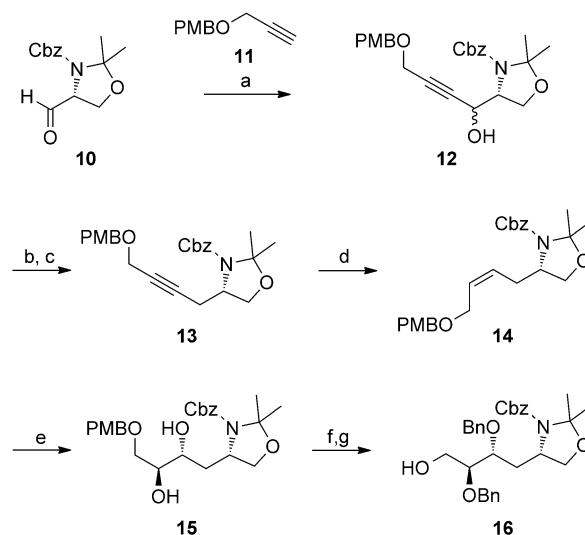


**Schema 2.** Retrosynthese von Echinocandin C (**2**). Alloc = Allyloxycarbonyl, Teoc = 2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl, Cbz = Benzyloxycarbonyl.

sich der entscheidende *N*-Acylhalbaminal-Baustein **5** stereoselektiv über eine Curtius-Umlagerung aufbauen lässt. Hierzu sollte das aus Carbonsäure **7** erhaltene Acylazid nach erfolgreicher Umlagerung zum Teoc-geschützten Halbaminal mit Säurechlorid **6**<sup>[9]</sup> acyliert werden und anschließend eine Oxidation des C-Terminus zur entsprechenden Carbonsäure erfolgen.

In Schema 3 ist die stereoselektive Synthese des primären Alkohols **16** gezeigt, welcher der direkte Vorläufer für das Substrat der Curtius-Umlagerung, Carbonsäure **7**, ist. Ausgehend von dem bekannten (*R*)-Cbz-Garner-Aldehyd **10**<sup>[10]</sup> lieferte die Umsetzung mit dem aus Alkin **11**<sup>[11]</sup> erhaltenen Lithiumacetylid zunächst Alkohol **12** (72 %, Verhältnis der Diastereomere ca. 7:1). Die Entfernung der epimeren Hydroxygruppen gelang anschließend in guten Ausbeuten (80 %) unter Verwendung bekannter Reaktionsbedingungen zur Desoxygenierung von Propargylalkoholen<sup>[12]</sup> durch Überführung des Alkohols in ein Mesylat und anschließende Reduktion mit einer Kombination aus Ammoniumformiat und einem Pd<sup>0</sup>-Katalysator. Eine *Z*-selektive Hydrierung des Alkins **13** lieferte schließlich Olefin **14** im Multigramm-Maßstab (81 %).

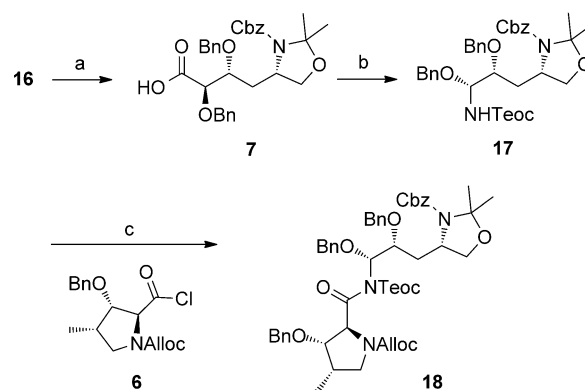
Die *Z*-Konfiguration des Olefins **14** ist notwendig, um die korrekte relative Konfiguration der zwei Hydroxygruppen des Diols **15** zu erhalten, welche über eine asymmetrische Dihydroxylierung (AD) nach Sharpless eingeführt werden. *Z*-Olefine sind schwierige Substrate für AD-Reaktionen,<sup>[13]</sup> und der Reaktionsausgang ist selbst für einfache Substrate häufig schwierig vorherzusagen. Mit dem kommerziell erhältlichen AD-Mix- $\alpha$ -Reagens beobachteten wir eine Stereoselektivität entgegengesetzt zu den empirischen Regeln nach Sharpless<sup>[14]</sup> und erhielten das benötigte Stereoisomer



**Schema 3.** Synthese des *Z*-Olefins **14**. a) **11**, *n*BuLi, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 72 %; b) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, quant.; c) NH<sub>4</sub>HCO<sub>2</sub>, [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>], PBu<sub>3</sub>, Benzol, 80 %; d) Lindlar-Katalysator, Chinolin, H<sub>2</sub> (1 bar), EtOAc, 81 %; e) AD-Mix- $\alpha$ , CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, *t*BuOH/H<sub>2</sub>O,  $0^{\circ}\text{C}$ , 73 %; f) BnBr, Ag<sub>2</sub>O, DMF, 76 %; g) DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O, 74 %. PMB = *p*-Methoxybenzyl, dba = Di-benzylidenacetone, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon.

von **15** als Hauptprodukt (3.2:1 d.r., 73 % isoliertes Produkt **15**).<sup>[15]</sup> Dessen absolute Konfiguration wurde durch die unabhängige Synthese von **15** bestätigt, bei der ein Vorläufer verwendet wurde, in dem die Konfiguration der zwei neu eingeführten Stereozentren eindeutig über eine Kristallstruktur bewiesen wurde.<sup>[16]</sup> Durch Benzylierung der zwei Hydroxygruppen und oxidative Entfernung des PMB-Ethers wurde schließlich Alkohol **16** (56 %, 2 Stufen) erhalten.

Für die entscheidende Curtius-Umlagerung (Schema 4) wurde Alkohol **16** in einem Schritt zur Carbonsäure **7** oxidiert (TEMPO, NaOCl, NaClO<sub>2</sub>).<sup>[17]</sup> Behandlung von **7** mit Isobutylchloroformiat und direkte Umsetzung mit wässrigem NaN<sub>3</sub>

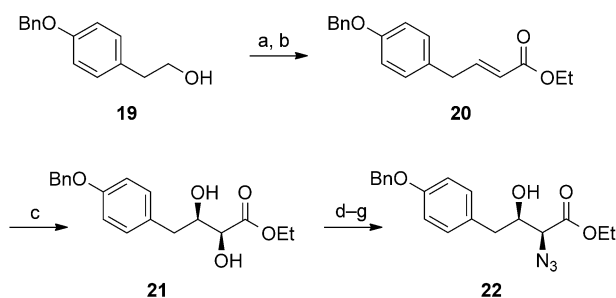


**Schema 4.** Synthese des *N*-Acylhalbaminal-verknüpften „Dipeptids“ **18** über eine Sequenz aus Curtius-Umlagerung und *N*-Acylierung. a) TEMPO, NaOCl, NaClO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN/pH 6.7-Puffer,  $40^{\circ}\text{C}$ ; b) *i*BuO-C(O)Cl, DIPEA, THF,  $0^{\circ}\text{C}$ ; aq. NaN<sub>3</sub>; TMSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, Toluol,  $80^{\circ}\text{C}$ , 71 % (3 Stufen); c) LiHMDS, DMAP, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; dann **6**, 70 % + 7 % reisoliertes **17**. DMAP = 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin, DIPEA = *N,N*-Diisopropylethylamin, LiHMDS = Lithiumhexamethylsilazid, TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl.

lieferte das entsprechende Acylazid, das durch Erhitzen in Anwesenheit von 2-(Trimethylsilyl)ethanol in einer guten Gesamtausbeute (71 %) in das Teoc-geschützte *N*-Acylhalbaminal **17** überführt wurde.

Ausgehend von **17** untersuchten wir die *N*-Acylierung des Halbaminals und konnten zeigen, dass sowohl die *N*-Deprotonierung mit LiHMDS als auch die anschließende Acylierung mit Säurechlorid **6**<sup>[18]</sup> problemlos möglich sind. Das entsprechende *N*-Acylhalbaminal **18** wurde in 70 % Ausbeute erhalten.

Die Synthese des zweiten Bausteins, Tetrapeptid **8**, begann mit der Herstellung eines geeigneten (*R*)-3-Hydroxy-L-homotyrosin-Derivats.<sup>[5,19]</sup> Dazu wurde der kommerziell erhältliche primäre Alkohol **19** zum entsprechenden Aldehyd oxidiert und dann über eine Wittig-Olefinierung zum ungesättigten Ester **20**<sup>[20]</sup> umgesetzt (81 %; Schema 5). Eine

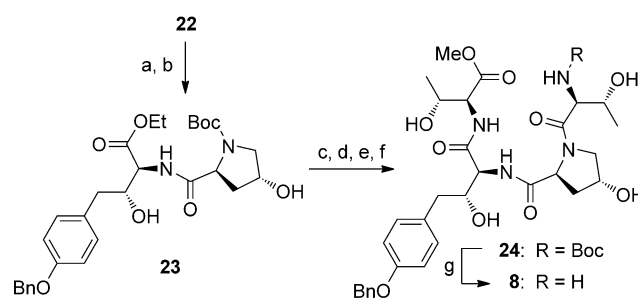


**Schema 5.** Synthese des geschützten (*R*)-3-Hydroxyhomotyrosin-Derivats **22**. a) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Et, THF, Rückfluss, 81 % (2 Stufen); c) AD-Mix-β, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, *t*BuOH/H<sub>2</sub>O, 0 °C, 92 %; d) SOCl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; e) NaIO<sub>4</sub>, RuCl<sub>3</sub> (kat.), CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O; f) LiBr, THF, dann H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (20 %), Et<sub>2</sub>O; g) NaN<sub>3</sub>, DMSO, 65 % (4 Stufen). DMP = Dess-Martin-Periodinan.

Sharpless-AD-Reaktion mit AD-Mix-β verlief unproblematisch und lieferte das 2,3-Diol **21** (92 %), welches in das entsprechende 2-Azido-Derivat **22** überführt wurde. Um dies unter Retention der C2-Konfiguration zu erreichen, wurde eine doppelte Inversionsstrategie angewendet, welche die Öffnung des entsprechenden cyclischen Sulfats mit LiBr und eine zweite Substitution des Bromids mit NaN<sub>3</sub> beinhaltete.<sup>[21]</sup> Diese einfache Sequenz lieferte Azid **11** in einer guten Gesamtausbeute (65 %) und im Multigramm-Maßstab.

Nach einer Staudinger-Reduktion des Azids **22** (97 %, Schema 6) wurde das erhaltene Amin mit Boc-L-Hyp unter Aktivierung mit DEPBT<sup>[22]</sup> gekuppelt und so das Dipeptid **23** generiert (87 %). Die anschließende Kupplung mit entsprechend geschützten L-Thr-Derivaten, unter vorheriger Entfernung der jeweiligen *N*- bzw. C-terminalen Schutzgruppe, lieferte das geschützte Tetrapeptid **24** (jeweils Aktivierung mit DEPBT, 75 %, 4 Stufen). Abschließend wurde die *N*-terminale Boc-Gruppe unter sauren Bedingungen entfernt, wodurch der Tetrapeptid-Baustein **8** erhalten wurde.

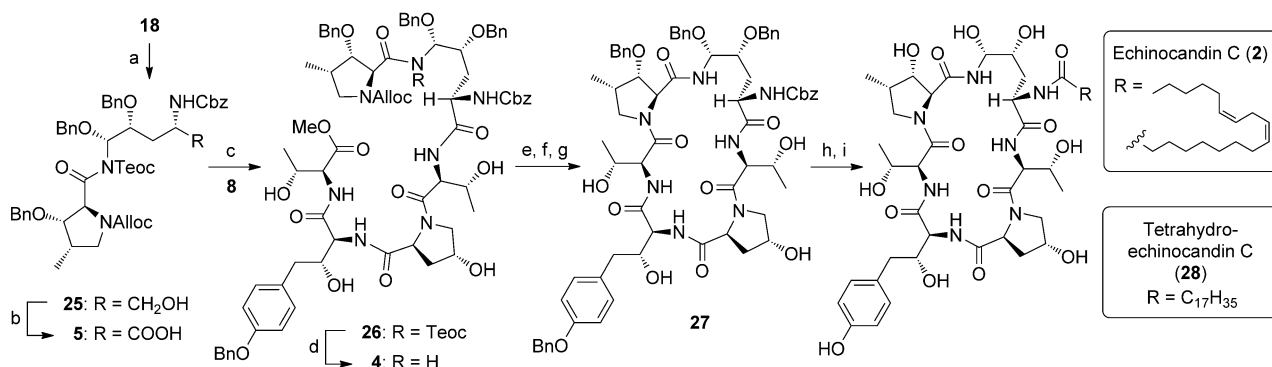
Der abschließende Aufbau des Echinocandin C-Cyclopeptids begann mit der C-terminalen Oxidation des Dipeptids **18** (Schema 7). Saure Abspaltung des *N,O*-Acetals (TsOH/MeOH) beeinträchtigte das *N*-Acylhalbaminal nicht und lieferte den primären Alkohol **25** in guter Ausbeute (87 %).



**Schema 6.** Synthese des Tetrapeptids **8**. a) PPh<sub>3</sub>, THF/H<sub>2</sub>O, Rückfluss, 97 %; b) Boc-L-Hyp, DEPBT, DIPEA, THF, 87 %; c) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; d) Boc-L-Thr, DEPBT, DIPEA, THF, 92 % (2 Stufen); e) aq. LiOH, THF, 0 °C; f) L-Thr-OMe, DEPBT, DIPEA, THF, 81 % (2 Stufen); g) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, quant. DEPBT = 3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-on, TFA = Trifluoressigsäure.

Direkte Oxidation (TEMPO, NaOCl, NaClO<sub>2</sub>) zur entsprechenden Carbonsäure **5** und Kupplung mit Amin **8** führten zum linearen Hexapeptid **26** (87 %, 2 Stufen). Um eine effiziente Cyclisierung zu erreichen, erwies es sich als notwendig, die Teoc-Gruppe des *N*-Acylhalbaminals abzuspalten (TBAF, 98 %), wodurch Hexapeptid **4** generiert wurde. Durch anschließende Entfernung der Alloc-Gruppe (Pd<sup>0</sup>, Thiosalicylsäure, 90 %) am *N*-Terminus und eine C-terminale Esterhydrolyse mit LiOH in THF wurde schließlich die Cyclisierung vorbereitet. Die Aktivierung der Carbonsäure mit DEPBT in DMF und die Zugabe von festem NaHCO<sub>3</sub> als Base erwiesen sich als optimal, sodass Cyclopeptid **27** in ausgezeichneter Ausbeute erhalten wurde (90 %, 2 Stufen). Diese erste Totalsynthese eines Echinocandin-Cyclopeptids mit *N*-Acylhalbaminal-Einheit (längste lineare Sequenz: 21 Stufen ausgehend von *D*-Serin, 4.2 % Gesamtausbeute) liefert **27** problemlos in Mengen (> 200 mg), die eine nachfolgende Synthese von Echinocandin C (**2**) und verschiedener lipidierter Analoga ermöglichen.

Für die Entfernung der Bn- und Cbz-Gruppen wurden zunächst Standardbedingungen für Hydrierung (H<sub>2</sub> (1 bar, 10 bar oder 48 bar), Pd/C, MeOH oder Raney-Nickel, EtOH) und Transferhydrierung (NH<sub>4</sub>HCO<sub>2</sub>, Pd/C, 40–60 °C, MeOH) untersucht. Die globale Entschützung verlief jedoch sehr langsam, was zu einer teilweisen Zersetzung des Cyclopeptids führte. Durch Verwendung von Cyclohexen als Wasserstoffquelle für eine Transferhydrierung (EtOH, 50 °C) konnte dieses Problem gelöst werden, da dieses die Entschützung entscheidend beschleunigte und so nach 24 h das entschützte Cyclopeptid als Hauptprodukt erhalten wurde (entsprechend der HPLC-Analyse des Reaktionsgemischs). Die nachfolgende Acylierung der α-Aminogruppe der Dho-Einheit wurde gemäß literaturbekannter Bedingungen für die Lipidierung von ungeschützten Echinocandin-Cyclopeptiden durchgeführt.<sup>[23]</sup> So lieferten die Reaktion des entschützten Cyclopeptids mit dem HOBt-Aktivester der Linolsäure und anschließende säulenchromatographische Aufreinigung an Silicagel Echinocandin C (**2**) als farblosen Feststoff, dessen Schmelzpunkt und Drehwert gut mit den publizierten Daten übereinstimmen.<sup>[3b]</sup> Zudem belegten die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-Spektren in Kombination mit umfangreichen 2D-NMR-Experi-



**Schema 7.** Synthese von Echinocandin C (**2**) und Tetrahydroechinocandin C (**28**). a) TsOH, MeOH, 87%; b) TEMPO, NaOCl, NaClO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN/ pH 6.7-Puffer, 40 °C; c) **8**, DEPBT, DIPEA, THF, 87% (2 Stufen); d) TBAF, THF, 98%; e) [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], Thiosalicylsäure, THF, 90%; f) aq. LiOH, THF, 0 °C; g) DEPBT, NaHCO<sub>3</sub>, DMF, 0 °C → 8 °C → RT, 6 Tage, 90% (2 Stufen); h) Pd/C, Cyclohexen, EtOH, 50 °C; i) Linolsäure-HOBT-Ester (für **2**) oder Stearinsäure-HOBT-Ester (für **28**), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, Aceton/H<sub>2</sub>O, 50 °C, **2**: 28% (2 Stufen); **28**: 26% (2 Stufen). TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, HOBT = 1-Hydroxybenzotriazol.

menten die korrekte Struktur des synthetischen Echinocandin C (**2**).

Auch wenn die Lipidierung von ungeschützten Echinocandinen mit anschließender chromatographischer Aufreinigung bekanntermaßen nur moderate Ausbeuten liefert,<sup>[23]</sup> ermöglicht dieser hoch konvergente Weg einen einfachen und direkten Zugang zu verschiedenen lipidierten Derivaten. Wir konnten bereits problemlos ein zweites Echinocandin, das bekannte Tetrahydroderivat **28** des Echinocandin C, durch Entschützung von **27** und anschließende Acylierung mit dem HOBT-Aktivester der Stearinsäure herstellen (Schema 7). Die Daten des <sup>13</sup>C-NMR-Spektrums stimmten vollständig mit den Literaturdaten überein.<sup>[3b]</sup>

Abschließend lässt sich festhalten, dass wir eine effiziente Synthese für Echinocandin C (**2**) entwickelt haben, die sich durch eine frühe Einführung des *N*-Acylhalbaminals über eine Curtius-Umlagerung auszeichnet. Der Syntheseweg ist hoch konvergent und sollte einen einfachen Zugang zu strukturell modifizierten Echinocandinen mit intakter *N*-Acylhalbaminaleinheit eröffnen. Über die Synthese solcher Analoga und ihre antimykotische Aktivität wird zu gegebener Zeit berichtet.

Eingegangen am 12. Februar 2013

Online veröffentlicht am 22. April 2013

**Stichwörter:** Curtius-Umlagerung · Cyclopeptide · Fungizide · *N*-Acylhalbaminale · Totalsynthesen

- zur *Emericella rugulosa*-Spezies gehört: V. Tóth, C. T. Nagy, M. Miskei, I. Pócsi, T. Emri, *Folia Microbiol.* **2011**, 56, 381–388.
- [4] In Caspofungin wurde die *N*-Acylhalbaminale-Gruppe chemisch weiter zu einem *N*-Alkyl-*N*-acylaminale umgesetzt.
- [5] a) N. Kurokawa, Y. Ohfuné, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6041–6043; b) N. Kurokawa, Y. Ohfuné, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6043–6045; c) N. Kurokawa, Y. Ohfuné, *Tetrahedron* **1993**, 49, 6195–6222; d) D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7151–7157.
- [6] a) R. A. Zambias, M. L. Hammond, J. V. Heck, K. Bartizal, C. Trainor, G. Abruzzo, D. M. Schmatz, K. M. Nollstadt, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2843–2855; b) L. L. Klein, et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 1677–1696.
- [7] Erst kürzlich wurde über den Gencluster für Echinocandin B (**1**) aus *Emericella rugulosa* berichtet: a) R. A. Cacho, W. Jiang, Y.-H. Chooi, C. T. Walsh, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 16781–16790; b) W. Jiang, R. A. Cacho, G. Chiou, N. K. Garg, Y. Tang, C. T. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 4457–4466.
- [8] M. Debono, R. S. Gordee, *Annu. Rev. Microbiol.* **1994**, 48, 471–497.
- [9] Beispiele zur Verwendung einer stereoselektiven Sequenz aus Curtius-Umlagerung und *N*-Acylierung, die unter Retention des  $\alpha$ -Kohlenstoffs abläuft: a) W. R. Roush, L. A. Pfeifer, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2062–2063; b) W. R. Roush, L. A. Pfeifer, *Org. Lett.* **2000**, 2, 859–862; c) N. Kagawa, M. Ihara, M. Toyota, *Org. Lett.* **2006**, 8, 875–878; d) J. J. Jewett, V. H. Rawal, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 6622–6624; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6502–6504; e) A. B. Smith III, J. A. Jurica, S. P. Walsh, *Org. Lett.* **2008**, 10, 5625–5628; f) M. T. Crimmins, J. M. Stevens, G. M. Schaaf, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3990–3993.
- [10] Aldehyd **10** kann in 4 Stufen und 74 % Ausbeute ausgehend von D-Serin hergestellt werden: a) A. McKillop, R. J. K. Taylor, R. J. Watson, N. Lewis, *Synthesis* **1994**, 31–33; b) N. I. Martin, J. J. Woodward, M. B. Winter, M. A. Marletta, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1758–1762.
- [11] a) Alkin **11**: A. Takemura, K. Fujiwara, K. Shimawaki, A. Murai, H. Kawai, T. Suzuki, *Tetrahedron* **2005**, 61, 7392–7419; b) eine ähnliche Acetylid-Addition: O. K. Karjalainen, A. M. P. Koskinen, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 1231–1236.
- [12] a) G. A. Whitlock, E. M. Carreira, *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 2007–2022; b) T. Mandai, T. Matsumoto, Y. Tsujiguchi, S. Matsuoka, J. Tsuji, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 473, 343–352.
- [13] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483–2547.
- [14] Für die Anwendung dieser Regel wurde angenommen, dass es sich bei dem das Oxazolidin enthaltenden Rest um den größeren

- [1] a) B. P. Mathew, M. Nath, *ChemMedChem* **2009**, 4, 310–323; b) F. C. Odds, A. J. P. Brown, N. A. R. Gow, *Trends Microbiol.* **2003**, 11, 272–279; c) M. A. Ghannoum, L. R. Rice, *Clin. Microbiol. Rev.* **1999**, 12, 501–517.
- [2] D. W. Denning, *Lancet* **2003**, 362, 1142–1151.
- [3] Isolierung von Echinocandin B, C und D: a) F. Benz, F. Knüsel, J. Nüesch, H. Treichler, W. Voser, R. Nyfeler, W. Keller-Schierlein, *Helv. Chim. Acta* **1974**, 57, 2459–2477; b) R. Traber, C. Keller-Juslen, H.-R. Loosli, M. Kuhn, A. von Wartburg, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 1252–1267; es wurde kürzlich gezeigt, dass der Echinocandin produzierende *Aspergillus nidulans*-Stamm

der zwei Substituenten handelt. Es bleibt zu beachten, dass in der Originalstudie ein IND-Ligandensystem verwendet wurde: L. Wang, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7568–7570.

- [15] Mit AD-Mix- $\beta$  lief die Reaktion nur sehr langsam ab und war nach 4 Tagen noch nicht abgeschlossen. Unter Upjohn-Bedingungen ( $\text{OsO}_4$  (kat.), *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (stösch.)) wurde keine Diastereoselektivität beobachtet: V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973–1976.
- [16] Siehe Hintergrundinformationen für experimentelle Details. CCDC 924095 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.
- [17] M. M. Zhao, J. Li, E. Mano, Z. J. Song, D. M. Tschaen, *Org. Synth.* **2005**, *81*, 195–203.
- [18] Das geschützte Prolinchlorid **6** wurde ausgehend von (2*S*,3*S*,4*S*)-3-Hydroxy-4-methylprolinmethylester (Lit. [5d]) hergestellt wie in den Hintergrundinformationen beschrieben.
- [19] Eine zuvor bekannte Synthese dieser Aminosäure: Y. Pu, C. Lowe, M. Sailer, J. C. Vederas, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3642–3655.
- [20] Alken **20** wurde bereits zuvor unter Verwendung anderer Oxidations- und Olefinierungsbedingungen hergestellt: R. A. Fernandes, M. S. Bodas, P. Kumar, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1223–1227.
- [21] a) B. M. Kim, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 655–658; b) L. He, H.-S. Byun, R. Bittman, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2071–2074; c) C. Xiong, W. Wang, V. J. Hruby, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3514–3517.
- [22] H. Li, X. Jiang, Y.-H. Ye, C. Fan, T. Romoff, M. Goodman, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 91–94.
- [23] Für diese Art der Lipidierung wurden unter Verwendung unterschiedlicher Aktivester typischerweise Ausbeuten von 20–40% erhalten: a) M. Debono, et al., *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3271–3281; b) M. Tomishima, H. Ohki, A. Yamada, K. Maki, F. Ikeda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1474–1477.