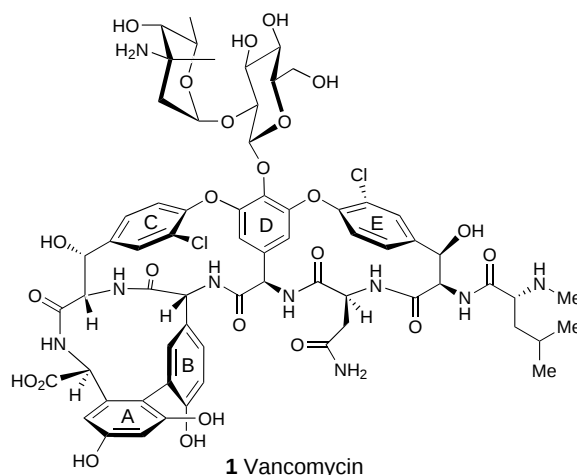


- Oberer, U. Hommel, H. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2033–2038.
- [5] D. Seebach, S. Abele, K. Gademann, G. Guichard, T. Hintermann, B. Jaun, J. L. Matthews, J. V. Schreiber, L. Oberer, U. Hommel, H. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 932–982.
- [6] a) T. Hintermann, D. Seebach, *Chimia* **1997**, *50*, 244–247; b) X. Daura, W. F. van Gunsteren, D. Rigo, B. Jaun, D. Seebach, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1410–1417; c) D. H. Appella, L. A. Christianson, I. L. Karle, D. R. Powell, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13071–13072; d) D. H. Appella, L. A. Christianson, D. A. Klein, D. R. Powell, X. Huang, J. J. Barchi, Jr., S. H. Gellman, *Nature* **1997**, *387*, 381–384; e) S. Krauthäuser, L. A. Christianson, D. R. Powell, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11719–11720; f) S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173–180; g) S. Borman, *Chem. Eng. News* **1997**, *75*(24), 32–35; h) U. Koert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1922–1923; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1836–1837; i) B. L. Iverson, *Nature* **1997**, *385*, 113–115.
- [7] a) S. Williams, T. P. Causgrove, R. Gilmanshin, K. S. Fang, R. H. Callender, W. H. Woodruff, R. B. Dyer, *Biochemistry* **1996**, *35*, 691–697; b) P. A. Thompson, W. A. Eaton, J. Hofrichter, *Biochemistry* **1997**, *36*, 9200–9210.
- [8] W. F. van Gunsteren, S. R. Billeter, A. A. Eising, P. H. Hünenberger, P. Krüger, A. E. Mark, W. R. P. Scott, I. G. Tironi, *Biomolecular Simulation: The GROMOS96 manual and user Guide*, Vdf Hochschulverlag AG an der ETH Zürich, Zürich, **1996**, S. 1–1042.
- [9] X. Daura, B. Jaun, D. Seebach, W. F. van Gunsteren, A. E. Mark, *J. Mol. Biol.* **1998**, *280*, 925–932.



ist in der letzten Zeit^[3] wegen seiner wachsenden Bedeutung für Chemie, Biologie und Medizin ins Rampenlicht gerückt. Seine Totalsynthese wurde lange als gewaltige Herausforderung für die organische Synthesechemie angesehen.^[4] In den letzten Jahren führten intensive Forschungsbemühungen zur Entwicklung von Totalsynthesen des Vancomycin-Aglycons **2** (siehe Schema 1), die kürzlich von der Arbeitsgruppe von Evans^[5] sowie unserer eigenen^[6] abgeschlossen wurden. Hier berichten wir über die Totalsynthese des gesamten Moleküls von Vancomycin **1**. Diese Synthese beinhaltet die schrittweise Glycosidierung eines geeignet geschützten Derivats des zuvor hergestellten Aglycons **2**^[6] und liefert die Zielverbindung mit hoher Effizienz und Stereoselektivität.

Bevor die schwierige Aufgabe in Angriff genommen werden konnte, die Kohlenhydrateinheiten mit dem Vancomycin-Aglycon an der phenolischen OH-Gruppe des Rings D zu verknüpfen, mußte ein geeignet geschütztes Derivat hergestellt werden. Dazu wurde **2** mit TBSOTf in Gegenwart von 2,6-Lutidin persilyliert, wodurch nach wäßriger Aufarbeitung das Hexa-TBS-Derivat **3** in 72 % Ausbeute erhalten wurde. Das Umsetzen von **3** mit CH₂N₂ im Überschuß in Ether lieferte den Methylester **4** (91 % Ausbeute), der nach Behandeln mit CbzCl und wäßriger NaHCO₃-Lösung das Cbz-geschützte Derivat **5** ergab (92 % Ausbeute). Der Schlüsselschritt, das selektive Entfernen der TBS-Gruppe am D-Ring von **5**, wurde durch Umsetzen mit KF·Al₂O₃^[7] erreicht und lieferte den gewünschten Glycosyl-Acceptor **6** in 60 % Ausbeute (Schema 1; Tabelle 1).

Die abschließende erfolgreiche Verknüpfung der Disaccharideinheit mit dem Substrat **6** erforderte etliche Versuche zur Feinabstimmung der Wahl der Schutzgruppen und der Glycosidierungsreaktionen. So standen anfänglichen Erfolgen bei der Glycosidierung mit vollständig O-benzilylierten und N-Cbz-geschützten Kohlenhydrat-Donoren^[8] Fehlschläge beim Entfernen der Benzylgruppen ohne gleichzeitiges reduktives Abspalten des Chlorsubstituenten im E-Ring gegenüber. Ebenso blieben Glycosidierungsversuche mit persilylierten oder peracetylierten Kohlenhydrat-Donoren aufgrund von sterischer Hinderung, Labilität unter den verwendeten Glycosidierungsbedingungen und/oder zu geringer Reaktivität erfolglos. Als gelungener Kompromiß erwiesen sich die Ausstattung des von Glucose abgeleiteten

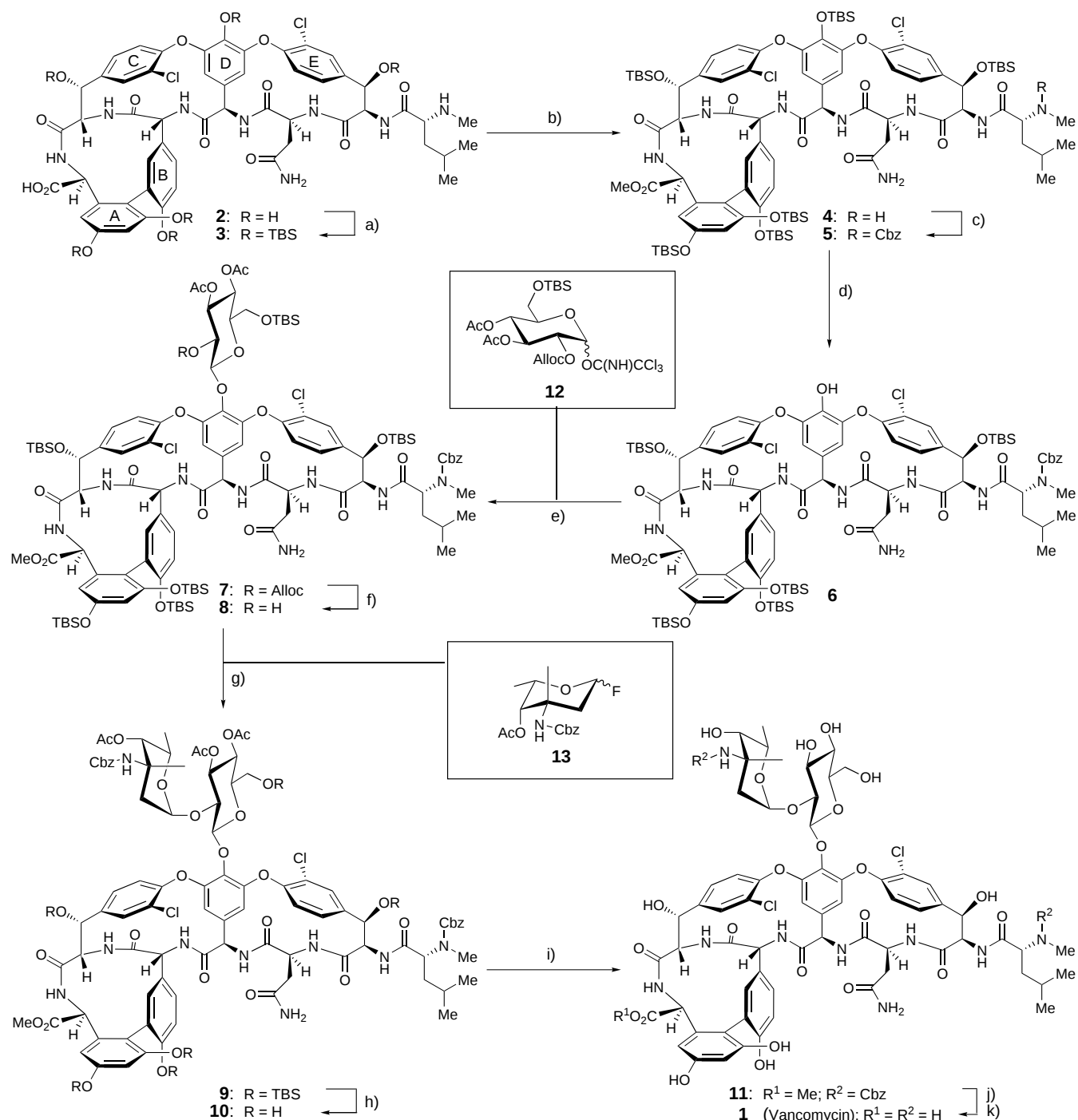
Totalsynthese von Vancomycin**

K. C. Nicolaou,* Helen J. Mitchell,
Nareshkumar F. Jain, Nicolas Winssinger,
Robert Hughes und Toshikazu Bando

Innerhalb der Klasse der Glycopeptid-Antibiotika^[1] nimmt Vancomycin **1**^[2] eine vorherrschende Position als hochwirksamer und klinisch vielfältig einsetzbarer Wirkstoff zur Bekämpfung schwerer, durch wirkstoffresistente Erreger hervorgerufener bakterieller Infektionen ein.^[1–3] Dieses neuartige Antibiotikum, das aus dem zur Gruppe der Actinomyceten gehörenden Bakterium *Streptomyces orientalis* (später umbenannt in *Nocardia orientalis* und schließlich als *Amycolatopsis orientalis* neu klassifiziert)^[2c] isoliert wurde,

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, Dr. N. F. Jain, N. Winssinger, R. Hughes, Dr. T. Bando
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 sowie von den Firmen Pfizer, Schering Plough, Hoffmann La Roche und Merck gefördert.



Schema 1. Totalsynthese von Vancomycin **1**. a) TBSOTf (20 Äquiv.), 2,6-Lutidin (60 Äquiv.), CH₂Cl₂/DMF (10:1), 0→23°C, 7 h, 72%; b) CH₂N₂ (Überschuß), Et₂O, 0°C, 30 min, 91%; c) Cbz-Cl (5.0 Äquiv.), NaHCO₃ (10.0 Äquiv.), 1,4-Dioxan/H₂O (10:1), 0°C, 30 min, 92%; d) KF·Al₂O₃ (ca. 1 Äquiv.), CH₃CN, 0°C, 2 h, 60%; e) **12** (5.0 Äquiv.), BF₃·Et₂O (10.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78°C, 6 h, 82%; f) *n*Bu₃SnH (4.0 Äquiv.), [Pd(PPh₃)₄] (0.1 Äquiv.), CH₂Cl₂, 23°C, 30 min, 85%; g) **13** (4.0 Äquiv.), BF₃·Et₂O (3.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, -30°C, 2 h, 84%; h) HF·pyr./pyr. (1:1, Überschuß), THF, 0→23°C, 12 h, 80%; i) K₂CO₃ (5.0 Äquiv.), MeOH, 23°C, 4 h, 95%; j) Raney-Nickel, *n*PrOH/H₂O (2:1), 23°C, 45 min; k) LiOH (5.0 Äquiv.), THF/H₂O (1:1), 0°C, 20 min, 55% (bezogen auf **11**). – Alloc = Allyloxycarbonyl, Cbz = Benzyloxycarbonyl, DMF = Dimethylformamid, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TBSOTf = *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat.

Donors mit einer Trichloracetimidatgruppe^[9] an C1, einer Allyloxycarbonylgruppe an C2, Acetatgruppen an C3 und C4 sowie einer TBS-Gruppe an C6 (→**12**, Schema 1 und 2) und die Aktivierung des Vancosamin-Donors als Fluorid,^[10] mit einer Cbz-Gruppe am Stickstoff und einer Acetatgruppe an C4 (→**13**, Schema 1 und 3). Die Herstellung der beiden

Kohlenhydrat-Donoren **12** und **13** aus leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen ist in Schema 2 bzw. 3 zusammengefaßt.

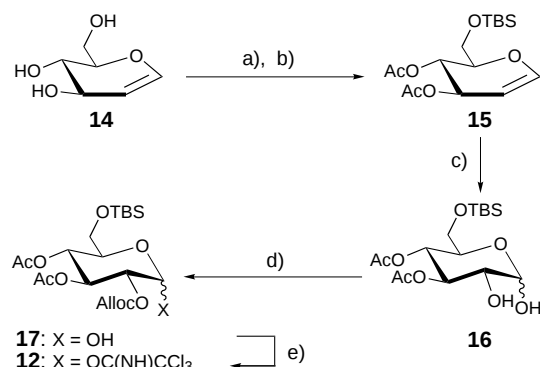
Die Glycosidierung von **6** mit Trichloracetimidat **12** im Überschuß in Dichlormethan und in Gegenwart von BF₃·Et₂O bei -78°C verlief glatt unter Bildung des Mono-

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische und spektroskopische Daten von **6**, **7** und **9**.

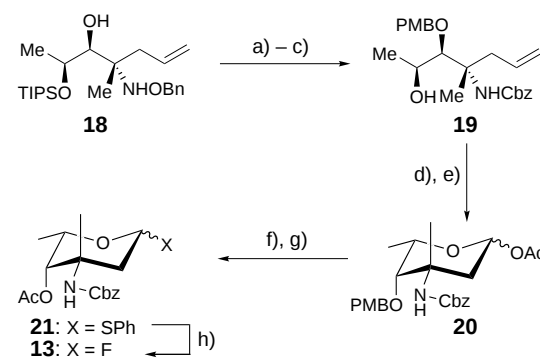
6: $R_f = 0.31$ (Kieselgel, 5 % MeOH in CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{25} = -14.0$ ($c = 1.12$ in CHCl_3); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3403, 2995, 2857, 1751, 1676, 1658, 1508, 1472, 781 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD , 330 K): $\delta = 7.71$ (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 1.0, 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.37–7.22 (m, 8H), 7.04 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.01 (dd, $J = 2.0, 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J = 8.5, 1 \text{ Hz}$), 6.40 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.32 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.86 (br. s, 2H), 5.69 (s, 1H), 5.46 (d, $J = 10.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.14 (m, 2H), 4.96 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.93 (m, 6H), 0.84 (s, 9H), 0.63 (s, 9H), 0.21 (s, 6H), 0.16 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$, 315 K): $\delta = 175.6, 173.4, 172.8, 171.1, 168.0, 156.3, 155.8, 155.8, 153.9, 152.1, 150.1, 149.1, 148.3, 148.2, 137.2, 136.4, 133.5, 133.4, 133.0, 129.5, 129.1, 128.2, 128.2, 127.6, 127.4, 126.9, 126.4, 124.7, 120.4, 113.4, 113.1, 111.6, 105.0, 99.1, 74.6, 74.5, 70.3, 66.9, 64.1, 64.1, 64.0, 58.1, 55.3, 55.3, 49.1, 42.5, 41.3, 37.5, 36.4, 36.3, 35.1, 26.3, 26.2, 26.1, 25.7, 25.6, 25.5, 25.3, 25.2, 25.1, 23.6, 22.6, 22.3, 19.4, 19.3, 19.1, 19.0, 18.9, 18.7, 18.6, 18.6, 18.4, 18.3, -3.7, -3.7, -3.8, -3.9, -4.1, -4.1, -4.2, -4.3, -4.5, -4.6; HR-MS (FAB): ber. (gef.) für $\text{C}_{92}\text{H}_{130}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_{19}\text{Si}_5\text{Cs}$ [$M + \text{Cs}^+$]: 1993.6730 (1993.6606)$

7: $R_f = 0.33$ (Kieselgel, 5 % MeOH in CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{25} = +7.9$ ($c = 0.3$ in CHCl_3); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3550, 2956, 2929, 2874, 2857, 1760, 1691, 1667, 1644, 1599, 1504, 1471, 1416, 1362, 1307, 1234, 1172, 1111, 1062, 948, 923, 837, 781 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD , 330 K): $\delta = 7.52$ (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.42–7.30 (m, 10H), 7.27 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.01 (dd, $J = 2.0, 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.42 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.35 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.80–5.75 (m, 3H), 5.56–5.15 (m, 6H), 5.05–4.85 (m, 6H), 4.64 (m, 2H), 4.30 (dd, $J = 4.5, 11 \text{ Hz}$, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.85–3.80 (m, 1H), 3.82 (dd, $J = 3.0, 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.50–2.39 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.60–1.45 (m, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.92–0.91 (m, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.78 (s, 9H), 0.75 (s, 9H), 0.65 (s, 9H), 0.23 (s, 6H), 0.21 (s, 3H), 0.12 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 6H), 0.02 (s, 3H), -0.07 (s, 3H), -0.08 (s, 3H), -0.11 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$, 315 K): $\delta = 181.5, 171.8, 171.1, 170.5, 170.1, 170.1, 169.8, 169.0, 167.9, 167.9, 156.4, 155.8, 154.7, 154.0, 152.9, 151.8, 151.7, 141.4, 139.6, 138.0, 137.3, 137.2, 136.1, 132.7, 131.9, 130.5, 129.5, 129.5, 129.4, 129.3, 129.3, 129.3, 129.0, 128.9, 128.8, 128.5, 128.0, 127.6, 127.3, 126.9, 126.4, 126.0, 124.9, 120.6, 120.5, 118.2, 113.2, 111.6, 106.9, 104.5, 76.9, 76.8, 74.7, 74.2, 74.1, 74.0, 70.3, 69.0, 68.0, 64.2, 63.6, 60.1, 60.1, 57.7, 57.6, 55.6, 55.3, 54.8, 54.0, 52.8, 52.7, 52.2, 59.2, 39.7, 38.7, 38.7, 37.3, 36.6, 30.0, 26.4, 26.2, 26.2, 26.0, 25.7, 25.6, 25.5, 23.6, 23.5, 23.4, 22.8, 22.8, 20.9, 20.6, 19.0, 18.8, 18.3, 18.3, 14.2, 11.7, -3.9, -3.9, -4.2, -4.2, -4.3, -4.5, -4.6, -4.7, -4.8, -4.9, -5.3, -5.4. HR-MS (FAB): ber. (gef.) für $\text{C}_{112}\text{H}_{162}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_{28}\text{Si}_6\text{Cs}$ [$M + \text{Cs}^+$]: 2440.8874 (2440.8738)$

9: $R_f = 0.36$ (Kieselgel, 5 % MeOH in CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{25} = -9.0$ ($c = 0.3$ in CHCl_3); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3550, 2928, 2876, 2856, 1755, 1718, 1682, 1654, 1504, 1470, 1458, 1416, 1298, 1252, 1062, 837 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD , 333 K): $\delta = 7.60$ –7.41 (m, 3H), 7.40–7.18 (m, 10H), 7.09 (s, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.44 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.66–5.30 (m, 6H), 5.29–4.80 (m, 8H), 5.01 und 4.88 (AB-Spektrum, $J = 12.5 \text{ Hz}$, 2H), 4.66 (m, 2H), 4.18–4.07 (m, 2H), 3.85–3.80 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.05–2.00 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.55 (m, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.09 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.93 (m, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.76 (s, 9H), 0.66 (s, 9H), 0.24 (s, 6H), 0.19 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.10 (s, 12H), 0.04 (s, 3H), -0.06 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$, 315 K): $\delta = 175.6, 173.4, 172.8, 171.2, 169.0, 169.0, 168.8, 168.1, 168.1, 168.0, 167.9, 167.9, 167.9, 157.5, 157.5, 156.4, 56.4, 56.4, 155.8, 155.3, 155.3, 155.0, 138.6, 138.5, 138.4, 138.4, 138.4, 137.3, 137.3, 137.3, 130.0, 130.0, 129.4, 129.4, 129.0, 128.9, 128.9, 128.7, 128.7, 128.5, 128.5, 128.5, 120.8, 120.6, 120.6, 113.4, 112.0, 111.6, 98.6, 98.4, 95.2, 64.0, 60.2, 60.2, 60.1, 60.1, 60.1, 59.8, 59.8, 59.8, 59.8, 55.4, 55.4, 55.4, 55.4, 55.3, 55.3, 55.3, 55.2, 54.6, 53.4, 52.7, 52.1, 39.4, 39.3, 37.4, 37.3, 37.3, 36.4, 36.4, 36.4, 26.5, 26.4, 26.4, 26.2, 26.2, 26.2, 26.1, 25.7, 25.7, 24.2, 23.7, 23.7, 20.7, 20.7, 20.7, 20.6, 20.6, 20.6, 19.1, 19.1, 19.1, 18.8, 18.3, 18.3, 18.3, 17.9, 17.8, 17.6, -3.8, -3.8, -4.2, -4.2, -4.2, -4.2, -4.4, -4.4, -4.6, -4.7, -4.8, -4.8; HR-MS (FAB): ber. (gef.) für $\text{C}_{125}\text{H}_{179}\text{Cl}_2\text{N}_9\text{O}_{31}\text{Si}_6\text{Cs}$ [$M + \text{Cs}^+$]: 2676.1712 (2676.1552)$



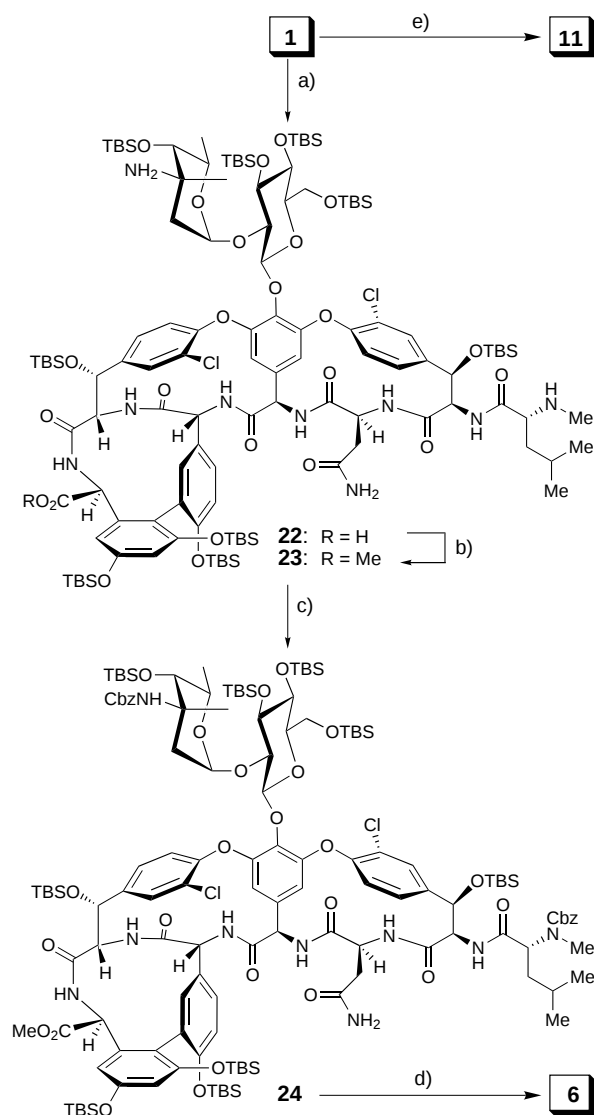
Schema 2. Synthese des Glucosyl-Donors **12**. a) TBSCl (1.0 Äquiv.); Imidazol (1.5 Äquiv.), DMF, 0–23 °C, 1 h, 82 %; b) Ac_2O (3.0 Äquiv.), Et_3N (5.0 Äquiv.), 4-DMAP (0.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 23 °C, 2 h, 97 %; c) OsO_4 (0.05 Äquiv.), NMO (1.2 Äquiv.), Aceton/ H_2O (9:1), 23 °C, 12 h, 84 %; d) Alloc-Cl (1.0 Äquiv.), Et_3N (1.5 Äquiv.), 4-DMAP (0.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 23 °C, 10 min, 35 %; e) Cl_3CCN (10.0 Äquiv.), DBU (0.05 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0 °C, 89 %; – DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, 4-DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, NMO = 4-Methylmorpholin-*N*-oxid.



Schema 3. Synthese des Vancosamin-Donors **13**. a) NaH (1.1 Äquiv.), PMB-Cl (1.3 Äquiv.), THF, 0–23 °C, 3 h, 93 %; b) LiAlH_4 (4.0 Äquiv.), Et_2O , Rückfluß, 18 h; c) Cbz-Cl (1.5 Äquiv.), NaHCO_3 (2.0 Äquiv.), 1,4-Dioxan/ H_2O (4:1), 23 °C, 2 h, 81 % (über zwei Stufen); d) O_3 (Überschuß), CH_2Cl_2 , -78 °C, 10 min; Me_2S , -78–23 °C, 6 h, 92 %; e) Ac_2O (2.0 Äquiv.), Et_3N (3.0 Äquiv.), 4-DMAP (0.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 23 °C, 2 h, 96 %; f) PhSH (4.0 Äquiv.); $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (4.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -20 °C, 1 h, 91 %; g) Ac_2O (2.0 Äquiv.), Et_3N (3.0 Äquiv.), 4-DMAP (0.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 23 °C, 2 h, 97 %; h) 1. NBS (1.5 Äquiv.), Aceton/ H_2O (9:1), 0 °C, 30 min, 94 %; 2. DAST (1.2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0 °C, 30 min, 100 %. – Bn = Benzyl, DAST = Diethylaminoschwefeltrifluorid, NBS = *N*-Bromsuccinimid, PMB = *para*-Methoxybenzyl, TIPS = Triisopropylsilyl.

saccharids **7** als einzigem Stereoisomer in einer Ausbeute von 82 %.^[11] Die gewünschte β -Konfiguration wurde in dieser Phase auf der Grundlage von Molekülmodellen vorausgesetzt und später durch die erfolgreiche Umsetzung dieser Zwischenverbindung zu Vancomycin **1** bestätigt. Das selektive Entschützen der C2-Hydroxygruppe des Glucoserings gelang mit $n\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{Pd}$ ^[12] in hoher Ausbeute (85 %) und lieferte den neuen Glycosyl-Acceptor **8**, an den nun Vancosamin geknüpft werden mußte. Dies wurde durch Umsetzen von **8** mit dem Vancosamin-Donor **13** im Überschuß in Dichlormethan in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ bei -30 °C erreicht, was das Vancomycin-Derivat **9** als einziges Stereoisomer in 84 % Ausbeute lieferte. Die erforderliche α -Konfiguration der neu gebildeten glycosidischen Bindung, die vermutlich durch eine, anhand von Molekülmodellen gefundene Beteiligung der C4-Acetoxygruppe begünstigt wird, wurde durch die folgende

Totalsynthese von Vancomycin **1** endgültig bestätigt. Abschließend wurden die Schutzgruppen von **9** schrittweise abgespalten ($\rightarrow 10 \rightarrow 11 \rightarrow 1$; siehe Schema 1). Die synthetische Verbindung **11** erwies sich als spektroskopisch (NMR) und chromatographisch (HPLC)^[13] identisch mit einer Probe, die wie in Schema 4 gezeigt aus natürlichem Vancomycin **1**^[14] hergestellt wurde. Das synthetisch hergestellte Vancomycin **1** war mit einer authentischen Probe^[14] identisch (NMR, HPLC^[13]).



Schema 4. Derivatisierung von Vancomycin **1**. a) TBSOTf (Überschuß); 2,6-Lutidin (Überschuß), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (10:1), $0 \rightarrow 23^\circ\text{C}$, 18 h; NaHCO_3 (aq.), 23°C , 60 h, 65 %; b) CH_2N_2 (Überschuß), Et_2O , 0°C , 30 min; c) Cbz-Cl (5.0 Äquiv.), NaHCO_3 (Überschuß), 1,4-Dioxan/ H_2O (10:1), 0°C , 30 min, 80 % (über zwei Stufen); d) $\text{TFA}/\text{Me}_2\text{S}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1:1; 0.01M), 23°C , 3 h, 60 %; e) 1. Cbz-Cl (3.0 Äquiv.), NaHCO_3 (7.0 Äquiv.), 1,4-Dioxan/ H_2O (5:1), 0°C , 30 min; 2. MeI (20 Äquiv.), NaHCO_3 (10.0 Äquiv.), DMF, 0°C , 30 min. – TFA = Trifluoressigsäure.

Um semisynthetische Untersuchungen zu erleichtern und den Aufbau von Vancomycin-Bibliotheken zu ermöglichen, entwickelten wir zusätzlich eine Synthese für den Acceptor **6** aus Vancomycin **1** (Schema 4). Hierzu wurde **1** mit TBSOTf

und 2,6-Lutidin im Überschuß (Dichlormethan/DMF) persilyliert und ergab nach wäßriger Aufarbeitung das Nona-TBS-Derivat **22** in 65 % Ausbeute. Das Umsetzen von **22** mit CH_2N_2 im Überschuß (Diethylether) lieferte den Methylester **23**, der mit Cbz-Cl und NaHCO_3 im Überschuß in das Bis-Cbz-Derivat **24** überführt wurde (80 % über zwei Stufen). Die abschließende Umsetzung von **24** mit $\text{TFA}/\text{Me}_2\text{S}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1:1) bei Raumtemperatur und unter sorgfältig kontrollierten Reaktionsbedingungen lieferte den gewünschten Vancomycin-Acceptor **6** in einer Ausbeute von 60 %.

Die beschriebenen Arbeiten vervollständigen die Totalsynthese von Vancomycin **1** aus einfachen chemischen Bausteinen und eröffnen einen Weg zur Entwicklung und Herstellung von Vancomycin-Bibliotheken für biologische Untersuchungen. Als besonders reizvolle Aufgabe steht nun die Semisynthese von in der Kohlenhydratregion des Moleküls veränderten Analoga bevor,^[15] bei der Festphasenmethoden und/oder kombinatorische Chemie eine bedeutende Rolle spielen könnten. Ferner sollte nach der erfolgreich abgeschlossenen Totalsynthese von Vancomycin **1** die Synthese weiterer Verbindungen aus der Gruppe der Glycopeptid-Antibiotika nur noch als eine Frage der Zeit angesehen werden.

Eingegangen am 24. November 1998 [Z12707]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 240–244

Stichwörter: Aminosäuren • Antibiotika • Glycosidierungen • Totalsynthesen • Vancomycin

- [1] *Glycopeptide Antibiotics* (Hrsg.: R. Nagarajan), Marcel Dekker, New York, **1994**.
- [2] 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.
- [3] Für Übersichtsartikel siehe: 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.
- [4] a) D. A. Evans, J. A. Ellman, K. M. DeVries, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8912; D. A. Evans, C. J. Dinsmore, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6029; 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, C. J. Dinsmore, A. M. Ratz, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3189; D. A. Evans, C. J. Dinsmore, A. M. Ratz, D. A. Evrard, J. C. Barrow, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3417; 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; b) 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; K. C. Nicolaou, X.-J. Chu, J. M. Ramanjulu, S. Natarajan, S. Bräse, F. Rübsam, C. N. C. Boddy, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1518; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1539; K. C. Nicolaou, J. M. Ramanjulu, S. Natarajan, S. Bräse, H. Li, C. N. C. Boddy, F. Rübsam, *Chem. Commun.* **1997**, 1899; c) D. L. Boger, Y. Nomoto, B. R. Teegarden, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1425, zit. Lit.; D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 3091; D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3561; D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, R. T. Beresis, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4721; D. L. Boger, O. Loiseleur, S. L. Castle, R. T. Beresis, J. H. Wu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7,

- 3199; D. L. Boger, R. T. Beresis, O. Loiseleur, J. H. Wu, S. L. Castle, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 721; D. L. Boger, S. Miyazaki, O. Loiseleur, R. T. Beresis, S. L. Castle, J. H. Wu, Q. Jing, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8920; 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; C. Vergne, M. Bois-Choussy, J. Zhu, *Synlett* **1998**, 1159; 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. Lakshminpathi, M. M. Reddy, M. Nagarajan, S. Shashwati, B. V. N. B. S. Sarma, N. K. Tripathy, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7433; A. V. R. Rao, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 391; g) D. W. Hobbs, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2805; 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; 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; 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.
- [5] D. A. Evans, M. R. Wood, B. W. Trotter, T. I. Richardson, J. C. Barrow, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2700; D. A. Evans, C. J. Dinsmore, P. S. Watson, M. R. Wood, T. I. Richardson, B. W. Trotter, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2868; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2704.
 - [6] K. C. Nicolaou, S. Natarajan, H. Li, N. F. Jain, R. Hughes, M. E. Solomon, J. M. Ramanjulu, C. N. C. Boddy, M. Takayanagi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2872; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2708; 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; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2714; K. C. Nicolaou, M. Takayanagi, N. F. Jain, S. Natarajan, A. E. Koumbis, T. Bando, J. M. Ramanjulu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2881; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2717.
 - [7] E. A. Schmittling, J. S. Sawyer, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7207.
 - [8] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, F. L. van Delft, F. Rübsam, R. M. Rodriguez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1972; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1871.
 - [9] R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 763; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 731.
 - [10] T. Mukaiyama, Y. Murai, S. Shoda, *Chem. Lett.* **1981**, 431; K. C. Nicolaou, A. Chucholowski, R. E. Dolle, J. L. Randall, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1155.
 - [11] Die Struktur eines bei dieser Reaktion isolierten Nebenproduktes (ca. 8%) wird noch untersucht. Es ist möglich, daß es sich dabei um das α -Anomer von **7** handelt.
 - [12] F. Guibe, Y. Saint M'Leux, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3591.
 - [13] HPLC-Bedingungen: C18-Umkehrphasen-Säule (HP-LiChroCART 4 $\times$ 250 mm), Lösungsmittelgradient 5 $\rightarrow$ 100% CH₃CN (in H₂O mit 1proz. Trifluoressigsäure) in 15 min, Fluß 1.5 mL min⁻¹, Temperatur 23 °C, Retentionszeit 8 min 29 s für **11**, 5 min 38 s für **1**.
 - [14] Wir danken Dr. Homer Pearce von den Forschungslaboratorien der Firma Lilly für die großzügige Überlassung natürlichen Vancomycins **1**.
 - [15] Unseres Wissens wurde die chemische Glycosidierung des Aglycons von Vancomycin bisher noch nicht beschrieben. Für die chemische Glycosidierung des Pseudoaglycons siehe: M. Ge, C. Thompson, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11014. Für die enzymatische Glycosidierung des Vancomycin-Aglycons siehe: P. J. Solenberg, P. Matsushima, D. R. Stack, S. C. Wilkie, R. C. Thompson, R. H. Baltz, *Chem. Biol.* **1997**, *4*, 195.