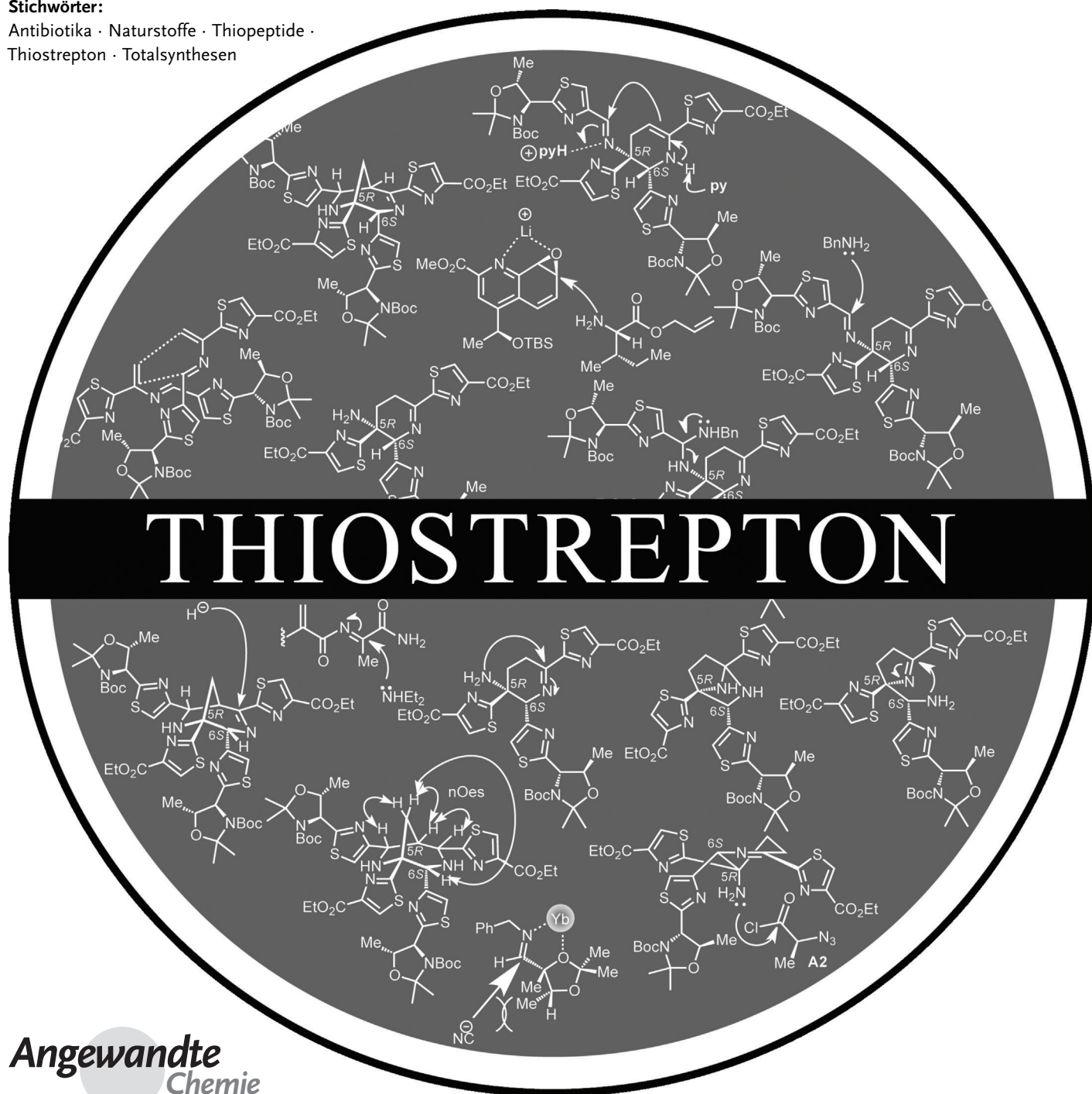


Wie Thiostrepton im Labor synthetisiert wurde

K. C. Nicolaou*

Stichwörter:

Antibiotika · Naturstoffe · Thiopeptide ·
Thiostrepton · Totalsynthesen



Thiostrepton, ein zu der Klasse der Thiopeptide gehörendes potentes Antibiotikum, wurde zum ersten Mal im Jahre 2004 im Zuge einer anstrengenden Kampagne mit neuen Strategien und Taktiken, Umwegen und unerwarteten Hindernissen im Labor synthetisiert. In diesem Aufsatz schildert der Autor die lange Reise zum Erfolg, die Odysseus' Rückkehr nach Ithaka nicht unähnlich war und voller Abenteuer, Wissen und Weisheit steckte.^[**]

1. Einleitung: Thiostrepton und Penicillin

Thiostrepton (**1**, Abbildung 1), eine Substanz, die zuerst im Jahre 1954^[2] aus den drei *Streptomyces*-Spezies *azureus* ATCC 14921, *hawaiiensis* ATCC 12236 und *laurentii* ATCC 31255 isoliert und deren Struktur erst in den darauffolgenden Jahren durch chemische,^[3] spektroskopische^[4] und kristallographische Techniken^[5] aufgeklärt werden konnte, ist in vielerlei Hinsicht von bemerkenswertem Interesse. Zu der stetig wachsenden Familie der Thiopeptidantibiotika gehörend,^[6] hat dieser Naturstoff zahlreiche einzigartige Eigenschaften. Seine prächtige Struktur platziert ihn an der Spitze seiner Klasse (der Thiopeptidantibiotika, von denen es viele gibt) – ein königlicher Status, der sich auch in seinen beeindruckenden biologischen Eigenschaften widerspiegelt. Neben der antibakteriellen Wirkung^[7] schließen diese Antimalariawirkung,^[8] sowie immunsuppressive^[9] und cytotoxische^[10] Wirkung ein. Seine langzeitige Verwendung in der Tiermedizin bietet eine vielversprechende Grundlage für seinen potenziellen Einsatz in der Humanmedizin, vorausgesetzt, er kann in geeigneter Weise in seiner Struktur und Formulierung modifiziert werden, um die Pharmakologie sowie Darreichungsformen für den Patienten zu verbessern. Sowohl die Biosynthese von Thiostrepton als auch sein Wirkmechanis-

mus sind faszinierend, und ihre Betrachtung auf molekularer Ebene ist ein oder zwei Momente wert. Wir werden hier kurz auf den Wirkmechanismus dieses höchstinteressanten Moleküls eingehen; einen Kommentar zu seiner Biosynthese wollen wir aber noch etwas zurückstellen, bis wir zu der Laborsynthese kommen, da die Biosynthese inspirierend für die Idee zur angewendeten Synthesestrategie war. In einer akribischen Untersuchung, die im Jahre 1996 veröffentlicht wurde, kamen Xing und Draper zu dem Schluss, dass Thiostrepton seine Wirkung gegen Gram-positive Bakterien durch Bindung an eine spezifische Bindungsstelle des Ribosoms, die aus der 23S-ribosomalen t-RNA und Protein L11 besteht, entfaltet; ein unglückliches Ereignis für die nichts ahnenden Bakterien, da diese Bindung durch Inhibierung der Proteinbiosynthese zu ihrem Tode führt.^[11]

Die molekulare Architektur von Thiostrepton (**1**, Abbildung 1), die so präzise durch Röntgenstrukturanalyse offengelegt wurde, sollte bezüglich ihrer Komplexität und chemischen Empfindlichkeit nicht unterschätzt werden, so wie die der Penicilline^[12] [beispielhaft repräsentiert durch Penicillin G (**2**, Abbildung 1)] in der Vergangenheit. Die vermeintlich einfache Struktur von Penicillin hatte sich dem Zugriff zahlreicher Organiker jahrzehntelang entzogen, bis in den späten 1950er Jahren die erste chemische Synthese gelang.^[13] Ein Vergleich dieser beiden Antibiotika, Thiostrepton (**1**) und Penicillin G (**2**), ist lehrreich, nicht nur um beide Strukturen in das rechte Licht zu rücken, sondern auch um diejenigen, die mit dieser Materie weniger vertraut sind, zu helfen, die Fortschritte, die Synthesechemiker in dem halben Jahrhundert zwischen den beiden Kampagnen zu ihren Total-

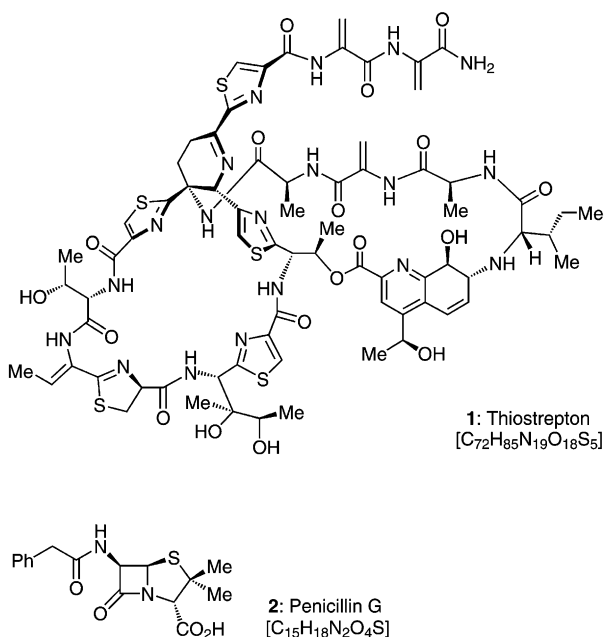


Abbildung 1. Strukturen von Thiostrepton (**1**) und Penicillin G (**2**).

Aus dem Inhalt

1. Einleitung: Thiostrepton und Penicillin	12583
2. Totalsynthese von Thiostrepton: retrosynthetische Analyse und Durchführung der Synthese	12584
3. Andere Totalsynthesen von Thiopeptid-Antibiotika	12603
4. Epilog	12603

[*] K. C. Nicolaou

Department of Chemistry and The Skaggs Institute for Chemical Biology, The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
und

Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)
E-Mail: kcn@scripps.edu

[**] Inspiriert vom Schreibstil Mahaffys^[1] hat sich der Autor einige Freiheiten mit dem Stil genommen, in dem dieser Aufsatz geschrieben ist.

synthesen gemacht haben, zu schätzen. Beide Moleküle zeigen beeindruckende Gemeinsamkeiten, von denen eine die Tatsache ist, dass ihre Kristallstrukturen von ein und derselben Dorothy Crowfoot Hodgkin an der Oxford Universität veröffentlicht wurde: die von Penicillin im Jahre 1945^[5c] und die von Thioestrepton im Jahre 1970^[5a] (allerdings fehlte bei der letzteren der terminale Dehydroalanin-Rest). Die Strukturen von Thioestrepton und Penicillin bestehen aus Atomen derselben Elemente: Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, aber die erstere beinhaltet viele mehr als die letztere, wie die entsprechenden Summenformeln offenbaren (Thioestrepton: $C_{72}H_{85}N_{19}O_{18}S_5$; Penicillin G: $C_{15}H_{18}N_2O_4S$). Beide Verbindungen weisen Amidbindungen auf: Thioestrepton elf, Penicillin zwei. Beide haben beeindruckende Grundgerüste: Thioestrepton besteht aus zehn Ringen, Penicillin aus zweien (zusätzlich zu dem Phenylring am Ende der Seitenkette). Beide beinhalten in ihren Strukturen ein einziges Schwefelatom in jedem der fünfgliedrigen Ringe (fünf in Thioestrepton, eines in Penicillin G). Mit ein wenig Phantasie lässt sich sogar eine Äquivalenz zwischen dem β -Lactam-Ring des Penicillins und den Dehydroalanin-Gruppen des Thioestreptons erkennen. Man verbinde gedanklich das Stickstoffatom der Dehydroalanin-Einheit mit dem terminalen Kohlenstoffatom der olefinischen Doppelbindung und verschiebe gleichzeitig das stickstoffgebundene Wasserstoffatom zum anderen Kohlenstoffatom derselben Doppelbindung – und schon erhält man ein β -Lactam! Die Analogie endet hier jedoch noch nicht, da beide Strukturen, der β -Lactam-Ring und die Dehydroalanin-Gruppe, reaktive Spezies sind, die durch Nucleophile angegriffen werden können.

Die faszinierende Ringkollektion in Thioestrepton schließt ein substituiertes Pyridin-System mit einem anellierten Cyclohexanring in Form einer Chinaldinsäure-Gruppe ein. Die Chinaldinsäure wiederum ist Teil eines 27-gliedrigen Rings, an dessen Peripherie (zusätzlich zu vier Peptidbindungen) ein Ester, ein sekundäres Amin und ein Thiazolring platziert sind. Derselbe Thiazolring ist Teil eines zweiten Tetrapeptidmakrocyclus, eines 26-gliedrigen Rings bestehend aus zwei zusätzlichen Thiazolen und einem Thiazolin. Beide Makrocyclen sind über einen Dehydropiperidin-Kern durch

einen faszinierenden Knoten verbunden, der zu diesem Zeitpunkt so aussah, als könnte ihn nur Alexanders Schwert durchtrennen! Schließlich trägt das Dehydropiperidin-Ringsystem eine Seitenkette an seiner Imin-Funktionalität, die sich über einen Thiazolring bis zu der schon erwähnten Bis(dehydroalanin)-Kette erstreckt. Im Vergleich dazu ist Penicillin G nur durch einen Thiazolidinring anelliert mit einem viergliedrigen Ring (β -Lactam) charakterisiert. Der β -Lactam-Ring ist natürlich nicht zu unterschätzen, zum einen aufgrund seines hartnäckigen Widerstands gegen seine chemische Synthese, zum anderen aufgrund der enormen Bedeutung für die Menschheit. Es war John Sheehan, der im Jahre 1957 gemeinsam mit K. R. Henery-Logan die erste Totalsynthese von Penicillin V, einem weiteren prominenten Mitglied der β -Lactam-Antibiotikafamilie, vorstellte.^[13] Wie waren aber die Erfolgsaussichten für eine Synthese von Thioestrepton einige Jahrzehnte später, zu Beginn des 21. Jahrhunderts? Als wir im Jahre 2000 über diese Frage nachdachten, standen die Chancen trotz der imposanten Struktur nicht schlecht. Hier ist beschrieben, wie wir diese „Odyssee“ planten und mutig über die Meere des Unbekannten in Richtung Ithaka segelten. Dabei waren zahlreiche Hindernisse zu überwinden, die wir aber, nicht ohne frustrierende Rückschläge zu erleiden, mit Überlegung und Ausdauer meisterten, um nach einigen Lektionen zufrieden und froh an unser Ziel zu gelangen.^[14,15]

2. Totalsynthese von Thioestrepton: retrosynthetische Analyse und Durchführung der Synthese

Während des Nachdenkens über eine Totalsynthese einer komplexen Molekülstruktur wie die des Thioestreptons (1) beschäftigt sich der kluge Organiker nicht nur mit den ersten Schritten, die die Ausgangsstoffe festlegen, sondern auch mit den letzten, die die Entstehung und auch das Überleben des Zielmoleküls und fortgeschrittener Intermediate, die zu diesem führen, sichern. Aufgrund der letzteren Betrachtung überführten wir in unserer retrosynthetischen Analyse bestimmte reaktive Funktionalitäten des Thioestreptons in robustere Gruppen, um sie sicher auf ihrem mühsamen Weg zu navigieren, und zu gegebener Zeit unter milden Bedingungen freizusetzen, um so die so empfindliche Struktur des Zielmoleküls zu erhalten. Deshalb wurden die zwei Dehydroalanin-Einheiten, die die längste Seitenkette des Moleküls und diejenige, die in den Chinaldinsäure-beinhaltenden Makrocyclen eingebettet ist, darstellen, retrosynthetisch in Phenylselenenyl-Derivate überführt. Auf diese Reste vertrauten wir für die spätere Bildung der reaktiven Dehydroalanin-Gruppen, primär wegen der hohen Oxidationstendenz des Selen verglichen mit Schwefel und Stickstoff, von denen es viele in Thioestrepton gibt. Selbstverständlich musste eine solch gewagte Hypothese verifiziert werden, zumal es kostspielig gewesen wäre, nur einen Atemzug entfernt vom Zielmolekül zu scheitern. Die Verifizierung ergab sich aus Modellstudien, die so oft in Totalsynthesen herangezogen werden, um frühzeitig Wissen zu sammeln, und nicht immer verlässlich, aber trotzdem häufig nützlich sind. Die zweite potenzielle Schwierigkeit auf dem Weg war die zum Thiazolin-Ring



K. C. Nicolaou, geboren in Zypern und ausgebildet in Großbritannien und den USA, ist Vorsteher des Chemie-Departments am The Scripps Research Institute, wo er den Darlene Shiley Chair für Chemie und die Aline W. & L. S. Skaggs Professur für Chemische Biologie innehat, sowie Distinguished Professor für Chemie an der University of California, San Diego. Die Bedeutung seiner Arbeit in der Chemie, Biologie und Medizin ergibt sich aus seinen Beiträgen zur chemischen Synthese, die in über 740 Publikationen beschrieben sind. Sein Engagement in der

Lehre spiegelt sich in der Buchserie *Classics in Total Synthesis*, dem Buch *Molecules that Changed the World* sowie der Ausbildung von hunderten von Doktoranden und Postdoktoranden wider. Er ist Mitglied der National Academy of Sciences (USA), der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina, der American Philosophical Society, und Korrespondierendes Mitglied der Akademie von Athen.

konjugierte Z-Doppelbindung in Thiostrepton, die eine gesteigerte Reaktivität an die vicinalen Funktionalitäten überträgt. In einem Manöver, das das gleiche Ziel verfolgte wie die Schützung der reaktiven Dehydroalanin-Gruppen, wurde diese Doppelbindung als TES-geschützter sekundärer Alkohol getarnt. Zusammengenommen führten uns diese vier retrosynthetischen Transformationen zu der Verbindung **3** als potenzielle Vorstufe für Thiostrepton (Abbildung 2). Alles, was benötigt wurde, um in den letzten Schritten **3** in **1** zu überführen, war die selektive Oxidation der Selengruppen, was die Voraussetzung für eine *syn*-Eliminierung der erwarteten Selenoxide schaffen würde, um alle drei Dehydroalanin-Einheiten in Position zu bringen, sowie das Entfernen aller Silicium-Schutzgruppen. Die Herausforderung der letzteren Operation war, die Hydroxygruppe auf geometrisch korrekte Weise zu eliminieren, das heißt im *anti*-Modus, um das gewünschte zum Thiazolin-Ring benachbarte Z-Olefin zu erhalten. Auch diese Hypothese musste überprüft werden, und auch das gelang mithilfe geeigneter Modellsysteme.

Nachdem wir uns auf das fortgeschrittene Intermediat **3** als zuverlässige Vorstufe unseres Zielmoleküls **1** festgelegt hatten, konnten wir zwischen einigen Serien an retrosynthetischen Umformungen wählen, die dieses Intermediat für weitere Überlegungen in einfachere Synthesebausteine zerlegen würde. Unter den vielen strategischen Bindungen konzentrierten wir uns auf die, die durch gepunktete Linien in der Struktur von **3** gekennzeichnet sind (Abbildung 2). Diese Zerlegungen erzeugen, nach geeigneten Schutzgruppen-Ma-

nipulationen, die Schlüsselbausteine **4** (der die Dehydropiperidin-Kernregion des Moleküls repräsentiert), **5** (der den Bis(dehydroalanin)-Teil repräsentiert), **6** (der die Chinaldinsäure-Domäne repräsentiert), **7** (der die Thiazolin-Thiazol-Region repräsentiert) und **8** (der den Alanin-Rest an der gehinderten Aminogruppe des Dehydropiperidin-Rings repräsentiert). Der letztere „winzige Baustein“ sollte später eine wichtige Rolle für das Lösen eines hartnäckigen Problems spielen, das sich früh in der Synthese ergab. Man muss an dieser Stelle erwähnen, dass sich Teile dieser retrosynthetischen Analyse im Nachhinein ergaben; die ursprüngliche unterschied sich aber nur kaum. Obwohl die beträchtliche Vereinfachung von Thiostrepton (**1**) von einem anspruchsvollen Zielmolekül zu einer Ansammlung an überschaubaren Fragmenten durch diesen „imaginären Abbau“ gelang, blieben zwei Probleme. Zu allererst kam die zweiteilige Frage auf, wie und in welcher Reihenfolge die Fragmente verbunden werden sollte – diese beiden Aspekte sind die größten Herausforderungen in einem derartigen Unternehmen. Es gibt fünf Peptidbindungen und einen Ester, für deren Knüpfung insgesamt 720 Sequenzen zur Auswahl stehen – und das sind nur die Optionen für diese eine Zerlegung. Die Gründe darzulegen, warum gerade die eine spezifische Sequenz gewählt wurde, geht über den Rahmen dieses Aufsatzes hinaus; wir wollen uns mit einer kurzen Beschreibung dieser Sequenz selbst begnügen. Die zweite Herausforderung, allerdings kleiner als die oben erwähnte, ist der Aufbau der definierten Schlüsselbausteine (**4–8**), wobei nur **4**, **6** und **7** unsere be-

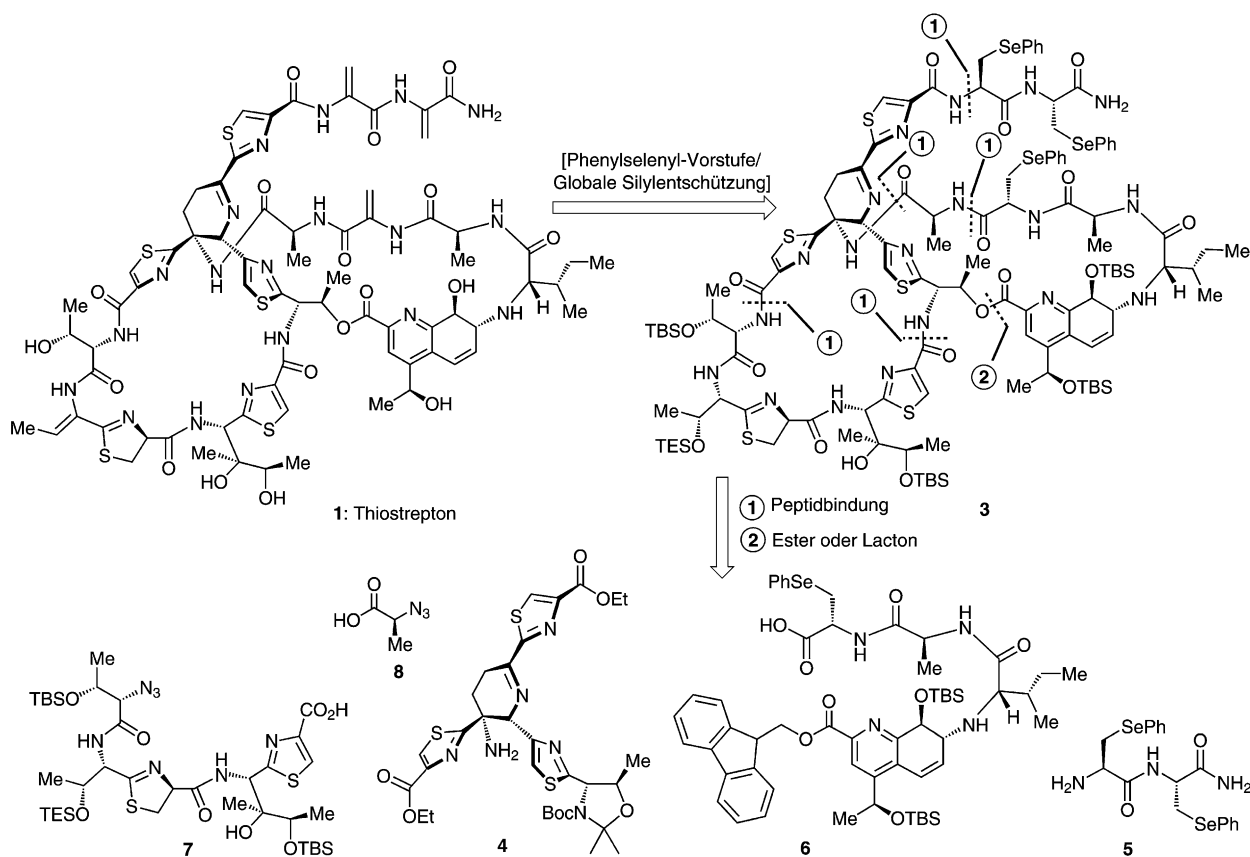


Abbildung 2. Retrosynthetische Analyse von Thiostrepton (**1**). TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TES = Triethylsilyl.

sondere Aufmerksamkeit erforderten. Von diesen dreien werden wir hier nur das Dehydropiperidin-Fragment **4** im Detail diskutieren, da sein Aufbau beispielhaft für viele Aspekte der Totalsynthese ist. In der Tat kann man in seiner Architektur viele Geheimnisse der Schönheit und Logik der Synthese finden: Wie die Architektur eines Moleküls den Synthetiker fasziniert; wie der Synthetiker vorgeht, um eine Strategie zur „Eroberung“ des Moleküls zu entwickeln; wie das Molekül den Synthetiker quält, ihn in Sackgassen führt und ihm alpträumhafte Fallen stellt, aus denen eine Flucht mit Vernunft und Geduld geplant werden muss; wie der Synthetiker die Niederlage schon vor Augen hat und sich mit neuer Kraft und Ausdauer neu organisieren muss, um eine neue Strategie für den nächsten Angriff zu erdenken und zu entwickeln; und wie er am Ende doch gewinnt und die Freude und Begeisterung mit anderen teilt ... nur um wieder von vorne mit einer neuen Herausforderung zu beginnen, die oft größer ist als die vorangegangene.

Die Dehydropiperidin-Einheit im Teilziel **4** ist eindeutig das Herz der Struktur des Thiostreptons. Du erobert diese, und das Molekül ist Dein, oder so scheint es zumindest. An ihr zeigt sich auch der größte Teil seiner architektonischen Schönheit. Sie ist hochempfindlich, da die Imin-Funktionalität für ihre Hydrolysetendenz bekannt ist; und doch hat die Natur für ihren Schutz und ihr Überleben gesorgt. Die drei Thiazol-Substituenten sind ihre Leibwächter gegen äußere Einflüsse, während ihre primäre Aminogruppe ein gefährlicher Gegner von innen ist – es sei denn, diese wird schnell neutralisiert, (vielleicht) als ein Amid, was im Zuge einer Thiostrepton-Synthese früher oder später geschehen muss. All diese Beschreibungen werden bald klarer werden, aber lassen Sie uns zuerst die Literatur vorheriger Untersuchungen mit Relevanz zu dem vorliegenden Problem überblicken – eine Grundvoraussetzung beim Planen einer Synthesestrategie für jedes komplexe Zielmolekül.

Im Reich der Naturstoffchemie ist die Biosynthese ein Zweig, der elegant Einblicke in die zauberhaften Wege der Natur gibt, ihre eigenen Moleküle aufzubauen. Glücklicherweise erleuchteten Studien von Floss und Mitarbeitern^[16] diese im vorliegenden Fall beträchtlich, einige durch Experimente, einige durch aufschlussreiche Spekulationen, die von beträchtlichem Interesse für Syntheschemiker sein sollten. Wenn wir die Natur imitieren könnten, um den Dehydropiperidin-Kern **4** von Thiostrepton zu synthetisieren, würden wir es tun. Die Natur ist der unangefochtene Meister in der Kunst der Totalsynthese, und es ist seit langem ein Traum der Syntheschemiker, Reagentien und Strategien zu entwickeln, die sich mit Enzymen messen können. Floss und Mitarbeiter,^[16] sowie Bycroft und Gowland zuvor,^[17] schlugen einen Syntheseweg der Natur für das Dehydropiperidin-System von Thiostrepton vor (Abbildung 3). Diesem Mechanismus entsprechend, wird in der enzymatischen Maschinerie des produzierenden Organismus ein hoch ungesättigtes Intermediat (**10**, Abbildung 3) rasch aus einem zusammengesetzten Peptid (**9**) gebildet, das durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zu einem Hydroxydehydropiperidin-Intermediat (**11**) cyclisiert, das wiederum durch eine 1,4-Eliminierung ein Molekül Wasser abspaltet. Das resultierende Piperidin-Ringsystem (**12**) wird daraufhin einer 1,4-Reduktion

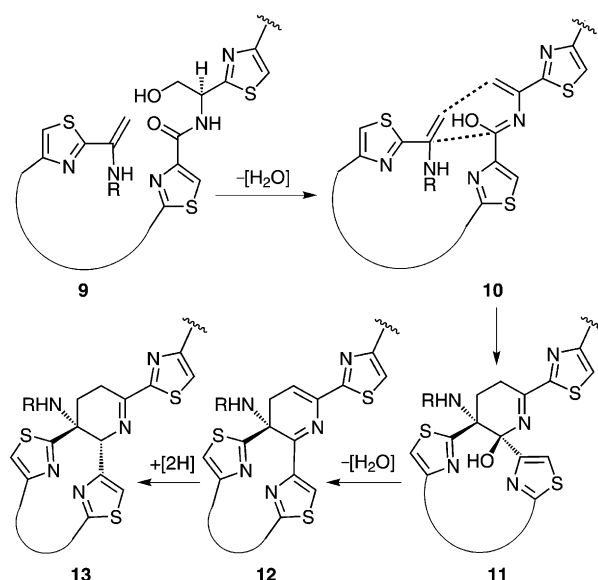


Abbildung 3. Vorschlag für die Biosynthese der Dehydropiperidin-Domäne von Thiostrepton (**1**).^[16,17]

unterzogen, in der zwei Wasserstoffatome von entgegengesetzten Seiten des Akzeptor-Diens übertragen werden, was zur Bildung des Dehydropiperidin-Kerns (**13**) mit zwei Thiazol-Substituenten in *trans*-Anordnung führt. Dass diese Reaktionen diese exquisite Stereoselektivität aufweisen, oder allein die Tatsache, dass sie überhaupt ablaufen, belegt die überwältigende Macht der Enzymchemie.

Ob dasselbe Ergebnis im Labor mit von Menschenhand geschaffenen Reagentien und von Menschen ausgedachten Entwürfen erhalten werden kann, ist eine andere Frage. Ein schwacher Hoffnungsschimmer für einen solchen Prozess existierte jedoch in der chemischen Literatur. Schmidt und Mitarbeiter^[18] hatten in den 1970er Jahren gezeigt, dass Azadiene aus Thiazolidinen durch formale Eliminierung von Schwefelwasserstoff mit Silbercarbonat erhalten werden können (**14**→**15**, Abbildung 4a), und Wulff und Mitarbeiter^[19] zeigten daraufhin, dass diese kurzlebigen Spezies mit sich selbst reagieren, und Verbindungen bilden, die unserem Dehydropiperidin-System ähnlich sind. Der in Abbildung 4b gezeigte Fall veranschaulicht dies. Aber während das bicyclische Mannich-Produkt **19** in ausgezeichnete Ausbeute ausgehend von Iminoalkohol **16** (durch einen *endo*-Übergangszustand **17**:**17** und kurzlebige Intermediate **18a** und **18b**) gebildet wurde, wurde das monocyclische Dehydropiperidin-Produkt **20** nur in sehr geringen Ausbeuten beobachtet (durch **18a** und **18b**). Und es gab weitere Probleme: Die Doppelbindung befand sich in der Enamin- (siehe Struktur **20**), und nicht in der gewünschten Imin-Position, und die zwei Substituenten des gebildeten Rings (die den Thiazol-Ringen des natürlichen Dehydropiperidin-Systems entsprechen) befanden sich in *cis*-Anordnung (Ester/Phenylgruppen, siehe Struktur **20**), und nicht in *trans*-Anordnung, wie für unsere Zwecke gewünscht. Mit anderen Worten, die Sachlage war alles andere als ideal. Nichtsdestotrotz war diese Beobachtung, zusammen mit den bereits erwähnten biosynthetischen Betrachtungen, eine große Inspiration; und nachdem

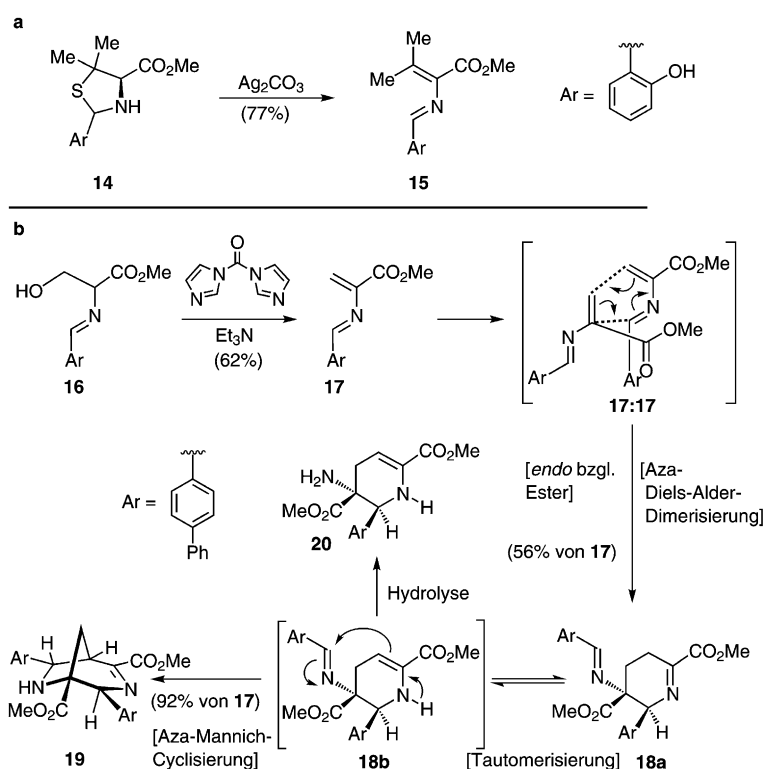


Abbildung 4. Literaturbeispiele für die Bildung von Azadienen ausgehend von Thiazolidinen (a)^[18] und für die Dimerisierung von Azadienen (b).^[19]

wir sie zur Kenntnis genommen hatten, legten wir uns auf die Idee einer biomimetischen Strategie für die Synthese des Dehydropiperidin-Kerns von Thiostrepton fest (Abbildung 5a). Diese eine Idee sollte den Stil unserer Totalsynthese prägen, wie es oft in solchen Kampagnen der Fall ist. Die Idee mag genial erscheinen, doch ist sie nicht im wahrsten Sinne des Wortes originell – sie war einfach eine Anpassung dessen, was andere vorher gedacht und getan hatten. In ein neues Licht gerückt, musste sie aber angepasst, verbessert und modifiziert werden, um die vor uns liegenden Probleme anzugehen. In der Tat wird so der meiste Fortschritt in den Naturwissenschaften gemacht – nur gelegentlich blitzen wahres Genie und originelle Ideen auf, wie bei Archimedes, Newton und Einstein, um nur einige ausgewählte zu nennen. Unsere Idee ist in Abbildung 5a gezeigt. In einem Manöver, das dem Konzept der Retrosynthese zuwider zu laufen scheint, liehen wir uns kurzzeitig ein Molekül des Aldehyds **21** und kombinierten es mit dem gewünschten Amin **4**, um, auf dem Papier und ohne dass es jemals einen experimentellen Beweis erforderte, das komplexere Bis-Imin **22** zu bilden. Im Gegensatz zu der obigen retrosynthetischen Umformung musste die Überführung von **22** zu **4** eine gangbare Prozedur sein, da wir sie tatsächlich an einem späteren Punkt in der Synthese ausführen mussten. Weil das exocyclische Imin stärker exponiert ist als das abgeschirmtere endocyclische Imin, schlussfolgerten wir in unserer retrosynthetischen Analyse, dass die Funktionalität, die wir abbauen wollten, unter geeigneten milden Bedingungen bevorzugt kollabieren und das gewünschte Produkt **4** freigeben würde. Vorausgesetzt, dass die entscheidende Cyclisierung im benötigten

endo-Modus ablaufen würde (d.h. **23:23-endo-ÜZ**) und nicht im *exo*-Modus **23:23-exo-ÜZ** (der zum ungewünschten *cis*-Diastereomer **24** führen würde), und unter der Annahme, dass es sich um eine konzertierte [4+2]-Cycloaddition handelt, würde man das gewünschte Produkt erhalten (wenn es denn aus dem externen Imin **22** erhalten werden könnte). Diese Mission musste gelingen, bevor **22** die Möglichkeit hatte, sich in das bicyclische Mannich-System umzuwandeln, was ein Rückschlag im Hinblick auf die Totalsynthese von Thiostrepton wäre. Mit dieser Hoffnung begannen wir, die Reaktivität dieser Systeme zu erforschen. Theoretische Studien waren ermutigend, da sie einen günstigen Reaktivitätstrend für Diels-Alder-Dimerisierungen in der Dien-Reihe **25–27** zeigten (Abbildung 5b).

Kommen wir nun zurück zu dem Dehydropiperidin-Kern des Thiostreptons. Mit unserem neu geschliffenen „retrosynthetischen Schwert“ können wir das Molekül an den gezeigten Bindungen imaginär in zwei identische Hälften zerteilen (siehe Strukturen **22** und **23:23**, Abbildung 5a). Die so erhaltene Einheit (**23**) ist nichts mehr als eine anspruchsvolle Version von Wulffs Azadien-System (**17**, Abbildung 4b),^[19] aber auch nichts weniger als ein geeignetes Substrat für die potenzielle Bildung unseres Teilmoleküls. In der Tat ist es eine geeignetere Vorstufe

des Dehydropiperidin-Ringsystems als das postulierte Biosyntheseintermediat (**10**, Abbildung 3), da ihm die vermeintlich überflüssige Hydroxygruppe fehlt. Aber wird es in der gewünschten Weise reagieren, wenn es überhaupt synthetisiert werden kann, und das korrekte *trans* Bis-Thiazol-Imin-Produkt (**22**, Abbildung 5a) ergeben; und wird das letztere sich isolieren und weiter manipulieren lassen, und dadurch den oben zitierten Präzedenzfall verletzen? Dies waren die Fragen, die beantwortet werden mussten, als wir uns von der Tafel abwendeten und das Labor betraten, begeistert von den Erfolgsaussichten, aber der Gefahren und Überraschungen bewusst, die vor uns liegen würden. Es gab einige gute Gründe, ermutigt zu sein. Zuerst müssen wir erklären, warum 2-Azadiene dazu tendieren, auf die Art zu dimerisieren, wie exemplarisch an dem zitierten Fall in Abbildung 4 gezeigt ist.^[19] Ein typisches Dien wie **25** (Abbildung 5b) ist charakterisiert durch eine relativ große LUMO-HOMO-Energiedifferenz, die für die Inertheit gegenüber sich selbst verantwortlich ist. Wenn nun ein Stickstoffatom an der 2-Position in diesem Diensystem platziert wird (**26**, Abbildung 5b), werden sowohl das HOMO- als auch das LUMO-Energieniveau abgesenkt. Diese Absenkung wird weiter durch die Platzierung einer elektronenziehenden Gruppe wie einer Esterfunktion an der 3-Position verstärkt.^[20] Allerdings hebt ein aromatischer Rest in der 1-Position wie in **27** und **23** (Abbildung 5b) das HOMO-Energieniveau an und verringert dadurch die HOMO-LUMO-Energiedifferenz, was das Dien in die Lage versetzt, mit sich selbst in einer formalen Diels-Alder-Reaktion zu reagieren. Es war aber fragwürdig, ob diese Reaktion von **23** eher in der

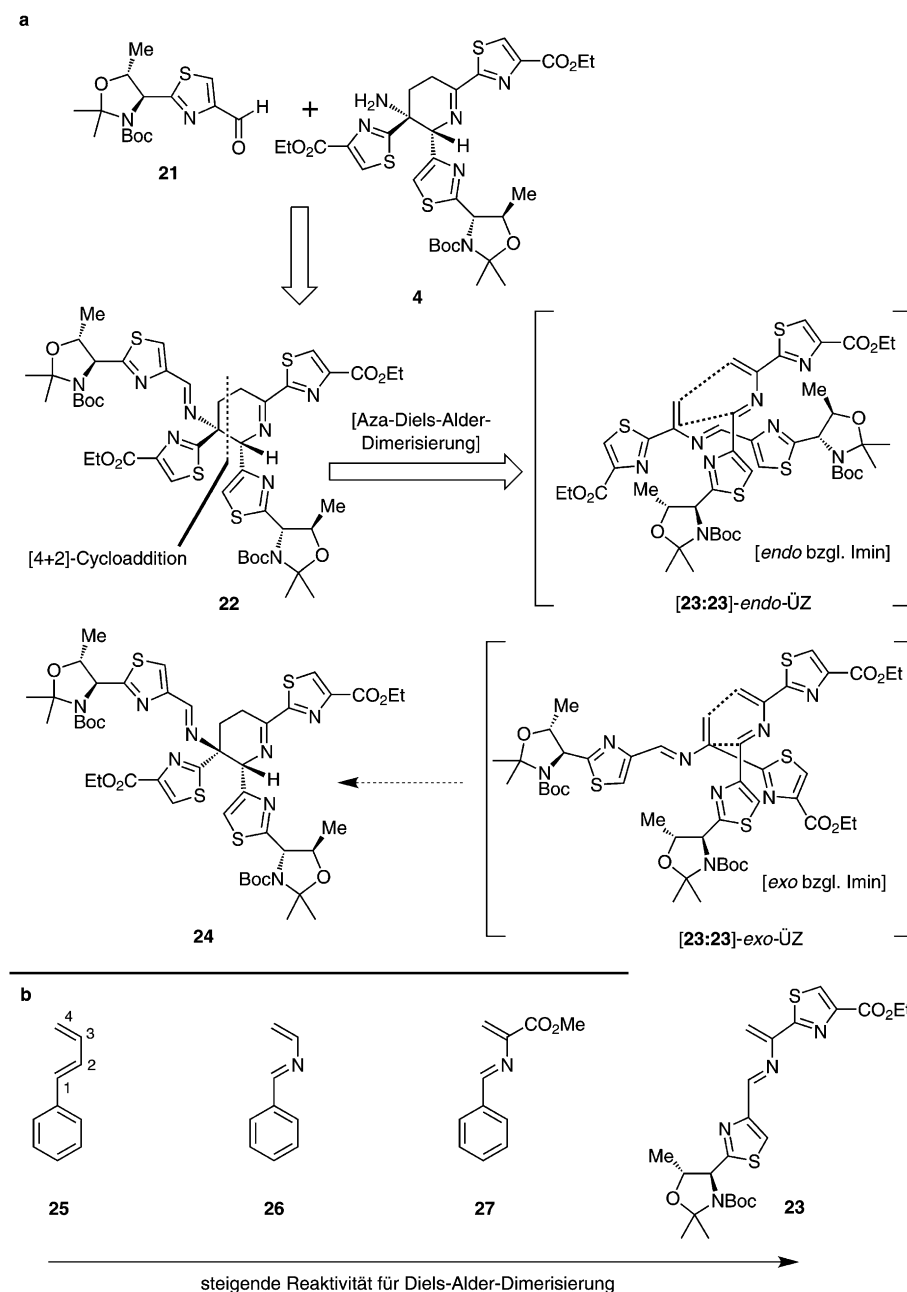


Abbildung 5. Retrosynthetische Analyse des Dehydropiperidinsystems **4** (a) und Reaktivitätstrends der Diene **25–27**, **23** bezüglich einer Diels-Alder-Dimerisierung (b). Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

gewünschten Richtung verläuft, d.h. über den *endo*-Übergangszustand (**23:23-endo-ÜZ**; Abbildung 5a, *endo* bezüglich der Imingruppe) – eine Voraussetzung für die Bildung des gewünschten 1,2-*trans*-(Thiazol-Thiazol)-Addukts **22** – oder dem entgegengesetzten Mechanismus folgt (wie im Fall von **17**, Abbildung 4b). Das vorherrschende Argument, dessen Ursprung vielleicht eher Wunsdenken als Mathematik war, war, dass im Fall von **23** die Imingruppe des Dienophils dominieren und das System in Richtung normale *endo*-Anordnung dirigieren würde, anders als im Fall von **17**, wo die Estergruppe anscheinend den aromatischen Rest im Kampf um die stereochemische Kontrolle besiegt. Würde unser Azadien dagegen nicht auf dem gewünschten Weg dimerisieren (d.h. über **23:23-exo-ÜZ** → **24**, Abbildung 5a), so würde sich unser Unternehmen als eine bittere Enttäuschung erweisen.

Es gab gute Gründe, L-Cystein (**28**) und Boc-L-Threonin (**29**) als Ausgangspunkte für unser Amino-thiol **30** und Aldehyd **31** zu verwenden (Abbildung 6). Diese Intermediate werden zum Aufbau von Verbindung **32** als Vorstufe für das Azadien **23** (Abbildung 5a) gebraucht. Einer raschen Kombination von bekannten Reaktionen und neuen Vorschriften folgend, erreichten wir bald unsere ersten Ziele mit großem und stetigem Nachschub an den Intermediaten **30** und **31**.^[14a,c,15b] Sie beide zu dem Thiazolidin **32** zu vereinen, war keine große Herausforderung, da diese Reaktion leicht in hohen Ausbeuten durch Kaliumhydro-

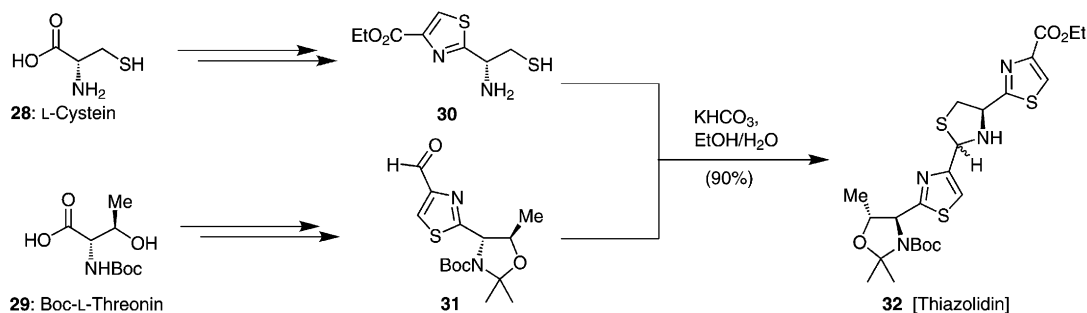


Abbildung 6. Synthese der Azadien-Vorstufe, Thiazolidin **32**.

gencarbonat in Ethanol/Wasser induziert werden konnte (Abbildung 6; **32** wurde als Mischung der Diastereomere im Verhältnis ca. 1:1 erhalten).^[14a,c,15b] Anschließend behandelten wir das Thiazolidin **32** mit Silbercarbonat und DBU in Pyridin, um es, wie wir hofften, zum begehrten Azadien (**23**) zu zersetzen, und dimere Materialien, die ausgehend von diesem reaktiven Intermediat gebildet wurden, zu isolieren (Abbildung 7). In der Tat wurden unter diesen Bedingungen drei Verbindungen aus der Reaktionsmischung isoliert. Eine spektroskopische Analyse zeigte, dass es sich in der Reihenfolge ihrer relativen Menge um den verbrückten Mannich-Polycyclus **34** [**34'** (5*S*,6*R*-Diastereomer ca. 1:1 d.r.), 63% Ausbeute], das erwartete Imin-Produkt **4** [**4'** (5*S*,6*R*-Diastereomer ca. 1:1 d.r.), 22% Ausbeute] sowie den Thiazolylaldehyd **21** (20% Ausbeute) handelte. Die stereochemische Identität der beiden Diastereomere war zu diesem Zeitpunkt unbekannt. Dieses Ergebnis war ermutigend, aber auf keinen Fall perfekt oder vollständig verstanden. Sicherlich war es ermutigend, dass wir etwas von dem gewünschten Produkt mit der Imin-Funktionalität im zentralen Ring beobachteten,

obwohl die vorläufig zugeordnete stereochemische Beziehung der zwei benachbarten Thiazolringe aufgrund fehlender spektroskopischer Beweise auf dieser Stufe nicht offensichtlich war. Diese Zweideutigkeit musste aufgelöst werden, und außerdem musste die Bildung des nutzlosen Nebenprodukts unterdrückt werden. Ein Auge auf das Lösen des letzteren Problem gerichtet, führten wir in Anlehnung an die Arbeit von Wulff^[19] dasselbe Experiment aus, allerdings nun in Gegenwart eines Überschusses an Benzylamin. Dieses Reagens sollte das Imin-Produkt retten, bevor es die Möglichkeit erhielt, sich umzulagern und über das Enamin **33** in **34** überzugehen (Abbildung 8). Das Ergebnis war erfreulich: So wurde nicht nur die Bildung der Mannich-Produkte (**34** + **34'**) bis auf ein Minimum unterdrückt, sondern auch die gewünschten Dehydropiperidin-Verbindungen (**4** + **4'**) konnten in 60% Ausbeute isoliert werden.^[14a,c] Eine mechanistische Erklärung dieser Transformationen ist in Abbildung 8 gezeigt (siehe Strukturen **33** und **35**).

Mit einer gesicherten Route zu **4** + **4'** (5*S*,6*R*) wandten wir unsere Aufmerksamkeit der Bestimmung der Konfiguration

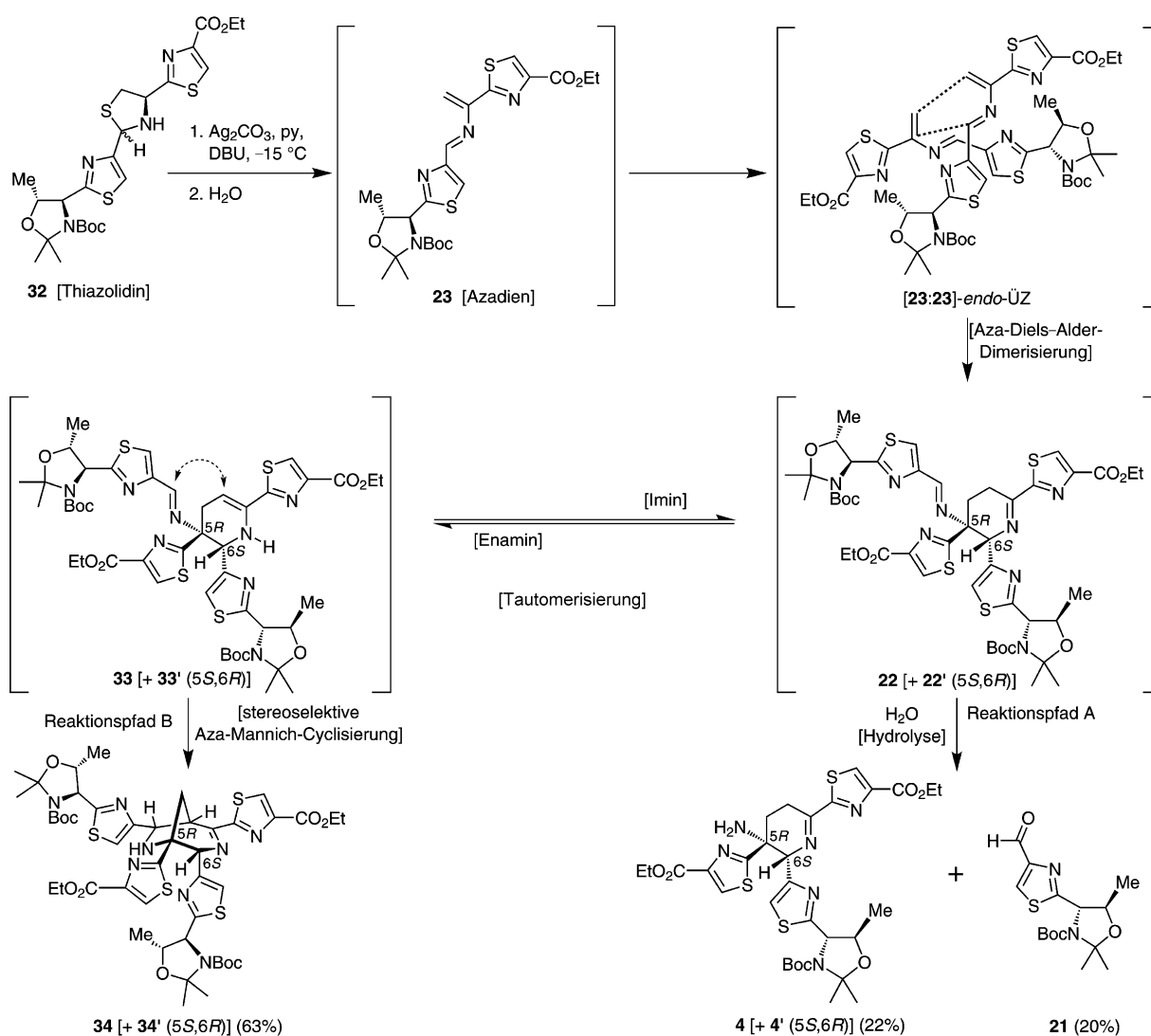


Abbildung 7. Erzeugung von Azadien **23** und erste Ergebnisse der Diels-Alder-Dimerisierung.

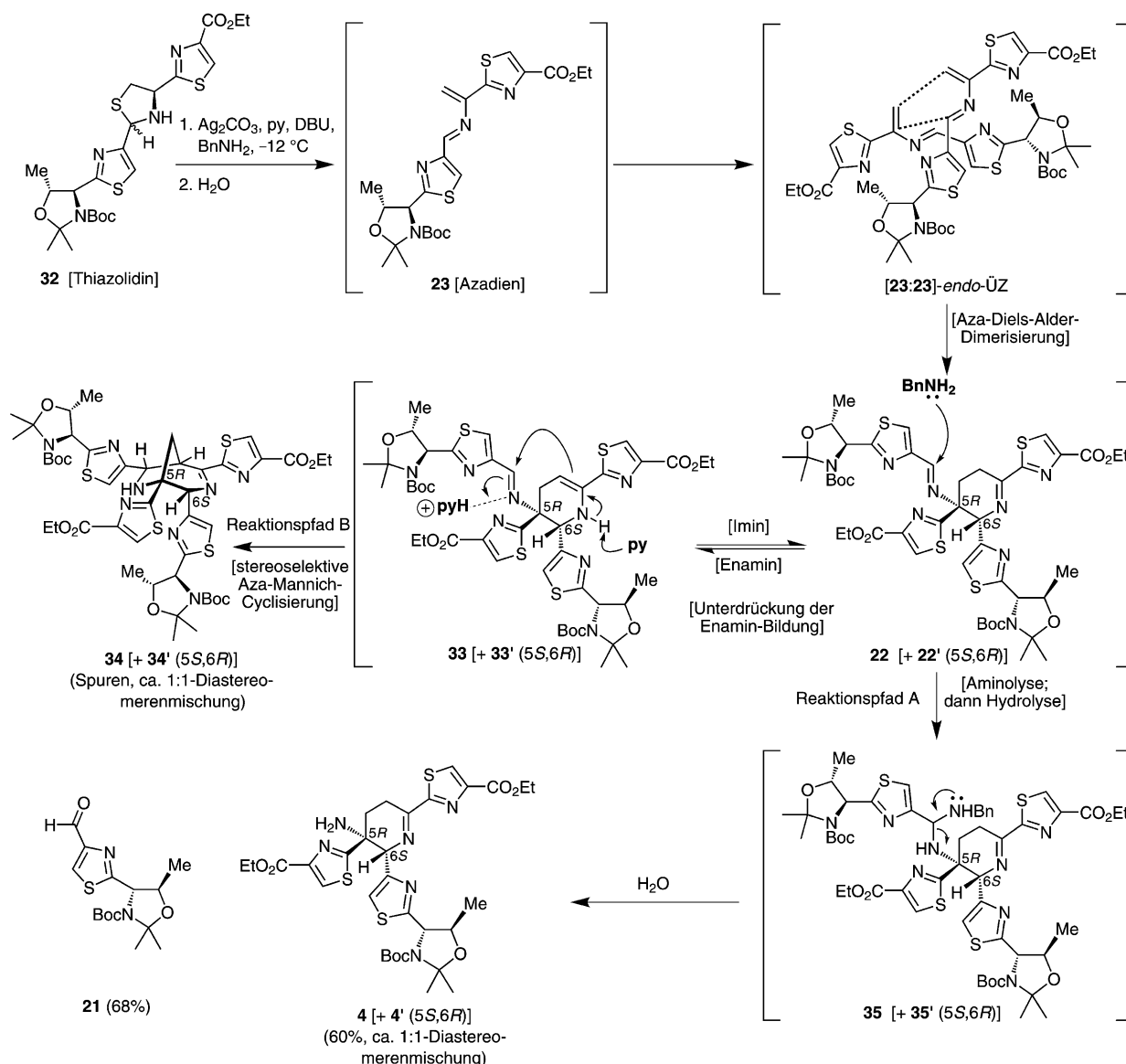


Abbildung 8. Optimierung der Diels-Alder-Dimerisierung von Azadien **23** in Richtung des gewünschten Dehydropiperidin-Kerns und mechanistische Betrachtungen. Bn = Benzyl.

zu. Die postulierte Dimerisierung des Azadien-Monomers **23** durch Diels-Alder-Cycloaddition könnte im Prinzip zu vier Diastereomeren führen, von denen sich zwei aus den *endo/exo*-Modi der Reaktion und zwei aus der Oberseite/Unterseite-Orientierung des einen Azadiens relativ zu dem anderen ergeben – dieses natürlich unter der Annahme nur einer regiochemischen Anordnung im Übergangszustand. Wie wir gesehen haben, wurden nur zwei Isomere gebildet, sehr wahrscheinlich diejenigen, die den zwei Oberseite/Unterseite-Orientierungen entsprechen, da es keinen Grund gab, weshalb die beiden Moleküle sich anders verhalten sollte. (Ihre Stereozentren sind zu weit vom Reaktionszentrum entfernt, als dass sie einen Einfluss ausüben könnten.) So glücklich wie dieser spezifische Reaktionspfad auch war, der oben zitierte Literaturpräzedenzfall über den ausschließlichen *exo*-Modus der Reaktion, der zu der gefürchteten *cis*-disubstituierten Anordnung (siehe Abbildung 4b) führen

würde, zeichnete ein düsteres Bild, weil das Projekt in diesem Fall zu einem abrupten Ende käme – solche Sackgassen sind nicht ungewöhnlich für Unternehmungen in der Totalsynthese. Bezüglich des Problems der Konfiguration sollte erwähnt werden, dass die Struktur des Dehydropiperidins **4** [+ **4'** (5S,6R)] als Objekt einer NMR-spektroskopischen Untersuchung alles andere als ideal war, und zwar aus vielen Gründen, von denen der geringste der Mangel an Protonen direkt am interessierenden Ring war. In Anbetracht dieses Dilemmas und weil die Verbindung nicht kristallin erhalten werden konnte, griffen wir einen klassischeren Weg auf und überführten die fragliche Verbindung, oder eine verwandte, in ein Derivat, dessen Eigenschaften, so hofften wir, die Chancen eines absoluten Strukturbeweises verbessern könnten. Zu diesem Zweck wurde Verbindung **34** [und ihr Diastereomer **34'** (5S,6R)] mit Natriumcyanoborhydrid in Ethanol in Gegenwart von Essigsäure behandelt, um ihre Imin-

gruppe zu reduzieren, was einen naheliegenden Präzedenzfall in der Arbeit von Hashimoto und seiner Gruppe hatte.^[21] Folglich wurde die chromatographisch nicht trennbare Mischung aus Imin **34** und seinem Diastereomer **34'** (5*S*,6*R*) unter den oben erwähnten Bedingungen in ihre entsprechenden Amine überführt. Erfreulicherweise waren diese Derivate chromatographisch trennbar, was zu reinen Proben beider Diastereomere führte. Mit der Addition zweier zusätzlicher Protonen und der damit verbundenen Veränderung der Konformation ermöglichte das so erhaltene weniger polare Isomer, das Amin **36**, eine NMR-spektroskopische Analyse, die seine stereochemische Identität offenbarte (siehe die NOE-Beziehungen, die durch Pfeile in Struktur **36**, Abbildung 9, angedeutet sind). Noch erfreulicher war die erfolgreiche Kristallisation von **36**, nach der eine röntgenkristallographische Analyse zweifelsfrei ihre Struktur bestätigte (siehe ORTEP-Darstellung in Abbildung 9). Den Ursprung dieses Intermediats **36** zurückverfolgend und sein genealogisches Verhältnis zu unserem beehrten Zielziel **4** (siehe Abbildungen 8 und 9) betrachtend, wurde die scheinbar logische Schlussfolgerung gezogen, dass die letztere Verbindung über die gewünschte Konfiguration verfügte. Die Kristallstrukturanalyse von **36** zeigte auch, zusätzlich zur *trans*-Beziehung der Thiazolringe in **4** und **4'**, ihre relative Konfiguration bezüglich der entfernten Stereozentren an der Seitenkette eines dieser Thiazolringe; deshalb wussten wir nun, dass das gewünschte Dehydropiperidinsystem in der Mischung der beiden Diastereomere war, die wir durch die Diels-Alder-Reaktion erhalten hatten. Allerdings ließen sich **4** und **4'** nicht vor weiterer Bearbeitung trennen.

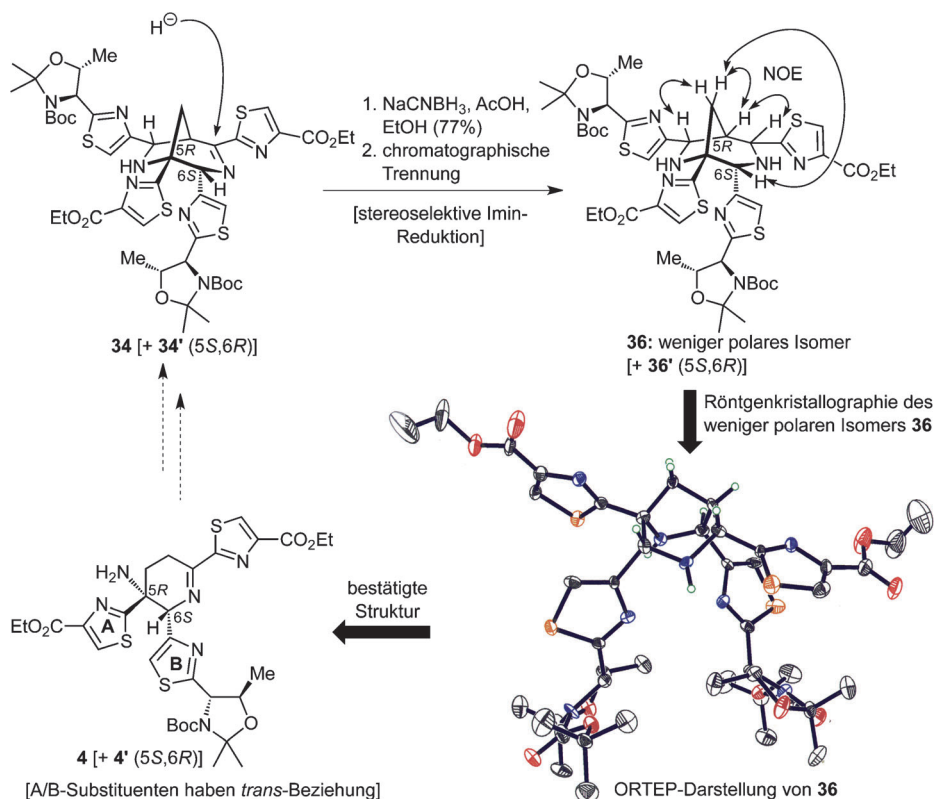


Abbildung 9. Bestätigung der relativen Konfiguration des Dehydropiperidin-Kerns **4** durch NMR-Spektroskopie und röntgenkristallographische Analyse des bicyclischen Derivats **36**.

Nachdem dieses stereochemische Wissen uns in unserem Vertrauen bestärkt hatte, drängten wir mit dem Diastereomergemisch **4** + **4'** voran. Unser Plan rief nach einer Peptidkupplung, die die Aminogruppe mit einem Aminosäurederivat verbinden würde, um vom überfüllten Dehydropiperidin-Ringsystem auf die Thioestreptonseitenkette zu expandieren, die von einer seiner Ecken ausgeht. Trotz ihrer gehinderten Natur reagierte die Aminogruppe mit *N*-Alloc-Alanin (**A1**, Abbildung 10) zum Dipeptid **37**. Bei dieser Peptidkupplung erwies sich die Kombination der überragenden Reagentien EDC und HOAt dem von Sheehan und Henery-Logan in ihrer ursprünglichen Penicillinsynthese verwendeten Reagens *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)^[13] als überlegen. Als Bonus konnten wir zu diesem Zeitpunkt außerdem zum ersten Mal die beiden diastereomeren Formen unseres etablierten Dehydropiperidin-Intermediats chromatographisch trennen. Ein weiterer Erfolg war die Kristallisation des 1:1-*L*-Weinsäure-Salzes des Aminoalkohols, der durch Behandlung des polaren Isomers **37'** (5*S*,6*R*) mit Trifluoressigsäure erhalten worden war. Das Salz kristallisierte aus einer Ethylacetatlösung, die *L*-Weinsäure enthielt, nach einmonatigem Stehen aus! Die Röntgenstrukturanalyse eines dieser Kristalle offenbarte jedoch eine große Überraschung: Was da vor uns lag, war nicht die Struktur eines Dehydropiperidins, wie wir die ganze Zeit vermutet hatten, sondern die eines Dehydropyrrolidins (siehe ORTEP-Darstellung und Struktur **38'**, Abbildung 10)!^[14a,c] Solch unerwartete Tücken sind in der Totalsynthese nicht ungewöhnlich, und nicht immer sind sie unwillkommen, denn sie verwandeln sich manchmal in große Entdeckungen. Dieses

Mal steckten wir allerdings in der Falle, und um einen Weg heraus zu finden, mussten wir den Grund für dieses Ärgernis verstehen.

Die von uns postulierte Erklärung ist in Abbildung 11 gezeigt. Anscheinend findet die primäre Aminogruppe nach ihrer Freisetzung in der Dehydropiperidin-Struktur **4** (+ **4'**) einen anderen Partner: Dieses Mal greift sie intramolekular an der Iminogruppe an, mit der sie, nach angemessener Aktivierung, ein internes Aminoal [**40** (+ **40'**)] bildet. Diese Umlagerung der Konnektivität, kann, jedes Mal reversibel, zu der Dehydropyrrolidin-Struktur **41** (+ **41'**) weitergehen, die nun eine andere, weniger gehinderte primäre Aminogruppe aufweist, welche wiederum vorzugsweise mit dem Alanin-Derivat **A1** in einer Peptidkupplung das beobachtete Dipeptid **42** (+ **42'**) mit einem fünfgliedrigen Iminring bildet. Das Gleichgewicht, das gemäß ¹H-NMR-Spektroskopie anscheinend auf der Seite der

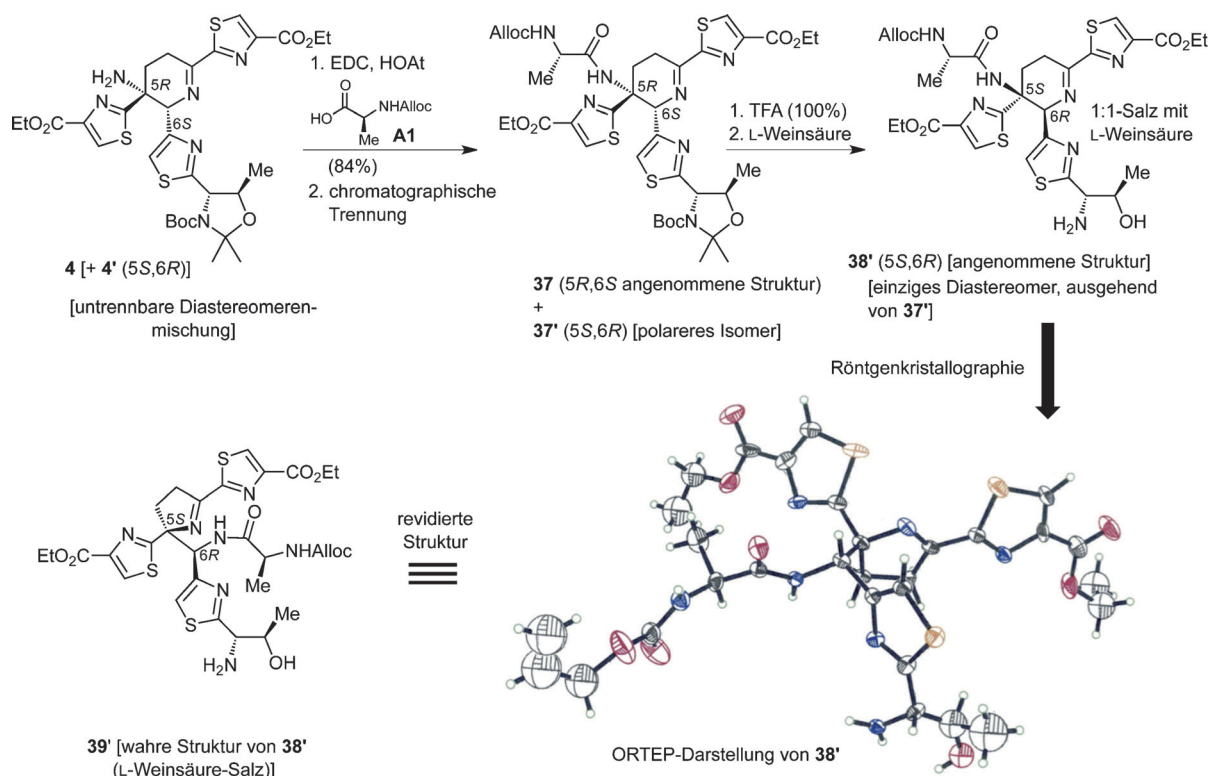


Abbildung 10. Synthese und Röntgenstrukturanalyse der angenommenen Dihydropiperidin-Kernstruktur **38'** und Revision seiner Struktur zu **39'**. EDC = 3-(3-Dimethylaminopropyl)-1-ethylcarbodiimid, HOAt = 7-Aza-1-hydroxy-1*H*-benzotriazol, Alloc = Allyloxycarbonyl.

Dehydropiperidin-Struktur liegt, wird durch das Abschöpfen des letzteren als das beobachtete und einzig existenzfähige Produkt [d. h. **42** (+ **42'**)] auf die Seite des Dehydropyrrolidins verschoben.

Wie ist uns, werden Sie fragen, diese Umlagerung auf den vorherigen Stufen unserer Untersuchung entgangen? Im Nachhinein führten zwei Annahmen, die beide auf unvollständigen Informationen beruhten, zur Akzeptanz der Dehydropiperidin-Struktur, die wir so sehr begehrten. Die erste war die Kopplungskonstante des ¹H-NMR-Signals für das Proton H6 (*J* = 9.6 Hz) in Verbindung **42**, die fälschlicherweise einer W-artigen Fernkopplung mit dem vier Bindungen entfernten NH-Proton zugeordnet wurde (siehe Struktur **43**, Abbildung 11), wobei es sich in Wirklichkeit um eine Kopplung von H6 mit dem drei Bindungen entfernten N-H-Proton in **42** handelte (was auch den relativ großen Wert von 9.6 Hz erklären würde). Unser zweiter Fehler war, überhastet die Röntgenstruktur von Verbindung **36** (Abbildung 9), eines Derivats des Mannich-Produkts **34**, mit der Struktur des Alanin-gekoppelten Systems **42** (Abbildung 11) ohne weitere Hinterfragen und Experimentieren zu korrelieren.

Das Reich der zum Teil spekulativen Erklärungen hinter uns lassend, mussten wir nach vorne schauen und umdenken, um aus dem Dilemma zu gelangen, in dem wir uns befanden. In Anbetracht des Gleichgewichts, das wir zwischen den beiden Iminen über das Aminoal **40** (+ **40'**) (Abbildung 11) postulierten, sowie unserer Behauptung, dass es die Sperrigkeit des Kupplungspartners [das Alloc-Derivat von L-Alanin (**A1**)] war, die für die Verschiebung des Gleichgewichts in Richtung des Dehydropyrrolidins **41** (+ **41'**) verantwortlich

war, schlussfolgerten wir, dass ein kleineres Alanin-Äquivalent schnell mit der anfangs reichlich vorhandenen Dehydropiperidin-Form **4** (+ **4'**) reagieren sollte. Das Azidoacylchlorid **A2** (Abbildung 11) genügte diesen Anforderungen, denn es verband sich mit dem Dehydropiperidin **4** (+ **4'**) in Gegenwart von Triethylamin in guten Ausbeuten zu dem Dipeptidazid **43** (+ **43'**). Möglicherweise könnte man alternativ eine kompliziertere Erklärung für den beobachteten Unterschied in den Reaktionen von Dehydropiperidin **4** mit dem Azidoacylchlorid (**A2**) und dem *N*-Allocamin (**A1**) anbringen; unsere Arbeitshypothese ist aber vielleicht die einfachste, und sie reichte für unsere Zwecke aus (siehe Übergangszustand in Klammern, Abbildung 11).

Der nächste Schritt in der Synthese wurde uns durch den Bedarf einer milden Vorschrift vorgeschrieben, die später benötigt wurde, um die Carbonsäure-Gruppen im weiteren Verlauf unserer Thiostrepton-Synthese freizugeben, ohne dass Stereozentren epimerisieren und die Struktur zerstört wird. Sicherlich wäre die im richtigen Moment leichter entfernbare Methylgruppe ein geeigneterer Kandidat als die widerstandsfähigere Ethylgruppe, und deswegen war es an der Zeit, die Ethylgruppen der beiden Esterfunktionalitäten auszutauschen, die noch aus einfacheren, kommerziell verfügbaren Vorstufen stammten.

Zu diesem Zweck wurde der Diester **43** (+ **43'**) in Gegenwart von Di-*n*-butylzinnoxid^[22] in Methanol zum Rückfluss erhitzt, um den gewünschten Dimethylester (**44**, Abbildung 12) durch einfache Austauschreaktion zu erhalten; das Produkt war zu diesem Zeitpunkt immer noch eine Mischung mit seinem Diastereomer **44'**, weil es noch nicht möglich ge-

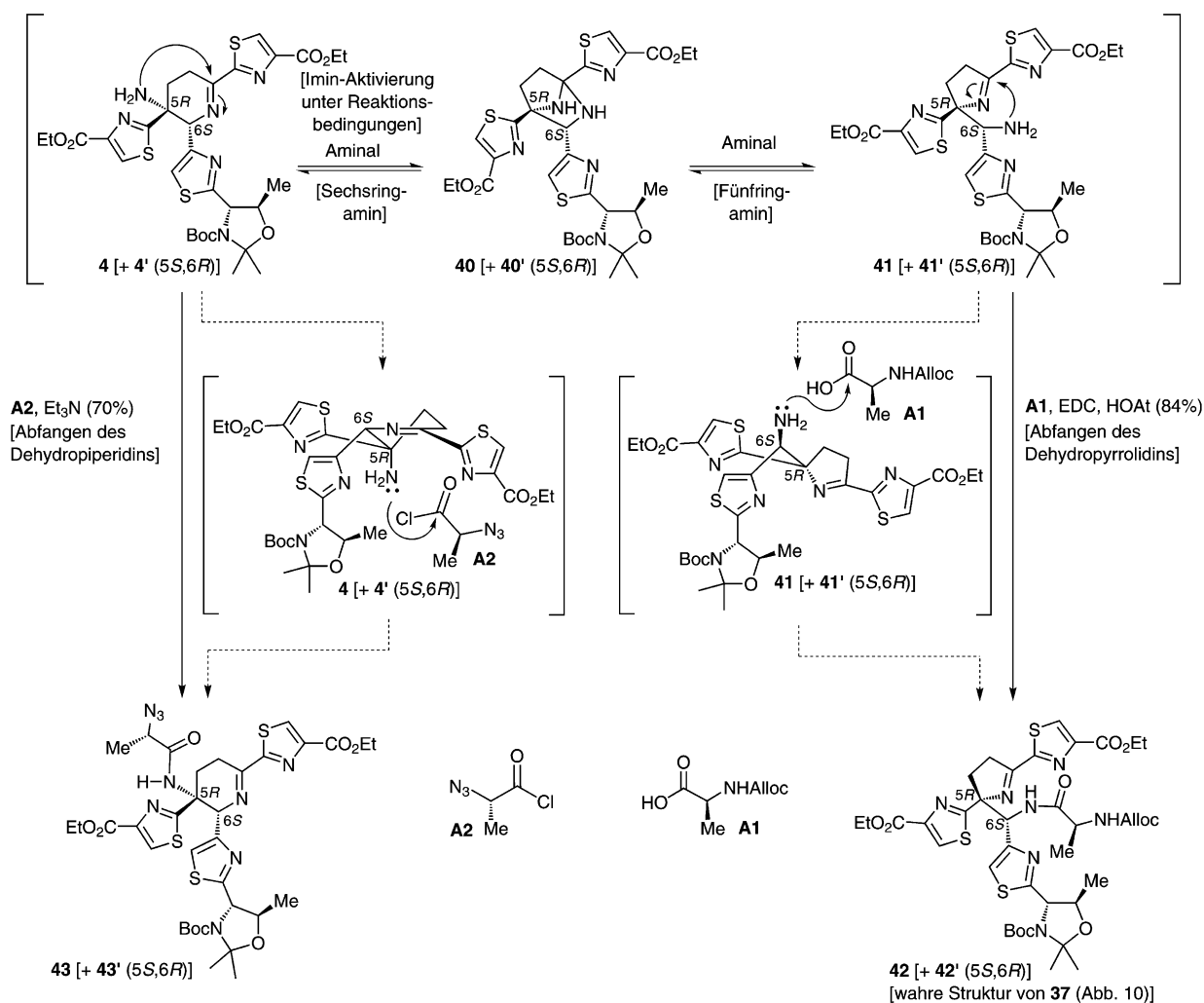


Abbildung 11. Mechanistische Erklärung für die Dehydropiperidin-Ringverengung (**4**→**41**→**42**) und Lösung des Problems durch die Verwendung eines Azidoalanin-Äquivalents **A2**, um **A3** zu erhalten.

wesen war, die beiden Diastereomere auf eine bequeme Art und Weise zu trennen. Diese Errungenschaft musste auf den nächsten Schritt warten, in dem die Azidgruppe durch Anwendung von Zinnchlorid-Dihydrat zu einer primären Aminogruppe reduziert wurde. Ebenso wie ihre Fünfring-Verwandten vor ihnen (Abbildung 10) konnten die Produkte **45** und **46** chromatographisch getrennt werden.

Um die stereochemische Identität der neu getrennten diastereomeren Imine zu bestätigen, wurde Verbindung **46** (das weniger polare Isomer) dann in ein Intermediat überführt, das identisch zum vorher publizierten^[21] Abbauprodukt von Thiostrepton (d. h. **47**) war, was seine 5*R*,6*S*-Konfiguration bestätigte. Somit war die strukturelle Plattform für das „Herz“ von Thiostrepton aufgebaut. Was noch blieb, war das Anbringen der restlichen Seitengruppen und Gerüste des Zielmoleküls – eine Herausforderung, die auf keinen Fall als trivial abgetan werden sollte. Die Beschreibung der Konstruktion der anderen Fragmente soll hier kurz gehalten werden und sich nur auf einige ausgewählte biomimetische und asymmetrische Aspekte der angewendeten Syntheseverfahren beziehen, die die beeindruckenden Fortschritte auf

beiden Gebieten in den letzten Jahrzehnten demonstrieren. Die enantioselektive Synthese von Baustein **53**^[14a,c] (als Teil des Thiazolin-Thiazol-Fragments **7**, Abbildung 2) ist eine lebhaft demonstrierende der Macht der gegenwärtigen chemischen Synthesetechniken (Abbildung 13). Während die dreistufige Umwandlung des prochiralen und kommerziell erhältlichen Angelikasäuremethylesters (**48**) in den entsprechenden Mentholester (**49**) nicht ungewöhnlich war, war die Reaktion des letzteren mit AD-Mix β beeindruckend, sowohl wegen ihrer hohen chemischen Ausbeute, als auch wegen ihrer außergewöhnlichen Diastereoselektivität (ca. 90:10).^[23] So wurden ausreichende Mengen des Diols **50** zur weiteren Verarbeitung erhalten. Dieses erfreuliche Ergebnis ist, zweifellos, eine Folge des Zusammenspiels der zwei chiralen Gruppen (des Mentholrestes und des chiralen Liganden von AD-Mix β) im Zuge dieses asymmetrischen Dihydroxylierungsprozesses. Die folgenden beiden Schritte vom Dihydroxyester **50** zum Hydroxyacetamid **51** waren recht überschaubar, als sei eine Pause nötig, bevor eine weitere atemberaubende Sequenz folgte. Es war eine dreistufige Eintopfvorschrift, die den primären Alkohol **51** in das Benzylamin-

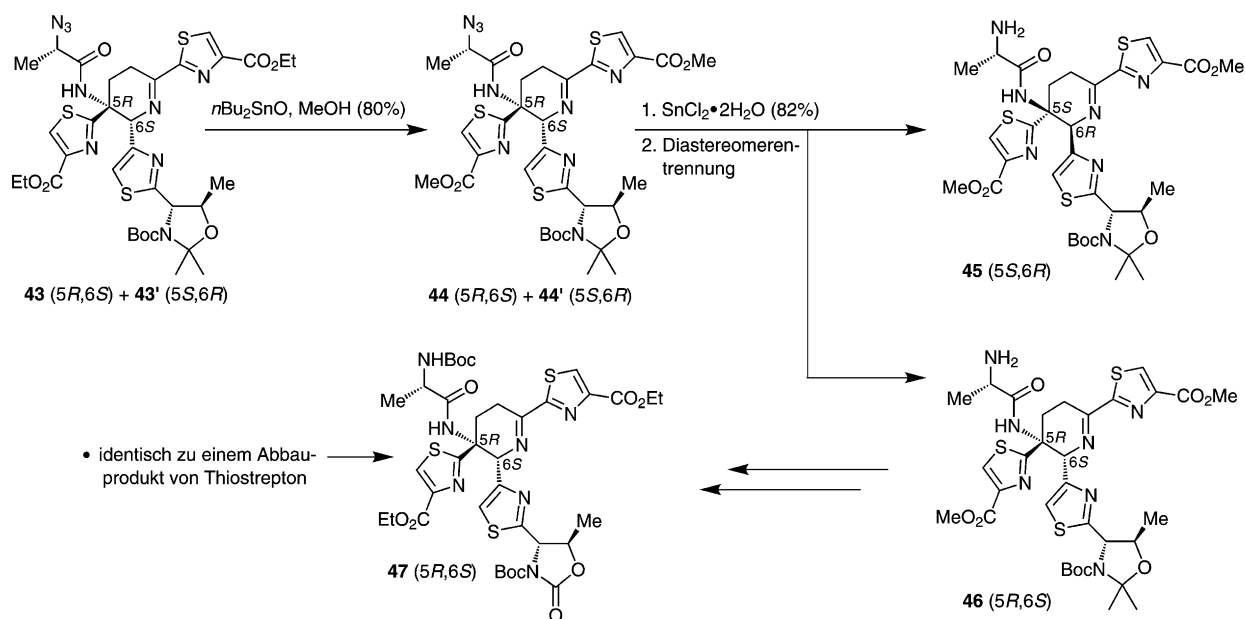


Abbildung 12. Trennung der Dehydropiperidin-Diastereomere und Identifizierung des gewünschten 5*R*,6*S*-Isomers (**46**) durch Vergleich eines Derivats mit einem Thiostrepton-Abbauprodukt (**47**).

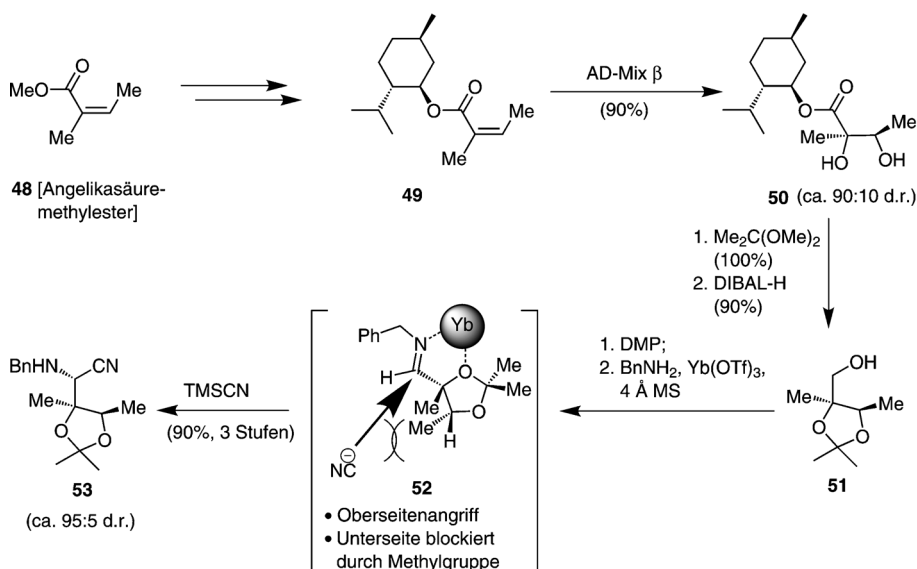


Abbildung 13. Aufbau des Benzylaminitrils **53**. DMP = Dess-Martin-Periodinan, Tf = Trifluormethansulfonyl, TMS = Trimethylsilyl.

nitril **53** überführte und ein weiteres asymmetrisches Zentrum mit exzellenter Stereokontrolle einführte. In dieser Sequenz wird der primäre Alkohol zum Aldehyd oxidiert und daraufhin in das Benzylimin überführt – eine reaktive Spezies, an die durch Umsetzung mit Trimethylsilylcyanid (TMSCN) ein Cyanidrest addiert wurde, mehr oder weniger ausschließlich und in hoher Gesamtausbeute durch Angriff von der weniger gehinderten Oberseite des Moleküls (siehe **52**, Abbildung 13, Diastereomerenverhältnis ca. 95:5). Um zu beweisen, dass **53**, wie gezeigt, über die gewünschte stereochemische Anordnung verfügt und dass es sich als Ausgangspunkt für die Synthese des fortgeschrittenen Intermediats **56** eignet, wurden die in Abbildung 14 dargestellten Transformationen

(**53**→**54**→**56**) ausgeführt wie ursprünglich geplant. Außerdem wurde eine Röntgenstrukturanalyse (ORTEP-Darstellung von **55**, Abbildung 14) angefertigt, weil sich durch Auftreten eines kristallinen Derivats die Gelegenheit dazu ergeben hatte. Solche erfreulichen Gelegenheiten können nur selten geplant werden, spätere Transformationen können dagegen – dank erstaunlicher Fortschritte der Strategieentwicklung in den letzten Jahren – heutzutage auch in beeindruckend komplexen mehrstufigen Synthesesequenzen vorhergesagt werden.

Während des letzten Angriffs auf das Thiazolin-Thiazol-Fragment **7** wurde eine weitere nennenswerte Entdeckung gemacht (Abbildung 15), als wir der Aufgabe gegen-

überstanden, den Methylester am Thiazol-Rest des maskierten Tripeptids **61** zu hydrolysieren, das durch Kupplung der Carbonsäure **60**, die aus zwei L-Thr-Äquivalenten (**57** und **58**) und D-Ser-OMe (**59**) zusammengesetzt worden war, mit dem Amin **56**, dessen Synthese in Abbildung 14 beschrieben ist, erhalten wurde. Die nicht gänzlich unerwartete Schwierigkeit war eine Konsequenz der Empfindlichkeit von **61** gegenüber basischen Bedingungen, sogar solchen, die mit der Verwendung des oft eingesetzten Lithiumhydroxids verbunden waren. Wegen dieser Schwierigkeit machten wir uns auf der Suche nach einer neuen Methode, um diese Hydrolyse zu erreichen, ohne Kollateralschäden an anderen Stellen im Molekül zu verursachen. Das selten verwendete Me_3SnOH ^[24]

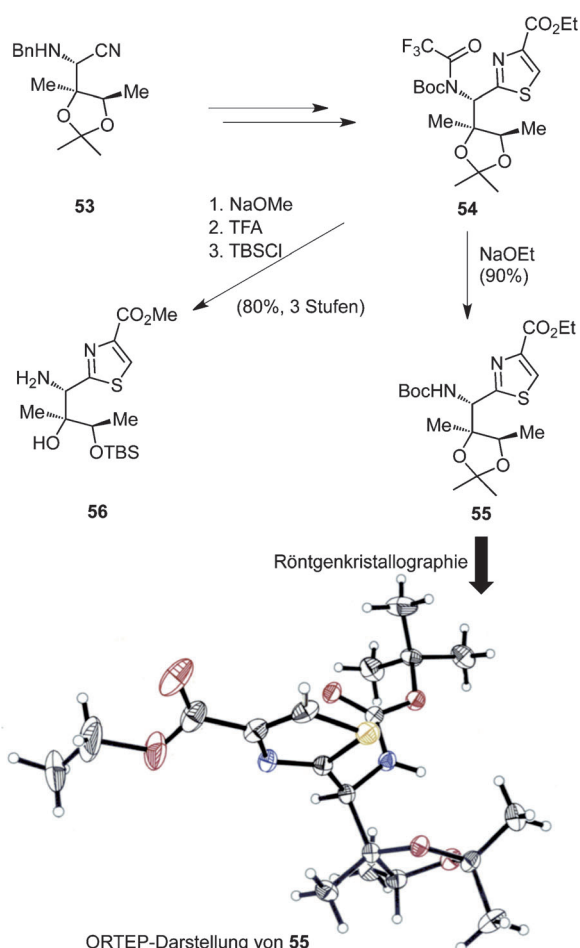


Abbildung 14. Aufbau des Aminoalkohols **56** und ORTEP von Verbindung **55**, das die Konfiguration von **56** bestätigt.

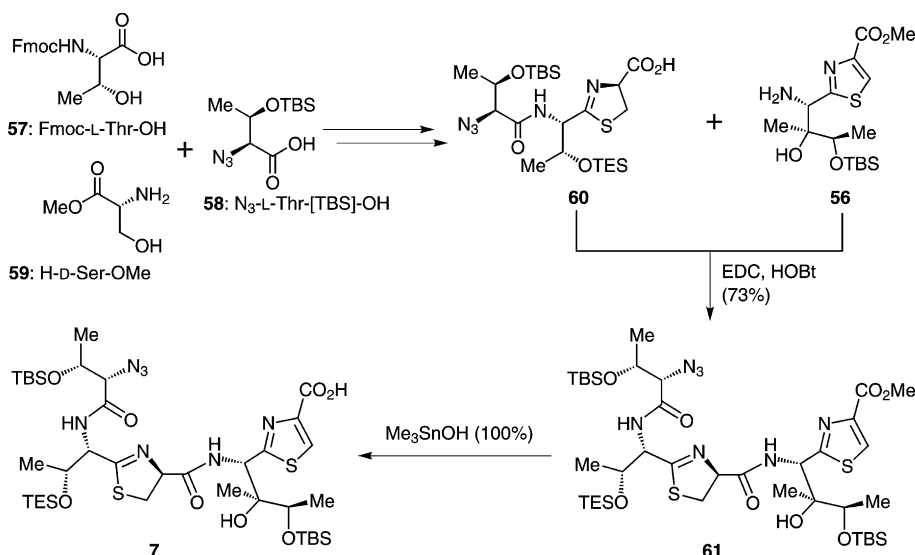


Abbildung 15. Konstruktion des Thiazolin-Thiazol-Fragments **7**. Fmoc = Fluorenylmethoxycarbonyl.

war die Lösung für dieses hartnäckige Problem: Es lieferte die gewünschte Carbonsäure (**7**, Abbildung 15), ohne irgendeine andere Position des Moleküls zu verändern, ein-

schließlich der stereogenen Zentren, die Thiazolin-Reste trugen.^[25] Hier ist kein Platz, um die Anwendungsbreite dieser scheinbar trivialen Beobachtung zu erläutern. Es reicht jedoch aus zu sagen, dass wir, so nützlich und einzigartig, wie sich dieses Reagens jedes Mal aufs Neue in der diskutierten Totalsynthese darstellte, versucht waren, es das „Reagens der Totalsynthese von Thiostrepton“ zu nennen. Ganz sicher sollten wir bei einigen weiteren Gelegenheiten auf dieses Reagens zurückkommen, um punktgenaue Operationen an strategischen Positionen des Moleküls auszuführen, wie wir bald beschreiben werden.^[14,15]

Wir wollen nun unsere Aufmerksamkeit auf das dritte Schlüsselintermediat lenken, nämlich die Chinaldinsäure-domäne (**65**, Abbildung 16), deren Biosynthese untersucht worden ist. Es wurden bereits Vorschläge dafür gemacht, wie die Natur ihre delicate Struktur ausgehend von Tryptophan aufbaut (**62**, Abbildung 16). Diese Einsicht, so hofften wir, sollte uns bei unserer Totalsynthese inspirieren und uns die Gelegenheit geben, die Macht der verfügbaren chemischen Werkzeuge mit denen der Enzyme zu vergleichen, die so geschickt von der Natur verwendet werden, um Thiostrepton zusammenzusetzen. Höhepunkte des vorgeschlagenen Biosynthesewegs^[16b] (Abbildung 16) schließen die asymmetrische Reduktion der Ketofunktionalität von **63** gefolgt von einer weiteren beeindruckenden Reaktion ein, dieses Mal einer Epoxidierung eines aromatischen Rings, die sich zusätzlich zu ihrer Regioselektivität durch ihre exquisite Diastereoselektivität auszeichnet (**63**→**64**). Der Einbau von L-Isoleucin in den Chinaldinsäureepoxidrest, um Aminoalkohol **65** in der Vorgehensweise der Natur zu erhalten, ist ebenso bewundernswert, besonders bezüglich Regioselektivität, in Anbetracht der Tatsache, dass das Nukleophil ein Epoxid angreift, dessen Enden in gleichem Maße aktiviert erscheinen.

Könnten wir, mit all unseren modernen Verfahren, eine solche Herausforderung ebenfalls meistern? Ein Vergleich unseres Scharfsinns mit der Leistungsfähigkeit der Enzyme in Bezug auf diese Schritte könnte lehrreich sein, dachten wir, wenn nicht sogar nützlich, und so versuchten wir unser Glück.

Unsere Weg zum benötigten Chinaldinsäure-Fragment (**6**, Abbildung 2)^[14a,c] begann mit der kommerziell erhältlichen 2-Chinolincarbonsäure (**66**), die rasch in drei etablierten Schritten in das prochirale Methylketon **67** umgewandelt wurde (Abbildung 17). Wir nahmen daraufhin den Corey-Bakshi-Shibata (CBS)-Katalysator (**68**)^[26] um das zu erreichen, was in den Thiostrepton-produzierenden Bakterien ein Enzym erforderte –

nämlich die asymmetrische Reduktion der Keton-Carbonylgruppe von **67**. Wenn Boran-Dimethylsulfid-Komplex als Reduktionsmittel verwendet wurde, erfüllte der Katalysator

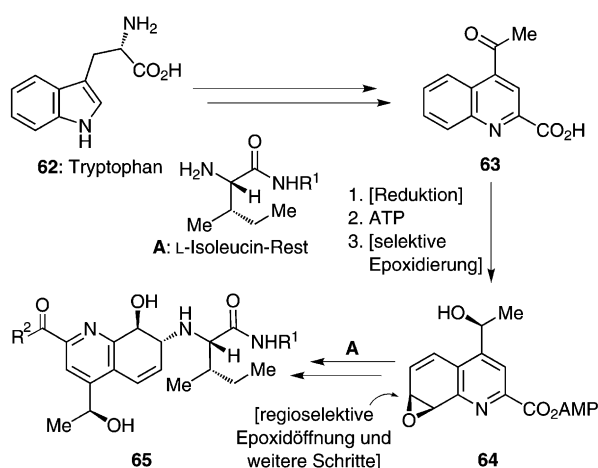


Abbildung 16. Vorgeschlagenes Biosyntheschema für die Chinaldinsäure-domäne **65** des Thioestreptons. ATP = Adenosintriphosphat, AMP = Adenosinmonophosphat.

seine Aufgabe auf bewundernswerte Weise, und der Alkohol **69** wurde in hohen Ausbeuten und mit exzellenter Stereoselektivität erhalten (90% *ee*). So beeindruckend wie dieser

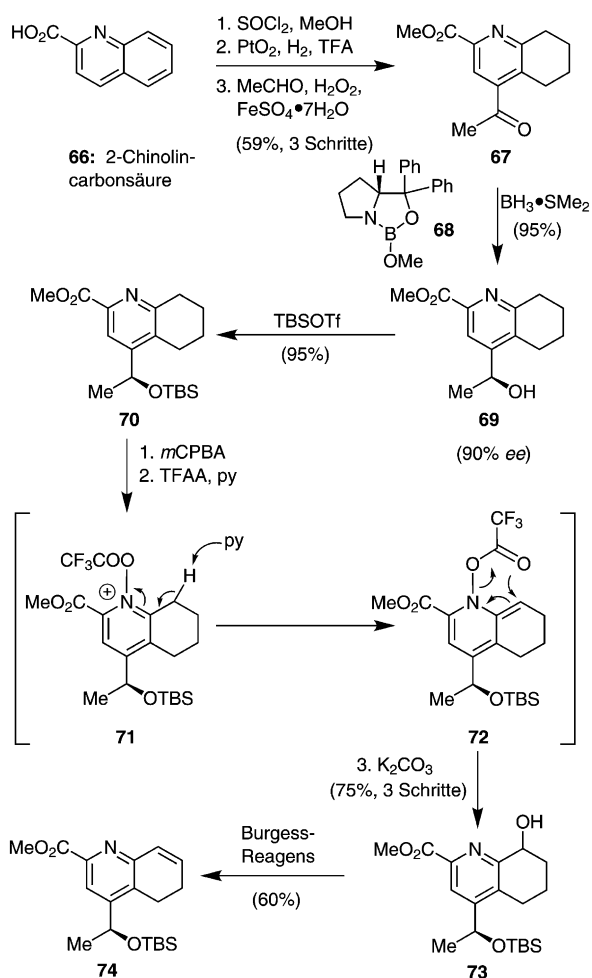


Abbildung 17. Aufbau des Chinaldinsäurederivats **74**. *m*CPBA = *meta*-Chlorperbenzoesäure, TFAA = Trifluoressigsäureanhydrid.

Erfolg für die Entfaltung der nächsten Phase unserer Strategie gewesen sein mag, offenbarten wir dann unsere Schwächen als Kunsthandwerker der Synthese, weil wir uns selbst in der recht unangenehmen Situation wiederfanden, zwei Doppelbindungen, eine nach der anderen, wieder einzuführen, die wir zu Beginn unserer Syntheseroute entfernt hatten! Wie dem auch sei, die Installation der ersten Doppelbindung – der, die wir als nächstes epoxidieren müssen – gelang glatt und elegant (siehe Abbildung 17). Die Schützung der Hydroxygruppe von **69**, gefolgt von der Oxidation am Stickstoffatom des Pyridinrings von **70**, ergab das erwartete *N*-Oxid-Intermediat. Durch eine Prozedur, die als Boekelheide-Umlagerung bekannt ist^[27] – nicht so unähnlich der besser bekannten Polonovski-Reaktion^[28] – und die Behandlung mit Trifluoressigsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin einschließt, wurde dieses *N*-Oxid dann über **71** und **72** und nach Behandlung mit wässriger Kaliumcarbonat-Lösung in den sekundären Alkohol **73** überführt. Das letztere Intermediat wurde als Diastereomerenmischung erhalten, ein folgendes Ereignis, da das betreffende Stereozentrum ohnehin bald verschwinden würde. Vor der Ankunft am gewünschten Olefin (**74**) blieb die Entfernung eines Moleküls Wasser aus Verbindung **73** – ein Ziel, das einfach mit dem schwefelhaltigen Burgess-Reagens erreicht wurde.^[29]

Nachdem wir einen Zugang zum olefinischen Substrat **74** geschaffen hatten, war es nun an der Zeit, aufs Neue unsere Fähigkeiten in der asymmetrischen Katalyse mit denen der Natur zu messen. Die gelungene asymmetrische Synthese von Epoxid **77** (Abbildung 18) ausgehend von Olefin **74** durch Oxidation mit 4-Phenylpyridin-*N*-Oxid (**75**) mithilfe von Katsukis Katalysator (*R,R*)-**76**^[30] mit 87:13 d.r. kam nicht an das Ergebnis der Natur heran, das nahe 100:0 d.r. sein muss, wenn nicht sogar exakt so! Das Molekül wurde daraufhin mit klassischen Mitteln mit der zweiten Doppelbindung versehen (**77**→**78**, Abbildung 18), und bald waren wir bereit für die nächste herausfordernde Operation der Sequenz, die regio-selektive Öffnung des Epoxidrings in **78** mit einem geeigneten Aminnukleophil. Eine flüchtige Inspektion des Chinaldinsäureepoxids **78** offenbarte, dass seine beiden verwundbaren

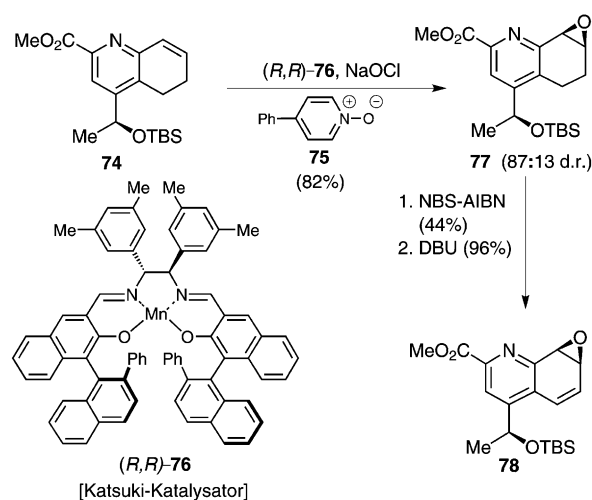


Abbildung 18. Aufbau des Chinaldinsäureepoxid-Derivats **78**. NBS = *N*-Bromsuccinimid, AIBN = Azobisisobutyronitril.

Positionen gleichermaßen durch ihre Umgebung aktiviert waren, zumindest mehr oder weniger. Eine weitere Inspektion führte jedoch zu der Vermutung, dass ein so einfaches Reagens wie Lithiumperchlorat die notwendige Differenzierung zwischen den beiden Seiten durch Lithium-Komplexierung mit den Heteroatomen ergeben würde, die günstig an derselben Seite des Moleküls angeordnet waren (siehe Struktur **78a**, Abbildung 19). Das Nukleophil würde dann das

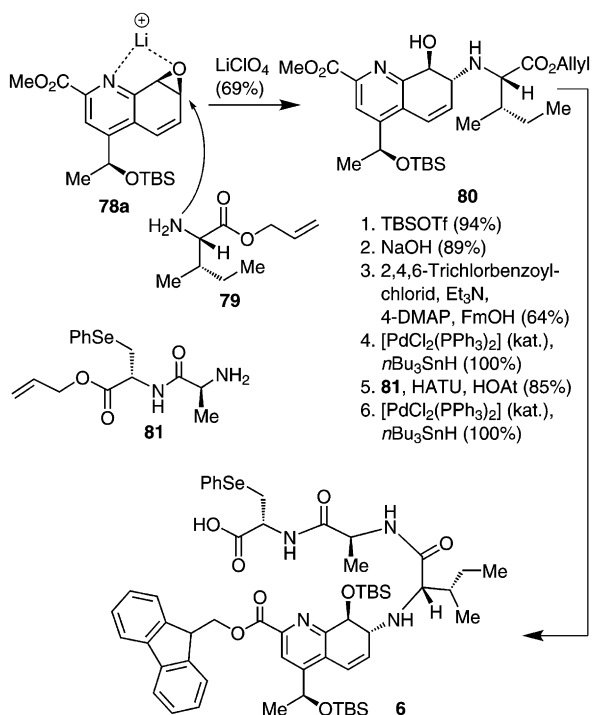


Abbildung 19. Synthese des Chinaldinsäurefragments **6**. DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin, Fm = Fluorenylmethyl, HATU = *N*-[Dimethylamino-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridin-1-yl-methylen]-*N*-methylmethanaminium-hexafluorophosphat.

Epoxid an der gezeigten und gewünschten Seite angreifen, sei es aus sterischen oder elektronischen Gründen oder einer Kombination aus beiden. In diesem Fall ergab das Mischen des Epoxids **78** mit dem Aminosäurederivat **79** in Acetonitril und in Gegenwart von Lithiumperchlorat tatsächlich das erwartete Hydroxyamin **80** als einziges Regioisomer, das schnell durch eine Reihe von Standardoperationen, einschließlich der Kupplung mit dem Fragment **81**, in die gut gesicherte Carbonsäure **6** überführt wurde. Zu diesem Zeitpunkt war die Chinaldinsäuredomäne bereit für ihren Einbau in die finale Struktur, deren Zusammenbau unsere nächste Herausforderung wurde. Aber bevor wir dieses Thema verlassen, ist ein Kommentar bezüglich der Reaktivität des sekundären Amins in der Struktur von Intermediat **6** angebracht. Wer sich mit diesen Angelegenheiten gut auskennt, der wird wissen, dass wir Syntheschemiker reaktive funktionelle Gruppen in unseren wachsenden Molekülen immer noch schützen müssen, insbesondere solche, die wahrscheinlich Probleme verursachen würden oder unter den angewendeten Bedingungen verwundbar wären. Deshalb erschien es

uns klug, eine solche Schützung des basischen Stickstoffrests zu untersuchen – der Position also, die wir als am reaktivsten in Struktur **6** betrachteten. Überraschenderweise widersetzte sich dieses sekundäre Amin all unseren Versuchen, es mit einer Schutzgruppe zu versehen, die am Ende der Synthese abspaltbar wäre (z. B. Trifluoracetyl oder Troc). Während wir, etwas verwirrt, über dieses Problem nachdachten, bemerkten wir zunächst nicht, dass eine potenzielle Lösung direkt vor unseren Augen lag. Könnten die sperrigen Substituenten in der Nachbarschaft dieser Aminogruppe verantwortlich für ihre Sturheit sein, und könnte es dieses Schutzschild der Gruppe ermöglichen, das gefährliche Territorium zu passieren, das vor ihr lag, und seinen Platz im natürlichen Thioestrepton unverseht erreichen? Es erforderte Mut, auf dieses Postulat zu setzen, doch die Investition sollte sich auszahlen. Es war sowohl bemerkenswert als auch erfreulich, dieses freie sekundäre Amin durch die Sequenz marschieren zu sehen, eine Reaktion nach der anderen überlebend, einschließlich einiger Peptidkupplungen, einer Lactonisierung und einer Oxidation! Solche Taktiken der schutzgruppenfreien Synthese allgemein anzuwenden, wäre eine willkommene Entwicklung und eine, von der Chemiker gegenwärtig träumen. Sicherlich macht es die Natur so, und deshalb können wir es auch ... eines Tages, allerdings noch nicht jetzt, obwohl bewundernswerte Fortschritte in den letzten Jahren erzielt worden sind.^[31]

Nachdem wir alle erforderlichen Fragmente, einschließlich des Bisphenylselenyl-Äquivalents **5** (Abbildung 2),^[14,15,22] das dem Schwanz von Thioestrepton entspricht, in einer Route synthetisiert hatten, die dem Experten trivial erscheinen mag, war es an der Zeit, sich mit ihrer Vereinigung und weiteren Verarbeitung zum Zielmolekül zu beschäftigen. Unsere Beschreibung dieses Teils der Geschichte wird kürzer sein, als die gerade erzählte, weil sich der Weg zu diesem Ziel weniger durch methodische Neuheit, als vielmehr durch seine Strategie und Logistik auszeichnete. In der Tat gab es massenweise chemische Werkzeuge, zumindest im Prinzip, um die verbleibenden Aufgaben der Bindungsknüpfung und Manipulation der funktionellen Gruppen zu erreichen, die zum Abschluss der vorliegenden Totalsynthese benötigt wurden. Durch Experimentieren wurden die spezifischen Reagentien und Bedingungen für die im folgenden beschriebenen Untersuchungen bestimmt, in denen der entscheidende Angriff auf Thioestrepton geführt wurde.

Es sollte erwähnt werden, dass es viele erfolglose Syntheseversuche für Thioestrepton gab, bevor schließlich einer zum Ziel führte, da es nicht von vornherein möglich war zu wissen, welche der zahlreichen möglichen Kombinationen an Schritten erfolgreich sein würde. Um das Drama, an das Synthetiker gewohnt sind, zu veranschaulichen, werden wir zwei Ereignisse erwähnen, die zwei frühen Synthesestrategien für **1** zum Verhängnis wurden, in denen der Bis(dehydroalanin)-Schwanz jeweils der „verteidigende Held“ war, der es am Ende vorzog, sich selbst zu zerstören, anstatt vor unserem Vormarsch zu kapitulieren.

Die ersten Schritte in Richtung der Zusammensetzung der beschriebenen Bausteine zu Thioestrepton sind in Abbildung 20 zusammengefasst. Der Dehydropiperidin-Kern **46** wurde durch Schützen seines primären Amins und Spaltung

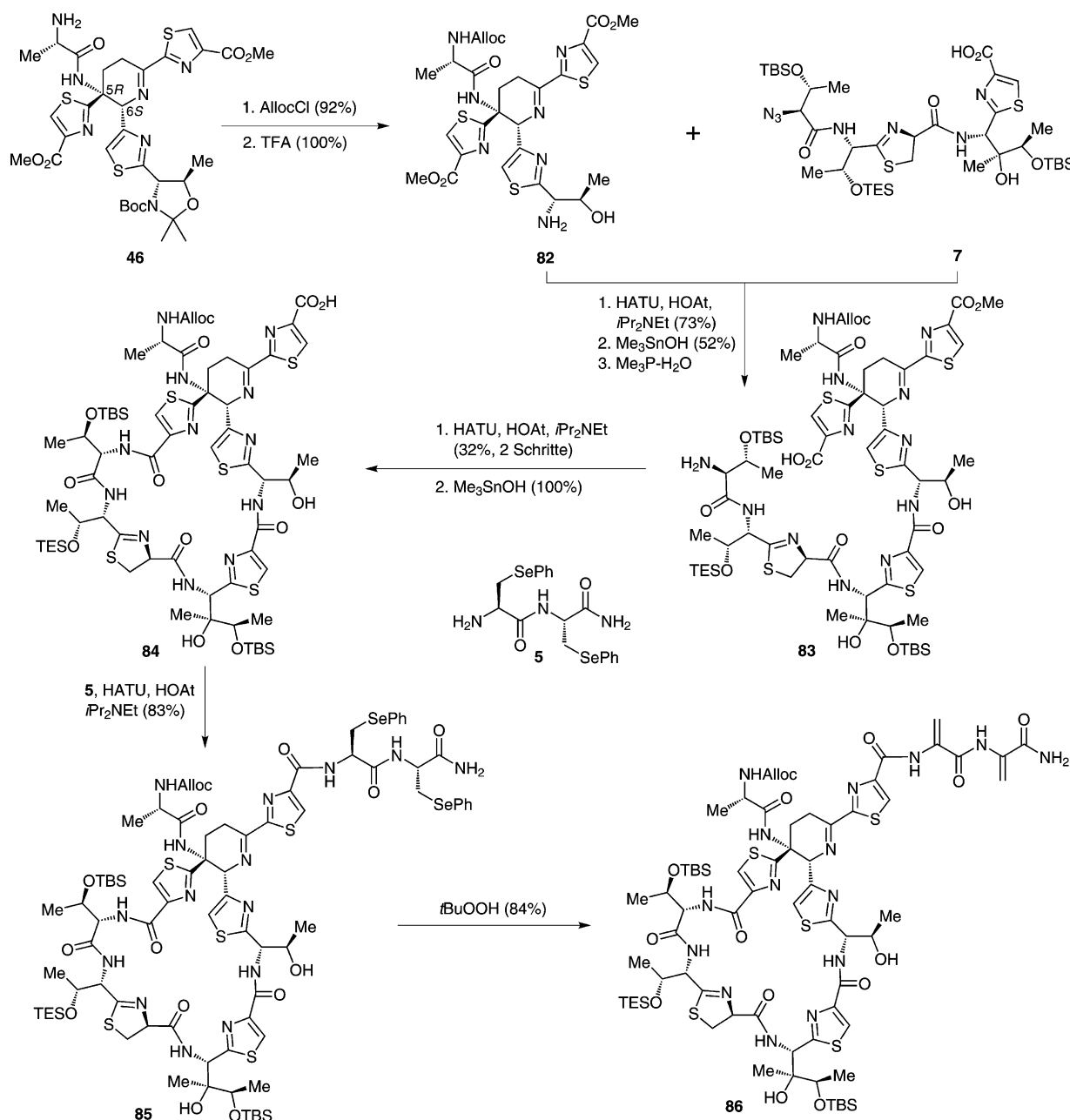


Abbildung 20. Aufbau des fortgeschrittenen Intermediats **86** mit dem 27-gliedrigen Thiazolin-Makrocyclus und des Bis(dehydroalanin)-Schwanzes.

seiner Acetonid-basierten Schutzgruppe in sein *N*-Alloc-Hydroxyamin-Derivat **82** überführt. Das neu gebildete Hydroxyamin **82** wurde dann mit dem Thiazolin-enthaltenden Carbonsäurefragment **7** durch eine Peptidkupplung verbunden. Als nächstes wurde die Aminosäure **83**, erhalten durch geeignete Manipulation des resultierenden Produkts (selektive Esterhydrolyse und Azid-Reduktion), zu einem Makrolactam cyclisiert, dessen verbleibende Carbonsäuregruppe durch Me_3SnOH ^[25] aus dem Methylester freigesetzt wurde, um das fortgeschrittene Intermediat **84** zu erhalten. An diese Funktionalität in **84** wurde die maskierte Seitenkette **5** durch eine weitere Peptidkupplung kovalent gebunden, was das Intermediat **85** ergab. Oxidation/Eliminierung der Phenylselenen-Gruppen durch $t\text{BuOOH}$ produzierte dann die lang ersehnte

Bis(dehydroalanin)-Verbindung **86**. Es war daraufhin nötig, die freie primäre Aminogruppe des fortgeschrittenen Intermediats **86** von seinem Alloc-Rest zu befreien - eine Operation, die die Verwendung von Tri-*n*-butylzinnhydrid ($n\text{Bu}_3\text{SnH}$) und Bis(triphenylphosphan)palladiumdichlorid als Katalysator erforderte.^[32] Im ersten Beispiel einer Einmischung des Bis(dehydroalanin)-Schwanzes entschied sich der Katalysator - trotz der wiederholten und sehr erfolgreichen Anwendung dieser Reagentienkombination, um ähnliche Ziele in diesem und anderen Forschungsvorhaben zu erreichen - zu einer von uns nicht erwarteten Reaktivität, die irreparablen Schaden am Schwanz unseres Substrats anrichtete (**86**→**87**, Abbildung 21 a). Dabei handelte es sich um die Reduktion einer olefinischen Doppelbindung des Bis(dehy-

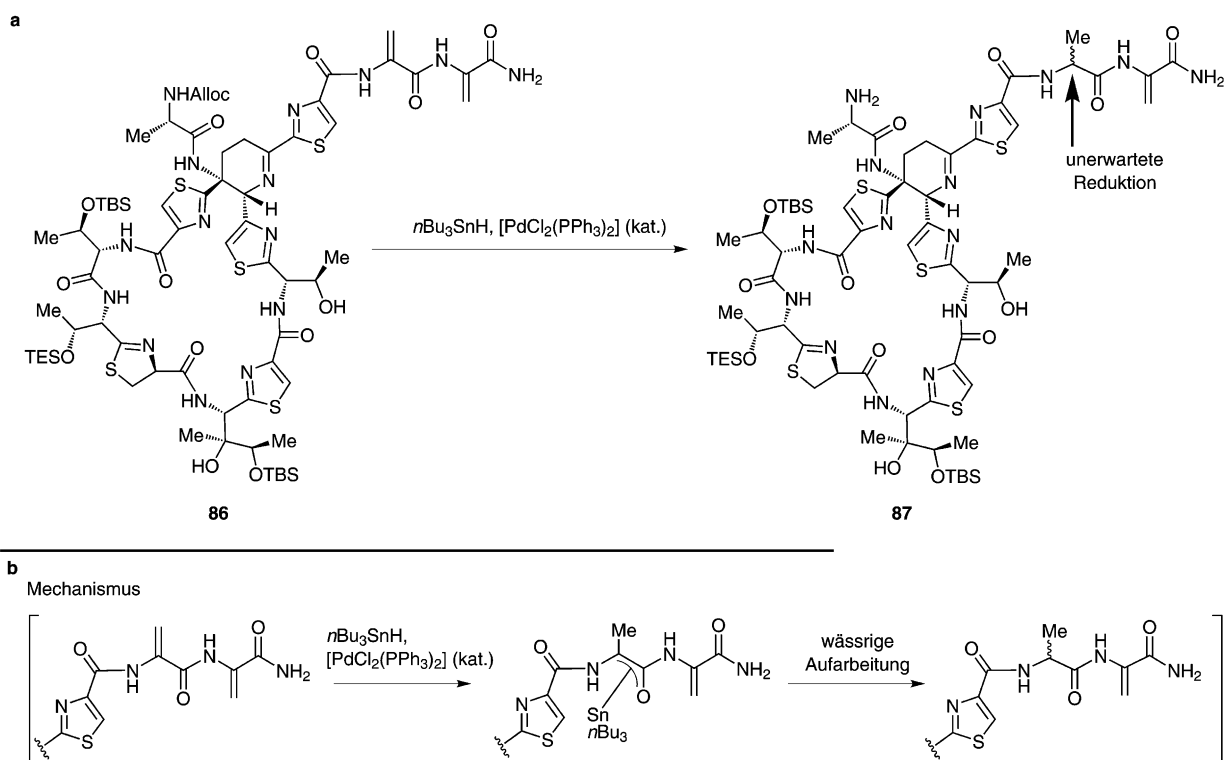


Abbildung 21. Unerwartete Reduktion des Bis(dehydroalanin)-Schwanzes (a) und mechanistische Erklärung für dieses Ereignis (b).

droalanin)-Schwanzes, vermutlich durch eine Palladium-katalysierte Hydrostannylierung, gefolgt von der Protonolyse des resultierenden Enolstannans (Abbildung 21 b).

Um diese unwillkommene Nebenreaktion zu umgehen, zogen wir uns zu dem Bis(phenylselenenyl)-geschützten Makrocyclus **85** (Abbildung 20) zurück und untersuchten die Alloc-Entfernung auf dieser Stufe. In diesem Fall konnte die Kombination von $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ und $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (kat.) erfolg-

reich die Alloc-Schutzgruppe entfernen und dadurch das entsprechende Amin **88** freisetzen (Abbildung 22). So konnten wir voranschreiten und das letzte Fragment (**6**) durch eine erneute Peptidkupplung (mit HATU, HOAt und $i\text{Pr}_2\text{NEt}$) in die wachsende Struktur einbauen. Das so erhaltene Produkt wurde mit $t\text{BuOOH}$ behandelt, um die Phenylselenenylgruppen oxidativ zu entfernen, was die Tris(dehydroalanin)-Verbindung **89** ergab (Abbildung 22).

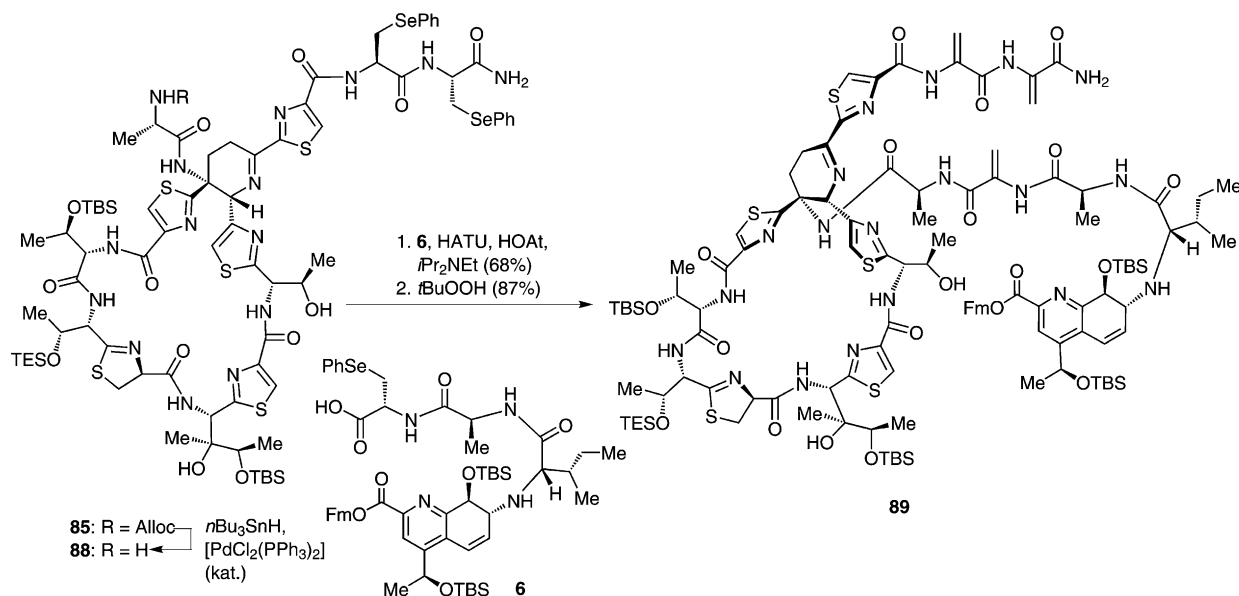


Abbildung 22. Aufbau der fortgeschrittenen Tris(dehydroalanin)-Seco-Verbindung **89**, die alle Kohlenstoffatome von Thiostrepton enthält.

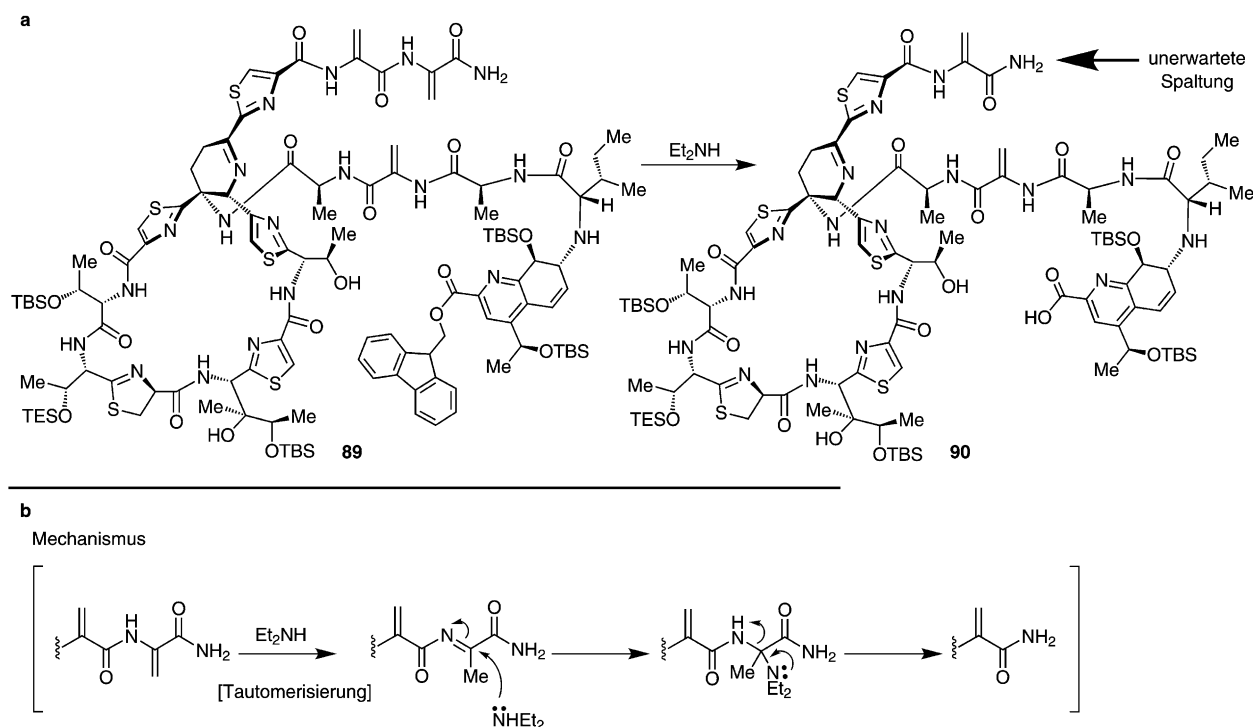


Abbildung 23. Unerwartete Spaltung des Dehydroalanin-Schwanzes beim Entfernen des Fluorenylmethylesters (a) und mechanistische Erklärung für dieses Ereignis.

Die zweite frustrierende Episode einer Einmischung durch den Bis(dehydroalanin)-Schwanz fand statt, als wir versuchten, die Fluorenylmethyl(Fm)-Schutzgruppe des Carbonsäurerests von Intermediat **89** (Abbildung 23a) zu entfernen.^[14b,d] Diese scheinbar routinemäßige Spaltung eines Fm-Esters unter milden Bedingungen mit Diethylamin verursachte, zusätzlich zu der gewünschten Veränderung, eine Spaltung der Dehydroalanineinheit am Schwanz des Moleküls. Da wir uns keine milderen Bedingungen vorstellen konnten, die zu dem gewünschten Ergebnis führen würden, stellten wir die Operationen in diese Richtung ein und beschränkten uns auf eine mechanistische Erklärung für die unerwartete Zerstörung der Seitenkette (Abbildung 23b).

Nach diesen Rückschlägen fanden wir in dem Labyrinth der Syntheserouten zum Zielmolekül letztendlich den einen Weg, der uns zu Thioestrepton führte.^[14] Die Fm-Gruppe der Tris(phenylselenenyl)-Vorstufe **91** (erhalten durch HATU-Kupplung von **88** mit **6**) konnte ohne Zwischenfälle entfernt werden, was die entsprechende Seco-Hydroxysäure ergab (Abbildung 24). Diese Carbonsäure wurde daraufhin mit der freien Hydroxygruppe unter dem Einfluss des hocheffizienten Reagenzes 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid in einer Yamaguchi-Makrolactonisierung^[33] verbunden. Nachdem wir diese Operation erfolgreich abgeschlossen hatten, war das gesamte polycyclische Gerüst des Thioestreptons fertiggestellt (Struktur **3**, Abbildung 24). Diese Substanz ist nichts weniger als

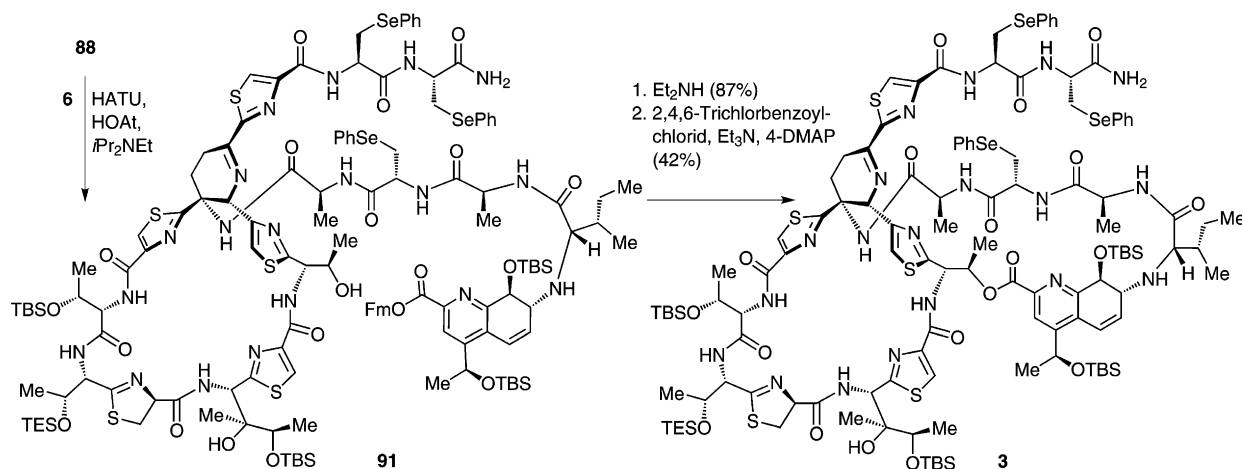
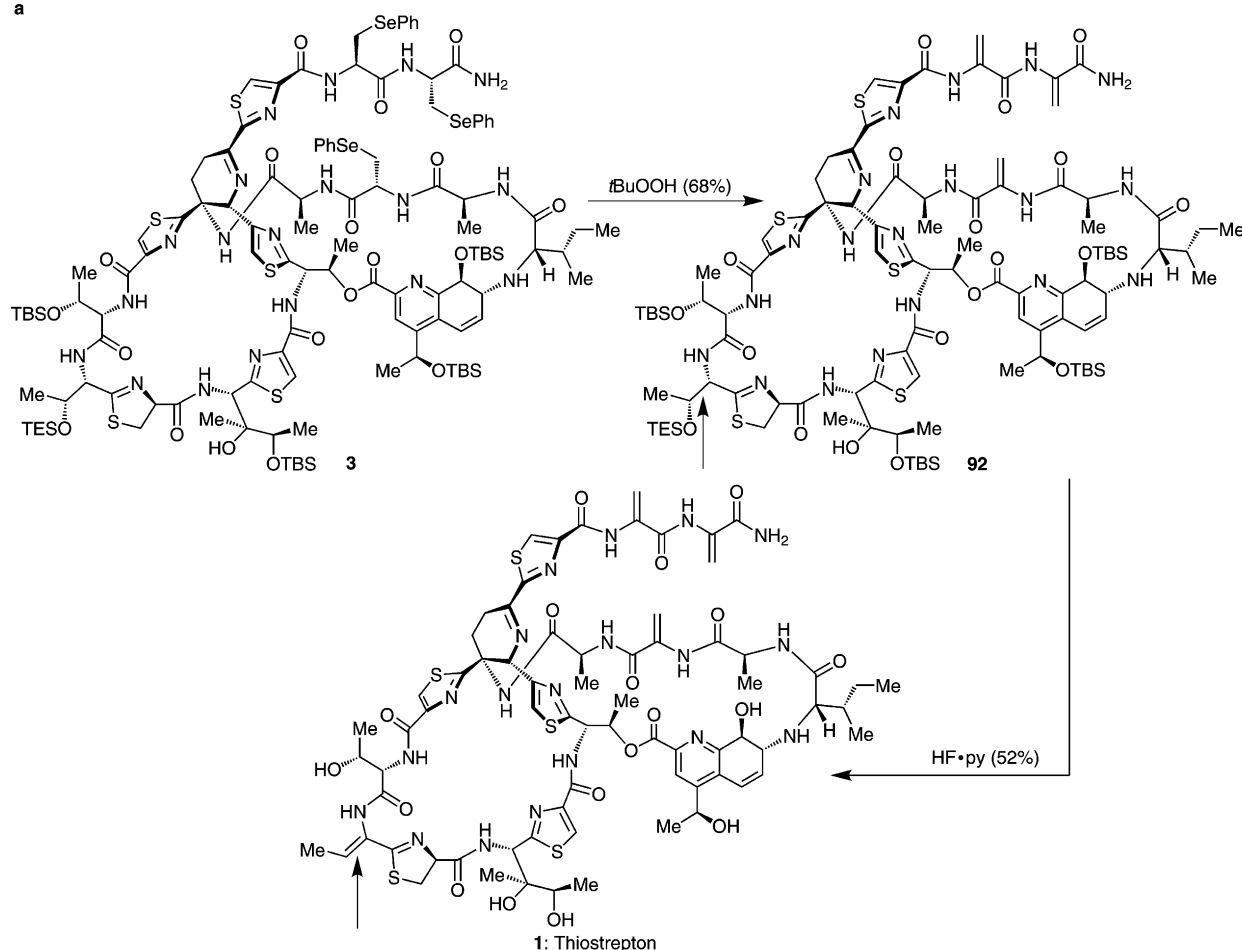


Abbildung 24. Aufbau der Vorstufe **3** mit dem vollständigen Ringgerüst des Thioestreptons.

a



b

Mechanismus der *syn*-Eliminierung


c

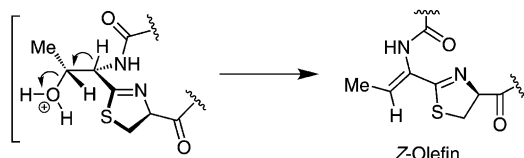
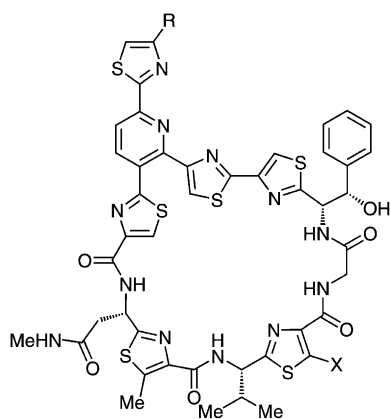
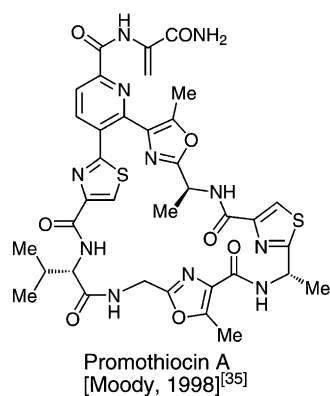
Mechanismus der *anti*-Eliminierung


Abbildung 25. Letzte Stufen der Totalsynthese von Thiostrepton (a) und mechanistische Erklärung für die Entstehung der olefinischen Bindungen (b,c).

eine geschützte Form des Naturstoffs **1**, die das Potenzial hatte, Thiostrepton zu ergeben, wenn nur die mildesten Bedingungen gefunden werden könnten, um unser empfindliches Zielmolekül zu erhalten. Die selektive Oxidation der drei Selengruppen mit *tert*-Butylhydroperoxid in Struktur **3** (Abbildung 25a), die auch einige potenziell oxidierbare Schwefel- und Stickstoffgruppen enthält, ist bemerkenswert.

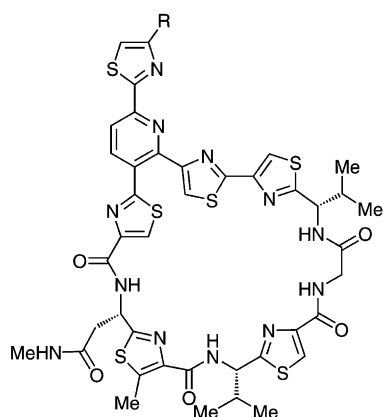
Ebenso bemerkenswert ist die spontane *syn*-Eliminierung der drei Selenoxid-Reste (siehe Mechanismus, Abbildung 25b), die während der Reaktion gebildet werden, die zur letzten Vorstufe des Thiostreptons führte. Diese Verbindung **92** ist ein Molekül, das über alle benötigten funktionellen Gruppen verfügte (einige allerdings in geschützter Form), außer der Doppelbindung, die zum Thiazolin-Ring konjugiert ist (siehe Pfeile in Abbildung 25a). An diesem

Punkt standen die gleichzeitige Entfernung aller fünf Silicium-Schutzgruppen des letzten Intermediats sowie die folgende *anti*-Eliminierung (siehe Mechanismus, Abbildung 25c) des Hydroxyrests an, die dem Thiazolring am nächsten ist, hoffentlich unter denselben Bedingungen. Dies ist genau das, was geschah, als wir **92** mit dem Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex behandelten. Synthetisches Thiostrepton (**1**), das aus der Reaktionsmischung als eine im Labor geschaffene Substanz hervorging, gab sich durch chromatographische und spektroskopische Signaturen zu erkennen, die mit denen einer natürlichen Probe identisch waren. Und so wurde Thiostrepton am 29. Juni 2004 im Labor synthetisiert, etwas mehr als vier Jahre, nachdem es als Syntheseziel in Angriff genommen worden war.^[34]



GE2270A
[Nicolaou, Chen, 2006]^[36]
[Bach, 2007]^[37]

GE2270T, GE2270C1
[Nicolaou, Chen, 2006]^[36]



Amythiamicin A, B
[Nicolaou, Chen, 2008]^[39]

Amythiamicin C
[Nicolaou, Chen, 2008]^[39]
[Bach, 2010]^[40]

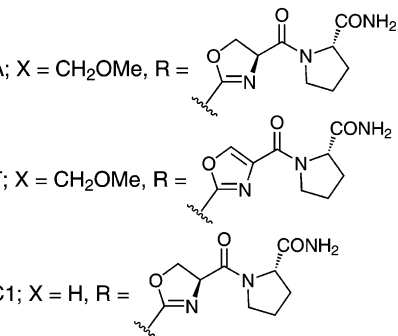
Amythiamicin A; R =

Amythiamicin B; R =

Amythiamicin C; R =

Amythiamicin D; R = CO₂Me

Amythiamicin D; R = CO₂Me
[Moody, 2004]^[38]
[Bach, 2010]^[40]



Thiocillin I, R = OH
[Ciufolini, 2011]^[42]

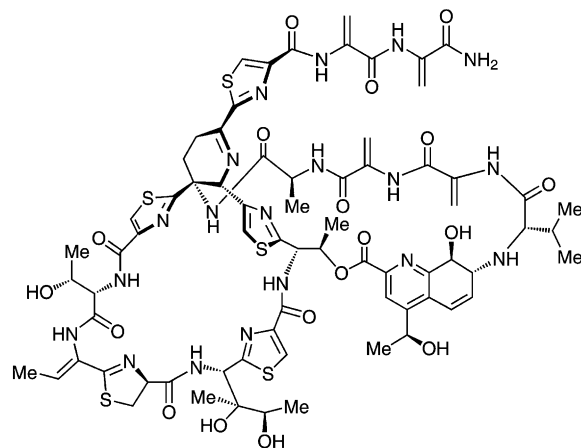
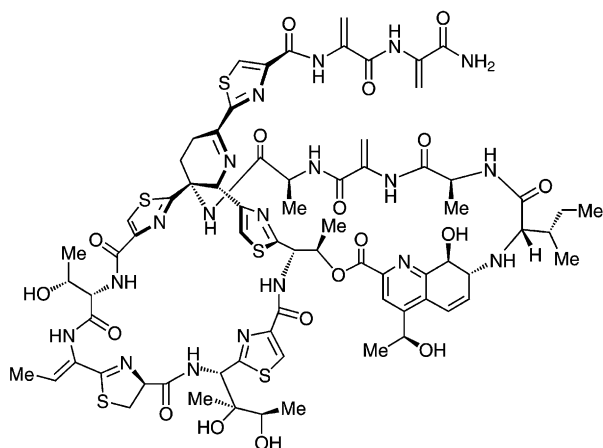


Abbildung 26. Synthetisierte Thiopeptidantibiotika.

3. Andere Totalsynthesen von Thiopeptid-Antibiotika

Zusätzlich zu Thiostrepton sind einige weitere Mitglieder der Thiopeptid-Antibiotika-Familie im Labor synthetisiert worden (Abbildung 26). Promothiocin A war das erste Thiopeptid-Antibiotikum, das durch Totalsynthese erhalten wurde (Moody, 1998).^[35] Die Totalsynthesen der Thiopeptidantibiotika GE2270A, GE2270T, GE2270C1 wurden 2006 publiziert (Nicolaou, Chen).^[36] Die Bach-Gruppe fügte ihre elegante Totalsynthese von GE2270A der Literatur im Jahre 2007 hinzu.^[37] Die erste Totalsynthese von Amythiamicin D wurde von Moody et al. im Jahre 2010 publiziert, während die der Amythiamicine A, B und C im Jahre 2008 veröffentlicht wurden (Nicolaou, Chen).^[39] Bach und Ammer publizierten die Totalsynthesen von Amythiamicin C und D im Jahre 2010.^[40] Ciufolini und Lefrancs Totalsynthese von Micrococcin P1 (2009)^[41] wurde von einer Struktur-Revision begleitet. Ciufolini und Aulakh publizierten die Totalsynthese des verwandten Thiopeptid-Antibiotikums Thiocillin I im Jahre 2011.^[42] Die Totalsynthese von Siomycin A, dessen Struktur der des Thiostreptons ähnlich ist, wurde von der Hashimoto-Nakata-Gruppe im Jahre 2007 publiziert.^[43] Zweifellos werden weitere Fortschritte auf diesem Gebiet der Total- und Semisynthesen erzielt werden, die sehr wahrscheinlich neue Synthesemethoden und biologische Aspekte ans Licht bringen werden.

4. Epilog

Hierin sind die Details der Totalsynthese von Thiostrepton, dem Aushängeschild der Thiopeptidantibiotika-Klasse, im Labor beschrieben. Während diese Synthese aufregend, voller Abenteuer und Spannung steckte, so zeigten die vielen Höhen und Tiefen dieser Beschreibung doch, wie unvollkommen die Kunst der Strategieentwicklung noch ist, nicht ohne gleichzeitig ihre Macht beim Aufbau komplexer biologisch aktiver Moleküle zu demonstrieren. Zukunftsziele der organischen Synthetiker sollten deshalb Wege miteinschließen, die Vorhersagbarkeit in der Strategieentwicklung zu verbessern, um kostspielige Fehlritte zu vermeiden. Im Zuge solcher Strategien müssen effizientere und verlässlichere Reaktionen entwickelt und genutzt und die Synthesesequenzen gekürzt werden. Sowohl theoretische als auch experimentelle Fortschritte sind nötig, damit solche Verbesserungen realisiert werden können.

Während wir das hohe Niveau feiern, das die Kunst der Totalsynthese gegenwärtig erreicht hat, sollten wir uns der Fortschritte erinnern, die in den 1940er und 1950er Jahren bei der Instrumentierung für Strukturanalysen erzielt wurden und die auch für die Synthese eine enorme Unterstützung bedeuteten.^[44] Der auf diesem Gebiet so erreichte Schwung, verbunden mit den großen Fortschritten bei neuen Synthesereaktionen und in der Strategieentwicklung, hat uns zum jetzigen Stand der Technik geführt.^[45] Interessanterweise zeigt unsere Zeit auch neue Entwicklungen, die es in den frühen Tagen der Totalsynthese nicht gab, nämlich die Integration von Aspekten der Methodenentwicklung und der

chemischen Biologie in die Forschungsprogramme. Insbesondere letzteres ist ein integraler Bestandteil der Bewegung in Richtung kooperative und translationale Forschung. Diese Bewegung hat bereits in den späteren Jahrzehnten des zwanzigsten Jahrhunderts begonnen.

*Mit großer Freude bedanke ich mich für die außergewöhnlichen Beiträge meiner Mitarbeiter, deren Namen in den zitierten Artikeln erscheinen und ohne die dieser Aufsatz nicht möglich gewesen wäre. Ich möchte ebenso meine Liebe und Wertschätzung für meine Frau Georgette und unsere Kinder Collette, Alex, Chris und PJ für ihre bedingungslose Liebe, Geduld und Unterstützung ausdrücken. Meine tiefe Dankbarkeit und Wertschätzung gilt auch meinem Büropersonal, Vicky Nielsen Armstrong, Janise Petrey, Natasha Zepeda und Mary Mulshine, für ihre Loyalität und Assistenz in den letzten Jahren und ihre Beiträge zur Erstellung dieses Manuskripts. Ebenfalls möchte ich David J. Edmonds, James J. Crawford, Christopher R. H. Hale und Christian Nilewski für ihre Hilfe und das Korrekturlesen dieses Manuskripts danken. Nicht zuletzt danke ich dem National Institutes of Health (USA), The Skaggs Institute for Chemical Biology, A*STAR Singapore und meinen vielen Kollegen und Freunden aus dem pharmazeutischen und Biotechnologie-Sektor für ihre großzügige finanzielle Unterstützung, die die hierin beschriebene Arbeit möglich gemacht hat.*

Eingegangen am 13. Juli 2012

Übersetzt von Dr. Christian Nilewski, San Diego

- [1] J. P. Mahaffy, *What Have the Greeks Done for Modern Civilization*, G. P. Putnam's Sons, New York, **1910**, S. 263.
- [2] a) J. F. Pagano, M. J. Weinstein, H. A. Stout, R. Donovan, *Antibiot. Ann.* **1955**, 554–559; b) J. Vandeputte, J. D. Dutcher, *Antibiot. Ann.* **1955**, 560–561; c) B. A. Steinberg, W. P. Jambor, L. O. Suydam, *Antibiot. Ann.* **1955**, 562–565.
- [3] a) M. Bodanszky, J. T. Sheehan, J. Fried, N. J. Williams, C. A. Birkhimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4747–4748; b) G. W. Kenner, R. C. Sheppard, C. E. Stehr, *Tetrahedron Lett.* **1960**, 1, 23–26; c) C. N. C. Drey, G. W. Kenner, H. D. Law, M. Bodanszky, J. Fried, N. J. Williams, J. T. Sheehan, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3906–3908; d) D. F. W. Cross, G. W. Kenner, R. C. Sheppard, C. E. Stehr, *J. Chem. Soc.* **1963**, 2143–2150; e) M. Bodanszky, J. Fried, J. T. Sheehan, N. J. Williams, J. Alicino, A. I. Cohen, B. T. Keeler, C. A. Birkhimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 2478–2490; f) M. Bodanszky, J. A. Scozzie, I. Muramatsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 4934–4936; g) M. Bodanszky, J. A. Scozzie, I. Muramatsu, *J. Antibiot.* **1970**, 23, 9–12.
- [4] a) O. D. Hensens, G. Albers-Schönberg, *J. Antibiot.* **1983**, 36, 799–813; b) O. D. Hensens, G. Albers-Schönberg, *J. Antibiot.* **1983**, 36, 814–831; c) O. D. Hensens, G. Albers-Schönberg, *J. Antibiot.* **1983**, 36, 732–845.
- [5] a) B. Anderson, D. C. Hodgkin, M. A. Viswamitra, *Nature* **1970**, 225, 233–235; b) C. S. Bond, M. P. Shaw, M. S. Alphey, W. N. Hunter, *Acta Crystallogr. D* **2001**, 57, 755–758; c) D. Crowfoot, C. W. Bunn, B. W. Rogers-Low, A. Turner-Jones, *The Chemistry of Penicillin* (Hrsg.: H. T. Clarke, J. R. Johnson, R. Robinson), Princeton University Press, Princeton, **1949**, Chap. 23, S. 893–894.
- [6] Ausgewählte Übersichtsartikel zu Thiopeptid-Antibiotika: 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.
- [7] S. M. Dennis, T. G. Nagaraja, A. D. Dayton, *Res. Vet. Sci.* **1986**, *41*, 251–256.
- [8] a) G. A. McConkey, M. J. Rogers, T. F. McCutchan, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 2046–2049; b) J. G. Hardman, L. E. Limbird, P. B. Molinoff, R. W. A. Ruddon, G. Gilman, *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9. Aufl., McGraw-Hill, New York, **1996**, S. 965–985.
- [9] M. Ueno, S. Furukawa, F. Abe, M. Ushioda, K. Fujine, S. Johki, H. Hatori, J. Ueda, *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 590–596.
- [10] K. Jonghee, PCT Int. Appl. WO 2002066046, **2002**.
- [11] Y. Xing, D. E. Draper, *Biochemistry* **1996**, *35*, 1581–1588.
- [12] a) A. Fleming, *Br. J. Exp. Path.* **1929**, *10*, 226–236; b) E. Chain, H. W. Florey, A. D. Gardner, N. G. Heatley, M. A. Jennings, J. Orr-Ewing, A. G. Sanders, *Lancet* **1940**, *236*, 226–228; c) J. C. Sheehan, *The Enchanted Ring: The Untold Story of Penicillin*, The MIT Press: Cambridge, **1982**, S. 224.
- [13] a) J. C. Sheehan, K. R. Henery-Logan, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1262–1263; b) J. C. Sheehan, K. R. Henery-Logan, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3089–3094.
- [14] a) K. C. Nicolaou, B. S. Safina, M. Zak, A. A. Estrada, S. H. Lee, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5197–5202; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5087–5092; b) K. C. Nicolaou, M. Zak, B. S. Safina, S. H. Lee, A. A. Estrada, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5202–5207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5092–5097; c) K. C. Nicolaou, B. S. Safina, M. Zak, S. H. Lee, M. Nevalainen, M. Bella, A. A. Estrada, C. Funke, F. J. Zécree, S. Bulat, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11159–11175; d) K. C. Nicolaou, M. Zak, B. S. Safina, A. A. Estrada, S. H. Lee, M. Nevalainen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11176–11183.
- [15] a) K. C. Nicolaou, B. S. Safina, C. Funke, M. Zak, F. J. Zécree, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2017–2020; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1937–1940; b) K. C. Nicolaou, M. Nevalainen, B. S. Safina, M. Zak, S. Bulat, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2021–2025; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1941–1945; c) K. C. Nicolaou, M. Nevalainen, M. Zak, S. Bulat, M. Bella, B. S. Safina, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3540–3546; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3418–3424.
- [16] a) 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*, 7992–8001; b) N. D. Priestley, T. M. Smith, P. R. Shipley, H. G. Floss, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1135–1147.
- [17] B. W. Bycroft, M. S. Gowland, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 256–258.
- [18] E. Öhler, U. Schmidt, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 107–115.
- [19] a) G. Wulff, H. T. Klinken, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5985–5990; b) G. Wulff, H. G. Lindner, H. Böhnke, A. Steigel, H. T. Klinken, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 527–531; c) G. Wulff, H. Böhnke, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 101–102; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 90–92.
- [20] T. M. V. D. P. E. Melo, R. Fausto, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, T. L. Gilchrist, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5350–5355.
- [21] S. Higashibayashi, K. Hashimoto, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 105–110.
- [22] P. Baumhof, R. Mazitschek, A. Giannis, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3784–3786; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3672–3674.
- [23] J. M. Torres-Valencia, C. M. Cerda-García-Rojas, P. Joseph-Nathan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 757–764.
- [24] a) R. L. E. Furlán, E. G. Mata, O. A. Mascaretti, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 355–358; b) R. L. E. Furlán, E. G. Mata, O. A. Mascaretti, C. Pena, M. P. Coba, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13023–13034; c) R. L. E. Furlán, O. A. Mascaretti, *Aldrichimica Acta* **1997**, *30*, 55–69; d) R. L. E. Furlán, E. G. Mata, O. A. Mascaretti, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5229–5232.
- [25] 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.
- [26] a) Übersichtsartikel zur CBS-Reduktion: E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092–2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2012; b) M. Masui, T. Shioiri, *Synlett* **1997**, 273–274.
- [27] C. Fontenas, E. Bejan, H. A. Haddou, G. A. Galavoine, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 629–633; V. Boekelheide, W. J. Linn, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1286–1294.
- [28] D. Grierson, *Org. React.* **1990**, *39*, 85–295.
- [29] E. M. Burgess, H. R. Penton, E. A. Taylor, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26–31.
- [30] a) K. Ito, M. Yoshitake, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3905–3920; b) H. Sasaki, R. Irie, T. Hamada, K. Suzuki, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11827–11838; c) eine Übersicht zu diesem Gebiet: T. Katsuki, *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 663–678.
- [31] a) T. Gaich, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657–4673; b) P. S. Baran, T. J. Maimone, J. M. Richter, *Nature* **2007**, *446*, 404–408.
- [32] a) B. G. de La Torre, J. L. Torres, E. Bardají, P. Clapés, N. Xaus, X. Jorba, S. Calvet, F. Albericio, G. Valencia, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 965–967; b) eine Übersicht zu Verwendung und Abspaltung von Allyl-Schutzgruppen: F. Guibé, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2967–3042.
- [33] a) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993; b) K. C. Nicolaou, A. P. Patron, K. Ajito, P. K. Richter, H. Khatuya, P. Bertinato, R. A. Miller, M. J. Tomaszewski, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 847–868.
- [34] Kürzlich erschienener Übersichtsartikel zur Synthese von Thiostrepton und anderen Antibiotika: 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.
- [35] C. J. Moody, M. C. Bagley, *Chem. Commun.* **1998**, 2049–2050.
- [36] a) K. C. Nicolaou, B. Zou, D.-H. Dethe, D. B. Li, D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7950–7956; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7786–7792; b) K. C. Nicolaou, D. H. Dethe, G. Y. C. Leung, B. Zou, D. Y.-K. Chen, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 413–429.
- [37] H. M. Müller, O. Delgado, T. Bach, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4855–4858; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4771–4774.
- [38] R. A. Hughes, S. P. Thompson, L. Alcaraz, C. J. Moody, *Chem. Commun.* **2004**, 946–948.
- [39] K. C. Nicolaou, D. H. Dethe, D. Y.-K. Chen, *Chem. Commun.* **2008**, 2632–2634.
- [40] C. Ammer, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14083–14093.
- [41] D. Lefranc, M. A. Ciufolini, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4262–4265; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4198–4201.
- [42] V. S. Aulakh, M. A. Ciufolini, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5900–5904.
- [43] 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*, 1331–1335.
- [44] L. B. Slater, *Stud. Hist. Phil. Sci.* **2002**, *33*, 1–33.
- [45] Aktuelle Übersichten zu anderen Totalsynthesen aus der Arbeitsgruppe des Autors: a) K. C. Nicolaou, C. R. H. Hale, C. Nilewski, *Chem. Rec.* **2012**, *12*, 407–441; b) K. C. Nicolaou, C. R. H. Hale, C. Nilewski, H. A. Ioannidou, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5185–5238.