

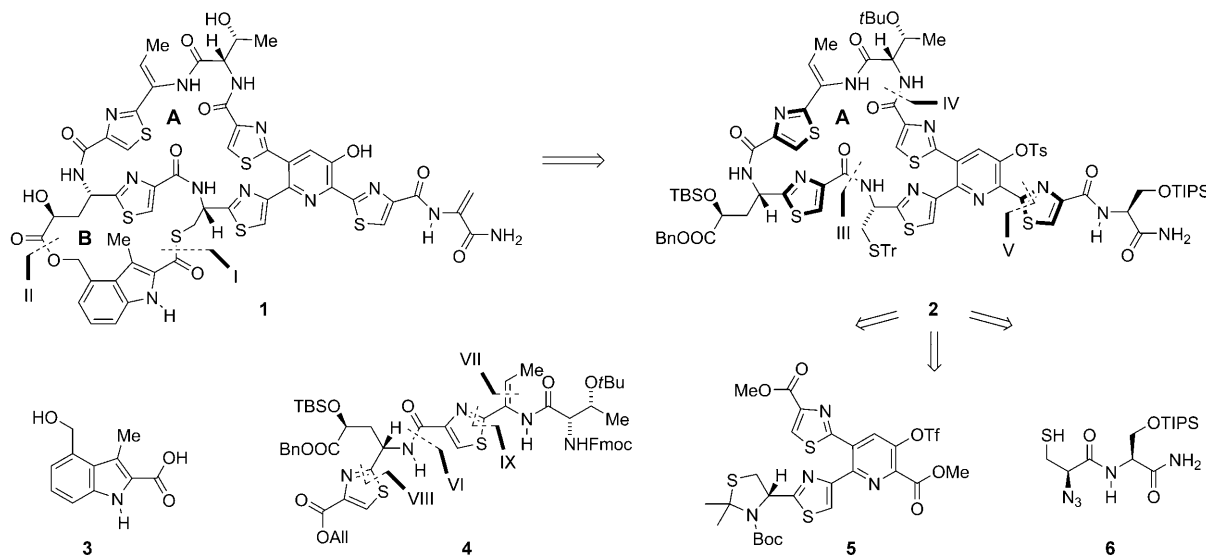
Aza-Wittig-Reaktionen in der Synthese des A-Rings von Nosiheptid**

Jin-Yong Lu, Matthias Riedrich, Martin Mikyna und Hans-Dieter Arndt*

Die vielversprechende Verbindungsklasse der Thiopeptidantibiotika wurde bislang nicht als Leitstruktur zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten^[1] für die Humantherapie genutzt.^[2] Diese heterocyklenreichen Naturstoffe werden aus linearen ribosomalen Peptiden biosynthetisiert^[3] und blockieren sehr effizient die bakterielle Proteinbiosynthese.^[2,4] Unter ihnen zeichnet sich das bismakrocyclische Nosiheptid (**1**, Schema 1) mit der höchsten Potenz gegen multiresistente *S. aureus*-Stämme (MRSA) aus.^[4d,5,6] Derivate von **1** mit verbesserten Eigenschaften sind identifiziert worden,^[7] aber die meisten Synthesevorhaben konzentrierten sich bislang auf kleinere Fragmente.^[8,9] Kürzlich wurde über eine bemerkenswerte Studie zum B-Ring von **1** berichtet.^[10] Hier be-

schreiben wir die Synthese des vollständig funktionalisierten A-Rings von **1** mithilfe von Aza-Wittig-Reaktionen.^[11,12]

Nosiheptid (**1**) unterscheidet sich von den anderen Thiopeptidnaturstoffen^[2] durch ein Indolsäure-Makrothiolacton (Schema 1), das den kleineren B-Ring bildet („südliche Hemisphäre“),^[10] und durch ein ungewöhnliches 3-Hydroxypyridin im größeren A-Ring-Abschnitt („nördliche Hemisphäre“).^[10] Retrosynthetisches Abtrennen des Indols **3**^[8d] (**I**, **II**) sowie das Einführen von latenten Funktionalitäten und Schutzgruppen führten zu dem A-Ring-Gerüst **2** als Synthesziel. Wir strebten an, den A-Ring in drei Fragmente zu zerlegen (**III**, **IV**, **V**): Das Thiazolsegment **4**, den 3-Hydroxypyridin-Kern **5** und die Dipeptid-Seitenkette **6**. Verbindung



Scheme 1. Retrosynthese für Nosiheptid (**1**) mit (Thio)Veresterungen (I/II), Makrolactambildung (III/IV) und Aza-Wittig-Ringschlüssen (V, VIII, IX; hervorgehobene Ringe). Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TIPS = Triisopropylsilyl, Tf = Trifluormethylsulfonyl, Tr = Triphenylmethyl, Ts = 4-Methylbenzolsulfonyl.

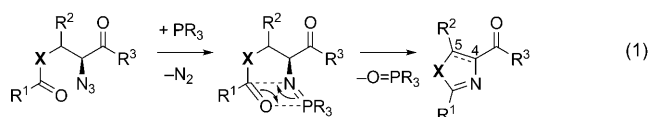
[*] M. Sc. J.-Y. Lu,^[1] Dr. M. Riedrich,^[4] Dipl.-Chem. M. Mikyna, Dr. H.-D. Arndt
Technische Universität Dortmund, Fakultät Chemie
Otto-Hahn-Straße 6, 44221 Dortmund (Deutschland)
und
Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie
Otto-Hahn-Straße 11, 44227 Dortmund (Deutschland)
Fax: (+49) 231-133-2498
E-Mail: hans-dieter.arndt@mpi-dortmund.mpg.de

[†] Beide Autoren trugen zu gleichen Teilen zu dieser Arbeit bei.

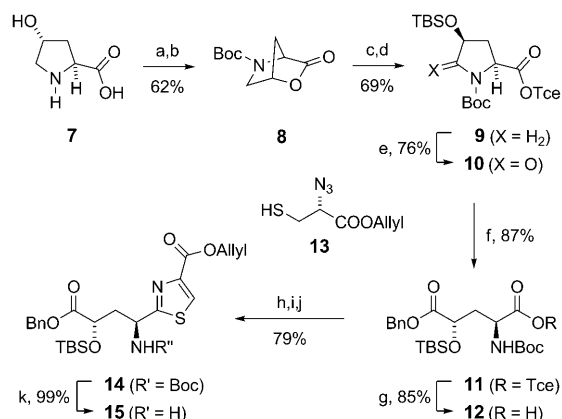
[**] Unsere Arbeit wurde von der DFG (AR493-1, -2) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert (H.-D.A.). J.-Y.L. war Mitglied der IMPRS Chemische Biologie. Wir danken Dr. M. Schürmann und Dr. H. Preut für die Röntgenkristallstrukturanalyse sowie Prof. Dr. H. Waldmann für seine stete Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200903477> zu finden.

4 sollte aus zwei kleineren Bausteinen erhältlich sein (**VI**), und die Eliminierung einer Seitenkette könnte das Enamid liefern (**VII**). Wir konnten bereits zeigen, dass Cycloadditionen mit 1-Azadienen effizient 3-Hydroxypyridine wie **5** zugänglich machen.^[13] Das Dipeptid **6** ist leicht verfügbar.^[14] Um die Thiazolringe einzuführen, wurden insgesamt drei Aza-Wittig-Ringschlüsse vorgesehen (V, VIII, IX). Diese Synthesegestaltung sollte die milde Aza-Wittig-Reaktion, eine säure- und basenfreie, kinetisch gesteuerte Kondensation ideal nutzen, die von einem intermediären Iminophosphoran vermittelt wird [Gl. (1)].^[11,12] Die freie Wahl sowohl des Heteroatoms (X = O, S, NR)^[12] als auch des Oxidationsgrads im Ring (4,5-H₂ oder 4,5-Δ)^[12] würde dabei zusätzliche Flexibilität bieten.



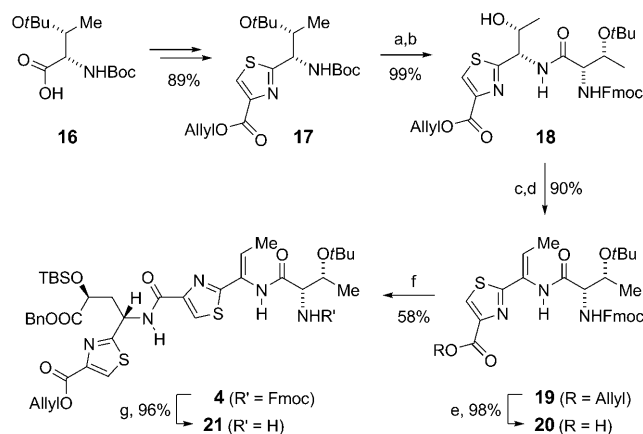
Die Synthese begann mit dem *trans*-4-Hydroxyprolin **7** (Schema 2), das am N-Atom mit einer Boc-Gruppe geschützt und dann unter Mitsunobu-Bedingungen in das kristalline



Scheme 2. Synthese des Thiazolamins **15**. a) Boc_2O , 10% K_2CO_3 , 1,4-Dioxan, $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 8 h; b) Azodicarbonsäurediisopropylester (1.1 Äquiv.), PPh_3 (1 Äquiv.), THF, 0°C , 4 h; c) TceOH (4 Äquiv.), NaH, THF, -78°C , 1 h; d) TBSCl, DMF, 20°C , 6 h; e) RuCl_3 (1 Mol-%), NaIO_4 (3 Äquiv.), $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:9:15), 0°C , 8 h; f) BuOH , NaH, THF, -78°C ; g) Zn^0 , THF, NaH_2PO_4 (20 mM, pH 7.0), Ultraschall, 16 h; h) EDC, HOBT, **13**, CH_2Cl_2 , 0°C , 2 h; i) PPh_3 , THF, $-20 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 4 h; j) BrCCl_3 , DBU, CH_2Cl_2 , 4 h; k) TFA/ CH_2Cl_2 , 1:2, 0°C , 30 min. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, DMF = *N,N*-Dimethylformamid, EDC = *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, HOBT = 1-Hydroxybenzotriazol, Tce = Trichlorethyl, THF = Tetrahydrofuran, TFA = Trifluoressigsäure.

bicyclische Lacton **8** mit invertierter Konfiguration umgewandelt wurde (62%).^[15] **8** wurde mit TceOH umgeestert, mit TBS geschützt (\rightarrow **9**, 69%) und unter RuO_4 -Katalyse^[16] regioselektiv zum Lactam **10** oxidiert (76%). Die Ringöffnung von **10** gelang mit NaOBn bei tiefer Temperatur (87%). Das so erhaltene, orthogonal geschützte 4-Hydroxyglutamat **11** wurde durch Reduktion mit Zink zur Säure **12** umgesetzt. Thioesterbildung mit dem Azidothiol **13**,^[12] Aza-Wittig-Ringschluss mit PPh_3 und Oxidation (DBU/ BrCCl_3) lieferten in hoher Ausbeute und Reinheit den Baustein **14** (79%, d.r. > 98:2), der rasch zu dem labilen Amin **15** entschützt werden konnte.

Weiterhin wurde das Threoninderivat **16** mithilfe eines Aza-Wittig-Protokolls in das Thiazol **17** umgewandelt (Schema 3, 89%).^[12] Auf das Entfernen der *t*Bu- und Boc-Gruppen folgte eine selektive Kettenverlängerung am N-Atom mit Fmoc-geschütztem Thr und EDC/HOBT (\rightarrow **18**, 99%). Wir fanden, dass das wichtige Enamid mit der Methode von Grieco et al.^[17] sauber hergestellt werden konnte (\rightarrow **19**, 90%). Die Aktivierung der OH-Gruppe (Ms, Ts) mit anschließender Eliminierung (DBU, DMAP) lieferte **19** dagegen mit schlechteren Ergebnissen. Eine Pd-vermittelte

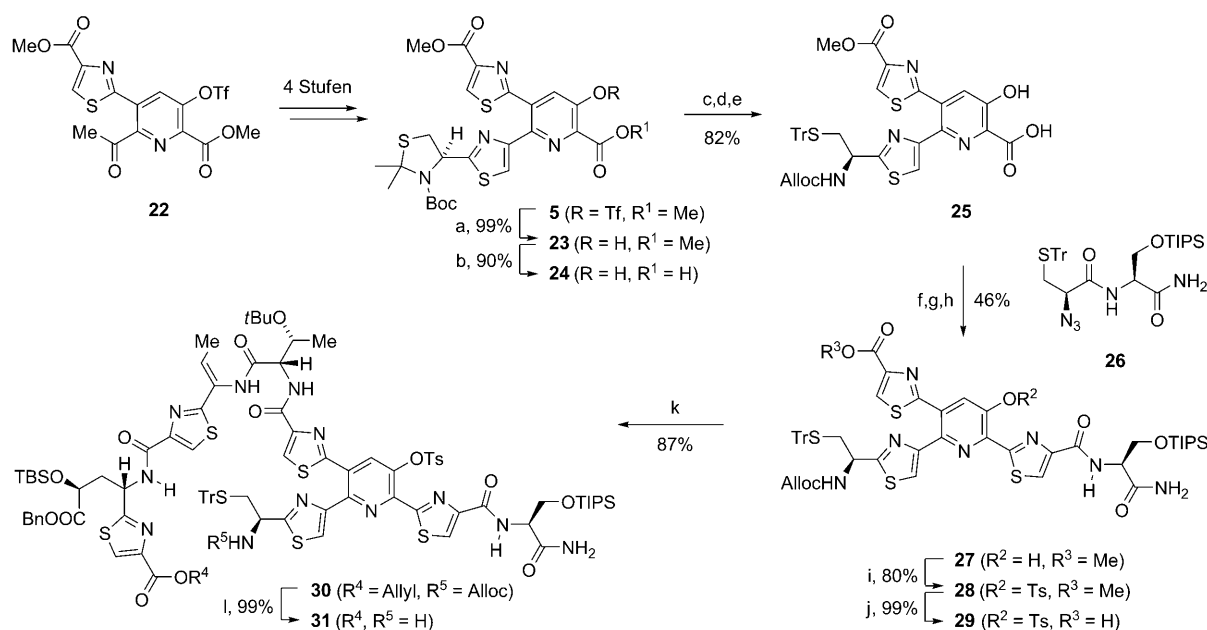


Scheme 3. Synthese des Bisthiazolpeptids **21**. a) TFA/ CH_2Cl_2 1:1, $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 1 h; b) Fmoc-(*t*Bu)Thr-OH, EDC, HOBT, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ 10:1, $0^\circ\text{C} \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 4 h; c) *o*-NO₂-C₆H₄-SeCN (2 Äquiv.), PBu_3 (2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 20°C , 16 h; d) 1% H_2O_2 , 20°C , 30 min; e) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, PhSiH_3 (2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 20°C , 10 min; f) **15**, HOBT, EDC, $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 5 h; g) 1% DBU, 5% Piperidin in CH_2Cl_2 , 0°C , 30 min; h) 50% TFA, $0^\circ\text{C} \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 20 min.

Desallylierung unter neutralen Bedingungen^[18] ergab dann die Säure **20**, die mit dem Amin **15** zum Fragment **4** verknüpft wurde (58%), und die Abspaltung der Fmoc-Gruppe stellte das Amin **21** zur weiteren Verlängerung bereit (96%).

Der Hydroxypyridin-Kern wurde mit einer Hetero-Diels-Alder-Cycloaddition aufgebaut.^[13] Die Struktur des Ketons **22**,^[14] das durch eine racemisierungsfreie Hantzsch-Cyclisierung in das Bisthiazolpyridin **5** umgewandelt wurde, konnte mit einer Röntgenkristallstrukturanalyse zweifelsfrei belegt werden (Schema 4).^[13a] Die Hydrolyse des Diesters **5** verlief unter zahlreichen Bedingungen zunächst wenig selektiv. Wir konnten jedoch feststellen, dass katalytische Mengen von $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ^[19] den Methylester am Pyridinring selektiv spalteten, sofern eine freie 3-Hydroxygruppe vorhanden war (**23** \rightarrow **24**).^[20] Die Synthese wurde dann zunächst mit dem obligatorischen^[13a] Boc-geschützten Thioaminal fortgesetzt, allerdings schlugen alle Versuche, den Cysteinrest zu einem späteren Zeitpunkt freizusetzen, fehl. Daher musste das Thioaminal **24** hier gespalten werden. Das freie Thiol wurde mit TrCl abgefangen, und anschließend wurde eine N-Alloc-Gruppe eingeführt (\rightarrow **25**, 82%).

Um die Seitenkette zu installieren, wurde die Hydroxysäure **25** mit Phosgen aktiviert und mit dem Peptidthiol **6** umgesetzt, das in situ aus dem stabilen Peptid **26** hergestellt wurde (5% TFA, quantitativ). Ein sofortiger Aza-Wittig-Ringschluss lieferte das Thiazolin, das direkt zum Tristhiazolpyridin **27** oxidiert wurde (46%, 4 Stufen). Die Sulfonatschutzung der 3-Hydroxygruppe musste sorgsam kontrolliert werden (\rightarrow **28**, 80%), dann wurde die Säure **29** mit Me_3SnOH ^[21] freigesetzt. Die Kupplung von **29** mit dem Amin **21** verlief unter vielen Bedingungen unbefriedigend, aber mit DEPBT als aktivierendem Reagens^[22] wurden verlässliche Umsetzungen zu **30** erzielt (87%; 47% nach präparativer HPLC). Die parallele Abspaltung der allylischen Schutzgruppen von **30** gelang dann, trotz der zahlreichen Schwe-



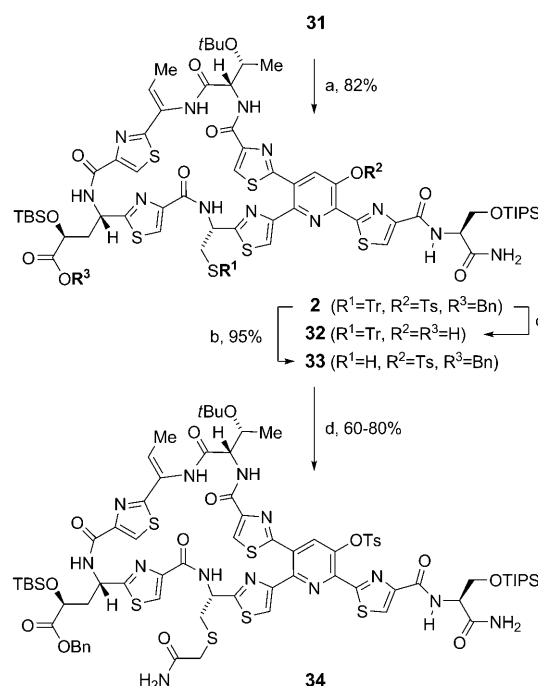
Scheme 4. Synthese des Peptids **31**. a) $(\text{Bu}_4\text{N})\text{OH}$ (2 Äquiv.), 1,4-Dioxan, 20 °C, 5 min; b) $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (5 Mol-%), 1,4-Dioxan/ H_2O (3:1), pH 8.5, 60 °C, 8 h; c) $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_3\text{SiH}$ 13:13:1, 20 °C, 30 min; d) TrCl , DMF, 20 °C, 14 h; e) AllocCl , NaHCO_3 , THF/ H_2O (5:1); f) COCl_2 (20% in Toluol, 1.1 Äquiv.), NEt_3 , THF, -40 °C, 2 h; dann **6** (1.2 Äquiv.), DMAP (0.1 Äquiv.); g) PPh_3 , THF, -20 → -40 °C, 20 h; h) BrCCl_3 , DBU, CH_2Cl_2 , -20 → 20 °C, 2 h; i) TsCl , NEt_3 , DMAP (0.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0 °C, 2 h; j) Me_3SnOH (9 Äquiv.), 1,2-Dichlorethan, 80 °C, 4 h; k) DEPBT (3 Äquiv.), NaHCO_3 (10 Äquiv.), THF, **21**, 20 °C, 19 h; l) PhSiH_3 , $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, CH_2Cl_2 . Alloc = Allyloxycarbonyl, DEPBT = 3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

felatome des Substrats, glatt mit $\text{Pd}^0/\text{PhSiH}_3$ unter neutralen Bedingungen (99 %).

Der Weg für die Makrolactambildung war nun frei (Schema 5). In diesem Fall erwies sich HATU als überlegener Vermittler für den Ringschluss,^[23] aber Überschüsse an HOAt mussten vermieden werden, um die Bildung von Nebenprodukten zu unterdrücken. Langsame Zugabe der Aminosäure **31** in einem unpolaren Lösungsmittel ergab die besten Resultate und lieferte zuverlässig den vollständig funktionalisierten A-Ring **2** in hervorragender Ausbeute (82%; 56 % nach präparativer HPLC). Andere Cyclisierungsstrategien waren weit weniger produktiv, was auf eine sehr vorteilhaft präorganisierte Konformation von **31** hindeutet.

Erste Untersuchungen zur Entschützung von **2** zeigten, dass das Thiol sauber freigesetzt werden konnte (→**33**, Schema 5). Die Alkylierung dieser Funktion führte zum stabilen Thioether **34**. Die Silyl- und *t*Bu-Schutzgruppen konnten unter Standardbedingungen ($\text{HF}/\text{Pyridin}$, 30 % TFA) abgespalten werden, wobei die TIPS-geschützte funktionelle Gruppe am schnellsten freigesetzt wurde. Die Abspaltung der gegen TFA beständigen Ts-Gruppe ließ sich parallel zur basenvermittelten Spaltung des Benzyl(Bn)-Esters erreichen (**32**). Diese Daten zeigen, dass das A-Ring-Gerüst **2** gut geeignet sein sollte, Nosiheptid (**1**) und seine Derivate zugänglich zu machen.

Zusammenfassend wurde ein effizienter Zugang zu einem voll funktionalisierten A-Ring von Nosiheptid (**1**) vorgestellt. Dabei haben wir gezeigt, dass die herausfordernden Thiopeptidfunktionen mithilfe von Aza-Wittig-Ringschlüssen aufgebaut werden können. Entwickelt wurden außerdem eine



Scheme 5. Manipulation des A-Rings **2**. a) HATU, Et_3N , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (18:1), langsame Zugabe von **31** (0.8 mm Endkonzentration); b) Et_3SiH , $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:19); c) NaOH (0.35 m) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:3); d) $\text{ICH}_2\text{CONH}_2$, DMF; HOAt = 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol, HATU = O-(7'-Azabenzotriazol-1'-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat.

neuartige Sc^{III}-vermittelte regioselektive Esterhydrolyse, eine hoch effiziente Makrolactambildung und Manipulierungsstrategien für den A-Ring mit dem einzigartigen 3-Hydroxypyridin-Kern. Diese Ergebnisse werden zum effizienten Aufbau von Thiopeptiden wie Nosiheptid^[5,7] durch chemische Synthese höchst wertvoll sein und so deren weitere Erforschung ermöglichen.

Eingegangen am 26. Juni 2009

Online veröffentlicht am 25. September 2009

Stichwörter: Antibiotika · Aza-Wittig-Reaktionen · Heterocyclen · Naturstoffe · Thiopeptide

- [1] a) R. O'Shea, H. E. Moser, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2871–2878; Übersichten: b) F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5194–5254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072–5129; c) K. C. Nicolaou, J. S. Chen, D. J. Edmonds, A. A. Estrada, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 670–732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 660–719.
- [2] Übersichten: a) M. C. Bagley, J. W. Dale, E. A. Merritt, X. Xiong, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 685–714; b) R. A. Hughes, C. J. Moody, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8076–8101; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7930–7954.
- [3] Eine Diskussion: H.-D. Arndt, S. Schoof, J.-Y. Lu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6900–6904; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6770–6773.
- [4] Jüngste Fortschritte: a) H. R. A. Jonker, S. Ilin, S. K. Grimm, J. Wöhnert, H. Schwalbe, *Nucleic Acids Res.* **2007**, *35*, 441–454; b) J. M. Harms, D. N. Wilson, F. Schlünzen, S. R. Connell, T. Stachelhaus, Z. Zaborowska, C. M. T. Spahn, P. Fucini, *Mol. Cell* **2008**, *30*, 26–38; c) S. Baumann, S. Schoof, S. D. Harkal, H.-D. Arndt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5664–5666; d) S. Schoof, S. Baumann, B. Ellinger, H.-D. Arndt, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 242–245.
- [5] a) T. Prange, A. Ducruix, C. Pascard, J. Lunel, *Nature* **1977**, *265*, 189–190; b) C. Pascard, A. Ducruix, J. Lunel, T. Prange, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6418–6423.
- [6] F. Benazet, M. Cartier, J. Florent, C. Godard, G. Jung, J. Lunel, D. Mancy, C. Pascal, J. Renaut, P. Tarridec, J. Theilleux, R. Tissier, M. Dubost, L. Ninet, *Experientia* **1980**, *36*, 414–416.
- [7] K. L. Constantine, L. Müller, S. Huang, S. Abid, K. S. Lam, W. Y. Li, J. E. Leet, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7284–7285.
- [8] Nosiheptid-Fragmente: a) M. Iwakawa, Y. Kobayashi, S. Ikuta, J. Yoshimura, *Chem. Lett.* **1982**, 1975–1978; b) K. Koerber-Plé, G. Massiot, *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 1309–1315; c) K. Umemura, T. Tate, M. Yamaura, J. Yoshimura, Y. Yonezawa, C.-g. Shin, *Synthesis* **1995**, 1423–1426; d) C.-g. Shin, Y. Yamada, K. Hayashi, Y. Yonezawa, K. Umemura, T. Tanji, J. Yoshimura, *Heterocycles* **1996**, *43*, 891–898; e) K. Umemura, H. Noda, J. Yoshimura, A. Konn, Y. Yonezawa, C.-g. Shin, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3539–3542; f) D. J. Bentley, J. Fairhurst, P. T. Gallagher, A. K. Manteuffel, C. J. Moody, J. L. Pinder, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 701–708; g) Y. Yonezawa, A. Konn, C. G. Shin, *Heterocycles* **2004**, *63*, 2735–2746; h) T. Belhadj, A. Nowicki, C. J. Moody, *Synlett* **2006**, 3033–3036.
- [9] Eine aktuelle Synthese von Micrococcin P1: D. Lefranc, M. A. Ciufolini, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4262–4265; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4198–4201. Frühere Synthesen von Thiopeptiden: Lit. [1c,2].
- [10] M. C. Kimber, C. J. Moody, *Chem. Commun.* **2008**, 591–593.
- [11] Eine neuere Übersicht: F. Palacios, C. Alonso, D. Aparicio, G. Rubiales, J. M. de Los Santos, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 523–575.
- [12] a) M. Riedrich, S. D. Harkal, H.-D. Arndt, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2755–2758; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2701–2703; b) P. Loos, M. Riedrich, H.-D. Arndt, *Chem. Commun.* **2009**, 1900–1902.
- [13] a) J.-Y. Lu, H.-D. Arndt, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4205–4212; b) J.-Y. Lu, W.-Z. Shen, H. Preut, H.-D. Arndt, *Acta Crystallogr. Sect. E* **2008**, *64*, o602; c) J.-Y. Lu, J. Keith, W.-Z. Shen, M. Schürmann, H. Preut, T. Jacob, H.-D. Arndt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13219–13221.
- [14] Details finden sich in den Hintergrundinformationen.
- [15] M. M. Bowers-Nemia, M. M. Joullié, *Heterocycles* **1983**, *20*, 817–828.
- [16] a) X. Zhang, A. C. Schmitt, W. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5335–5338; b) H. Waldmann, Y.-P. He, H. Tan, L. Arve, H.-D. Arndt, *Chem. Commun.* **2008**, 5562–5564; c) Übersicht: B. Plietker, *Synthesis* **2005**, 2453–2472.
- [17] P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485–1486.
- [18] M. Dessolin, M.-G. Guillerez, N. Thieriet, F. Guibe, A. Loffet, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5741–5744.
- [19] Sc(OTf)₃ in Umesterungen: N. Remme, K. Koschek, C. Schneider, *Synlett* **2007**, 491–493.
- [20] Sc^{III} könnte den 3-Hydroxypyridinester chelatisieren. Um dies zu klären, führen wir zurzeit weitere Untersuchungen durch.
- [21] 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.
- [22] H. T. Li, X. H. Jiang, Y. H. Ye, C. X. Fan, T. Romoff, M. Goodman, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 91–93.
- [23] a) L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397–4398; b) A. Ehrlich, S. Rothmund, M. Brudel, M. Beyermann, L. A. Carpino, M. Bienert, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4781–4784.