

re-Grundkörper mit einer NO-Donorgruppe auszustatten. Über die Freisetzung von NO im Magen-Darm-Trakt würde es zu einer lokalen Relaxation der Gefäße kommen, die Adhäsion der Leukozyten würde herabgesetzt, wodurch es zu einem verbesserten Schutz der Mukosa und damit letztendlich zu einer Verringerung der hämorrhagischen Effekte kommt.^[9] Positive In-vitro- und In-vivo-Befunde liegen vor. Die weiteren präklinischen und klinischen Untersuchungen werden darüber Aufschluß geben, wie groß der therapeutische Fortschritt im Vergleich zur Acetylsalicylsäure sein wird.

Ausblick

Ist ein COX-2-Inhibitor das bessere Aspirin? Die Frage suggeriert, daß hier eine Vergleichbarkeit gegeben ist. Tatsächlich gilt dies jedoch nur sehr eingeschränkt. Die COX-2-Inhibitoren werden als neues therapeutisches Prinzip in Zukunft voraussichtlich bei der Behandlung von schweren Schmerzen, wie sie bei rheumatischen Erkrankungen und Osteoarthritis auftreten, einen erheblichen Marktanteil haben. Acetylsalicylsäure wird auch heute schon schwerpunktmäßig eher im präventiven Bereich, wie etwa der Herzinfarktprophylaxe, eingesetzt oder bei leichten Schmerzen, wie dem Kopfschmerz. Hier wird mit relativ niedrigen Dosierungen gearbeitet, bei denen die gastrointestinalen Nebenwirkungen eigentlich keine Rolle spielen. Das heißt, das Wirkungsspektrum von Acetylsalicylsäure geht über das der COX-2-Inhibitoren weit hinaus. Möglicherweise werden noch weitere Indikationen wie etwa die Prophylaxe und/oder Behandlung von Dickdarmkrebs oder Alzheimer hinzukommen. Auch in diesem Bereich hat die Acetylsalicylsäure eine gute Chance, den Wettbewerb mit den COX-2-Inhibitoren aufzunehmen. Wenn darüber hinaus noch die NO-Acetylsalicylsäure ihren Weg durch die klinischen Prüfungen macht, dann wird man sicherlich von einer besseren Acetylsalicyl-

säure, einer „Super-Acetylsalicylsäure“ sprechen können. Die eigentliche Stärke der heutigen Acetylsalicylsäure liegt in ihrer pharmakologisch wenig ausgeprägten Spezialisierung. Es ist das Portfolio der verschiedensten Eigenschaften, deren vollständige Aufzählung den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, die die Acetylsalicylsäure zu solch einem einzigartigen Wirkstoff werden läßt. Demgegenüber sind die COX-2-Inhibitoren Experten für einen Ausschnitt aus diesem Wirkungsspektrum.

Es sei an dieser Stelle ein Vergleich mit dem Sport erlaubt: Der Acetylsalicylsäure fiele die Rolle eines Zehnkämpfers zu, während die COX-2-Inhibitoren nur in zwei oder drei Disziplinen ihre Stärken unter Beweis zu stellen haben.

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 631–633

Stichwörter: Acetylsalicylsäure • Arthritis • Cyclooxygenasen • Rheuma

- [1] a) J. R. Vane, *Nature* **1971**, 231, 232–235; b) J. R. Vane, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 782–794; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 741–752.
- [2] J. S. Carter, *Exp. Opin. Ther. Patents* **1997**, 8, 21–29.
- [3] M. Quillet, *Biochem. J.* **1995**, 305, 247–251.
- [4] A. S. Kalgutkar, B. C. Crews, S. W. Rowlinson, C. G. Garner, K. Seibert, L. J. Marnett, *Science* **1998**, 280, 1268–1270.
- [5] T. Kawamori, C. V. Rao, K. Seibert, B. S. Reddy, *Cancer Res.* **1998**, 58, 409–412.
- [6] M. J. Thun, *Drug Discovery Today* **1996**, 1, 495–496.
- [7] H. M. Tucker, R. E. Rydel, S. Wright, S. Estus, *J. Neurochemistry* **1998**, 71, 506–516.
- [8] J. M. Janusz, P. A. Young, J. M. Ridgeway, M. W. Scherz, K. Enzweiler, L. I. Wu, L. Gan, R. Darolia, R. S. Matthews, D. Hennes, D. E. Kellstein, S. A. Green, J. L. Tulich, T. Rosario-Jansen, I. J. Magrisso, K. R. Wehmeyer, D. L. Kühlenbeck, T. H. Eichold, R. L. M. Dobson, S. P. Sirko, R. W. Farmer, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1112–1123.
- [9] J. L. Wallace, W. McKnight, T. L. Wilson, P. DelSoldato, G. Cirino, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **1997**, 36, G1246–G1251.

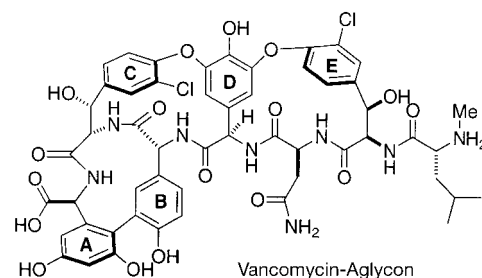
Totalsynthese von Vancomycin**

Alex J. Zhang und Kevin Burgess*

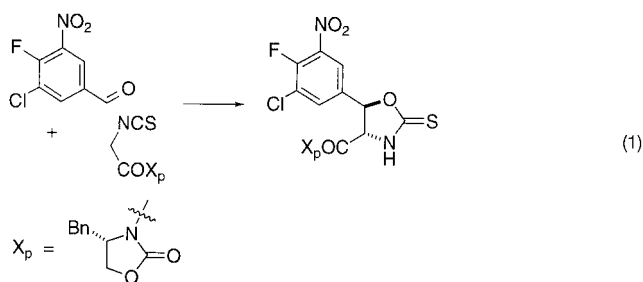
In dieser Zeitschrift erschienen kürzlich fünf aufeinanderfolgende Beiträge über zwei Synthesen des Vancomycin-Aglycons. Eine davon entwickelten Evans und Mitarbeiter an der Harvard University,^[1, 2] während die andere aus Nicolaous Arbeitsgruppe vom Scripps Research Institute (La Jolla, Californien) stammt.^[3–5] Die Synthesen repräsentieren eine Verschmelzung von Synthesemethoden, für deren Umsetzung einige der erfahrensten präparativ arbeitenden Hochschul-Chemiker Jahre benötigten. Beide Vorgehensweisen werden hier vergleichend gegenübergestellt.

[*] Prof. K. Burgess, A. J. Zhang
Department of Chemistry, Texas A&M University
Box 30012, College Station, TX 77842-3012 (USA)
Fax: (+1) 409-845-8839
E-mail: burgess@mail.chem.tamu.edu

[**] K.B. dankt dem Texas Advanced Research Program und der Robert A. Welch Foundation für ihre Unterstützung.

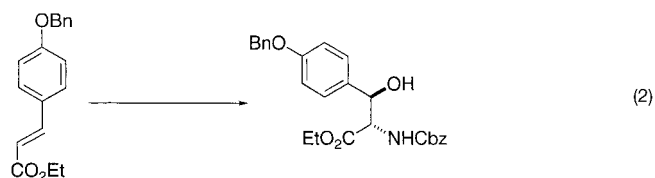


Voraussetzung für den Beginn dieser Arbeiten waren zunächst stereoselektive Synthesen einiger nichtnatürlicher Aminosäuren. Evans' Arbeitsgruppe nutzte asymmetrische Reaktionen chiraler Enolate, um die Ausgangsverbindungen herzustellen [Gl. (1); Bn = Benzyl]. In diesem speziellen Beispiel maskiert eine Isothiocyanatgruppe die Hydroxygruppe eines Aldoladduktes, so daß ein Thiooxazolidinon entsteht,



das in den nachfolgenden Schritten gleichzeitig einen O- und N-Schutz gewährleistet.

Nicolaous Mitarbeiter begannen ihr Projekt zur Herstellung von Vancomycin, nachdem zahlreiche Synthesewege für die benötigten Aminosäuren publiziert worden waren. Sie hätten ihre Grundbausteine durch Wiederholen und/oder Modifizieren bekannter Vorgehensweisen aufbauen können, doch entschieden sie sich dafür, neue Ansätze zu entwickeln oder auf Arbeiten anderer Scripps-Arbeitsgruppen aufzubauen. Als Beispielreaktion sei die Sharpless-Aminohydroxylierung genannt [Gl. (2); Cbz = „Carbobenzoxy“ = Benzyloxycarbonyl].^[6]

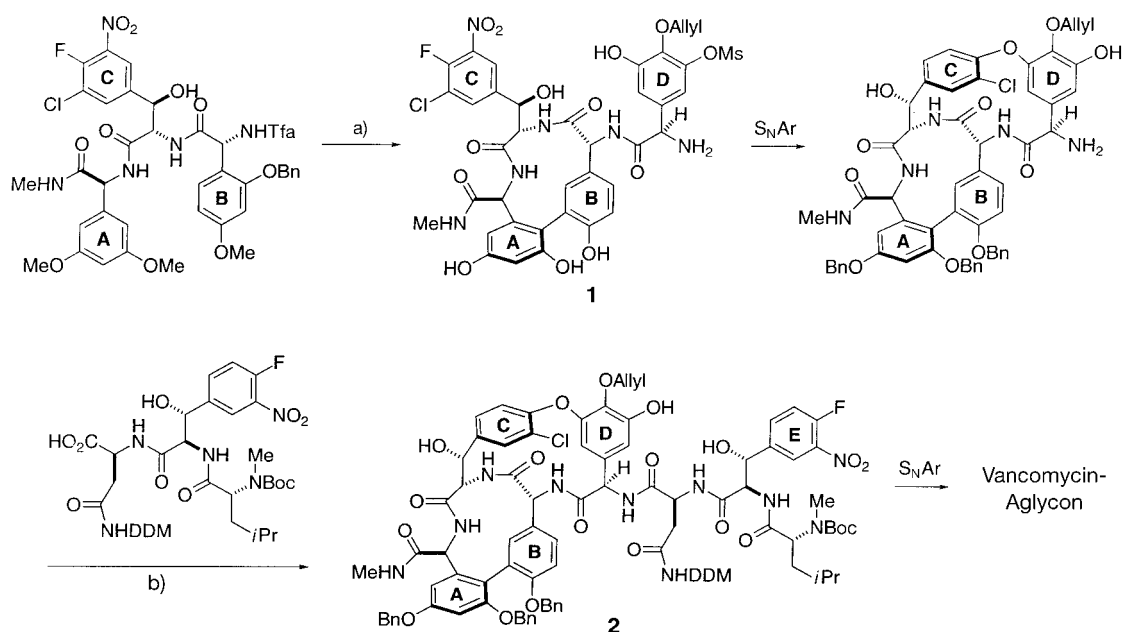


Eines der Hauptprobleme für die Synthese des Vancomycin-Aglycons bestand darin, beim Aufbau der makrocyclischen Ringsysteme die korrekten Atropisomere zu erhalten. Die beiden Arbeitsgruppen bewältigten dies auf zwei unterschiedlichen Wegen (Schema 1 bzw. 2). Evans' Team begann mit dem Aufbau des Makrocyclus, der die Biaryleinheit **AB**

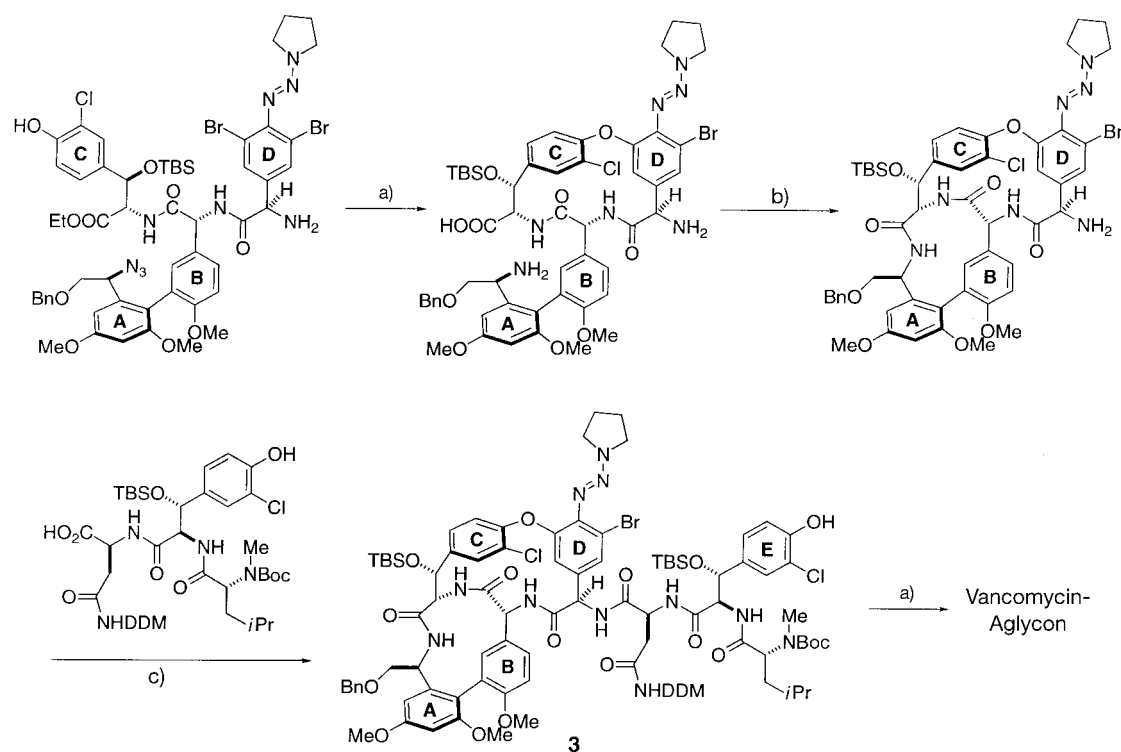
enthält; dazu wurde eine vor zehn Jahren entwickelte oxidative Kupplungsmethode verwendet.^[7] Eine S_NAr -Reaktion wurde dann zur Bildung der Biarylether-Verknüpfung zwischen den Ringen **C** und **D** eingesetzt, also zur Bildung des **C-O-D**-Rings.^[8] Diese Cyclisierung zwingt gleichzeitig eine der Amidbindungen im **AB**-Makrocyclus in die benötigte *cis*-Konfiguration.

Im Unterschied zu diesem Ansatz baute Nicolaous Arbeitsgruppe den **C-O-D**-Ring *vor* dem **AB**-Makrocyclus auf, wie in Schema 2 gezeigt ist. Sie verwendeten eine von ihnen entwickelte Kupfer-katalysierte Kupplung, bei der eine Triazen-Einheit beteiligt ist, um die Etherverknüpfung im Zuge der ersten Makrocyclisierung zu bilden. Unglücklicherweise konnte in diesem Schritt keine signifikante Selektivität zugunsten des gewünschten Atropisomers erzielt werden, weshalb eine Trennung der diastereomeren Produkte notwendig wurde. Bei der Vorstufe zum **AB**-Ring handelt es sich um eine Aminosäure, die das durch Suzuki-Kupplung vorgebildete **AB**-Biarylfragment bereits enthält. Die Cyclisierung zum **AB**-Ring wurde schließlich über eine Makrolactamisierung erreicht.

Ein weiterer wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Synthesen betrifft den C-Terminus der **ABC-O-D**-Einheit, d.h. das Aminosäure-Vorstufenfragment am Ring **A**. Das chirale Zentrum dieses Substituenten ist aus stereochemischer Sicht sehr empfindlich; es epimerisiert, wenn der C-Terminus z.B. als Ester vorliegt. Evans' Arbeitsgruppe fand heraus, daß das entsprechende N-Methylamid dieses chirale Zentrum stabil gegenüber Epimerisierung macht und es damit in den folgenden Syntheseschritten stereochemisch „unantastbar“ war. Nicolaous Team umging dieses Problem durch Verwendung eines entsprechenden O-geschützten Alkohols. Diese Strategien erforderten einige interessante Umwandlungen funktioneller Gruppen gegen Ende der Synthese (siehe unten).



Schema 1. Synthese des Vancomycin-Aglycons nach Evans et al.: a) Oxidative Biarylkupplung. b) Kupplung mit einem vorgebildeten Tripeptid. Tfa = Trifluoracetyl; DDM = 4,4'-Dimethoxydiphenylmethyl; Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.



Schema 2. Synthese des Vancomycin-Aglycons nach Nicolaou et al.: a) Kupfer-vermittelte Kupplung. b) Makrolactamisierung. c) Kupplung mit einem vorgebildeten Tripeptid. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Wir interpretieren die beiden Synthesestrategien dahingehend, daß an sich weder die Art des C-Terminus noch die Reihenfolge des Aufbaus der **AB**- und **C-O-D**-Ringe besonders wichtig ist, daß aber diese Reihenfolge indirekte Konsequenzen hat. Insbesondere gelang es dem Harvard-Team um Evans, Atropdiastereoselektivität beim Aufbau des **C-O-D**-Rings zu erreichen, was ohne die korrekte Vorpositionierung des **AB**-Makrocyclus nicht möglich gewesen wäre.

Zur Entwicklung einer stereoselektiven **C-O-D**-Makrocyclisierungsreaktion kam es eigentlich durch die Auswertung eines fehlerhaften Ansatzes zur Herstellung des **C-O-D**-Ringes. Es wurde eine Hypothese darüber erarbeitet, welche Faktoren die Stereoselektivität bei diesem Prozeß beeinflussen, und dann wurde die allgemeine Synthesestrategie darauf abgestimmt, der intrinsischen Tendenz zum stereochemischen Verlauf entgegenzukommen. So konzentrierte sich das Harvard-Team ursprünglich darauf, ein Analogon für den Makrocyclus **1** (Schema 1) ohne den Chlorsubstituenten am Ring **C** herzustellen. Sie beabsichtigten, die Nitrogruppe am Ring **C** durch ein Chloratom zu substituieren. Allerdings erhielten sie mit einer Selektivität von 7:1 unter verschiedenen Reaktionsbedingungen immer das unerwünschte Isomer. Folglich akzeptierten sie die Tatsache, daß die Nitrogruppe während der Cyclisierung auf irgendeine Weise in diese Orientierung gezwungen wird, und führten den Chlorsubstituenten zusammen mit der Nitrogruppe in **1** ein. Der neue und schließlich auch erfolgreiche Plan bestand darin, die Nitrogruppe gegen Wasserstoff auszutauschen, nachdem sie die S_NAr -Reaktion mit der gewünschten Atropstereoselektivität ermöglicht hatte. So konnte die **C-O-D**-Struktur im Verhältnis 5:1 zugunsten des benötigten Isomers erhalten

werden. Die Makrocyclisierung wurde außerdem durch den Chlorsubstituenten beschleunigt (die Reaktionszeit verkürzte sich von 66 auf 1.5 h), da er die Elektrophilie des benachbarten Fluorsubstituenten erhöht. Das Arylfluorid war sogar so reaktiv, daß die Schritte, in denen **1** gebildet wurde, sehr sorgfältig durchdacht werden mußten, um zu frühe S_NAr -Reaktionen zu vermeiden.

Beide Arbeitsgruppen wählten vernünftigerweise ihre **ABC-O-D**-Ringintermediate so aus, daß sie sich an die vorgebildeten geschützten Tripeptide kuppeln ließen, wodurch die Konvergenz der Synthesen erhöht wurde. Somit brachten beide Teams ähnliche Intermediate, nämlich **2** und **3**, in die Endphase der Synthese ein.

Nur Evans' Arbeitsgruppe gelang es, beim Aufbau des **D-O-E**-Rings bevorzugt das gewünschte Atropisomer zu erhalten. Ihre S_NAr -Makrocyclisierung lieferte die Diastereomere im Verhältnis 5:1, während Nicolaous Arbeitsgruppe eine eher enttäuschende 1:3-Selektivität erzielte. Dieser Arbeitsgruppe gelang es jedoch, das unerwünschte Isomer auf der Grundlage von Ergebnissen von Boger et al. zu recyclieren.^[9, 10] Das unerwünschte Atropisomer wurde in DMSO 4 h auf 140 °C erhitzt; dies führte zu einer 1:1-Mischung der **D-O-E**-Ringisomere im thermodynamischen Gleichgewicht, aus der das gewünschte Isomer abgetrennt wurde. Allerdings dürfte dies nur ein schwacher Trost für den harten „stereochemischen Schicksalsschlag“ gewesen sein, der das Team im letzten Makrocyclisierungsschritt mit voller Wucht traf.

Nachdem beide Arbeitsgruppen das **ABC-O-D-O-E**-Skelett aufgebaut hatten, standen sie vor der Aufgabe, funktionelle Gruppen umzuwandeln und die Schutzgruppen zu entfernen, um so zum Endprodukt zu gelangen. Das mag zwar

auf dem Papier wie eine Routineaufgabe aussehen, kann sich aber in der Praxis als furchtbar kompliziert erweisen. Nicolaous Gruppe setzte die gewünschte C-terminale Säure über eine Entschützungs/Oxidationsreaktion des maskierten Alkohols frei. Die Umwandlung eines *N*-Methylamids in die entsprechende Gruppe erscheint bei der Evans-Synthese zwar schwieriger, konnte aber mit 68% Ausbeute über eine Nitrosierung und anschließende Behandlung mit LiOH/H₂O₂ erreicht werden. Die Umwandlung war nur deshalb möglich, weil diese Amidgruppe von den acht in dieser Aglycon-Vorstufe vorhandenen die sterisch am wenigsten gehinderte war.

Bei Nicolaous Ansatz war es notwendig, auf dem Weg zum **C-O-D-O-E**-Gerüst eine Triazen-Einheit am Ring **D** in eine phenolische Hydroxygruppe zu überführen, was mehrere Schritte erforderte. Das Triazen wurde zum Amin reduziert und dieses in Gegenwart von KI diazotiert, wodurch das entsprechende Aryliodid erhalten wurde. Unglücklicherweise wurden 40% der Diazoniumverbindung lediglich reduziert (ArNH₂ → ArH statt ArNH₂ → ArI), und das Problem, das entstandene Aryliodid in ein Phenol zu überführen, blieb bestehen. In einem sehr gewagten Schritt ließ man dieses Iodid mit einem Überschuß an MeMgBr und *i*PrMgBr reagieren und setzte die erhaltene Grignard-Verbindung anschließend mit Trimethylborat zur Boronsäure um. Schließlich wurde das Phenol durch Oxidation mit NaOH/H₂O₂ gebildet.

Gerade weil sich Nicolaous Arbeitsgruppe erst relativ spät auf dieses Terrain begeben hatte, ist es bemerkenswert, daß sie in so kurzer Zeit eine Synthese für das Vancomycin-Aglycon entwickeln konnte. Allerdings gab es bei ihrer Syntheseroute Stolpersteine bei den Abschnitten, die die Atropidiastereoselektivität und die Entfernung der Triazen-einheit betreffen. Evans' Arbeitsgruppe konnte das erste Problem besser lösen und vermied das andere. Allerdings nahm die Entwicklung ihrer eleganten Syntheseverante viele Jahre und einen hohen Aufwand an finanziellen Mitteln sowie Arbeitskräften in Anspruch.

Kurz nachdem dieser Beitrag zur Veröffentlichung eingereicht worden war, berichtete Nicolaous Arbeitsgruppe über die erfolgreiche Umsetzung des Vancomycin-Aglycons

zum vollständigen Vancomycin.^[11] Dabei mußten in drei Schritten Schutzgruppen eingeführt werden: Alle sechs Hydroxygruppen wurden silyliert, der C-Terminus wurde in den Methylester überführt, und der N-Terminus wurde durch Anbringen einer Benzyloxycarbonylgruppe geschützt. Dann wurde die Maskierung der zentralen phenolischen OH-Gruppe entfernt und letztere dann schrittweise mit den beiden Monosaccharideinheiten gekuppelt. Das abschließende Abspalten aller Schutzgruppen lieferte das gewünschte Endprodukt Vancomycin.

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 634–636

Stichwörter: Antibiotika • Atropisomerie • Nucleophile aromatische Substitutionen • Totalsynthesen • 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] 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, 2868–2872; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2704–2708.
- [3] 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, 2872–2878; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2708–2714.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3561–3565.
- [7] D. A. Evans, J. A. Ellman, K. M. DeVries, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8912–8914.
- [8] J. Zhu, *Synlett* **1997**, 133–144.
- [9] D. L. Boger, O. Loiseleur, S. L. Castle, R. T. Beresis, J. H. Wu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 3199–3202.
- [10] D. L. Boger, S. Miyazaki, O. Loiseleur, R. T. Beresis, S. L. Castle, J. H. Wu, Q. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8920–8926.
- [11] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, N. F. Jain, N. Winssinger, R. Hughes, T. Bando, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 253–257; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 240–244.