

Synthetische Methoden

Synthese komplexer thiazolinhaltiger Peptide durch Cyclodesulphydrierung *N*-thioacylierter Mercaptoethylaminderivate

Marat Meleshin,* Lukas Koch, Christoph Wiedemann, und Mike Schutkowski

Abstract: In diesem Bericht beschreiben wir eine milde, effiziente und epimerisierungsfreie Methode für die Synthese 2-thiazolin- und 5,6-dihydro-4*H*-1,3-thiazinhaliger Peptide durch Cyclodesulphydrierung entsprechender *N*-thioacylierter 2-Mercaptoethylamin- oder 3-Mercaptopropylaminderivate. Die beschriebene Reaktion wird durch eine Änderung des pH-Wertes ausgelöst, kann in wässrigen Lösungen und bei Raumtemperatur durchgeführt werden und führt in hervorragenden bis quantitativen Ausbeuten zu komplexen Thiazolin- und Dihydrothiazininderivaten. Die neue Methode kam erfolgreich bei der Totalsynthese des marinen Naturstoffes Mollamid F zum Einsatz, was eine Revision seiner Stereochemie zur Folge hatte.

Bakterien, Pilze sowie einige marine Organismen (z. B. einige Invertebraten) nutzen die Bildung von Thiazolinringen zur Feineinstellung molekularer Eigenschaften peptid-basierter Metabolite (z. B. Konformationssteifheit, Metallionenkoordination und proteolytische Stabilität).^[1] Eine nachfolgende Transformation der Thiazoline zu Thiazolen oder Thiazolidinen eröffnet zusätzliche strukturelle und chemische Diversität.^[2] Eine Vielzahl bioaktiver thiazolinhaltiger Naturstoffe wurde aus verschiedenen Organismen isoliert und charakterisiert (z. B. Siderophore wie Yersiniabactin,^[3] Desferrithiocin^[4] und Pyochelin,^[5] Antibiotika wie

Bacitracin,^[6] die Vioprolide,^[7] Thiangazol^[8] oder die Micaocidine^[9] und cytotoxische Verbindungen wie Apratoxin A,^[10] Cycloforskamid,^[11] die Grassypeptolide,^[12] Marthiapeptid A^[13] und Trunkamid A.^[14] Einige von ihnen sind in Abbildung 1 gezeigt.

Die meistverbreiteten Methoden zur Synthese von Thiazolinderivaten basieren auf Cyclodehydratisierungen *N*-acylierter Cysteinderivate durch Aktivierung der Amidgruppe mittels elektrophiler Reagenzien oder Katalysatoren.^[15] Andere verbreitete Ausgangsverbindungen sind *N*-thioacylierte Serin- oder Threoninderivate, deren Hydroxygruppen zu guten Abgangsgruppen konvertiert werden, worauf eine intramolekulare Alkylierung des Schwefelatoms der Thioamidgruppe folgt.^[16] Ein grundsätzlicher Nachteil dieser Cyclodehydratisierungen ist ihr Mangel an Selektivität, der die Einführung eines einzelnen Thiazolinringes in Gegenwart ungeschützter Cystein- beziehungsweise Serin- und Threoninreste verbietet. Deshalb ist in diesen Fällen die sorgfältige Wahl geeigneter Schutzgruppen unerlässlich.^[16] Eine andere nützliche Methode stellt die Reaktion von Nitrilen mit Cystamin- oder Cysteinderivaten dar. Diese ist seit mehr als 70 Jahren bekannt und hat zahlreiche moderne Varianten.^[17] Diese Reaktion eignet sich sehr gut für viele aromatische Nitrile, erfordert aber für die Umsetzung aliphatischer und auch mancher aromatischer Nitrile oft längeres Erhitzen und führt üblicherweise nur zu geringeren Ausbeuten der gewünschten Thiazoline.^[17b,e,18] Die meisten

[*] Dr. M. Meleshin, L. Koch, Prof. Dr. M. Schutkowski
Abteilung für Enzymologie, Institut für Biochemie und Biotechnologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Charles-Tanford-Proteinzentrum
Kurt-Mothes-Str. 3a, 06120 Halle (Saale) (Deutschland)
E-mail: marat.meleshin@biochemtech.uni-halle.de

L. Koch
Abteilung für Pharmazeutische Biologie und Pharmakologie, Institut für Pharmazie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Hoher Weg 8, 06120 Halle (Saale) (Deutschland)

Dr. C. Wiedemann
Chemisch-Geowissenschaftliche Fakultät, Institut für Organische und Makromolekulare Chemie, Friedrich-Schiller-Universität Jena
Humboldtstraße 10, 07743 Jena (Deutschland)

© 2023 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Non-Commercial NoDerivs License, die eine Nutzung und Verbreitung in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert und nicht für kommerzielle Zwecke genutzt wird und keine Änderungen und Anpassungen vorgenommen werden.

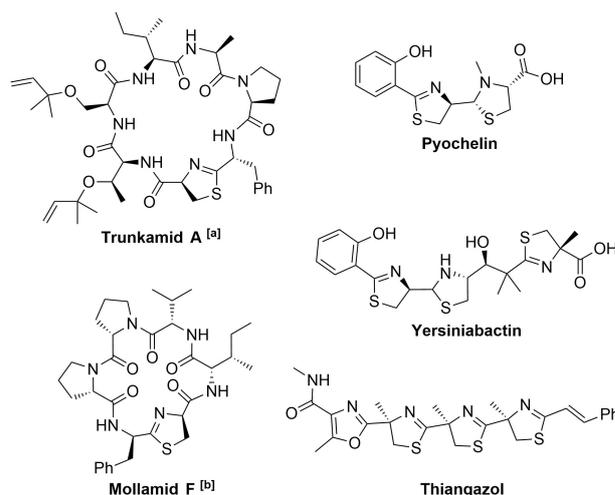
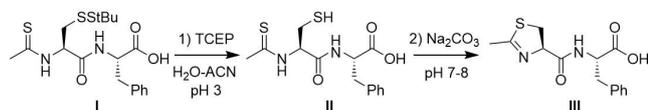


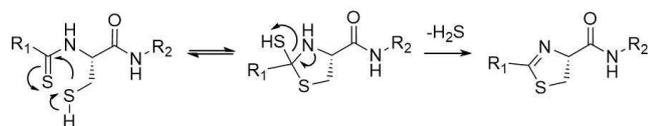
Abbildung 1. Thiazolinhaltige Naturstoffe. [a] Revidierte Struktur nach Wipf und Uto.^[14b] [b] Von Lu et al. für Mollamid F vorgeschlagene Struktur.^[26]

Anwendungen dieser Reaktion beschränken sich daher auf eher kleine Moleküle und Synthesebausteine. In einer aktuellen Arbeit wurde gezeigt, dass die Cyclisierung linearer Peptide mit N-terminalem Cystein und einer Nitrilgruppe an der C-terminalen Aminosäure nur im Falle aromatischer Nitrile in akzeptabler Geschwindigkeit erfolgt und im Falle aliphatischer Nitrile zu langsamen Reaktionen und niedriger Ausbeuten führt.^[19] Zudem sind Peptide mit C-terminaler Nitrilgruppe nicht ohne weiteres durch Festphasenpeptidsynthese zugänglich.

Trotz der hier beschriebenen und vieler weiterer Methoden^[20] bleibt die Synthese komplexer thiazolinhaltiger Verbindungen herausfordernd. Es ist wohlbekannt, dass das C2-Exomethin-Stereozentrum des Thiazolinringes abhängig von Lösungsmittel, pH-Wert, Temperatur und Additiven unterschiedlich anfällig für Epimerisierung ist, was nachfolgende synthetische Bearbeitungen einschränkt.^[16c,21] Um die stereochemische Integrität zu bewahren, sollten Thiazolinringe mit chiralem C2-Exomethin-Stereozentrum daher vorzugsweise im letzten Syntheseschritt und unter milden Bedingungen eingeführt werden.^[22] Bestehende Methoden sind jedoch oft in ihrem Anwendungsraum beschränkt und mit vielen funktionellen Gruppen inkompatibel oder erfordern starke elektrophile Reagenzien, Katalysatoren, erhöhte Temperaturen oder wasserfreie Bedingungen. Aus diesem Grund besteht Bedarf an effizienteren Methoden, die diese Einschränkungen überwinden. Während unserer Arbeiten an Thioxozeptiden entdeckten wir, dass Verbindungen, die N-thioacylierte Cysteinreste enthalten, nicht stabil sind. So führte die reduktive Entfernung der *S*-*tert*-Butylthioschutzgruppe (StBu) des Dipeptides **I** mittels Triscarboxyethylphosphin (TCEP) zum erwarteten reduzierten Dipeptid **II**, welches in Acetonitril (ACN)-Wasser-Gemischen bei einem pH-Wert von 3 für Stunden stabil war, nach Einstellung des pH-Wertes durch Zugabe von Natriumcarbonat auf 7–8 jedoch zügig und nahezu vollständig zu einer neuen Verbindung reagierte. Die Analyse mittels HPLC-MS ergab, dass die Molekülmasse der neuen Verbindung 34 Da niedriger war als die des Peptides **II** mit freier Mercaptogruppe. NMR-Spektroskopie bestätigte das Fehlen der Thiocarbonylgruppe sowie des Cystein-¹³C-Atoms (siehe Abbildungen S4 und S5). Wir folgerten daraus, dass eine Cyclisierungs-Desulfhydrations-Reaktionsfolge stattgefunden hatte



Scheme 1. Thiazolinbildung ausgehend von *N*-Thioacetyl-Cys-Phe-OH.



Scheme 2. Vorgeschlagerener Mechanismus der Thiazolinbildung.

und dass es sich bei der neuen Verbindung um das Thiazolinderivat **III** handelt. (Schema 1).

Wir schlagen einen möglichen Reaktionsmechanismus vor, der einen intramolekularen nukleophilen Angriff eines Thiolatanions auf die Thiocarbonylgruppe beinhaltet, der ein cyclisches Intermediat hervorbringt. Unter Eliminierung von Schwefelwasserstoff würde in der Folge der Thiazolinring entstehen (Schema 2).

Während wir dieses Manuskript vorbereiteten, wurde eine ähnliche Reaktion als Methode zur Freisetzung von H₂S aus *N,N*-Bisthioacyl(seleno)cystaminderivaten in der Gegenwart von Glutathion in wässrigen Lösungen sowie in HeLa-Zellen publiziert.^[23]

Um den Anwendungsbereich und die Limitationen dieser Reaktion in der Synthese von Thiazolinderivaten zu erproben, stellten wir mittels Festphasenpeptidsynthese eine Reihe von Modellpeptiden her. Für die Einführung von Thioacyl-Aminosäureresten wurden dabei 1-(Fmoc- α -aminothioacyl)-6-nitrobenzotriazole^[24] oder Dithioester verwendet. Die Thioformylgruppe des Peptides **4a** wurde durch selektive Thioxylierung der sterisch weniger gehinderten *N*-Formamidgruppe des harzgebundenen Peptides unter Einsatz von Lawesson's Reagenz eingeführt. Die Thiolgruppen der meisten Modellverbindungen waren StBu-geschützt, die Peptide **7a–9a** wurden jedoch in ungeschützter Form eingesetzt, da nur *S*-triphenylmethyl-geschützte Vorläufer kommerziell erhältlich sind.

Einer Analyse mittels HPLC-MS zufolge war die Thiazolinbildung im Falle der StBu-geschützten Modellpeptide in Natriumphosphatpuffer (pH 7.5; 3 Äquivalente TCEP) innerhalb von 1–3 Stunden bei Raumtemperatur abgeschlossen. Dabei wurden für die Thiazoline **1b–3b**, entstanden aus den thioxylierten Tripeptiden **1a** und **2a** beziehungsweise dem von Polyprolin abgeleiteten Thioxozeptid **3a**, nahezu quantitative Ausbeuten erzielt (Tabelle 1). Die Analyse des Reaktionsgemisches mittels analytischer HPLC zeigte, dass das thioformylierte Dipeptid **4a** das erwartete Produkt **4b** in nur 11 %-iger Ausbeute und in Begleitung eines Nebenproduktes formte, dessen Molekülmasse dem des Thiazolinhydrolyseproduktes *N*-Formyl-Cys-Phe-NH₂ entsprach. Die schnelle Hydrolyse des 2-unsubstituierten Thiazolinringes im sauren HPLC-Laufmittel (0.1 % Ameisensäure in ACN-H₂O) würde diesen Befund erklären.^[25] Das Thiobenzoylamid **5a** cyclisierte ähnlich schnell wie die aliphatischen Thioamide und formte **5b** in quantitativer Ausbeute. Thiazolin **6b**, das eine Ethoxycarbonylgruppe an C2 trägt, entstand zügig aus dem Thiooxalylderivat **6a** zusammen mit 5 % eines anderen Produktes mit der gleichen Molekülmasse wie **6b**. Es stellte sich jedoch heraus, dass dieses aus einer isobaren Verunreinigung der Ausgangsverbindung **6a** hervorging. Eine Verlängerung der Reaktionszeit führte ausnahmslos zur Hydrolyse des Thiazolinringes von **6b** (Daten nicht gezeigt). Die Thioamide **7a–9a** mit freien Thiolgruppen reagierten teilweise bereits während der Lyophilisierung aus ACN-H₂O in Gegenwart von 0.1 % Trifluoressigsäure (TFA) zu den Thiazolinen **7b** und **8b** beziehungsweise zu dem 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-thiazin **9b**. Wir stellten fest, dass **7a** und **9a** unmittelbar nach der Lyophilisierung circa 4 % und 11 % **7b** beziehungsweise **9b** enthielten (HPLC,

Tabelle 1: Synthese von Thiazolinen und Dihydrothiazinen durch Cyclodesulphydrierung von *N*-Thioacyl-2(3)-mercaptoethyl(propyl)aminderivaten.^[a]

| Ausgangsthiopeptid | Produkt | Ausbeute [%] ^[b] | Ausgangsthiopeptid | Produkt | Ausbeute [%] ^[b] |
|--------------------|---------|-----------------------------|--------------------|---------|-----------------------------|
| | | 99 | | | 99 |
| | | 98 ^[c] | | | 11 ^[e] |
| | | 97 | | | 85 ^[e] |
| | | 95 | | | 97 |
| | | 99 | | | 97 |
| | | 94 ^[d] | | | 97 |
| | | 13b 98 | | | 15b 79(68) ^[f] |
| | | 14b 97 | | | 16b: 94(55) ^[f] |

[a] Reaktionsbedingungen: 1 mM Thiopeptid, 3 mM TCEP in Phosphatpuffer (100 mM, pH 7.5), 1–2 Std., Raumtemperatur. [b] Die Ausbeuten wurden mittels HPLC bestimmt (Kurvenintegral bei 220 nm). Isolierte Ausbeuten sind in Klammern angegeben. [c] Eine verlängerte Reaktionszeit von 4 Std. war für vollständige Umsetzung erforderlich. [d] 10 Äquiv. TCEP in ACN-Ammoniumformiatpuffer (50 mM, pH 7.5) wurden eingesetzt. [e] Die Produkte hydrolysierten bereits in der Reaktionslösung. [f] Die Reaktionen wurden mit 7.5 Äquiv. TCEP in 50% ACN-Natriumphosphatpuffer bei 40 °C für 2–3 Std. durchgeführt.

220 nm). Im Falle des Penicillaminderivates **8a** wurde sogar eine fast 90 %-ige Umsetzung zu **8b** beobachtet. Eine so effektive Cyclisierung selbst in sauren Lösungen kann durch den Thorpe-Ingold-Effekt erklärt werden. Neben **8b** und der Ausgangsverbindung **8a** fanden wir kleinere Mengen (<4%) des S/O-Austauschproduktes von **8a** (Oxoamid). Um die Cyclisierung zu vervollständigen, wurden **7a–9a** in Natriumphosphatpuffer mit TCEP gelöst, worauf eine schnelle Reaktion unter Freisetzung von H₂S in sehr guten Ausbeuten zu den erwarteten Thiazolinen **7b** und **8b** führte. Das Homocysteinderivat **9b** cyclisierte in gleicher Weise und brachte das Dihydrothiazinderivat **9b** in hervorragender Ausbeute hervor. Um die Anwendungsmöglichkeiten der Reaktion in komplexeren Modellen zu sondieren, versuchten wir die Cyclisierung der Thioamide **10a** und **11a**, die zwei beziehungsweise drei *N*-thioacylierte Cysteinreste enthalten. Dabei entstand aus Verbindung **10a** leicht das

entsprechende Dithiazolin **10b**. Im Gegensatz dazu führte die Reaktion von **11a** in leicht veränderter Reaktionslösung (40% ACN wurden zugegeben, um das Ausgangsmaterial zu lösen) zu einem nicht identifizierten Nebenprodukt, was die Ausbeute von **11b** auf 75% herabsetzte.

Durch die Verwendung von 20% Dimethylformamid (DMF) anstelle von ACN oder eines Gemisches von ACN und Ammoniumformiatpuffer konnte die Ausbeute von **11b** jedoch auf 94% gesteigert werden. Zu unserer Zufriedenheit ergab die Reduktion des schwefelreichen Thioxopentapeptides **12a**, welches einen zusätzlichen Cysteinreste enthält, ein einziges Reaktionsprodukt, was die Regioselektivität der Reaktion hervorhebt. Die Struktur des Produktes **12b** wurde durch Tandem-Massenspektrometrie bestätigt (siehe Abbildung S45). Obwohl die Reduktionen und Cyclisierungen der StBu-geschützten thioacylierten Cysteinreste im Allgemeinen ohne die Bildung von Nebenprodukten verliefen

fen, beschlossen wir den Umfang der Epimerisierung des C2-Exomethin-Stereozentrums an geeigneten Modellverbindungen zu untersuchen. Dazu synthetisierten wir das acetylierte Thioxotrapeptid **13a** und dessen Epimer **14a**. Die Reduktion dieser Peptide mit drei Äquivalenten TCEP verlief schleppend, doch die Verwendung von sechs Äquivalenten TCEP beschleunigte die Entschützung der Cysteinsseitenketten. Nach zweistündiger Inkubation wurden die Proben mittels HPLC-MS analysiert und wir fanden, dass jeweils weniger als 0.5% der diastereomeren Peptide **13b** und **14b** entstanden waren. Somit ist unsere Methode auch für die Synthese von Thiazolinderivaten mit epimerisierbarem C2-Exomethin-Stereozentrum geeignet. Um den synthetischen Nutzen der Methode aufzuzeigen, begannen wir mit der Totalsynthese des marinen Naturstoffes Mollamid F (**15b**), eines cyclisches thiazolinhaltigen Peptides mit HIV-hemmender Aktivität, das ursprünglich aus der Seescheide *Didemnum molle* isoliert wurde.^[26] Dazu stellten wir zunächst das Vorläuferpeptid H-D-Phe- ψ [CSNH]-D-Cys-(StBu)-Ile-Val-Pro-Pro-OH mittels Fmoc-basierter Festphasenpeptidsynthese an einem 2-Chlorotriylharz her.

Die Abspaltung vom Trägerharz und anschließende Cyclisierung in einer Mischung von Dichlormethan (DCM) und DMF unter Verwendung von 1-Ethyl-3-[3-dimethylaminopropyl]carbodiimid (EDC) und *N*-Hydroxybenzotriazol (HOBt) gefolgt von einer Reinigung mittels präparativer HPLC lieferten das cyclische Thioxopeptid **15a**, das anschließend in wässrigem Natriumphosphatpuffer (pH 7.5) mit TCEP behandelt wurde. Aufgrund der sehr langsam erfolgenden Reduktion der Disulfidbindung erforderte die Reaktion eine längere Inkubationszeit von 2–3 Stunden, mildes Erwärmen auf 40°C und 7.5-fachen Überschuss an TCEP. Zudem stellte sich das Reaktionsgemisch als unerwartet komplex heraus und enthielt neben dem erwarteten Produkt **15b** ein Nebenprodukt mit der gleichen Molekülmasse sowie kleinere Mengen des Thiazolinhydrolyseproduktes von **15b** (Abbildung 2a).

Einer Erhebung der Grundlinie nach zu urteilen hydrolysierte **15b** zudem zu Teilen bereits während der Chromatographie. Trotz dieser Umstände isolierten wir das Produkt

schließlich erfolgreich mittels präparativer HPLC, wobei wir ACN-Ammoniumformiatpuffer-Gemische als Laufmittel verwendeten. Zu unserer Überraschung war das ¹H-NMR-Spektrum von **15b** nicht mit dem für Mollamid F publizierten Spektrum in Übereinstimmung zu bringen (siehe Abbildung S8).^[26]

In Anbetracht der schnellen Bildung eines Nebenproduktes mit der gleichen Molekülmasse entschieden wir, ausgehend von einem L-Phenylalaninbaustein das C2-Exomethin-Epimer von **15b** zu synthetisieren. In identischer Reaktionsfolge wurde dazu **16a** synthetisiert, gereinigt und mit TCEP behandelt, wobei **16b** in sehr guter Reinheit entstand (Abbildung 2b). Das ¹H-NMR- und das Fragment-Massenspektrum von **16b** waren identisch mit den für Mollamid F berichteten Spektren (siehe Abbildung S8, S13).^[26] Bemerkenswerterweise enthielt eine Lösung des ursprünglich reinen Stoffes **15b** in DMSO-d₆ nach einigen Monaten im Kühlschrank bis zu 30% **16b** (Analyse mittels HPLC-MS, Daten nicht gezeigt), was die Instabilität des *epi*-Mollamid F **15b** belegt. Daher folgern wir, dass der Phenylalaninrest in Mollamid F anders als ursprünglich berichtet (*S*)-konfiguriert ist und dessen Struktur daher zu **16b** revidiert werden muss.

In der Ursprungsveröffentlichung wurden die absoluten Konfigurationen der Aminosäurereste von Mollamid F mit der weiterentwickelten Methode von Marfey bestimmt.^[27] Die Konfiguration des Phenylalaninrestes konnte dabei allerdings nicht eindeutig festgestellt werden, da nach saurer Hydrolyse des Ausgangsmaterials und Derivatisierung etwa 60% D-Phenylalanin und 40% L-Phenylalanin detektiert wurden.^[26] Aufgrund des Enantiomerenüberschusses von D-Phenylalanin und weil mittels NMR-Spektroskopie keine Konfigurationsisomere festgestellt wurden, wurde dem Phenylalaninrest von Mollamid F eine (*R*)-Konfiguration zugewiesen. Bei dem Versuch, dieses Experiment zu wiederholen, stellten wir fest, dass die saure Hydrolyse sowohl von **15b** als auch von **16b** D- und L-Phenylalanin im gleichen Verhältnis von etwa 60:40 ergibt (Abbildung S1). Auf Grundlage dieses Befundes und der schnellen Hydrolyse von **15b** unter sauren Bedingungen sowie seiner spontanen Epimerisierung zu **16b** vermuten wir, dass der Kontakt von **15b** und **16b** mit konzentrierter Salzsäure ein Gleichgewicht zwischen den beiden Epimeren herstellt. Da der Thiazolinring von **15b** anfälliger für Hydrolyse ist als der von **16b**, würde so D-Phenylalanin im Überschuss zu L-Phenylalanin gebildet werden.

Die Effizienz und Robustheit der neuen Methode veranlassten uns, eine schnelle Synthese von Mollamid F zu entwickeln. Dazu verzichteten wir auf die Reinigung der Intermediate und führten die Makrocyclisierung des ungeinigten linearen Vorläuferpeptides, die Reduktion des Disulfides und die Heterocyclisierung *in situ* durch. Ausgehend von dem linearen Vorläuferpeptid lieferte diese optimierte Strategie eine Lösung des Rohproduktes innerhalb von nur 3–4 Stunden. Nach präparativer HPLC erhielten wir Mollamid F schließlich in einer Gesamtausbeute von 33.8% basierend auf dem mit Prolin vorbeladenen 2-Chlorotriylharz (siehe Schema 3).

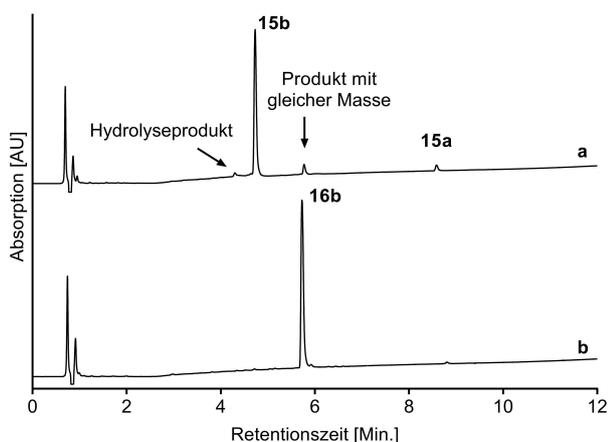
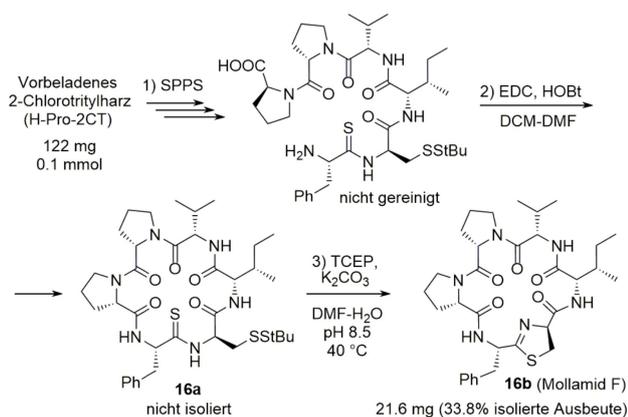


Abbildung 2. HPLC-Chromatogramme der Rohprodukte a) **15b**; b) **16b** (UV-Detektion bei 220 nm).



Scheme 3. Schnelle Synthese von Mollamid F.

Zusammenfassend präsentieren wir hier eine milde und effiziente epimerisierungsfreie Methode zu Synthese komplexer Thiazoline und Dihydrothiazine in wässrigen Lösungen. Ausgehend von leicht zugänglichen Thiopeptiden ermöglicht unser Ansatz die Bildung dieser Heterocyclen im letzten Syntheseschritt. Weiterhin bewiesen wir die Nützlichkeit und Robustheit der neuen Methode am Beispiel einer schnellen Synthese des thiazolinhaltigen Cyclopeptidalkaloids Mollamid F, dessen Stereochemie in Folge dieser Arbeit revidiert werden muss. Wir sind überzeugt, dass unsere Herangehensweise in der unkomplizierten und effizienten Synthese thiazolin- und dihydrothiazinhaliger Naturstoffe breite Anwendung finden wird.

Danksagung

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für die Unterstützung unserer Arbeit (Anträge Nr. INST 271/336-1 FUGG und Nr. INST 271/388-1). Besonderer Dank gilt Prof. Dr. Thomas Kiefhaber und Prof. Dr. Timo Niedermeyer für den Zugang zu HPLC-MS-Gerätschaften. Abschließend möchten wir Ilona Kunze für ihre hervorragende technische Unterstützung danken. Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Erklärung zur Datenverfügbarkeit

Die Daten, die die Ergebnisse dieser Studie unterstützen, sind in den Hintergrundinformationen zu diesem Artikel verfügbar.

Stichwörter: Asymmetrische Synthese · Heterocyclen · Naturstoffe · Peptide · Synthetische Methoden

- [1] C. T. Walsh, E. M. Nolan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 5655.
- [2] C. Reimann, H. M. Patel, L. Serino, M. Barone, C. T. Walsh, D. Haas, *J. Bacteriol.* **2001**, *183*, 813.
- [3] H. Haag, K. Hantke, H. Drechsel, I. Stojiljkovic, G. Jung, H. Zaehner, *J. Gen. Microbiol.* **1993**, *139*, 2159.
- [4] H.-U. Naegeli, H. Zahne, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1400.
- [5] C. D. Cox, K. L. Rinehart, Jr., M. L. Moore, J. C. Cook, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, *78*, 4256.
- [6] B. A. Johnson, H. Anker, F. L. Meloney, *Science* **1945**, *102*, 376.
- [7] D. Schummer, E. Forche, V. Wray, T. Domke, H. Reichenbach, G. Hoefle, *Liebigs Ann.* **1996**, *6*, 971.
- [8] B. Kunze, R. Jansen, L. Pridzun, E. Jurkiewicz, G. Hunsmann, G. Hoefle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1752.
- [9] S. Kobayashi, H. Nakai, Y. Ikenishi, W.-Y. Sun, M. Ozaki, Y. Hayase, R. Takeda, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 328.
- [10] H. Luesch, W. Y. Yoshida, R. E. Moore, V. J. Paul, T. H. Corbett, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5418.
- [11] K. C. Tan, T. Wakimoto, K. Takada, T. Ohtsuki, N. Uchiyama, Y. Goda, I. Abe, *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 1388.
- [12] J. C. Kwan, R. Ratnayake, K. A. Abboud, V. J. Paul, H. Luesch, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8012.
- [13] X. Zhou, H. Huang, Y. Chen, J. Tan, Y. Song, J. Zou, X. Tian, Y. Hua, J. Ju, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 2251.
- [14] a) R. Carroll, J. C. Coll, D. J. Bourne, J. K. Macleod, T. M. Zabriskie, C. M. Ireland, B. F. Bowden, *Aust. J. Chem.* **1996**, *49*, 659; b) P. Wipf, Y. Uto, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1037.
- [15] a) M. A. Walker, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5566; b) S.-L. You, J. W. Kelly, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9506; c) S.-L. You, H. Razavi, J. W. Kelly, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 83; d) A. Sakakura, R. Kondo, S. Umemura, K. Ishihara, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1641.
- [16] a) N. Galéotti, C. Montagne, J. Poncet, P. Jouin, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2807; b) P. Wipf, C. P. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6267; c) P. Wipf, P. C. Fritch, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5397; d) P. Wipf, C. P. Miller, S. Venkatraman, P. C. Fritch, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6395; e) P. Wipf, S. Venkatraman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7224; f) H. Liu, Y. Liu, Z. Wang, X. Xing, A. R. Maguire, H. Luesch, H. Zhang, Z. Xu, T. Ye, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6774.
- [17] a) R. Kuhn, F. Drawert, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1954**, *590*, 55; b) F. Fache, F. Cros, O. Piva, F. Lefebvre, *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 2098; c) X. Li, B. Zhou, J. Zhang, M. She, S. An, H. Ge, C. Li, B. Yin, J. Li, Z. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1626; d) M. Trose, F. Lazreg, M. Lesieur, C. S. J. Cazin, *Green Chem.* **2015**, *17*, 3090; e) T. Toyama, T. Saitoh, Y. Takahashi, K. Oka, D. Citterio, K. Suzuki, S. Nishiyama, *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 753.
- [18] a) R. J. Bergeron, J. Wiegand, W. R. Weimar, J. R. T. Vinson, J. Bussenius, G. W. Yao, J. S. McManis, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 95; b) X. Gao, Y. Liu, S. Kwong, Z. Xu, T. Ye, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3018; c) Q.-Y. Chen, P. R. Chaturvedi, H. Luesch, *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 190.
- [19] a) T. Tamura, PhD thesis, Japan Advanced Institute of Science and Technology (JP), **2022**; b) T. Tamura, M. Inoue, Y. Yoshimitsu, I. Hashimoto, N. Ohashi, K. Tsumura, K. Suzuki, T. Watanabe, T. Hohsaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2022**, *95*, 359.
- [20] a) A.-C. Gaumont, M. Gulea, J. Levillain, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1371; b) J. I. Badillo-Gómez, M. Gouygou, M. C. Ortega-Alfaro, J. G. López-Cortés, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 7497.
- [21] K. Yonetani, Y. Hirotsu, T. Shiba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 3302.
- [22] H. Liu, E. J. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3150.

- [23] Q. Hu, S. I. Suarez, R. A. Hankins, J. C. Lukesh III, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202210754.
- [24] Y. Huang, J. J. Ferrie, X. Chen, Y. Zhang, D. M. Szantai-Kis, D. M. Chenoweth, E. J. Petersson, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7798.
- [25] J. Walker, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 1522.
- [26] Z. Lu, M. K. Harper, C. D. Pond, L. R. Barrows, C. M. Ireland, R. M. Van Wagoner, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1436.
- [27] a) P. Marfey, *Carlsberg Res. Commun.* **1984**, *49*, 591; b) K. Harada, K. Fujii, K. Hayashi, M. Suzuki, Y. Ikai, H. Oka, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3001.

Manuskript erhalten: 31. Januar 2023
Akzeptierte Fassung online: 7. April 2023
Endgültige Fassung online: 11. Mai 2023