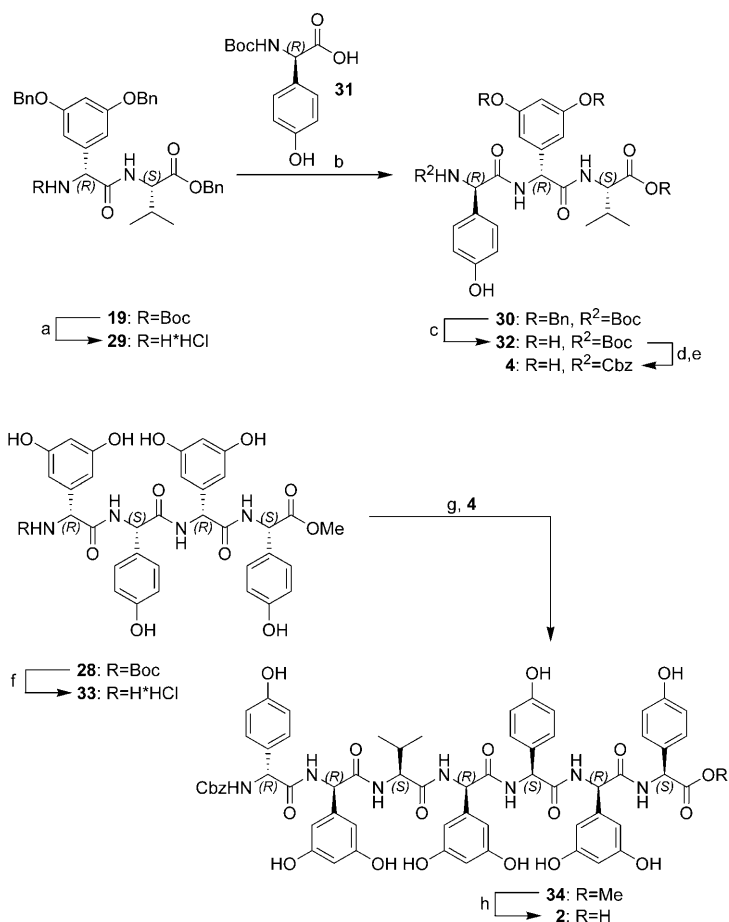
Die übergangsweise notwendige C-terminale Schützung des N-terminalen Heptamers **2** an (*S*)-<sup>7</sup>Hpg wurde mit einer Methylesterfunktion erreicht. Diese wird üblicherweise unter stark alkalischen Bedingungen mittels LiOH oder NaOH verseift. Die hierbei in erheblichem Ausmaß auftretende Epimerisierung an Dpg veranlasste die Anwendung eines mildereren Protokolls unter schwach alkalischen Bedingungen, d. h. mit Trimethylzinnhydroxid (TMTH) in 1,2-Dichlorethan bei einer Temperatur von  $85^\circ\text{C}$ .<sup>[15]</sup>

Das N-terminale Heptapeptid **2** wurde wie folgt aufgebaut: ausgehend von (*S*)-4-Hydroxyphenylglycinmethylesterhydrochlorid (**25**)<sup>[16]</sup> wurde mit **15** unter Verwendung von DEPBT/ $\text{NaHCO}_3$  zum Dipeptid **26** gekuppelt (Schema 5). Die quantitative Benzyletherabspaltung (10% Pd/C,  $\text{H}_2$ ) ergab **5**, was deutlich verbesserte Löslicheigenschaften der Peptidintermediate im weiteren Syntheseverlauf zur Folge hatte. Nach Entfernung der Boc-Funktion mit 4 N HCl/Dioxan wurde das Hydrochlorid **27** DEPBT-vermittelt mit **7** zu Tetrapeptid **28** umgesetzt. Zahlreiche Bemühungen, die mäßige Ausbeute von 54% durch Verändern der Reaktionsparameter zu verbessern, waren nicht erfolgreich. Lediglich der Einsatz von Kombinationen wie EDC/HOAt führte zwar zu geringfügig verbesserten Umsätzen, gleichzeitig aber zu unerwünschter Diastereomerenbildung.

Boc-Abspaltung von Dipeptid **19** (4 N HCl/Dioxan) ergab das Hydrochlorid **29**, das nach Kupplung mit (*R*)-*N*-Boc-4-Hydroxyphenylglycin



**Scheme 5.** Synthese des Tetramers **28** als Vorstufe für das N-terminale Heptapeptid **2**. a) DEPBT,  $\text{NaHCO}_3$ , DMF,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 23 h, 78%; b) 10% Pd/C,  $\text{H}_2$ , THF, RT, 4 h, quantitativ; c) 4 N HCl/Dioxan, 1.5 h, quantitativ; d) **7**, DEPBT,  $\text{NaHCO}_3$ , DMF,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 21.5 h, 54%.



**Scheme 6.** Synthese des Tripeptids **4** und der heptamer Einheit **2**. a) 4 N HCl/Dioxan, 55 min, quantitativ; b) DEPBT,  $\text{NaHCO}_3$ , THF,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 19.5 h, 79%; c) 10% Pd/C,  $\text{H}_2$ , THF, RT, 4 h, quantitativ; d) 4 N HCl/Dioxan, 55 min; e) CbzCl,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ /Dioxan, RT, 1.5 h, 87% über zwei Stufen; f) 4 N HCl/Dioxan, 1 h, quantitativ; g) DEPBT,  $\text{NaHCO}_3$ , THF,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 21 h, 52%; h) TMTH, 1,2-Dichlorethan,  $85^\circ\text{C}$ , 4.0 h, 84%.



(**31**)<sup>[17]</sup> zum geschützten Tripeptid **30** umgesetzt wurde (Schema 6). **30** wurde daraufhin einer Hydrogenolyse unterworfen (10% Pd/C, H<sub>2</sub>), die zur Bildung von Baustein **32** führte. Da, wie bereits erwähnt, die Abspaltung einer N-terminalen Boc-Gruppe am 13-meren Peptid zur Substratzerzeugung führte, wurde die Boc-Funktion schon auf der Stufe des Tripeptids **32** gegen eine Cbz-Gruppe ausgetauscht, sodass man Tripeptid **4** erhielt.

Die bereits etablierte DEPBT-vermittelte Kupplung von **4** mit Hydrochlorid **33** ergab Heptamer **34**. Diese Verbindung konnte problemlos durch Säulenchromatographie aufgereinigt werden (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:2) und wurde im Folgenden mit 20 Äquivalenten TMTH in 1,2-Dichlorethan bei 85 °C nach 4 h in die Säure **2** überführt.<sup>[15a]</sup> Diese Reaktion verlief ohne nachweisbare Epimerisierung in einer Ausbeute von 84% und machte eine anspruchsvolle chromatographische Aufreinigung von **2** nicht erforderlich.

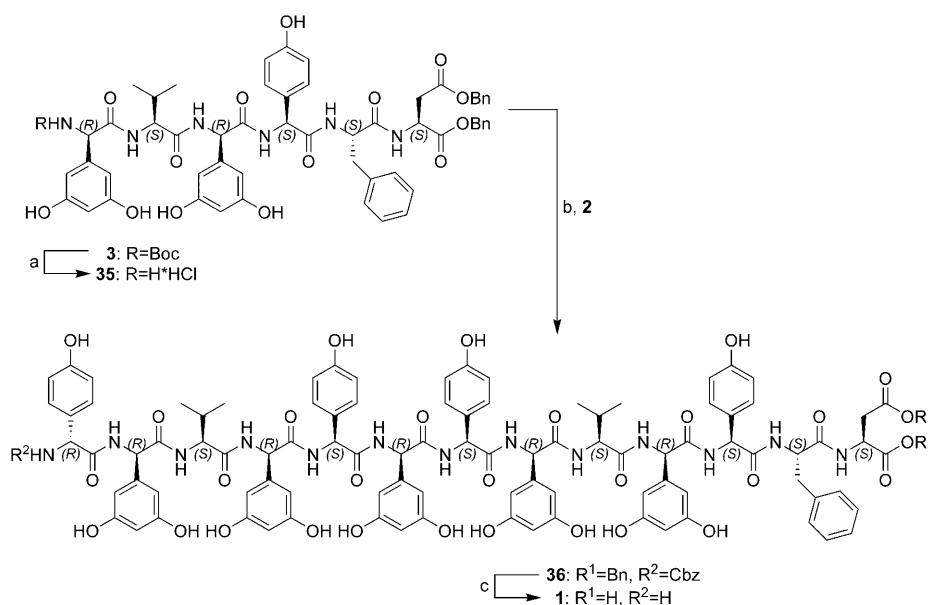
Um die gewünschte Zielstruktur Feglymycin (**1**) zu erhalten, musste nun noch das C-terminale Hexa- mit dem N-terminalen Heptapeptidfragment verknüpft werden, gefolgt von der Abspaltung aller Schutzgruppen des so erhaltenen 13-meren Peptids. Boc-Entschützung von **3** ergab Hydrochlorid **35**, das mit DEPBT/NaHCO<sub>3</sub> in DMF an Säure **2** gekuppelt wurde (Schema 7). Das so erhaltene 13-mer Peptid **36** wurde nach 24 h bei 0 °C und weiteren 24 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur in einer Ausbeute von 42% erhalten. Ein Abweichen von diesen Reaktionsparametern führt zu geringeren Ausbeuten, besonders bei Verkürzung der Reaktionsdauer bei 0 °C. Andererseits hatte eine Verlängerung der Kupplungszeit, bei 0 °C oder Raumtemperatur, einen Zunahme an Nebenprodukten zur Folge. Die anschließende Isolierung des geschützten Feglymycins **36** stellte eine besondere Herausforderung dar, da adsorptionschromatographische Aufreinigungsmethoden stets mit erheblichen Substanzverlusten verbunden waren. Erfolgreich war die Grö-

ßenausschlusschromatographie (Sephadex LH-20, MeOH) die 13-mer **36** in ausreichender Reinheit ergab, sodass darauf folgend hydrogenolytisch (10% Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH) zu **1** umgesetzt werden konnte.

Anhand dieses Syntheseprotokolls wurde außerdem das Enantiomer **1'** aufgebaut. Sowohl **1** als auch **1'** wiesen identische physikalische Eigenschaften (*R<sub>p</sub>*, HPLC, <sup>1</sup>H-NMR, MS) wie natürliches Feglymycin auf.<sup>[1,18]</sup>

Zur Untersuchung der biologischen Aktivität wurden einige synthetische Peptidintermediate zusammen mit dem Naturstoff für antiretrovirale Tests ausgewählt (kompletter Datensatz siehe Hintergrundinformationen). Die Anti-HIV-1-Aktivität dieser Verbindungen wurde in Zellkultur in menschlichen MT-4-Zellen ermittelt.<sup>[19]</sup> Die Verbindungen **1** und **2** (ebenso die Enantiomere **1'** und **2'**) sowie das Heptapeptid **34** zeigen interessante Anti-HIV-1-Aktivitäten zwischen 1.9 und 8.9 µg mL<sup>-1</sup>, sind aber bei einer Konzentration von 100 µg mL<sup>-1</sup> nicht zytotoxisch. Andere Peptide, beispielsweise **34'**, zeigen zwar Anti-HIV-1-Aktivität, besitzen jedoch eine vergleichsweise hohe Zytotoxizität (Tabelle 1). Als Referenz ist der IC<sub>50</sub>-Wert des Fusionsinhibitors AMD3100,<sup>[20]</sup> eines CXCR4-Corezeptorantagonisten, angegeben.

Feglymycin zeigt mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 1.0 µM eine dem nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) Zalcitabin<sup>[21]</sup> (0.95 µM) vergleichbare Aktivität, der in früheren Studien unter ähnlichen Bedingungen untersucht wurde.<sup>[19]</sup> Neben **1** zeigen die beiden N-terminalen Heptapeptide **2** und **34** beachtliche Aktivität, im Unterschied zum C-terminalen Hexamer **3**. Als kleiner Baustein besitzt auch Dipeptid **26** interessante Anti-HIV-1-Aktivität, die jedoch von einer starken Zytotoxizität begleitet wird. Eine Betrachtung aller IC<sub>50</sub>-Werte (µM) ergibt, dass Feglymycin eine mindestens vierfach höhere Anti-HIV-1-Aktivität als alle anderen Peptidderivate aufweist. Die IC<sub>50</sub>-Werte der enantiomeren Verbindungen **1'**, **2'** und **34'** sind denen der natürlich konfigurierten Derivate vergleichbar, was darauf hinweist, dass hinsichtlich der biologischen Aktivität die absolute Konfiguration der Peptide eine geringere Bedeutung hat. Schlussfolgernd kann angenommen werden, dass ein potenzielles Pharmakophor mit größerer Wahrscheinlichkeit in der N-terminalen Region zu suchen ist. Antibakterielle Tests (siehe Hintergrundinformationen) konnten belegen, dass synthetisches **1** sowie eine Probe von natürlichem **1** mit einer MIC von 1–4 µg mL<sup>-1</sup> eine außergewöhnliche Aktivität gegen *Staphylococcus aureus* aufweist, was im Widerspruch zu früheren Ergebnissen mit geringer Aktivität von Vértessy et al. steht.<sup>[1]</sup>



**Schema 7.** Abschluss der Totalsynthese von Feglymycin (**1**). a) 4 N HCl/Dioxan, 55 min, quantitativ; b) DEPBT, NaHCO<sub>3</sub>, DMF, 0 °C → RT, 48 h, 42%; c) 10% Pd/C, H<sub>2</sub>, Methanol, RT, 5.5 h, 89%.

**Tabelle 1:** Anti-HIV-1-Aktivität von Feglymycin und Derivaten in MT-4-Zellen.

Verbindung	IC <sub>50</sub> <sup>[a]</sup> [μg mL <sup>-1</sup> ]	CC <sub>50</sub> <sup>[b]</sup> [μg mL <sup>-1</sup> ]	Enantiomer	IC <sub>50</sub> [μg mL <sup>-1</sup> ]	CC <sub>50</sub> [μg mL <sup>-1</sup> ]
<b>1</b>	1.9	> 100	<b>1'</b>	7.9	> 100
<b>2</b>	8.9	> 100	<b>2'</b>	8.3	> 100
<b>3</b>	> 100	> 100	<b>3'</b>	> 100	> 100
<b>26</b>	> 4	12.4	<b>26'</b>	> 13	13.2
<b>34</b>	7.8	> 100	<b>34'</b>	7.7	57.1
<b>AMD3100</b>	0.0037	> 10.0			

[a] 50% Inhibitorkonzentration (IC<sub>50</sub>) oder Substratkonzentration, die notwendig ist, um den Virus-induzierten zytopathischen Effekt (CPE) von HIV-1 NL4.3 in humanen MT-4-Zellen um 50% zu inhibieren. [b] 50% zytotoxische Konzentration (CC<sub>50</sub>) oder Substratkonzentration, die notwendig ist, um das Zellwachstum in MT-4-Zellen um 50% zu inhibieren.

Zusammenfassend ist die hier vorgestellte Synthese ein stereoselektiver und konvergenter Zugang zu dem überaus säureempfindlichen 13-meren Peptid Feglymycin (**1**) und dessen Enantiomer **1'** über eine DEPBT-vermittelte Fragmentkondensation von sich wiederholenden Peptidfragmenten. Das Protokoll erleichtert zukünftig die schnelle Herstellung potenziell interessanter Derivate, ohne die Synthesestrategie gravierend abändern zu müssen. Zukünftige Studien zielen auf detailliertere Untersuchungen der biologischen Aktivität ab, um den molekularen Wirkmechanismus von Feglymycin aufzuklären.

Eingegangen am 21. August 2008,  
veränderte Fassung am 22. Oktober 2008  
Online veröffentlicht am 29. Januar 2009

**Stichwörter:** Arylglycine · Epimerisierung · HIV ·  
Peptidantibiotika · Totalsynthesen

- [1] a) L. Vértessy, W. Aretz, M. Knauf, A. Markus, M. Vogel, J. Wink, *J. Antibiot.* **1999**, 52, 374–382; b) L. Vértessy, M. Knauf, J. Wink, D. Isert, W. Stahl, G. Riess, J. Aszodi, D. Le Beller (Hoechst AG), EP-B1 0848064, **1998**.
- [2] G. Bunkóczi, L. Vértessy, G. M. Sheldrick, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1364–1366; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1340–1342.
- [3] a) U. Koert, L. Al-Momani, J. R. Pfeifer, *Synthesis* **2004**, 1129–1146; b) U. Koert, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, 7, 1501–1506.

- [4] F. Wolter, S. Schoof, R. D. Süßmuth, *Top. Curr. Chem.* **2006**, 267, 143–185.
- [5] a) K. Matsuzaki, H. Ikeda, T. Ogino, A. Matsumoto, H. B. Woodruff, H. Tanaka, S. Omura, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 1173–1174; b) Y. Jia, M. Bois-Choussy, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 4235–4240; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4167–4172.
- [6] a) B. Cavarelli, H. Pagani, G. Volpe, E. Selva, F. Parenti, *J. Antibiot.* **1984**, 37, 309–317; b) R. Pallanza, M. Berti, R. Scotti, E. Randisi, V. Arioli, *J. Antibiot.* **1984**, 37, 318–324; c) D. Shin, Y. Rew, D. L. Boger, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 11977–11979.
- [7] D. B. Li, J. A. Robinson, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1233–1239.
- [8] a) C.-X. Fan, X.-L. Hao, Y.-H. Ye, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 1455–1460; b) Y.-H. Ye, H. Li, X. Jiang, *Biopolymers* **2005**, 80, 172–178.
- [9] D. L. Boger, R. M. Borzirelli, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3561–3565.
- [10] K. L. Reddy, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1207–1217.
- [11] A. Rosowsky, R. A. Forsch, R. G. Moran, W. Kohler, J. H. Freisheim, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1326–1331.
- [12] Y. Rew, D. Shin, I. Hwang, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1041–1043.
- [13] H. Deng, J.-K. Jung, T. Liu, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9032–9034.
- [14] K. E. Krakowiak, J. S. Bradshaw, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 3999–4004.
- [15] a) K. C. Nicolaou, A. A. Estrada, M. Zak, S. H. Lee, B. S. Safina, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1402–1406; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1378–1382; b) R. L. E. Furlán, E. G. Mata, O. A. Mascaretti, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 355–358.
- [16] Y. Ting, C. T. Seto, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3946–3952.
- [17] G. M. Salituro, C. A. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 760–770.
- [18] Wir danken Dr. M. Brönstrup (Sanofi-Aventis, Frankfurt) für die Bereitstellung von 2 mg natürlichem Feglymycin.
- [19] R. Pauwels, J. Balzarini, M. Baba, R. Snoeck, D. Schols, P. Herdewijn, J. Desmyter, E. De Clercq, *J. Virol. Methods* **1988**, 20, 309–321.
- [20] C. W. Hendrix, A. C. Collier, M. M. Lederman, D. Schols, R. B. Pollard, S. Brown, J. B. Jackson, R. W. Coombs, M. J. Glesby, C. W. Flexner, G. J. Bridger, K. Badel, R. T. MacFarland, G. W. Henson, G. Calandra, *J. Acquired Immune Defic. Syndr.* **2004**, 37, 1253–1262.
- [21] E. De Clercq, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2007**, 6, 1001–1018.