

Totalsynthese des Vancomycin-Aglycons – Teil 2: Synthese der Aminosäuren 1–3 und Aufbau des AB-COD-DOE-Ringgerüsts**

K. C. Nicolaou,* Nareshkumar F. Jain, Swaminathan Natarajan, Robert Hughes, Michael E. Solomon, Hui Li, Joshi M. Ramanjulu, Masaru Takayanagi, Alexandros E. Koumbis und Toshikazu Bando

In der vorangegangenen Mitteilung^[1] berichteten wir über die Synthese des AB-COD-Ringgerüsts von Vancomycin **1** (Abb. 1). Hier beschreiben wir die Erweiterung dieses Inter-

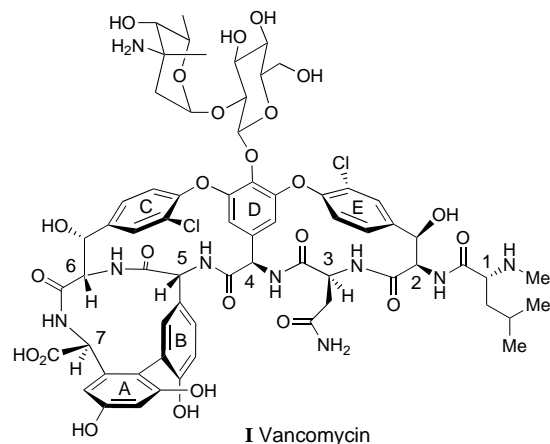
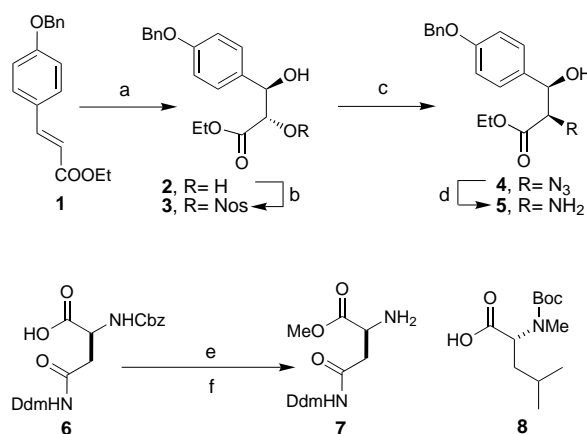


Abb. 1. Struktur von Vancomycin **1**.

mediats (**16**, Schema 3) zum AB-COD-DOE-Gerüst (**20a**, Schema 3) von Vancomycin **1** über die Synthese des benötigten Tripeptids **15** und dessen Anknüpfung sowie den anschließenden, Triazen-vermittelten Ringschluß.

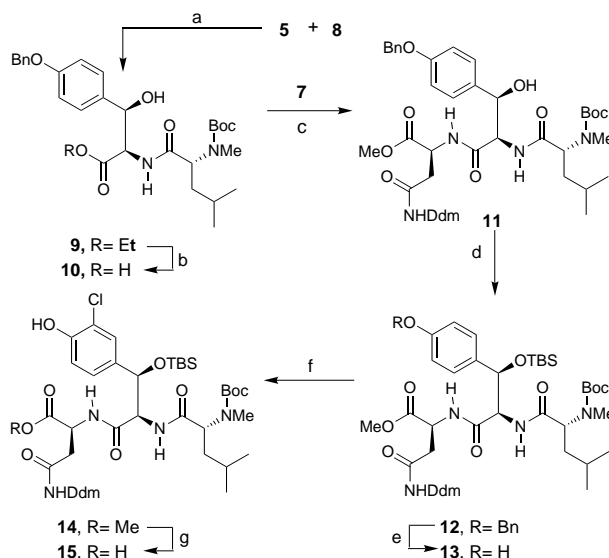
In Schema 1 werden die drei Aminosäurederivate **8**, **5** und **7**, die den Aminosäuren 1, 2 bzw. 3 von Vancomycin **1** entsprechen und die für die Vervollständigung des AB-COD-DOE-Ringgerüsts benötigt werden, sowie ihre Synthese aus leicht zugänglichen Edukten gezeigt. So wurde das Derivat der Aminosäure 2, **5**, aus dem Arylester **1** über die folgende vierstufige Reaktionssequenz^[2] erhalten: 1) asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung^[7] (\rightarrow **2**); 2) regioselektive Nosy-



Schema 1. a) AD-Reagens- β ^[7] (1.4 gmmol⁻¹), MeSO₂NH₂ (1.0 Äquiv.), *t*BuOH/H₂O (1/1), 25 °C, 12 h, 79 % (92 % *ee*); b) NosCl (1.0 Äquiv.), Et₃N (2.0 Äquiv.), DMF, 0 °C, 5 h, 60 %; c) NaN₃ (1.5 Äquiv.), DMF, 55 °C, 12 h, 90 %; d) SnCl₂·H₂O (2.0 Äquiv.), MeOH, 25 °C, 2 h, 90 %; e) MeI (2.0 Äquiv.), K₂CO₃ (2.0 Äquiv.), DMF, 25 °C, 12 h, 70 %; f) H₂, 20 Gew.-% Pd(OH)₂/C, MeOH, 25 °C, 1 h, 99 %. – Boc = *tert*-Butoxycarbonyl; Bn = Benzyl; Cbz = Benzyloxycarbonyl; Ddm = 4,4'-Dimethoxydiphenylmethyl; NosCl = 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid.

lierung (Nosyl = Nos = 4-Nitrobenzolsulfonyl) zu (\rightarrow **3**); 3) Substitution mit NaN₃ (\rightarrow **4**) und 4) Reduktion mit SnCl₂ (\rightarrow **5**). **7**, das Derivat der Aminosäure 3, wurde aus der bekannten Verbindung **6** durch einfache Methylierung zum Methylester und anschließende hydrogenolytische Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe erhalten.

Der Aufbau des Tripeptids **15** ist in Schema 2 zusammengefaßt. Die Kupplung der Fragmente **5** und **8** verlief glatt in Gegenwart von EDC und HOBT (\rightarrow **9**), während die Anknüpfung des Fragments **7** an die Carboxylgruppe des aus **9** durch basische Hydrolyse mit LiOH in THF/H₂O erhaltenen

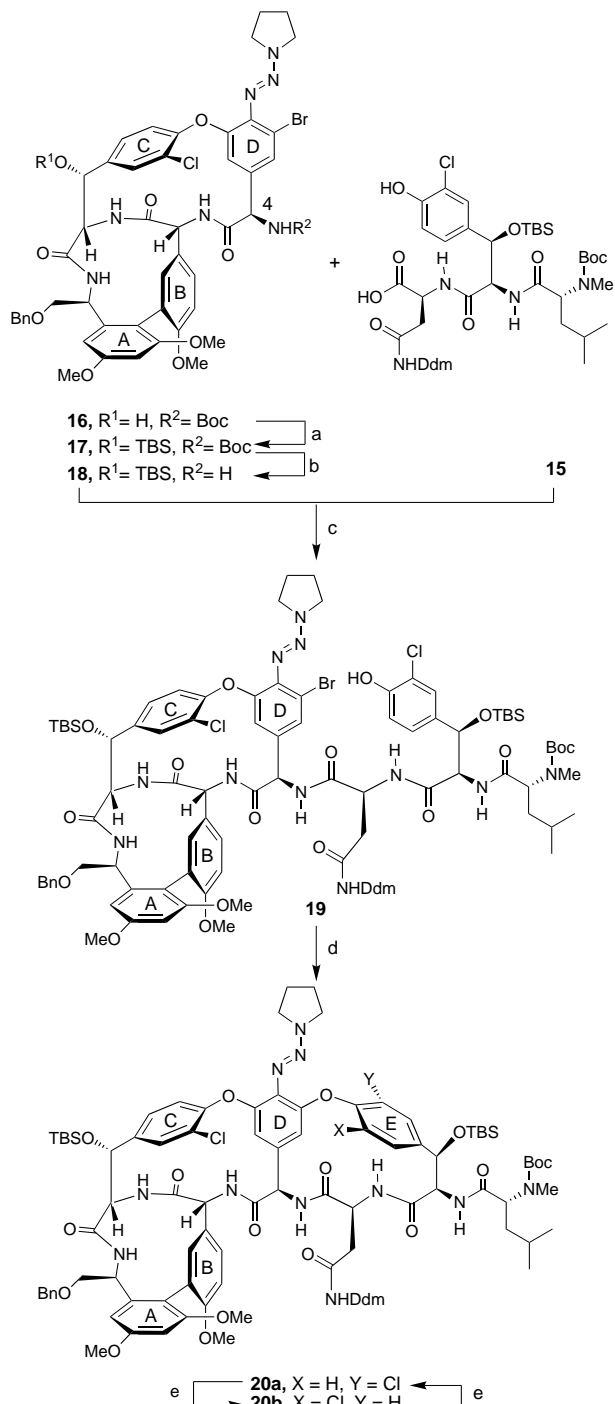


Schema 2. a) EDC (3.0 Äquiv.), HOBT (3.3 Äquiv.), THF, 0 °C, 12 h, 93 %; b) LiOH (2.0 Äquiv.), THF/H₂O (1/1), 0 °C, 1 h, 99 %; c) EDC (3.0 Äquiv.), HOAt (3.3 Äquiv.), THF, 0 °C, 12 h, 82 %; d) TBSOTf (1.3 Äquiv.), 2,6-Lutidin (2.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C, 2 h, 81 %; e) H₂, 20 Gew.-% Pd(OH)₂/C, MeOH, 25 °C, 1 h, 99 %; f) SO₂Cl₂, Et₂O, 25 °C, 75 %; g) LiOH (5.0 Äquiv.), *t*BuOH/H₂O (2/1), 0 °C, 0.5 h, 75 %. – EDC = 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid; HOAt = 7-Aza-1-hydroxy-1*H*-benzotriazol; HOBT = 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl; Tf = Trifluormethansulfonyl.

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. N. F. Jain, Dr. S. Natarajan, R. Hughes, Dr. M. E. Solomon, H. Li, Dr. J. M. Ramanjulu, Dr. M. Takayanagi, Dr. A. E. Koumbis, Dr. T. Bando
Department of Chemistry and
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.

Dipeptids **10** die Einwirkung von EDC/HOAt erforderte. Die Hydroxygruppe von **11** wurde daraufhin in Gegenwart von 2,6-Lutidin mit TBSOTf geschützt, was den Silylether **12** lieferte, dessen Benzylgruppe hydrogenolytisch abgespalten wurde. Die abschließende Chlorierung von **13** mit SO_2Cl_2 und milde Verseifung mit LiOH in THF/ H_2O lieferten das gewünschte Tripeptid **15**.



Schema 3. a) TBSOTf (10.0 Äquiv.), 2,6-Lutidin (20.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -10°C , 3.5 h, 83%; b) TMSOTf (3.0 Äquiv.), 2,6-Lutidin (1.2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C , 2 h, 84%; c) EDC (3.0 Äquiv.), HOAt (10.0 Äquiv.), -5°C , 12 h, 81%; d) $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ (3.0 Äquiv.), K_2CO_3 (3.0 Äquiv.), Pyridin (3.0 Äquiv.), MeCN, Rückfluß, 2 h, 72% (**20a:20b** ca. 1:3); e) 1,2-Dichlorbenzol, 140°C , 4 h, > 90% (**20a:20b** ca. 1:1). – TMS = Trimethylsilyl.

Mit der Verfügbarkeit der beiden Fragmente **15** und **16** rückte deren Verknüpfung und der abschließende Ringschluß in greifbare Nähe (Schema 3). Zur Vorbereitung wurde die freie Hydroxygruppe von **16** mit TBSOTf/2,6-Lutidin unter Bildung des Silylethers **17** umgesetzt und die Aminogruppe am C_α -Atom der Aminosäure 4 durch Entfernen der Boc-Schutzgruppe unter Erhalt von **18** entschützt. Die Kupplung von **18** mit **15** gelang glatt in Gegenwart von EDC/HOAt und lieferte **19**, die Vorstufe für die Cyclisierung. Der Ringschluß von **19** wurde schließlich unter zuvor ausgearbeiteten Bedingungen ($\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$, K_2CO_3 , Pyridin, CH_3CN , Δ) erreicht und lieferte die angestrebte polycyclische Zwischenstufe^[4] in 72% Ausbeute als Gemisch der beiden Atropisomere **20a** und **20b** (ca. 1:3). COSY- und ROESY-NMR-Experimente erleichterten die stereochemischen Zuordnungen der beiden Atropisomere **20a** und **20b** (Abb. 2). Ausgewählte physikalische

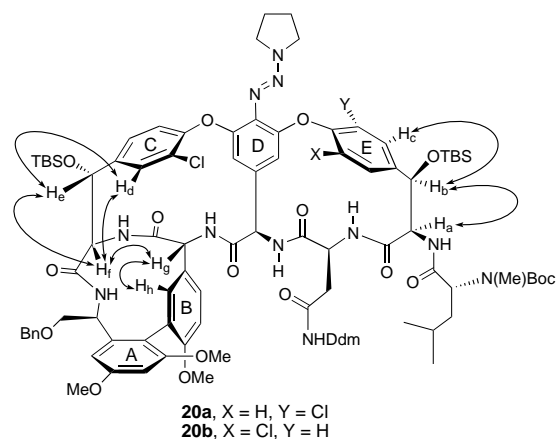


Abb. 2. Stereochemische Zuordnung der Atropisomere **20a** und **20b** anhand von Kern-Overhauser-Effekt(NOE)-Messungen (COSY- und ROESY-NMR-Experimente, 600 MHz, CD_3OD , 323 K).

Daten für **20a**, **20b** und ihre Vorstufe **19** sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die chromatographische Trennung der beiden Atropisomere und das anschließende vierstündige Erhitzen der Einzelverbindungen in 1,2-Dichlorbenzol^[5] auf 140°C führte jeweils zur Bildung von 1:1-Gemischen aus **20a** und **20b** (jeweils > 90% Ausbeute an isoliertem Produkt).^[6]

Mit dem Aufbau des hochfunktionalisierten Vancomycin-Ringgerüsts durch die hier beschriebenen Umsetzungen rückt die Totalsynthese dieses Antibiotikums in greifbare Nähe. Im nachfolgenden Beitrag^[8] beschreiben wir den Abschluß der Aglycon-Synthese, während Strategien für die Totalsynthese von Vancomycin **I** noch untersucht werden müssen.

Eingegangen am 30. April 1998 [Z11807]

Stichwörter: Aminosäuren • Antibiotica • Naturstoffe • Synthesemethoden • Vancomycin

- [1] Vorhergehende Zuschrift: K. C. Nicolaou, S. Natarajan, H. Li, N. F. Jain, R. Hughes, M. Solomon, J. Ramanjulu, C. N. C. Boddy, M. Takayanagi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2872–2878; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2708–2714.
- [2] Für eine ähnliche Vorgehensweise siehe: A. V. R. Rao, T. K. Chakraborty, K. L. Reddy, A. S. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5043–5046.
- [3] 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*, 3421–3422.
- [4] Schon früher wurde die Synthese eines mit Vancomycin verwandten AB-COD-DOE-Ringgerüsts beschrieben: D. A. Evans, J. C. Barrow,

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische und spektroskopische Daten von **19**, **20a** und **20b**.

19: $R_f = 0.29$ (Kieselgel, Aceton/Ethylacetat/Benzol (1/2/7)); $[\alpha]_D^{25} = +21.3$ ($c = 0.52$ in MeOH); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3334, 2944, 2924, 2847, 2360, 1659, 1606, 1508, 1484, 1464, 1250, 1202, 1172, 1148, 1109, 1031 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 8.18$ (br. s, 2H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.40–7.33 (m, 6H), 7.28 (m, 1H), 7.16–7.07 (m, 6H), 7.04 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.87–6.81 (m, 5H), 6.89 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.19 (br. s, 1H), 6.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.95 (br. s, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.10 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.73 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 8.1, 5.8$ Hz, 1H), 4.61–4.58 (br., 1H), 4.58 (s, 2H), 4.44 (br. s, 1H), 4.35 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.89 (dd, $J = 9.9, 3.5$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.85–3.60 (m, 5H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.86 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.03 (m, 4H), 1.71–1.32 (m, 12H), 0.90 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.88–0.84 (m, 6H), 0.084 (s, 3H), 0.044 (s, 3H), 0.020 (s, 3H), –0.13 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 171.5, 171.0, 170.1, 169.9, 169.8, 169.6, 167.8, 161.1, 159.7, 159.6, 158.3, 153.2, 153.1, 152.3, 147.0, 141.6, 140.8, 139.8, 139.4, 138.0, 136.1, 135.5, 134.1, 131.5, 130.2, 129.6, 129.4, 129.3, 129.0, 128.9, 128.7, 128.3, 128.1, 127.9, 127.6, 127.3, 126.1, 125.3, 124.3, 122.5, 121.0, 119.7, 117.5, 114.6, 114.6, 113.6, 98.8, 98.3, 93.8, 93.7, 92.0, 80.1, 74.7, 74.4, 73.7, 70.6, 70.5, 64.2, 60.5, 60.4, 56.4, 56.2, 56.0, 55.7, 55.6, 55.5, 55.4, 52.7, 51.0, 38.8, 37.5, 37.4, 28.6, 26.2, 26.1, 25.4, 24.2, 23.5, 22.0, 18.8, 18.6, 14.4, –4.6, –4.7, –4.8, –4.9; HR-MS (FAB): ber. (gef.) für $\text{C}_{99}\text{H}_{124}\text{BrCl}_2\text{N}_{11}\text{O}_{19}\text{Si}_2\text{Cs}$ $[M+\text{Cs}]^+$: 2110.6208 (2110.6354)$

20a: $R_f = 0.45$ (Kieselgel, 60 % Ethylacetat in Benzol); $[\alpha]_D^{25} = +20.0$ ($c = 0.11$ in MeOH); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3353, 2925, 2857, 2341, 2340, 1966, 1878, 1654, 1640, 1606, 1586, 1566, 1503, 1484, 1401, 1387, 1323, 1245, 1202, 1109, 1065, 1031 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD , 323 K): $\delta = 7.59$ (br. s, 1H), 7.48 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.36–7.26 (m, 8H), 7.21 (br. d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.08–6.97 (m, 9H), 6.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.48 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.43 (br. s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.90 (br. s, 1H), 4.85 (br. s, 1H), 4.77 (br. s, 1H), 5.56 (m, 2H), 4.38 (br. s, 1H), 4.09 (br. s, 1H), 3.85–3.60 (m, 7H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.78 (br. s, 3H), 2.64–2.55 (m, 2H), 2.07 (m, 4H), 1.80–1.30 (m, 12H), 1.11–0.7 (m, 24H), 0.1 (s, 3H), 0.65 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); HR-MS (FAB): ber. (gef.) für $\text{C}_{99}\text{H}_{123}\text{Cl}_2\text{N}_{11}\text{O}_{19}\text{Si}_2\text{Cs}$ $[M+\text{Cs}]^+$: 2028.6967 (2028.6820)

20b: $R_f = 0.29$ (Kieselgel, 60 % Ethylacetat in Benzol); $[\alpha]_D^{25} = -7.27$ ($c = 0.11$ in MeOH); IR (Film): $\tilde{\nu} = 2358, 2337, 2062, 2015, 1868, 1844, 1828, 1791, 1770, 1681, 1667, 1652, 1607, 1578, 1509, 1458, 1464, 1417, 1391, 1362, 1322, 1251 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$, 323 K): $\delta = 8.27$ (br. s, 1H), 7.68–7.54 (m, 5H), 7.43–7.41 (m, 3H), 7.38–7.35 (m, 3H), 7.31–7.29 (m, 4H), 7.26–7.22 (m, 3H), 7.14–7.11 (m, 6H), 7.00–6.98 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.86–6.82 (m, 5H), 6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.84 (br. s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.50 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 5.09 (br. s, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.46 (br. s, 1H), 4.39 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J = 9.9, 9.6$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 9.9, 3.4$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84–3.79 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.09–2.05 (m, 4H), 1.71 (br. s, 1H), 1.62–1.60 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.93–0.90 (m, 6H), 0.16 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); HR-MS (FAB): ber. (gef.) für $\text{C}_{99}\text{H}_{123}\text{Cl}_2\text{N}_{11}\text{O}_{19}\text{Si}_2\text{Cs}$ $[M+\text{Cs}]^+$: 2028.6967 (2028.6832)

P. S. Watson, A. M. Ratz, C. J. Dinsmore, D. A. Evrard, K. M. De Vries, J. A. Ellman, S. D. Rychnovsky, J. Lacour, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3419–3420.

[5] D. L. Boger, R. T. Beresis, O. Loiseleur, J. H. Wu, S. L. Castle, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 721–724.

[6] Ausgewählte Literaturverweise zu chemischen, biologischen und medizinischen Aspekten von Vancomycin finden sich in Lit.[1–4] der vorhergehenden Zuschrift.^[1]

[7] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2484.

[8] 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*, 2713–2719.

Totalsynthese des Vancomycin-Aglycons – Teil 3: letzte Schritte**

K. C. Nicolaou,* Masaru Takayanagi, Nareshkumar F. Jain, Swaminathan Natarajan, Alexandros E. Koumbis, Toshikazu Bando und Joshi M. Ramanjulu

In den beiden vorangegangenen Beiträgen^[1, 2] haben wir die Synthese der Aminosäurebausteine des natürlichen Antibiotikums Vancomycin **1**^[1] und ihre Verknüpfung zu dessen Grundgerüst (Struktur **3**) vorgestellt. Zur Vollendung der Totalsynthese des Vancomycin-Aglycons **2** standen noch folgende Aufgaben aus: a) Überführung der Triazen-Substruktur in ein Phenol, b) Oxidation der homobenzyllischen Hydroxygruppe zur Carboxygruppe und c) Abspaltung aller Schutzgruppen. Hier beschreiben wir die erfolgreiche Bewältigung dieser Aufgaben, durch die die Totalsynthese des Vancomycin-Aglycons **2** abgeschlossen werden konnte.

Die Umwandlung der Triazeneinheit in das entsprechende Phenol in der fortgeschrittenen Vancomycin-Vorstufe **3**^[2] (Schema 1) verlief wesentlich schwieriger als erwartet. Erste Versuche, diese Umsetzung nach Standardmethoden (z. B. wässrig-saure Bedingungen,^[3] Diazotierung und anschließende Behandlung mit $\text{Cu}_2\text{O}/\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ ^[4]) zu bewirken, lieferten keine nennenswerten Mengen des erwünschten Phenols, sondern führten zum entsprechenden Reduktionsprodukt **8**. Nach ausgiebigem Experimentieren wurde die im folgenden beschriebene Synthesesequenz gewählt und erfolgreich zur Synthese des Vancomycin-Aglycons **2** angewendet. Die Triazeneinheit von **3** wurde unter partieller Debenzylierung mit Raney-Nickel^[5] zu den Anilinderivaten **4** und **5** reduziert (ca. 1:1-Verhältnis). Anschließend Hydrogenolyse dieser Mischung (H_2 , 10 % $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$) vervollständigte die Überführung in das Anilinderivat **5** (85 % Ausbeute bezogen auf **3**). Die Diazotierung der Aminogruppe von **5** mit HBF_4 und Isoamylnitrit bei -20°C lieferte das Diazoniumsalz **6**, aus dem nach Behandlung mit gesättigter wässriger Kaliumiodidlösung das Iodid **7** erhalten wurde. Dieses enthielt erhebliche Mengen des entsprechenden Reduktionsprodukts **8** (ca. 6:4-Verhältnis zugunsten von **7**, nicht auftrennbares Gemisch).

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. M. Takayanagi, Dr. N. F. Jain, Dr. S. Natarajan, Dr. A. E. Koumbis, Dr. T. Bando, Dr. J. M. Ramanjulu
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- bzw. 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 von der Gerge E. Hewitt Foundation (M. S.) sowie von den Firmen Pfizer, Schering Plough, Hoffmann La Roche, Merck und Dupont Merck gefördert.