

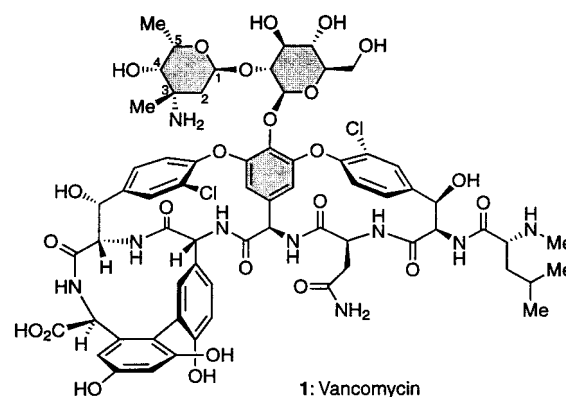
Methoden gelöst. 239 Parameter wurden verfeinert, die maximale Restelektronendichte betrug  $0.13 \text{ e} \text{ \AA}^{-3}$ , und die Kleinste-Quadrat-Verfeinerung gegen  $|F^2|$  ergab für die beobachteten Reflexe folgende Werte:  $R = 0.078$ ,  $wR = 0.113$ . b) Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-101302“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

- [7] R. L. Pilling, M. F. Hawthorne, E. A. Pier, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3568–3569; C. H. Schwalbe, W. N. Lipscomb, *Inorg. Chem.* **1971**, *10*, 151–160.
- [8] Kristallstrukturanalyse von  $[\text{Me}_3\text{NH}][9]$ : Farblose Kristalle wurden aus wäßriger Lösung erhalten,  $\text{C}_3\text{H}_{30}\text{B}_{20}\text{N}_2$ ,  $M_r = 310.5$ , Kristallabmessungen:  $0.48 \times 0.05 \times 0.55 \text{ mm}^3$ , Syntex-P1-Diffraktometer,  $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung,  $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ,  $298 \text{ K}$ ,  $\theta$ - $2\theta$ -Scans bis  $2\theta_{\text{max}} = 115^\circ$ . Die Elementarzellenparameter wurden unter Verwendung von 41 präzise zentrierten Reflexen ( $19.7^\circ < 2\theta < 40.1^\circ$ ) bestimmt: orthorhombisch, Raumgruppe  $P2_12_12_1$ ,  $a = 10.334(7)$ ,  $b = 10.873(8)$ ,  $c = 17.523(12) \text{ \AA}$ ,  $V = 1969 \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.05 \text{ g cm}^{-3}$ ,  $\mu = 2.79 \text{ cm}^{-1}$ . Von 1519 gemessenen unabhängigen Reflexen ( $+h, +k, +l$ ) wurden 1318 berücksichtigt ( $I > 2\sigma(I)$ ), die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst. 156 Parameter wurden verfeinert, die maximale Restelektronendichte betrug  $0.1 \text{ e} \text{ \AA}^{-3}$ , und die Kleinste-Quadrat-Verfeinerung gegen  $|F^2|$  ergab für die beobachteten Reflexe folgende Werte:  $R = 0.064$ ,  $wR = 0.082$ .<sup>[6b]</sup>
- [9] E. M. Georgiev, K. Shelly, D. A. Feakes, J. Kuniyoshi, S. Romano, M. F. Hawthorne, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5412–5416.

## Einfache Zugänge zu Evernitrose und Vancosaminderivaten sowie Synthese eines Vancomycin-Modellglycosids\*\*

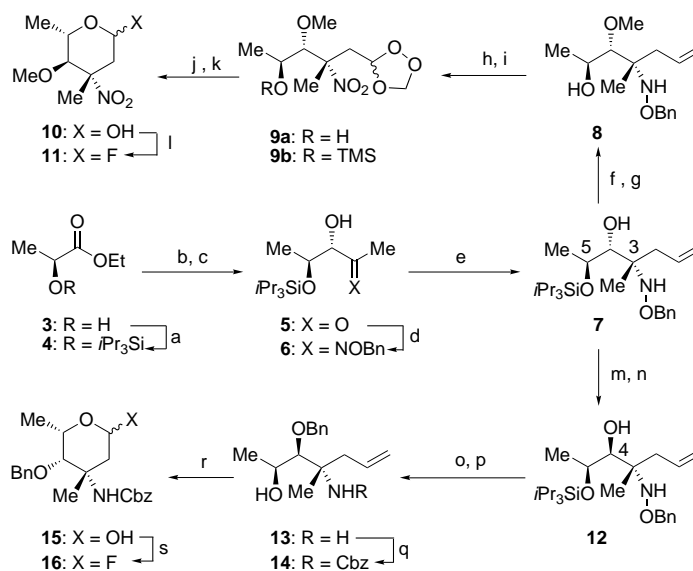
Kyriacos C. Nicolaou,\* Helen J. Mitchell, Floris L. van Delft, Frank Rübsam und Rosa M. Rodríguez

Die Antibiotika Vancomycin<sup>[1]</sup> **1** und Everninomicin 13,384-1<sup>[2]</sup> (zur Struktur siehe nachfolgenden Beitrag<sup>[3]</sup>) enthalten in ihren Strukturen an C3 verzweigte 2,6-Dideoxy-L-Zucker mit einer Amino-<sup>[4]</sup> bzw. Nitrogruppe.<sup>[5]</sup> Für unsere Arbeiten zur Totalsynthese von Vancomycin<sup>[6]</sup> und Everninomicin 13,384-1<sup>[7]</sup> benötigen wir effiziente Synthesen für diese einzigartigen Zucker sowie eine Methode, sie in das Zielmolekül einzubinden. Wir berichten hier, wie wir mit der Synthese der zentralen Intermediate **11** und **16** (siehe



Schema 1) und des Vancomycin-Disaccharids **22** (siehe Schema 2) diese Ziele erreichten. Im nachfolgenden Beitrag<sup>[3]</sup> stellen wir die Synthese eines komplexen Everninomicin-13,384-1-Segments, das den Nitrozucker enthält, vor.

Ein Ziel unserer Strategie war die Synthese eines Intermediats **7**, von dem beide stickstoffhaltigen Zuckerderivate **11** und **16** zugänglich sind (Schema 1). Hierzu sollte durch



Schema 1. Synthese der Glycosyldonoren **11** und **16**. a)  $i\text{Pr}_3\text{SiCl}$  (1.1 Äquiv.), Imidazol (2.0 Äquiv.), DMF, 10 h, 99%; b) DIBAL (1.3 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 45 min; c) EVE-Li (1.3 Äquiv.), THF,  $-100^\circ\text{C}$ ; dann wäßrige HCl (1N), THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (80/20), 63% über 3 Stufen,  $de = 85\%$ ; d)  $\text{BnONH}_2 \cdot \text{HCl}$  (1.1 Äquiv.), py,  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 97% ( $E:Z$  ca. 4:1); e)  $\text{C}_3\text{H}_5\text{MgBr}$  (2.5 Äquiv.),  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-35^\circ\text{C}$ , 95% basierend auf 50% Umsatz; f) NaH (1.1 Äquiv.), MeI (1.3 Äquiv.), DMF,  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 96%; g)  $n\text{Bu}_4\text{NF}$  (1.1 Äquiv.), THF, 92%; h)  $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$  (5.0 Äquiv.),  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (0.05 Äquiv.),  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; i)  $\text{O}_3$ ,  $\text{CCl}_4/i\text{C}_8\text{H}_{18}$  (2/1),  $-78 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ ; j) TFA (2.0 Äquiv.), 5 min; k)  $\text{Ph}_3\text{P}$  (2.0 Äquiv.), 30 min, 82% über 4 Stufen; oder i)  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; k)  $\text{Ph}_3\text{P}$  (2.0 Äquiv.), 30 min (**8**  $\rightarrow$  **10**), 62% über 2 Stufen; l) DAST (1.3 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 30 min, 83%; m)  $(\text{COCl})_2$  (2.0 Äquiv.), DMSO (2.5 Äquiv.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (4.0 Äquiv.),  $-78 \rightarrow 0^\circ\text{C}$ , 91%; n)  $\text{NaBH}_4$  (3.0 Äquiv.),  $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$  (5/1),  $0^\circ\text{C}$ , 2 h, 90%,  $de = 92\%$ ; o) NaH (1.1 Äquiv.), BnBr (1.2 Äquiv.),  $n\text{Bu}_4\text{NI}$  (0.2 Äquiv.), DMF,  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 2 h, 96%; p) LAH (1.6 Äquiv.),  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 24 h; q)  $\text{CbzCl}$  (3.0 Äquiv.),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10.0 Äquiv.),  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$  (5/1),  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 30 min, 78% über 2 Stufen; r) 1.  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 1 h; 2.  $\text{Ph}_3\text{P}$  (2.0 Äquiv.),  $-78 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 3 h, 95%; s) DAST (1.4 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1 h, 85%. Bn = Benzyl, Cbz = Benzyloxycarbonyl, DAST =  $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{SF}_3$ , DIBAL = Diisobutylaluminumhydrid, EVE-Li =  $\text{CH}_2\text{C}(\text{OEt})\text{Li}$ , LAH = Lithiumaluminumhydrid, py = Pyridin, TFA = Trifluoressigsäure, TMS = Trimethylsilyl.

[\*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, Dr. F. L. van Delft, Dr. F. Rübsam, Dr. R. M. Rodríguez  
Department of Chemistry and  
The Skaggs Institute for Chemical Biology  
The 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)

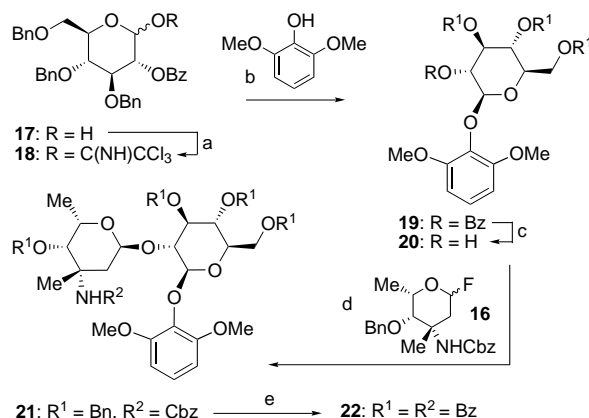
[\*\*] Diese Arbeit wurde durch die National Institutes of Health (USA) und das Skaggs Institute for Chemical Biology gefördert. Wir danken der Netherlands Organization for Scientific Research (NWO) (F. L. v. D.), der Alexander-von-Humboldt-Stiftung (F. R.) und dem M. E. C., Spanien, (R. M. R., Fullbright) für Stipendien.

eine stereokontrollierte *anti*-Addition<sup>[8]</sup> eines Acylanionen-äquivalents an einen auf L-Milchsäure zurückzuführenden Aldehyd das C4-Stereozentrum (die Numerierung bezieht sich auf das Zuckerendprodukt) generiert werden, während die Funktionalität an C3 über eine nucleophile Kettenverlängerung eines Oxims entstehen sollte.<sup>[9]</sup> Diesem Plan folgend wurde der L-Milchsäureethylester **3** (Schema 1) mit der sterisch anspruchsvollen *i*Pr<sub>3</sub>Si-Schutzgruppe versehen, wodurch **4** in hoher Ausbeute erhalten wurde. Reduktion mit DIBAL zum Aldehyd, Addition von EVE-Li<sup>[10]</sup> bei –100 °C und saure Aufarbeitung ergaben das Hydroxyketon **5** als Diastereomerengemisch (85 % *de*, 63 % Ausbeute ausgehend von **3**). Nach säulenchromatographischer Abtrennung vom *syn*-Epimer wurde das *anti*-Epimer **5** mit *O*-Benzylhydroxylamin kondensiert, wobei ein gut trennbares Gemisch der Oximether **6** (97 %, *E*:*Z* 4:1) entstand.<sup>[11]</sup> Erfreulicherweise lieferte die Kettenverlängerung des *E*-Isomers von **6** mit Allylmagnesiumbromid bei –35 °C das Hydroxylamin **7** als einzig nachweisbares Diastereomer (95 % basierend auf 50 % Umsatz).<sup>[12]</sup> Auf dem Weg von **7** zur Evernitrose **10** wurde die freie Hydroxygruppe methyliert (96 %) und der resultierende Methylether desilyliert ( $\rightarrow$ **8**, 92 %). Wir nahmen an, daß die Behandlung von **8** mit Ozon gleichzeitig die Aldehyd- und die Nitrogruppe generieren würde.<sup>[13]</sup> Tatsächlich lieferte die Ozonolyse (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78 °C), gefolgt von einer Aufarbeitung mit Me<sub>2</sub>S und einer Chromatographie an Kieselgel, statt des Lactols **10** das erstaunlich stabile Ozonid **9a** als Diastereomerengemisch (ca. 1:1). Im Unterschied dazu ergab die Aufarbeitung mit Ph<sub>3</sub>P glatt Evernitrose **10** (63 % ausgehend von **8**). Die Ausbeute der letzten Umwandlung konnte entscheidend verbessert werden, indem die Ozonolyse in einer 2:1-Mischung von Isooctan und CCl<sub>4</sub> durchgeführt wurde. Obwohl diese unpolare Lösungsmittelmischung zwei zusätzliche Stufen notwendig machte (Bildung des TMS-Ethers vor der Ozonolyse und Entfernung der TMS-Gruppe vor der Behandlung mit Ph<sub>3</sub>P), erhielten wir nun **10** in 82 % Ausbeute ausgehend von **8**. Schließlich ergab die Behandlung von **10** mit DAST in einer raschen Reaktion ein Gemisch der Glycosylfluoride **11** (83 %).

Das Zwischenprodukt **7** diente auch als gut zugängliche Ausgangsverbindung für das Vancosaminderivat **16**. Der Alkohol **7**, der bereits die korrekten Konfigurationen an C3 und C5 enthält, konnte durch Swern-Oxidation und Chelatkontrollierte Boranat-Reduktion (90 %, 92 % *de*) einfach und effizient in sein C4-Epimer **12** überführt werden (Schema 1). Nach der Reinigung von **12** ergaben Benzylierung (96 %) und Reaktion mit LAH unter Abspaltung der Benzyloxy- und Silylschutzgruppen den Aminoalkohol **13**.<sup>[14]</sup> Dieser wurde unter Standardbedingungen in das entsprechende Cbz-geschützte Derivat **14** überführt (78 % über zwei Stufen). Schließlich ergab die Spaltung des terminalen Olefins durch Ozonolyse und die nachfolgende Behandlung mit Ph<sub>3</sub>P eine ca. 1:1-Mischung der Lactole **15** in 95 % Ausbeute. Analog zur Synthese von **11** wurde **15** durch Behandlung mit DAST in den Glycosyldonor **16** überführt (85 %).

Nachdem wir Multigrammengen der L-Vancosamin- und L-Evernitrosedonoren **16** bzw. **11** hergestellt hatten, untersuchten wir Strategien, um diese Einheiten effizient mit anderen Bestandteilen der Naturstoffe zu verknüpfen. Sche-

ma 2 zeigt die stereoselektive Synthese einer Vancomycin-Disaccharid-Modellverbindung; der Einbau der Evernitrose in ein Evernimicin-Segment wird im nachfolgenden Beitrag beschrieben.<sup>[3]</sup>



Schema 2. Synthese des Vancomycin-Modell-Disaccharids. a) Cl<sub>3</sub>CCN (5.0 Äquiv.), DBU (Kat), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 15 min, 100%; b) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0.6 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Molekularsieb (4 Å), –30 → 25 °C, 24 h, 95 %, β:α ca. 13:1; c) wäßrige NaOH (1 %), MeOH, 25 °C, 3 h, 90 %; d) **16** (1.6 Äquiv.), BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0.3 Äquiv.), Me<sub>3</sub>SiOTf (0.3 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Molekularsieb (4 Å), –30 → 25 °C, 72 h, 89 % basierend auf 90 % Umsatz, α:β ca. 10:1; e) 1. H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOAc; 2. BzCl (7.0 Äquiv.), py, 85 % über 2 Stufen. Bn = Benzyl, Bz = Benzoyl, Cbz = Benzyloxycarbonyl, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, py = Pyridin, Tf = Trifluormethylsulfonyl.

Von den bekannten Methoden zur Synthese von β-verknüpften Arylglycosiden<sup>[15–17]</sup> erwies sich die Trichloracetimidat-Methode<sup>[18]</sup> als am besten geeignet. Folglich überführten wir das Glucosederivat **17** in das Trichloracetimidat **18**, das dann mit 2,6-Dimethoxyphenol in Gegenwart von BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O in hervorragender Ausbeute (95 %) und mit hoher Stereoselektivität (β:α ca. 13:1) zum gewünschte Arylglycosid **19** gekuppelt wurde. Durch Abspaltung der Benzoylgruppe erhielten wir den für die Kupplung mit dem Glycosylfluorid **16** geeigneten Glycosylacceptor **20**. Eine Kombination von BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O und Me<sub>3</sub>SiOTf erwies sich als äußerst effektiv bei der Aktivierung von **16**, das unter diesen Bedingungen mit **20** kuppelte und das erwünschte α-Glycosid **21** in 89 % Ausbeute (basierend auf 90 % Umsatz) und mit einer Stereoselektivität von ca. 10:1 ergab (Tabelle 1). Schließlich erhielten wir durch Hydrierung und Einführung einer weiteren Benzoylgruppe das geschützte Disaccharid **22** (85 % über zwei Stufen). Die Konfiguration der Glycosid-Bindung wurde NMR-spektroskopisch für **21** (*J*<sub>1,2ax</sub> = 4.5 Hz)<sup>[16, 19]</sup> und **22** gesichert. Verbindung **22** wurde außerdem durch Kupplung eines Arylglycosids mit einem Glycol von Danishefsky und Mitarbeitern synthetisiert.<sup>[16]</sup>

Zusammenfassend haben wir ein Vancosaminderivat **15** (11 Stufen, ca. 25 % Gesamtausbeute) und Evernitrose **10** (9 Stufen, ca. 30 % Gesamtausbeute) über die gemeinsame Vorstufe **7** aus L-Milchsäureethylester synthetisiert. Außerdem stellten wir mit der Synthese von **22** ein plausibles Szenario für die Kupplung der Zuckereinheit von Vancomycin mit dem entsprechenden Aglykon vor.<sup>[20]</sup>

Eingegangen am 4. Februar 1998 [Z11435]

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Daten der Verbindungen **10**, **15** und **21**.

<p><b>10:</b> <math>R_f = 0.25</math> (Kieselgel, 70 % Et<sub>2</sub>O in Hexan); <math>[\alpha]_D^{25} = -31.5</math> (<math>c = 1.0</math> in CHCl<sub>3</sub>); IR (Film): <math>\tilde{\nu}_{\max} = 3381, 2987, 2942, 2842, 1548, 1455, 1393, 1354, 1285, 1183, 1155, 1102, 1046, 988, 942, 913, 876, 857 \text{ cm}^{-1}</math>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): <math>\delta = 5.32</math> (bd, <math>J = 4.0</math> Hz, 1H, <math>\alpha</math>-H1), 4.88 (dd, <math>J = 8.0, 4.0</math> Hz, 1H, <math>\beta</math>-H1), 3.91 (dq, <math>J = 10.0, 6.0</math> Hz, 1H, <math>\alpha</math>-H5), 3.84 (bs, 1H, OH), 3.76 (d, <math>J = 10.0</math> Hz, 1H, <math>\alpha</math>-H4), 3.74 (d, <math>J = 10.0</math> Hz, 1H, <math>\beta</math>-H4), 3.46 (dq, <math>J = 10.0, 6.0</math> Hz, 1H, <math>\beta</math>-H5), 3.41 (s, 3H, <math>\alpha</math>-OCH<sub>3</sub>), 3.39 (s, 3H, <math>\beta</math>-OCH<sub>3</sub>), 3.15 (bs, 1H, OH), 2.41 (dd, <math>J = 13.5, 4.5</math> Hz, 1H, <math>\alpha</math>-H2<sub>eq</sub>), 2.23 (m, 2H, <math>\beta</math>-H2<sub>eq,ax</sub>), 2.17 (dd, <math>J = 13.5, 1.5</math> Hz, 1H, <math>\alpha</math>-H2<sub>ax</sub>), 1.81 (s, 3H, <math>\alpha</math>-H3), 1.66 (s, 3H, <math>\beta</math>-H3), 1.36 (d, <math>J = 6.5</math> Hz, 3H, <math>\alpha</math>-H6), 1.31 (d, <math>J = 6.0</math> Hz, 3H, <math>\beta</math>-H3); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): <math>\delta = 92.4, 90.6, 90.1, 89.6, 84.5, 84.2, 71.2, 66.1, 66.0, 66.0, 60.8, 44.2, 40.8, 18.5, 18.4, 18.3, 16.6</math>; HRMS (FAB): ber. für C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>NNa [<math>M + Na^+</math>]: 228.0848, gef.: 228.0848.</p> <p><b>15:</b> <math>R_f = 0.12</math> (Kieselgel, 60 % Et<sub>2</sub>O in Hexan); <math>[\alpha]_D^{25} = -56.8</math> (<math>c = 0.5</math> in CHCl<sub>3</sub>); IR (Film): <math>\tilde{\nu}_{\max} = 3410, 3064, 3032, 2930, 1713, 1517, 1453, 1380, 1350, 1280, 1240, 1208, 1160, 1068, 962, 885, 821, 753, 699, 585, 552, 486 \text{ cm}^{-1}</math>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Gemisch von Anomeren, ca. 1.8:1): <math>\delta = 7.32-7.27</math> (m, 10H, ArH), 5.34 (bs, 0.4H, <math>\alpha</math>-H1), 5.03 und 4.99 (AB, <math>J = 12.5</math> Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.92 (bs, 1H, NH), 4.87 (m, 2.5H, <math>\beta</math>-H1, NH, CH<sub>2</sub>Ar), 4.64 und 4.54 (AB, <math>J = 11.0</math> Hz, 0.8H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.62 und 4.50 (AB, <math>J = 11.0</math> Hz, 1.2H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.29 (bq, <math>J = 6.5</math> Hz, 0.4H, <math>\alpha</math>-H5), 3.82 (bq, <math>J = 6.5</math> Hz, 0.6H, <math>\beta</math>-H5), 3.56 (bs, 0.4H, <math>\alpha</math>-H4), 3.52 (bs, 0.6H, <math>\beta</math>-H4), 3.15 (d, <math>J = 8.0</math> Hz, 0.6H, <math>\beta</math>-OH), 2.61 (dd, <math>J = 8.0, 1.5</math> Hz, 0.4H, <math>\beta</math>-H2<sub>ax</sub>), 1.96 (dd, <math>J = 13.0, 4.5</math> Hz, 0.6H, <math>\alpha</math>-H2<sub>eq</sub>), 1.81 (bd, <math>J = 11.0</math> Hz, 0.4H, <math>\beta</math>-H2<sub>ax</sub>), 1.78 (bd, <math>J = 13.5</math> Hz, 0.6H, <math>\alpha</math>-H2<sub>ax</sub>), 1.73 (s, 1.2H, <math>\alpha</math>-H3), 1.55 (s, 1.8H, <math>\beta</math>-H3), 1.30 (d, <math>J = 6.5</math> Hz, 0.8H, <math>\alpha</math>-H6), 1.30 (d, <math>J = 6.5</math> Hz, 1.2H, <math>\beta</math>-H6); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): <math>\delta = 154.8, 154.8, 137.9, 136.6, 136.4, 128.5, 128.4, 128.2, 128.2, 128.1, 128.1, 127.8, 92.7, 91.4, 80.1, 78.8, 75.8, 75.6, 70.1, 66.3, 66.2, 64.8, 55.3, 53.6, 40.5, 36.3, 29.7, 24.0, 22.0, 17.7, 17.5</math>; HRMS (FAB): ber. für C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>NNa [<math>M + Na^+</math>]: 408.1787, gef.: 408.1780.</p> <p><b>21:</b> <math>R_f = 0.18</math> (Kieselgel, 50 % Et<sub>2</sub>O in Hexan); <math>[\alpha]_D^{25} = -43.8</math> (<math>c = 0.24</math> in CHCl<sub>3</sub>); IR (Film): <math>\tilde{\nu}_{\max} = 3409, 3031, 2931, 1723, 1599, 1497, 1478, 1455, 1363, 1297, 1256, 1215, 1111, 1062, 735, 699 \text{ cm}^{-1}</math>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): <math>\delta = 7.31-7.18</math> (m, 25H, ArH), 7.02 (t, <math>J = 8.5</math> Hz, 2H, Phenol-H), 6.57 (d, <math>J = 8.5</math> Hz, 2H, Phenol-H), 5.32 (bd, <math>J = 4.5</math> Hz, 1H, H1'), 5.08 (d, <math>J = 7.5</math> Hz, 1H, H1), 4.98 (AB, <math>J = 11.0</math> Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.90 (s, 1H, NH), 4.83 (AB, <math>J = 11.0</math> Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.68 (AB, <math>J = 11.0</math> Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.55 (AB, <math>J = 11.5</math> Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.50 (m, 1H, H5'), 4.45 (AB, <math>J = 12.0</math> Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 3.94 (t, <math>J = 8.0</math> Hz, 1H, H3), 3.77 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.72-3.65 (m, 3H, H2, H4, H6a), 3.61 (dd, <math>J = 12.0, 5.5</math> Hz, 1H, H6b), 3.41 (s, 1H, H4'), 3.37 (m, 1H, H5), 1.84 (s, 3H, H3'), 1.83 (d, <math>J = 13.0</math> Hz, 1H, H2'<sub>eq</sub>), 1.78 (dd, <math>J = 13.0, 4.5</math> Hz, 1H, H2'<sub>ax</sub>), 1.09 (d, <math>J = 6.5</math> Hz, 3H, H6'); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): <math>\delta = 154.9, 153.9, 138.6, 138.4, 138.1, 136.6, 134.0, 130.0, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5, 127.4, 124.0, 105.5, 100.7, 97.7, 86.0, 80.9, 78.2, 75.8, 75.7, 75.3, 74.7, 73.6, 68.8, 66.0, 64.3, 56.1, 53.7, 36.6, 29.7, 23.4, 17.4</math>; HRMS (FAB): ber. für C<sub>57</sub>H<sub>63</sub>O<sub>12</sub>NCs [<math>M + Cs^+</math>]: 1086.3405, gef.: 1086.3450.</p>	<p>Luftmann, H. Merten, <i>Chem. Ber.</i> <b>1981</b>, <i>114</i>, 2669–2680; f) G. Fronza, C. Fuganti, P. Grasselli, G. Pedrocchi-Fantoni, <i>Tetrahedron Lett.</i> <b>1981</b>, <i>22</i>, 5073–5076; g) J. S. Brimacombe, A. S. Mengech, K. M. M. Rahman, L. C. N. Tucker, <i>Carbohydr. Res.</i> <b>1982</b>, <i>110</i>, 207–215; h) G. Fronza, C. Fuganti, P. Grasselli, G. Pedrocchi-Fantoni, <i>J. Carbohydr. Chem.</i> <b>1983</b>, <i>2</i>, 225–248; i) Y. Hamada, A. Kawai, T. Shioiri, <i>Tetrahedron Lett.</i> <b>1984</b>, <i>25</i>, 5413–5414; j) F. M. Hauser, S. R. Ellenberger, <i>J. Org. Chem.</i> <b>1986</b>, <i>51</i>, 50–57; k) I. Dyong, J. Weigand, J. Thiem, <i>Liebigs Ann. Chem.</i> <b>1986</b>, 577–599; l) A. Klemer, H. Wilbers, <i>Liebigs Ann. Chem.</i> <b>1987</b>, 815–823; m) Y. Hamada, A. Kawai, T. Matsui, O. Hara, T. Shioiri, <i>Tetrahedron</i> <b>1990</b>, <i>46</i>, 4823–4846; n) R. Greven, P. Jütten, H.-D. Scharf, <i>Carbohydr. Res.</i> <b>1995</b>, <i>275</i>, 83–93.</p> <p>[5] a) J. Yoshimura, M. Matsuzawa, K. Sato, M. Funabashi, <i>Chem. Lett.</i> <b>1977</b>, 1403–1406; b) J. Yoshimura, M. Matsuzawa, M. Funabashi, <i>Bull. Chem. Soc. Jpn.</i> <b>1978</b>, <i>51</i>, 2064–2067; c) J. S. Brimacombe, A. S. Mengech, M. S. Saeed, <i>Carbohydr. Res.</i> <b>1979</b>, <i>75</i>, C5–C7; d) J. Yoshimura, M. Matsuzawa, K. Sato, Y. Nagasawa, <i>Carbohydr. Res.</i> <b>1979</b>, <i>76</i>, 67–78; e) J. S. Brimacombe, A. S. Mengech, <i>J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1</i> <b>1980</b>, 2054–2060; f) J. S. Brimacombe, M. S. Saeed, T. J. R. Weakley, <i>J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1</i> <b>1980</b>, 2061–2064; g) P. Jütten, H.-D. Scharf, <i>Carbohydr. Res.</i> <b>1991</b>, <i>212</i>, 93–108.</p> <p>[6] a) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Natarajan, T. Y. Yue, H. Li, S. Bräse, J. M. Ramanjulu, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>1997</b>, <i>119</i>, 3421–3422; b) K. C. Nicolaou, X. J. Chu, J. M. Ramanjulu, S. Natarajan, S. Bräse, F. Rübsam, C. N. C. Boddy, <i>Angew. Chem.</i> <b>1997</b>, <i>109</i>, 1518–1519; <i>Angew. Chem. Int. Ed. Engl.</i> <b>1997</b>, <i>36</i>, 1539–1540; c) K. C. Nicolaou, J. M. Ramanjulu, S. Natarajan, S. Bräse, H. Li, C. N. C. Boddy, F. Rübsam, <i>Chem. Commun.</i> <b>1997</b>, 1899–1900.</p> <p>[7] K. C. Nicolaou, F. L. van Delft, S. C. Conley, H. J. Mitchell, J. Jin, R. M. Rodríguez, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>1997</b>, <i>119</i>, 9057–9058.</p> <p>[8] M. Hiram, I. Nishizaki, T. Shigemoto, S. Itô, <i>J. Chem. Soc. Chem. Commun.</i> <b>1986</b>, 393–394.</p> <p>[9] J. A. Marco, M. Cards, J. Murga, F. González, E. Falomir, <i>Tetrahedron Lett.</i> <b>1997</b>, <i>38</i>, 1841–1844.</p> <p>[10] a) J. E. Baldwin, G. A. Höfle, O. W. Lever, Jr., <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>1974</b>, <i>96</i>, 7125–7127; b) R. K. Boeckman, Jr., K. J. Bruza, <i>J. Org. Chem.</i> <b>1979</b>, <i>44</i>, 4781–4788.</p> <p>[11] Das im Unterschuß gebildete Z-Isomer von <b>6</b> war unter diesen Bedingungen unreaktiv, eine verlängerte Reaktionszeit oder höhere Temperaturen führten zur Desilylierung. Weiteres E-Isomer wurde durch Äquilibrierung aus dem Z-Oxim gewonnen (<i>t</i>BuOOH, CCl<sub>4</sub>, 77 °C, 70 % Ausbeute, ca. 4:1); siehe: N. B. Barhate, A. S. Gajare, R. D. Wakharkar, A. Sudalai, <i>Tetrahedron Lett.</i> <b>1997</b>, <i>38</i>, 653–656.</p> <p>[12] Aus nicht geklärten Gründen verlief die Addition nicht vollständig. Auch ein großer Überschuß an Grignard-Reagens, eine erhöhte Verdünnung oder Temperatur sowie eine umgekehrte Reihenfolge bei der Addition brachten keine Verbesserung.</p> <p>[13] P. S. Bailey, J. E. Keller, <i>J. Org. Chem.</i> <b>1968</b>, <i>33</i>, 2680–2684.</p> <p>[14] E. F. J. de Vries, J. Brussee, A. van der Gen, <i>J. Org. Chem.</i> <b>1994</b>, <i>59</i>, 7133–7137.</p> <p>[15] D. Kahne, S. Walker, Y. Cheng, D. V. Engen, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>1989</b>, <i>111</i>, 6881–6882.</p> <p>[16] R. G. Dushin, S. J. Danishefsky, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>1992</b>, <i>114</i>, 3471–3475.</p> <p>[17] B. A. Garcia, J. L. Poole, D. Y. Gin, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>1997</b>, <i>119</i>, 7597–7598.</p> <p>[18] R. R. Schmidt, J. Michel, <i>Angew. Chem.</i> <b>1980</b>, <i>92</i>, 763–764; <i>Angew. Chem. Int. Ed. Engl.</i> <b>1980</b>, <i>19</i>, 731–732.</p> <p>[19] A. W. Johnson, R. M. Smith, R. D. Guthrie, <i>J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1</i> <b>1972</b>, 2153–2159.</p> <p>[20] Alle neuen Verbindungen lieferten zufriedenstellende spektroskopische Daten und exakte Massen in den Massenspektren.</p>
---	---

**Stichwörter:** Evernitrose • Glycoside • Glycosylierungen • Vancomycin • Vancosamin

- [1] a) M. H. McCormick, W. M. Stark, G. F. Pittenger, R. C. Pittenger, G. M. McGuire, *Antibiot. Annu.* **1956**, 1955–1956, 606–611; b) D. H. Williams, V. Rajananda, M. P. Williamson, G. Bojesen in *Topics in Antibiotic Chemistry*, Vol. 5 (Hrsg.: P. G. Sammes), Ellis Horwood, Chichester, **1980**, S. 119–158.
- [2] A. K. Ganguly, B. Pramanik, T. M. Chan, O. Sarre, Y.-T. Liu, J. Morton, V. M. Girijavallabhan, *Heterocycles* **1989**, *28*, 83–88.
- [3] K. C. Nicolaou, R. M. Rodríguez, H. J. Mitchell, F. L. van Delft, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1975–1977; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1874–1876.
- [4] a) T. T. Thang, F. Winternitz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 153–154; b) I. Dyong, H. Friege, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 3273–3281; c) T. T. Thang, F. Winternitz, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4495–4498; d) H. I. Ahmad, J. S. Brimacombe, A. S. Mengech, L. C. N. Tucker, *Carbohydr. Res.* **1981**, *93*, 288–293; e) I. Dyong, H. Friege, H.