

(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** (dr = 7:1) nur unwesentlich größer als die, die für das Dechlor-Substrat **24a** (dr = 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 atropidiastereomeren 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.^[18] 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.^[1]

Eingegangen am 17. August 1998 [Z12296]

Stichwörter: Antibiotica • 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 durchnummeriert. 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 Orienticin-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: Trifluoressigsäure, 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 ¹H-NOE-Daten der Protonen am Stickstoff-enthaltenden Arenring bestimmt werden; deren Positionen wurden relativ zu den benzyllischen 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 (K₂CO₃/CaCO₃, 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 Atropisomer-Äquilibrierung 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.

wird, die von einigen wirkstoffresistenten Pathogenen hervorgerufen werden.^[1] Seine medizinische Bedeutung und sein interessanter Wirkmechanismus^[2] in Verbindung mit seinem ungewöhnlichen Molekülaufbau^[3] haben Syntheseschemiker

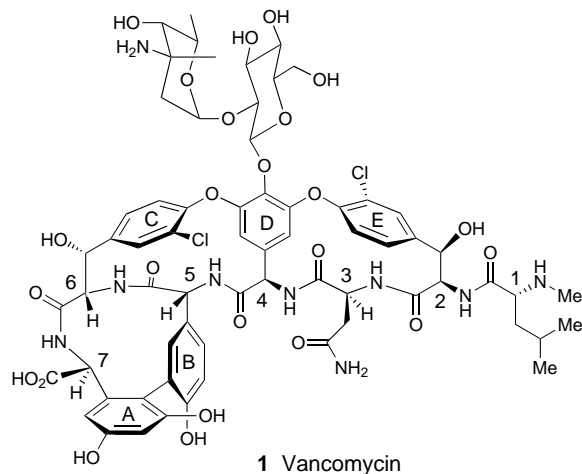
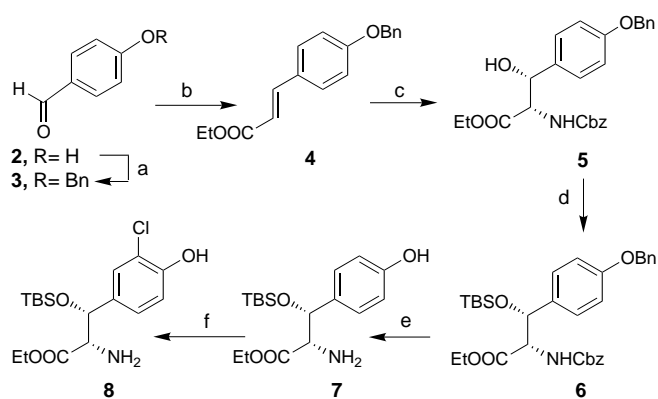


Abb. 1. Molekülstruktur von Vancomycin **1**. Die Aminosäuren sind mit Ziffern, die aromatischen Ringe mit Großbuchstaben bezeichnet.

schon seit einiger Zeit fasziniert.^[4] Nachdem wir eine Reihe von Synthesemethoden und Strategien für diesen Verbindungstyp entwickelt hatten,^[5] konzentrierten wir unsere Anstrengungen auf die Totalsynthese von **1**.^[6] In diesem und in den folgenden Beiträgen^[7] möchten wir unsere Fortschritte und Ergebnisse auf diesem Gebiet vorstellen. Dabei beginnen wir mit der stereoselektiven Synthese der Aminosäuren 4–7 (Verbindungen **8**, **22**, **27** und **32**) und des Biaryl-Ringsystems (siehe Verbindung **35**) sowie mit dem Aufbau des AB-COD-Gerüsts (siehe Verbindung **46a**) von Vancomycin.

Schema 1 skizziert die Synthese der Aminosäure 6 in ihrer geschützten Form **8**. So erhielt man durch Benzylierung von 4-



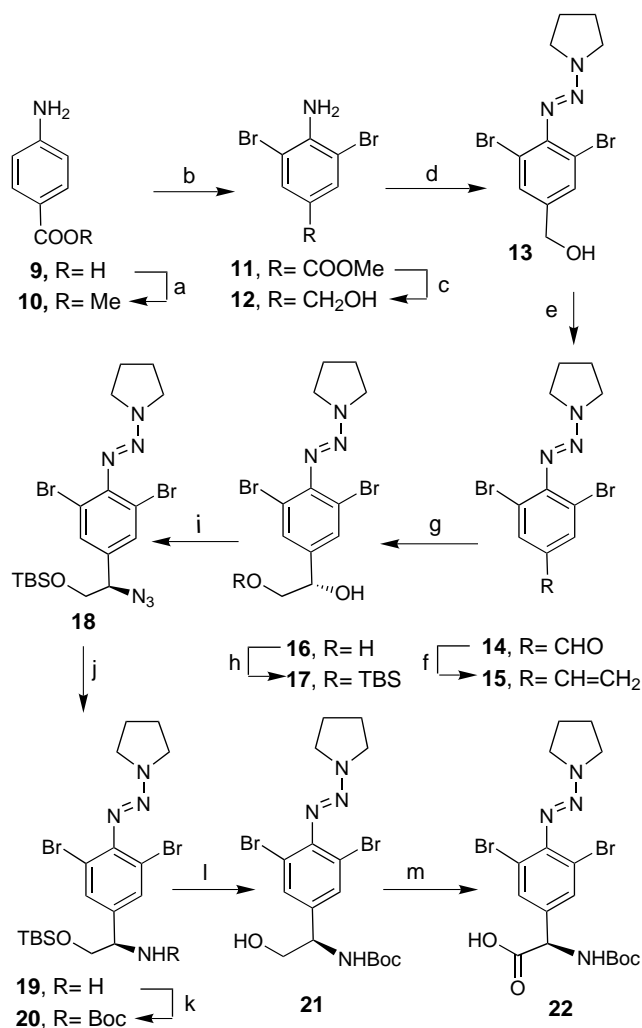
Schema 1. a) K_2CO_3 (1.5 Äquiv.), BnBr (1.0 Äquiv.), KI (0.1 Äquiv.), DMF, 25°C , 12 h, 98%; b) $(\text{EtO})_2(\text{O})\text{PCH}_2\text{COOEt}$ (1.1 Äquiv.), KOH (1.5 Äquiv.), THF, 25°C , 12 h, 95%; c) NaOH (3.0 Äquiv.), BnOCONH_2 (3.1 Äquiv.), $t\text{BuOCl}$ (3.0 Äquiv.), $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$ (0.05 Äquiv.), $\text{K}_2[\text{OsO}_2(\text{OH})_4]$ (0.04 Äquiv.), $n\text{PrOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1), 25°C , 12 h, 45% (87% ee); d) TBSOTf (1.1 Äquiv.), 2,6-Lutidin (1.5 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C , 0.5 h, 98%; e) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0.01 Äquiv.), MeOH, 0.5 h, 95%; f) SO_2Cl_2 (1.0 Äquiv.), Et_2O (3.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C , 1 h, 80%. – Bn = Benzyl; Cbz = Benzyloxycarbonyl; $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$ = 1,4-Bis(dihydrochinidinyl)-anthrachinon; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl; TBSOTf = *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat.

Hydroxybenzaldehyd **2** mit BnBr unter basischen Bedingungen (\rightarrow **3**) und anschließende Olefinierung mit dem Anion von $(\text{EtO})_2(\text{O})\text{PCH}_2\text{COOEt}$ den α,β -ungesättigten Ethylester **4**. Die asymmetrische Aminohydroxylierung nach Sharpless^[8] lieferte direkt das Cbz-geschützte Derivat **5** des gewünschten Aminoalkohols. Die Hydroxygruppe von **5** wurde anschließend mit TBSOTf in Gegenwart von 2,6-Lutidin geschützt (\rightarrow **6**). Nach Hydrogenolyse zur Abspaltung der Benzyl- und der Cbz-Gruppe wurde das Phenol **7** erhalten. Durch die abschließende Chlorierung mit SO_2Cl_2 ^[9] wurde die angestrebte Zwischenstufe **8** erhalten. Dieses enantiomerenangereicherte Fragment wurde mit dem enantiomerenreinen Fragment **35** gekuppelt, und die so erhaltenen Diastereomere wurden getrennt (siehe Schema 4).

Die Syntheseroute zu Verbindung **22**, dem Äquivalent der zentralen Aminosäure 4, ist in Schema 2 dargestellt. Aus 4-Aminobenzoessäure **9** wurde der Methylester **10** hergestellt und dieser zum Dibromid **11** umgesetzt. Die Reduktion der Estergruppe mit LiAlH_4 lieferte den Alkohol **12**, dessen Aminogruppe diazotiert wurde. Das dabei entstandene Diazoniumsalz wurde mit Pyrrolidin zum Triazen **13** abgefangen. Die Oxidation der Hydroxygruppe in **13** mit PCC führte zum Aldehyd **14**, der durch eine Wittig-Reaktion in das terminale Olefin **15** umgewandelt wurde. Die asymmetrische Dihydroxylierung (AD) mit dem AD-Reagens- α nach Sharpless^[10] ergab das Diol **16**, das selektiv mit $\text{TBSCl}/\text{Imidazol}$ silyliert wurde (\rightarrow **17**). Die Reaktion der Monosilylverbindung **17** mit DPPA in Gegenwart von Ph_3P und DEAD lieferte unter Inversion der Konfiguration^[11] das Azid **18**, dessen Reduktion mit Ph_3P und H_2O zum gewünschten Amin **19** führte. Abschließend wurde dessen Boc-geschütztes Derivat **20** desilyliert (\rightarrow **21**) und dann mit $\text{TEMPO}/\text{NaOCl}$ oxidiert, was zur Triazencarbonsäure **22** führte.

Die AB-Biaryleinheit von Vancomycin,^[4a,5b,c] die die beiden Aminosäuren 5 und 7 enthält, war eine größere Herausforderung und wurde in Form ihres Azid-Äquivalents **35** aus dessen Komponenten **27** und **32** aufgebaut (Schema 3). Das Fragment **27** wurde auf direktem Weg aus 4-Hydroxyphenylglycin **23** über Veresterung (\rightarrow **24**), Bildung des Boc-geschützten Derivats (\rightarrow **25**), Methylierung (\rightarrow **26**) und Iodierung (\rightarrow **27**) synthetisiert. Verbindung **32**, das Boronsäurederivat der Aminosäure 7, wurde aus 3,5-Dimethoxybenzaldehyd **28** über die Reaktionssequenz Wittig-Olefinierung (\rightarrow **29**), asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung (\rightarrow **30**), selektive Monobenzylierung mit $n\text{Bu}_2\text{SnO}/\text{BnBr}$ ^[12] (\rightarrow **31**) und Borierung (\rightarrow **32**) erhalten. Die letztgenannte Umsetzung wurde durch Einwirkung von $n\text{BuLi}$ (2.2 Äquiv.) auf den Benzylalkohol **31**,^[13] Abfangen mit $\text{B}(\text{OMe})_3$ und saure Hydrolyse erreicht.

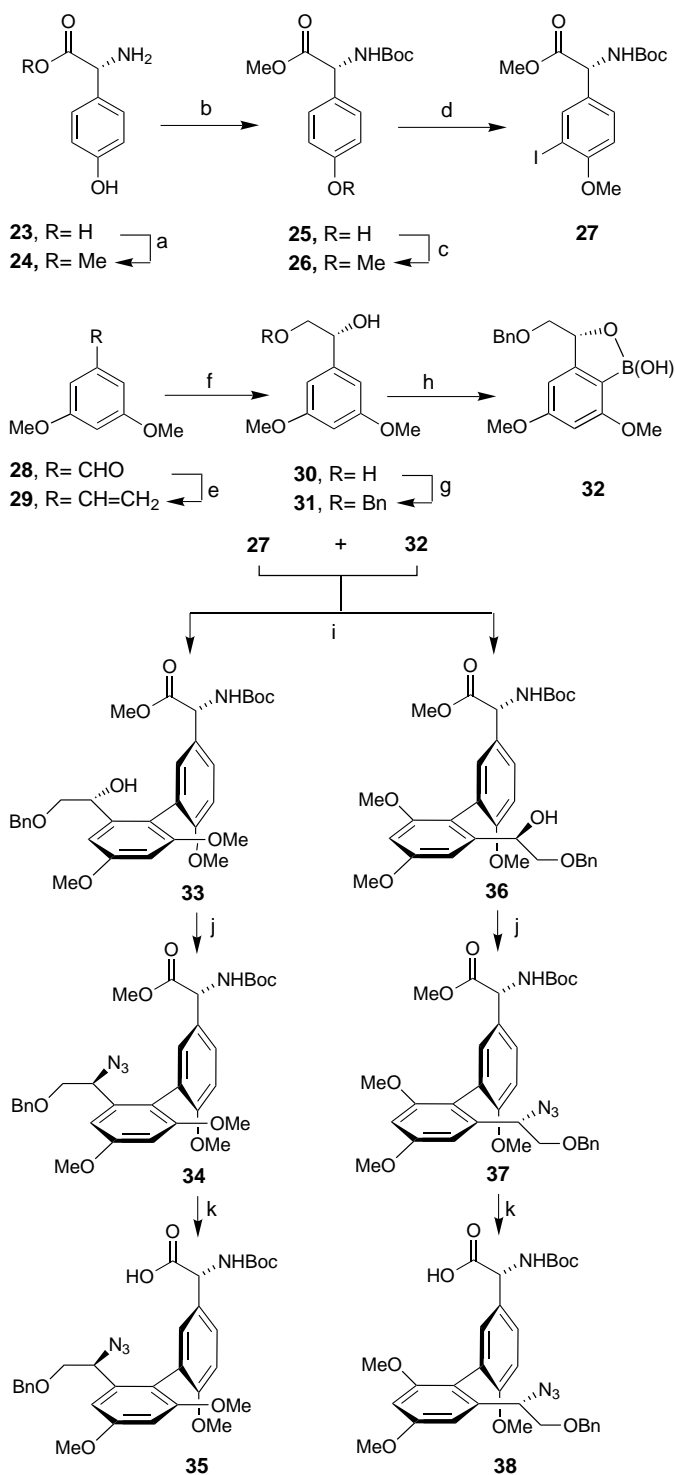
Die Kupplung der Fragmente **27** und **32** erfolgte unter Suzuki-Bedingungen^[14] $[\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4]$ als Katalysator, Na_2CO_3 glatt und lieferte die beiden Atropisomere **33** und **36** in 84% Ausbeute und einem Verhältnis von ca. 2:1. Durch Einbau in das AB-COD-Ringsystem von Vancomycin (siehe Verbindung **46a** in Schema 5) und Bestimmung der Konfigurationen der Stereozentren über Kern-Overhauser-Effekt(NOE)-Studien (siehe Tabelle 2) konnte gezeigt werden, daß die Hauptkomponente **33** dem natürlich vorkommenden Atropisomer entsprach. Mit beiden Atropisomeren **33** und **36**



Schema 2. a) SOCl₂ (1.0 Äquiv.), MeOH, Rückfluß, 2 h, 100%; b) Br₂ (2.0 Äquiv.), AcOH, 25 °C, 0.5 h, 98%; c) LiAlH₄ (1.5 Äquiv.), THF, 0 °C, 2 h, 95%; d) 6 M HCl (5.0 Äquiv.), NaNO₂ (1.2 Äquiv.), AcOH/H₂O (1/2), 0 °C, 0.5 h, dann KOH (8.0 Äquiv.), Pyrrolidin (1.5 Äquiv.), 0 °C, 0.5 h, 75%; e) PCC (1.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, 25 °C, 2 h, 88%; f) *n*BuLi (1.4 Äquiv.), CH₃PPh₃Br (1.5 Äquiv.), THF, −20 °C, 2 h, 92%; g) AD-Reagens- α (1.4 g mmol^{−1}), *t*BuOH/H₂O (1/1), 6 h, 95% (95% ee); h) TBSCl (1.1 Äquiv.), Imidazol (1.5 Äquiv.), DMF, 0 °C, 5 h, 88%; i) Ph₃P (2.5 Äquiv.), DEAD (2.5 Äquiv.), DPPA (2.5 Äquiv.), THF, 0 °C, 2 h, 79%; j) Ph₃P (3.0 Äquiv.), H₂O (10.0 Äquiv.), THF, 60 °C, 3 h, 78%; k) (Boc)₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, 25 °C, 4 h, 95%; l) TBAF (1.2 Äquiv.), THF, 0 °C, 2 h, 93%; m) TEMPO (1.0 Äquiv.), 5proz. NaOCl (3.0 Äquiv.), 5% NaHCO₃, KBr (0.05 Äquiv.), Me₂CO, 0 °C, 1 h, 75%. – Boc = *tert*-Butoxycarbonyl; DEAD = Diethylazodicarboxylat; DPPA = Diphenylphosphorylazid; PCC = Pyridiniumchlorochromat; TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid; TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinoxyl (freies Radikal).

wurde die in Schema 3 gezeigte Reaktionssequenz zu den angestrebten Biarylfragmenten **35** bzw. **38** durchgeführt. Nach Einführung einer Azidogruppe (DPPA, Ph₃P, DEAD)^[11] unter Inversion am beteiligten Stereozentrum (**33**→**34** und **36**→**37**) folgte eine Esterhydrolyse mit LiOH in wässrigem THF (**34**→**35** und **37**→**38**).

Nach dem Aufbau dieser geeignet funktionalisierten Fragmente waren wir in der Lage, uns ihrem Zusammenbau zu größeren Einheiten zuzuwenden. Im folgenden beschreiben wir die Kupplung dieser Zwischenstufen und den Aufbau des



Schema 3. a) TMSCl (2.1 Äquiv.), MeOH, 25 °C, 15 h, 98%; b) (Boc)₂O (1.1 Äquiv.), K₂CO₃ (4.0 Äquiv.), Dioxan/H₂O (1/1), 25 °C, 4 h, 95%; c) MeI (2.0 Äquiv.), K₂CO₃ (4.0 Äquiv.), DMF, 25 °C, 6 h, 93%; d) I₂ (1.2 Äquiv.), CF₃COOAg (2.2 Äquiv.), CHCl₃, 25 °C, 12 h, 90%; e) *n*BuLi (1.3 Äquiv.), CH₃PPh₃Br (1.5 Äquiv.), THF, −20 °C, 10 h, 91%; f) AD-Reagens- β ^[10] (1.4 g mmol^{−1}), *t*BuOH/H₂O (1/1), 25 °C, 8 h, 92% (96% ee); g) *n*Bu₂SnO (1.0 Äquiv.), Toluol, Rückfluß, 1 h, dann BnBr (1.5 Äquiv.), *n*Bu₄NI (0.5 Äquiv.), 70 °C, 2 h, 89%; h) *n*BuLi (2.2 Äquiv.), Benzol, 0→25 °C, 2 h, dann B(OMe)₃, THF, −78→25 °C, 6 h, verd. HCl, 55%; i) [Pd(Ph₃P)₄] (0.2 Äquiv.), Na₂CO₃ (1.2 Äquiv.), PhCH₃/MeOH/H₂O (10/1/0.5), 90 °C, 4 h, Gesamtausbeute 84% (Verhältnis der Atropisomere **33** und **36** ca. 2:1); j) DPPA (2.5 Äquiv.), DEAD (2.5 Äquiv.), Ph₃P (2.5 Äquiv.), THF, −20 °C, 2 h, 95% **34**, 90% **37**; k) LiOH (1.5 Äquiv.), THF/H₂O (1/1), 0 °C, 0.5 h, 99% **35**, 99% **38**. – TMS = Trimethylsilyl.

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische und spektroskopische Daten von **8**, **22**, **34**, **42a** und **46a**.

8 : $R_f = 0.24$ (Kieselgel, 5 % Methanol in Chloroform); $[\alpha]_D^{25} = -11.5$ ($c = 0.85$ in CHCl_3); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3366, 2943, 2849, 2555, 1737, 1602, 1502, 1467, 1290, 1255, 1079 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.19$ (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.5, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.89 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.37 (br.s, 1H), 1.12 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 3H), 0.80 (s, 9H), -0.08 (s, 3H), -0.26 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD): $\delta = 173.8, 154.1, 134.5, 129.3, 127.1, 121.5, 117.3, 76.7, 62.8, 62.3, 26.2, 19.0, 14.4, -4.4, -5.1$; HR-MS (FAB): ber. (gef.) für $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{ClNO}_4\text{Si} [M+H]^+$: 374.1554 (374.1549)		
22 : $R_f = 0.18$ (Kieselgel, 10 % Methanol in Chloroform); $[\alpha]_D^{25} = -97.4$ ($c = 0.98$ in MeOH); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3344, 2976, 2872, 1711, 1415, 1367, 1313, 1223, 1162, 1052, 1020 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.53$ (s, 2H), 4.89 (br.s, 1H), 3.81 (br.s, 2H), 3.54 (br.s, 2H), 1.99 (br.s, 2H), 1.95 (br.s, 2H), 1.33 (s, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD): $\delta = 157.2, 148.7, 139.7, 132.2, 118.7, 112.0, 80.8, 52.3, 47.9, 28.7, 28.6, 24.9, 24.6$; HR-MS (FAB): ber. (gef.) für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Cs} [M+Cs]^+$: 636.9062 (636.9087)		
34 : $R_f = 0.22$ (Kieselgel, 30 % Ethylacetat in Hexan); $[\alpha]_D^{25} = -18.1$ ($c = 0.25$ in CHCl_3); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3359, 2936, 2838, 2092, 1744, 1713, 1603, 1488, 1459, 1343, 1255, 1201, 1159, 1056 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 7.43$ (dd, $J = 8.5, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.32–7.21 (m, 5H), 7.16 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.67 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.29 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.62 (dd, $J = 9.2, 3.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.60–3.56 (m, 1H), 3.50–3.49 (m, 1H), 1.39 (s, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 172.5, 161.4, 161.2, 160.8, 159.3, 158.6, 154.9, 131.8, 129.9, 129.1, 128.9, 128.2, 128.2, 125.8, 119.8, 112.0, 103.8, 98.9, 79.1, 74.4, 73.0, 62.9, 58.0, 56.1, 55.6, 55.6, 52.5, 28.5$; HR-MS (FAB): ber. (gef.) für $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_8\text{Cs} [M+Cs]^+$: 739.1744 (739.1718)		
42a : $R_f = 0.58$ (Kieselgel, 50 % Aceton in Hexan); $[\alpha]_D^{25} = +85.8$ ($c = 1.94$ in CHCl_3); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3418, 3365, 2955, 2932, 2859, 2099, 1720, 1675, 1605, 1503, 1409, 1341, 1259, 1201, 1158, 1098, 1027 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.47$ (br.s, 1H), 7.30 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.28–7.17 (m, 10H), 6.83 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.71 (m, 2H), 6.66 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.39 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.10 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.72 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.57 (dd, $J = 8.5, 3.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.46–4.38 (m, 2H), 4.32–4.26 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.96 (br.s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (br.s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.39 (dd, $J = 11.0, 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.32 (dd, $J = 7.5, 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 0.75 (s, 9H), -0.06 (s, 3H), -0.23 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.5, 168.4, 168.2, 160.2, 157.8, 157.5, 154.5, 152.1, 141.9, 138.3, 137.5, 136.5, 134.2, 132.2, 129.3, 128.3, 128.1, 127.7, 127.6, 127.5, 127.2, 126.7, 126.6, 125.5, 125.2, 122.5, 119.6, 117.6, 117.5, 111.1, 102.5, 98.6, 80.3, 73.6, 73.3, 71.9, 62.0, 60.3, 59.8, 57.5, 55.6, 55.3, 55.1, 53.3, 51.0, 46.2, 28.2, 25.6, 24.0, 23.6, 17.8, 14.1, -4.4, -5.8$; HR-MS (FAB): ber. (gef.) für $\text{C}_{60}\text{H}_{73}\text{BrClN}_9\text{O}_{12}\text{SiCs} [M+Cs]^+$: 1386.3074 (1386.3160)		
46a : $R_f = 0.11$ (Kieselgel, 50 % Aceton in Hexan); $[\alpha]_D^{25} = -20.8$ ($c = 0.48$ in CHCl_3); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3273, 2930, 1651, 1488, 1416, 1318, 1249, 1159, 1097, 1058, 1029 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 8.14$ (s, 1H), 7.64 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.4, 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.37–7.32 (m, 6H), 7.26 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.22 (d, $J = 10.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.06 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.63 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.41 (d, $J = 3.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.18 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.75 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.40–4.37 (m, 2H), 3.96–3.93 (m, 1H), 3.89 (br.s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.82–3.79 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.69–3.62 (br.s, 2H), 2.06 (m, 4H), 1.38 (s, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 170.8, 170.6, 168.4, 162.7, 161.0, 159.5, 158.1, 156.0, 152.5, 152.2, 142.2, 140.5, 139.5, 139.5, 138.7, 136.1, 129.1, 128.7, 128.6, 128.3, 128.0, 127.9, 127.4, 127.0, 125.0, 124.2, 122.3, 119.4, 114.4, 113.2, 106.1, 98.4, 79.6, 73.6, 72.9, 70.2, 63.9, 56.6, 56.0, 55.6, 55.0, 52.7, 51.6, 47.0, 36.1, 28.5, 24.5, 24.1$; HR-MS (FAB): ber. (gef.) für $\text{C}_{52}\text{H}_{55}\text{BrClN}_9\text{O}_{11}\text{Cs} [M+Cs]^+$: 1200.1886 (1200.1965)		

AB-COD-Gerüsts von Vancomycin, in dem alle Stereozentren die korrekte Konfiguration haben und das Funktionalitäten für den weiteren Ausbau enthält, sowie Arbeiten an verwandten Isomeren.^[4a,b] Diese Untersuchungen ermöglichten auch die Identifizierung der richtigen Atropisomere der AB-Biaryleinheit und des COD-Ringgerüsts mit NMR-spektroskopischen Techniken (siehe Verbindungen **46a** und **46b** sowie die Tabellen 1 und 2).

Rückblickend wissen wir jetzt, daß das Hauptatropisomer der oben beschriebenen Biaryleinheit (**35**, Schema 3) die korrekte stereochemische Anordnung für die Synthese des Vancomycinmoleküls hat. In Schema 4 wird die Kupplung

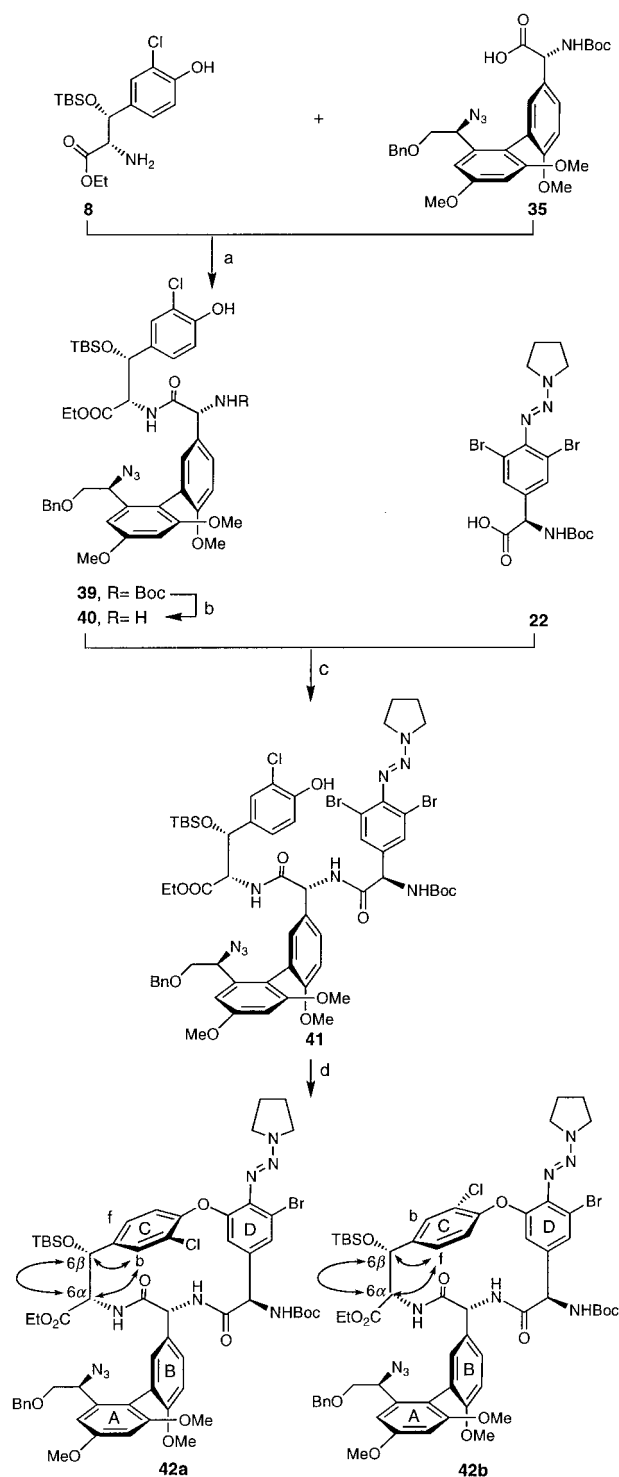
dieses Biarylfragments mit der Aminosäure **6** in Form ihres Derivats **8** gezeigt sowie die weitere Umsetzung des so erhaltenen Dipeptids **39**, das chromatographisch von dem in geringerem Anteil erhaltenen Diastereomer getrennt wurde, zum gewünschten COD-Ringsystem **42a** und dessen Atropisomer **42b**. Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von **39** durch Einwirkung von TMSOTf und 2,6-Lutidin und die EDC/HOAt-induzierte Verknüpfung des so erhaltenen Amins **40** mit dem Derivat der zentralen Aminosäure **4**, **22**, lieferten das Tripeptid **41**. Durch Einwirkung von $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$, K_2CO_3 und Pyridin in CH_3CN unter Rückfluß^[5a] erfolgte die Bildung der beiden Atropisomere des COD-Rings, **42a** und **42b** in 60 % Ausbeute (Verhältnis ca. 1:1). Durch NMR-Analysen (z. B. COSY- und NOESY-Experimente) wurde die Identität von **42a** und **42b** geklärt, indem die erwarteten NOE-Daten für jedes der beiden Atropisomere erhalten wurden (siehe Schema 4 sowie Tabellen 1 und 2).

Der weitere Aufbau der beiden Atropisomere **42a** und **42b** zu den jeweiligen AB-COD-Ringgerüsten (**46a** bzw. **46b**) ist in Schema 5 gezeigt. Es war für uns sehr befriedigend, daß der zweite Ringschluß glatt durch die vor kurzem von uns an Modellverbindungen demonstrierte Lactamisierungsmethode^[5c] erreicht werden konnte. So wurde das richtige Atropisomer mit TBAF zum Hydroxyester **43a** desilyliert. Dieser Entschützungs-schritt war notwendig, um in einem späteren Schritt die basische Hydrolyse des Ethylesters zu erleichtern, der sich sonst als sehr reaktionsträge erwies. Die Azidogruppe in **43a** wurde nun durch Einwirkung von Et_3P in Gegenwart von H_2O zur Aminogruppe reduziert, was den

Tabelle 2. Diagnostische NOEs für die Strukturaufklärung von ausgewählten Atropisomeren.^[a]

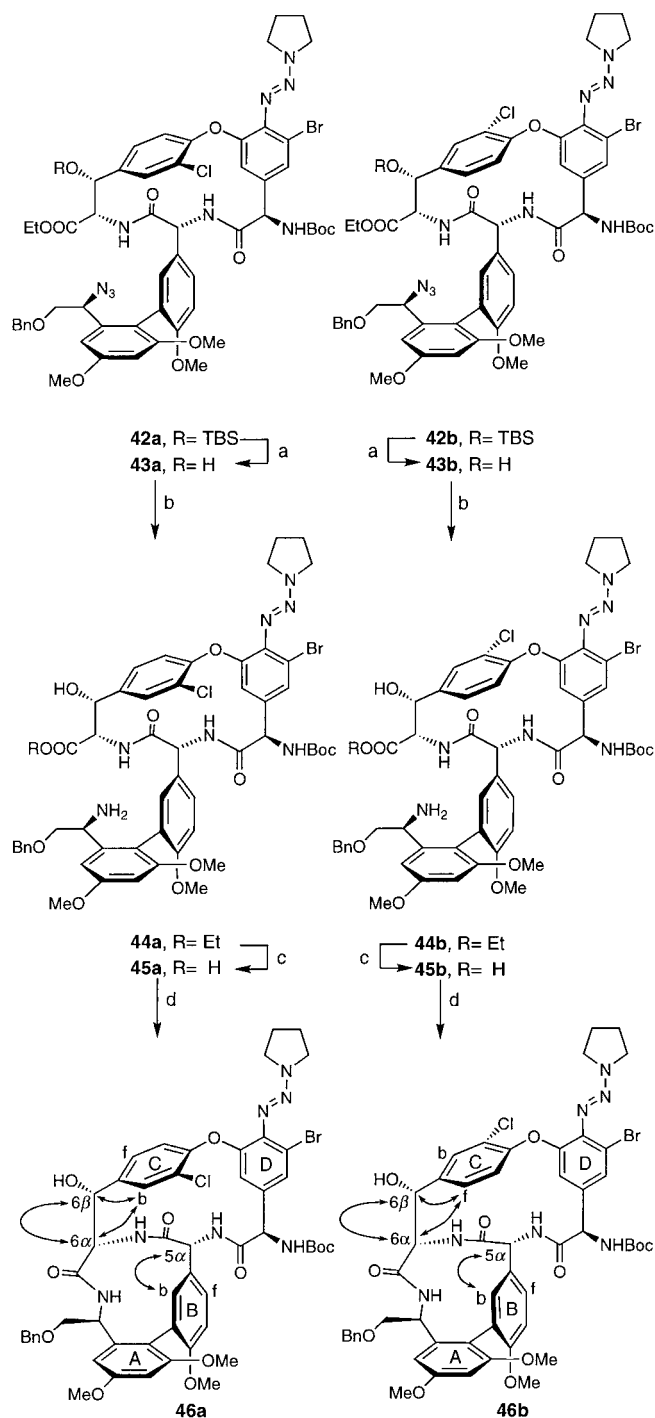
Verbindung	Lösungsmittel	NOE (^1H - ^1H) ^[b]
42a	CDCl_3	$6\alpha \leftrightarrow 6\beta$; $6\alpha \leftrightarrow \text{Cb}$; $6\beta \leftrightarrow \text{Cb}$
42b	CDCl_3	$6\alpha \leftrightarrow 6\beta$; $6\alpha \leftrightarrow \text{Cf}$; $6\beta \leftrightarrow \text{Cf}$
46a	$[\text{D}_6]\text{Aceton}$	$6\alpha \leftrightarrow 6\beta$; $6\alpha \leftrightarrow \text{Cb}$; $6\beta \leftrightarrow \text{Cb}$; $5\alpha \leftrightarrow \text{Bb}$; $6\alpha \leftrightarrow 5\alpha$
46b	$[\text{D}_6]\text{Aceton}$	$6\alpha \leftrightarrow 6\beta$; $6\alpha \leftrightarrow \text{Cf}$; $6\beta \leftrightarrow \text{Cf}$; $5\alpha \leftrightarrow \text{Bb}$; $6\alpha \leftrightarrow 5\alpha$
50a	$[\text{D}_6]\text{Aceton}$	$6\alpha \leftrightarrow 6\beta$; $6\alpha \leftrightarrow \text{Cb}$; $6\beta \leftrightarrow \text{Cb}$
50b	$[\text{D}_6]\text{Aceton}$	$6\alpha \leftrightarrow 6\beta$; $6\alpha \leftrightarrow \text{Cf}$; $6\beta \leftrightarrow \text{Cf}$
54a	$[\text{D}_6]\text{Aceton}$	$6\alpha \leftrightarrow \text{Cf}$; $6\beta \leftrightarrow \text{Cb}$; $5\alpha \leftrightarrow \text{Bf}$
54b	$[\text{D}_6]\text{Aceton}$	$6\alpha \leftrightarrow \text{Cb}$; $6\beta \leftrightarrow \text{Cf}$; $5\alpha \leftrightarrow \text{Bf}$

[a] ^1H - ^1H -NOESY-NMR-Experiment, 600 MHz, 300 K. [b] Für die Atombezeichnungen in **42a** und **b** siehe die Formeln der Verbindungen **46a** und **46b** in Schema 5.



Scheme 4. a) EDC (3.0 Äquiv.), HOBT (3.3 Äquiv.), THF, 0 °C, 12 h, 85 % (ca. 13:1 *de*); b) TMSOTf (3.4 Äquiv.), 2,6-Lutidin (3.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C, 3 h, 90 %; c) EDC (3.0 Äquiv.), HOAt (3.3 Äquiv.), THF, –5 °C, 12 h, 76 %; d) CuBr · SMe₂ (3.0 Äquiv.), K₂CO₃ (3.0 Äquiv.), Pyridin (3.0 Äquiv.), MeCN, Rückfluß, 20 min, Gesamtausbeute 60 % (Verhältnis der Atropisomere ca. 1:1). – EDC = 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid; HOAt = 7-Aza-1-hydroxy-1*H*-benzotriazol; HOBT = 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol.

Ester **44a** lieferte, der leicht mit LiOH unter Bildung der Aminosäure **45a** hydrolysiert wurde. Schließlich führte die Einwirkung von FDPP^[15] zur Bildung des AB-COD-Ringge-

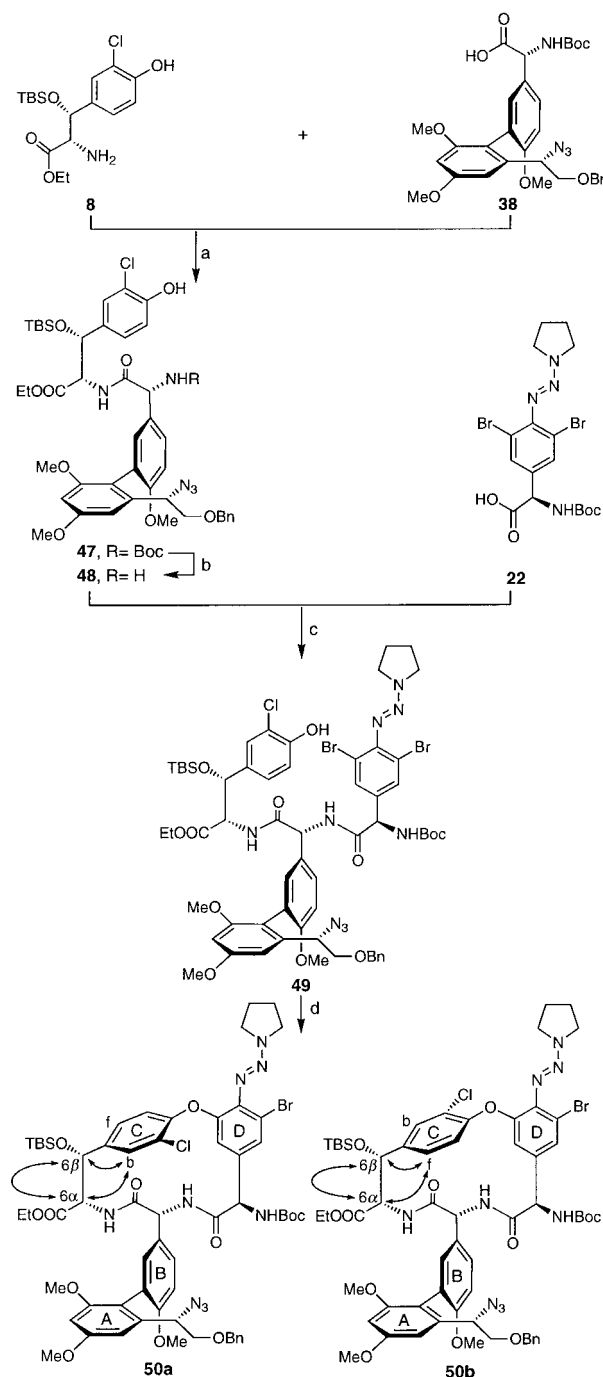


Scheme 5. a) TBAF (1.5 Äquiv.), THF, 0 °C, 2 h, 80 % **43a**, 100 % **43b**; b) Et₃P (2.0 Äquiv.), H₂O (10.0 Äquiv.), CH₃CN, 25 °C, 12 h, 71 % **44a**, 79 % **44b**; c) LiOH (5.0 Äquiv.), THF/H₂O (1/1), 0 °C, 20 min, 68 % **45a**, 62 % **45b**; d) FDPP (3.0 Äquiv.), *i*Pr₂NEt (5.0 Äquiv.), DMF, 25 °C, 12 h, 71 % **46a**, 52 % **46b**. – FDPP = Pentafluorphenyldiphenylphosphinat.

rüsts **46a**. Die gleiche Reaktionssequenz ermöglichte die Herstellung von **46b** über die Zwischenstufen **43b**–**45b**. Erneut war die NMR-Spektroskopie (COSY- und NOESY-Experimente) das Mittel der Wahl zur Bestimmung der Konfiguration der beteiligten Stereozentren sowie der Anordnung der AB-Ringsysteme in diesen ungewöhnlichen Molekülgerüsten. So waren die für **46a** und **46b** gemessenen NOEs (siehe Schema 5 und Tabelle 2) konsistent mit den für

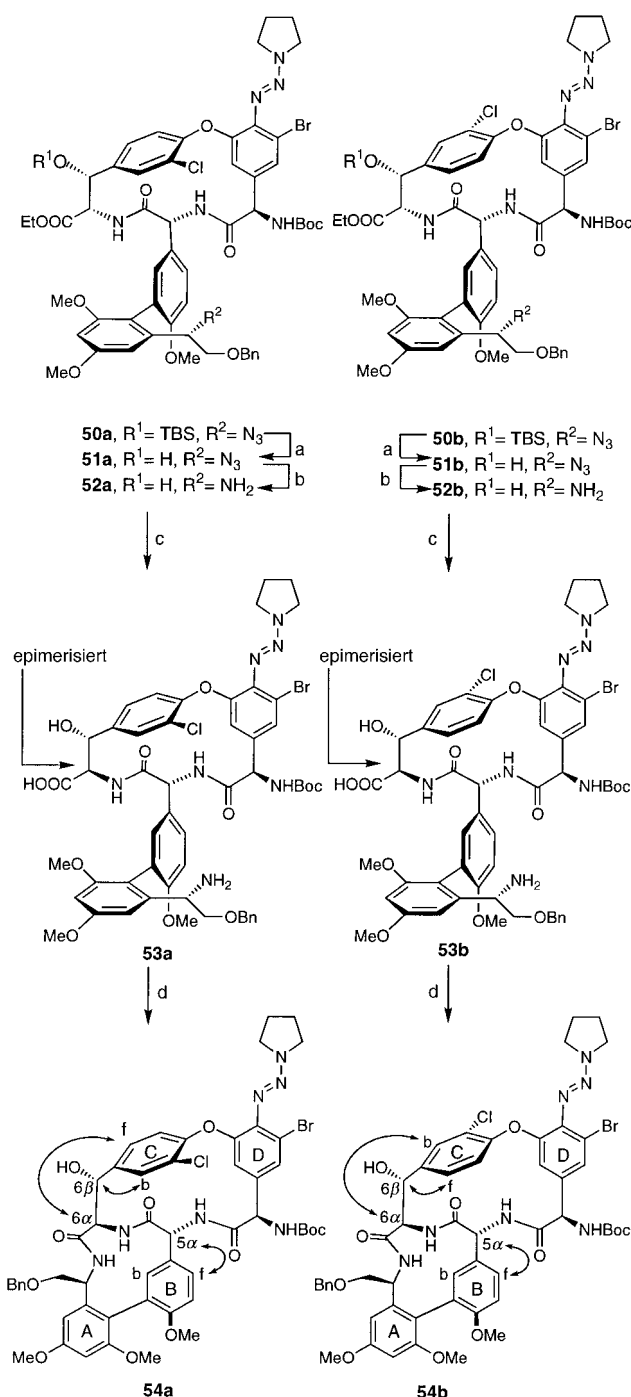
42a und **42b** gemessen in Bezug auf die stereochemischen Eigenschaften der COD-Ringsysteme und belegten außerdem die stereochemische Identität des Biarylsystems **35** und der natürlichen Verbindung.

Um mehr über die Eigenschaften der verschiedenen Atropisomere des AB-COD-Ringsystems zu erfahren, bauten wir das Atropisomer des Biarylsystems **35**, Verbindung **38**, in das AB-COD-Ringgerüst ein. Wie in Schema 6 skizziert wird, erfolgte die Verknüpfung von **38** mit den Fragmenten **8** und **22** sowie die weitere Synthese in ähnlicher Weise wie für das



Schema 6. a) EDC (3.0 Äquiv.), HOAt (3.3 Äquiv.), THF, 0°C, 10 h, 83%; b) TMSOTf (3.4 Äquiv.), 2,6-Lutidin (3.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C, 3 h, 91%; c) EDC (3.0 Äquiv.), HOAt (3.3 Äquiv.), THF, 0°C, 10 h, 70%; d) CuBr·SMe₂ (3.0 Äquiv.), K₂CO₃ (3.0 Äquiv.), Pyridin (3.0 Äquiv.), MeCN, Rückfluß, 20 min, Gesamtausbeute 60% (Verhältnis der Atropisomere ca. 1:1).

Isomer **35** und lieferte die beiden Atropisomere **50a** und **50b** über die Zwischenstufen **47–49**. Von Interesse war hierbei die leichte Epimerisierung an den gekennzeichneten Positionen (siehe **53** und **54** in Schema 7) bei dem Versuch, **50a** und **50b** zu den entsprechenden AB-COD-Ringgerüsten zu erweitern. Während die Desilylierung von **50a** und **50b** und die anschließende Reduktion der Azidogruppen glatt über **51a** bzw. **51b** zu den Aminoestern **52a** und **52b** führte, resultierte die



Schema 7. a) TBAF (1.5 Äquiv.), THF, 0°C, 2 h, 90% **51a**, 95% **51b**; b) Ph₃P (3.0 Äquiv.), THF, H₂O (10.0 Äquiv.), 60°C, 3 h, 82% **52a**, 71% **52b**; c) LiOH (1.5 Äquiv.), MeOH/H₂O (10/1), 0°C, 2 h, 92% **53a**, 90% **53b**; d) HATU (1.5 Äquiv.), *i*Pr₂NEt (3.0 Äquiv.), DMF, 25°C, 8 h, 50% **54a**, 51% **54b**. – HATU = *N*-[(Dimethylamino)-1*H*-1,2,3-triazol[4,5-*b*]-pyridin-1-ylmethyl]-*N*-methylmethanaminiumhexafluorophosphat.

Verseifung der Ethylester mit LiOH (MeOH/H₂O, 10/1; 0 °C) in nahezu vollständiger Epimerisierung der benachbarten Stereozentren und lieferte **53a** und **53b**. Die Lactamisierung der Aminosäuren **53a** und **53b** in Gegenwart von HATU^[16] führte zur Bildung der entsprechenden AB-COD-Ringgerüste **54a** bzw. **54b**. Die Bestimmung der stereochemischen Eigenschaften wurde auf der Grundlage von Experimenten mit den beiden Verbindungsparen **53a/b** und **54a/b** vorgenommen, die die passenden Kopplungskonstanten ($J_{6\alpha,6\beta}$ = 9.8 Hz für **54a** und **54b**) und NOEs (siehe **54a** und **54b** in Schema 7 sowie Tabelle 2) ergaben. Während es möglich war, die Epimerisierung während der Verseifung von **52a** und **52b** durch Wechsel der Hydrolysebedingungen (→THF/H₂O, 1/1) zu unterbinden, verliefen die Ringschlußreaktionen mit den nichtepimerisierten Aminosäuren mit niedrigeren Ausbeuten und, was noch wichtiger war, unter Epimerisierung an den gekennzeichneten Positionen,^[4e] wobei wiederum dieselben Produkte **54a** und **54b** erhalten wurden. Es scheint daher so zu sein, daß das AB-COD-Ringgerüst bei Einbau des nicht-natürlichen AB-Atropisomers bevorzugt in der angegebenen epimeren Form vorliegt, ungeachtet der atropisomeren Position des Chloratoms.

Über den weiteren Ausbau des natürlichen AB-COD-Ringgerüsts **46a** zum tricyclischen AB-COD-DOE-Ringgerüst von Vancomycin sowie seine anschließende Überführung in das Vancomycin-Aglycon berichten wir in den beiden folgenden Beiträgen.^[7]

Eingegangen am 14. April 1998 [Z11733/11734]

Stichwörter: Aminosäuren • Antibiotica • Naturstoffe • Synthesemethoden • Vancomycin

- [1] *Glycopeptide Antibiotics* (Hrsg.: R. Nagarajan), Marcel Dekker, New York, **1994**.
- [2] D. H. Williams, *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 469.
- [3] a) G. M. Sheldrick, P. G. Jones, O. Kennard, D. H. Williams, G. A. Smith, *Nature* **1978**, *271*, 223; b) P. J. Loll, A. E. Bevivino, B. D. Korty, P. H. Axelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1516; c) M. H. McCormick, W. M. Stark, R. C. Pittenger, G. M. McGuire, *Antibiot. Annu.* **1955–1956**, 606; d) C. M. Harris, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4293; e) C. M. Harris, H. Kopecka, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6915.
- [4] a) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6029; D. A. Evans, C. J. Dinsmore, A. M. Ratz, D. A. Evrard, J. C. Barrow, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3417; b) D. A. Evans, J. A. Ellman, K. M. DeVries, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8912; D. A. Evans, C. J. Dinsmore, D. A. Evrard, K. M. DeVries, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6426; D. A. Evans, P. S. Watson, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3251; 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. J. Lacour, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3419; D. A. Evans, C. J. Dinsmore, A. M. Ratz, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3189; c) D. L. Boger, O. Loiseleur, S. L. Castle, R. T. Beres, J. H. Wu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 3199; D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, R. T. Beres, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4721; D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3561; D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 3091; D. L. Boger, Y. Nomoto, B. R. Teegarden, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1425, zit. Lit.; d) R. Beugelmans, G. P. Singh, M. Bois-Choussy, J. Chastanet, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5535; R. Beugelmans, J. Zhu, N. Husson, M. Bois-Choussy, G. P. Singh, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 439; R. Beugelmans, S. Bourdet, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1279; J. Zhu, R. Beugelmans, S. Bourdet, J. Chastanet, G. Roussi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6389; M. Bois-Choussy, R. Beugelmans, J.-P. Bouillon, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4781; J. Zhu, J.-P. Bouillon, G. P. Singh, J. Chastanet, R. Beugelmans, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7081; R. Beugelmans, L. Neuville, M. Bois-Choussy, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8787; R. Beugelmans, M. Bois-Choussy, C. Vergne, J.-P. Bouillon, J. Zhu, *Chem. Commun.* **1996**, 1029; M. Bois-Choussy, L. Neuville, R. Beugelmans, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9309; C. Vergne, M. Bois-Choussy, R. Beugelmans, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1403; e) A. J. Pearson, J. G. Park, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1744; A. J. Pearson, J. G. Park, P. Y. Zhu, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3583; A. J. Pearson, H. Shin, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7527; A. J. Pearson, K. Lee, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2304; A. J. Pearson, H. Shin, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2314; A. J. Pearson, K. Lee, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7153; A. J. Pearson, G. Bignan, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 735; A. J. Pearson, G. Bignan, P. Zhang, M. Chelliah, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3940; A. J. Pearson, P. Zhang, G. Bignan, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4536; f) A. V. R. Rao, T. K. Chakraborty, S. P. Joshi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4045; A. V. R. Rao, T. K. Chakraborty, K. L. Reddy, A. S. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4799; A. V. R. Rao, M. K. Gurjar, V. Kaiwar, V. B. Khare, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1661; A. V. R. Rao, K. L. Reddy, M. M. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5039; A. V. R. Rao, T. K. Chakraborty, K. L. Reddy, A. S. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5043; A. V. R. Rao, K. L. Reddy, A. S. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5047; A. V. R. Rao, K. L. Reddy, A. S. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8465; A. V. R. Rao, K. L. Reddy, A. S. Rao, T. V. S. K. Vittal, M. M. Reddy, P. L. Pathi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3023; A. V. R. Rao, M. K. Gurjar, P. Lakshminipathi, M. M. Reddy, M. Nagarajan, S. Shashwati, B. V. N. B. S. Sarma, N. K. Tripathy, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7433; g) N. Pant, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2002; M. J. Stone, M. S. Van Dyk, P. M. Booth, D. H. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1629; K. Nakamura, S. Nishiyama, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 191; H. Konishi, T. Okuno, S. Nishiyama, S. Yamamura, K. Koyasu, Y. Terada, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8791; A. G. Brown, M. J. Crimmin, P. D. Edwards, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 123; R. B. Lamont, D. G. Allen, I. R. Clemens, C. E. Newall, M. V. J. Ramsay, M. Rose, S. Fortt, T. Gallagher, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1693; R. G. Dushin, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3471; D. W. Hobbs, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2805.
- [5] a) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Natarajan, T. Y. Yue, H. Li, S. Bräse, J. M. Ramanjulu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3421; b) K. C. Nicolaou, X.-J. Chu, J. M. Ramanjulu, S. Natarajan, S. Bräse, F. Rübsam, C. N. C. Boddy, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1551; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1539; c) K. C. Nicolaou, J. M. Ramanjulu, S. Natarajan, S. Bräse, H. Li, C. N. C. Boddy, F. Rübsam, *Chem. Commun.* **1997**, 1899; d) K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, F. L. van Delft, F. Rübsam, R. M. Rodriguez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1972–1974; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1871–1874.
- [6] Neuere Übersichten: a) A. V. R. Rao, M. K. Gurjar, K. L. Reddy, A. S. Rao, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2135; b) K. Burgess, D. Lim, C. I. Martinez, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1162; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1077; c) J. P. Zhu, *Synlett* **1997**, 133; zit. Lit.
- [7] a) K. C. Nicolaou, N. F. Jain, S. Natarajan, R. Hughes, M. E. Solomon, H. Li, J. M. Ramanjulu, M. Takayanagi, A. E. Koumbis, T. Bando, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2879–2881; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2714–2716; b) K. C. Nicolaou, M. Takayanagi, N. F. Jain, S. Natarajan, A. E. Koumbis, T. Bando, J. M. Ramanjulu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2881–2883; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2717–2719.
- [8] B. Tao, G. Schlingloff, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2507. Wir danken Prof. Sharpless für die Mitteilung dieser Methode zur asymmetrischen Aminohydroxylierung.
- [9] D. Masilamani, M. M. Rogic, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4486.
- [10] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2484.
- [11] B. Lal, B. Pramanik, M. S. Manha, A. K. Bose, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1977.
- [12] S. David, S. Hanessian, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 643.
- [13] Für eine Übersicht über gezielte Orthometallierung siehe: V. Sniekus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.
- [14] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2483.
- [15] S. Chen, J. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6711.
- [16] A. Ehrlich, H.-U. Heyne, R. Winter, M. Beyer, H. Haber, L. A. Carpino, M. Bienert, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8831.