

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

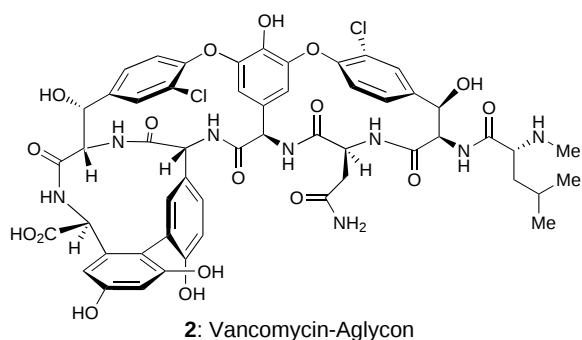
In den beiden vorangegangenen Beiträgen^[1, 2] haben wir die Synthese der Aminosäurebausteine des natürlichen Antibiotikums Vancomycin **1**^[1] und ihre Verknüpfung zu dessen Grundgerüst (Struktur **3**) vorgestellt. Zur Vollendung der Totalsynthese des Vancomycin-Aglycons **2** standen noch folgende 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.

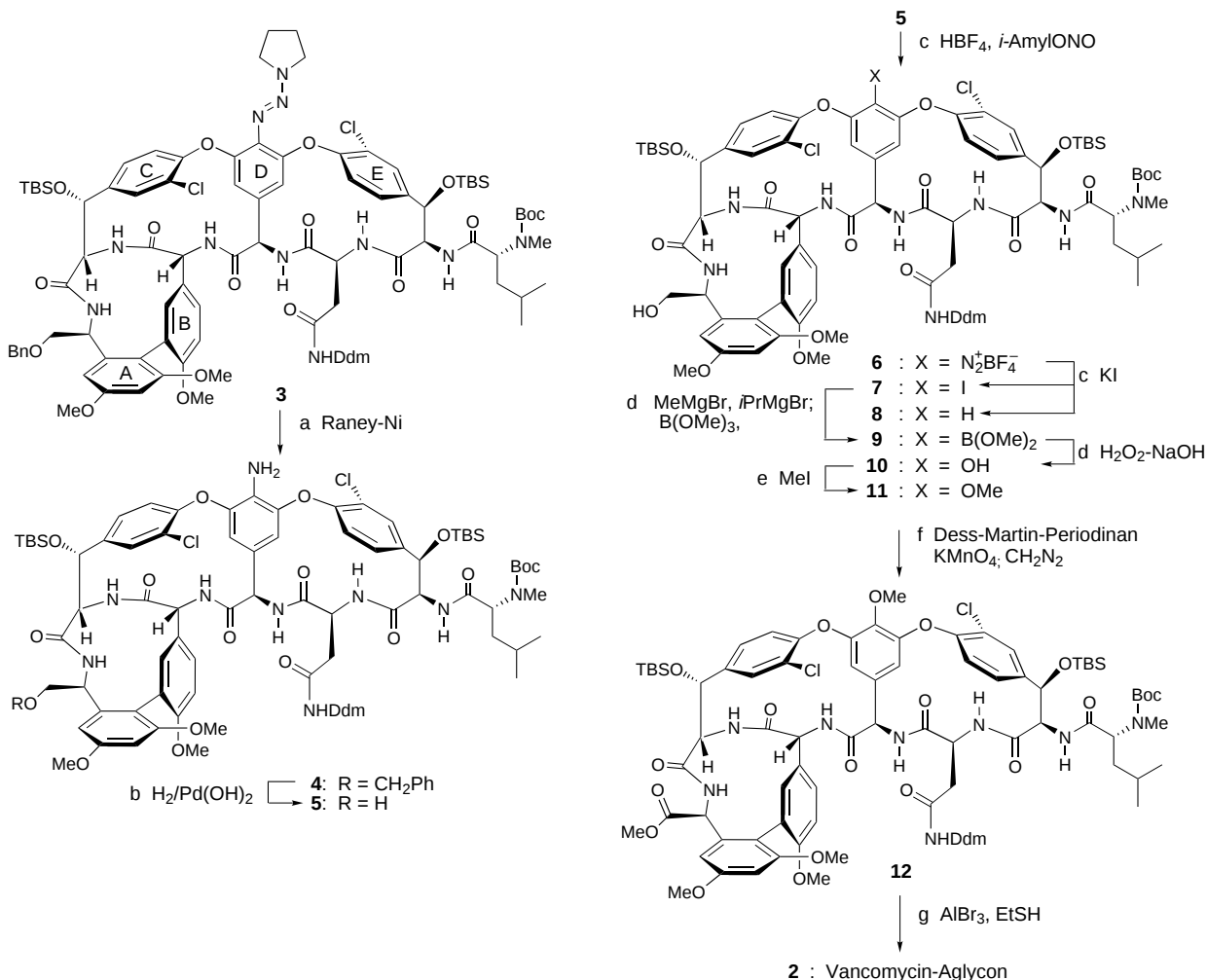


Diese Mischung wurde nachfolgend über den Boronsäureester **9** in das gewünschte Phenol **10** überführt. Nach der Überführung in **10** konnte **8** einfach durch Chromatographie an Kieselgel abgetrennt werden.

Für diese Sequenz wurden zunächst alle NH-Gruppen von **7** mit einem Überschuß an MeMgBr und *i*PrMgBr^[6] bei -40°C deprotoniert; der unter diesen Bedingungen stattfindende Halogen-Metall-Austausch führte zur Grignard-Ver-

bindung, die nach Abfangen mit einem Überschuß an $\text{B}(\text{OMe})_3$ den Boronsäureester **9**^[7,8] lieferte. Dieser wurde in situ mit alkalischer H_2O_2 -Lösung oxidiert, woraus eine Mischung aus dem Phenol **10** und **8** resultierte (siehe oben). Durch präparative Dünnschichtchromatographie wurde reines **10** in 50 % Gesamtausbeute ausgehend von **5** erhalten. Bei dieser Umsetzung fanden keine bedeutsamen stereochemischen Veränderungen statt. Bevor die primäre Alkoholfunktion zur Carboxygruppe oxidiert werden konnte, mußten die phenolischen Hydroxygruppen geschützt werden. Dies wurde durch die Umsetzung von **10** mit einem Überschuß an MeI in Gegenwart von Cs_2CO_3 erreicht, wodurch das Methoxyderivat **11** in 95 % Ausbeute erhalten wurde.

Die Oxidation der primären Alkoholfunktion wurde durch aufeinanderfolgende Behandlung mit Dess-Martin-Periodinan^[9] und Kaliumpermanganat^[10] erreicht, und nach Behandlung mit Diazomethan wurde dann der Methylester **12** in 90 % Ausbeute erhalten. Schließlich lieferte die Abspaltung aller noch vorhandenen Schutzgruppen von **12** durch Behandlung mit AlBr_3 und EtSH^[11] das erwünschte Vancomycin-Aglycon



Schema 1. a) Raney-Nickel, MeOH, 25°C , 10 h; b) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, 25°C , 1 h, 85 % Gesamtausbeute bezogen auf **3**; c) HBF_4 (20 Äquiv.), Isoamylnitrit (20 Äquiv.), MeCN, -20°C , 0.5 h; dann ges. wäßrige KI-Lösung, $-20 \rightarrow 25^{\circ}\text{C}$, 2 h; d) MeMgBr (30 Äquiv.), $-40 \rightarrow -20^{\circ}\text{C}$, 1 h; dann *i*PrMgBr (30 Äquiv.), -40°C , 2 h; $\text{B}(\text{OMe})_3$ (100 Äquiv.), $-40 \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$, 1 h; 1:1-Mischung aus 30proz. wäßriger H_2O_2 - und 10proz. wäßriger NaOH-Lösung, $-20 \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$, 0.5 h, Gesamtausbeute: 50 % **10** und 40 % **8** ausgehend von **5**; e) Cs_2CO_3 (5 Äquiv.), MeI (10 Äquiv.), DMF (0.01M), 0°C , 1 h, 95 %; f) Dess-Martin-Periodinan (3.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0.5 h; KMnO_4 (1M wäßrige Lösung, 10 Äquiv.), *t*BuOH/5proz. wäßrige Na_2HPO_4 -Lösung, 0.5 h; CH_2N_2 , Et_2O , 25°C , 5 min, 90 %; g) AlBr_3 (60 Äquiv.), EtSH/ CH_2Cl_2 (1/1), 25°C , 2.5 h, 50 %. – Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Bn = Benzyl, Ddm = 4,4'-Dimethoxydiphenylmethyl, DMF = Dimethylformamid, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

2 (50% Ausbeute). Die synthetischen Verbindungen **2**^[12, 13] und **12**^[14] erwiesen sich als identisch (HPLC, NMR, IR, $[\alpha]_D^{25}$, MS) mit entsprechenden Substanzen, die aus natürlichem Vancomycin **1**^[15] erhalten wurden (siehe Tabelle 1 für physikalische Daten).

Die in diesen drei Zuschriften beschriebene Chemie ebnet den Weg für eine Totalsynthese von Vancomycin **1** und anderen natürlich vorkommenden Glycopeptid-Antibiotika und eröffnet Möglichkeiten für das Design und die Synthese von kombinatorischen Bibliotheken dieser wichtigen Verbindungen für biologische Studien. Vor allem die Entwicklung und Verwendung der Triazen-Methode für die Synthese von komplexen Biarylethern^[16] und die Suzuki-Kupplung als Schlüsselschritt bei der Synthese des AB-Ringsystems^[1] sind bei dieser Naturstoffsynthese hervorzuheben.^[17, 19]

Eingegangen am 21. August 1998 [Z12317]

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische und spektroskopische Daten von **2** und **12**.

2 (Trifluoroacetat-Salz): $[\alpha]_D^{25} = +80.63$ ($c = 0.4$ in MeOH); IR (KBr): $\tilde{\nu}_{\max} = 3398, 3010, 2918, 2846, 1717, 1671, 1589, 1513, 1431, 1262, 1206, 1175, 1139, 1057, 1032 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD, 330 K; siehe Lit. [18] für Signalzuordnungen): $\delta = 7.73$ (br. d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.64 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.6, 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.5 (br. d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.45 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.42 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.95 (br. s, 1H), 5.91 (br. s, 1H), 5.78 (br. s, 1H), 5.34 (br. s, 2H), 5.26 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.24 (br. d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.99 (dd, $J = 7.0, 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.96 (br. d, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.0–1.8 (m, 2H), 1.75–1.57 (m, 2H), 0.89 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3H), 0.88 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 3H); ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD, 330 K): $\delta = 175.5, 172.5, 171.8, 170.4, 170.1, 169.4, 168.9, 159.3, 158.0, 156.6, 153.5, 151.7, 149.9, 148.5, 142.4, 141.0, 137.6, 136.1, 131.8, 130.2, 129.2, 128.8, 128.5, 128.1, 127.3, 126.5, 125.3, 122.3, 119.0, 118.6, 110.3, 108.2, 106.7, 104.3, 74.3, 73.4, 64.1, 62.2, 59.8, 58.8, 57.5, 56.6, 55.3, 52.9, 40.3, 36.5, 33.1, 25.6, 23.0, 22.8, 17.2$; MALDI-MS: ber. für C₃₂H₃₃Cl₂N₈O₁₇ [M+H]⁺: 1143, gef.: 1143; RP18-Umkehrphasensäule (Vydac, 4.6 × 250 mm), Gradient 5 → 30% MeCN/H₂O (0.05% TFA), 0–20 min, $t_{\text{ret}} = 17.4 \text{ min}$

12: $R_f = 0.40$ (Kieselgel, 5% Methanol in Dichlormethan); IR (KBr): $\tilde{\nu}_{\max} = 2930, 2855, 2338, 1741, 1675, 1647, 1610, 1577, 1506, 1487, 1664, 1417, 1318, 1238, 1173, 1107, 1022, 830 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD, 330 K): $\delta = 7.62$ (m, 2H), 7.55 (dd, $J = 1.84 \text{ Hz}$, 1H), 7.35 (br. s, 1H), 7.21 (d, $J = 12.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.98 (m, 3H), 6.91 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 2H), 6.72 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.35 (d, $J = 2.28 \text{ Hz}$, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.51 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.19 (br. s, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.07 (br. s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.54 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.41 (br. s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.84 (d, $J = 6.24 \text{ Hz}$, 3H), 0.79 (d, $J = 6.24 \text{ Hz}$, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.1 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD, 330 K): $\delta = 175.6, 174.4, 173.5, 172.4, 172.1, 171.3, 169.6, 168.6, 161.3, 160.1, 160.0, 159.9, 159.7, 159.6, 158.6, 158.3, 154.1, 152.4, 151.3, 141.5, 139.4, 138.3, 136.5, 136.3, 135.0, 134.6, 130.7, 129.7, 129.5, 129.0, 128.9, 128.7, 128.0, 127.8, 125.0, 124.6, 124.5, 122.8, 114.6, 114.4, 113.0, 107.1, 106.1, 105.8, 99.1, 74.2, 73.5, 64.3, 61.6, 60.9, 60.5, 57.5, 56.5, 56.1, 55.7, 55.6, 55.4, 52.2, 36.4, 30.0, 28.4, 27.3, 24.9, 24.2, 23.1, 20.3, 18.7, 13.9, –5.0, –5.1, –5.4$; FAB-HR-MS: ber. für C₉₀H₁₁₂Cl₂N₈O₂₁Si₂Cs [M+Cs]⁺: 1899.5912, gef.: 1899.6060

Stichwörter: Aminosäuren • Antibiotica • Naturstoffe • Totalsynthesen • Vancomycin

- [1] 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] 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.
- [3] a) M. L. Gross, D. H. Blank, W. M. Welch, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2104–2109; b) N. Satyamurthy, J. B. Barrio, G. T. Bida, M. E. Phelps, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4409–4412.
- [4] T. Cohen, A. G. Dietz, Jr., J. R. Misor, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2053–2058; b) A. T. Lewin, R. J. Michl, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2261–2264; c) A. T. Lewin, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3844–3850.
- [5] A. Alexakis, N. Lensen, P. Mangeney, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1171–1174.
- [6] L. Boymond, M. Rottlander, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1801–1804; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1701–1703.
- [7] S. W. Breuer, J. A. Broster, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *35*, C5.
- [8] D. A. Evans, J. C. Barrow, P. S. Watson, A. M. Ratz, C. J. Dinsmore, D. A. Evvard, K. M. DeVries, J. A. Ellman, S. D. Rychnovsky, J. Lacour, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3419–3420.
- [9] a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156; b) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287.
- [10] A. Abiko, J. C. Roberts, T. Takemasa, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4537–4540.
- [11] M. Node, K. Nishide, K. Fuji, E. Fujita, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4275–4277.
- [12] a) F. J. Marshall, *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 18–22; b) R. Nagarajan, A. A. Schabel, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1306–1307.
- [13] HPLC-Bedingungen für **2**: RP18-Umkehrphasensäule (Vydac), Gradientenelution, 0.05% TFA (H₂O:MeCN, 95:5 → 70:30, 0–20 min, 1.0 mL min^{−1}, 25 °C, $t_{\text{ret}} = 17.2 \text{ min}$ (TFA = Trifluoressigsäure).
- [14] **12** wurde durch die folgende Sequenz aus natürlichem Vancomycin-Hydrochlorid erhalten: 1) Einführung der Benzyloxycarbonyl(Cbz)-Schutzgruppe am N-Atom (Cbz-Cl, NaOH, MeOH-H₂O); 2) Methylierung der drei phenolischen Hydroxygruppen und der Carboxygruppe (Cs₂CO₃, MeI, DMF); 3) Zuckerhydrolyse (TFA, CH₂Cl₂^[12]); 4) Methylierung der vorangehend freigesetzten phenolischen Hydroxygruppe (Cs₂CO₃, MeI, DMF); 5) Silylierung der benzylierten Alkoholfunktion (TBSOTf, 2,6-Lutidin); 6) Schützen der primären Amidgruppe mit der Ddm-Gruppe (Ddm-OH, AcOH, H₂SO₄ kat.); 7) Cbz → Boc-Austausch (H₂, 10% Pd(OH)₂/C; dann Boc₂O, Et₃N) (TBSOTf = *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat).
- [15] Wir danken Dr. L. Homer Pearce (Lilly Research Laboratories) für eine großzügige Spende an natürlichem Vancomycin.
- [16] 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.
- [17] Literatur zur Chemie, Biologie und medizinischen Bedeutung von Vancomycin ist in Zitat [1–4] von Lit.^[1] zu finden.
- [18] D. H. Williams, M. P. Williamson, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6580–6585; D. H. Williams, J. R. Kalman, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2768–2774.
- [19] Anmerkung bei der Korrektur: Die direkte Umsetzung des Triazens **3** ins entsprechende Aryliodid wurde durch Behandlung mit TMSI-NaI in Aceton (0 °C) erreicht; siehe H. Ku, J. R. Barrio, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5239–5241.