

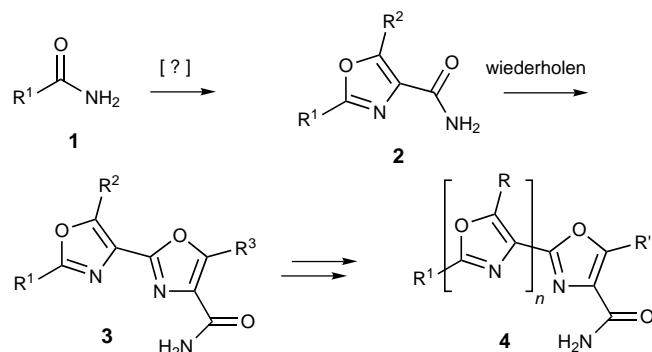


## Iterativer Aufbau von Oxazolringen über $\alpha$ -Chlorglycinate: Totalsynthese von (–)-Muscorid A\*\*

Pierre-Yves Coqueron, Charles Didier und  
Marco A. Ciufolini\*

Das Interesse an der Synthese von Oxazol enthaltenden Naturstoffen belegt den Bedarf an einer milden Methode zum iterativen Aufbau von Oxazolringen gemäß dem Ansatz in Schema 1.<sup>[1]</sup> Ein primäres Amid **1**, eventuell aus einer  $\alpha$ -Aminosäure erhalten, würde in das Oxazol-4-carboxamid **2** überführt, das nach Durchlaufen der gleichen Reaktionsfolge das Bisoxazol **3** ergäbe. Ein Polyoxazol **4** mit diversen Substituenten R wäre nach  $n$  solchen Iterationen erhältlich.

Die dokumentierte Cyclisierung von einfachen *N*-Acyl-propargylaminen (z.B. **5a**→**6a**, Schema 2)<sup>[2]</sup> bietet eine attraktive Lösung zum Oxazolaufbau, vorausgesetzt die Transformation kann mit Substraten vom Alkinylglycin-Typ **5b** durchgeführt werden, in denen R<sup>1</sup> potenziell labile Stereozentren enthalten darf. Darüber hinaus ist erforderlich, dass Intermediat **5b** *de novo* aus den Amiden **1** gebildet



**Schema 1.** Iteratives Verfahren zum Aufbau von Oxazolringen.

[\*] Prof. Dr. M. A. Ciufolini, P.-Y. Coqueron, C. Didier  
Laboratoire de Synthèse et Méthodologie Organiques  
CNRS UMR 5078, Université Claude Bernard Lyon 1  
und  
École Supérieure de Chimie, Physique, Electronique de Lyon  
43 Bd. du 11 Novembre 1918  
69622 Villeurbanne cedex (Frankreich)  
Fax: (+33) 4-72-43-29-63  
E-mail: ciufi@cpe.fr

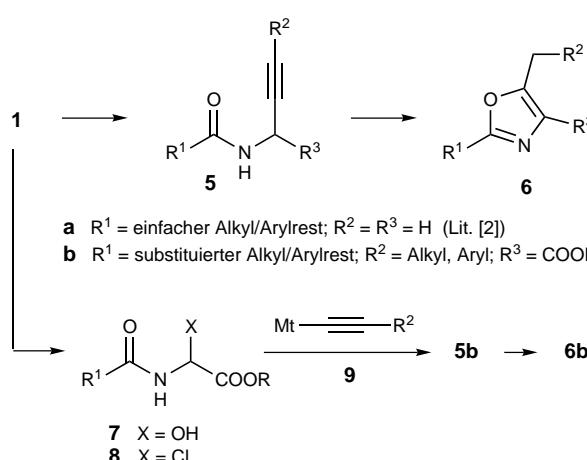
[\*\*] Wir danken Aventis CropScience und dem CNRS (BDI-Stipendium für P.-Y.C.), dem MENRT, dem CNRS und der Région Rhône-Alpes für die Unterstützung unserer Forschung sowie Laurence Rousset, Aymeric Morla und Dr. Denis Bouchu für die massenspektrometrischen Daten. M.A.C. erhält einen Academic Development Award von Merck&Co.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

werden kann. Wir präsentieren hier Details zur Umsetzung dieser Prinzipien in die Praxis und eine Anwendung dieser neuen Chemie in der Synthese des Bisoxazol-Naturstoffs ( $-$ -) Muscorid A (**26**, siehe Schema 5).

Alkinylglycin-Derivate können nach Williams et al.<sup>[3]</sup> durch Reaktion von 1-Stannylalkinen (z. B. **9**, Mt =  $Bu_3Sn$ ) mit  $\alpha$ -Chlorglycinaten **8** hergestellt werden. Letztere wiederum sind einfach durch Behandlung von  $\alpha$ -Hydroxyglycinaten **7** mit  $SOCl_2$  zugänglich.<sup>[4]</sup> Diese Chemie wurde ohne Schwierigkeiten reproduziert, aber wir fanden es praktischer, in situ erzeugte Alkinyldimethylaluminium-Reagentien (z. B. **9**, Mt =  $AlMe_2$ )<sup>[5]</sup> für die kritische C-C-Bindungsbildung zu verwenden, speziell bei Umsetzungen in größerem Maßstab.<sup>[6,7]</sup>

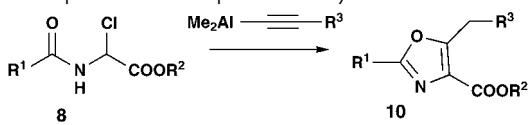


**Schema 2.** Oxazolaufbau durch Cyclisierung von N-Acylpropargylaminen.

Zugabe eines primären Amids zu einem Glyoxylatester und Lösung des resultierenden  $\alpha$ -Hydroxyglycinats **7** in  $SOCl_2$  bewirkte die Umwandlung zu weitgehend reinem (NMR-spektroskopisch) **8**,<sup>[8]</sup> das mit Dimethylaluminium-acetyliden schnell zu den Alkinylglycinaten **5b** reagierte. Einige dieser Intermediate wurden isoliert und charakterisiert, wir fanden jedoch, dass längere Reaktionszeiten ( $> 2$  h) eine erhebliche In-situ-Cyclisierung direkt zu den Oxazolen **6b** bewirken. Vollständige Cyclisierung könnte jedoch unerfreulich lange Kontaktzeiten erfordern, die wiederum Nebenreaktionen zur Folge haben könnten. Behandlung von **5b** mit einer milden Base (wässrige  $NaHCO_3$ ) bewirkte jedoch glücklicherweise eine rasche Umwandlung in **6b**. Vollständige Oxazolbildung wird somit am besten durch Aufarbeitung des Reaktionsgemisches mit einer milden Base erreicht.<sup>[9]</sup>

In Tabelle 1 sind repräsentative Oxazole **10** aufgeführt, die mit der neuen Methode synthetisiert wurden. Die Ausbeuten sind durchgängig gut bis ausgezeichnet. Vor weiteren Umsetzungen müssen die Heterocyclen **10** oft in die freien Säuren umgewandelt werden. Dann ist es angebracht, stärkere Basen wie LiOH für die Aufarbeitung/Cyclisierung zu verwenden, wodurch die gewünschten Säuren direkt erhalten werden (**10b**). Die Behandlung von silylierten Produkten des

**Tabelle 1:** Repräsentative Beispiele für die synthetisierten Oxazole **10**.

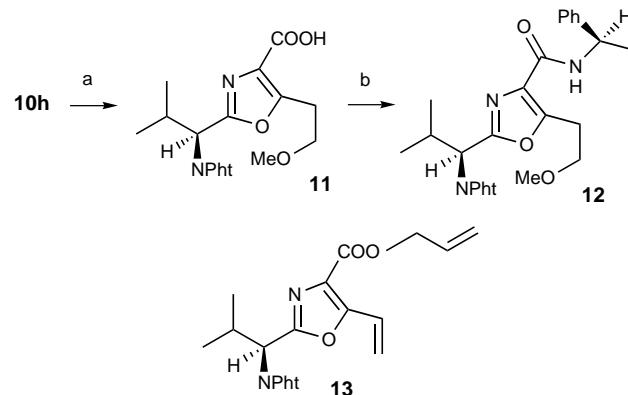


$R^1$	$R^2$	$R^3$	Ausbeute [%]
<b>a</b>	Ph	$nBu$	91
<b>b</b>	Ph	$H^{[a]}$	81
<b>c</b>	Ph	$nBu$	90
<b>d</b>	Ph	Et	89
<b>e</b>	Me	$nBu$	77
<b>f</b>	$c-C_6H_{11}$	$nBu$	84
<b>g</b>	$c-C_6H_{11}$	$nBu$	84
<b>h</b>	$iPr$ [c]	Allyl	CH <sub>2</sub> OMe 51 <sup>[b]</sup>

[a] Hier war wie bei der ersten Reaktion der Butylester von **8** verwendet worden, doch das Aufarbeiten mit wässriger LiOH führte zur Verseifung des Esters (siehe Text). [b] Als weiteres Produkt wurde durch Eliminierung von MeOH das Vinyloxazol in 21 % Ausbeute gebildet (siehe Text). [c] PhtN = Phthalimid, TMS = Trimethylsilyl.

Typs **10g** (oder ihren Alkinylglycin-Vorstufen) mit LiOH bewirkt die gleichzeitige Abspaltung der TMS-Gruppe.<sup>[10]</sup>

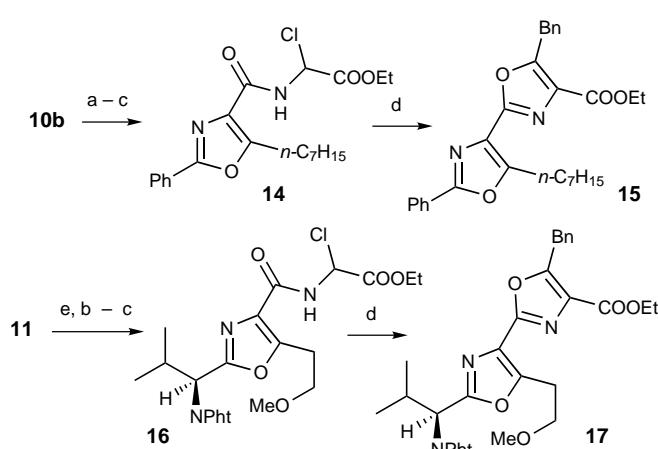
Produkte **8**, die sich von  $\alpha$ -Aminosäuren ableiten, verhielten sich beim Oxazolaufbau normal, wie in Tabelle 1 mit aus L-Valin erhaltenem **8h** belegt ist. Die besten Ergebnisse wurden erzielt, wenn die  $\alpha$ -Aminogruppe der ursprünglichen Aminosäure als Imid oder tertiäres Amid geschützt war, d. h. wenn keine N-H-Bindungen in dem zu **10** führenden Intermediat blieben. Hingewiesen sei auch auf die Unempfindlichkeit einer Phthalimid-Einheit (wie in **8h**) gegen die acetylenische Organometallverbindung. Allerdings war die selektive Esterverseifung von Oxazolen mit einer *N*-Phthalimidogruppe wegen der konkurrierenden Semihydrolyse der Schutzgruppe und der daraus resultierenden Bildung hochpolaren Materials problematisch. Diese Schwierigkeit kann durch die Verwendung von allylischem Glyoxylat umgangen werden. Die entstehenden Allylester vom Typ **10h** können



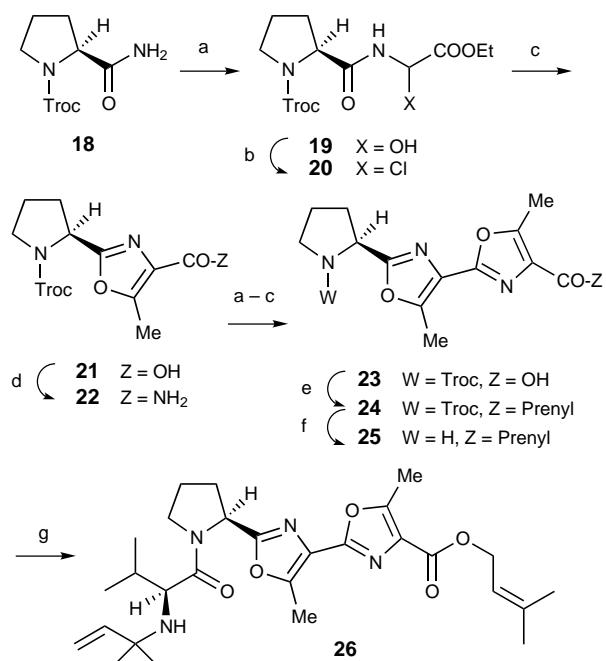
**Schema 3.** Reagenzien und Bedingungen: a) Dimedon,  $[Pd(PPh_3)_4]$ , THF, RT, 91%; b) (*R*)-(+)- $\alpha$ -Methylbenzylamin, EDCI, DMAP,  $CH_2Cl_2$ , RT, 63%. EDCI = 3-(3-Dimethylaminopropyl)-1-ethylcarbodiimid, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

dann unter  $Pd^0$ -Katalyse selektiv zu **11** gespalten werden (Schema 3).<sup>[11]</sup> Dieser Schritt wurde bei der Umwandlung von **10h** in das (*R*)-(+)- $\alpha$ -Methylbenzylamid **12** verwendet, wobei laut NMR-Spektren nur ein Diastereomer entstand, was anzeigt, dass während der Oxazolbildung die stereochemische Integrität nicht beeinträchtigt wurde. Die Cyclisierung von Alkinylglycinen schließlich, die aus Propargylethern erhalten wurden, verlief mit partieller Alkoholeliminierung zu Vinyloxazolen. Im Fall von **5h** entstand **13** (21 % Ausbeute) neben dem Oxazol **10h**.<sup>[12]</sup>

Der iterative Aufbau von Oxazolringen sei mit den Substraten **10b** und **11** exemplarisch vorgestellt (Schema 4). Die Gesamtausbeuten ähneln denen der Monooxazole (Tabelle 1).



Als eine Anwendung unserer Synthesestrategie beschreiben wir die Totalsynthese von (-)-Muscorid A (**26**),<sup>[13]</sup> einem Sekundärmetaboliten des Frischwasser-Cyanobakteriums *Nostoc muscorum* (Schema 5). Dieser Bisoxazol-Naturstoff hat nur eine geringe antibiotische Aktivität, aber er hat als nützliche Plattform gedient, um Methoden für den Aufbau von Oxazolringen zu testen.<sup>[14]</sup> Unsere Synthese begann mit der Reaktion von L-*N*-Troc-prolinamid (**18**)<sup>[15]</sup> mit Ethylglyoxylat zu **19**. Dessen Chlorierung lieferte **20**, das nach Umsetzung mit dem Dimethylaluminiumderivat von TMS-Acetylen und wässriger Aufarbeitung mit LiOH durch Cyclisierung, Esterhydrolyse und Desilylierung die Oxazolcarbonsäure **21** ergab.<sup>[16]</sup> Das Amid **22**<sup>[17]</sup> wurde analog cyclisiert. Die resultierende Säure **23** wurde verestert (Prenylalkohol, BOP) und die Troc-Gruppe mit dem Cd,Pb-Paar abgespalten.<sup>[18]</sup> Das dabei gebildete **25** wurde nach Wipf und Venkatraman<sup>[14a]</sup> mit dem Pentafluorphenylester von L-*N*-(3,3-Dimethyl-1-propenyl)valin in 23 % Ausbeute zu (-)-Muscorid A N-acyliert ( $[\alpha]_{D}^{25} = -80.2$ ,  $c = 0.5$ , MeOH; Lit. [13]:  $-89$ ,  $c = 0.7$ , MeOH). Die Gesamtausbeute an **26** ausgehend von **18** war somit 3.5 % über zehn Stufen.



Der hier vorgestellte Aufbau von Oxazolringen scheint für die Synthese von Heterocyclen vom Typ **10** allgemein anwendbar zu sein. Die Technik bietet sich außerdem als iterative Methode der Polyoxazolsynthese an und scheint mit mehrstufigen Reaktionssequenzen vollkommen vereinbar zu sein.

Eingegangen am 10. Oktober 2002 [Z50331]

**Stichwörter:** Alkine · Aluminium · Naturstoffe · Oxazole · Polyoxazole

[1] Allgemeines zu Oxazolsynthesen: a) A. R. Katritzky, A. F. Pozharskii in *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2. Aufl., Pergamon, Oxford, 2000, S. 569; b) F. W. Hartner, Jr. in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Vol. 3* (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees), Elsevier, New York, 1996, S. 261; neuere Verfahren: c) S. Swaminathan, A. K. Singh, W. S. Li, J. J. Venit, K. J. Natalie, Jr., J. H. Simpson, R. E. Weaver, L. J. Silverberg, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4769; d) M. C. Begley, R. T. Buck, S. L. Hind, C. J. Moody, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 591; e) M. Falorni, G. Dettori, G. Giacomelli, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1419; f) R. S. Varma, D. Kumar, *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 1533; g) W. W. Pei, S. H. Li, X. P. Nie, Y. W. Li, J. Pei,

- B. Z. Chen, J. Wu, X. L. Ye, *Synthesis* **1998**, 1298; h) C. M. Shafer, T. F. Molinski, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4995; i) B. A. Kulkarni, A. Ganeshan, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5633; j) L. M. Martin, B. H. Hu, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7951; k) C. M. Shafer, T. F. Molinski, *Heterocycles* **2000**, 53, 1167; l) M. Lautens, A. Roy, *Org. Lett.* **2000**, 2, 555; m) J. Sisko, A. J. Kassick, M. Mellinger, J. J. Filan, A. Allen, M. A. Olsen, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1516; n) U. Grabowska, A. Rizzo, K. Farnell, M. Quibell, *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 475; o) M. S. Addie, R. J. K. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 527; p) M. C. Bagley, S. L. Hind, C. H. Moody, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6897; q) A. J. Phillips, Y. Uto, P. Wipf, M. J. Reno, D. R. Williams, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1165; r) P. Wipf, J. L. Methot, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1261; s) F. Yokokawa, T. Asano, T. Shioiri, *Tetrahedron* **2001**, 57, 6311; t) A. Radspieler, J. Liebscher, *Synthesis* **2001**, 745; u) C. Saitz, H. Rodriguez, A. Marquez, A. Canete, C. Jullian, A. Zanocco, *Synth. Commun.* **2001**, 31, 135; v) A. B. Smith III, P. R. Verhoest, K. P. Minbile, M. Schelhaas, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4834; w) A. G. M. Barrett, S. M. Cramp, A. J. Hennessy, P. A. Procopiou, R. S. Roberts, *Org. Lett.* **2001**, 3, 271; x) A. Arcadi, S. Cacchi, L. Cascia, G. Fabrizi, F. Marinelli, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2501; y) R. Berger, W. S. Shoop, J. V. Pivnichny, L. M. Warmke, M. Zakson-Aiken, K. A. Owens, P. deMontigny, S. M. Schmatz, M. J. Wyvrott, M. H. Fischer, P. T. Meinke, S. L. Colletti, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3715; z) A. Couture, P. Grandelaudon, C. Hoarau, J. Cornet, J. P. Hénichart, R. Houssin, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3601; aa) K. J. Hodgetts, M. T. Kershaw, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2904; ab) K.-I. Itoh, S. Takahashi, T. Ueki, T. Sugiyama, T. T. Takahashi, C. A. Horiuchi, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7035; ac) J. D. Kreisberg, P. Magnus, S. Shinde, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7393, zit. Lit. Siehe auch Lit. [12].
- [2] a) B. M. Nilsson, U. Hacksell, *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 269; b) F. Eloy, A. Deryckere, *Chim. Ther.* **1973**, 437; c) Y. Yura, *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **1962**, 10, 1087; d) P. Wipf, L. T. Rahman, S. R. Rector, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7132; e) A. Arcadi, S. Cacchi, L. Cascia, G. Fabrizi, F. Marinelli, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2501.
- [3] R. M. Williams, D. J. Aldous, S. C. Aldous, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4657.
- [4] a) U. Zoller, D. Ben-Ishai, *Tetrahedron* **1975**, 31, 863; b) D. Ben-Ishai, I. Sataty, Z. Bernstein, *Tetrahedron* **1976**, 32, 1571; c) Z. Bernstein, D. Ben-Ishai, *Tetrahedron* **1977**, 33, 881. Ein alternativer Weg zu **8** wird in Lit. [3] beschrieben. Siehe auch Lit. [8].
- [5] Zur Verwendung von Alkinylaluminiumverbindungen inspirierte uns A. R. Katritzky, D. C. Onicu, N. M. Yoon, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 488.
- [6] Die Anwendung der Methode von Williams et al.<sup>[3]</sup> wurde durch die schlechte Löslichkeit einiger Intermediate vom Typ **8** in  $\text{CCl}_4$  oder anderen nichtpolaren Lösungsmitteln, die für gute Ergebnisse notwendig sind, verkompliziert.
- [7] Andere acetylenische Organometallverbindungen lieferten schlechte Resultate. So misslang die Umwandlung von **8** in **5b** mit Li- oder Na-Acetyliden (komplexe Mischungen). Die basenunterstützte Bildung des zu **8** korrespondierenden Imins (siehe die Umwandlung von **5** in **3** in J. Vidal, J.-C. Hannachi, G. Hourdin, J.-C. Mulatier, A. Collet, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8845) vor der Zugabe einer Alkinylorganometallverbindung konnte das Problem nicht lösen. Trimethylsilylacetylene reagierten unter einer Vielzahl von Bedingungen nicht mit **8**. Wegen der einfachen Reaktion von Vinylboronsäuren mit Elektrophilen vom Iminium-Typ (siehe N. A. Petasis, I. A. Zavalov, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7703) setzten wir auch Alkinylboronsäuren als Acetylid-Donoren ein, doch die Ergebnisse waren unbefriedigend.
- [8] Das Verfahren von Ben-Ishai et al.<sup>[4]</sup> wurde folgendermaßen modifiziert:  $\alpha$ -Hydroxyglycinat **7** wurde in 30 Äquiv.  $\text{SOCl}_2$  gelöst und bei Raumtemperatur 10 min gerührt. 1:1-Verdünnen der Mischung mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Einengen lieferte rohes  $\alpha$ -Chlorglycinat **8**.
- [9] Repräsentative Oxazolsynthese: Kommerzielles *nBuLi* (1.2 mmol) wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  unter Argon tropfenweise zu einer Lösung von 1-Octin (1.2 mmol) in THF (0.9 mL) gegeben. Nach 5 min Rühren wurde die Mischung mittels Kanüle in eine kalte Lösung ( $0^\circ\text{C}$ ) von kommerziellem Dimethylaluminiumchlorid (in Hexan, 1.2 mmol) in Diethylether (0.9 mL) überführt. Die Mischung wurde bei  $0^\circ\text{C}$  1 h gerührt und danach tropfenweise mittels Kanüle in eine kalte Lösung ( $0^\circ\text{C}$ ) von Chlorglycinat **8a** (1.2 mmol) in THF (2 mL) eingebracht. Das Kältebad wurde entfernt und die Mischung 2 h gerührt. Anschließend wurde sie vorsichtig im Vakuum auf etwa 1/3 des ursprünglichen Volumens eingeengt, mit Chloroform (5 mL) verdünnt, durch Kieselgel filtriert (Eluieren mit reinem EtOAc), wieder eingeengt, 2 h mit festem  $\text{NaHCO}_3$  (2.4 mmol) in  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1, 5 mL) behandelt und mit Ether extrahiert. Einengen ergab schließlich das rohe Oxazol, aus dem durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Cyclohexan/EtOAc (6:1) reines **10a** (1.1 mmol) erhalten wurde.
- [10] Desilylierung ohne Esterhydrolyse gelingt durch Behandlung von beispielsweise **10g** mit  $\text{Bu}_4\text{NF}$  (2 Äquiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 h, Raumtemperatur) nahezu quantitativ.
- [11] Übersichten zu Schutzgruppen vom Allyl-Typ: a) H. Kunz, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 294; b) T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley Interscience, New York, **1999**, S. 409, zit. Lit.
- [12] Eine ähnliche Reaktion wurde beschrieben von P. Wipf, L. T. Rahman, S. R. Rector, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7132.
- [13] A. Nagatsu, H. Kajitani, J. Sakakibara, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4097.
- [14] Frühere Synthesen: a) P. Wipf, S. Venkatraman, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6517; b) J. C. Muir, G. Pattenden, R. Thomas, *Synthesis* **1998**, 613.
- [15] Hergestellt aus *N*-Troc-L-prolin (siehe S. A. Boys, W. J. Thompson, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1790; 96 mmol) durch Reaktion mit 10 Äquiv.  $\text{SOCl}_2$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL) unter Rückfluss (20 min), Einengen zur Trockne, Lösen in mehr  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL) und Behandeln mit gasförmigem Ammoniak (Raumtemperatur, 90 min). Ausschütteln mit Wasser (100 mL), Waschen mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung und Einengen ergab einen orangefarbenen Rückstand, der durch Verreiben mit Ether Produkt **18** als weißen Feststoff lieferte;  $[\alpha]_D^{25} = -72$  ( $c = 2.85, \text{CHCl}_3$ ).
- [16] Aus den NMR-Spektren des rohen (*R*)-(+)- $\alpha$ -Methylbenzylamid-Derivats von **21** folgt das Vorliegen von nur einem Diastereomer (1:1-Mischung der Troc-Rotamere), was erneut zeigt, dass die stereochemische Integrität nicht beeinträchtigt wurde.
- [17] Die Struktur von **22** wurde durch eine Einkristall-Röntgenbeugungsanalyse bestätigt.
- [18] Q. Dong, C. A. Anderson, M. A. Ciufolini, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5681.