

Eine neuartige Strategie zum Aufbau des Vancomycin-Biarylsystems**

Kyriacos C. Nicolaou,* Xin-Jie Chu, Joshi M. Ramanjulu, Swaminathan Natarajan, Stefan Bräse, Frank Rübsam und Christopher N. C. Boddy

Professor Samuel J. Danishefsky zum 60. Geburtstag gewidmet

Wegen ihrer effektiven Wirkung gegen Arzneimittel-resistente Bakterienstämme finden Vancomycin-Antibiotika^[1] zur Zeit enorme Beachtung bei Chemikern,^[2] Biologen und Medizinern.^[3] Als Zielmolekül stellt Vancomycin^[4] **1** (Abb. 1) eine

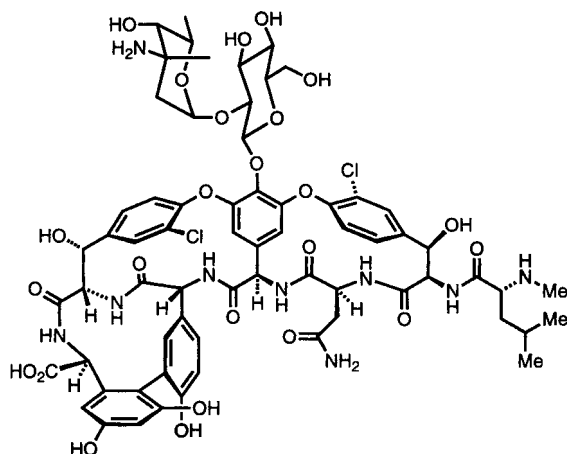
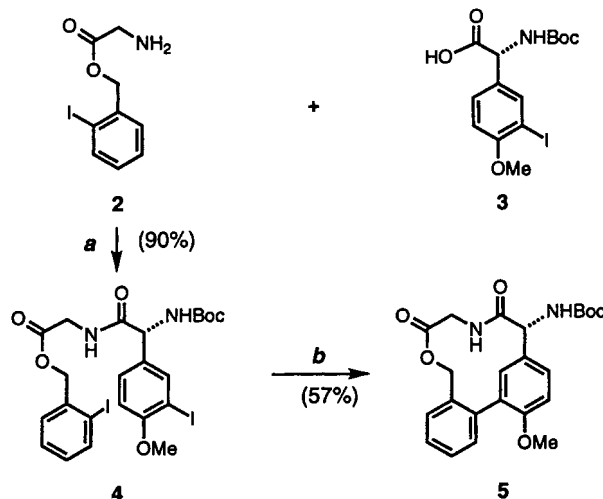


Abb. 1. Struktur von Vancomycin **1**.

Reihe von präparativen Herausforderungen, unter denen der Aufbau des 12gliedrigen Biarylsystems wohl die größte ist. Daher ist es nicht verwunderlich, daß dessen Aufbau bisher nur einmal beschrieben wurde.^[2a]

Wir stellen hier einen neuen Zugang zum Biaryl-Ringsystem der Vancomycin-Antibiotika vor, der direkt ist und unter milden Bedingungen verläuft. Die Anwendung der Ni⁰-vermittelten^[5] C-C-Bindungsknüpfung auf die Modellsysteme **5**, **12**, **13** und **14** zeigt deren Allgemeingültigkeit und Anwendungsbreite und gibt zur Hoffnung Anlaß, daß auch bald das Problem der Vancomycin-Synthese selbst gelöst werden kann.

Schema 1 faßt die Reaktionen für den Aufbau des Vancomycin-Modellsystems **5**, das den 12gliedrigen Peptidring enthält, zusammen. Kupplung der Fragmente **2** und **3** unter Verwendung von EDC als Kupplungsreagens in Gegenwart von HOBT ergab den angestrebten Vorläufer **4** in 90% Ausbeute. Die ent-



Schema 1. Synthese des Vancomycin-Modellsystems **5**: a) 1.5 Äquiv. EDC, 1.5 Äquiv. HOBT, DMF, 0 °C, 10 h; b) 1.8 Äquiv. [(Ph₃P)₂NiCl₂], 1.8 Äquiv. Zn, 3.6 Äquiv. Ph₃P, DMF (0.002 m), 55 °C, 16 h. EDC = 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid; HOBT = 1-Hydroxybenzotriazol; Boc = *tert*-butoxycarbonyl, DMF = *N,N*-Dimethyl-formamid.

scheidende Cyclisierung wurde durch in situ generiertes Tetraakis(triphenylphosphan)nickel bei 50 °C in DMF (16 h) durchgeführt und ergab das Modellsystem **5** von Vancomycin als eine Mischung von Atropisomeren (57% Gesamtausbeute). Chromatographisch verhält sich **5** wie eine homogene Verbindung, jedoch zeigt das ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 500 MHz, 25 °C) durch Kopplungen und Verbreiterungen der Signale eine langsame Umwandlung der Atropisomere an. Erhitzen auf 50 °C ergibt schließlich die erwartete Signalschärfe (Tabelle 1).

Nach diesem erfolgversprechenden Ergebnis wurden der Aufbau der komplexeren und näher mit Vancomycin verwandten Modellsysteme **12–14** in Angriff genommen (Schema 2).

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Daten der Verbindungen [6].

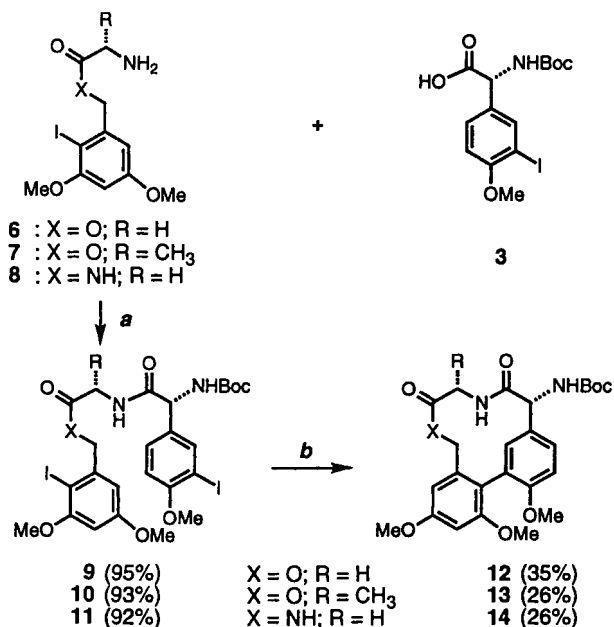
5 (Mischung von Atropisomeren): *R_f* = 0.50 [Kieselgel, 50% EtOAc in Hexan]; [α]_D²⁵ = 3.1 (*c* = 0.13 in CH₂Cl₂); IR (Film): ν_{max} 3289, 2924, 2851, 1726, 1689, 1647, 1527, 1454, 1371, 1298, 1240, 1110 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (s, 9H, *t*Bu), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.24–4.41 (m, 3H, H₁, H₄), 5.07–5.18 (m, 2H, H₇), 5.43 (bs, 1H, BocNH), 6.91 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, Ar_A-H₂), 7.21 (bs, 1H, H₁), 7.35–7.43 (m, 6H, Ar_A-H_{2,6}, Ar_B); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 171.8, 171.2, 168.9, 168.4, 168.1, 167.8, 156.3, 156.2, 155.7, 155.5, 140.7, 140.4, 132.8, 132.7, 131.6, 131.5, 130.7, 130.5, 129.9, 128.6, 128.51, 128.4, 127.9, 127.6, 127.4, 127.3, 127.1, 123.7, 110.4, 107.4, 80.3, 67.0, 65.9, 56.7, 55.6, 55.5, 52.2, 42.7, 42.3, 29.6, 29.5, 28.2, 28.1, 28.0; HRMS (FAB) ber. für C₂₃H₂₆N₂O₆CS (*M* + Cs⁺); 559.0845, gef. 559.0828

14a: *R_f* = 0.20 [Kieselgel, 2.5% MeOH in CHCl₃]; [α]_D²⁵ = 45.7 (*c* = 0.37 in CH₂Cl₂); IR (Film): ν_{max} 3320, 2924, 1673, 1611, 1585, 1501, 1366, 1324, 1256, 1157, 1110, 1063 cm⁻¹; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (s, 9H, *t*Bu), 3.28–3.30 (m, 1H, H₇), 3.63 (s, 6H, OMe), 3.64–3.66 (m, 1H, H₄), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.74–3.76 (m, 1H, H₁), 3.84–3.86 (m, 1H, H₇), 4.81 (bs, 1H, H₁), 6.56 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H Ar_B-H₂), 6.58 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, Ar_B-H₆), 6.85 (bs, 1H, BocNH), 6.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ar_A-H₂), 7.08 (bs, 1H, Ar_A-H₄), 7.30 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H, Ar_A-H₆), 7.40 (bs, 1H, N₆-H), 7.82 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, N₃-H); ¹³C-NMR (150 MHz, [D₆]DMSO): δ = 172.1, 170.4, 167.5, 159.5, 158.1, 156.7, 137.4, 132.9, 129.9, 127.7, 124.1, 120.8, 110.8, 107.9, 97.9, 78.3, 59.7, 55.7, 55.5, 55.3, 43.7, 43.3, 28.1; HRMS (FAB) ber. für C₂₃H₃₁N₃O₇Na (*M* + Na⁺); 508.2060, gef. 508.2067; **14b**: *R_f* = 0.25 [Kieselgel, 2.5% MeOH in CHCl₃]; [α]_D²⁵ = 18.1 (*c* = 0.63 in CH₂Cl₂); IR (Film): ν_{max} 3314, 2924, 2853, 1677, 1581, 1504, 1459, 1366, 1320, 1262, 1160, 1110 cm⁻¹; ¹H-NMR (600 MHz, [D₆]DMSO): δ = 1.32 (s, 9H, *t*Bu), 3.67 (s, 3H, OMe), 3.68–3.70 (m, 1H, H₄), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.82–3.86 (m, 1H, H₁), 3.81 (s, 3H, OMe), 4.13–4.24 (m, 2H, H₇), 5.12–5.13 (m, 1H, H₁), 6.50 (s, 2H, Ar_B-H_{2,6}), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, Ar_A-H₂), 7.18 (s, 1H, Ar_A-H₄), 7.36–7.38 (m, 2H, BocNH, Ar_A-H₆), 8.29 (brs, 1H, N₆-H), 8.57 (brs, 1H, N₃-H); ¹³C-NMR (150 MHz, [D₆]DMSO): δ = 171.1, 168.9, 160.8, 158.4, 156.4, 155.3, 142.3, 130.2, 130.1, 129.8, 128.2, 127.8, 111.0, 105.4, 97.4, 78.7, 57.6, 56.5, 55.5, 55.1, 47.8, 42.4, 28.1; HRMS (FAB) ber. für C₂₃H₃₁N₃O₇Na (*M* + Na⁺); 508.2060, gef. 508.2069.

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. X.-J. Chu, Dr. J. M. Ramanjulu, Dr. S. Natarajan, Dr. S. Bräse, Dr. F. Rübsam, C. N. C. Boddy
Department of Chemistry and The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Telefax: Int. + 619/784-2469
E-mail: kcn@scripps.edu

und
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde vom Skaggs Institute for Chemical Biology und von den National Institutes of Health (NIH) gefördert. J. M. R. dankt den NIH, S. B. der NATO/DAAD, F. R. der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Post-Doktoranden-Stipendium. Wir danken Dr. Gary Siuzdak und Dr. Dee H. Huang für Hilfe bei der Aufnahme der Massen- und NMR-Spektren.



Scheme 2. Synthese der Vancomycin-Modellsysteme 12–14: a) 1.2 Äquiv. 3, 1.3 Äquiv. EDC, 2.2 Äquiv. Et₃N, DMF, 0 °C, 12 h; b) 1.8 Äquiv. [(Ph₃P)₂NiCl₂], 1.8 Äquiv. Zn, 3.6 Äquiv. Ph₃P, DMF (0.002 M), 55 °C, 16 h.

Dafür wurden die benötigten Vorläufer 9–11 in hoher Ausbeute (90–95%) zunächst durch Peptidkupplung der entsprechenden Aminoverbindungen 6–8^[6] mit der Carbonsäure 3 dargestellt. Umsetzung der Dipeptide 9 und 10 mit Ni⁰ ergab die entsprechenden cyclischen Systeme 12 bzw. 13 in 35 bzw. 26% Ausbeute zusammen mit den reduzierten Verbindungen 15 (43%) bzw. 16 (29%) (Abb. 2). Offenbar verlangsamt eine hö-

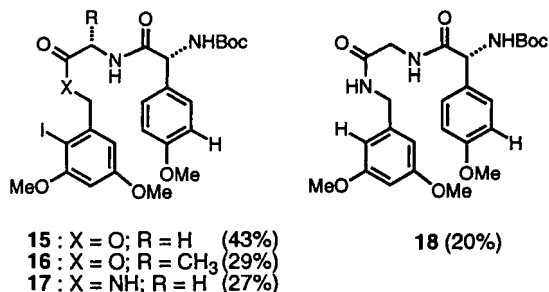


Abb. 2. Reduzierte Produkte aus den Ni⁰-vermittelten Cyclisierungen von 9–11.

here Substitution an einem der aromatischen Ringe die Reaktionsgeschwindigkeit und begünstigt so die Bildung reduzierter Produkte. Das Peptid 11 ergab nach Cyclisierung mit Ni⁰ wie zuvor beschrieben das Biaryl 14 in 26% Ausbeute als Mischung von Atropisomeren. Die beiden Isomere 14a und 14b wurden durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, 2.5% MeOH in CH₂Cl₂, R_f = 0.20 und 0.25) getrennt. Mit NOESY-Experimenten konnte die Konfiguration des Hauptatropisomers 14a wie in Abbildung 3 gezeigt, eindeutig festgelegt werden. Es ist bemerkenswert, daß das unnatürliche Atropisomer als Hauptkomponente gebildet wurde. Die Entfernung der Methylgruppen von den atropisomeren Biarylen 14a und 14b sollte ihre gegenseitige Umwandlung erleichtern, wie für ein ähnliches System gezeigt.^[2a]

Die Bildung von Dimeren wurde in allen Fällen (MS, ¹H-NMR) beobachtet. Weitere Verdünnung minimierte den Anteil

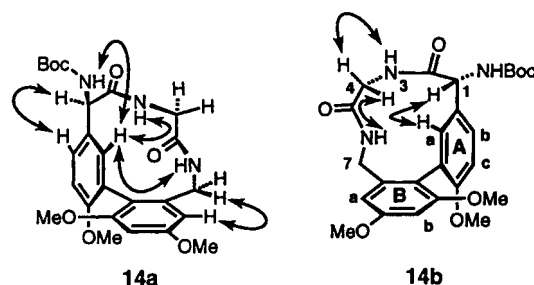


Abb. 3. Strukturelle Zuordnung der Atropisomere 14a und 14b basierend auf NOESY-Experimente.

dieser Dimere zugunsten der reduzierten Verbindungen. Weitere Optimierungen der Reaktionsbedingungen und Entwicklung neuer Reaktionen zum effizienten Aufbau dieses herausfordernden Biarylsystems sind in Arbeit.

Wir haben eine schonende Methode zum Aufbau des hochgespannten 12gliedrigen Biarylringssystems der Vancomycin-Antibiotika entwickelt. Ihre Anwendung in der Totalsynthese von natürlichen und nichtnatürlichen Verbindungen dieser Klasse für biologische Untersuchungen sollte sich als fruchtbar erweisen.

Eingegangen am 23. Dezember 1996 [Z 9929]

Stichworte: Asymmetrische Synthesen · Biaryle · Cyclisierungen · Peptide · Vancomycin

- [1] a) A. V. R. Rao, M. K. Gurjar, K. L. Reddy, A. S. Rao, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2135–2167, zit. Lit.; b) *Glycopeptide Antibiotics* (Hrsg.: R. Nagarajan), Dekker, New York, **1994**; c) K. Burgess, D. Lim, C. I. Martinez, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1162–1163; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1077–1078.
- [2] a) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, D. A. Eyrard, K. M. DeVries, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6426–6427; b) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6029–6032; c) A. J. Pearson, G. Bignan, *ibid.* **1996**, *37*, 735–738; d) A. J. Pearson, G. Bignan, P. Zhang, M. Celliah, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3940–3941; e) D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 3091–3096; f) D. L. Boger, J. Zhou, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3938–3939; g) R. Beugelmans, G. P. Singh, M. Bois-Choussy, J. Chastanet, J. P. Zhu, *ibid.* **1994**, *59*, 5535–5542; h) J. P. Zhu, J.-P. Bouillon, G. P. Singh, J. Chastanet, R. Beugelmans, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7081–7084; i) R. Beugelmans, M. Bois-Choussy, C. Vergne, J.-P. Bouillon, J. P. Zhu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 1029–1030; j) T. Inoue, T. Sasaki, H. Takayanagi, Y. Harigaya, O. Hoshino, H. Hara, T. Inaba, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3936–3937; k) D. H. Williams, J. R. Kalman, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2768–2774; l) A. G. Brown, M. J. Crimmin, P. D. Edwards, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 123–130; m) D. A. Evans, J. A. Ellman, K. M. DeVries, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8912–8914; n) A. V. R. Rao, T. K. Chakraborty, S. P. Joshi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4045–4048; o) A. V. R. Rao, K. L. Reddy, M. M. Reddy, *ibid.* **1994**, *35*, 5039–5042; p) J. P. Zhu, R. Beugelmans, A. Bigot, G. P. Singh, M. Bois-Choussy, *ibid.* **1993**, *34*, 7401–7404; q) D. A. Evans, P. S. Watson, *ibid.* **1996**, *37*, 3251–3254; r) H. Konishi, T. Okuno, S. Nishiyama, S. Yamamura, K. Koyasu, Y. Terada, *ibid.* **1996**, *37*, 8791–8794.
- [3] a) G. M. Sheldrick, P. G. Jones, O. Kennard, D. H. Williams, G. A. Smith, *Nature* **1978**, *271*, 223–225; b) C. T. Walsh, *Science* **1993**, *261*, 308–309; c) P. J. Loll, A. E. Bevivino, B. D. Kerty, P. H. Axelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1516–1522.
- [4] a) M. H. McCormick, W. M. Stark, R. C. Pittenger, G. M. McGuire, *Antibiot. Annu.* **1955–1956**, 606–611; b) R. S. Griffith, *J. Antimicrob. Chemother.* **1984**, *14* (Suppl. D), 1–5; c) C. M. Harris, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4293–4295; d) C. M. Harris, H. Kopecka, T. M. Harris, *ibid.* **1983**, *105*, 6915–6922.
- [5] a) W. Carruthers, P. Coggins, J. B. Weston, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 611–616; b) M. F. Semmelhack, P. Helquist, L. D. Jones, L. Keller, L. Mendelson, L. S. Ryono, J. G. Smith, R. D. Stauffer, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6460–6471; c) A. S. Kende, L. S. Liebeskind, D. M. Braitsch, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3375–3378; d) T. T. Tsou, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7547–7560.
- [6] Die Fragmente 2, 3, 6, 7 und 8 wurden mit Standardmethoden aus leicht zugänglichen aromatischen Systemen synthetisiert. Einzelheiten werden in einer vollständigen Originalmitteilung veröffentlicht werden. Alle neuen Verbindungen ergaben zufriedenstellende spektroskopische Daten und hochaufgelöste Massenspektren.