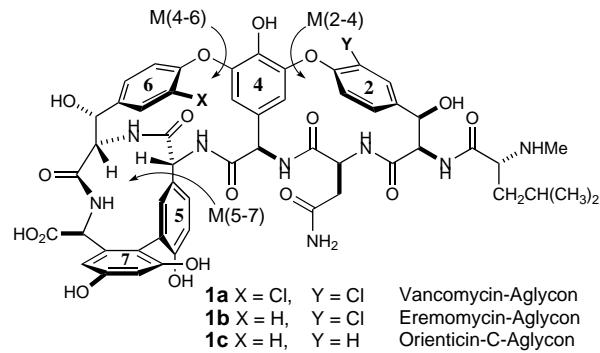


- [7] a) D. A. Evans, D. A. Evrard, S. D. Rychnovsky, T. Früh, W. G. Wittingham, K. M. DeVries, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1189–1192; b) D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011–4030; c) D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *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.

nachfolgende Diskussion zu erleichtern, haben wir ein Kalottenmodell der Struktur des Vancomycin-Aglycons im Kristall abgebildet (Abb. 1).<sup>[3]</sup>

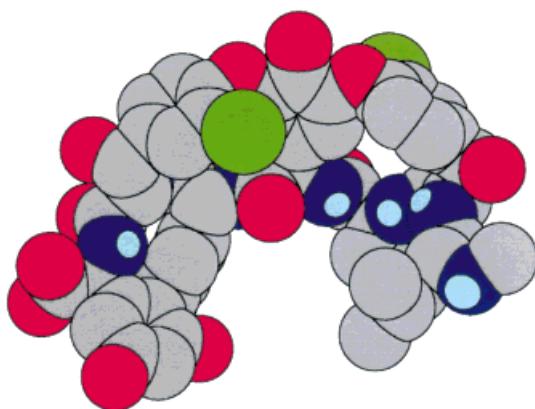


Abb. 1. Kalottenmodell des Vancomycin-Aglycons.<sup>[3b]</sup>

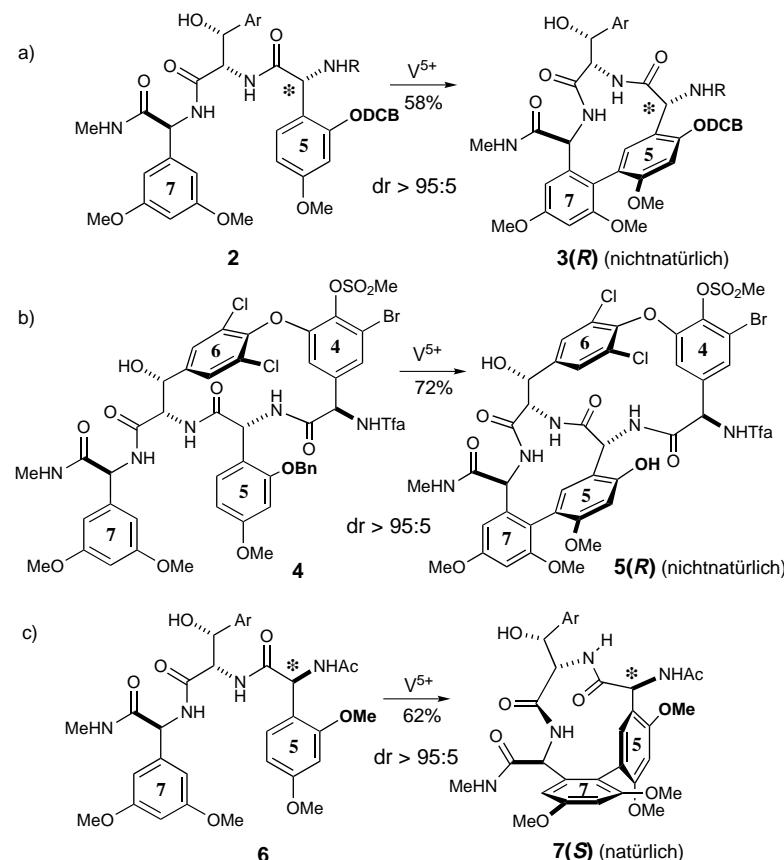
Im Vancomycin wird ein axial-chirales Strukturelement durch die hohe Rotationsbarriere der Biarylbindung erzeugt,<sup>[4]</sup> während zwei Elemente planarer Chiralität durch die gehinderte Rotation um die Achsen bedingt sind, die durch die *para*-orientierten CH(OH)- und *O*-Aryl-Substituenten in den Ringen 2 und 6 definiert sind. Diese drei Merkmale verdeutlichen die wesentliche Herausforderung der Aglyconstruktur, nämlich die Kontrolle der Atropisomerie beim Aufbau der makrocyclischen Tripeptideinheiten, die im folgenden als M(2–4), M(4–6) und M(5–7) bezeichnet werden.<sup>[5]</sup> Trotz leistungsfähiger Aminosäuresynthesen<sup>[6]</sup> und einer Strategie für die Kupplung der einzelnen Fragmente<sup>[7]</sup> ist man nach wie vor mit dem Problem konfrontiert, das Vancomycin-Aglycon als einziges von acht möglichen Atropisomeren herzustellen.

Das Gerüst des Vancomycin-Aglycons **1a** besteht aus drei miteinander verknüpften cyclischen Tripeptiden, die dem Molekül zu einer konformativ starren, kelchartigen Struktur verhelfen (Abb. 1).<sup>[3]</sup> Von den drei Bindungen, die die lineare Peptidkette des Aglycons querverknüpfen, bewirkt offensichtlich die Biarylbindung zwischen den Aminosäuren 5 und 7 die entscheidende Rigidität. Wir gingen deshalb davon aus, daß Modellstudien für die Makrocyclisierung der einzelnen Ringe, denen die M(5–7)-Tripeptideinheit fehlt, zwar helfen können, die lokalen Einflüsse zur Selektivität der Atropdiastereomere zu bestimmen, daß deren Ergebnisse jedoch weniger verlässliche Vorhersagen für die Cyclisierung komplexerer, die M(5–7)-Einheit enthaltender Substrate liefern.

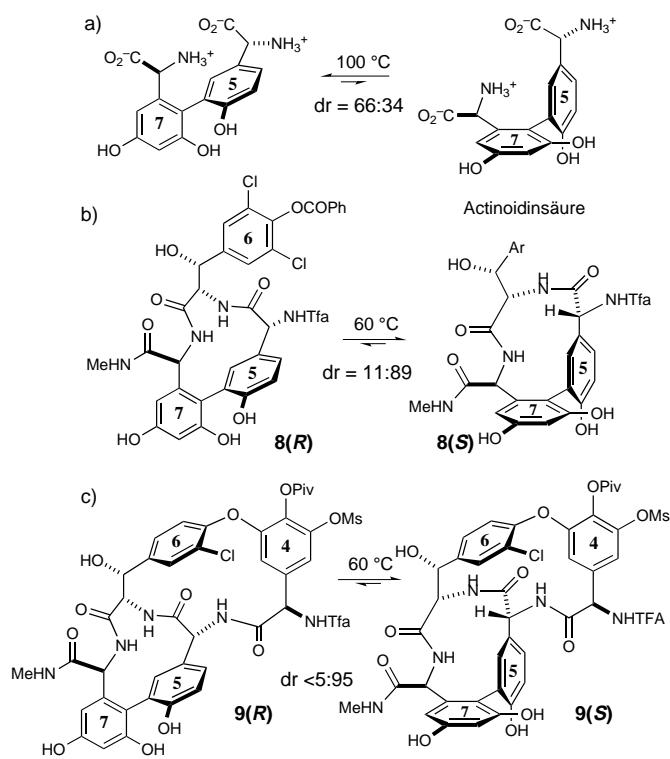
Die Synthese beginnt mit dem Aufbau der M(5–7)-Biaryleinheit.<sup>[8]</sup> Bei der oxidativen Cyclisierung von Tripeptiden wie **2** wurde eine

hohe kinetische Atropselektivität zugunsten des nichtnatürlichen Isomers **3(R)** festgestellt, wenn ein Benzoyloxysubstituent in *ortho*-Position am Ring 5 eingeführt wurde (Schema 1a).<sup>[9, 10]</sup> Diese stereochemische Bevorzugung besteht auch bei der entsprechenden komplexeren Reaktion bei der Synthese von Orienticin C (Schema 1b).<sup>[7]</sup> Aus der Tatsache, daß das diastereomere Tripeptid **6** mit dem epimeren Arylglycin in Position 5 eine hochdiastereoselektive oxidative Cyclisierung zum natürlichen Atropisomeren **7** mit (*S*)-Konfiguration eingeht,<sup>[10b]</sup> schlossen wir, daß die stereochemische Kontrolle bei diesen Cyclisierungen durch A(1,3)-Spannung<sup>[11]</sup> kontrolliert ist. Das bedeutet, daß die absolute Konfiguration des Substituenten an der Benzylposition von Ring 5 zur Kontrolle des stereochemischen Verlaufs des M(5–7)-Ringschlusses eingesetzt werden kann.

Die thermodynamische Bevorzugung für die entsprechenden Vancomycin-Biaryl-Atropisomere wird weniger durch die stereochemischen Verhältnisse in der Nähe zur Biarylbrücke als vielmehr durch die globale Struktur des Naturstoffs bestimmt (Schema 2). Zur Verdeutlichung können die von Jeffs et al. durch kontrollierte Hydrolyse von Vancomycin und Aridicin erhaltenen Aminosäurekomponenten dienen.<sup>[12]</sup> Beide Atropisomere der die Biaryleinheit enthaltenden Diaminodisäure, die als Actinoidinsäure bezeichnet wird, konnten in reiner Form isoliert und individuell bei einer Temperatur von 100 °C zu einem 2:1-Gemisch der Atropisomere äquilibriert werden, in dem die nichtnatürliche (*R*)-Form dominiert (Schema 2a). Dieses Resultat kann mit den Verhältnissen



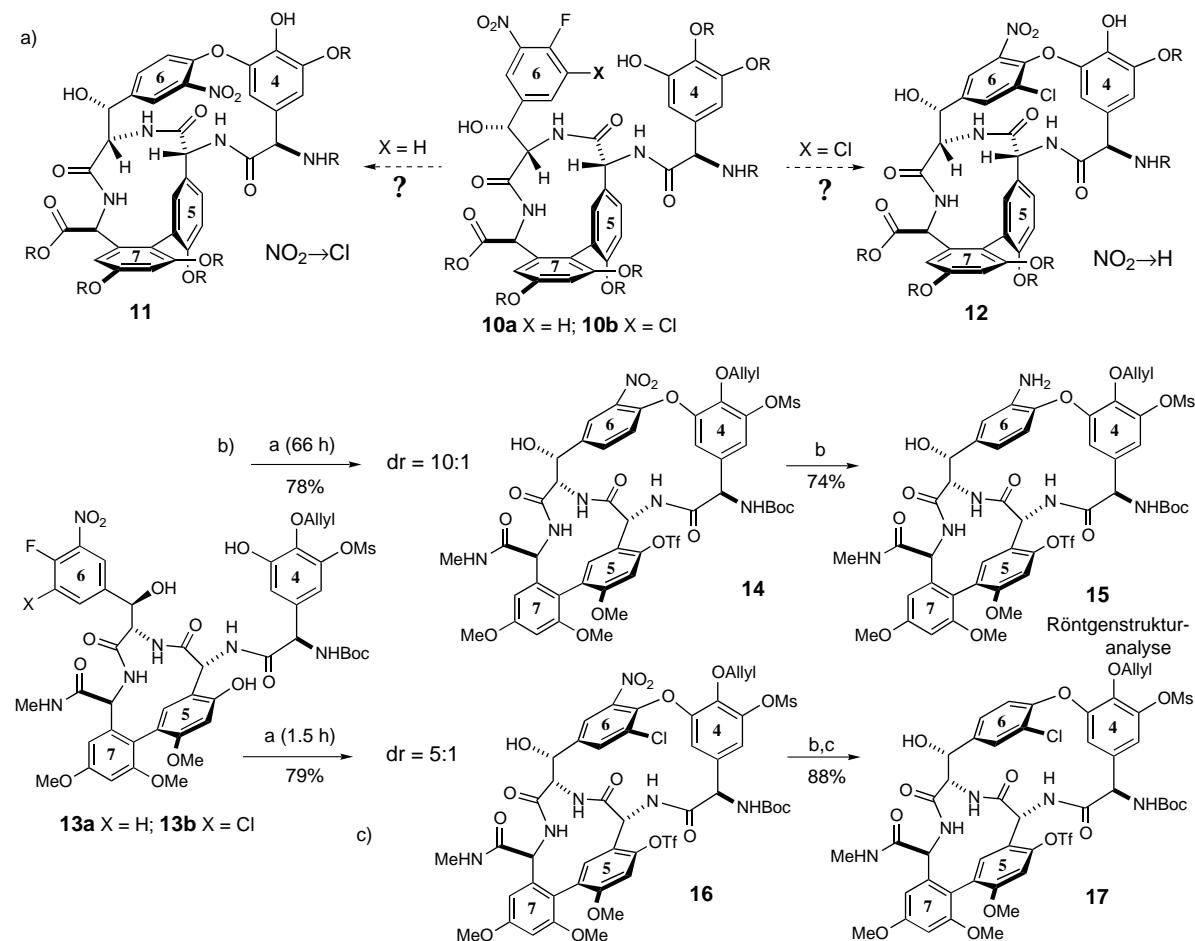
Schema 1. Diastereoselektive oxidative M(5–7)-Makrocyclisierungen. Siehe Lit. [9] für Abkürzungen.



Schema 2. Biaryl-Äquilibrierung des M(5–7)-Makrocyclus. Siehe Lit. [9] für Abkürzungen.

beim cyclischen M(5–7)-Tripeptid verglichen werden, in dem das natürliche Atropisomer **8(S)** überwiegt ( $dr = 89:11$ , Schema 2 b).<sup>[10]</sup> Die Bevorzugung für das auch im Naturstoff vorliegende (*S*)-Atropdiastereomer kommt im bicyclischen M(5–7)(4–6)-Tetrapeptid noch stärker zum Ausdruck ( $dr > 95:5$ , Schema 2 c).<sup>[1]</sup>

Die  $S_NAr$ -Makrocyclisierung von phenolischen Substraten ist eine verlässliche Methode für den Aufbau von Tripeptiden, die makrocyclische Biarylether enthalten,<sup>[13]</sup> wie von uns kürzlich beim Aufbau der M(2–4)-Untereinheit von Orien-ticin C demonstriert wurde.<sup>[7]</sup> Wir planten, diastereoselektive Varianten dieses Prozesses für den Aufbau der M(4–6)-Einheit zu nutzen (Schema 3 a). Dank der Vielseitigkeit der Sandmeyer-Reaktion ( $\text{NO}_2 \rightarrow \text{H}$  oder  $\text{NO}_2 \rightarrow \text{Cl}$ ) kann das gewünschte Ring-6-Chlor-Atropisomer durch beide stereo-chemisch möglichen Reaktionen (**10a** → **11** oder **10b** → **12**) erhalten werden. Diese Cyclisierungsstrategie wurde an den Tetrapeptiden **13a** und **13b** getestet (Schema 3).<sup>[11]</sup> Der Ringschluß von **13a** in Gegenwart von  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (DMSO, Raumtemp., 66 h) lieferte das nichtnatürliche, (*S*)-konfigurierte M(4–6)-Atropisomer **14** mit einer Stereoselektivität von 10:1 (Schema 3 b), wie durch NOE-Experimente belegt wurde.<sup>[14]</sup> Durch eine Röntgenstrukturanalyse des Anilins **15**, das durch Derivatisierung des Hauptatropisomers erhalten wurde, konnte die stereochemische Zuordnung bestätigt werden. Die stereochemische Bevorzugung des Nitrosubstituenten



Schema 3. Diastereoselektive  $S_NAr$ -M(4–6)-Makrocyclisierungen. a)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , DMSO, Raumtemperatur (RT), dann  $\text{Tf}_2\text{NPh}$ , 1 h; b)  $\text{Zn}^\circ$ ,  $\text{HOAc}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $40^\circ\text{C}$ ; c)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_2$ , kat.  $\text{Cu}_2\text{O}$ ,  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h. Siehe Lit. [9] für Abkürzungen.

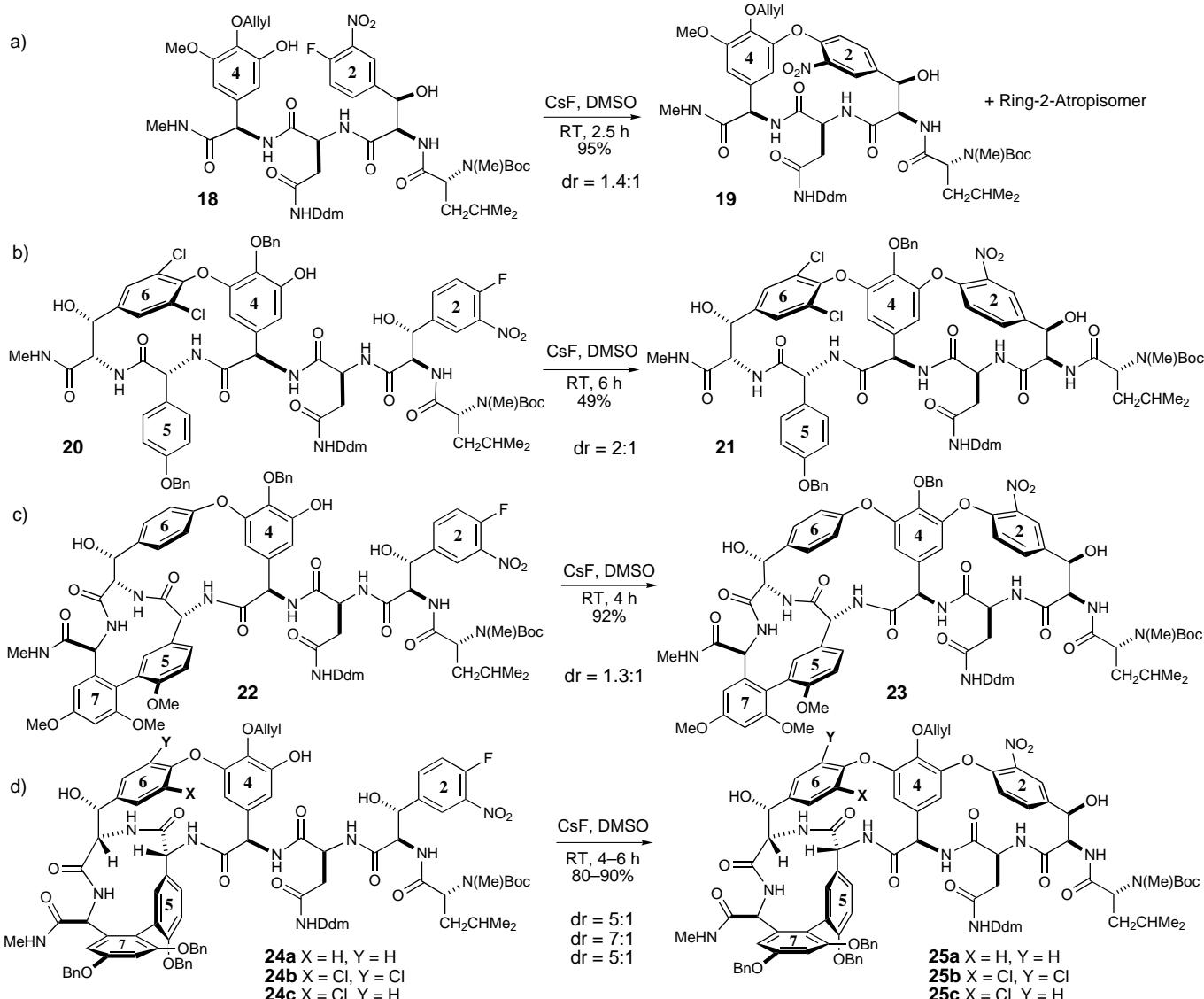
wurde auch im chlorierten Analogon **13b** beibehalten, so daß der gewünschte Biarylether **16** mit einer Atropdiastereoselektivität von 5:1 erhalten wurde (Schema 3c). Die Umwandlung von **16** in das Anilinderivat mit anschließender Diazotierung und Reduktion lieferte das bicyclische M(4–6)(5–7)-Monochlorid **17**, ein Schlüsselintermediat für die Synthese von Vancomycin.<sup>[1]</sup>

Die letzte Phase der Synthese erforderte den erfolgreichen Einbau des M(2–4)-Makrocyclus in die bicyclischen M(4–6)(5–7)-Tetrapeptid-Intermediate. Daher wurde eine detaillierte Untersuchung der Faktoren, die einen Einfluß auf die Atropdiastereoselektivität des Chlorsubstituenten am Ring 2 von Vancomycin ausüben, an den in Schema 4 gezeigten S<sub>N</sub>Ar-Cyclisierungen durchgeführt. Bei einfachen Tetrapeptiden wie **18** findet die Makrocyclisierung (CsF, DMSO, 25 °C, 2.5 h) nur mit geringer Stereoselektivität statt (*dr* = 1.4:1, (Schema 4a)). Auch durch einen Wechsel des Lösungsmittels (DMSO oder DMF) und den Einsatz von Cyclisierungs-Promotoren konnten diese Resultate nicht we-

sentlich verbessert werden. Diese Ergebnisse sowie die weiteren Untersuchungen machen deutlich, daß das Amidrückgrat der Aminosäuren 1–3 nur einen geringen Einfluß auf den stereochemischen Verlauf des Ringschlusses ausübt.<sup>[15, 16]</sup>

Als nächstes wurden Untersuchungen zu M(2–4)-Cyclisierungen strukturell komplexerer Hexapeptidsubstrate durchgeführt, die die M(4–6)-Untereinheit enthalten. Der Ringschluß (CsF, DMSO, 25 °C, 6 h) von **20** verlief nur wenig diastereoselektiv (*dr* = 2:1) zugunsten des gewünschten (*R*)-Atropisomers (Schema 4b) und langsamer als der von **18**.<sup>[14, 17]</sup> Anschließend untersuchten wir konformative Effekte, die das bicyclische M(4–6)(5–7)-Tetrapeptid ausübt (Schema 4c, d). Das Substrat **22** mit der natürlichen M(5–7)-Konfiguration cyclisierte mit geringer Atropdiastereoselektivität (*dr* = 1.3:1), ähnlich wie bei **20**. Sowohl bei **20** als auch bei **22** ist die 5–6-Amidbindung *trans*-konfiguriert, im Unterschied zu der *cis*-Konfiguration von Vancomycin.

Wir untersuchten nun den Einfluß des natürlichen M(5–7)-Biaryl-Atropisomers, das eine *cis*-5–6-Amidbindung enthält



Schema 4. Diastereoselektive S<sub>N</sub>Ar-M(2–4)-Makrocyclisierungen. Siehe Lit. [9] für Abkürzungen.

(Substrate **24a–c**, Schema 4d). Ringschlüsse dieser Substrate lieferten die gewünschten M(2–4)-Atropisomere mit guter Selektivität. Interessanterweise ist die Stereoselektivität der Cyclisierung der Chlorverbindung **24b** ( $d_r = 7:1$ ) nur unwe sentlich größer als die, die für das Dechlor-Substrat **24a** ( $d_r = 5:1$ ) ermittelt wurde. Daran wird deutlich, daß der Chlorsubstituent im Ring 6 nur eine untergeordnete Rolle beim stereochemischen Verlauf des Cyclisierungsprozesses spielt. Dieses Argument wird gestärkt durch den Ringschluß des Monochlorderivats **24c**, in dem bereits zwei der drei Atropisomerie-Elemente des Vancomycins enthalten sind (Schema 4d). Der Verlauf dieser Cyclisierung, der durch die oben beschriebenen Analogien vorhergesagt wurde, gewährleistet ebenfalls die erforderliche stereochemische Disposition des Chlorsubstituenten im Ring 2, so daß dieselben atropdiastereomeren Verhältnisse wie im Vancomycin geschaffen werden. Die natürliche Konfiguration der M(5–7)-Biaryleinheit übt dementsprechend subtile sterische und elektronische Effekte aus, die eine kinetische Bevorzugung der gewünschten M(2–4)-Cyclisierung bewirken.<sup>[18]</sup> Durch die hier beschriebenen Ergebnisse wurde somit das Vorgehen bei der Synthese des Eremomycin- und des Vancomycin-Aglycons festgelegt, die in der vorhergehenden Mitteilung beschrieben wurde.<sup>[1]</sup>

Eingegangen am 17. August 1998 [Z12296]

**Stichwörter:** Antibiotika • Atropisomerie • Chiralität • Nucleophile aromatische Substitutionen • Vancomycin

- [1] D. A. Evans, M. R. Wood, B. W. Trotter, T. I. Richardson, J. C. Barrow, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2864–2868; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2700–2704.
- [2] Eine allgemeine Diskussion der Chiralität in Verbindungen ohne Chiralitätszentren: E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, Wiley, New York, **1994**, Kap. 14, S. 1119–1190 (auf S. 1193 findet sich eine Definition der Atropisomerie). Siehe auch: E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Organische Stereochemie* (Hrsg.: H. Hopf, J. Mulzer), Wiley-VCH, Weinheim, **1997**.
- [3] a) Ureido-Balhimycin-Struktur: G. M. Sheldrick, E. Paulus, L. Vertesy, F. Hahn, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1995**, *51*, 89–98; b) Vancomycin-Struktur: M. Schäfer, T. R. Schneider, G. M. Sheldrick, *Structure* **1996**, *4*, 1509–1515.
- [4] a) F. H. Westheimer, J. E. Mayer, *J. Chem. Phys.* **1946**, *14*, 733–738; b) F. H. Westheimer, *J. Chem. Phys.* **1947**, *15*, 252–260; c) M. Rieger, F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 19–28.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Eine Synthese des Orientin-C-Aglycons: 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.
- [8] Für Modellstudien zum Aufbau der M(5–7)-Biaryl-Verknüpfung siehe: a) K. C. Nicolaou, X.-J. Chu, J. M. Ramanjulu, S. Natarajan, S. Bräse, F. Rübsam, C. N. C. Boddy, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1551–1552; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1539–1540; b) K. C.

Nicolaou, J. M. Ramanjulu, S. Natarajan, S. Bräse, H. Li, C. N. C. Boddy, *Chem. Commun.* **1997**, 1899–1900.

- [9] Abkürzungen: Tfa: Trifluoracetyl, TFA: Trifluoressigsäure, DMSO: Dimethylsulfoxid, Boc: *tert*-Butoxycarbonyl, Tf: Trifluormethansulfonyl, Ms: Methansulfonyl, Ac: Acetyl, Ddm: 4,4'-Dimethoxydiphenylmethyl, Bn: Benzyl, DCB: 3,4-Dichlorbenzyl, Piv: Pivaloyl.
- [10] 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.
- [11] R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841–1860.
- [12] P. W. Jeffs, G. Chan, L. Mueller, C. DeBrosse, L. Webb, R. Sitrin, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4272–4278.
- [13] a) A. V. Rama Rao, M. K. Gurjar, K. L. Reddy, A. S. Rao, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2135–2168; b) J. Zhu, *Synlett* **1997**, 133–144.
- [14] Die Konfiguration der M(4–6)- und M(2–4)-Makrocyclen konnte durch <sup>1</sup>H-NOE-Daten der Protonen am Stickstoff-enthaltenden Arenring bestimmt werden; deren Positionen wurden relativ zu den benzylischen OH-funktionalisierten Stereozentren in *para*-Stellung zur Biaryletherbrücke zugeordnet.
- [15] D. A. Evans, P. S. Watson, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3251–3254.
- [16] Ähnliches wurde bei monocyclischen Modellsystemen festgestellt: a) D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 3091–3096; b) D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, R. T. Beresis, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4721–4736.
- [17] Ein verwandter, mit geringer Atropselektivität verlaufender Ringschluß ( $K_2CO_3/CaCO_3$ , DMF, 45 °C) wurde kürzlich beschrieben: D. L. Boger, R. T. Beresis, O. Loiseleur, J. H. Wu, S. L. Castle, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 721–724.
- [18] Es besteht auch die Möglichkeit einer thermischen Atropisomerisierung der M(2–4)- und M(4–6)-Ringe, wie Boger et al. berichteten: D. L. Boger, O. Loiseleur, S. L. Castle, R. T. Beresis, J. H. Wu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 3199–3202. Siehe auch Lit. [16b].

## Totalsynthese des Vancomycin-Aglycons – Teil 1: Synthese der Aminosäuren 4–7 und Aufbau des AB-COD-Ringgerüsts\*\*

K. C. Nicolaou,\* Swaminathan Natarajan, Hui Li, Nareshkumar F. Jain, Robert Hughes, Michael E. Solomon, Joshi M. Ramanjulu, Christopher N. C. Boddy und Masaru Takayanagi

Vancomycin **1** (Abb. 1) ist ein klinisch wirksames Antibiotikum, das bei schweren bakteriellen Infektionen eingesetzt

[\*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. S. Natarajan, H. Li, Dr. N. F. Jain, R. Hughes, Dr. M. E. Solomon, Dr. J. M. Ramanjulu, C. N. C. Boddy, Dr. M. Takayanagi  
Department of Chemistry und  
Skaggs Institute for Chemical Biology  
Scripps Research Institute  
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)  
Fax: (+1) 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)

[\*\*] Wir danken Dr. D. H. Huang und Dr. G. Siuzdak für ihre Hilfe bei der NMR-Spektroskopie bzw. bei der Massenspektrometrie. Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (USA), vom Skaggs Institute for Chemical Biology, durch Postdoktoranden-Stipendien der National Institutes of Health (J.M.R.) und der George E. Hewitt Foundation (M.S.) sowie von den Firmen Pfizer, Schering Plough, Hoffmann La Roche, Merck und Dupont-Merck gefördert.