

- [9] A. D. Zuberbühler in *Bioinorganic Chemistry of Copper* (Hrsg.: K. D. Karlin, Z. Tyeklár), Chapman & Hall, New York, **1993**, S. 264–276, zit. Lit.
- [10] a) C. D. Gutsche, *Calixarenes, Monographs in Supramolecular Chemistry* (Hrsg.: J. F. Stoddart), The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1989**; b) *Calixarenes, a Versatile Class of Macrocyclic Compounds* (Hrsg.: J. Vicens, V. Böhmer), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1991**; c) V. Böhmer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 785–818; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 713–745; d) C. Wieser, C. B. Dieleman, D. Matt, *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *165*, 93–161; e) A. Ikeda, S. Shinkai, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1713–1734.
- [11] G. M. Sheldrick, SHELX-97, Universität Göttingen, **1997**.

## Totalsynthese des Vancomycin- und des Eremomycin-Aglycons\*\*

David A. Evans,\* Michael R. Wood, B. Wesley Trotter, Timothy I. Richardson, James C. Barrow und Jeffrey L. Katz

Vancomycin wurde 1956 aus *Streptomyces orientalis*<sup>[1]</sup> isoliert und ist der Prototyp einer großen Familie von Antibiotika, die sich durch ein Arylglycin-reiches Heptapeptid-Aglycon auszeichnen, an das eine Reihe von Zuckerresten gebunden ist. Vielfalt wird in dieser Naturstoffgruppe sowohl durch die Variation der das Aglycon aufbauenden Aminosäuren als auch durch die Art, Position und Zahl der Zuckereinheiten erreicht.<sup>[2]</sup> Vancomycin wird klinisch angewendet zur Behandlung von Infektionen, die durch Gram-positive Bakterien hervorgerufen werden, und seine Wirksamkeit gegen das Methicillin-resistente Bakterium *Staphylococcus aureus* hat Vancomycin als das Antibiotikum des letzten Ausweges gegen Infektionen dieses tödlichen Erregers etabliert.<sup>[3]</sup> Die kürzliche Entdeckung von Bakterienstämmen, die resistent gegen diese Familie von Antibiotika<sup>[4]</sup> sind, hat uns und andere<sup>[5]</sup> dazu angeregt, neue Methoden und Strategien für die Synthese jedes einzelnen Mitglieds dieser Naturstoffgruppe zu entwickeln. Hier berichten wir über die erste Totalsynthese des Vancomycin-Aglycons **1** und des Eremomycin-Aglycons **2**.<sup>[6]</sup>

Zunächst konzentrierten wir uns auf die Entwicklung von grundlegenden Reaktionen zum Aufbau der Zielstrukturen. Zu den relevanten Methoden gehören die Entwicklung neuer enantioselektiver Aminosäuresynthesen<sup>[7]</sup> und neuer Makrocyclisierungen, die den Aufbau von makrocyclischen Biaryl-ethern<sup>[8]</sup> und Biaryl-enthaltenden Tripeptiden<sup>[9]</sup> ermöglichen. Bei der Synthese des Dichlorvancomycin-Analogons (Orien-

ticin C) konnte die Anwendung dieser Methoden bereits demonstriert werden.<sup>[10]</sup>

Die größte Herausforderung bei der Synthese des Vancomycin-Grundgerüsts sind die drei stereochemischen Elemente der Atropisomerie, die durch die gehinderte Rotation in den jeweiligen cyclischen Tripeptiduntereinheiten bedingt sind. Unsere neuesten Bemühungen haben sich auf die Entwicklung von Strategien konzentriert, die den kontrollierten Aufbau dieser strukturellen Merkmale während der Synthese des Vancomycin-Grundgerüsts ermöglichen. Eine ausführliche Zusammenstellung dieser Studien, die zur Synthese von Vancomycin geführt haben, enthält der nachfolgende Beitrag.<sup>[11]</sup> Diese Untersuchungen haben sowohl den allgemeinen Syntheseplan (Abb. 1) als auch die Strategien zur

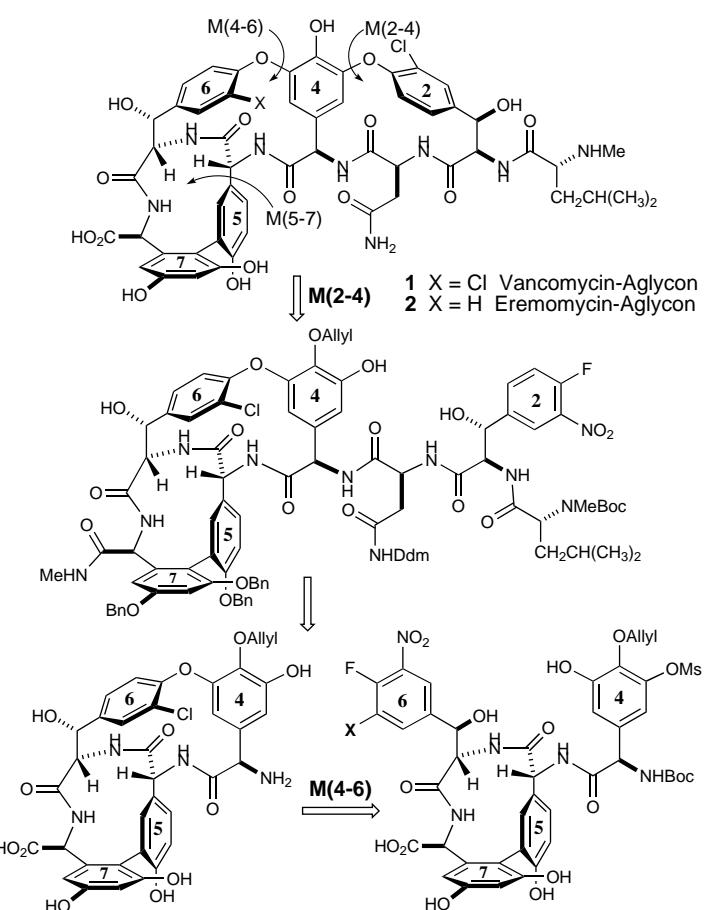


Abb. 1. Strategie zum Aufbau des Vancomycin- und des Eremomycin-Aglycons. Siehe Lit. [6] für Abkürzungen.

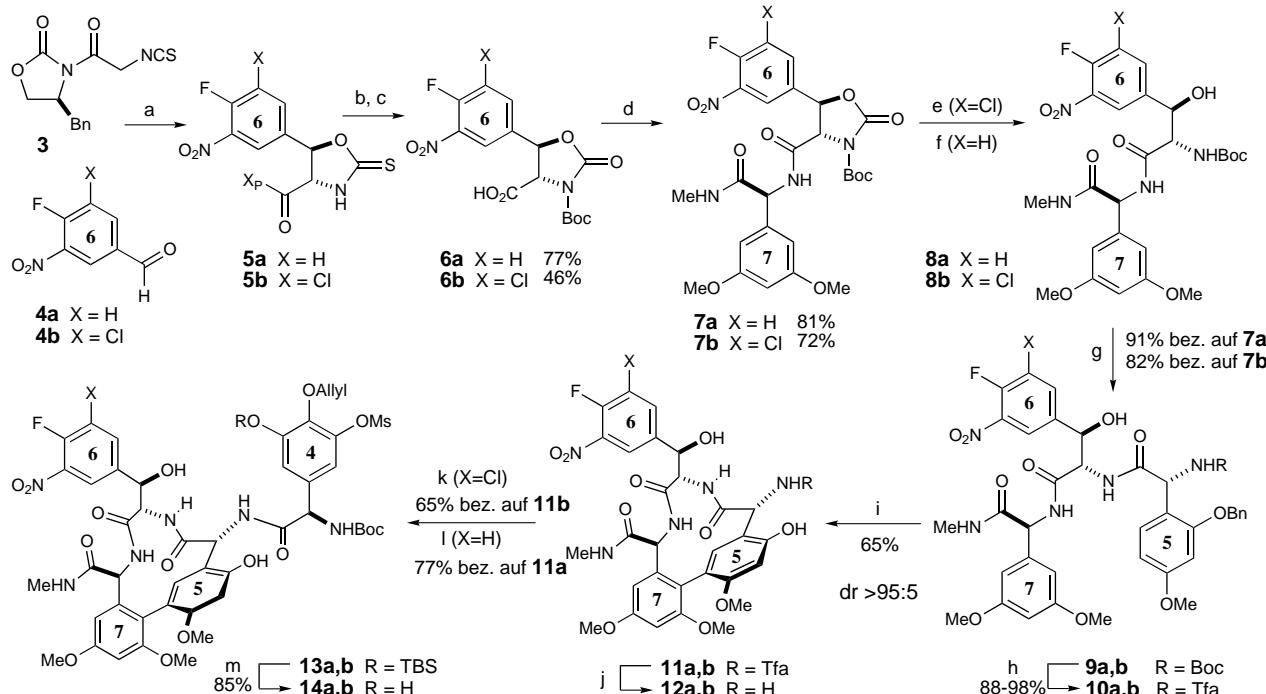
Kontrolle der Atropselektivität in jeder der cyclischen Tripeptiduntereinheiten, M(2–4), M(4–6) und M(5–7),<sup>[12]</sup> vorgegeben.

Die für das (4–7)-Tetrapeptid benötigten Aminosäuren wurden unter Anwendung unseres Oxazolidinon-Auxiliars synthetisiert.<sup>[7, 13]</sup> Für die Aminosäure 6 sahen wir zwei mögliche Analoga (Abb. 1, X = H, X = Cl) vor; diese könnten dank der Vielseitigkeit der Sandmeyer-Reaktion ( $\text{NO}_2 \rightarrow \text{H}$  oder  $\text{NO}_2 \rightarrow \text{Cl}$ ) das gewünschte M(4–6)-Chloratropisomer unabhängig vom stereochemischen Verlauf einer auf einer  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -Reaktion basierenden Makrocyclisierung liefern. Die

[\*] Prof. D. A. Evans, M. R. Wood, B. W. Trotter, T. I. Richardson, J. C. Barrow, J. L. Katz  
Department of Chemistry & Chemical Biology, Harvard University  
Cambridge, MA 02138 (USA)  
Fax: (+1) 617-495-1460  
E-mail: evans@chemistry.harvard.edu

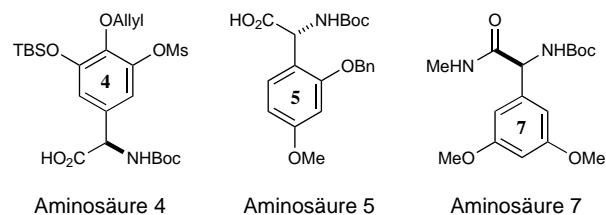
[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (NIH) gefördert.

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



**Schema 1.** Synthese des M(5–7)-Tetrapeptids. a)  $\text{Sn}(\text{OTf})_4$ , *N*-Ethylpiperidin, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , dann **4**; b)  $\text{Boc}_2\text{O}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dann  $\text{HCO}_2\text{H}/30\text{proz. H}_2\text{O}_2$ , 1/1; c) 3.1 Äquiv.  $\text{LiOOH}$ ,  $-5^\circ\text{C}$  ( $X = \text{Cl}$ ), 2.1 Äquiv.  $\text{LiOOH}$ ,  $-10^\circ\text{C}$  ( $X = \text{H}$ ); d) Aminosäure **7**, TFA, DMS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , dann **6**, EDCI·HCl, HOEt,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$  ( $X = \text{Cl}$ ), THF ( $X = \text{H}$ ),  $0^\circ\text{C}$ ; e)  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ , MeOH, Raumtemperatur (RT); f) LiOH, MeOH/H<sub>2</sub>O; g) TFAA, 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT; i)  $\text{VOF}_3$ ,  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{AgBF}_4$ , TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , dann  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ; j)  $\text{NaHCO}_3$ , MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , RT, 6 d ( $X = \text{Cl}$ ), 9–14 d ( $X = \text{H}$ ); k) Aminosäure **4**, HATU, HOAt, Collidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ ,  $-20^\circ\text{C}$ , 16 h; l) Isobutylchlorformiat, *N*-Methylmorpholin, EtOAc,  $-10 \rightarrow -5^\circ\text{C}$ , 30 min, dann Aminosäure **4** in EtOAc/DMF,  $-20^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 2 h; m) HF·Pyridin, THF, RT, 1 h ( $X = \text{Cl}$ ), TBAF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 15 min ( $X = \text{H}$ ). Siehe Lit. [6] für Abkürzungen.

Herstellung der Aminosäure **6** ging vom (Isothiocyanacetoxi)oxazolidinon **3** aus (Schema 1).<sup>[7c]</sup> Die Zinntriflat-vermittelte Aldolreaktion von **3** mit den Aldehyden **4a** oder **4b**<sup>[14]</sup> verlief mit guter Diastereoselektivität ( $\text{dr} = 95:5$ ) und lieferte die *syn*-Aldolprodukte **5a** und **5b** (Triflat = Trifluormethansulfonat). Für die nachfolgenden Umsetzungen dieser Produkte war eine sorgfältige Optimierung der Reaktionsbedingungen notwendig, um bei den elektrophilen, halogenhaltigen Nitroarenen, besonders bei den chlorhaltigen Verbindungen

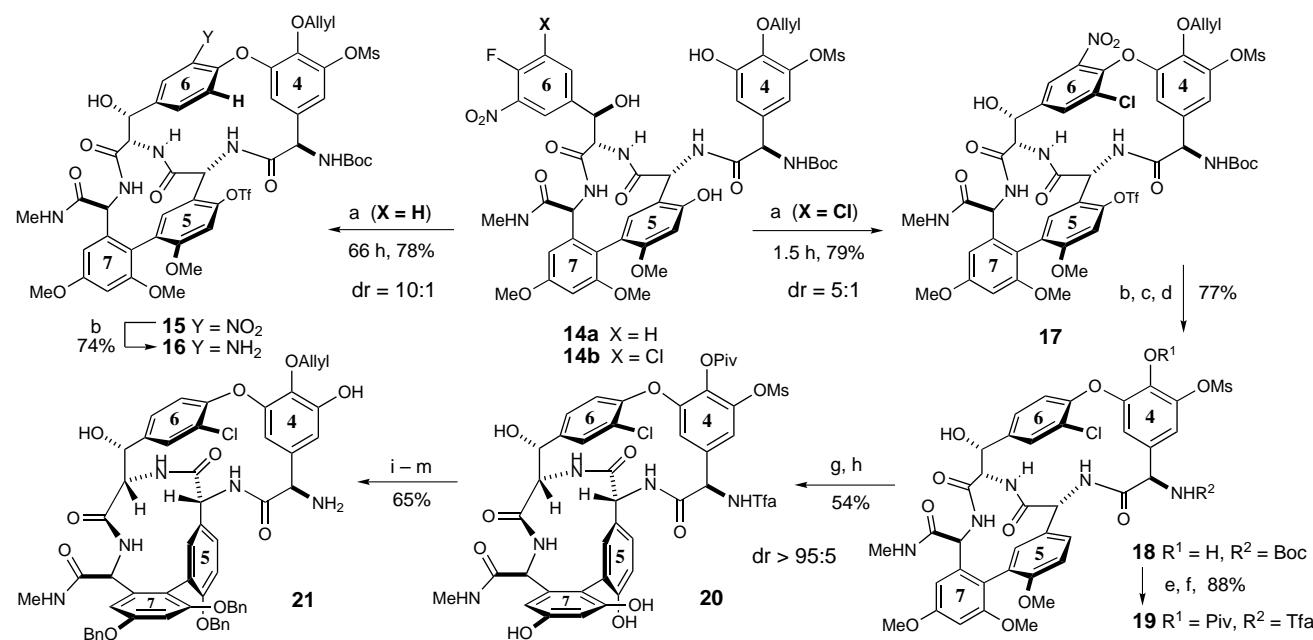


**4b–14b**, eine ungewünschte Substitution des Fluorids in einer  $S_N\text{Ar}$ -Reaktion zu verhindern. Nach Einführung der Boc-Schutzgruppe, Umwandlung in das Oxazolidinon und selektiver Abspaltung des chiralen Auxiliars wurden unter sorgfältig kontrollierten Reaktionsbedingungen<sup>[15]</sup> die Carbonsäuren **6a** und **6b** erhalten.

Die Peptidkupplung von **6a** und **6b** mit Aminosäure **7** (EDCI·HCl, HOEt,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$  4/1) lieferte die Dipeptide **7a** und **7b**. Während die endocyclische Spaltung des Oxazo-

lidinons ( $\rightarrow \mathbf{7a}$ ) mit LiOH (MeOH/H<sub>2</sub>O) erreicht werden konnte, war die entsprechende Umwandlung für das chlorhaltige **7b** durch die konkurrierende  $S_N\text{Ar}$ -Reaktion des hochreaktiven Fluorids am Ring 6 beeinträchtigt. Durch die Verwendung von  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  in MeOH konnte diese Nebenreaktion minimiert werden, und man erhielt **8b**, das nach wäßriger Aufarbeitung in ungereinigter Form weiter umgesetzt wurde. Nach Abspaltung der Boc-Gruppe wurden **8a** und **8b** mit der Aminosäure **5** gekuppelt. Nachfolgender Schutzgruppenwechsel lieferte die Tripeptide **10a** und **10b** in ausgezeichneten Ausbeuten für den Hydrolyse- und Kupplungsschritt.

Die oxidative Cyclisierung von **10a** und **10b** unter Bedingungen, die von uns bereits beschrieben wurden ( $\text{VOF}_3$ ),<sup>[9, 10]</sup> lieferte die cyclischen M(5–7)-Tripeptide **11a** und **11b** als die unnatürlichen (*R*)-Atropisomere ( $\text{dr} > 95:5$ ). Für das Abbrechen dieser Oxidation mit einem Reduktionsmittel wurde statt des üblicherweise verwendeten Zinkpulvers  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  eingesetzt, um eine unerwünschte Reduktion der Nitrogruppe im Ring 6 zu vermeiden. Unter diesen Bedingungen trat auch die erwünschte Benzyletherspaltung im Ring 5 ein.<sup>[9, 10]</sup> Wir möchten darauf hinweisen, daß wir auch die oxidative Cyclisierung von Aminosäure-7-Esteranaloga des Tripeptids **10** untersucht haben. Für diese Substrate wurde während der oxidativen Cyclisierung eine teilweise Epimerisierung des C-terminalen Aminosäureesters festgestellt, eine Nebenreaktion, die durch die Verwendung des gezeigten *N*-Methylamids völlig unterdrückt werden konnte.



Schema 2. Synthese des bicyclischen M(4–6)(5–7)-Tetrapeptids. a)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , DMSO, RT, 66 h ( $\text{X} = \text{H}$ ), 1.5 h ( $\text{X} = \text{Cl}$ ), dann  $\text{Tf}_2\text{NPh}$ , 1 h; b)  $\text{Zn}^0$ , HOAc, EtOH,  $40^\circ\text{C}$ ; c)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_2$ , kat.  $\text{Cu}_2\text{O}$ , THF/H<sub>2</sub>O,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h; d)  $[\text{Pd}(\text{dpdpf})\text{Cl}_2] \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{HCO}_2\text{H}$ , DMF,  $75^\circ\text{C}$ ; e)  $\text{PivCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, RT; f) TFA, DMS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , dann TFAA, 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ ; g)  $\text{AlBr}_3$ , dann  $\text{EtSH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; h) MeOH,  $55^\circ\text{C}$ ; i)  $\text{BnBr}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Bu}_4\text{NI}$ , DMF,  $0^\circ\text{C}$ ; j)  $\text{LiSET}$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ ; k) Allyl bromid,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $0^\circ\text{C}$ ; l) LDA, THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; m) LiOH, THF/H<sub>2</sub>O/MeOH,  $0^\circ\text{C}$ . Siehe Lit. [6] für Abkürzungen.

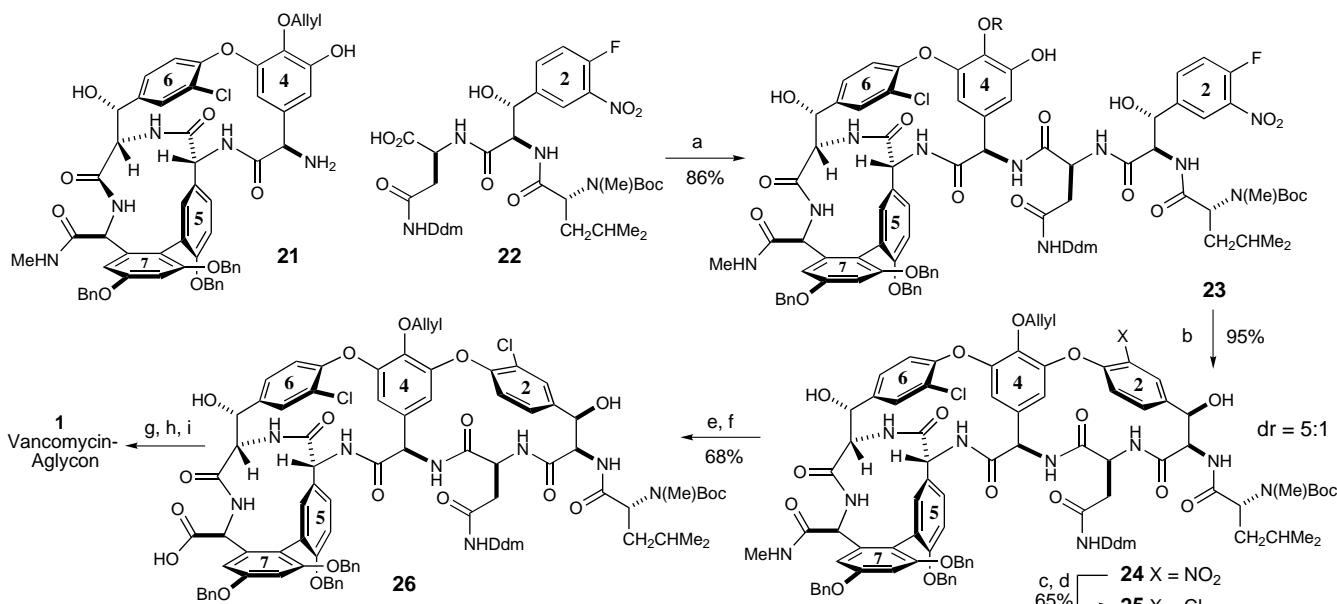
Um die Einführung der Aminosäure 4 in das M(5–7)-Tripeptid **12** vorzubereiten, wurde die Trifluoracetamid-schutzgruppe von **11** durch Behandlung mit  $\text{NaHCO}_3$  in MeOH/H<sub>2</sub>O abgespalten. Unter diesen Bedingungen fand laut HPLC-Analyse weder bei **12a** noch bei **12b** eine Substitution des Fluorids am Arenring statt. Die Kupplung<sup>[16]</sup> von **12** mit der Aminosäure 4 führte zum Tetrapeptid **13**. Um die M(4–6)-Makrocyclisierung vorzubereiten, wurde die Silylschutzgruppe am Ring 4 von **13a** unter basischen Bedingungen abgespalten (TBAF, THF). Hingegen mußten saure Bedingungen (HF · Pyridin) für die Entschützung von **13b** angewendet werden.<sup>[17]</sup>

Zur Entwicklung einer erfolgreichen Synthese ist die Atropisomerkontrolle beim Aufbau des M(4–6)-Makrocyclus eine besondere Herausforderung. Um die korrekte Anordnung des Chlorsubstituenten am Ring 6 zu erreichen, waren mehrere Strategien zu prüfen. Dazu wurde sowohl **14a** als auch **14b** in bezug auf die Diastereoselektivität im Cyclisierungsschritt untersucht (Schema 2). Optimierte Reaktionsbedingungen für die intramolekulare  $S_N\text{Ar}$ -Cyclisierung ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , DMSO, RT)<sup>[18]</sup> lieferten in der **a**-Reihe (nicht chlorhaltig) ausgehend von **14a** das unerwünschte Nitroatropisomer (dr = 10:1); die In-situ-Derivatisierung der phenolischen Hydroxygruppe am Ring 5 lieferte **15**. Die Reduktion der Nitrogruppe in **15** führte zum Hauptatropisomer **16** als kristallines Anilinderivat, dessen Struktur durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt wurde.<sup>[19, 20]</sup> Dieses Ergebnis führte zu der Vermutung, daß auch das Ring-6-Chloranalogon **14b** unter gleichem stereochemischem Verlauf (**14b** → **17**) cyclisieren würde, falls diese stereochemische Präferenz der Nitrogruppe beibehalten würde. Die Cyclisierung von **14b** lieferte in 79 % Ausbeute **17** als ein Atropisomergemisch mit 5:1-Selektivität zugunsten des erwünsch-

ten Atropisomers. Die erhöhte Elektrophilie von **14b** äußerte sich in der auffälligen Geschwindigkeitsdifferenz der beiden Cyclisierungsschritte (**14a**: 66 h; **14b**: 1.5 h).

Darüber hinaus ist es bemerkenswert, daß **14b** auch ohne Zusatz von Base in DMSO oder anderen polaren aprotischen Lösungsmitteln cyclisiert. Durch Reduktion ( $\text{Zn}^0$ , HOAc, EtOH,  $40^\circ\text{C}$ ) und Diazotierung/Reduktion ( $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_2$ ,  $\text{Cu}_2\text{O}$ , THF/H<sub>2</sub>O,  $0^\circ\text{C}$ )<sup>[21]</sup> wurde das bicyclische Peptid **17** in 88 % Ausbeute in das gewünschte Monochlorid überführt. NOE-Experimente belegen, daß das Hauptatropisomer die gewünschte (*R*)-Konfiguration<sup>[22]</sup> aufweist. Durch die Palladium-katalysierte Reduktion von **17** wurde sowohl die Triflatgruppe am Ring 5 als auch die phenolische Allylschutzgruppe (Schema 2)<sup>[23]</sup> am Ring 4 entfernt und das Phenol **18** so in 87 % Ausbeute erhalten.<sup>[24]</sup> Nach Schutzgruppenwechsel (**18** → **19**) und Methyletherspaltung ( $\text{AlBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , EtSH,  $0^\circ\text{C}$ ) wurde das bicyclische Peptid **20** in der gewünschten (*S*)-Biarylkonfiguration durch M(5–7)-Atropisomerisierung (MeOH,  $55^\circ\text{C}$ , 24 h) erhalten (dr = 95:5). Bemerkenswerterweise liegt in **20** und seinem Ring-6-Dechlor-Analogen, die wie alle übrigen Mitglieder der Vancomycin-Familie dieselbe M(5–7)-Aglconeinheit enthalten, das 5–6-Amid wie bei Vancomycin<sup>[25]</sup> in der *cis*-Konfiguration vor. Um die letzte Peptidkupplung vorzubereiten, wurde das Triphenol benzyliert und die phenolische Hydroxygruppe am Ring 4 allyliert. Das freie Amin **21** wurde dann nach Abspaltung der Mesylat- und Trifluoracetamid-Schutzgruppe erhalten.

Der Abschluß der Aglyconsynthese ist in Schema 3 zusammengefaßt. Die Kupplung von **21** mit dem Tripeptid **22**<sup>[10b]</sup> (EDCI · HCl, HOAt, THF,  $0^\circ\text{C}$ ) führte in 86 % Ausbeute ohne nachweisbare Epimerisierung zum Heptapeptid **23**. Die intramolekulare  $S_N\text{Ar}$ -Cyclisierung lieferte unter optimierten Reaktionsbedingungen (CsF, DMSO, RT, 5 h) das vollständi-



Schema 3. Synthese des Vancomycin-Aglycons. a) EDCI·HCl, HOAt, THF, 0°C; b) CsF, DMSO, RT; c) Zn<sup>0</sup>, HOAc, EtOH, 40°C; d) HBF<sub>4</sub>, tBuONO, MeCN, dann CuCl, CuCl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O; e) N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, NaOAc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CN, 0°C; f) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, LiOH, THF/H<sub>2</sub>O; g) [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], Morpholin, THF; h) 10% Pd/C, 1,4-Cyclohexadien, EtOH, RT; i) TFA, DMS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C → RT. Siehe Lit. [6] für Abkürzungen.

ge bicyclische Grundgerüst von Vancomycin als ein 5:1-Gemisch der M(2–4)-Atropisomere unter bevorzugter Bildung des gewünschten (*R*)-Isomers **24** (95 % Ausbeute). (Die Ursache dieser Diastereoselektivität wird im nachfolgenden Beitrag diskutiert.<sup>[11]</sup>) Durch Reduktion (Zn, AcOH, EtOH, 40 °C) wurde das Gemisch der Nitroatropisomere in die diastereomeren Aniline überführt, deren Trennung durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>) das gewünschte Atropisomer in 80 % Ausbeute lieferte. Die Sandmeyer-Reaktion<sup>[26]</sup> zum geschützten Vancomycin-Aglycon **25** gelang in 81 % Ausbeute.

Die Entschüttung von **25** zum Vancomycin-Aglycon **1** wurde in einer Synthesesequenz durchgeführt, die für die Synthese von Orienticin C entwickelt wurde.<sup>[10b]</sup> Das *N*-Methylamid am Carbonsäureterminus wurde selektiv in Gegenwart von sieben anderen Amidgruppen (N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, NaOAc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeCN, 0 °C) nitrosiert.<sup>[27]</sup> Die nachfolgende Umsetzung mit Lithiumhydroperoxid lieferte **26** in 68 % Ausbeute. Diese Reaktion mag wegen der anderen nitrosierbaren Gruppen unwahrscheinlich erscheinen, doch sind sterische Effekte gut dokumentiert, die mit der Nitrosierung von Amiden verbunden sind.<sup>[28]</sup> Die nachfolgende Entschüttung des Allylethers **26** ([Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], Morphin, THF, 0 °C) verlief in 62 % Ausbeute. Durch Transferhydrierung (Pd/C, 1,4-Cyclohexadien, EtOH, RT, 70 %)<sup>[29]</sup> konnte in Anwesenheit der Arylchloride die selektive Debenzylierung erreicht werden. Die abschließende Entschüttung der säurelabilen Stickstoffschutzgruppen (Boc, Ddm) wurde durch Umsetzung mit Trifluoressigsäure (TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3/1, DMS, 83 %) erreicht. Das so erhaltene Vancomycin-Aglycon **1** war identisch mit einer natürlichen Probe (<sup>1</sup>H-NMR, COSY, HPLC, MS, [α]).<sup>[30, 31]</sup>

Die vorgestellte Synthese lieferte das Vancomycin-Aglycon **1** ausgehend von 3,5-Dimethoxybenzylalkohol (Aminosäure 7) in 40 Stufen (längste lineare Sequenz). Ebenso konnte

das Eremomycin-Aglycon **2**<sup>[32]</sup> mit derselben Strategie erfolgreich synthetisiert werden. Diese Synthesen bieten einen diastereoselektiven Zugang für den Aufbau der Biarylether- und der Biarylmacrocyclen und definieren einen konvergenten Syntheseplan, der auf eine große Zahl von natürlichen und unnatürlichen Analoga in der Vancomycin-Familie erweitert werden kann.

Eingegangen am 17. August 1998 [Z12295]

**Stichwörter:** Antibiotica • Eremomycin • Naturstoffe • Totalsynthesen • Vancomycin

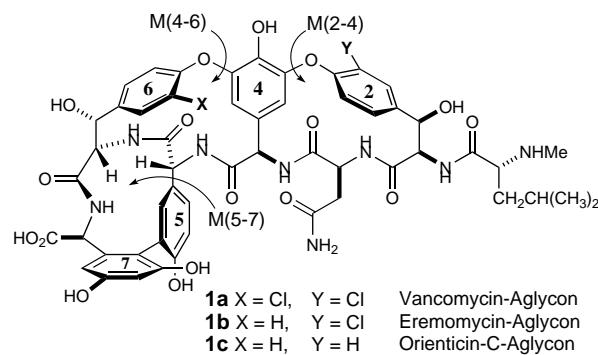
- [1] M. H. McCormick, W. M. Stark, G. E. Pittenger, R. C. Pittenger, G. M. McGuire, *Antibiot. Annu.* **1955–56**, 606–611.
- [2] Zusammenfassende Beschreibung der Vancomycin-Antibiotika: *Glycopeptide Antibiotics* (Hrsg.: R. Nagarajan), Marcel Dekker, New York, **1994**.
- [3] D. H. Williams, *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 469–477; M. Foldes, R. Munro, T. C. Sorrell, S. Shankar, M. Toohey, *J. Antimicrob. Chemother.* **1983**, 11, 21–26.
- [4] a) S. Tabaqchali, *Lancet* **1997**, 350, 1644–1645; b) R. C. Moellering, *Clin. Infectious Diseases* **1998**, 26, 1196–1199; c) C. T. Walsh, S. L. Fisher, I.-S. Park, M. Prahalad, Z. Wu, *Chem. Biol.* **1996**, 3, 21–28, zit. Lit.
- [5] Übersichten über relevante Methoden für die Synthese des Vancomycin-Aglycons: a) D. A. Evans, K. D. DeVries in Lit. [2], S. 63–103; b) A. V. Rama Rao, M. K. Gurjar, K. L. Reddy, A. S. Rao, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2135–2168; c) J. Zhu, *Synlett* **1997**, 133–144; d) R. M. Williams, J. A. Hendrix, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 889–917.
- [6] Abkürzungen: dr: Diastereomerenverhältnis, X<sub>p</sub>: (4S)-4-(Phenylmethyl)-2-oxazolidinon, Tfa: Trifluoracetyl, TFA: Trifluoressigsäure, Boc: *tert*-Butyloxycarbonyl, Tf: Trifluormethansulfonyl, Ms: Methansulfonyl, Bn: Benzyl, Piv: Pivaloyl, Ddm: 4,4'-Dimethoxydiphenylmethyl, EDCI·HCl: 1-(3-(Dimethylamino)propyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid, HOBT: 1-Hydroxybenzotriazol, DMAP: 4-Dimethylaminopyridin, DMS: Dimethylsulfid, TFAA: Trifluoressigsäure-anhydrid, HATU: *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat, HOAt: 7-Aza-1-hydroxybenzotriazol, LDA: Lithiumdiisopropylamid, dppf: 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)-ferrocen.

- [7] a) D. A. Evans, D. A. Evrard, S. D. Rychnovsky, T. Früh, W. G. Wittingham, K. M. DeVries, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1189–1192; b) D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011–4030; c) D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7151–7157.
- [8] a) D. A. Evans, J. A. Ellman, K. M. DeVries, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8912–8914; b) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, A. M. Ratz, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3189–3192; c) D. A. Evans, P. S. Watson, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3251–3254.
- [9] a) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, D. A. Evrard, K. M. DeVries, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6426–6427; b) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6029–6032.
- [10] Synthese des Aglycons von Orienticin C: a) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, A. M. Ratz, D. A. Evrard, J. C. Barrow, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3417–3418; b) D. A. Evans, J. C. Barrow, P. S. Watson, A. M. Ratz, C. J. Dinsmore, D. A. Evrard, K. M. DeVries, J. A. Ellman, S. D. Rychnovsky, J. Lacour, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3419–3420.
- [11] D. A. Evans, C. J. Dinsmore, P. S. Watson, M. R. Wood, T. I. Richardson, B. W. Trotter, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *111*, 2868–2872; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2704–2708.
- [12] Die sieben Aminosäurereste werden ausgehend vom Aminterminus fortlaufend durchnumeriert. Die M(X–Y)-Nomenklatur bezieht sich auf die Makrocyclen, bei denen die Arylgruppen X und Y durch oxidative Kupplung verknüpft sind. Bicyclische Molekülhälften werden mit M(W–Y)(X–Z) beschrieben.
- [13] Aminosäure 4 wurde aus (*R*)-*para*-Hydroxyphenylglycin erhalten.
- [14] **4b** wurde durch Chlorierung von **4a** hergestellt: F. D. March, W. B. Farnham, D. J. Sam, B. E. Smart, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4680–4682. 4-Fluor-3-nitrobenzaldehyd **4a** wurde aus 4-Fluorbenzaldehyd hergestellt: F. Michael, D. Noffz, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 1586–1589. Wir danken Dr. S. Rubenstein für die Synthese.
- [15] Alternative Reaktionsbedingungen und Reagenzien führten zu konkurrierender endocyclischer Hydrolyse und/oder zur unerwünschten nucleophilen Substitution des Fluorids: D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141–6144.
- [16] HATU-vermittelte Peptidkupplung: L. A. Carpino, A. El-Fahan, C. A. Minor, F. Albericio, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 201–203.
- [17] Die Entfernung der TBS-Schutzgruppe unterstrich den erheblichen Reaktivitätsunterschied zwischen den Chlor- und Dechlorsubstraten. Die Umsetzung von **13b** mit TBAF führte zur sofortigen M(4–6)-Cyclisierung mit verminderter Diastereoselektivität. Siehe auch Lit. [24].
- [18] Untersuchungen der Cyclisierung von **14a** ergaben, daß die Atropselektivität erheblich von der eingesetzten Base abhängt: Die Atropselektivität variiert zwischen 4:1 (KF) und 10:1 (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) bei bevorzugter Bildung des unnatürlichen Atropisomers. Es wurde weiterhin festgestellt, daß die Cyclisierungen von Substraten, in denen beide *meta*-Phenole der Aminosäure 4 ungeschützt vorlagen, unter einer Reihe von Bedingungen mit vernachlässigbarer Selektivität verliefen. Daher war die Synthese eines völlig andersartig geschützten Triphenols notwendig.
- [19] Das Eremomycin-Aglycon **2** konnte nach Diazotierung/Reduktion des Anilins **16** analog zum Vancomycin-Aglykon **1** synthetisiert werden. Synthetisches **2** war gemäß <sup>1</sup>H-NMR-, HPLC- und MS-Daten identisch mit einer natürlichen Probe.<sup>[23, 27]</sup>
- [20] Wir danken Kevin Campos für die Röntgenstrukturanalyse dieses Intermediats.
- [21] H. J. Shine, S. E. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1000–1006.
- [22] Diese Zuordnung wurde bestätigt durch die chemische Korrelation mit einem **16** entsprechenden Nebenatropisomer.
- [23] S. Cacci, P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortá, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5541–5544.
- [24] Die Abtrennung des ungewünschten M(4–6)-Atropisomers wurde am besten auf dieser Stufe vollzogen. Das gewünschte Isomer wurde in 69 % Ausbeute erhalten.
- [25] Die absolute Konfiguration von **20** wurde durch eine ROESY-Analyse (500 MHz) bestätigt.
- [26] D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, R. T. Beresis, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4721–4736.
- [27] D. A. Evans, P. H. Carter, C. J. Dinsmore, J. C. Barrow, J. L. Katz, D. W. Kung, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4535–4538.
- [28] a) J. Garcia, J. Gonzalez, R. Segura, J. Vilarrasa, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3121–3127;
- [29] A. M. Felix, E. P. Heimer, T. J. Lambros, C. Tzougraki, J. Meienhofer, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4194–4196.
- [30] Wir danken Dr. Bret Huff von Eli Lilly & Company für eine großzügige Spende an Vancomycin·HCl und Eremomycin·HOAc.
- [31] Das Vancomycin-Aglycon wurde aus Vancomycin·HCl hergestellt nach: R. Nagarajan, A. A. Schabel, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1306–1307; siehe auch F. J. Marshall, *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 18–24.
- [32] Das Eremomycin-Aglycon wurde aus Eremomycin·HOAc hergestellt nach: G. F. Gause, M. G. Brazhnikova, N. N. Lomakina, T. F. Berdnikova, G. B. Fedorova, N. L. Tokareva, V. N. Borisova, G. Y. Battia, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1790–1799.

## Unkonventionelle stereochemische Fragestellungen bei der Planung der Synthese von Vancomycin-Antibiotika: Herausforderungen durch axial- und nicht-planar-chirale Elemente der Heptapeptid-Aglyconbausteine\*\*

David A. Evans,\* Christopher J. Dinsmore, Paul S. Watson, Michael R. Wood, Timothy I. Richardson, B. Wesley Trotter und Jeffrey L. Katz

Im vorhergehenden Beitrag haben wir die erste Totalsynthese der Heptapeptid-Aglyconbausteine von Vancomycin **1a** und Eremomycin **1b** beschrieben.<sup>[1]</sup> Der Schwerpunkt dieses Beitrags liegt auf der Entwicklung stereoselektiver Methoden



für die Synthese der drei im Vancomycin vorhandenen Atropisomerie-Elemente.<sup>[2]</sup> Die Entwicklung einer Strategie zur Kontrolle dieser Elemente ist eine der größten Herausforderungen bei der Synthese dieser Naturstoffe. Um die

[\*] Prof. D. A. Evans, C. J. Dinsmore, P. S. Watson, M. R. Wood, T. I. Richardson, B. W. Trotter, J. L. Katz  
Department of Chemistry & Chemical Biology, Harvard University  
Cambridge, MA 02138 (USA)  
Fax: (+1) 617-495-1460  
E-mail: evans@chemistry.harvard.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (NIH) gefördert.