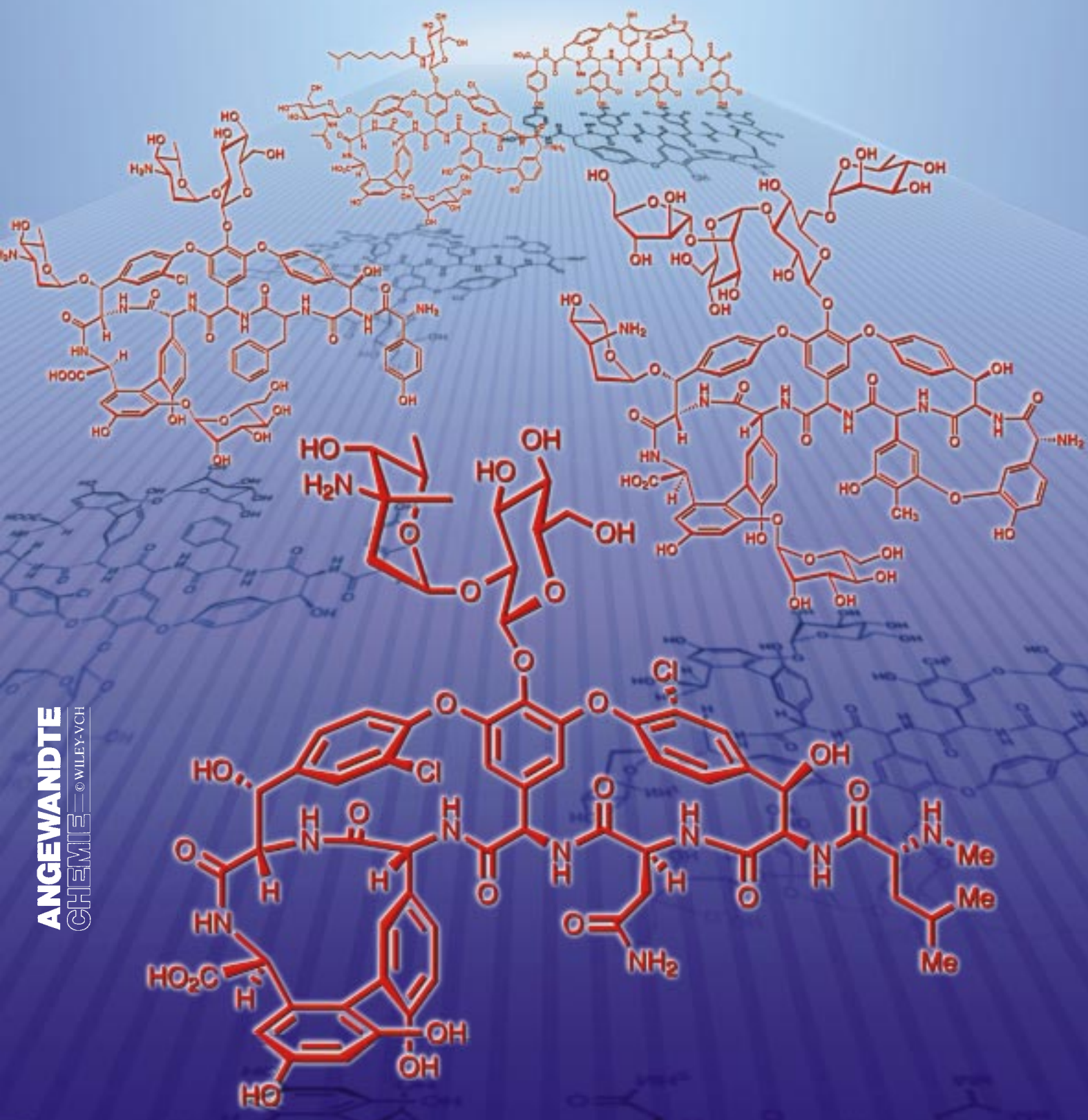


Chemie, Biologie und medizinische Anwendungen der Glycopeptid-Antibiotika



Chemie, Biologie und medizinische Anwendungen der Glycopeptid-Antibiotika**

K. C. Nicolaou,* Christopher N. C. Boddy, Stefan Bräse und Nicolas Winssinger

Seit Jahrtausenden treffen Menschen und Bakterien in verschiedenen Rollen und mit verschiedenen Absichten aufeinander, angefangen von harmonischer Symbiose bis hin zum Krieg gegeneinander. Diese dynamische Beziehung ändert sich schnell; während die Menschheit versucht, ihren Nutzen aus dem Reich der Bakterien zu ziehen, wird sie zur gleichen Zeit mit schwerwiegenden Infektionen, verursacht durch eine zunehmende Zahl an resistenten Bakterienstämmen, konfrontiert. Die ständige Herausforderung, die Bakterien durch Antibiotika erfassen, resultiert in einer Selektion

von resistenten Individuen, die, nach gewisser Zeit, zur Unwirksamkeit der gebräuchlichsten Antibiotika führt. Dieser heftig geführte Kampf hat schon einigen älteren Antibiotika eine Niederlage bereitet, dasselbe Schicksal droht den β -Lactamen, und nun wird auch die letzte Bastion der klinisch wirksamen antibakteriellen Substanzen angegriffen: Vancomycin **1** und seine Verwandten, die Glycopeptid-Antibiotika. Konsequenterweise wurden daher intensive Forschungen zur Chemie und Biologie dieser hochkomplexen und präparativ herausfordernden Verbindungen in Gang gesetzt.

Diese Bemühungen resultierten in bedeutsamen Fortschritten auf den Gebieten der neuen Synthesemethoden, der Modellsysteme sowie der semisynthetischen Analoga und schließlich in der Totalsynthese von Vancomycin. Dieser Aufsatz stellt den derzeitigen Stand der Chemie, der Biologie und der medizinischen Anwendungen für Glycopeptid-Antibiotika dar und weist Wege für die Zukunft.

Stichwörter: Antibiotika • Atropisomerie • Glycopeptide • Totalsynthesen • Vancomycin • Wirkstoff-Forschung

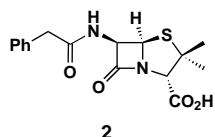


Abbildung 1. Struktur von Penicillin G **2**.

1. Einführung

Die Entdeckung von Penicillin **2**^[1] (Abbildung 1) und seine Entwicklung zum antibakteriellen Wirkstoff während des zweiten Weltkrieges waren ein Triumph für die Menschheit über die Bakterien und läuteten eine neue Ära der Krankheitsbekämpfung ein. Doch nun stehen wir an der

Schwelle zum 21. Jahrhundert, und es gibt deutliche Zeichen, daß dieser Sieg kein endgültiger ist und der Kampf gegen infektiöse Bakterien weitergehen wird. Einer der stärksten bakteriellen Feinde, denen wir heute gegenüberstehen, ist *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*, Abbildung 2), eine Spezies,

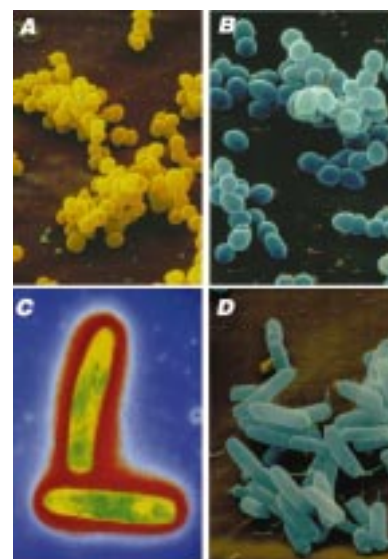


Abbildung 2. Zellkulturen von *S. aureus* (A), *E. faecalis* (B), *M. tuberculosis* (C) und *P. aeruginosa* (D).

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, N. Winssinger
Department of Chemistry and
The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road
La Jolla, CA 92037 (USA)

und

Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)
Fax: (+1) 858-784-2469
E-mail: kcn@scripps.edu

Dr. S. Bräse
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
Professor-Pirlet-Straße 1, D-52074 Aachen

[**] Eine Liste häufig verwendeter Abkürzungen findet sich im Anhang.

die nicht nur Penicillin entrichten konnte, sondern auch einer Reihe von anderen klassischen Antibiotika^[2], darunter Erythromycin B **3**^[3] und Tetracyclin **4**^[4] (Abbildung 3).

2. Die Entdeckung von Vancomycin

Glücklicherweise wurde durch die Entdeckung des Antibiotikums Vancomycin **1** (Abbildung 4) bei Eli Lilly im Jahre 1956^[5] eine letzte Verteidigungslinie gegen die Bedrohung durch *S. aureus* errichtet. Aber selbst diese Verteidigung wird, aufgrund der Fähigkeit dieses und anderer Bakterien, schnell resistente Stämme zu entwickeln, erschüttert (Abbildung 5). Bei stationär behandelten Patienten in drei unterschiedlichen Regionen wurden 1997 erste Zeichen der Resistenz von *S. aureus* gegen Vancomycin beobachtet.^[6] Da Vancomycin

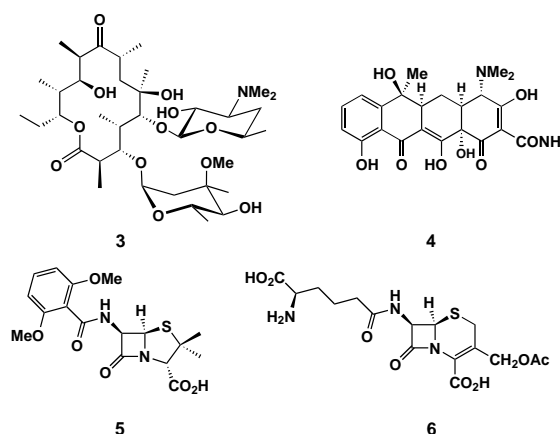


Abbildung 3. Klassische Antibiotika: Erythromycin B **3**, Tetracyclin **4**, Methicillin **5** und Cephalosporin C **6**.



K. C. Nicolaou



C. N. C. Boddy



S. Bräse



N. Winssinger

K. C. Nicolaou wurde auf Zypern geboren und studierte in Großbritannien und den USA. Er ist Direktor des Chemie-Instituts am Scripps Research Institute, La Jolla, Kalifornien, und Darlene Shiley Professor of Chemistry sowie Aline W. and L. S. Skaggs Professor of Chemical Biology. Er ist außerdem Professor für Chemie an der University of California, San Diego. Sein Einfluß auf Chemie, Biologie und Medizin wird in seinen Arbeiten über die organische Synthese, die 450 Publikationen und 60 Patente umfaßt, und in seiner Hingabe für das Chemiestudium sichtbar: Er hat mehr als 250 Doktoranden und Postdoktoranden ausgebildet. Sein Buch „Classics in Total Synthesis“, das er zusammen mit E. J. Sorensen verfaßt hat, wird weltweit als Lehrbuch für fortgeschrittene Studenten und als Quelle der Inspiration für Synthetiker genutzt.

Christopher N. C. Boddy wurde 1973 in Edmonton, Alberta, Kanada, geboren. Er erhielt seinen B.Sc. an der University of Alberta, wo er unter der Anleitung von Prof. D. L. J. Clive Forschungsarbeiten durchführte. Danach kam er als Doktorand zum Scripps Research Institute im sonnigen Kalifornien. Seine Arbeiten bei Prof. K. C. Nicolaou hatten hauptsächlich die Totalsynthese von Vancomycin zum Thema. Seine Forschungsinteressen sind die Synthese biologisch interessanter Verbindungen sowohl über traditionelle chemische Routen als auch über die Verbindung der Synthesechemie mit biosynthetischen Wegen.

Stefan Bräse wurde 1967 in Kiel geboren. Nach seinem Studium in Göttingen, Bangor (Großbritannien) und Marseille promovierte er 1995 bei Prof. A. de Meijere in Göttingen. Nach Postdoktoranden-Aufenthalten an der Universität Uppsala bei Prof. J. E. Bäckvall und am Scripps Research Institute bei Prof. K. C. Nicolaou begann er 1997 seine Habilitationsarbeit an der RWTH Aachen in der Arbeitsgruppe von Prof. D. Enders. Seine Forschungsgebiete sind asymmetrische metallkatalysierte Prozesse und kombinatorische Chemie zur Synthese von biologisch aktiven Molekülen.

Nicolas Winssinger wurde 1970 in Belgien geboren. Er erhielt seinen B.Sc. in Chemie an der Tufts-Universität nach Forschungsarbeiten im Labor von Prof. M. D'Alarcao. Bevor er 1995 ans Scripps Institute als Doktorand für Chemie kam, arbeitete er zwei Jahre unter Anleitung von Dr. M. P. Pavia bei Sphinx Pharmaceuticals über molekulare Diversität in der kombinatorischen Synthese. Seine Forschungsinteressen sind Naturstoffsynthese, molekulare Diversität, molekulare Evolution und ihre Anwendung in der chemischen Biologie.

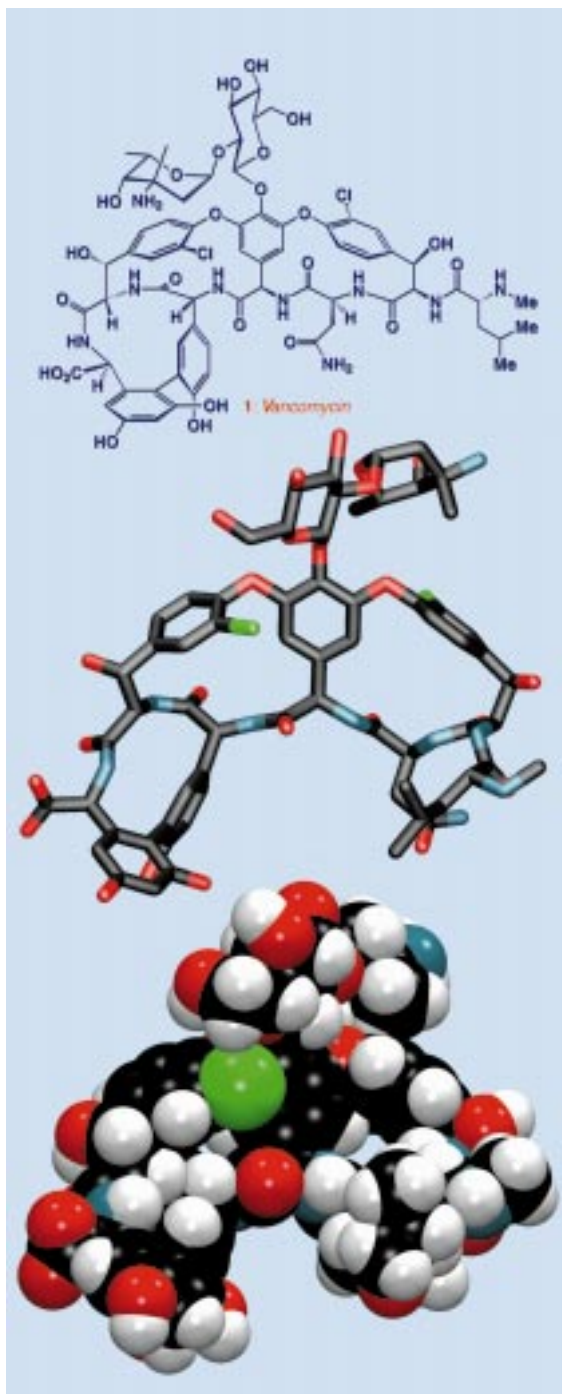


Abbildung 4. Struktur von Vancomycin 1.

die einzig verfügbare Waffe gegen dieses Bakterium ist, wurde dieses Warnzeichen von den Gesundheitsbehörden überall auf der Welt sehr ernst genommen, und es läßt zukünftige Probleme erahnen. Weiterhin sind andere Bakterien wie *Enterococcus faecalis*, *Mycobacterium tuberculosis* und *Pseudomonas aeruginosa* in der Abwehr aller Speere, die von Medizinern auf sie geworfen wurden, schon jetzt erfolgreich und bedrohen die Menschheit mit noch nie dagewesener Resistenz. Kennzeichnend für diese drohende Gefahr ist die steigende Zahl von Opfern durch Tuberkulose in den Industriestaaten, nachdem sie jahrelang gefallen war und fast gegen Null ging.^[7]

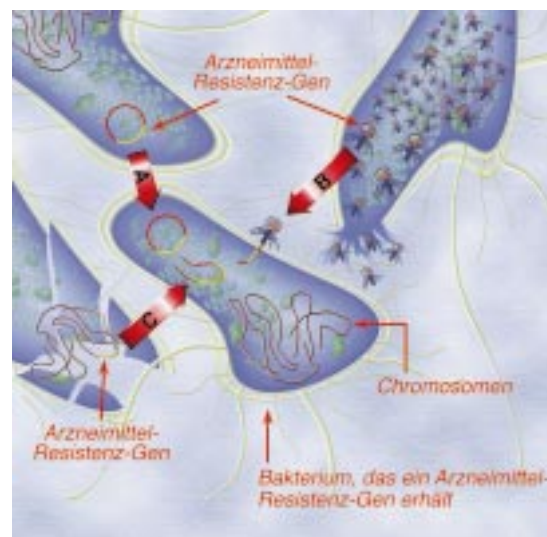


Abbildung 5. Drei Arten des Resistenztransfers zwischen verschiedenen Bakterien: A) Ein Plasmid, in dem die Gene vorkommen, die für die Antibiotika-Resistenz (gelb) codieren, wird von einem Überträger-Bakterium auf ein neues Bakterium übertragen. B) Bakterien-DNA, die die genetische Information für Resistenz enthält, wird durch ein Virus auf ein neues Bakterium übertragen. C) Die Aufnahme der Gene, die für die Antibiotika-Resistenz codieren, durch das Abfangen der DNA von toten Zellen.

Trotz der Fälle von Resistenz gegen Vancomycin in letzter Zeit wurde dieses Antibiotikum durch seine radikale Wirkung gegen Methicillin-resistente *S. aureus*-Stämme (MRSA)^[8] fast legendär. Mitte der 50er Jahre isolierten die Wissenschaftler bei Eli Lilly Vancomycin aus der Fermentationsbrühe des Actinomyceten *Streptomyces orientalis*, später *Nocardia orientalis* genannt und schließlich als *Amycolatopsis orientalis* klassifiziert.^[9] Dieses Bakterium stammte aus einer Bodenprobe, die im Dschungel von Borneo gesammelt wurde. Der gereinigte Naturstoff zeigte bei allen getesteten Stämmen von *Staphylococcus* und anderen Gram-positiven Bakterien letale Eigenschaften. Ursprünglich mußte sich die Verbindung mit der Nummer O5865 begnügen, doch prägte sich bald der Name Vancomycin, abgeleitet von „to vanquish“ (besiegen, überwältigen). Nach der FDA-Zulassung im Jahre 1958 wurde Vancomycin für die klinische Nutzung zugänglich gemacht. Der Einführung von Vancomycin als Anti-Staphylokokken-Wirkstoff folgte kurze Zeit später die von Methicillin 5,^[10] den Cephalosporinen (z. B. 6)^[11] und den Linomycinen.^[12] Diese fanden ursprünglich eine größere klinische Akzeptanz als Vancomycin, bedingt durch dessen toxische Nebenwirkungen. Als Vancomycin in höherer Reinheit erhältlich war und somit viele der Nebenwirkungen gemildert wurden, nahm seine Verbreitung zu (417 Mio. \$ weltweiter Umsatz 1997), auch aufgrund sich ausbreitender Resistenz gegen andere antibakterielle Arzneimittel. Heute sind Vancomycin und sein Schwester-Antibiotikum Teicoplanin 10 (Abbildung 7) unentbehrliche Waffen – in einigen Fällen sogar die einzige und letzte Rettung – der Ärzte, die durch resistente Bakterienstämme infizierte Patienten in lebensbedrohlichen Situationen behandeln.

Viele der meistverkauften Antibiotika (Abbildung 6) kommen durch den Angriff der Bakterien in die Gefahr, schnell

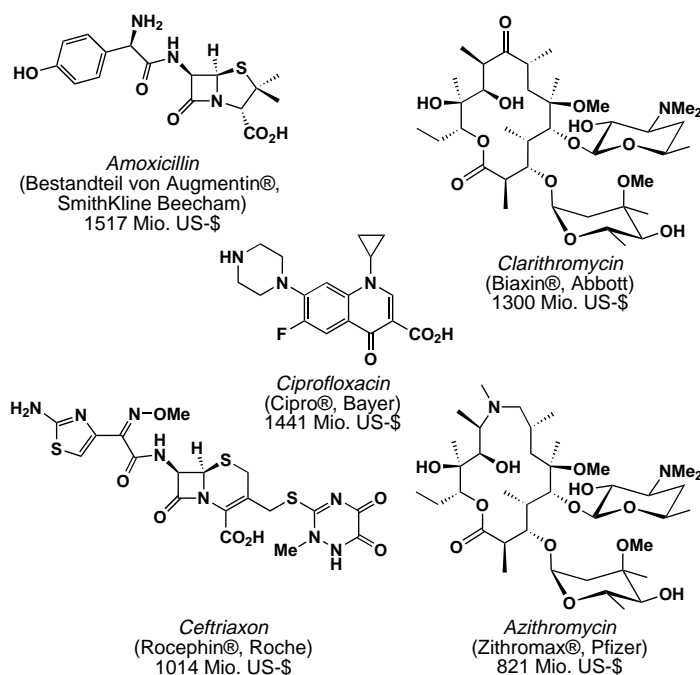


Abbildung 6. Die fünf meistverkauften Antibiotika (weltweite Umsätze 1997).^[14]

obsolet zu werden. Die Arzneimittel-Resistenz verbreitet sich durch Gentransfer rasch im Reich der Bakterien, wie in Abbildung 5 gezeigt wird. Aufgrund der dringenden Notwendigkeit, neue medizinisch wirksame Antibiotika zu finden, besteht eine hohe Priorität für die Entdeckung von synthetischen und natürlichen antibakteriellen Wirkstoffen. So wurden zusätzlich zu Vancomycin und Teicoplanin Hunderte von verwandten Naturstoffen entdeckt und Tausende von semisynthetischen Analoga synthetisiert. Diese bilden zusammen die große Klasse der Verbindungen, die als Glycopeptid-Antibiotika bekannt sind.^[13] In diesem Aufsatz geben wir eine Übersicht über die Chemie, die Biologie und die medizinischen Anwendungen dieser Substanzen mit dem Ziel, den Leser auf den neuesten Stand über die letzten Entwicklungen zu diesem Thema zu bringen.

3. Struktur, Klassifizierung und Vorkommen der Glycopeptid-Antibiotika

Vor 1984 hatte die Klasse der Glycopeptid-Antibiotika außer Vancomycin **1**, Teicoplanin **10**, Ristocetin **9** (Abbildung 7) und Avoparcin (Tabelle 1) nur ein paar weitere Mitglieder. Mit der zunehmenden Bedrohung durch antibakterielle Resistenz stieg ihre Zahl und umfaßt nun Tausende von natürlichen und semisynthetischen Verbindungen. Durch Strukturuntersuchungen an diesen Substanzen wurde der biologische Wirkungsmechanismus aufgeklärt; die Ergebnisse dienen als Grundlage für die Vorhersage von Struktur-Wirkungs-Beziehungen.

Die Analyse der Struktur von Vancomycin legte die Grundlage für die Strukturbestimmung aller anderen Glycopeptid-Antibiotika. Frühere Versuche, die Struktur von Vancomycin aufzuklären, wurden durch Verunreinigungen,

schlechte Kristallisation und seine strukturelle Komplexität behindert. Nach Verbesserung der Reinigungsmethoden und Entwicklung neuer spektroskopischer Methoden wurden Pionierarbeiten zur Strukturaufklärung von Vancomycin möglich. Von diesen Arbeiten sind die ersten Versuche der Strukturbestimmung durch Abbaustudien von Marshall (1965),^[15] NMR-Studien von Williams und Kalman (1977)^[16] und die Röntgenstrukturanalyse des Abbauproduktes CDP-1 von Sheldrick und Williams et al.^[17] hervorzuheben. Aufbauend auf diesen Arbeiten veröffentlichten Harris und Harris 1982 die komplette Struktur von Vancomycin **1**.^[18] Kurze Zeit später folgten strukturelle Charakterisierungen von Ristocetin **9** und Teicoplanin **10**. Sheldrick et al. gelang 1995 die erste Röntgenstrukturanalyse eines intakten natürlich vorkommenden Glycopeptid-Antibiotikums, des Balhimycins **7** (Abbildung 7).^[19] 1996 wurden auch die Röntgenstrukturanalysen von Vancomycin^[20] und dem Parvodisin-Aglycon^[21] beschrieben. Die Struktur von Vancomycin mit Acetat als Ligand wurde 1997 durch eine Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt und 1998 die Struktur von Vancomycin, gebunden an *N*-Acetyl-D-alanin.^[22, 23] Dies stützte den vorgeschlagenen biologischen Wirkungsmechanismus.

Aufbauend auf diesen bahnbrechenden Arbeiten konnte die Struktur von Hunderten natürlicher und semisynthetischer Glycopeptide nun relativ einfach bestimmt werden. Ihre Strukturen sind sehr ähnlich und lassen sich in fünf Typen, I–V, aufteilen (siehe Abbildung 7 und Tabelle 1). Die Verbindungen sind numeriert und benannt, wie es in Abbildung 8 für Vancomycin **1** und das Teicoplanin-Aglycon **14** gezeigt ist. So werden die sieben Aminosäuren des Vancomycins von AA-1 bis AA-7^[24] und die fünf aromatischen Ringe mit Buchstaben von A bis E benannt. Die größeren Ringe bekommen die Buchstaben ihrer Arylringe (AB, CD, DE). Allerdings werden die CD- und DE-Ringsysteme oft auch als C-O-D und D-O-E bezeichnet, um auf das Ether-Sauerstoffatom zwischen den Arylringen zu verweisen.^[25] Beim Typ I befinden sich aliphatische Reste an AA-1 und AA-3, während die Typen II–IV aromatische Reste an diesen Aminosäuren aufweisen. Im Unterschied zu Typ I und II enthalten die Typen III und IV noch ein F-O-G-Ringsystem. Verbindungen des Typs IV sind zusätzlich mit einer langen Fettsäurekette an der Zuckereinheit ausgestattet. Verbindungen vom Typ V, wie Complestatin **11**, Chloropeptin I **12** und Kistamicin A **13a** und B **13b**, enthalten eine charakteristische Tryptophangruppe an der zentralen Aminosäure.

Viele Glycopeptid-Antibiotika werden normalerweise als eine Mischung mehrerer Substanzen von einem einzelnen Bakterium produziert. Diese Verbindungen weisen kleinere strukturelle Unterschiede auf, meistens in Bezug auf ihren Glycosidierungsgrad. Moderne analytische Methoden und Reinigungsmethoden wie die HPLC ermöglichten die Isolierung und Charakterisierung mehrerer dieser Substanzen. In Tabelle 1 sind die meisten dieser natürlich vorkommenden Glycopeptid-Antibiotika (auch bekannt als Dalbaheptide^[26]) in alphabetischer Reihenfolge zusammen mit dem Namen ihrer Ursprungsorganismen^[27] und anderen relevanten Informationen angegeben.

In den letzten zwanzig Jahren wurde versucht, durch systematische Verfahren neue Antibiotika zu ent-

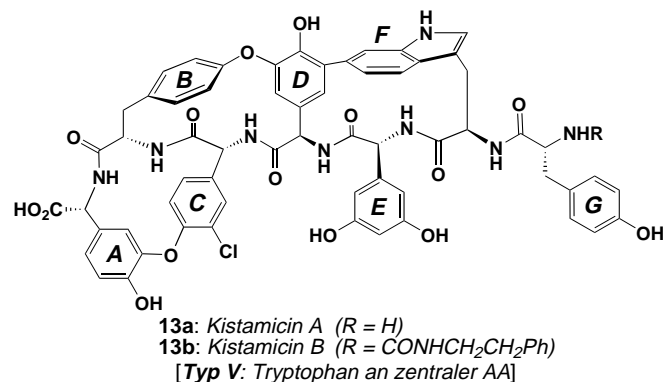
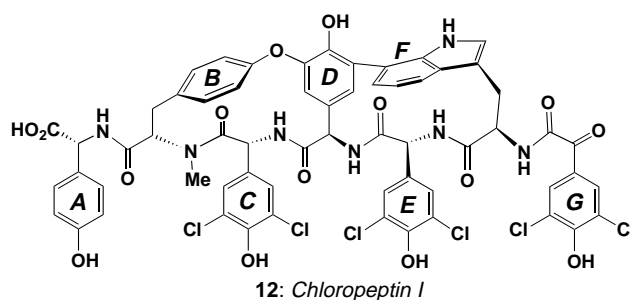
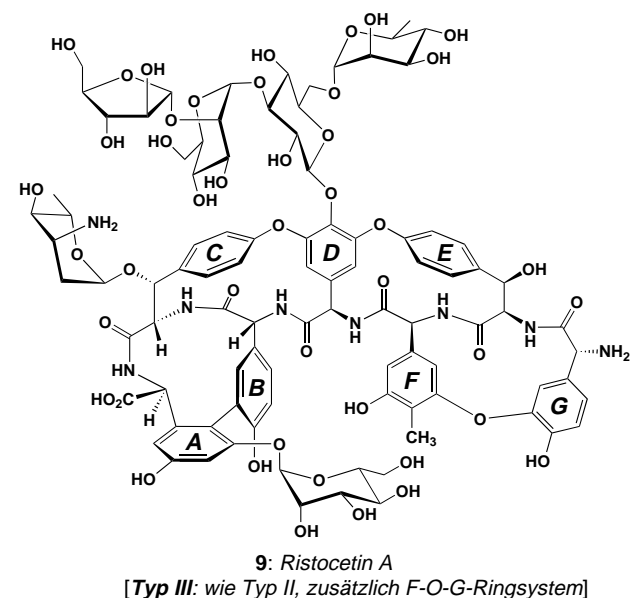
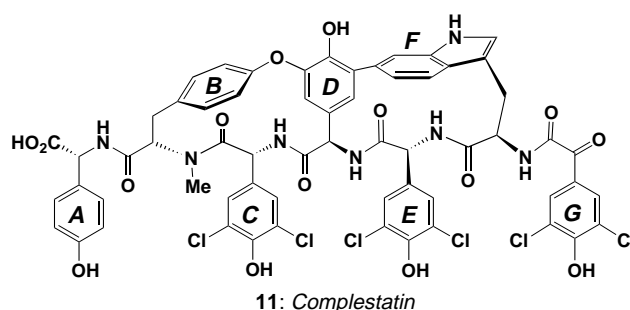
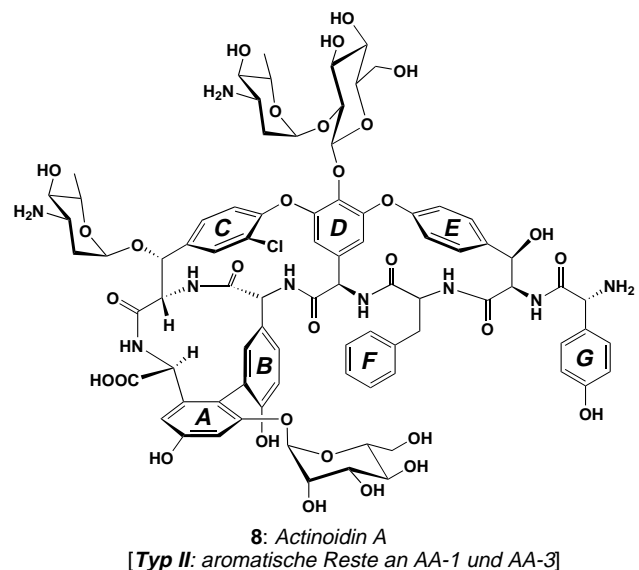
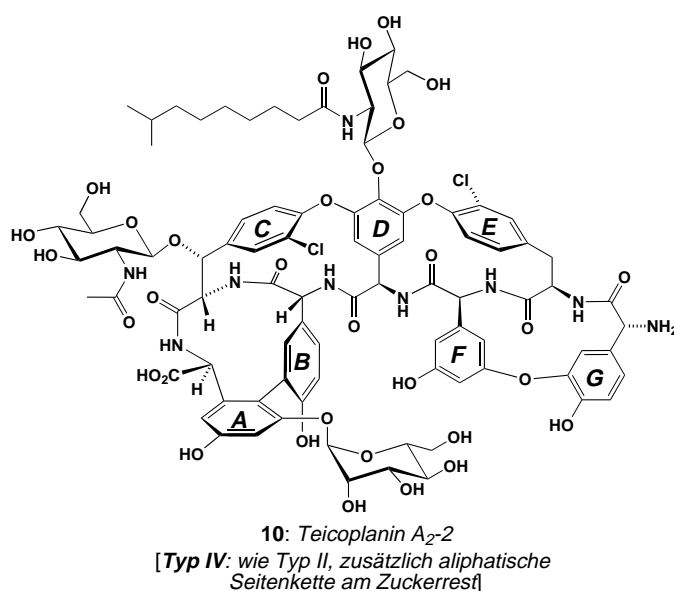
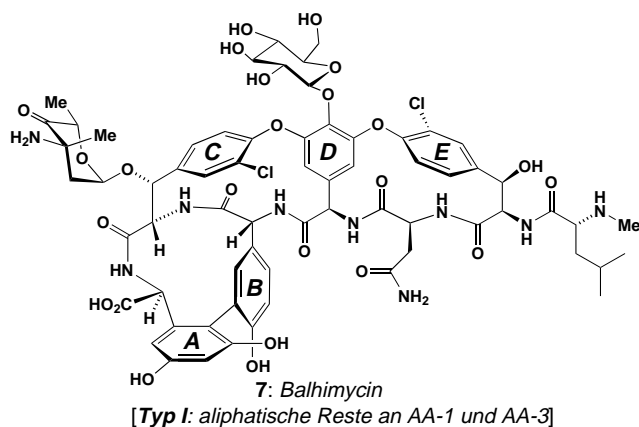


Abbildung 7. Strukturtypen der Glycopeptid-Antibiotika: Typ I: Balhimycin 7, Typ II: Actinoidin A 8, Typ III: Ristocetin 9, Typ IV: Teicoplanin A₂-2 10, Typ V: Complestatin 11, Chloropeptin I 12, Kistamicin A und B 13a bzw. 13b.

decken.^[81] Zu den Strategien, die auf dem Mechanismus basieren, gehören die Anwendung von antibiotischen Aktivitäts-Assays mit und ohne L-Lys-D-Ala-D-Ala,^[82]

ein Festphasen-Enzym-Assay (SPERA)^[83] und Affinitätschromatographie mit dem D-Ala-D-Ala-Dipeptid als Ligand.^[84]

2236

Angew. Chem. **1999**, *111*, 2230–2287

[illegible]

Tabelle 1. (Fortsetzung)

Glycopeptid-Antibiotikum		Typ	Produzierender Organismus	Jahr ^[a]	Lit.	Ver- wen- dung ^[b]	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	X ⁵	X ⁶	X ⁷	S ^[c]	S ²	S ³	S ⁴	S ⁵	S ⁶	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	n	
Galacardin	A	II	<i>Actinomycetes</i> -Stamm	1989	[56]		Cl	H	H	H	H	Cl	H	α -Ria	((1 \rightarrow 2)- α -Ria)- β -Glc	H	O- α -Man	((1 \rightarrow 4)- α -Gal)- α -Rha	-	Me	H	H	O- α -Gal	-	0	
	B	II					Cl	H	H	H	H	Cl	H	α -Ria	((1 \rightarrow 2)- α -Ria)- β -Glc	H	O- α -Man	((1 \rightarrow 4)- α -Gal)- α -Rha	-	Me	H	H	OH	-	0	
Helvecardin	A	II	<i>Pseudonocardia compacta</i>	1991	[57]		Cl	H	H	H	H	Cl	H	α -Ria	((1 \rightarrow 2)- α -Ria)- β -Glc	H	O- α -Man	2-O-Me- α -Rha	-	Me	H	H	OH	-	0	
	B	II					Cl	H	H	H	H	Cl	H	α -Ria	((1 \rightarrow 2)- α -Ria)- β -Glc	H	OH	2-O-Me- α -Rha	-	Me	H	H	OH	-	0	
Izupeptin	A, B		<i>Nocardia</i> AM-5289	1986	[58]		Cl	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	β -Gls	α -Man	OH	H	H	H	Me	H	H	H	<i>n</i> C ₉ H ₁₉	-
Kibdelin (A, B, C ₁ = AAD609 A, B, C ₁)	A	IV	<i>Kibdelosporangium aridum</i>	1986	[59]		Cl	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	β -Gls	α -Man	OH	H	H	H	Me	H	H	H	<i>i</i> C ₁₀ H ₂₁	-
	C ₁	IV					Cl	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	β -Gls	α -Man	OH	H	H	H	Me	H	H	H	<i>i</i> C ₁₁ H ₂₃	-
	C ₂	IV					Cl	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	β -Gls	α -Man	OH	H	H	H	Me	H	H	H	<i>n</i> C ₁₁ H ₂₃	-
	D	IV					Cl	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	β -Gls	α -Man	OH	H	H	H	Me	H	H	H	(Δ^9)C ₉ H ₁₇	-
Kistamicin A, B (13)		V	<i>Microtetraspora parvosata</i>	1993	[60]	B	siehe Abbildung 7 (13)																			
M43	A	I	<i>Amycolatopsis orientalis</i>	1984	[61]		Cl	H	H	Cl	-	-	-	H	((1 \rightarrow 2)- α -Van)- β -Glc	H	OH	-	-	Me ₂	Me ⁺ H	NH ₂	-	-	1	
	B	I					Cl	H	H	Cl	-	-	-	H	((1 \rightarrow 2)- α -Van)- β -Glc	H	OH	-	-	Me ₂	Me ⁺ H	OH	-	-	1	
	C	I					Cl	H	H	Cl	-	-	-	H	β -Glc	H	OH	-	-	-	Me ₂	Me ⁺ H	NH ₂	-	-	1
	D	I					Cl	H	H	Cl	-	-	-	H	((1 \rightarrow 2)- α -Van)- β -Glc	H	OH	-	-	Me	Me	H	NH ₂	-	1	
	F	I					Cl	H	H	Cl	-	-	-	H	((1 \rightarrow 2)- α -Van)- β -Glc	H	OH	-	-	Me	H	H	OH	-	1	
Mannoheptin			<i>Streptomyces platenis</i>	1975	[62]		Cl	H	H	Cl	-	-	-	α -Ovnc	β -Glc	H	OH	-	-	Me	Me	H	NH ₂	-	1	
Methylbalthimycin		I	<i>Actinomyces</i> sp. Y-86,21022	1996	[47]		H	H	Cl	-	-	-	-	α -Ere	((1 \rightarrow 2)- α -Ere)- β -Glc	H	OH	-	-	Me	H	H	NH ₂	-	1	
MM47761		I	<i>Amycolatopsis orientalis</i>	1990	[63]		Cl	H	H	H	H	Cl	α -Aca	α -Aca	((1 \rightarrow 2)- α -Aco)- β -Glc	H	OH	H	-	Me	H	H	H	-	1	
MM47766 ^[g]		II	<i>Amycolatopsis orientalis</i>	1988	[64]		Cl	H	H	H	H	Cl	α -Aca	α -Aca	((1 \rightarrow 2)- α -Aco)- β -Glc	H	OH	H	-	Me	H	H	H	-	1	
MM47767 ^[g]		II	<i>Amycolatopsis orientalis</i>	1988	[64]		Cl	H	H	H	H	Cl	α -Aca	α -Aca	((1 \rightarrow 2)- α -Aco)- β -Glc	H	OH	H	-	Me	H	H	H	-	1	
MM49721		I	<i>Amycolatopsis orientalis</i>	1988	[63]		H	H	H	H	-	-	-	α -Ere	((1 \rightarrow 2)- α -Ere)- β -Glc	H	OH	-	-	Me	H	H	NH ₂	-	1	
MM 49727		I	<i>Amycolatopsis orientalis</i>	1988	[63]		H	H	H	Cl	-	-	-	α -Ere	H	H	OH	-	-	Me	H	H	NH ₂	-	1	
MM55256 ^[g]		II	<i>Amycolatopsis orientalis</i>	1988	[64]		Cl	H	H	H	H	H	Cl	α -Aca	((1 \rightarrow 2)- α -Aco)- β -Glc	H	OH	H	-	Me	H	H	H	-	1	
MM55260 ^[g]		II	<i>Amycolatopsis orientalis</i>	1988	[64]		Cl	H	H	H	H	H	Cl	α -Aca	((1 \rightarrow 2)- α -Aco)- β -Glc	H	OH	H	-	Me	H	H	H	-	1	
MM55266		IV	<i>Amycolatopsis</i> sp. NCIB 40089	1988	[65]		Cl	Cl	H	Cl	Cl	Cl	H	α -Glr	β -Man	β -Glc	OH	H	H	H	Me	H	H	H	<i>i</i> C ₈ H ₁₇	-
MM55268		IV	<i>Amycolatopsis</i> sp. NCIB 40089	1988	[65]		Cl	Cl	H	Cl	Cl	Cl	H	α -Glr	β -Man	β -Glc	OH	H	H	H	Me	H	H	H	<i>n</i> C ₉ H ₁₉	-
MM55270, MM55271, MM55272			<i>Amycolatopsis</i> sp. NCIB 40086	1988	[66]		Cl	Cl	H	Cl	Cl	Cl	H	α -Glr												
MM55272							Cl	Cl	H	Cl	Cl	Cl	H	α -Glr	β -Man	β -Glc	OH	H	H	Me	H	H	H	<i>i</i> C ₉ H ₁₉	-	
MM56597		IV	<i>Amycolatopsis</i> sp. NCIB 40089	1990	[67]		Cl	Cl	H	Cl	Cl	Cl	H	α -Glr	β -Man	β -Glc	OH	H	H	Me	H	H	H	<i>n</i> C ₉ H ₁₉	-	
MM56598			<i>Amycolatopsis</i> sp. NCIB 40089	1990	[67]		Cl	Cl	H	Cl	Cl	Cl	H	α -Glr	β -Man	β -Glc	OH	H	H	Me	H	H	H	<i>n</i> C ₉ H ₁₉	-	
Nogabecin F			<i>Nocardia</i> Y-86,20095	1990	[68]		Cl	H	H	Cl	-	-	-	α -Glc	H	H	H	-	-	Me	Me	H	NH ₂	-	2	
OA7653 ^[h]	A	I	<i>Streptomyces hygroscopicus</i> s	1980	[69]		Cl	H	H	Cl	-	-	-	α -Ere	((1 \rightarrow 2)- α -Ere)- β -Glc	H	OH	-	-	Me	H	H	NH ₂	-	1	
Orienticin (A = UK72051, C = A82846 C, MM47756, Dechloreremomycin)	A	I	<i>Amycolatopsis orientalis</i>	1988	[70]		Cl	H	H	H	-	-	-	α -Ere	((1 \rightarrow 2)- α -Oli)- β -Glc	H	OH	-	-	Me	H	H	NH ₂	-	1	
	B	I					H	H	H	H	-	-	-	α -Ere	((1 \rightarrow 2)- α -Ere)- β -Glc	H	OH	-	-	Me	H	H	NH ₂	-	1	
	C	I					Cl	H	H	H	-	-	-	α -Ere	((1 \rightarrow 2)- α -Ere)- β -Glc	H	OH	-	-	Me	H	H	NH ₂	-	1	
	D	I					Cl	H	H	H	-	-	-	α -Ere	((1 \rightarrow 2)- α -Ere)- β -Glc	H	OH	-	-	Me	Me	H	NH ₂	-	1	
PA42867 (A = Orienticin A)	B	I	<i>Amycolatopsis orientalis</i>	1986	[71]		Cl	H	H	H	-	-	-	α -Ere	β -Glc	H	OH	-	-	Me	H	H	NH ₂	-	1	

PA45052 (A, B, C, D, E = Chlorotetrin A–E)	I	<i>Amycolatopsis orientalis</i>	1988	[72]	D	Cl	H	H	Cl	–	–	α -Ere	H	OH	–	–	Me	H	NH ₂	–	1
Parvodictin (AA1271)	A	<i>Actinonadura parvosata</i> ATCC	1986	[73]	D	Cl	H	H	H	H	Cl	H	H	β -Glr	H	H	Me	H	H	<i>n</i> C ₃ H ₁₉	–
(B ₂ , C ₁ = A40926 A, B)	B ₁	IV				Cl	H	H	H	H	Cl	H	H	β -Glr	H	H	Me	H	H	<i>i</i> C ₁₀ H ₂₁	–
	B ₂	IV				Cl	H	H	H	H	Cl	H	H	β -Glr	H	H	Me	H	H	<i>n</i> C ₁₀ H ₂₁	–
	C ₁	IV				Cl	H	H	H	H	Cl	H	H	β -Glr	H	H	Me	H	H	<i>i</i> C ₁₁ H ₂₃	–
	C ₂	IV				Cl	H	H	H	H	Cl	H	H	β -Glr	H	H	Me	H	H	<i>n</i> C ₁₁ H ₂₃	–
	C ₃	IV				Cl	H	H	H	H	Cl	H	H	β -Glr	H	H	Me	H	H	<i>i</i> C ₁₁ H ₂₃	–
	C ₄	IV				Cl	H	H	H	H	Cl	H	H	β -Glr	H	H	Me	H	H	<i>i</i> C ₁₁ H ₂₃	–
						Cl	H	H	H	H	Cl	H	H	β -Glr	H	H	Me	H	H	<i>n</i> C ₁₁ H ₂₃	–
Rhamnosyl-Balhimycin	I	<i>Actinomyces</i> sp. Y-86,21022	1996	[47]		Cl	H	H	Cl	–	–	α -Oven	H	OH	–	–	Me	H	H	NH ₂	–
Ristocetin (9) (Ristomycin, Spontin®)	A	<i>Amicycolatopsis orientalis</i>	1956	[74]	C	H	H	H	H	H	H	α -Ria	α -Man	OH	H	H	H	H	Me	Me	–
						H	H	H	H	H	H	α -Ria	α -Man	OH	H	H	H	H	Me	Me	–
						H	H	H	H	H	H	α -Ria	α -Man	OH	H	H	H	H	Me	Me	–
Ristocetin ψ	B	III				H	H	H	H	H	H	α -Ria	α -Man	OH	H	H	H	H	Me	Me	–
Symnonicin	III					H	H	H	H	H	H	α -Ria	α -Man	OH	H	H	H	H	Me	Me	–
(CW1785) A, B, C ^[i]	A	<i>Actinomyces</i> ATCC 53296	1986	[76]	D	Cl	H	H	H	H	H	α -Ria	α -Man	OH	H	H	H	H	Me	Me	–
Teicoplanin 10	A ₂ -1	<i>Actinoplanes teichomyceticus</i>	1978	[77]	A	Cl	H	H	Cl	H	H	β -Nac-Gls	β -Gls	α -Man	H	H	H	H	H	(Δ^4)C ₉ H ₁₇	–
(Teichomycin, MDL507, Targosid®)	A ₂ -2	IV				Cl	H	H	Cl	H	H	β -Nac-Gls	β -Gls	α -Man	H	H	H	H	H	<i>i</i> C ₉ H ₁₉	–
	A ₂ -3	IV				Cl	H	H	Cl	H	H	β -Nac-Gls	β -Gls	α -Man	H	H	H	H	H	<i>n</i> C ₃ H ₁₉	–
	A ₂ -4	IV				Cl	H	H	Cl	H	H	β -Nac-Gls	β -Gls	α -Man	H	H	H	H	H	<i>s</i> C ₁₀ H ₂₁	–
	A ₂ -5	IV				Cl	H	H	Cl	H	H	β -Nac-Gls	β -Gls	α -Man	H	H	H	H	H	<i>i</i> C ₁₀ H ₂₁	–
	A ₂ -1	III				Cl	H	H	Cl	H	H	β -Nac-Gls	β -Gls	α -Man	H	H	H	H	H	<i>i</i> C ₁₀ H ₂₁	–
Teicoplanin 2 ^[j]	1	IV	<i>Actinoplanes teichomyceticus</i>	1996	[78]	Cl	H	H	Cl	H	H	β -Nac-Gls	β -Gls	α -Man	H	H	–	–	H	H	(Δ^4)C ₉ H ₁₇
	2	IV				Cl	H	H	Cl	H	H	β -Nac-Gls	β -Gls	α -Man	H	H	–	–	H	H	<i>i</i> C ₉ H ₁₉
	3	IV				Cl	H	H	Cl	H	H	β -Nac-Gls	β -Gls	α -Man	H	H	–	–	H	H	<i>n</i> C ₃ H ₁₉
	4	IV				Cl	H	H	Cl	H	H	β -Nac-Gls	β -Gls	α -Man	H	H	–	–	H	H	<i>s</i> C ₁₀ H ₂₁
	5	IV				Cl	H	H	Cl	H	H	β -Nac-Gls	β -Gls	α -Man	H	H	–	–	H	H	<i>i</i> C ₁₀ H ₂₁
UK68597 ^[l]	III	<i>Actinoplanes</i> ATCC 53553	1988	[79]		Cl	H	H	Cl	H	Cl	H	H	SO ₃ H	H	H	–	–	H	H	–
UK69542	III	<i>Saccharothrix aerocolonigenes</i>	1990	[80]	D	Cl	Cl	H	Cl	H	Cl	H	β -Rho	H	OH	H	Me	H	H	H	–
Ureido-Balhimycin	I	<i>Actinomyces</i> sp. Y-86,21022	1996	[47]		Cl	H	H	Cl	–	–	α -Urven	α -Glc	H	OH	–	Me	H	H	NH ₂	–
Vancomycin (1, K288, Vancin®, Vancled®)	I	<i>Amycolatopsis orientalis</i>	1956	[5]	A	Cl	H	H	Cl	–	–	H	((1→2)- α -Van)- β -Glc	H	OH	–	Me	H	H	NH ₂	–
Vancomycin-Aglycon (AGV) 19	I					Cl	H	H	Cl	–	–	H	H	OH	–	–	Me	H	H	NH ₂	–

[a] Jahr der Isolierung. [b] A: Klinisch verwendete Antibiotika. B: Antivirale Verbindung. C: Verursacht Blutplättchenaggregation. D: Tierfuttermittel-Zusatz und Wachstumsbeschleuniger. [c] Abkürzung für die Kohlenhydrat-Gruppen wie in Tabelle 2 definiert. [d] A3512B enthält die Zuckerreste Glucose, Mannose, Rhamnose und 3-*epi*-Vancosamin. [e] Die Faktoren D und G enthalten zwei äquivalente Butylgruppen, an unbestimmter Stelle mit dem Peptid verknüpft. [f] Chloropolysporin A enthält eine Galactoseeinheit an unbestimmter Stelle. [g] MM47766, MM47767, MM55256 und MM 55260 unterscheiden sich bezüglich der Konfiguration von AA-1 sowie der Position des Mannoserestes. [h] AA-1 ist ein *N,N*-Dimethylalaninrest. [i] AA-3 ist L-Methioninsulfoxid in CW1785A und L-Methionin in CW1785B und CW1785C. CW1785A und B enthalten Glucose, Rhamnose und Mannose an unbestimmter Stelle; CW1785C enthält Rhamnose und Glucose an unbestimmter Stelle. [j] In Teicoplanin 2 und UK68597 ist die HCNR¹R²-Gruppe durch eine CO-Gruppe ersetzt.

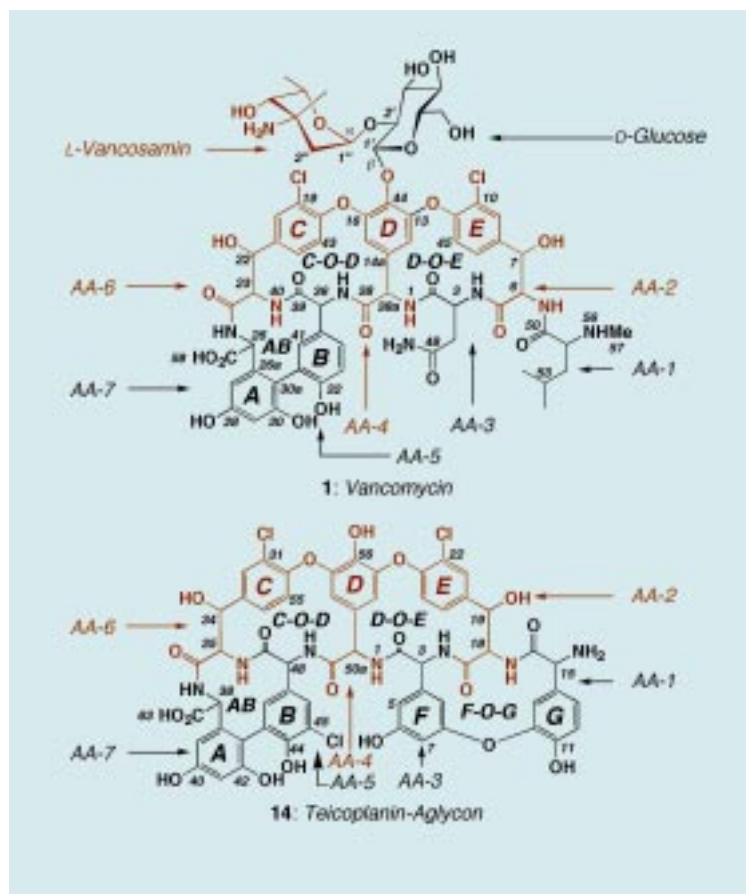


Abbildung 8. Numerierung und Zuordnung der Ringe und Aminosäuren (AA) für Vancomycin **1** und das Teicoplanin-Aglycon **14**.^[28]

4. Biosynthese, Fermentierung und Isolierung von Glycopeptid-Antibiotika

Beim Verständnis der Biosynthesewege für die Glycopeptid-Antibiotika in den Bakterien gab es beachtliche Fortschritte. Aufbauend auf bekannten Biosynthesewegen sollte die Bildung dieser Strukturen über die Synthese der Aminosäure-Bausteine und des linearen Heptapeptids, oxidative Kupplungsprozesse und die Glycosidierung verlaufen. Tatsächlich sind die bis jetzt durchgeführten biosynthetischen Experimente an Vancomycin und Ristocetin im Einklang mit diesen Überlegungen.^[85] So ergaben Fütterungsexperimente von Vancomycin-produzierenden Bakterien mit $[1,2-^{13}\text{C}_2]$ Acetat, daß das *m*-Dihydroxyphenylglycin (AA-7) des Vancomycins über einen Polyketid-Weg aus vier Einheiten Acetat gebildet wird.^[85a] Ähnliche Experimente mit Ristocetin-produzierenden Organismen wiesen die Synthese von AA-7 und AA-3 auf gleichem Wege nach.^[85b] DNA-Sequenzierungsdaten, die von Ardacin-produzierenden Organismen erhalten wurden, stützen diese Hypothese.^[86] Weiterhin zeigte sich, daß (*S*)-Tyrosin ein Edukt sowohl für AA-2 und AA-6 als auch für AA-4 und AA-5 von Vancomycin ist. Diese Experimente verdeutlichen, daß die produzierenden Bakterien *p*-Hydroxyphenylglycin aus Tyrosin herstellen und daß eine Epimerisierung bei der Festlegung der Konfiguration des α -Kohlenstoffatoms beteiligt ist, während eine Hydroxylierung unter Retention die Konfiguration am β -Kohlenstoff-

atom der Aminosäuren AA-2 und AA-6 bestimmt.^[85a] Weitere Experimente mit $\text{CH}_3-^{13}\text{C}$ Methionin ergaben einen Einbau in die *N*-Methylgruppe von AA-1 in Avoparcin, was auf eine Methionin-vermittelte Methylierung in der Biosynthese von AA-1 hindeutet.^[44c]

Das Zusammenfügen der Aminosäuren zum Heptapeptidgerüst findet durch einen nicht-ribosomalen Synthesemechanismus statt, der Multienzym-Thio-templat-Mechanismus genannt wird (Abbildung 9). Dabei wird jede Aminosäure von ihrem jeweiligen Enzymmodul erkannt und aktiviert. Dann folgt eine kovalente Bindung der Aminosäure an den Enzymkomplex durch eine Thioester-Pantethein-Cofaktor-Einheit. Die Bildung der Peptidbindungen erfolgt dann zwischen zwei Enzym-gebundenen Aminosäuren (Abbildung 9B). Nachfolgende Epimerisierung, falls erforderlich, und weitere Kupplungsschritte vervollständigen den Aufbau des Peptids.^[87]

Im speziellen Fall des Heptapeptidgerüsts der Glycopeptide vom Typ I sind drei Peptid-Synthetasen notwendig: CepA, CepB und CepC. Dies wurde anhand der Analyse der Gene, die an der Biosynthese des Glycopeptid-Antibiotikums Chloreremomycin beteiligt sind, herausgefunden.^[88] So erkennt CepA *N*-Methyl-(*R*)-leucin und kondensiert es mit (*S*)-Tyrosin (**15**→**16**, Abbildung 9B), das dann epimerisiert wird. Das Dipeptid wird dann mit gebundenem (*S*)-Asparagin kondensiert, und das gebildete Tripeptid **17** wird zur Peptid-Synthetase CepB übertragen, durch die es mit (*S*)-4-Hydroxyphenylglycin gekuppelt wird. Der Epimerisierung dieses Fragments schließt sich dann eine zweite Kondensation mit (*S*)-4-Hydroxyphenylglycin und eine zweite Epimerisierung an. CepB beendet seine Aufgabe mit der Kondensation von einem Molekül (*S*)-Tyrosin unter Bildung eines Hexapeptids. Der Transfer zu CepC und die Kupplung der letzten Aminosäure, (*S*)-3,5-Dihydroxyphenylglycin, sowie die anschließende Abspaltung des Enzymkomplexes ergeben so das Heptapeptid **18**.

Die letzten vom linearen Heptapeptid zum Aglycon führenden Schritte bestehen aus sieben oxidativen Prozessen. Dazu gehören die Hydroxylierung von AA-2 und AA-6, die Ringschlüsse, um die Biarylether und das Biarylsystem zu bilden^[89] und die Chlorierung der Arylringe von AA-2 und AA-6, um das Vancomycin-Aglycon **19** zu erhalten. Die exakte Sequenz dieser Ereignisse und die mechanistischen Details dieser Schritte wurden noch nicht vollständig aufgeklärt.

Der wahrscheinlich abschließende Schritt der Biosynthese, die Glycosidierung, wird durch die TDP-Glucose-Transferase (ein Enzym, das TDP-Glc, UDP-Glc und UDP-Gal als Substrate umsetzen kann) katalysiert, die den Zucker an die freie AA-4-Hydroxygruppe des Vancomycin-Aglycons **19**^[90] anknüpft. Erst kürzlich wurden andere Glucotransferasen mit verschiedener Substratspezifisierung isoliert und dazu verwendet, sowohl das Vancomycin-Aglycon als auch den Heptapeptidumpf von A7934 und A41030A zu glycosidieren.^[91] Andere als die bis jetzt nicht bestimmten Transferasen

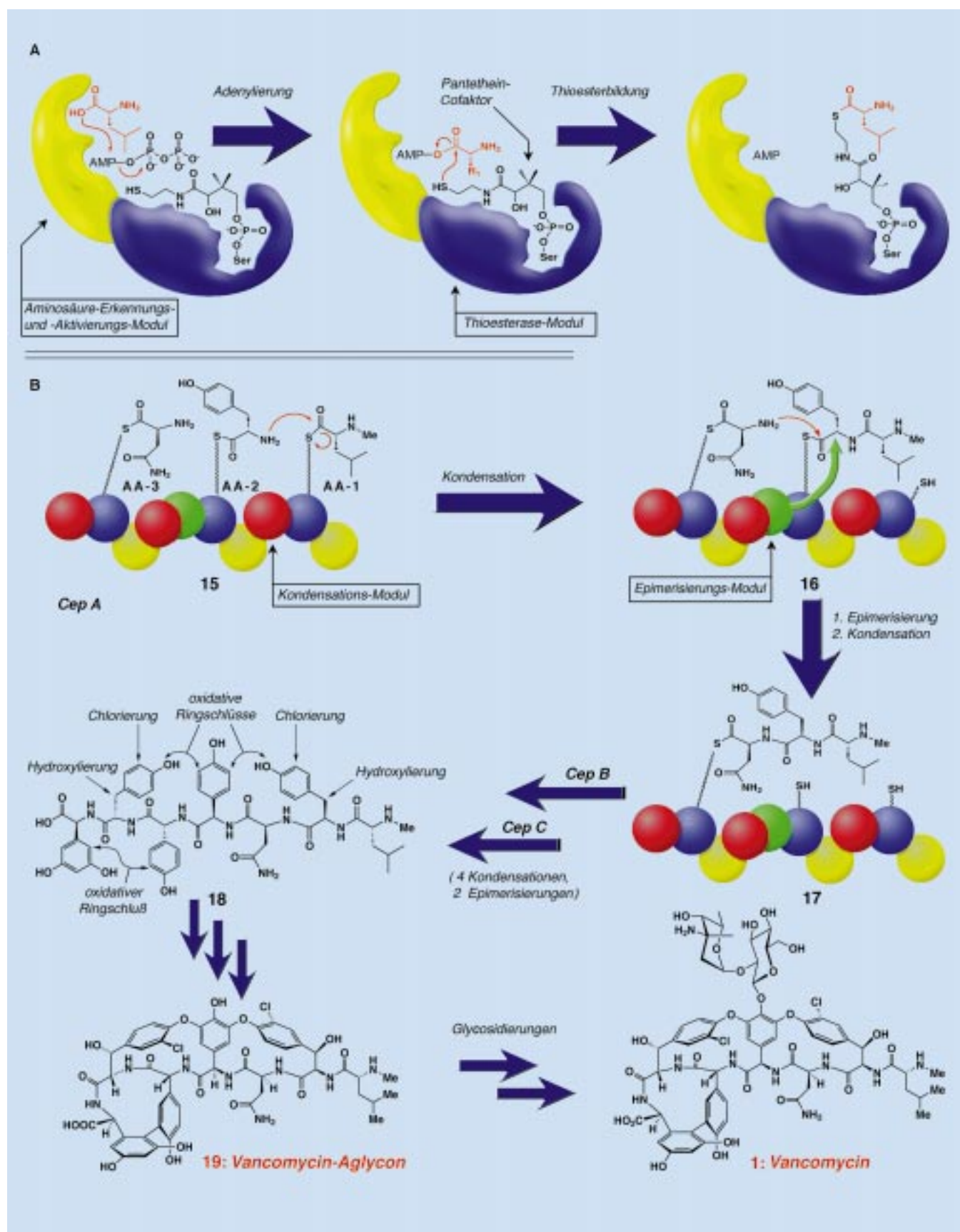


Abbildung 9. Der Multienzym-Thiotemplat-Mechanismus für die Biosynthese des Peptidgerüsts der Glycopeptid-Antibiotika.

werden allerdings für weitere Glycosidierungen, etwa die Bildung von Oligosacchariden und das Anbringen von Zuckern an andere Stellen des Aglycons, benötigt. Schließlich wurde anhand des ^{14}C -markierten Ardacin-Aglycons noch gezeigt, daß die Oxidation von C-6 am Glucosamin zu einer Carboxygruppe unter Bildung des ungewöhnlichen 2-Aminodesoxyglucuronsäure-Zuckers der letzte Schritt der Biosynthese der Kibdeline (gleiches Aglycon wie Ardacin) ist.^[92]

Alle Glycopeptid-Antibiotika, die bis heute isoliert worden sind, haben ihren Ursprung in der Ordnung *Actinomycetales*. Es ist bemerkenswert, daß nur ein paar dieser Verbindungen, die des Typs III, von *Streptomyces* produziert werden, die sonst reichste Gattung für Antibiotika-Produktion. Fast alle Glycopeptide vom Typ I werden von *Actinomycetes* (ursprünglich als *Nocardia* klassifiziert) gebildet. Der Organismus, der Ristocetin **9** produziert und höchstwahrscheinlich auch Actinoidin **8** (Glycopeptide vom Typ III bzw. Typ II), gehört zur Gattung *Proactinomyces*. Actaplanin (Tabelle 1; Typ III) und Teicoplanin **10** (Typ IV) wurden aus einer *Actinoplanes*-Art isoliert. Die verbleibenden Glycopeptide vom Typ IV werden entweder von *Actinomadura*-Arten oder von *Kibdelosporangium*, einer neu entdeckten Gattung, gebildet.

Zur Produktion von Glycopeptid-Antibiotika werden übliche Fermentationsmethoden verwendet. Eine Stickstoffquelle, Glucose, Glycerin, Stärke oder Dextrose und in manchen Fällen Oleate sind dazu notwendig. Herstellungsweisen mit niedrigen Ausbeuten werden Kohlenstoff-Stoffwechsel-Endprodukt-Regularien zugeschrieben. Dies kann durch den Einsatz von langsam metabolisierten Kohlenhydraten wie Galactose oder Glycerin statt Glucose umgangen werden.^[93] Die Ausbeuten an Ardacin und den verwandten Kibdelinen, die bei der Fermentierung von *Kibdelosporangium*-Arten erhalten werden, sind in Gegenwart von Methyloleat deutlich höher, was auf die leichte Umwandlung von Oleat zu Acetyl-CoA, einer Vorstufe sowohl von *m*-Dihydroxyphenylglycin als auch der Fettsäuregruppe in Ardacinen und Kibdelinen,^[94] zurückzuführen ist. Als Stickstoffquellen werden häufig Sojamehl, Pepton oder Hefeextrakt bei der Fermentierung zugesetzt. Einige Arbeiten deuten auf Feedback-Hemmungen im Biosyntheseweg hin.^[95]

Glycopeptide werden normalerweise in geringen Ausbeuten und als eine Mischung mit verschiedenen Glycosidierungsgraden produziert. Sie werden nicht nur in Fermentationsbrühen, sondern außerdem auch in der Mycelmasse gefunden. Genaue Reinigungsvorschriften sind daher für die Isolierung der gewünschten Verbindungen unerlässlich. Sie sind normalerweise wasserlöslich, und ihre isoelektrischen Punkte sind sehr variabel (pH 3.2 für A4739 bis pH 8.1 für Ristocetin). Daher hängt die Strategie für ihre Isolierung sehr von der jeweiligen Struktur ab. Im allgemeinen wird die wäßrige Lösung des Kulturfiltrats durch Ionenpaar-Bildung und die Extraktion mit Butanol oder einem ähnlichen Lösungsmittel aufgearbeitet. Adsorption an Dowex, Amberlite IR, saures Aluminiumoxid, quervernetztes polymere Adsorptionsmittel (wie Diaion HP), Amberlite XAD, Kationen-austauschendes Dextrangel (Sephadex) oder Polyamide ergibt fast sauberes oder angereichertes Material. Diese Mischungen können weiter durch spezielle Extraktionen oder

HPLC-Reinigung in ihre Komponenten aufgetrennt werden.^[96] Auf den letzten Reinigungsstufen können auch Ionenaustauscher- und Affinitätscharze verwendet werden. Am Beispiel von Balhimycin **7** (Abbildung 7) wird in Abbildung 10 eine solche Isolierungsprozedur demonstriert.^[47]

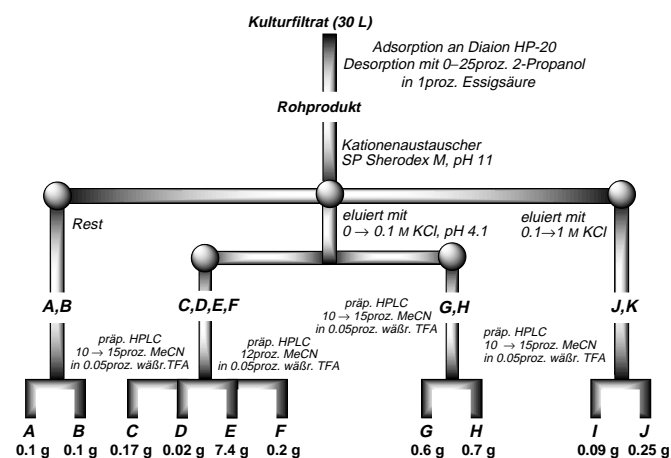


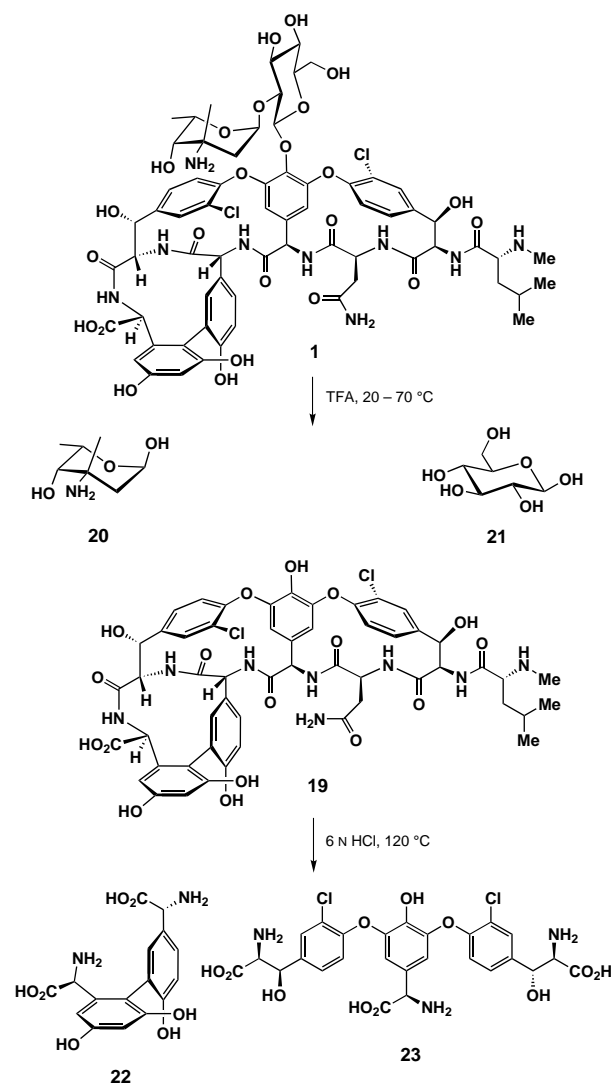
Abbildung 10. Typische Isolierung und Reinigung von Glycopeptiden: Balhimycin **7** aus *Amycolaoptis* sp. Y-86,21022. **A** = Devancosaminvancosamin, **B** = Ureidobalhimycin, **C** = M43 C, **D** = Deglucobalhimycin, **E** = Balhimycin, **F** = Rhamnosylbalhimycin, **G** = Methylbalhimycin, **H** = Demethylbalhimycin, **I** = Dechlorbalhimycin, **J** = Balhimycin V. (Diagramm entnommen aus Lit. [47].)

5. Frühe Abbau- und Strukturuntersuchungen der Glycopeptid-Antibiotika

Erste Versuche, die Struktur von Vancomycin **1** aufzuklären, beruhten vor allem auf Abbaustudien. Auch wenn diese Untersuchungen sehr durch die Komplexität und die hohen Molekülmassen der Verbindungen behindert wurden, ist eine Reihe von interessanten Fragmenten isoliert worden. So wurden aus Vancomycin **1** unter sauren Bedingungen das Vancomycin-Aglycon **19** und seine beiden Kohlenhydratkomponenten, Vancosamin **20** und Glucose **21**, erhalten (Schema 1).^[97] Unter drastischeren Bedingungen lieferte das Aglycon Actinoidinsäure **22** und Vancomycinsäure **23**.^[98]

Bei Abbaustudien von Vancomycin wurde auch das biologisch nicht aktive, kristalline Produkt CDP-I **24** isoliert (Schema 2). Dessen Röntgenstrukturanalyse ergab, daß es einen erweiterten D-O-E-Ring enthält, der für diese Klasse zunächst als repräsentativ angesehen wurde.^[17] Schnell wurde jedoch festgestellt, daß CDP-I durch eine ungewöhnliche Asparaginsäure-Isoasparaginsäure-Umlagerung entstand.^[18, 99] Weiterhin erlaubte der erweiterte siebzehngliedrige D-O-E-Ring in CDP-I die Äquilibrierung zwischen zwei Atropisomeren in diesem Ringsystem.^[99] Interessanterweise hat das stabilere Atropisomer am Chloratom die entgegengesetzte Konfiguration wie Vancomycin **1**.

Williams und Mitarbeiter leisteten bahnbrechende Arbeiten durch umfangreiche NMR-Untersuchungen an Vancomycin und seinen Verwandten.^[100] Ihre Arbeiten führten zur Aufklärung vieler Struktureigenschaften dieser Substanzen

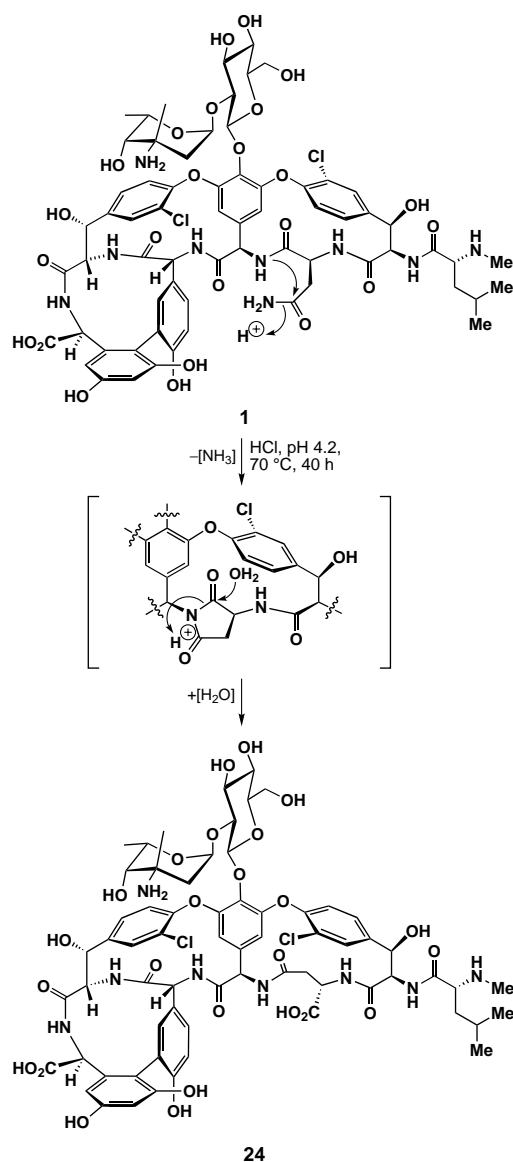
Schema 1. Abbau von Vancomycin **1**.

sowie ihrer Dimerisierung in Lösung, auf die in Abschnitt 9.1 noch eingegangen wird.^[101–105]

Die Struktur des Ureidobalhimycin-Dimers wurde 1995 durch eine Röntgenstrukturanalyse ermittelt.^[19] Eine Reihe anderer Röntgenstrukturanalysen folgte in der Zwischenzeit, auch die des Vancomycins^[20, 22, 23] und des Parvodisin-Aglycons.^[21]

6. Synthesestudien

Die präparativen Arbeiten auf dem Gebiet der Glycopeptid-Antibiotika verliefen ursprünglich langsam, wurden aber in den vergangenen Jahren deutlich intensiviert. Obwohl ein reichhaltiger Erfahrungsschatz an Strukturinformationen zugänglich war, wurden bis in die späten 80er Jahre keine ernsthaften Überlegungen zu Totalsynthesen der Glycopeptid-Antibiotika angestellt. Ihre zunehmende Bedeutung als einzigartige Antibiotika, ihre komplette Strukturaufklärung und ihr faszinierender Wirkungsmechanismus sind zweifellos dafür verantwortlich, daß sie zu attraktiven Syntheszielen

Schema 2. Asparaginsäure-Isoasparaginsäure-Umlagerung: Bildung von CDP-I **24** aus Vancomycin **1**.

wurden. Ihre entmutigende Struktur, die durch die ungewöhnliche Herausforderung der Atropisomerie kompliziert wird, bremste die ersten Fortschritte. Schließlich gipfelten die Forschungen in einer Fülle neuer chemischer Reaktionen, der Totalsynthese des Vancomycin-Aglycons **19** und von Vancomycin **1** selbst (siehe Abschnitt 7 und 8). Im folgenden Abschnitt wollen wir uns auf ausgewählte Höhepunkte dieser präparativen Fortschritte beschränken.^[106]

6.1. Aminosäuren

Die Aminosäurekomponenten der Glycopeptid-Antibiotika sind wegen ihrer ungewöhnlichen Empfindlichkeit, ihrer seltenen funktionellen Gruppen und ihrer herausfordernden stereochemischen Aspekte für präparativ-organische Chemiker von besonderem Interesse. Leicht racemisieren z. B. unter basischen Bedingungen die Arylglycine, die oft drei der

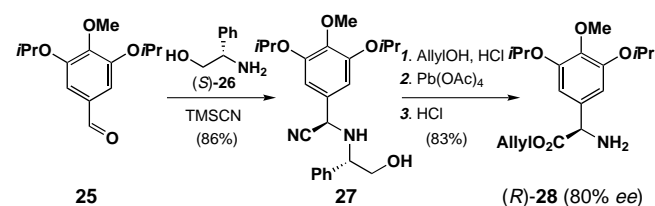
sieben Aminosäuren der Glycopeptid-Antibiotika ausmachen. Die β -Hydroxytyrosine haben zwei Stereozentren, deren Kontrolle in einer effizienten Synthese notwendig ist. Die enantioselektive Synthese dieser Substanzen bekam daher hohe Priorität.

6.1.1. Synthese der Arylglycine

Die Synthese der Arylglycine – AA-4, AA-5 und AA-7 von Vancomycin sowie AA-1, AA-3, AA-4, AA-5 und AA-7 der Glycopeptide vom Typ II–IV – wurde bereits zusammengefaßt,^[107] und daher wollen wir nur die wesentlichen Strategien und die neueren Entwicklungen zu diesem Thema herausstellen. Die neunfach erhöhte Racemisierungsgeschwindigkeit von Phenylglycin im Vergleich zu Alanin ist ein erstes Zeichen für die möglichen stereochemischen Probleme, die bei diesen Aminosäuren und ihren Derivaten auftreten können. Epimerisierung tritt oft bei Schutzgruppenabspaltungen und Makrocyclisierungen auf, was die Auswahl an Schutzgruppen verringert und sorgfältig kontrollierte Reaktionsbedingungen notwendig macht. Die Synthesesequenzen zu den Glycopeptid-Arylglycinen können in drei Gruppen eingeteilt werden: a) Reaktionen ausgehend von natürlich vorkommenden Arylglycinen, b) Addition an das Kohlenstoffatom in α -Stellung zum aromatischen Teil, c) Einführung des Glycin-Äquivalents an entsprechend substituierte Arene.

Die Derivatisierung natürlich vorkommender Aminosäuren bietet sicherlich den einfachsten Zugang. Zum Beispiel wurde das gut zugängliche, zweifach bromierte *p*-Hydroxyphenylglycin **264** (Schema 75, S. 2262) von Evans et al. in ihrer Thallium(III)-nitrat nutzenden Synthese des C-O-D-O-E-Ringsystemmodells von Vancomycin und in der Synthese des Orienticin-C-Aglycons **280** (siehe Schema 76)^[108, 109] verwendet. Ferner konnten Evans et al. durch die Umsetzung desselben Phenylglycinderivats zum 3,4,5-trioxygenierten Phenylglycin (siehe Schema 77) die Synthese des Vancomycin-Aglycons abschließen.

Additionen an aromatische Aldehyde, Alkene und Enolate sind ebenfalls problemlose und effektive Methoden für die Herstellung von Arylglycinen. In Schema 3 ist gezeigt, wie die

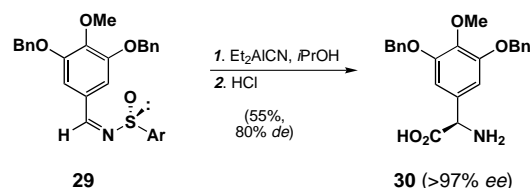


Schema 3. Synthese von (*R*)-**28**, einem Derivat von AA-4 von Vancomycin, durch die asymmetrische Strecker-Reaktion nach Zhu et al.^[111]

asymmetrische Variante der Strecker-Reaktion für die Synthese des Aminosäurederivats (*R*)-**28** aus dem Anisaldehyd-derivat **25** und Phenylglycinol (*S*)-**26** über das Cyanamin **27** verwendet wird.^[110, 111]

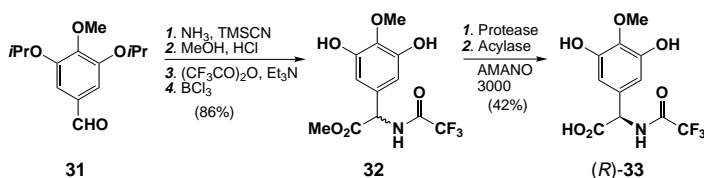
Die Anwendung von Reaktionen vom Strecker-Typ läßt sich auch mit der Addition von Ethylaluminiumcyanalkoxiden an optisch aktive Sulfinimine wie **29** demonstrieren, die

eine Vielzahl von Arylglycinen wie **30** in guten Ausbeuten und mit hohen Enantiomerenüberschüssen liefert (Schema 4).^[112]



Schema 4. Synthese des AA-4-Derivats **30** von Vancomycin über die Addition an Sulfinimine (Davis et al.^[112]).

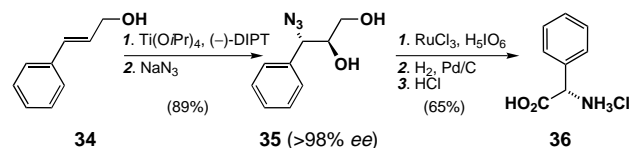
Eine enzymatische Racematspaltung der aus der Strecker-Synthese erhaltenen racemischen Arylglycine wurde ebenfalls dazu genutzt, enantiomerenreine Substanzen zu erhalten.^[113, 114] Wenngleich dies sicherlich weniger attraktiv als eine asymmetrische Synthese ist, umgeht diese Methode den Verlust der optischen Reinheit der empfindlichen Arylglycine während der Hydrolyse der Cyangruppe (Schema 5).



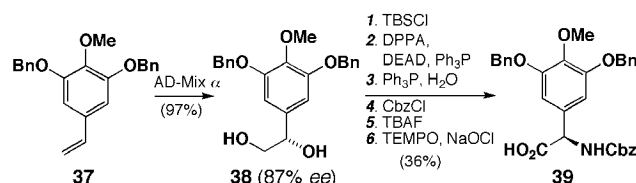
Schema 5. Synthese des AA-4-Derivats (*R*)-**33** von Vancomycin durch enzymatische Racematspaltung (Zhu et al.^[114]).

Die katalytische asymmetrische Epoxidierung (AE) von Allylalkoholen,^[115] die asymmetrische Dihydroxylierung (AD) von Olefinen^[116] und die asymmetrische Aminohydroxylierung (AA) von Olefinen^[117] – Reaktionen, die von Sharpless et al. entwickelt wurden – wurden alle produktiv für die Synthese von Arylglycinen genutzt, wie in Schema 6^[118], 7^[119] und 8^[120] gezeigt ist.

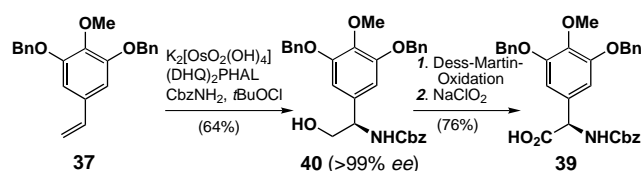
Die elektrophile Aminierung von Oxazolidinon-substituierten Enolaten wurde von Evans et al. in den späten 80er Jahren entwickelt. Da die eingesetzten Oxazolidinone aus Aminosäuren leicht zugänglich sind, bietet diese Methode



Schema 6. Verwendung der Sharpless-Epoxidierung auf dem Weg zum AA-4-Derivat **36** von Vancomycin (Sharpless et al.^[116]).

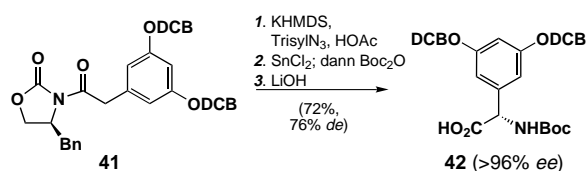


Schema 7. Die Sharpless-Dihydroxylierung auf dem Weg zum AA-4-Derivat **39** von Vancomycin (Boger et al.^[119]).



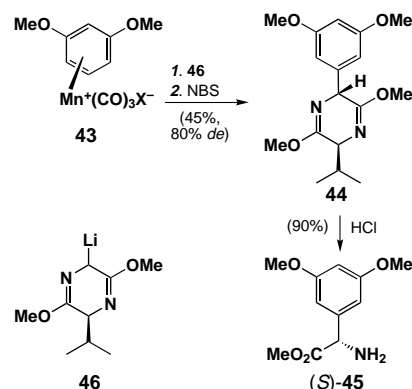
Schema 8. Die Sharpless-Aminohydroxylierung auf dem Weg zum AA-4-Derivat **39** von Vancomycin (Boger et al.^[119, 120]).

einen Zugang zu einer Vielzahl substituierter Phenylglycine und Tyrosine mit exzellenten Stereoselektivitäten.^[121–125] Zum Beispiel wurde das 3,5-Dihydroxyphenylglycinderivat **42** ausgehend vom Oxazolidinon **41** synthetisiert (Schema 9).^[124]



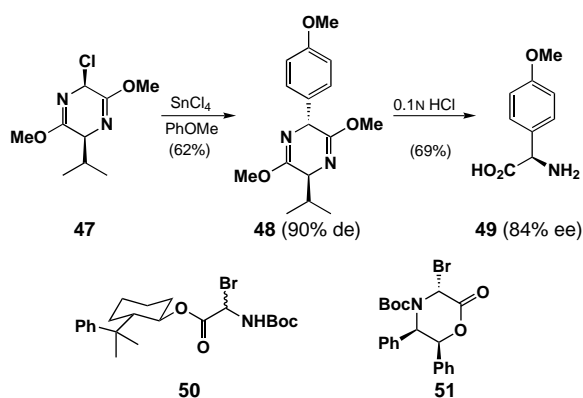
Schema 9. Synthese von **42** ausgehend von **41** (Evans et al.^[124]).

Durch Einführung von Glycinäquivalenten in aromatische Verbindungen sind Arylglycine ebenfalls zugänglich. So wurde nach der Reaktion des Aryl-Metall-Komplexes **43**^[126] (Schema 10) mit dem Schöllkopf-Auxiliar **46**^[127] die Verbindung **44** erhalten, die nach Behandlung mit HCl das Arylglycinderivat (*S*)-**45** lieferte. Die nucleophile Addition des Glycinäquivalents **46** in dieser Sequenz wird durch die elektronenziehenden Eigenschaften der kationischen Metall-Carbonyl-Einheit begünstigt.



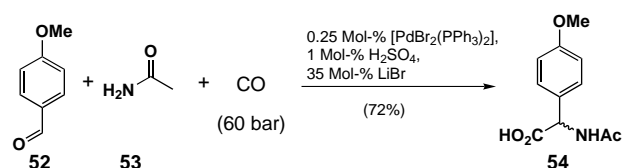
Schema 10. Asymmetrische Synthese von Arylglycinen (z. B. (*S*)-**45**) durch die Schöllkopf-Bislactimether-Methode nach Pearson et al.^[126] X = BF₄ oder PF₆.

Die Synthese der *p*-Alkoxyarylglycine (AA-4 und AA-5 von Vancomycin) wurde auch durch die Kombination verschiedener elektrophiler Glycinäquivalente und Aryl-Grignard-Reagentien erreicht. Das aus 8-Phenylmenthol erhaltene Bromglycinat **50** und **51**, das aus L-Erythro- α,β -diphenyl- β -hydroxyethylamin^[128] zugänglich ist, können mit einem Aryl-Grignard^[129] oder -Cuprat-Reagens^[130] zum Arylglycin umgesetzt werden. Alternativ liefert der chlorierte Bislactimether **47** nach Friedel-Crafts-Alkylierung in Gegenwart einer Lewis-Säure die benötigten Aminosäurederivate in guter Diastereoselektivität und Ausbeute (Schema 11).^[131]



Schema 11. Verwendung elektrophiler Glycinäquivalente bei der Synthese von Arylglycinen wie **49**.

Die Carbonylierung von Iminen, die in situ aus Arylaldehyden wie Anisaldehyd **52** hergestellt werden können, bietet eine potentielle Eintopfsynthese von Arylglycinen wie **54**. Kürzlich wurde dieser Prozeß durch die Verwendung einer Pd-katalysierten Variante erheblich verbessert, wie in Schema 12 gezeigt ist.^[132] Mechanistische Untersuchungen dieser Reaktion deckten auf, daß das intermediäre Halbaminale eine oxidative Addition und nachfolgende CO-Insertion eingeht. Leider ist eine asymmetrische Variante dieser Reaktion noch nicht verwirklicht worden.

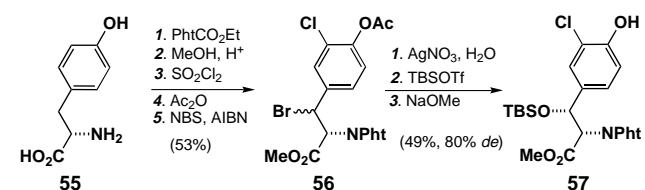


Schema 12. Palladium-katalysierte Carbonylierung von Iminen als einstufiger Zugang zu Arylglycinen (Beller et al.^[132]).

In einer neueren Veröffentlichung wird die asymmetrische katalytische Hydrierung von Enamiden als eine möglicherweise einfache Route zu Arylglycinen vorgeschlagen.^[133]

6.1.2. Synthese der β -Hydroxytyrosine

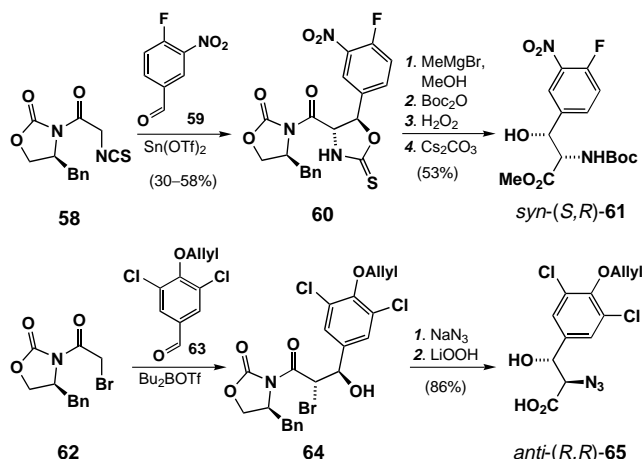
Das Vancomycinmolekül enthält zwei β -Hydroxytyrosin-einheiten: AA-2 mit *anti*-(*R,R*)-Konfiguration und AA-6 mit *syn*-(*S,R*)-Konfiguration. Dank seiner guten Verfügbarkeit ist (*S*)-Tyrosin **55** ein geeignetes Edukt für die Synthese dieser beiden β -Hydroxytyrosinreste; z. B. wurde ein Weg für die Synthese des *syn*-(*S,R*)- β -Hydroxytyrosinderivats **57** aus (*S*)-Tyrosin **55** entwickelt (Schema 13). Die Bildung des Phthal-



Schema 13. Umwandlung von Tyrosin **55** in sein geschütztes β -Hydroxy-derivat **57** (Rama Rao et al.^[134]).

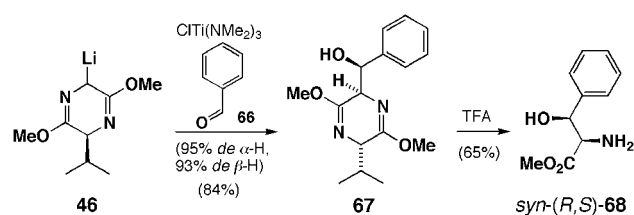
imidderivats und anschließende Veresterung, Chlorierung, Acylierung und benzyliche Bromierung führten zu einem äquimolaren Diastereomergemisch der Bromide **56**.^[134] Die Silbernitrat-vermittelte Umsetzung dieses Gemischs zum entsprechenden β -Hydroxyderivat ergab ein 9:1-Gemisch des *syn*- und des *anti*-Diastereomers.^[135] Schützen mit der TBS-Gruppe und Freisetzen der phenolischen Hydroxygruppe vervollständigten die Synthese von **57**.

Die Evans-Arbeitsgruppe entwickelte Wege zu Äquivalenten für beide β -Hydroxytyrosinreste von Vancomycin.^[136] Durch Anwendung dieser auf der Aldolreaktion basierenden Methode ließ sich sowohl das *syn*-(*S,R*)-Derivat **61**^[111] als auch das *anti*-(*R,R*)-Derivat **65**^[108] herstellen (Schema 14).



Schema 14. Synthese von β -Hydroxytyrosinderivaten: *syn*-(*S,R*)-**61** (AA-2) durch Zhu et al.^[111] und *anti*-(*R,R*)-**65** (AA-6) durch Evans et al.^[108]

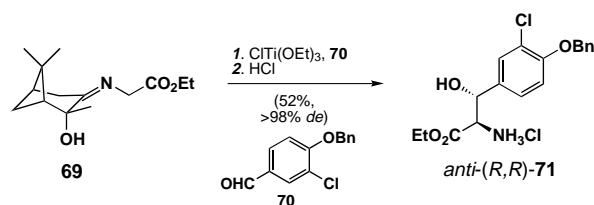
Die Aldolreaktion wurde auch in Verbindung mit dem Schöllkopf-Auxiliar **46**^[127, 137] verwendet, um Benzaldehyd **66** über die Verbindung **67** stereoselektiv in β -Hydroxyphenylalaninmethylester (*R,S*)-**68**, wie in Schema 15 beschrieben, umzuwandeln.^[138]



Schema 15. Synthese von β -Hydroxyphenylalaninmethylester **68** durch Verwendung des chiralen Schöllkopf-Auxiliars **46**.^[138]

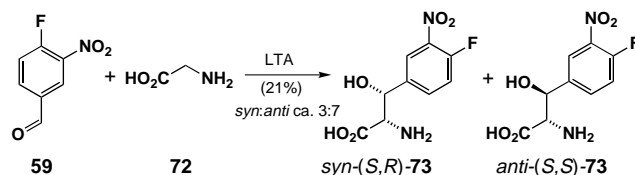
Auf eine ähnlich kurze Weise wurde die Aldolreaktion dazu genutzt, optisch aktives Hydroxypinaniminoglycinat **69** mit dem aromatischen Aldehyd **70** zu kuppeln (Schema 16).^[139] Die Verwendung des Titan(IV)-Enolats führte in diesem Fall in ausgezeichneter Diastereoselektivität zur Bildung des *anti*-(*R,R*)-Diastereomers **71**.

Eine enzymatische Variante des Aldol-Zugangs zu diesen Verbindungen wurde von Wongs Arbeitsgruppe beschrieben. L-Threonin-Aldolase (LTA) und 4-Fluor-3-nitrobenzaldehyd



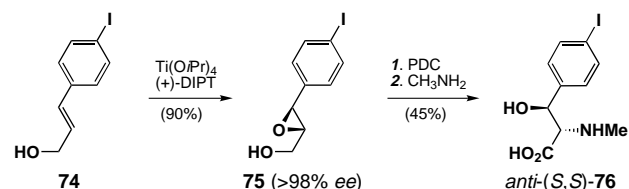
Schema 16. Synthese des Hydroxytyrosinderivats **71** durch die Iminoglycinat-Aldol-Methode.^[139]

59 wurden, wie in Schema 17 gezeigt, zu (*S,R*)-**73** und (*S,S*)-**73** umgesetzt. Entsprechend liefert die D-Threonin-Aldolase (DTA) das (*R,S*)- und das (*R,R*)-Diastereomer.^[140]

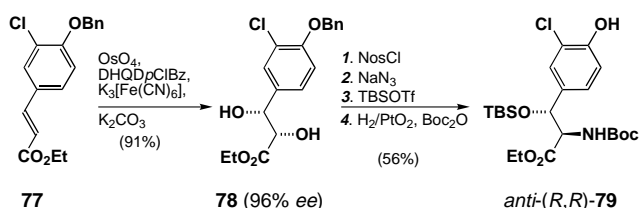


Schema 17. Enzymatische Synthese von Hydroxytyrosinderivaten **73** (Wong et al.^[140]).

Sowohl die asymmetrische Epoxidierung als auch die Dihydroxylierung und die Aminohydroxylierung nach Sharpless wurden bei der Synthese der verschiedenen Stereoisomere des β -Hydroxytyrosins eingesetzt. Die asymmetrische Epoxidierung und Dihydroxylierung sind in Schema 18^[141] bzw. 19^[134] dargestellt. Die auf der asymmetrischen Aminohydroxylierung basierende Synthese wird im Zusammenhang mit Nicolaous Totalsynthese von Vancomycin in Abschnitt 8 diskutiert werden.^[142, 143]



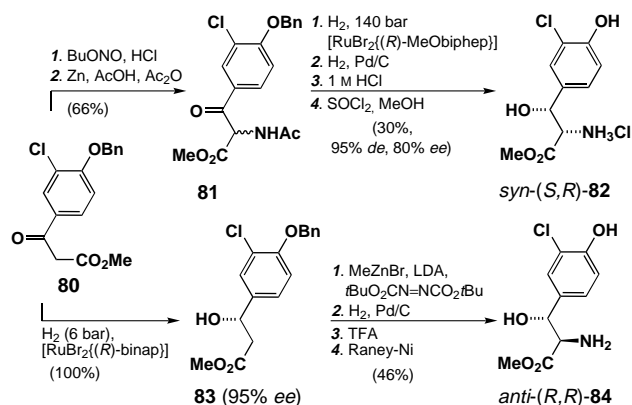
Schema 18. Synthese von *anti*-(*S,S*)-**76** durch die asymmetrische Sharpless-Epoxidierung (nach Boger et al.^[141]).



Schema 19. Synthese von *anti*-(*R,R*)-**79** durch die asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung (Rama Rao et al.^[134]).

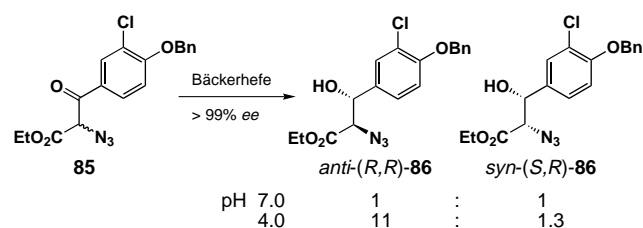
Bei der Synthese der im Vancomycin vorkommenden β -Hydroxytyrosinreste wurde auch die asymmetrische katalytische Hydrierung verwendet. Die Synthesesequenz für die Herstellung von *anti*-(*R,R*)-**84** und *syn*-(*S,R*)-**82** ausgehend vom Aryl- β -oxoester **80** und einem optisch aktiven Ruthenium-Katalysator,^[144] die von Genêt et al. angewendet wurde,

ist in Schema 20 zusammengefaßt. Die Reduktion ist auch enzymatisch möglich. So wird immobilisierte Bäckerhefe verwendet, um den α -Azido- β -oxoester **85** bei niedrigem



Schema 20. Synthese von *syn*-(*S,R*)-**82** und *anti*-(*R,R*)-**84** über die asymmetrische katalytische Hydrierung (Genêt et al.^[144]).

pH-Wert mit exzellentem Diastereomeren- und Enantiomerenüberschuß zu *anti*-(*R,R*)-**86** und *syn*-(*S,R*)-**86** umzusetzen (Schema 21). Unter neutralen Bedingungen geht die Diastereoselektivität verloren. Dies wird den relativen Geschwindigkeiten der Epimerisierung an C-2 und der Reduktion von



Schema 21. Synthese von *syn*-(*S,R*)-**86** und *anti*-(*R,R*)-**86** durch enzymatische Reduktion (Fadnavis et al.^[145]).

85 zugeschrieben: Die Epimerisierung an C-2 verläuft schnell, und die Reduktion des bevorzugten Enantiomers findet bevorzugt unter Bildung eines Diastereomers statt. Bei einem höherem pH-Wert wird die Epimerisierung viel langsamer; die Reduktion der racemischen Mischung überwiegt und liefert eine 1:1-Mischung der Diastereomere.^[145]

6.2. Kohlenhydrate

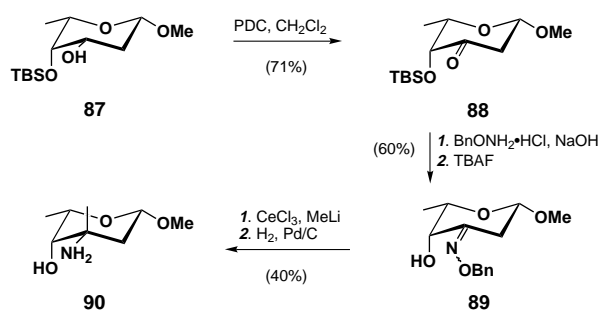
Wie der Name schon sagt, enthalten Glycopeptid-Antibiotika normalerweise Zuckereinheiten. Diese sind über glycosidische Bindungen an phenolische oder sekundäre Hydroxygruppen des Aglycons gebunden. Die Zuckergruppen der Glycopeptide spielen beim Transport der Antibiotika zum Zielort eine wichtige Rolle, indem sie die Löslichkeit erhöhen. Es wurde auch gezeigt, daß die Zuckeranteile dieser Verbindungen, insbesondere ihre polaren Aminogruppen, den Dimerisierungsprozeß fördern, was zu einer höheren Bindungs- und besseren In-vivo-Aktivität führt (siehe Abschnitt 9.1).

6.2.1. Struktur und Synthese der Kohlenhydrateinheiten

Es wurde eine Fülle von Kohlenhydraten gefunden, die Positionen am Peptidgerüst der Glycopeptid-Antibiotika besetzen (Tabelle 2). Die meisten dieser Einheiten fallen in zwei Kategorien: die Hexo- und 6-Desoxyhexopyranoside wie D-Glucose und L-Fucose sowie die Aminotridesoxyhexopyranoside^[146] wie L-Ristosamin und L-Vancosamin. Weiterhin wurden auch viele seltene Zucker wie 4-Oxovancosamin und Ureidovancosamin in der erst kürzlich beschriebenen Balhimycin-Familie der Glycopeptide gefunden; D-Glucosamin in Teicoplanin und Glucuronsäurederivate in Ardacin erweitern den Umfang der Glycopeptid-assoziierten Kohlenhydrate noch weiter.

Eine der geläufigsten und am häufigsten vorkommenden Kohlenhydrateinheiten der Glycopeptid-Antibiotika ist Vancosamin **20** (Tabelle 2 und Schema 1). Vancosamin ist das C-3-Methyl-Analogon von Daunosamin,^[146] einem wesentlichen Bestandteil der antitumorwirksamen Anthracyclin-Antibiotika. Der gleiche Zucker als *N,N*-Dimethylderivat kommt als der C-Glycosidrest in den Anthra[1,2 β]pyran-Antibiotika, Kidamycin,^[147] Pluramycin A^[148] und Hedamycin,^[149] sowie in Sporavidin^[150] und Aculeximycin^[151] vor. Da die meisten Synthesearbeiten zu Glycopeptid-Kohlenhydraten bereits in einer Übersicht zusammengefaßt worden sind,^[152] werden wir hier nur auf die neuesten Arbeiten auf diesem Gebiet eingehen, beginnend mit zwei neuen Synthesen von L-Vancosaminderivaten.

Scharf et al. berichteten kürzlich über einen Weg zum L-Vancosamin- α -methylglycosid **90** ausgehend vom Pyranosid **87**. Diese Sequenz beinhaltet die Bildung eines Oximethers, an den durch Addition eines Cer-Reagens die C-3-Methyl-Gruppe stereoselektiv eingebaut wird (Schema 22).^[182]



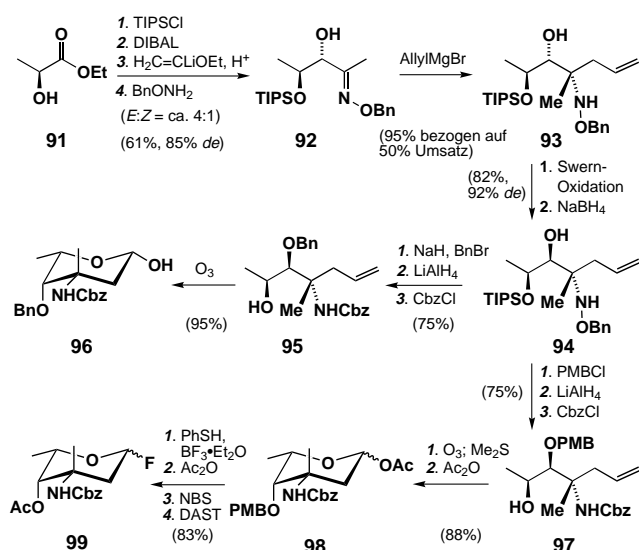
Schema 22. Synthese des L-Vancosamin- α -methylglycosids **90** (Scharf et al.^[182]).

Eine De-novo-Synthese von Vancosaminderivaten, die direkt an das Glycopeptid-Aglycon geknüpft werden können, wurde kürzlich von uns entwickelt.^[183, 187] Das Schützen und die Reduktion des L-Lactats **91** führten zu einem Aldehyd, der stereoselektiv an Lithioethylvinylether addiert wurde (Schema 23). Nachfolgende Hydrolyse des gebildeten Ketons und die Überführung in den Oximether lieferten **92** als eine Mischung der (*E*)- und (*Z*)-Isomere. Die Addition von Allylmagnesiumbromid und die Inversion des entstandenen sekundären Alkohols **93** durch eine Oxidations-Reduktions-Sequenz führten zu **94**. Verbindung **95** wurde dann durch Benzylierung der sekundären Hydroxygruppe, nachfolgende gleichzeitige Spaltung des Silylethers und des Hydroxylamins

Tabelle 2. Zuckerkomponenten der Glycopeptid-Antibiotika.

Zucker	Struktur	Antibiotikum	Synthese
D-Arabinose (Ara)		Ristocetin A	[a]
D-Galactose (Gal)		A41030 C, F und G, Chloropolysporin A	[a]
D-Glucose (Glc) 21		Actaplanin A, B ₁₋₃ , C ₁ , C ₃ , G, K, L, M, N, O, Actinoidin, Avoparcin, A35512 B, A51568 B, A42867, Chlororienticin A, B, Chloropolysporin A-C, Dechlorbalhimycin V, Demethylbalhimycin, Demethylvancomycin, Devancosamin-Vancomycin, Eremomycin, Galacardin, Helvecardin A, B, Methylbalhimycin, M43, MM47761, MM47767, MM49721, MM55256, MM55266, MM55268, Orienticin, OA7653, PA42867 B, Ristocetin A, B, Vancomycin CDP-I, Vancomycin	[a]
D-Mannose (Man)		Actaplanin A, B ₁₋₃ , C ₁ , C ₂ , D ₁ , D ₂ , G, K, L und M, Actinoidin, Ardacin, Avoparcin, A35512 B, A40926, Chloropolysporine A–C, Helvecardin A, Kibdelin, MM55266, MM55268, Ristocetin A und B, Teicoplanin A ₂ 1–5, A ₃ , Teicoplanin 2 1–5	[a]
L-Fucose (Fuc) (6-Desoxy-L-galactose)		A35512 B	[a]
2-O-Methyl-L-rhamnose (O-Me-Rha) (6-Desoxy-2-O-methyl-L-mannopyranose)		Helvecardin	
L-Rhamnose (Rha) (6-Desoxy-D-mannopyranose)		Actaplanin B ₁ und C ₁ , Avoparcin, A35512 B, A42867, Chloropolysporin B, MM47761, MM49721, Ristocetin A, B, Rhamnosylbalhimycin, Actinoidin A ₂	[a]
L-Olivose (Oli) (2,6-Didesoxy-L-arabino-hexopyranose)		Orienticin B	[153–157]
L-Rhodinose (Rho) (2,3,6-Tridesoxy-L-threo-hexopyranose)		UK69542	[158–162]
L-Acosamin (Aco) (3-Amino-2,3,6-tridesoxy-L-arabino-hexopyranose)		Actinoidin A, MM47767, MM55256	[163–169]
L-Actinosamin (Aca) (3-Amino-2,3,6-tridesoxy-4-O-methyl-L-arabino-hexopyranose)		Actinoidin, MM47767, MM55256	[164]
L-Ristosamin (Ria) (3-Amino-2,3,6-tridesoxy-L-ribo-hexopyranose)		Actaplanin, Avoparcin, Chloropolysporin A–C, Galacardin, Symnonicin A, B und C, Helvecardin, Ristocetin A und B	[170–175]
L-Vancosamin (Van) 20 (3-Amino-2,3,6-tridesoxy-3-C-methyl-L-xylo-hexopyranose)		A42867, A51568 B, Dechlorvancomycin, Demethylvancomycin, M43, Vancomycin CDP-I, Vancomycin	[176–183]
3-epi-L-Vancosamin (3-Amino-2,3,6-tridesoxy-3-C-methyl-L-xylo-hexopyranose)		A35512 B	[178–180, 182]
L-Eremosamin (Ere) (3-Amino-2,3,6-tridesoxy-3-C-methyl-L-arabino-hexose, 4-epi-L-Vancosamin)		Chlororienticin, Dechloreremomycin, Eremomycin, MM47761, MM49721, Orienticin	[177, 180, 184–186]
4-Oxovancosamin (Ovcn) (3-Amino-2,3,6-tridesoxy-3-C-methyl-L-threo-hexopyranos-4-ulose)		A83850 B, Balhimycin, Balhimycin V, Dechlorbalhimycin V, Deglucobalhimycin, Demethylbalhimycin, Methylbalhimycin	
Ureido-4-oxovancosamin (Urvcn) [(3aR,4S,6R,7aS)-Octahydro-3a-hydroxy-4,7a-dimethyl-2-oxopyrano[3,4-d]imidazol-6-yl]		Ureidobalhimycin	
D-Glucosamin (Gls) (2-Amino-2-desoxyglucose)		Teicoplanin A ₂ 1–5, A ₃ , Teicoplanin 2 1–5	[a]
2-Amino-2-desoxy-D-glucuron-Säure (Glr)		Ardacin, Kibdelin A, B, C _{1,2} und D, A40926, Parvodicin A, B _{1,2} , C ₁₋₄ und X, MM55266, MM55268	

[a] Im Handel erhältlich.



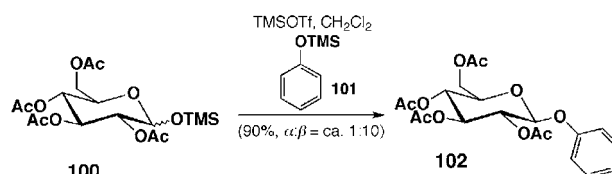
Schema 23. Synthese der Vancosaminderivate **96** und **99** (Nicolaou et al.^[183, 187]).

und Einführung der Cbz-Schutzgruppe an der freien Amino-Gruppe erhalten. Die Ozonolyse dieser Verbindung führte zum Vancosaminderivat **96**.^[183] Das Glycosylfluorid **99**, das in Nicolaous Totalsynthese von Vancomycin eingesetzt wurde, entstand ebenfalls aus dem Intermediat **94**, wie in Schema 23 gezeigt ist.^[187] Die Sequenz für die Herstellung von **95** aus **94** wurde auch für die Synthese von **97** angewendet, nur wurde im ersten Schritt die *p*-Methoxybenzylgruppe statt der Benzylgruppe als Schutzgruppe eingeführt. Ozonolyse und nachfolgende Acylierung führten dann zu **98**. Die Bildung des Phenylthioglycosids mit gleichzeitiger Entfernung der PMB-Gruppe und erneutes Schützen der C-4-Hydroxygruppe ermöglichten die einfache Umwandlung zum Glycosylfluorid **99**.

6.2.2. Glycosidierungsgrad und Untersuchungen zur Glycosidierung

Die Glycopeptid-Antibiotika weisen unterschiedliche Glycosidierungsgrade auf, die von gar keinem Zuckerrest bis hin zu mehreren Zuckereinheiten mit bis zu vier glycosidischen Bindungen an den Heptapeptidkern reichen. Tabelle 3 faßt viele der bioaktiven Substanzen zusammen; ihr Glycosidierungsgrad reicht von 0 (z. B. Vancomycin-Aglycon) bis 4 beim hochsubstituierten Galacardin A (zwei Disaccharide und zwei Monosaccharide, die direkt mit dem Heptapeptidkern verbunden sind).

Die Bildung der Aryl- β -glycoside ist meist eine herausfordernde Aufgabe. Eine solche glycosidische Bindung wurde bei der Synthese von **102** von Tietze et al. durch Umsetzung des Trimethylsilyl ethers **101** mit dem peracetylierten 1-Trimethylsilylglycosid **100** in Gegenwart von Trimethylsilyltriflat stereoselektiv gebildet, wie in Schema 24 gezeigt ist.^[188]

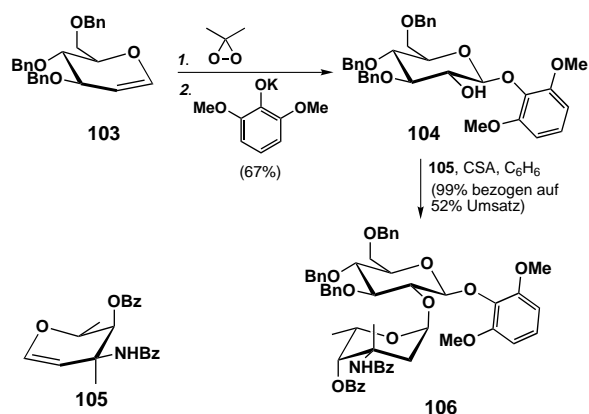


Schema 24. Stereoselektive Aryl- β -glycosidierung (Tietze et al.^[188]).

Die schwierige Aufgabe der Knüpfung der Vancomycin-Glycosid-Bindungen wurde von vielen Arbeitsgruppen angegangen. Die Danishefsky-Strategie wird anhand eines Modell-Acceptors in Schema 25^[189] demonstriert. Dieser Zugang zeichnet sich durch die Glycale **103** und **105** als Intermediate für den stereoselektiven Aufbau der geschützten Modellverbindung **106** über eine Epoxidierung mit Dimethyldioxiran und eine säurekatalysierte Glycosidierung aus.

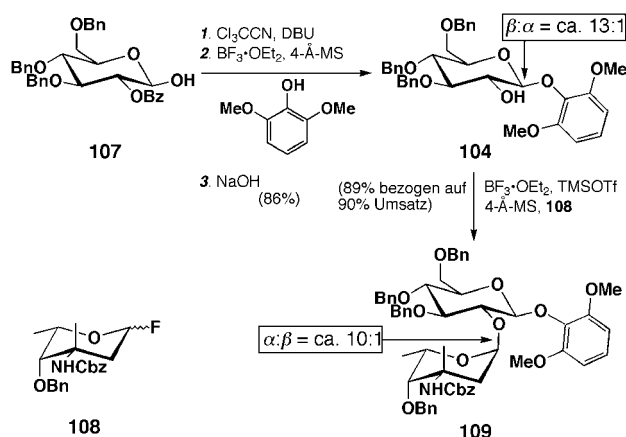
Tabelle 3. Klassifizierung der Glycopeptid-Antibiotika nach der Zahl der glycosidischen Bindungen zum Heptapeptidkern.

0	1	2	3	4
A41030 A, B, D, E, Vancomycin-Aglycon 19	A41030 C, F, G, A51568 B, A83850, Actaplanin-Pseudoaglycon, Chlororienticin C, Deglucobalhimycin V, Demethylvancomycin, Devancosaminvancomycin, M43, MM49727, OA7653, PA45052 F, UK68597, UK69542, Ristocetin-Pseudoaglycon, Vancomycin 1	A40926 PA, A42867, A84575, Actaplanin D ₁ , D ₂ , M, N, O, Actinoidin B, Ardacin, Avoparcin ϵ , Balhimycin 7 , Balhimycin V, Chlororienticin A, B, D, E, Decaplanin, Dechlorbalhimycin V, Demethylbalhimycin, Eremomycin, Kibdelin, Methylbalhimycin, MM47761, MM49721, Orienticin, PA42867 B, Parvodacin, Rhamnosylbalhimycin, Teicoplanin A ₃ , Ureidobalhimycin	Actaplanin B ₃ , C ₁ , C ₂ , C ₃ , G, K, L, Actinoidin A 8 , A ₂ , Avoparcin α , β , Chloropolysporin A-C, Galacardin B, Helvecardin B, MM55266, MM55268, MM56597, MM56598, Ristocetin A 9 , Ristocetin B, Teicoplanin A ₂ 1–5 10 , Teicoplanin 2 1–5	Actaplanin A, B ₁₋₂ , Galacardin A, Helvecardin A

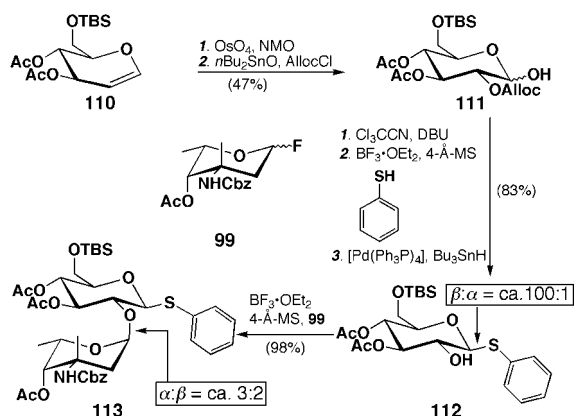


Schema 25. Synthese des Modelldisaccharids **106** von Vancomycin (Danishefsky et al.^[189]).

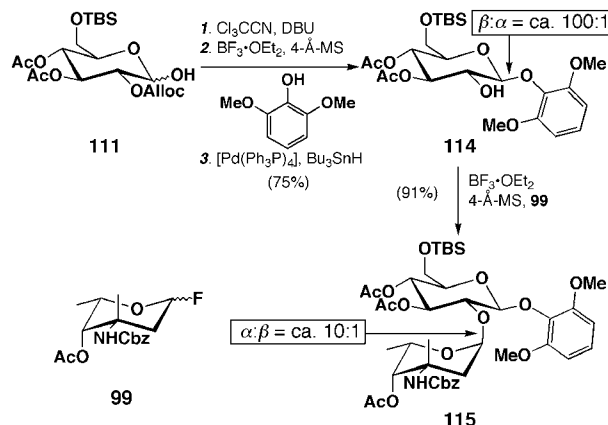
Wir nutzten bei Modellstudien die Trichloracetimidat-Methode,^[190] um die β -verknüpften Arylglycoside zu bilden, und die Glycosylfluorid-Methode, um den Vancosaminrest in guten Ausbeuten und mit unterschiedlicher Stereoselektivität einzuführen, wie in den Schemata 26–28^[183, 191] gezeigt ist. Die Modellstudien führten zu der Sequenz in Schema 28 als die bevorzugte Strategie für eine etwaige Totalsynthese von Vancomycin – aufgrund ihrer Effizienz, ihrer guten Stereoselektivität und ihrer Schutzgruppen-Kompatibilität.



Schema 26. Synthese des Modelldisaccharids **109** von Vancomycin (Nicolaou et al.^[183]).

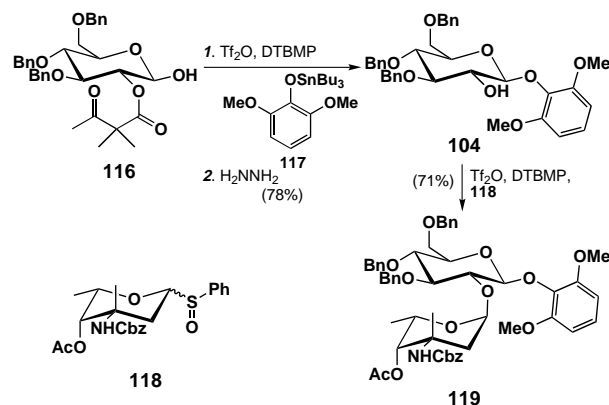


Schema 27. Synthese des schwefelhaltigen Modelldisaccharids **113** von Vancomycin (Nicolaou et al.^[191]).



Schema 28. Synthese des Modelldisaccharids **115** von Vancomycin (Nicolaou et al.^[191]).

In der Arbeitsgruppe von Kahne wurde die Sulfoxid-Methode, wie in Schema 29 gezeigt, für die Synthese eines ähnlichen Modelldisaccharids verwendet (**119**), wie es von



Schema 29. Synthese des Modelldisaccharids **119** von Vancomycin (Kahne et al.^[192]).

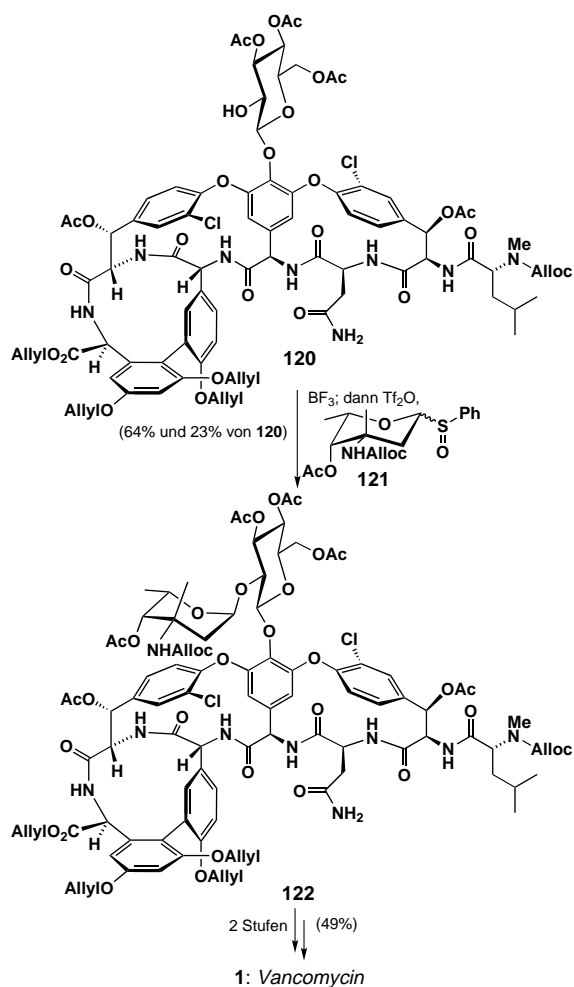
Danishefsky et al. und uns erhalten wurde. Diese Methode wurde auch mit Erfolg beim Anknüpfen des Vancosaminrests **121** an das Vancomycin-Pseudoaglycon **120** eingesetzt (Schema 30). Entschützen des Produkts **122** lieferte dann das semisynthetische Vancomycin **1**.^[192]

6.3. Die makrocyclischen Systeme

Die ungewöhnliche und herausfordernde Struktur der Glycopeptid-Antibiotika regte zu einer Fülle von Modellstudien zur Entwicklung verwendbarer Methoden für ihre Synthese an. Auf diese Untersuchungen zu den Biarylether- und den Biaryl-Verknüpfungen wird im folgenden in zwei separaten Abschnitten eingegangen. Zuvor wollen wir allerdings das Phänomen der Atropisomerie diskutieren, das die Synthese solcher Systeme erschwert.

6.3.1. Das Atropisomerieproblem bei Vancomycin und verwandten Verbindungen

Aufgrund ihrer Struktur sind Glycopeptid-Antibiotika eng mit dem Phänomen der Atropisomerie verknüpft. Wegen der



Schema 30. Glycosidierung des Pseudoaglycons **120** von Vancomycin (Kahne et al.^[192]).

niedrigen Energiebarriere (z. B. $2.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ für Ethan) findet bei gewöhnlichen Einfachbindungen eine freie Rotation statt. Wenn gespannte Ringe oder raumerfüllende Substituenten anwesend sind, kann die Energiebarriere für die Umwandlung zwischen zwei bestimmten Konformationen so weit zunehmen, daß Atropisomere beobachtet werden können. Bei Vancomycin und verwandten Verbindungen gibt es zwei verschiedene Arten von eingeschränkter Rotation, die eine im Biarylsystem (AB) und die andere bei den Biarylether-Verknüpfungen (C-O-D und D-O-E; Abbildung 11). Für die Synthese von Vancomycin sind folglich nicht nur achtzehn chirale Kohlenstoffzentren zu beachten, sondern auch drei Elemente der Atropisomerie.

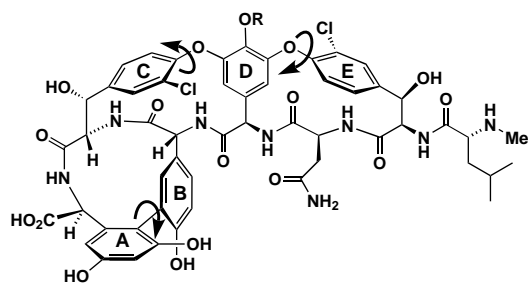


Abbildung 11. Atropisomerie in der Vancomycin-Struktur.

Die Atropisomerie substituierter Biaryle wurde intensiv untersucht. In solchen Verbindungen sind mindestens drei *ortho*-Substituenten notwendig, um durch eine eingeschränkte Rotation trennbare Enantiomere zu erhalten (Abbildung 12). Sehr oft lassen sich die Isomere über leicht

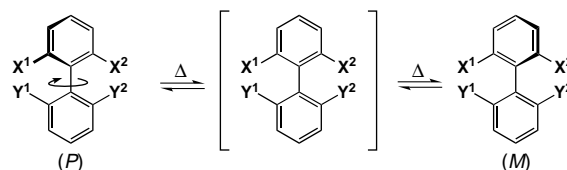
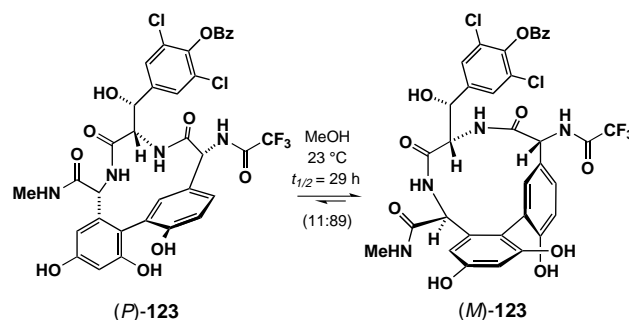


Abbildung 12. Atropisomerie bei Biarylen.

gewinkelte Übergangszustände ineinander umwandeln. Die Substituenten am Biarylteil der Glycopeptid-Antibiotika und die eingeschränkte Flexibilität des zwölfgliedrigen Rings, der das Biarylsystem enthält, sind verantwortlich für das Atropisomerie-Phänomen. Interessanterweise liegen die Biaryleinheiten bei allen natürlich vorkommenden Glycopeptiden in der *M*-Konfiguration vor.

Erwartungsgemäß ist die Barriere für die Rotation um die zentrale Biarylbindung in Vancomycin-ähnlichen Systemen abhängig von den Substituenten am Phenol. So berichteten Evans et al., daß die Äquilibrierung der Modellverbindung (*P*)-**123** zu seinem Atropisomer (*M*)-**123** bei 23°C in Methanol mit einer Halbwertszeit von 29 h und einer Umwandlungsenergie von 21 kcal mol^{-1} abläuft (Schema 31).^[193] Bei



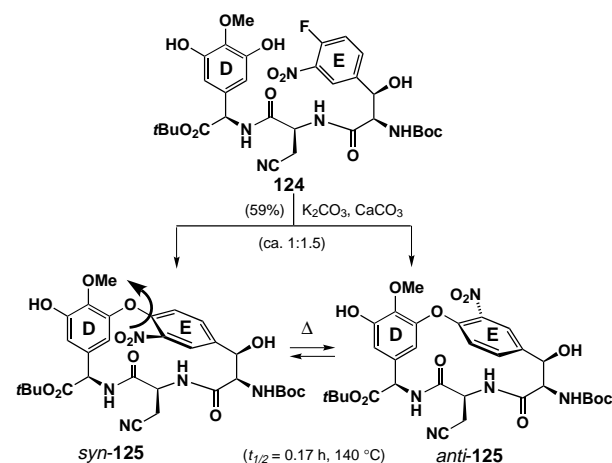
Schema 31. Atropisomerie der Vancomycin-AB-Modellverbindung **123** (Evans et al.^[190]).

diesem Isomerisierungsprozeß wird die Amidbindung zwischen AA-5 und AA-6 gleichzeitig aus einer transoiden in eine cisoide Konfiguration umgewandelt, um sich der neuen Ringgeometrie besser anzupassen. Das Trimethoxyderivat von (*P*)-**123**, bei dem alle drei *phenolischen* Hydroxygruppen methyliert sind, isomerisiert weder unter diesen Bedingungen noch bei höherer Temperatur (160°C in DMSO).

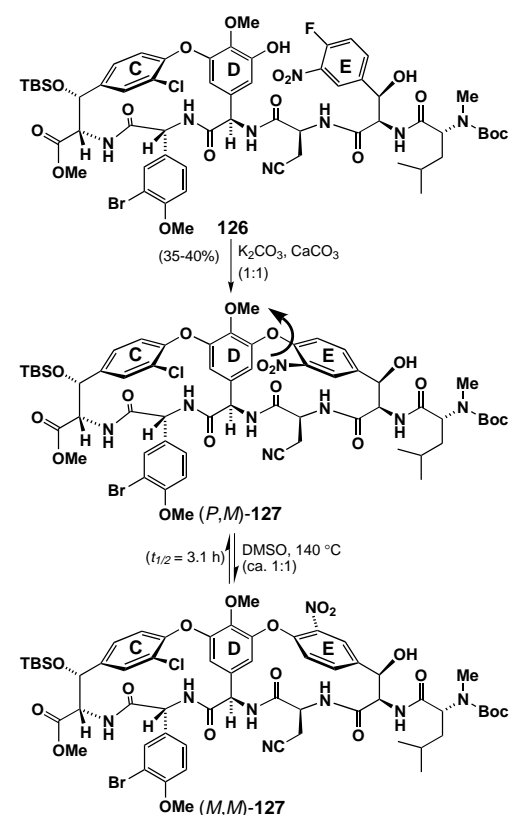
Atropisomere kommen auch bei Biarylethern vor. Die gehinderte Rotation um die Achse des C- und des E-Rings von Vancomycin sowie die Gegenwart der Chlorsubstituenten sind für dieses weitere Element der Atropisomerie verantwortlich. Die gehinderte Rotation rührt in diesem Fall von der Spannung des Ringsystems her. So befinden sich die beiden Chloratome im sechzehngliedrigen Ring des Vancomycinmoleküls an spezifischen und räumlich begrenzten Orten (siehe

Abbildung 11). Dies führt zu einem einzelnen, stabilen Atropisomer, obwohl die Möglichkeit für vier verschiedene besteht. Interessanterweise besetzen die Chlorsubstituenten die Positionen *trans* zu der benzylichen Hydroxygruppe des Tyrosins, was zu einer Pseudo- C_2 -Symmetrie führt. Es wird vermutet, daß diese Orientierung eine bestimmte Funktion erfüllt, denn die Chlorierung reguliert in einem gewissen Ausmaß den Grad der Dimerisierung dieser Antibiotika und dadurch ihre antibakterielle Aktivität.

Untersuchungen von Bogers Arbeitsgruppe an der D-O-E-Modellverbindung **125**^[120] (Schema 32) und der C-O-D-O-E-Modellverbindung **127**^[194, 195] (Schema 33) sowie an dem

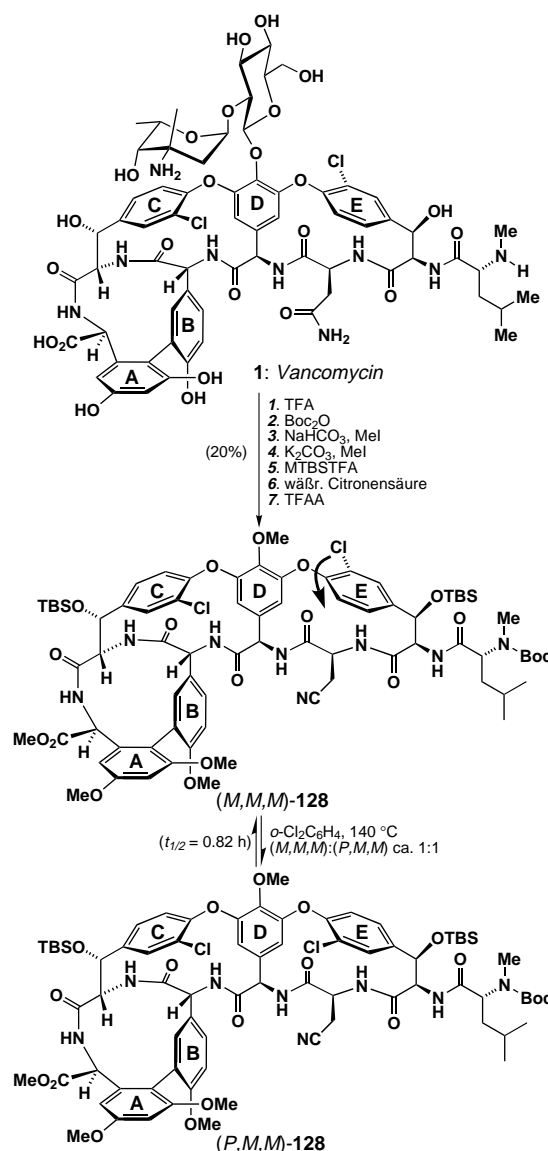


Schema 32. Studien zur Atropisomerie der D-O-E-Modellverbindung **125** von Boger et al.^[120]



Schema 33. Studien zur Atropisomerie der C-O-D-O-E-Modellverbindung **127** von Boger et al.^[194, 195]

durch Abbau erhaltenen Vancomycin-Aglycon-System **128**^[196] (Schema 34) ergaben, daß das D-O-E-System flexibler ist als das C-O-D-System. So findet in Bi- oder Trimakrocyclen wie **127** oder **128** keine thermische Isomerisierung des C-O-D-Ringsystems statt.



Schema 34. Atropisomeriestudien von Boger et al.^[196] an dem durch Abbau erhaltenen Vancomycin-Aglycon-System **128**.

6.3.2. Synthese cyclischer Biarylether

Der Ansporn für die Entwicklung neuer Synthesemethoden für die Bildung von cyclischen Biarylethern wurde nicht nur durch die Herausforderung des Glycopeptid-Skeletts verstärkt, sondern auch durch das Vorkommen dieser Architektur in einer Vielzahl anderer natürlicher Substanzen. Zu erwähnen sind die L,L-Isodityrosin **135**^[197–203] enthaltenden, antitumorwirksamen Antibiotika Bouvardin **136**,^[141, 204] Desoxybouvardin **137**,^[204b, 205–208] und RA-VII,^[204b, 205–208] die Aminopeptidase-B-Inhibitoren OF4949 I–IV **130–133**,^[209–213] der ACE-Inhibitor K-13 **129**^[212–217] sowie die antimikrobiellen und

antifungischen Substanzen Piperazinomycin **134**,^[218–220] Combrestatin D-2^[221, 222] und Bastadin-6^[223] (Abbildung 13).

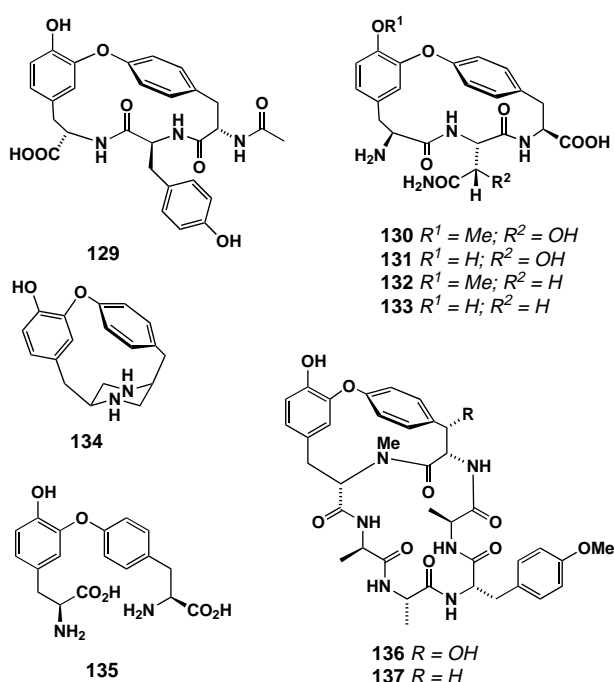


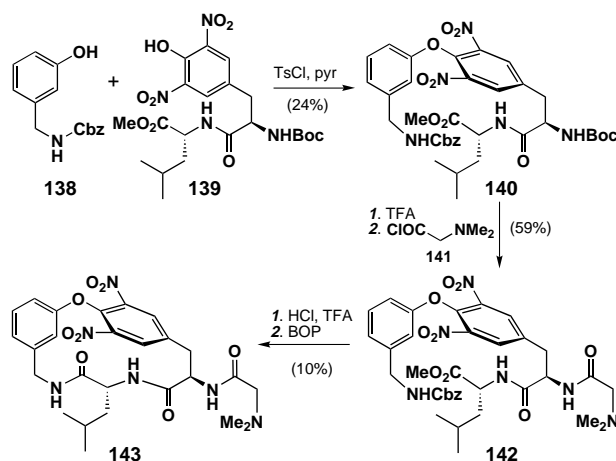
Abbildung 13. Ausgewählte natürlich vorkommende Verbindungen, die eine Biarylethereinheit enthalten.

Die Hauptmotivation aber, die zu neuen Entdeckungen und Entwicklungen auf dem Gebiet der cyclischen Biarylether führte, waren Strukturen des Typs der Vancomycin-Antibiotika und die Erkenntnisse über die Rolle, die diese Einheit im biologischen Wirkungsmechanismus der Verbindungen spielt. Die leicht epimerisierbaren Komponenten der Glycopeptid-Antibiotika (z. B. die Phenylglycineinheiten) erforderten die Entwicklung von milden Versuchsbedingungen für die Synthese der cyclischen Biarylether. Als Wege zu diesen Verbindungen kommen Lactamisierungs-Strategien in Frage sowie oxidative Phenolkupplungen, *o*-Nitro-aktivierte nucleophile aromatische Substitutionen, Metall-aktivierte nucleophile aromatische Substitutionen, klassische Ullmann-Kupplungen, Triazen-vermittelte Veretherungen, Boronsäure-Kupplungen und verschiedene andere Methoden.

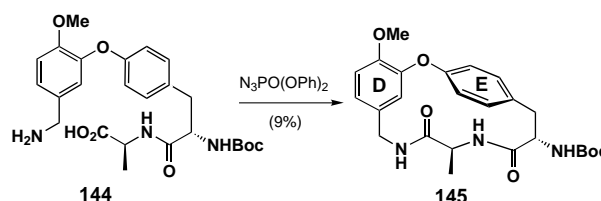
6.3.2.1. Frühe Lactamisierungs-Strategien

Die erste Modellverbindung für das D-O-E-Ringsystem von Vancomycin, **143**, wurde von Hamilton et al. synthetisiert (Schema 35). Der erste Schritt beim Zusammenbau der erforderlichen Biarylethereinheit ist eine nucleophile Substitution, die durch das Vorhandensein der beiden Nitrogruppen gefördert wird. Die nachfolgende Makrolactamisierung zu **143** verläuft allerdings nur in 10 % Ausbeute.^[224]

Spätere Untersuchungen von Williams et al.^[225] und Brown et al.^[226] lieferten ähnliche Ergebnisse. So wurde der Arylether **144** aus einem Aryliodoniumsalz gebildet, aber die Cyclisierung ergab nur eine geringe Ausbeute des Makrolactams **145** (Schema 36). Interessanterweise weist der D-O-



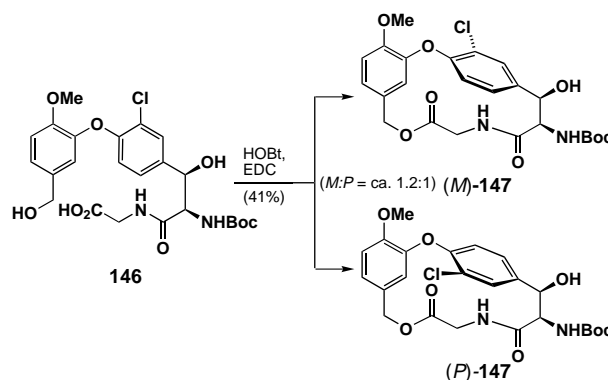
Schema 35. Synthese der ersten Modellverbindung für das D-O-E-Ringsystem von Vancomycin, **143** (Hamilton et al.^[224]).



Schema 36. Synthese der D-O-E-Modellverbindung **145** (Brown et al.^[226]).

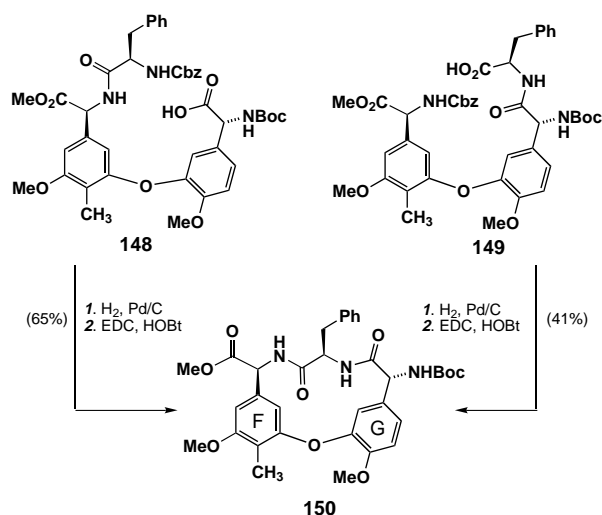
E-Makrocyclus **145** eine antibakterielle In-vitro-Aktivität auf, während sein Enantiomer inaktiv ist.^[226]

Gallagher et al. gelang es, das Vancomycin-Depsipeptid-Modellsystem **146** mit HOBt und EDC als Kupplungsreagentien zu cyclisieren, dabei erhielten sie zwei Diastereomere, (*M*)-**147** (natürliches Atropisomer) und (*P*)-**147**, in 41 % Gesamtausbeute (Schema 37).^[227]



Schema 37. Synthese des Depsipeptid-D-O-E-Modellsystems **147** (Gallagher et al.^[227]).

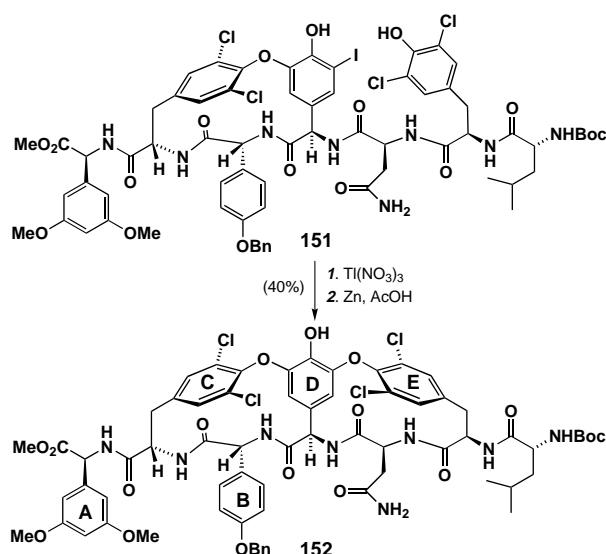
Einen weiteren Fortschritt erzielte Pearsons Arbeitsgruppe, als sie aus zwei verschiedenen Ausgangsstoffen, **148** und **149**, die vierzehngliedrige Modellverbindung **150** des Ristocetingerüsts als Atropisomerengemisch erhielt (Schema 38).^[228]



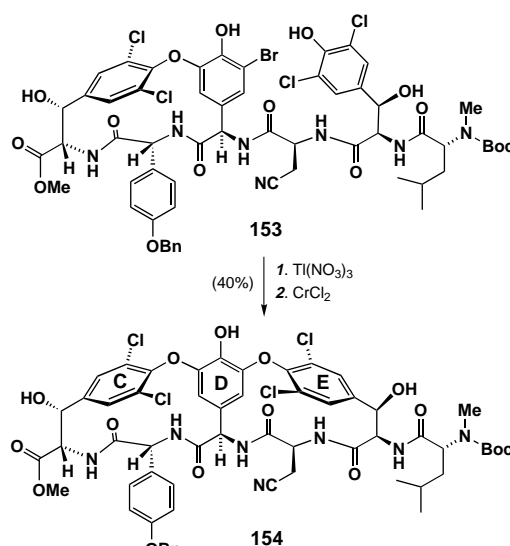
Schema 38. Synthese der Ristocetin-F-O-G-Modellverbindung **150** (Pearson et al.^[228]).

6.3.2.2. Oxidative Phenolkupplungen

Von den biosynthetischen Überlegungen inspiriert, kopierten die Syntheschemiker oxidative Kupplungsprozesse bei der Synthese der Biarylether. Dabei wird üblicherweise ein Dihalogenphenol als Donor intramolekular mit einem 2-Halogenphenol als Acceptor gekuppelt – in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Thallium(III)-nitrat oder auf elektrochemischem Wege an einer Anode. Dieser Ansatz wurde vor allem durch Yamamuras Arbeitsgruppe entwickelt.^[229] Erste Beispiele dieser oxidativen Strategie zu cyclischen Biarylethern sind die Totalsynthese von K-13 **129**,^[217] Piperazinomycin **134**,^[219] Isodityrosin **135**,^[197, 199] Dityrosin,^[199] Bastadin-6^[223] (siehe Abbildung 13) und einer Reihe anderer Vancomycin-Modelle, einschließlich der in Schema 39 gezeigten.^[230] Die Evans-Arbeitsgruppe nutzte ebenfalls die oxidative Strategie und setzte sie in der Synthese der fortgeschrittenen Vancomycin-Modellverbindung **154** ein (Schema 40).^[108]

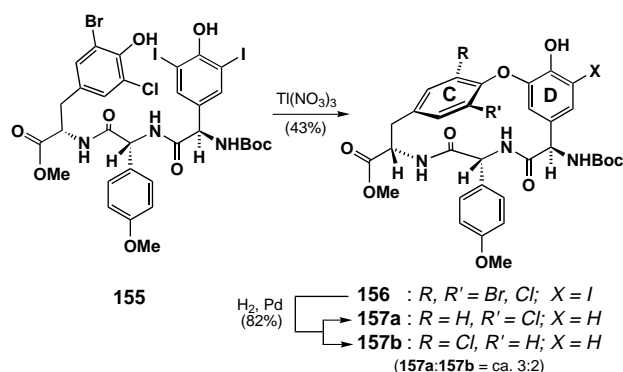


Schema 39. Synthese der C-O-D-O-E-Modellverbindung **152** durch oxidative Kupplung (Yamamura et al.^[230]).



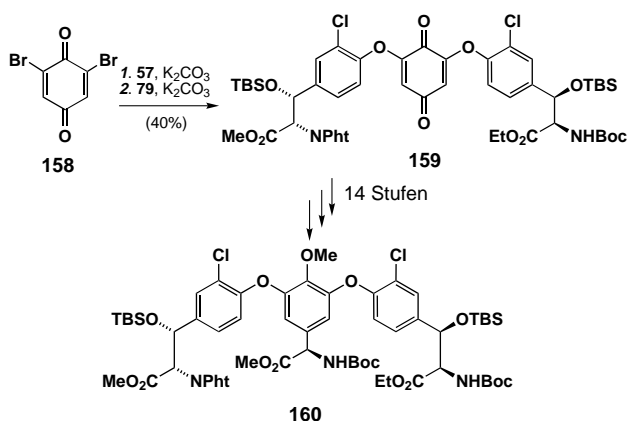
Schema 40. Synthese der C-O-D-O-E-Modellverbindung **154** durch oxidative Kupplung (Evans et al.^[108]).

Im allgemeinen ermöglicht diese Methode die Synthese der passenden Biaryletherfragmente für die Glycopeptid-Antibiotika unter sehr milden Bedingungen. Der einzige Nachteil ist die Notwendigkeit von 2,6-Dihalogenphenolen, was die nachfolgende Umwandlung der Cyclisierungsprodukte notwendig macht, um das korrekte Substitutionsmuster der Zielmoleküle zu erhalten. Die selektive Entfernung eines einzelnen Halogenatoms erwies sich als außerordentlich schwierig. Glücklicherweise haben Yamamura et al. gezeigt, daß durch die Verwendung von gemischt halogenierten Verbindungen wie **156** die Synthese des gewünschten Atropisomers möglich ist. In Schema 41 ist gezeigt, wie eine Mischung der trennbaren Atropisomere **157a** und **157b** in einem 3:2-Verhältnis erhalten wurde.^[231]



Schema 41. Oxidativer Ringschluß und Teilenthalogenierung des Produkts (Yamamura et al.^[231]).

Anhand einer ähnlichen Reaktion überprüften Rama Rao et al. umfassend die Umsetzung von *ortho*-dibromierten Chinonen wie **158** (Schema 42) mit Phenolen. So werden Bis(aryloxy)chinone erhalten, die Schritt für Schritt in geeignete Ausgangsverbindungen für den Biaryletherteil der Glycopeptid-Antibiotika umgewandelt werden können.^[232] Auch wenn diese Ergebnisse nicht auf Ringschlußreaktionen

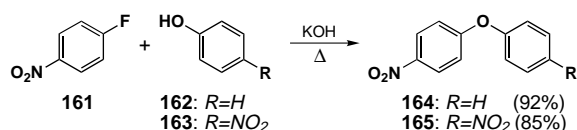


Schema 42. Die Dibromchinon-Route zur geschützten Vancomycinsäure **160** (Rama Rao et al.^[233]).

anwendbar sind, führten sie doch zur ersten Synthese einer geschützten Vancomycinsäure (**160**^[233]) und auch zur ersten formalen Totalsynthese von K-13 **129** (siehe Abbildung 13).^[214b]

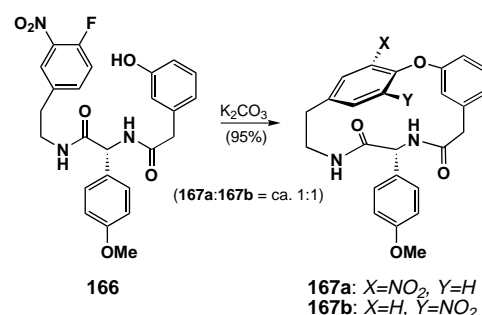
6.3.2.3. Nitrogruppen-aktivierte nucleophile aromatische Substitution

Sowohl die nucleophile aromatische Substitution (S_NAr) als auch die Synthese von Biarylethern sind seit langer Zeit von großer Bedeutung in der organischen Synthesechemie. So ist es nicht verwunderlich, daß die ersten Biarylethersynthesen durch nucleophile Substitution Jahre vor der Entdeckung und Aufklärung der Struktur von Vancomycin durchgeführt wurden.^[234] Die intramolekulare Reaktion von Nitro-aktivierten Arylfluoriden mit Phenoxy-Anionen erwies sich schon sehr früh als eine exzellente Route zu Biarylethern. So zeigten Rarick et al. 1933, daß *p*-Nitrofluorbenzol **161** mit Aryloxiden, z.B. **162** und **163**, reagiert, was in ausgezeichneten Ausbeuten zu den Biarylethern **164** bzw. **165** führt (Schema 43).^[235] Allerdings wird diese Reaktion erst seit kurzem

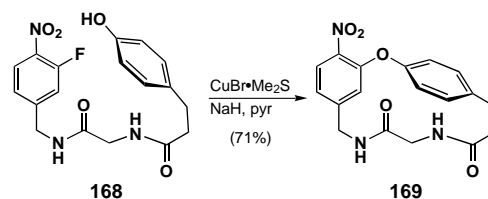


Schema 43. Synthese von Biarylethern durch S_NAr -Reaktion (Rarick et al.^[235]).

bei der Synthese von komplexen Verbindungen eingesetzt. So verwendeten Beugelmans et al.,^[236] Rama Rao et al.,^[237] Boger et al.^[194, 195, 238] und später auch Roussi et al.^[239] sowie Evans et al.^[109] die S_NAr -Methode für die Synthese von K-13 **129** und Desoxybouvardin **137**, ferner für die Herstellung der Biarylether-Modellverbindungen und der Vorstufen von Vancomycin und Teicoplanin. Die intramolekulare Variante dieser Reaktion wurde erstmals von Beugelmans und Mitarbeitern^[236c] und, kurze Zeit später, von Rama Raos Arbeitsgruppe^[237a] beschrieben (Schema 44 und 45). Die *o*-Nitrofluor- S_NAr -Reaktion verläuft unter neutralen Bedingungen und bei tiefer Temperatur glatt, wenn die phenolische



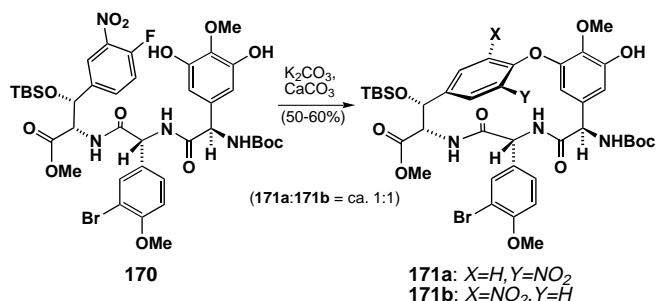
Schema 44. Aufbau der Vancomycin-Modellverbindung **167** durch *o*-Nitrofluor- S_NAr -Makrocyclisierung (Beugelmans et al.^[236c]).



Schema 45. Synthese der Vancomycin-Modellverbindung **169** durch *o*-Nitrofluor- S_NAr -Makrocyclisierung (Rama Rao et al.^[237a]).

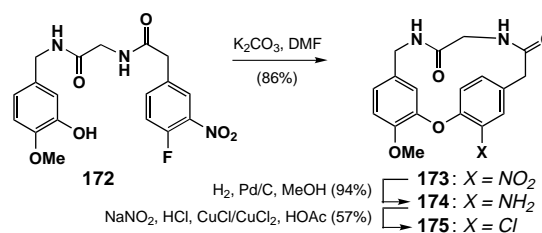
Hydroxygruppe Silyl-geschützt ist und katalytische Mengen an Fluoridionen zugegen sind.^[240]

Die S_NAr -Strategie wurde auch von Bogers Arbeitsgruppe für die Synthese ihrer Vancomycin-Modellverbindungen genutzt. So wurden die vollständig funktionalisierten C-O-D- und D-O-E-Ring-Systeme sowie das komplette C-O-D-O-E-Gerüst des Vancomycins über die *o*-Nitrophenol-Methode erhalten.^[120, 194, 238] In Schema 46 ist Synthese der C-O-D-Modellverbindung **171** gezeigt. Die neuesten Ergebnisse



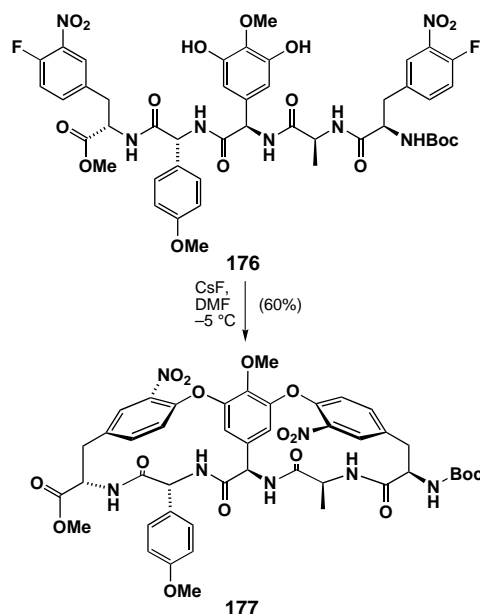
Schema 46. Synthese von **171** durch die S_NAr -Methode (Boger et al.^[120]).

dieser Arbeitsgruppe sind in Abschnitt 6.3.1 dargestellt. Roussi et al. beschrieben die Synthese der fünfzehngliedrigen Kistamicin-Modellverbindung **175** (Schema 47)^[239] sowie den Aufbau einer Chloropectin-Modellverbindung.



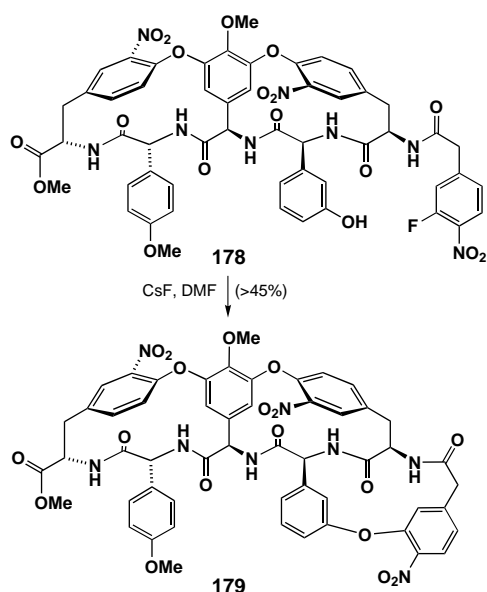
Schema 47. Die S_NAr -Strategie bei der Synthese der Kistamicin-Modellverbindung **175** (Roussi et al.^[239]).

Durch die Anwendung der S_NAr -Strategie waren Zhu et al. in der Lage, die C-O-D-O-E-Ringverbindung **177** sowohl stufenweise^[241] als auch – äußerst elegant – in einem Schritt herzustellen (Schema 48).^[241] Von derselben Arbeitsgruppe



Schema 48. Synthese der C-O-D-O-E-Modellverbindung **177** durch doppelten S_NAr -Ringschluß (Zhu et al.^[242]).

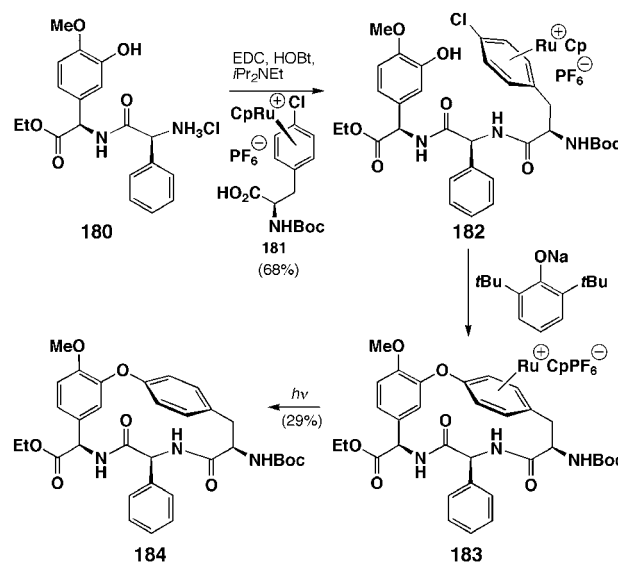
wurde die Synthese der fortgeschrittenen Teicoplanin-Modellverbindung **179** beschrieben (Schema 49).^[243] Ein Übersichtsartikel von Zhu^[244] faßt diese und weitere Beispiele seines Teams zusammen. Evans et al. nutzten die Strategie ebenfalls bei ihrer Totalsynthese von Orienticin C und dem Vancomycin-Aglycon, was in Abschnitt 7 behandelt wird.



Schema 49. Synthese von **179** mit dem Teicoplanin-C-O-D-O-E-F-O-G-Ringsystem durch S_NAr -Cyclisierung (Zhu et al.^[243]).

6.3.2.4. Metall-aktivierte nucleophile aromatische Substitution

Die bekannte Strategie der Aktivierung von Arenen zur nucleophilen aromatischen Substitution durch Komplexierung mit Übergangsmetallen wurde von Pearson et al. in ihrer Synthese cyclischer Arylether erfolgreich genutzt. So wurden mit einer Vielzahl an Tricarbonylmangan-,^[245] Cyclopentadienylruthenium^[246] und Cyclopentadienyleisen-Komplexen^[247] in seiner Arbeitsgruppe bestimmte Untereinheiten von Vancomycin, K-13 **129**^[216] und Teicoplanin synthetisiert, wie für den letzten Fall in Schema 50 gezeigt ist.^[248] Auch die Synthese eines fortgeschrittenen Teicoplaningerüsts wurde kürzlich von derselben Arbeitsgruppe mit dieser Methode durchgeführt (Schema 51).^[249]



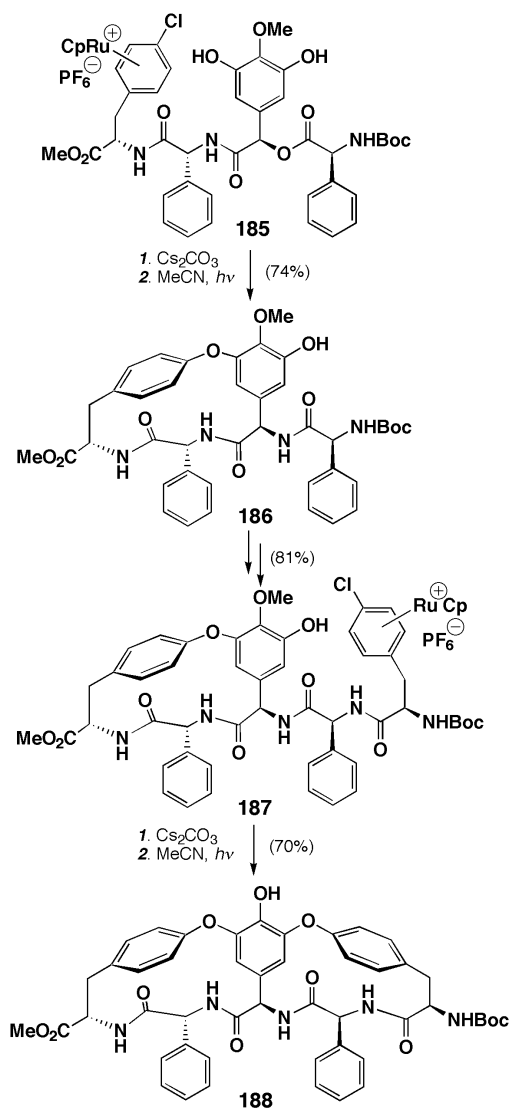
Schema 50. Metall-aktivierte nucleophile aromatische Substitution bei der Synthese der Teicoplanin-Modellverbindung **184** (Pearson et al.^[248]).

Ein ähnliches Beispiel, in dem die Synthese einer Modellverbindung für den ACE-Inhibitor K-13 **129** über eine durch Metall-Komplexierung vereinfachte intramolekulare S_NAr -Reaktion gelang, wurde von Rich et al. beschrieben (Schema 52).^[250] Da die Rückgewinnung des Rutheniums vom Endprodukt auf der Dekomplexierungsstufe möglich ist, läßt sich die Verwendung des Metalls in äquimolaren Mengen verschmerzen.

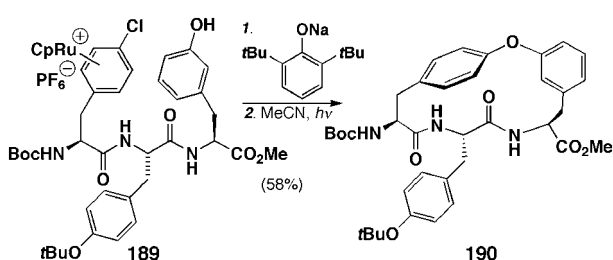
6.3.2.5. Die klassische Ullmann-Arylethersynthese

Die klassische Ullmann-Arylethersynthese^[251] bietet einen effizienten Weg für den Aufbau des Biarylethersystems der Glycopeptid-Antibiotika. Die Reaktion besteht normalerweise aus der Kupplung eines Halogenarens mit einem Phenoxysubstrat bei hoher Temperatur und verläuft unter Kupferkatalyse. Schmidt et al. berichteten 1988 über eine Strategie für die Synthese von OF4949-III **132** (Abbildung 13), die die in Schema 53 gezeigte Reaktion enthält.^[211]

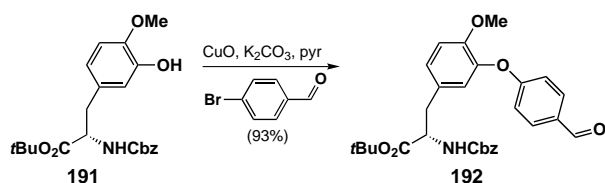
Bogers Arbeitsgruppe entwickelte durch eine Modifizierung der klassischen Reaktionsbedingungen und eine sorgfältige Wahl der Reaktionspartner eine Makrocyclisierung auf der Grundlage einer intramolekularen Reaktion vom Ull-



Schema 51. Metall-aktivierte nucleophile aromatische Substitution bei der Synthese der fortgeschrittenen Ristocetin-A-Modellverbindung **188** (Pearson et al.^[249]).

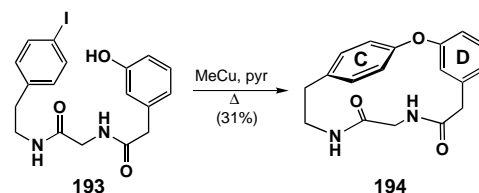


Schema 52. Metall-aktivierte Ringschluß-Veretherung bei der Synthese von **190** (Rich et al.^[250]).

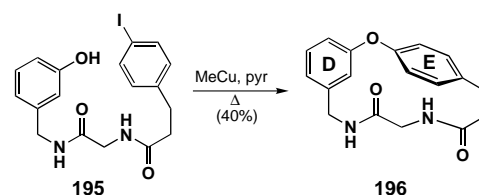


Schema 53. Klassische Ullmann-Arylethersynthese durch Schmidt et al.^[211]

mann-Typ. Diese Reaktionsbedingungen halfen bei der Synthese von Bouvardin **136**,^[141] Combrestatin D-2,^[221] Desoxybouvardin **137**,^[206a, d] Piperazinomycin **134**^[220] und RA-VII.^[206a, d] Sie wurden auch bei der Synthese der Vancomycin-C-O-D- und -D-O-E-Modellverbindungen **194** bzw. **196** eingesetzt, wie in Schema 54 bzw. 55 zu sehen ist.^[252]

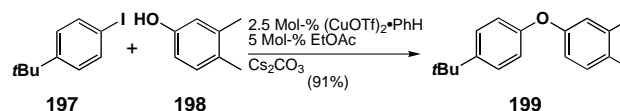


Schema 54. Synthese der Vancomycin-C-O-D-Modellverbindung **194** (Boger et al.^[252]).



Schema 55. Synthese der Vancomycin-D-O-E-Modellverbindung **196** (Boger et al.^[252]).

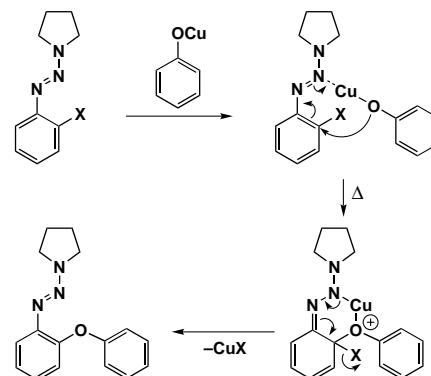
Buchwald und Mitarbeiter untersuchten ebenfalls eine Kupfer-vermittelte Synthese von Biarylethern.^[253] Unter Verwendung äquimolarer Mengen an Cäsiumcarbonat und eines $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{PhH}$ -Katalysators konnten sie nicht-aktivierte Halogenarene mit Phenolen kuppeln (Schema 56).



Schema 56. Kupfer-vermittelte Synthese des Biarylethers **199** (Buchwald et al.^[253]).

6.3.2.6. Die Triazen-vermittelte Biarylethersynthese

In der Nicolaou-Arbeitsgruppe wurde eine milde Methode für die Synthese von Biarylethern entwickelt, bei der eine Triazeneinheit die zentrale Rolle spielt. Ein Vorschlag für den zugrundeliegenden Reaktionsmechanismus ist in Schema 57



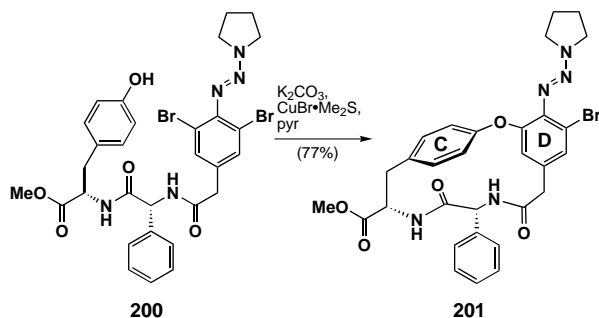
Schema 57. Vorschlag für den Mechanismus der Triazen-vermittelten Biarylethersynthese nach Nicolaou et al.^[254] X = Br, I.

gezeigt. Diese Reaktion verläuft unter milden basischen Bedingungen in Acetonitril unter Rückfluß. Eine Übersicht über die allgemeine Anwendbarkeit und die Leistungsfähigkeit der Reaktion gibt Tabelle 4. Darüber hinaus wurden viele den Glycopeptid-Antibiotika verwandte cyclische Verbindun-

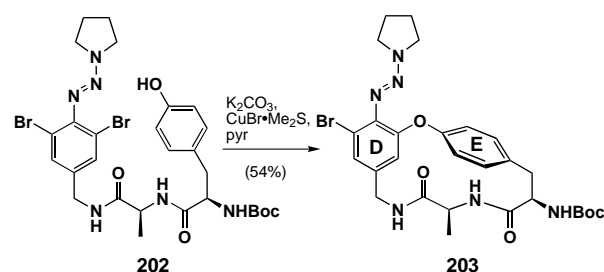
Tabelle 4. Anwendungsbreite der Triazen-vermittelten Biarylethersynthese.^[254]

Nr.	X	Y	Z	ArOH	A	B	Ausb. [%]
1	I	H	H	PhOH	PhO	H	78
2	Br	H	H	PhOH	PhO	H	65
3	Br	H	H	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄ OH	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄ O	H	70
4	Br	H	H	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ OH	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ O	H	64
5	Br	H	H	<i>o</i> -Cl- <i>p</i> -Me-C ₆ H ₃ OH	<i>o</i> -Cl- <i>p</i> -Me-C ₆ H ₃ O	H	67
6	I	I	Me	PhOH	PhO	A	83
7	Br	Br	Me	PhOH	PhO	A	89
8	Br	Br	Br	PhOH	PhO	A	91
9	Br	Me	Me	PhOH	PhO	Me	56
10	Br	Br	Me	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄ OH	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄ O	A	78
11	Br	Br	Me	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ OH	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ O	A	70
12	Br	Br	Me	<i>o</i> -Cl- <i>p</i> -Me-C ₆ H ₃ OH	<i>o</i> -Cl- <i>p</i> -Me-C ₆ H ₃ O	A	74
13	Br	Br	Me	PhSH	PhS	A	84

gen, z.B. die C-O-D-Verbindung **201** (Schema 58) und die D-O-E-Verbindung **203** (Schema 59), erfolgreich mit dieser Methode hergestellt.^[254, 255]



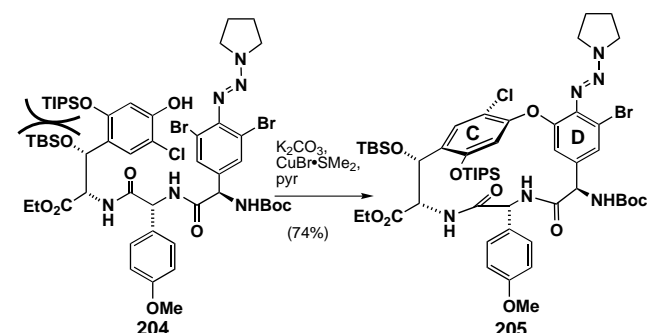
Schema 58. Triazen-vermittelte Synthese von **201** (Nicolaou et al.^[254]).



Schema 59. Triazen-vermittelte Synthese von **203** (Nicolaou et al.^[254]).

Die Triazen-vermittelte Biarylethersynthese hat mehrere Vorteile, vor allem das Ausbleiben der Epimerisierung an den empfindlichen Molekülteilen und die Nützlichkeit der Triazenylgruppe für weitere Umwandlungen: Neben der Substitu-

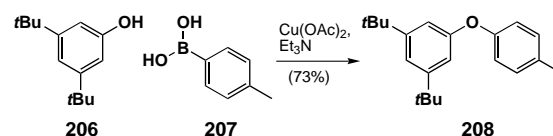
tion durch Wasserstoff ist die Überführung in das entsprechende Anilin, das Diazoniumsalz, das Phenol oder das Halogenaren möglich. Am wichtigsten aber ist die Kontrolle der Atropselektivität, die durch die gezielte Einführung sterisch anspruchsvoller Substituenten am Arenring, der an der Cyclisierung beteiligt ist, erreicht werden kann. Die Chiralität wird hierbei von der β -Hydroxygruppe auf das cyclisierte System übertragen. So verlief die Reaktion **204** \rightarrow **205** vollständig atropselektiv (Schema 60).^[256] Die Chlorierung in der 3- statt in der 5-Position sollte das andere Atropisomer ergeben. Die vorhersagbare Kontrolle der Atropselektivität ist für die Synthese von Vancomycin und verwandten Systemen vielversprechend.



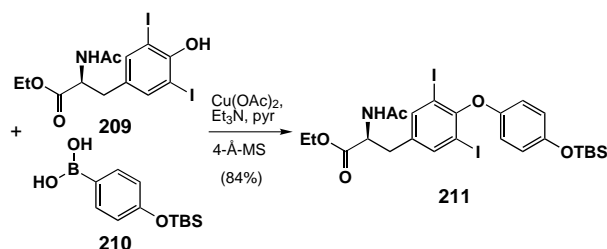
Schema 60. Atropselektive Synthese der Vancomycin-C-O-D-Ringverbindung **205** (Nicolaou et al.^[256]).

6.3.2.7. Die Boronsäure-Methode zur Biarylethersynthese

Die Arylboronsäure-Methode für die Synthese von Biarylethern wurde etwa zur gleichen Zeit von zwei Arbeitsgruppen veröffentlicht. Chan et al. verwendeten die Kupplungskomponenten **206** und **207** bei ihrer Synthese des Arylethers **208** (Schema 61),^[257] während Evans et al. die Komponenten **209** und **210** zu **211** verknüpften (Schema 62).^[258]



Schema 61. Biarylethersynthese mit der Boronsäure **207** (Chan et al.^[257]).

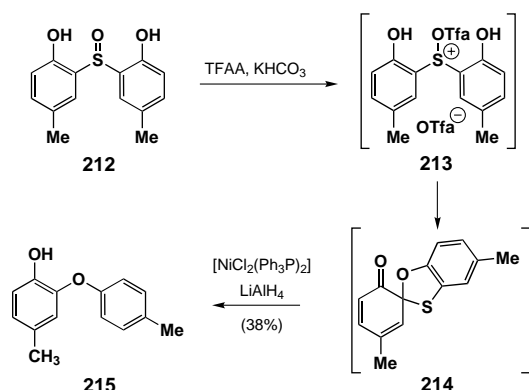


Schema 62. Biarylethersynthese mit der Boronsäure **210** (Evans et al.^[258]).

6.3.2.8. Verschiedene Strategien

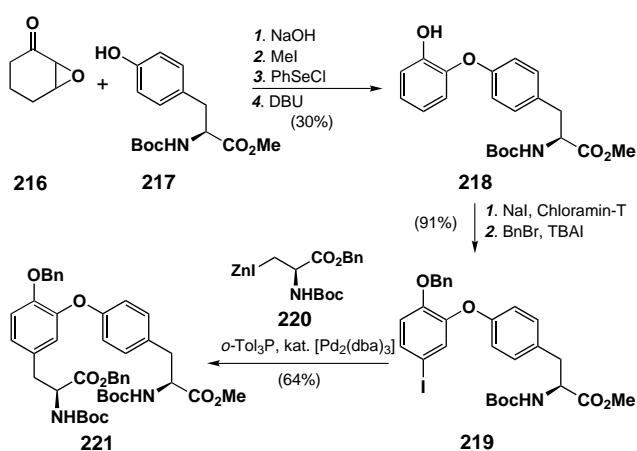
Biarylether wurden auch durch eine Vielzahl anderer Methoden synthetisiert. So berichteten Jung et al., daß es möglich ist, Biarylether wie **215** ausgehend von Biarylsulf-

oxiden wie **212** durch eine Art Pummerer-Umlagerung mit nachfolgender Reduktion zu erhalten, wie in Schema 63 gezeigt ist.^[259]



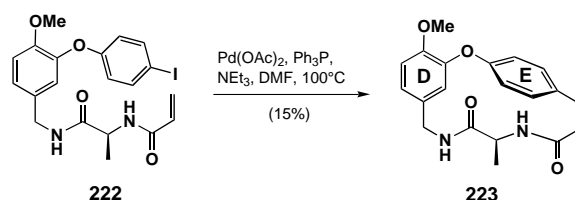
Schema 63. Die Pummerer-Umlagerungsstrategie zur Synthese von Biarylethern (Jung et al.^[259]).

Jungs Arbeitsgruppe beschrieb auch eine Synthese von Biarylethern, die auf einer Epoxidringöffnung beruht (Schema 64). So führt die Ringöffnung des Epoxyketons **216** mit dem Phenolat von **217** nach Aromatisierung und weiterer Umsetzung über die Verbindung **218** zum Aryliodid **219**. Die Palladium-katalysierte Kupplung von **219** mit dem Alanin-zinkiodid **220** lieferte dann die Isotyrosin-Vorstufe **221**.^[201]

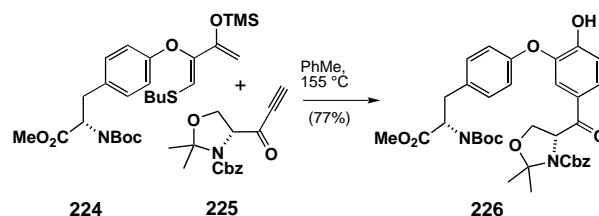


Schema 64. Die Epoxidringöffnung zur Synthese von Biarylethern (Jung et al.^[201]).

Die bisher genannten Methoden basieren auf Cyclisierungen unter C-O- oder C-N-Verknüpfung. Es gibt nur wenige Beispiele für C-C-Verknüpfungsreaktionen, die zu Biarylethern vom Vancomycin-Typ führen. Eine Methode, die von uns entwickelt wurde, basiert auf der Heck-Reaktion^[260] und liefert den Makrocyclus **223**, wenn auch in geringer Ausbeute (Schema 65).^[261] Ein weiteres Beispiel, das von Olsen et al. entwickelt wurde, beruht auf einer Diels-Alder-Reaktion zur Synthese des zweiten aromatischen Rings des Biarylethersystems (Schema 66).^[262]



Schema 65. Eine Heck-Reaktion zum Aufbau der D-O-E-Modellverbindung **223** (Nicolaou et al.^[261]).



Schema 66. Eine Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des Biarylethers **226** (Olsen et al.^[262]).

6.3.3. Synthese cyclischer Biaryle

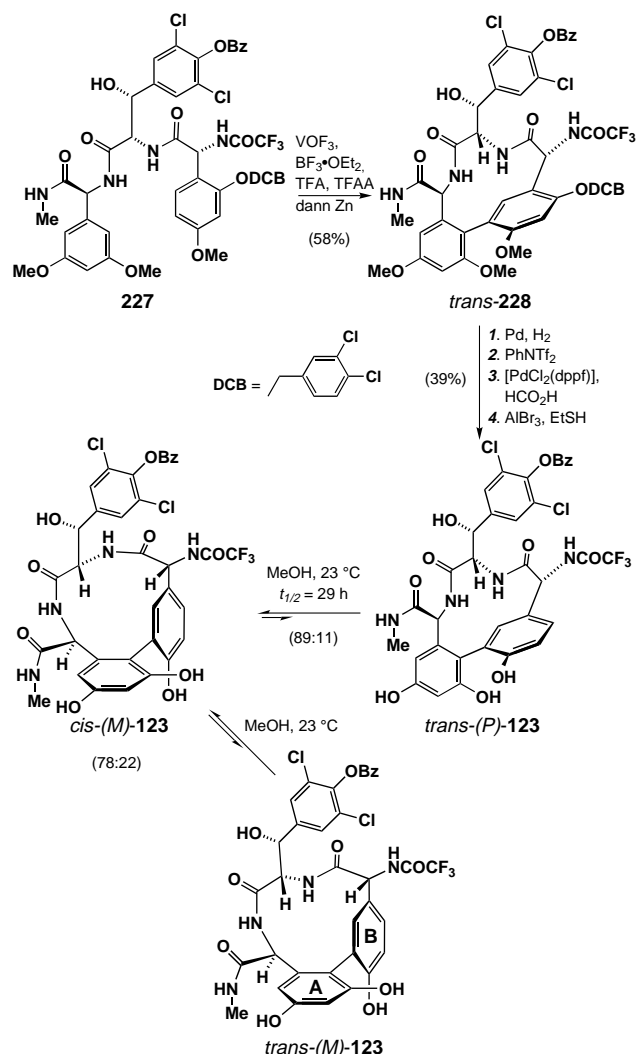
Die Synthese der Makrocyclen des Vancomycins^[263] und verwandter Verbindungen, die derartige Biaryleinheiten enthalten, ist eine große präparative Herausforderung, bedingt durch den gespannten zwölfgliedrigen Ring, der eine cisoidale Amidbindung (AA-5/AA-6) und die funktionalisierte Biaryleinheit enthält. Weiterhin kompliziert das Phänomen der Atropisomerie, das bereits in Abschnitt 4.3 besprochen wurde, die Synthese durch das Auftreten von Stereoselektivitätsproblemen. Sowohl Evans et al. als auch Nicolaou et al. synthetisierten Modellverbindungen für diesen Teil der Glycopeptid-Antibiotika, während viele andere Arbeitsgruppen neue Methoden für die Bildung dieser wichtigen Biarylverknüpfung in offenkettigen Systemen zur Verfügung stellten. Metalle haben dabei für den Erfolg eine entscheidende Rolle gespielt.

6.3.3.1. Vanadium-vermittelter Zugang zum Biarylsystem

Die Evans-Arbeitsgruppe entwickelte, inspiriert von der vorgeschlagenen biosynthetischen oxidativen Kupplung von elektronenreichen Arenen zur Bildung der Biarylbindung, einen auf Vanadium basierenden Weg zum Biarylsystem von Vancomycin (Schema 67).^[193] So führte der VOF₃-induzierte Ringschluss von **227**, das einen zusätzlichen Sauerstoffs substituenten für eine weitere Aktivierung enthält, zum nichtnatürlichen Isomer *trans*-**228**. Nach der Abspaltung der aktivierenden Hydroxygruppe vom B-Ring und Demethylierung der verbleibenden phenolischen Hydroxygruppen wurde *trans*-(P)-**123** erhalten. Die Äquilibration dieser Verbindung in Methanol bei Raumtemperatur führte zu den Isomeren *cis*-(M)-**123** und *trans*-(M)-**123** in den in Schema 67 angegebenen Verhältnissen.

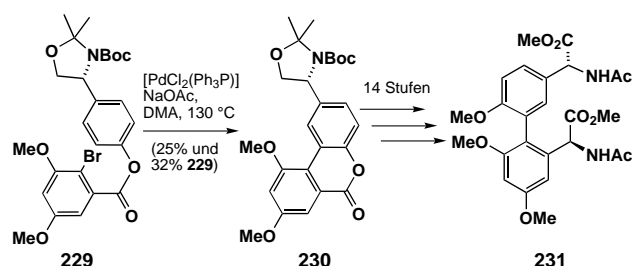
6.3.3.2. Palladium-vermittelter Zugang zum Biarylsystem

Viele Arbeitsgruppen haben Palladium-induzierte Reaktionen für die Synthese der zentralen Biarylbindung^[264] der Glycopeptid-Antibiotika eingesetzt. So verwendete die Ar-

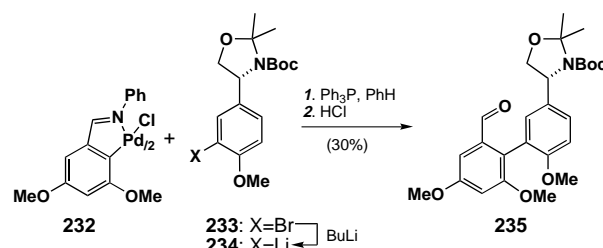


Schema 67. Synthese von **123** mit einer VOF_3 -induzierten Reaktion als erstem Schritt (Evans et al.^[193]).

beitsgruppe von Rama Rao eine raffinierte Strategie zur Synthese des Vancomycin-verwandten Biaryls **231**: Sie verknüpften zuerst die beiden Aryleinheiten durch eine Esterbindung und setzten dann eine intramolekulare, Palladium-katalysierte Kupplung ein, um die zentrale Bindung zu bilden. Danach wurde der Ester wieder gespalten (Schema 68).^[265] Dieselbe Arbeitsgruppe synthetisierte das Biaryl **235** durch Kupplung des palladierten Imins **232** mit dem Lithiumreagens **234** (Schema 69).^[266]

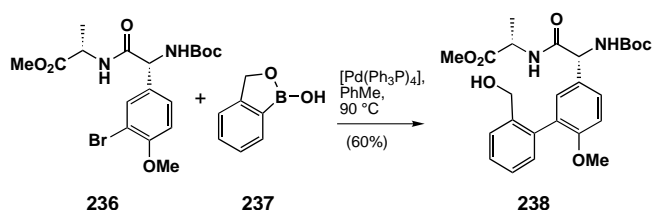


Schema 68. Palladium-vermittelter Zugang zum Biaryl **231** (Rama Rao et al.^[265]).

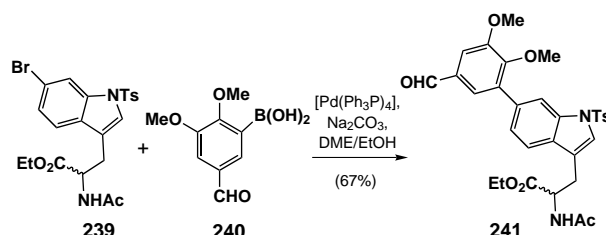


Schema 69. Palladium-vermittelter Zugang zum Biaryl **235** (Rama Rao et al.^[266]).

Edwards et al. bedienen sich bei der Synthese der Modellverbindung **238** ausgehend vom Arylbromid **236** und dem Boronsäurederivat **237** der leistungsfähigen Suzuki-Kupplung^[267] (Schema 70).^[268] In ähnlicher Weise baute die Gurjar-Arbeitsgruppe das Complestatin-Fragment **241** aus der Bromverbindung **239** und der Arylboronsäure **240** auf (Schema 71).^[269]

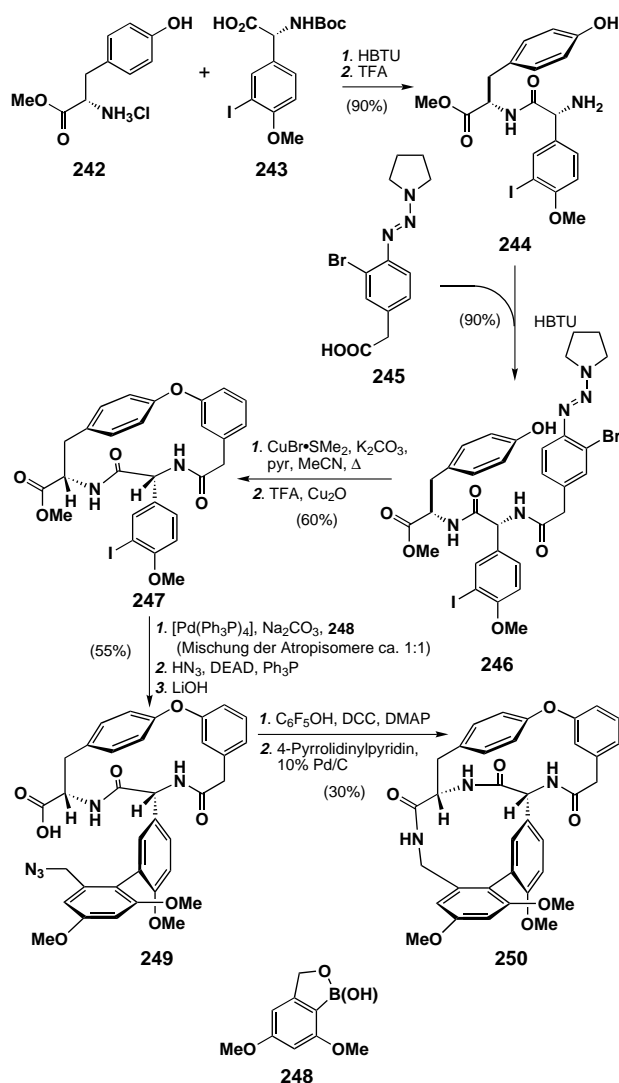


Schema 70. Suzuki-Kupplung zu **238** (Edwards et al.^[268]).



Schema 71. Suzuki-Kupplung zu **241** (Gurjar et al.^[269]).

Die erfolgreiche Bildung der zentralen C-C-Bindung des Biarylsystems führt noch nicht zwangsläufig zu einer erfolgreichen Synthese des gespannten zwölfgliedrigen Ring-systems der Verbindungen vom Vancomycin-Typ; viele Versuche zur Synthese dieses Ringsystems lieferten inakzeptable Ausbeuten.^[268] Um die Auswirkung der Präorganisation vor dem Ringschluß zu untersuchen, führten wir die in Schema 72 gezeigte Modellstudie durch. Die Strategie für die Präorganisation bei der Synthese des C-O-D-Ringsystems **247** war, zuerst eine Triazen-vermittelte Cyclisierung durchzuführen; dieser schloß sich eine Suzuki-Kupplung an, um die Biarylbindung zu knüpfen, und die Lactamisierung vervollständigte das A-B-C-O-D-Modellgerüst des Vancomycins **250**.^[255, 270] Die Strategie der Prästabilisierung wurde unabhängig davon ebenso von der Evans-Arbeitsgruppe bei der Synthese des Orienticin-C-Aglycons genutzt (siehe Schema 76), sie erwies sich als sehr erfolgreich und stellte eine Grundlage für unsere Arbeiten zur Totalsynthese von Vancomycin dar (siehe Abschnitt 8).



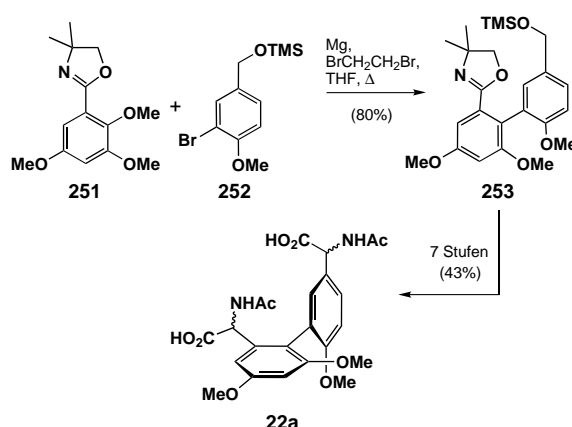
Schema 72. Suzuki-Kupplungs/Lactamisierungs-Strategie für die Synthese der A-B-C-O-D-Modellverbindung **250** (Nicolaou et al.^[255, 270]).

6.3.3.3. Magnesium-vermittelter Zugang zum Biarylsystem

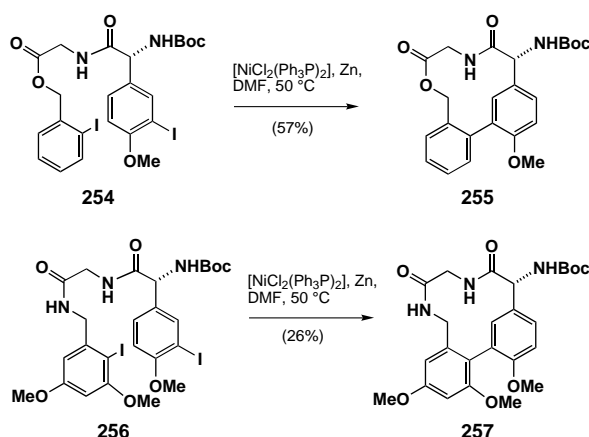
Der Weg zu Biarylen ausgehend von aktivierten Oxazolinen und Arylmagnesium-Reagentien nach Meyers^[271] wurde von Zhu et al. bei ihrer Synthese der optisch inaktiven Diastereomerenmischung der geschützten Actinoidinsäure **22a** aus dem Biaryl **253** angewendet, wie in Schema 73 gezeigt ist.^[272]

6.3.3.4. Nickel-vermittelter Zugang zum Biarylsystem

Die Nickel-vermittelte Kupplung von Aryliodiden zur Synthese von Biarylen^[273] wurde, in einer intramolekularen Variante, von uns zur Synthese der Modellverbindung für den A-B-Ring der Glycopeptid-Antibiotika genutzt (Schema 74). Während das weniger funktionalisierte Dipeptid **255** als eine einzelne Verbindung erhalten wurde, entstand die Trimethoxyverbindung **257** als zwei trennbare Isomere im Verhältnis von ca. 3:1 zugunsten des natürlichen Atropisomers. Als Nebenprodukte wurden Dimere und offenkettige reduzierte Verbindungen (d. h. Iod durch Wasserstoff ersetzt) erhalten.^[255, 274] Daß nur geringe Ausbeuten erhalten wurden,



Schema 73. Synthese von **22a** (Zhu et al.^[272]).

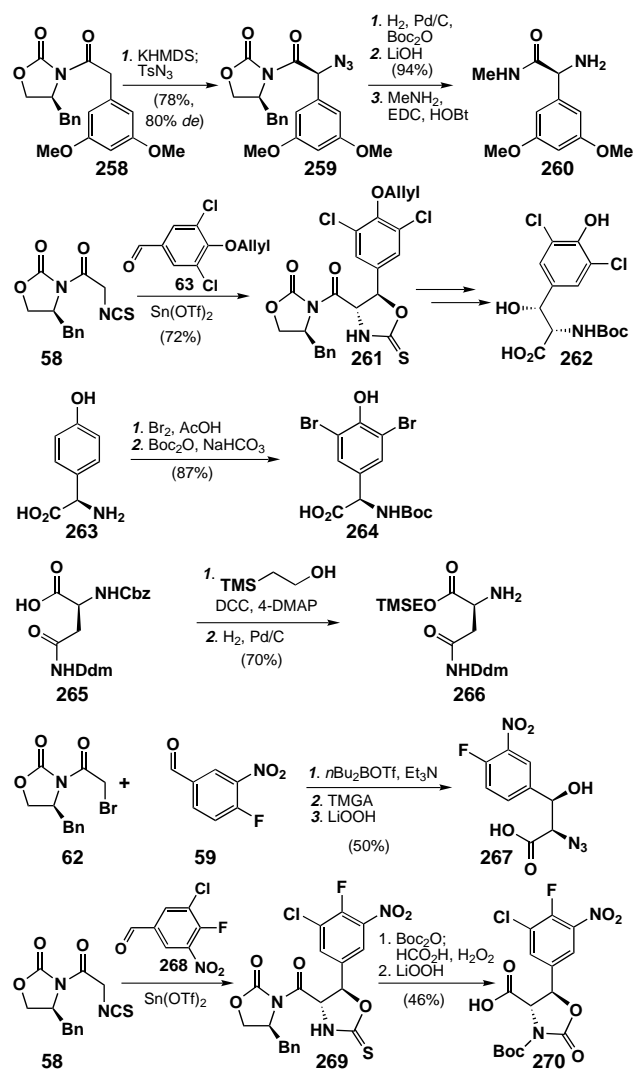


Schema 74. Nickel-katalysierte Cyclisierung zu Biarylen (Nicolaou et al.^[274]).

kann sowohl der kurzen Ni-C-Bindungslänge als auch dem hohen Funktionalisierungsgrad des Biarylsystems zugeschrieben werden, die beide eine sterische Beengtheit im Übergangszustand hervorrufen.

7. Die Totalsynthese der Aglycone von Orienticin C und Vancomycin nach Evans

Evans und Mitarbeiter waren die ersten, die die Totalsynthese eines vollständigen Gerüsts eines Glycopeptid-Antibiotikums vollendeten. Die Synthese des Orienticin-C-Aglycons, 1997 veröffentlicht und in Schema 76 zusammengefaßt, bedient sich der Aminosäure-Bausteine AA-1 bis AA-7, deren Herstellung in Schema 75 gezeigt wird.^[275, 276] So wird der C-O-D-Ring **272** in effizienter Weise durch die Kupplung und nachfolgende Thallium-(III)-nitrat-induzierte Cyclisierung der Aminosäure-Äquivalente AA-4 und AA-7 zusammengesetzt. Eine Vanadium-induzierte Biarylsynthese lieferte die A-B-C-O-D-Ring-Verbindung **273** mit der nichtnatürlichen Konfiguration (sowohl in bezug auf die Amid- als auch in bezug auf die Atropisomerie). Nach einigen Umwandlungen funktioneller Gruppen (\rightarrow (P)-**274**) wurde die natürliche Konfiguration durch Äquilibrieren in Methanol bei 55 °C erhalten (\rightarrow (M)-**274**; Gleichgewichtsverhältnis 98:2). Aus weiteren



Schema 75. Synthese der Aminosäure-Bausteine für die Totalsynthese der Aglycone von Orienticin C und Vancomycin durch Evans et al.

Umsetzungen resultierte dann das Intermediat **276**, das mit dem Nitrofluorphenyl-substituierten Tripeptid **277** zur Cyclisierungsvorstufe **278** gekuppelt wurde. Der erfolgreiche Ringschluß von **278** unter Einwirkung von CsF ergab das gewünschte polycyclische Orienticin-C-Gerüst **279**, das durch Dechlorierung, Denitrierung und Schutzgruppenabspaltung zum Orienticin-C-Aglycon **280** umgesetzt wurde (Schema 76). Versuche, den D-O-E-Ring durch eine Thallium(III)-nitrat-induzierte oxidative Kupplung an **274** anzuknüpfen, wie es ursprünglich von der Evans-Arbeitsgruppe geplant war, hatten nur mäßigen Erfolg. Der Fehlschlag wurde sowohl der Empfindlichkeit der Reaktion gegenüber transanularen Effekten im C-O-D-Ring (z.B. das Chlorierungsmuster des C-Rings) als auch Konformationseffekten des A-B-Arylsystems zugeschrieben.^[277] So wurde die S_NAr-Methode in diesem Fall eine Alternative.

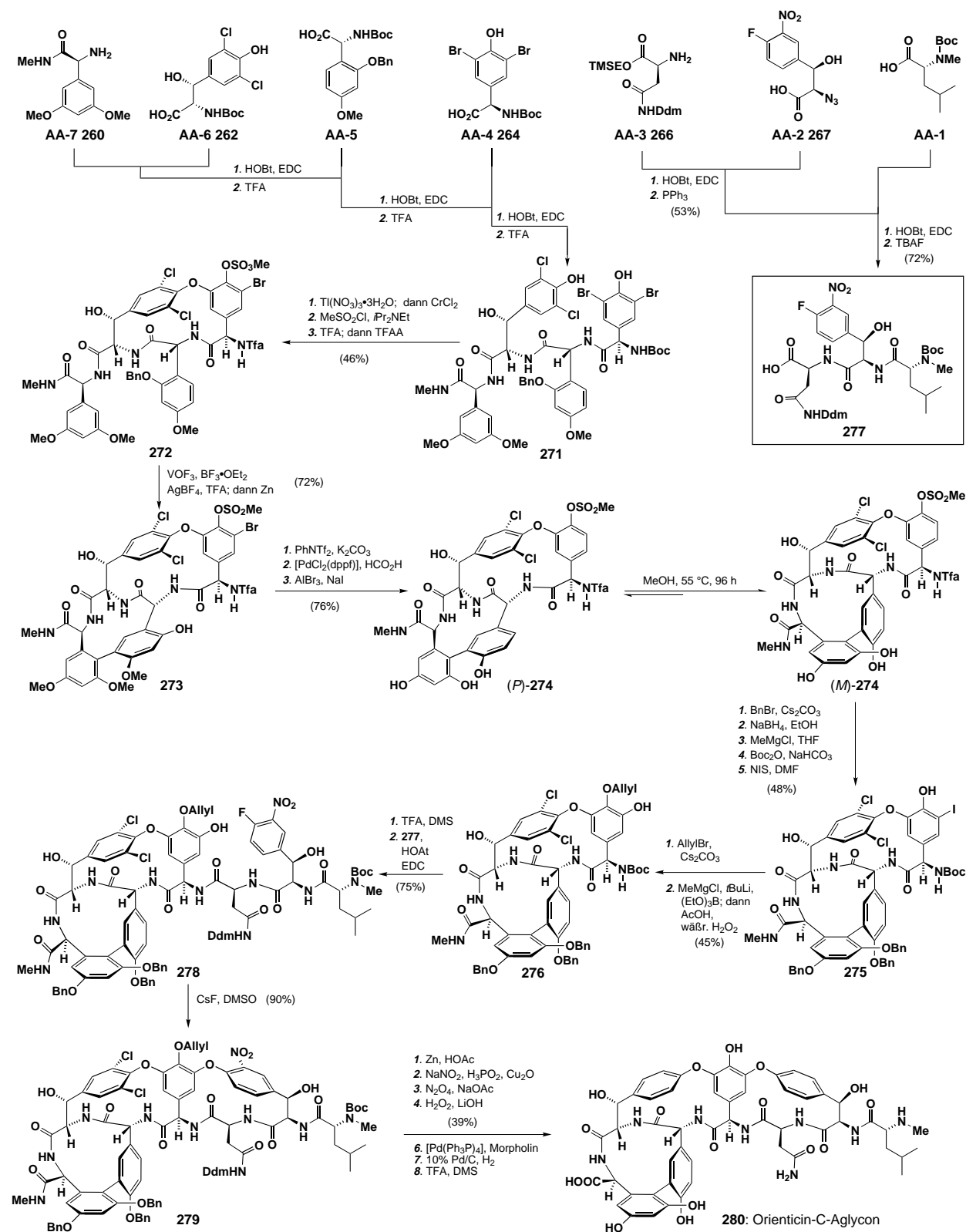
Ein deutlich anderer Weg wurde von Evans und Mitarbeitern für die Synthese des Vancomycin-Aglycons **19** gewählt, die 1998 abgeschlossen wurde.^[278] Wie in Schema 77 zusammengefaßt ist, ging diese Synthese von den Aminosäure-Bausteinen AA-1 bis AA-7 (siehe Schema 75) aus und verlief

zunächst über die Bildung des A-B-Rings. Dabei ergab die Umsetzung des Tripeptids **281** zu **282** mit VOF₃ ein nicht-natürliches Stereoisomer (falsches Atropisomer, transoide Amidbindung). Durch weitere Umwandlung von **282** wurde **283** erhalten, dessen Ringschluß mit der *o*-Nitrofluor-Methode zum A-B-C-O-D-Ringsystem **284** mit dem richtigen Chlorierungsmuster führte (Atropisomerenverhältnis ca. 5:1 nach der Cyclisierung).^[279] Durch weitere Schritte wurden das Auxiliar sowie die Nitro- und die Hydroxygruppe der Ringe C und A entfernt, so daß nach Isomerisierung der beiden Biarylssysteme und der Amidbindung das Intermediat **285** erhalten wurde. Die Kupplung von **286** mit dem Tripeptid **277** und anschließender Ringschluß führten dann zum gewünschten Makrotricyclus, der weiter zum Vancomycin-Aglycon **19** umgesetzt wurde.

8. Die Totalsynthese des Vancomycin-Aglycons und von Vancomycin nach Nicolaou

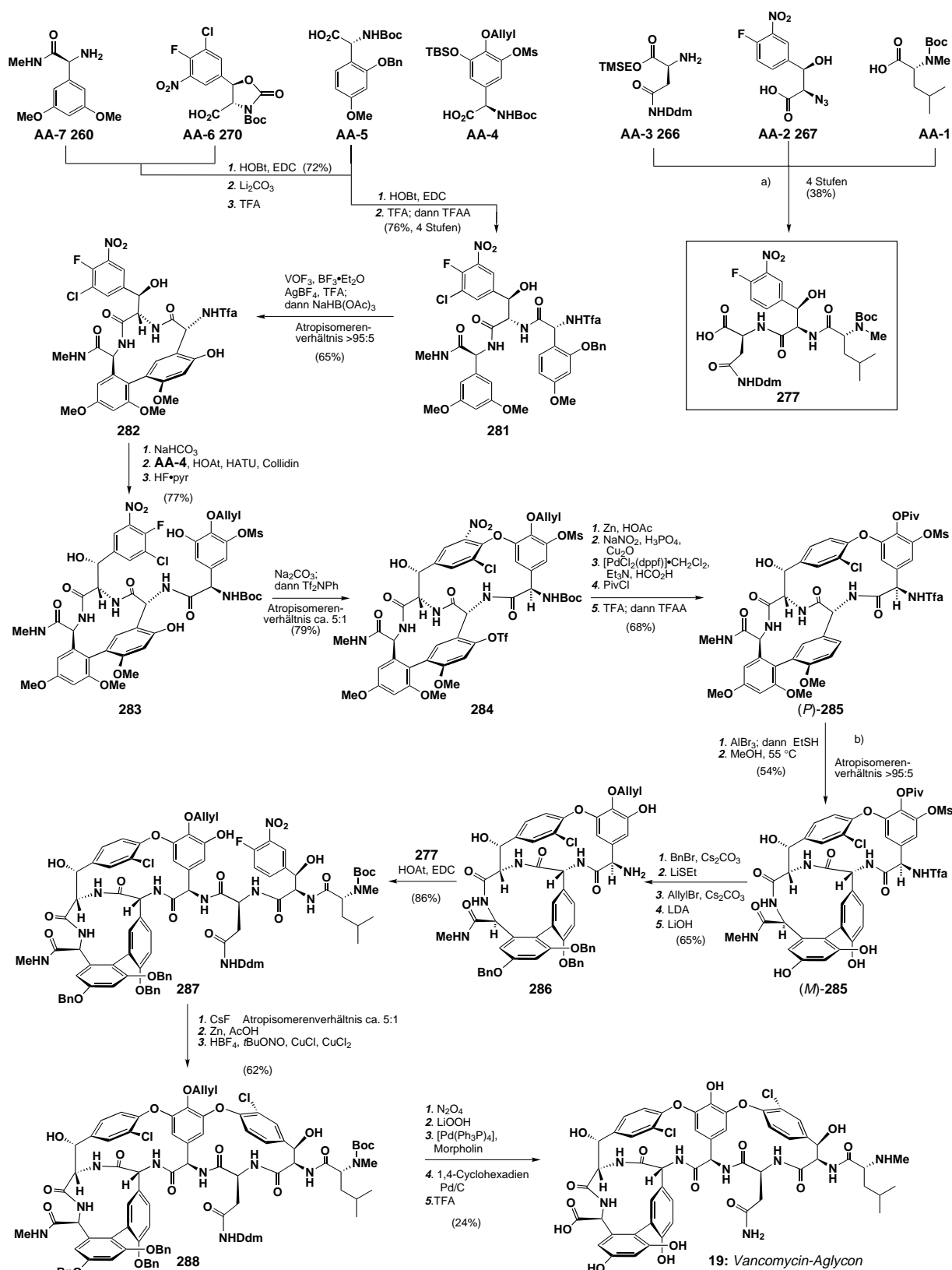
In unseren Laboratorien wurde die Totalsynthese von Vancomycin und seinem Aglycon basierend auf der Triazenvermittelten Biarylethersynthese^[254, 255] und der Suzuki-Kupplungs/Makrolactamisierungsstrategie^[255, 270] verwirklicht.^[143, 191, 280] Die verwendeten Aminosäure-Bausteine sind in Schema 78 (siehe S. 2265) aufgeführt. Diese Aminosäure-Bausteine wurden als reine Enantiomere durch asymmetrische Synthese oder durch die Verwendung natürlicher Aminosäuren erhalten.^[143] Ihre Kupplung und Umsetzung zum Vancomycin-Aglycon **19** ist in Schema 79 (siehe S. 2266) dargestellt. So führte die Suzuki-artige Kupplung von AA-5 mit AA-7 stereoselektiv zum Biaryl (*M*)-**305**, nachfolgende Kupplung mit AA-6 führte zu **307**. Dieses wurde mit dem Aminosäure-Äquivalent AA-4 zum Intermediat **308** verknüpft, das unter Zusatz von CuBr·SMe₂ zum C-O-D-Ring (Atropisomerengemisch, ca. 1:1) cyclisierte. Nach entsprechender Vorbereitung führte die Makrolactamisierung von **309** zum gewünschten A-B-C-O-D-Ringgerüst mit der korrekten Konfiguration sowohl in der A-B- als auch in der C-O-D-Region.^[142, 280] Das Tripeptid **313**, das, wie gezeigt, auf konventionelle Art erhalten wurde, wurde an das Hauptgerüst **310** angebracht und lieferte so die Cyclisierungsvorstufe **314**. Die abschließende Makrocyclisierung führte zu einer Mischung eines nichtnatürlichen [(*P,M,M*)-**315**] und des natürlichen Atropisomers [(*M,M,M*)-**315**] an der D-O-E-Verbindung (ca. 3:1). Nach Äquilibration des unerwünschten (*P,M,M*)-Atropisomers wurde das gewünschte Isomer (*M,M,M*)-**315**^[280, 281] zum Vancomycin-Aglycon **19** umgesetzt.^[280, 282]

Die Totalsynthese von Vancomycin **1** erfolgte über sein Aglycon **19** gemäß Schema 80 (siehe S. 2267). Dafür wurden nacheinander die Hydroxy-, Carboxy- und Aminogruppen geschützt. Die selektive Monodesilylierung führte zum Aglyconderivat **316**, das sich gut als Kohlenhydrat-Acceptor eignet. Die erforderlichen Glucose- und Vancosamin-Donoren, **111** bzw. **99**, wurden wie in Schema 27 bzw. 23 beschrieben synthetisiert. Die Kupplung von **316** mit dem Trichloracetimidat von **111** verlief glatt und ergab, nach selektivem Entschützen der 2'-Hydroxygruppe, die monoglycosylierte

Schema 76. Totalsynthese des Orienticin-C-Aglycons **280** (Evans et al.^[276]).

Verbindung **317**. Die zweite Glycosidierung an **317** mit dem Glycosylfluorid **99** verlief ebenfalls in exzellenter Ausbeute und Stereoselektivität zum geschützten Vancomycinderivat **318**, aus dem die natürliche Substanz, Vancomycin **1**, in einer Reihe von Entschützungsreaktionen freigesetzt wurde.^[187, 191]

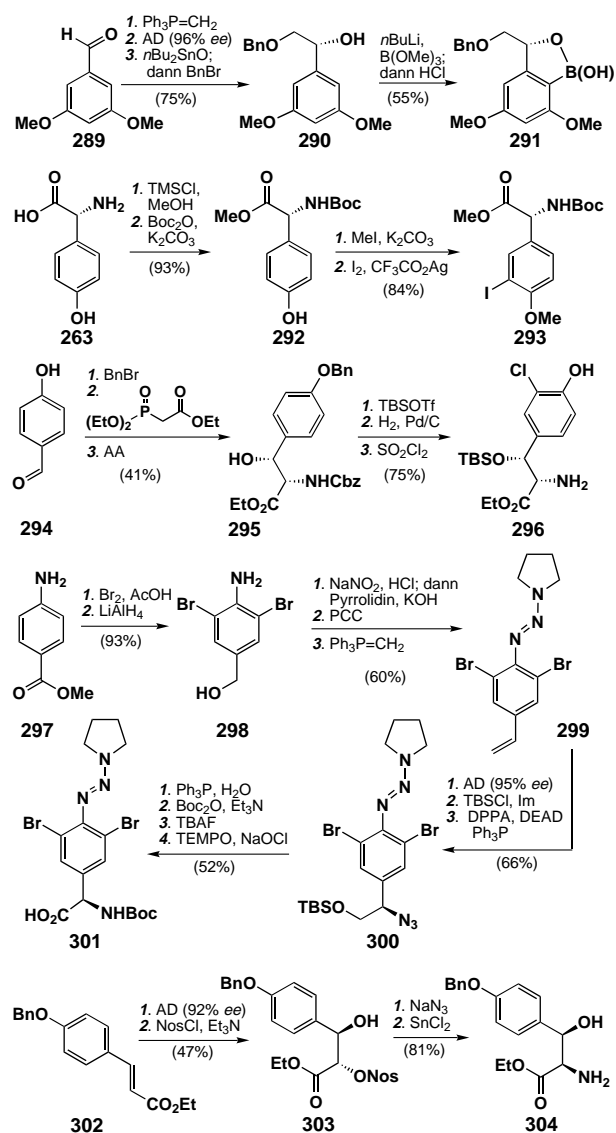
Im Rahmen unseres Programms für die Totalsynthese von Vancomycin wurden viele Abbaustudien durchgeführt, um die letzten Schritte der Synthese zu vereinfachen. Dabei wurde ein besonders nützlicher Abbauweg, der zum Schlüsselintermediat **316** führt, gefunden (Schema 81, S. 2268).^[187, 191]



Schema 77. Totalsynthese des Vancomycin-Aglycons **19** durch Evans et al.^[278] a) Dieselben Schritte wie bei der Synthese des Orienticin-C-Aglycons (Schema 76). b) Atropisomerisierung und Überführung des *trans*-Amids ins *cis*-Amid.

Die abschließende Entfernung der Zuckerreste (**320** → **316**) erforderte eine Modifizierung der Standard-Reaktionsbedingungen (TFA, 50 °C) für die Abspaltung von Glycopeptid-

Zuckerresten. Die Zugabe von Dimethylsulfid verringerte die Acidität des Reaktionsmediums und förderte einen S_N2-artigen Reaktionsmechanismus.^[283] Unter diesen Bedingun-



Schema 78. Synthese der Aminosäure-Bausteine für die Totalsynthese von Vancomycin nach Nicolaou et al.

gen ließen sich die Zuckerreste ohne Abspaltung der Silylgruppen entfernen.

Ein Vergleich der Synthesewege zum Vancomycin-Aglycon von Evans und Nicolaou ergibt sowohl deutliche Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede. Beide Wege sind hochkonvergent und führen zur Zielverbindung ausgehend von den Aminosäurekomponenten. Die weiteren Bausteine wurden über unterschiedliche Methoden hergestellt, wobei in jedem Fall moderne enantioselektive Methoden verwendet wurden, um einen hohen Enantiomerenüberschuß zu gewährleisten. Die längste lineare Sequenz in beiden Synthesen umfaßt zwischen 25 und 30 Stufen, je nachdem, wo man den Ausgangspunkt sieht. Der größte Unterschied zwischen den beiden Wegen liegt in den Methoden und der Strategie für die Konstruktion des makrocyclischen Gerüsts. Die Evans-Arbeitsgruppe stellte zuerst den A-B-Ring als nichtnatürliches Atropisomer mit der transoiden Amidbindung durch eine Vanadium-vermittelte oxidative Kupplung her. Dieses System erleichterte dann die Bildung des C-O-D-Rings, der haupt-

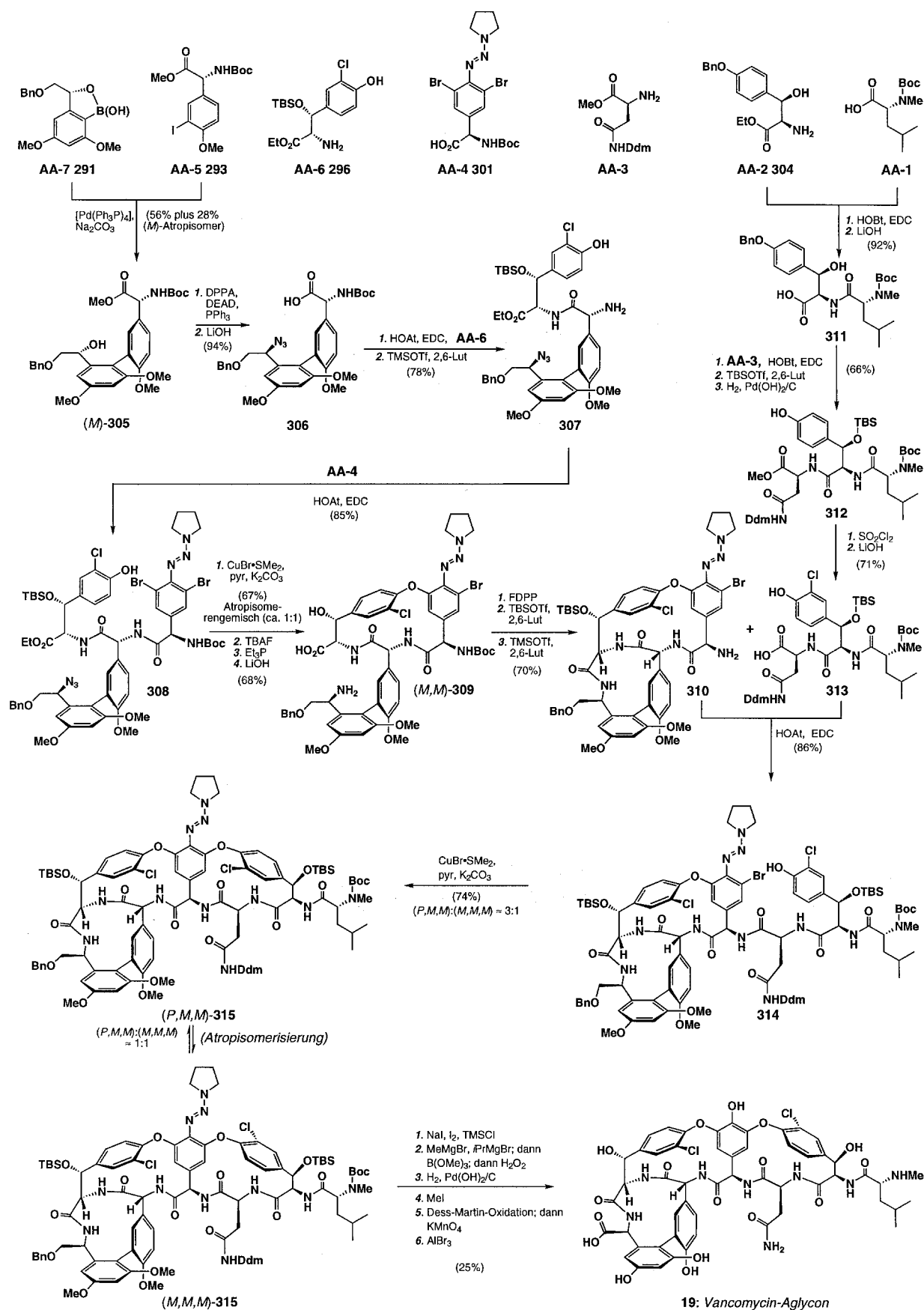
sächlich als natürliches Atropisomer gebildet wurde. Die Isomerisierung des Biarylsystems und der transoiden Amidbindung führte zum natürlichen A-B-C-O-D-Gerüst. Im Unterschied dazu entschied sich das Nicolaou-Team für die Synthese des C-O-D-Ringsystems als ersten Schritt, der in diesem Fall die Konstruktion des A-B-Ringsystems durch eine Strategie mit stereoselektiver Suzuki-Kupplung und nachfolgender Makrolactamisierung erleichterte. Unglücklicherweise entstand der C-O-D-Ring als eine 1:1-Mischung von Atropisomeren.

Bei beiden Routen entschied man sich als letztes für die Synthese des D-O-E-Makrocyclus. Die Evans-Arbeitsgruppe verwendete die Nitrogruppen-aktivierte nucleophile Substitution eines Arylfluorids (siehe Abschnitt 6.3.2.3), während Nicolaou und Mitarbeiter einen Triazen-vermittelten Ringschluß nutzten (siehe Abschnitt 6.3.2.6). Im Evans-Labor wurde ein 5:1-Verhältnis der Atropisomere erzielt, mit dem gewünschten Isomer als Hauptkomponente. Das Nicolaou-Team erhielt dagegen ein 3:1-Verhältnis zugunsten des nichtnatürlichen Isomers, ein Mißerfolg, der zum Teil durch die selektive Atropisomerisierung des D-O-E-Ringsystems zu einer trennbaren 1:1-Mischung von Atropisomeren ausgeglichen wurde. Beide Arbeitsgruppen sahen sich vor die unvermeidliche Aufgabe gestellt, die zum Ringschluß notwendigen aktivierenden Gruppen in die gewünschten Gruppen umzuwandeln (Evans: $\text{NO}_2 \rightarrow \text{Cl}$; Nicolaou: Triazen $\rightarrow \text{OH}$) und zu entschützen.

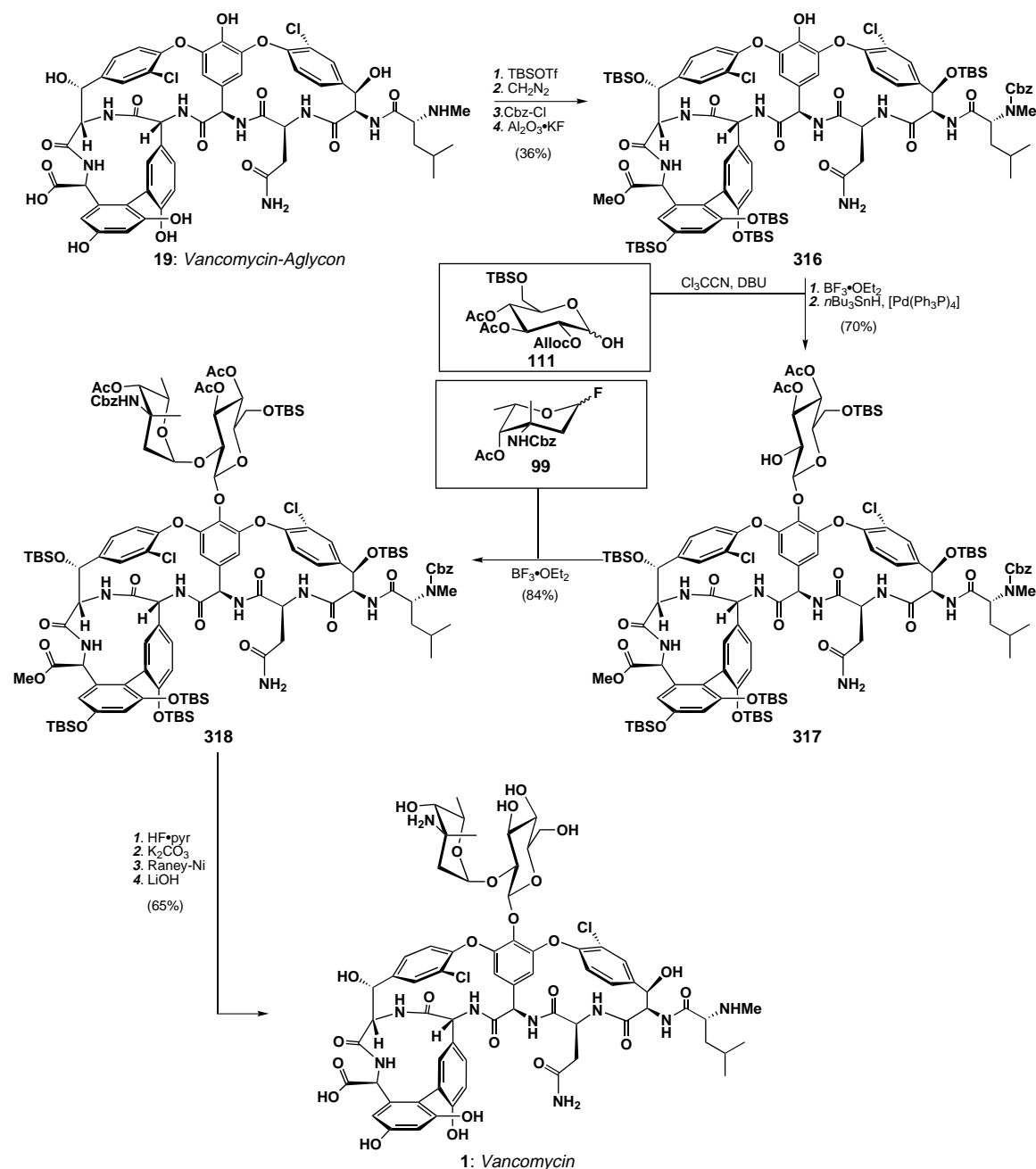
Im Moment haben beide Wege zum Vancomycin-Aglycon mehr symbolischen Charakter, als daß sie praktisch nutzbar sind. Zwar demonstrieren sie die Möglichkeiten der organischen Synthese zum Erreichen außergewöhnlicher Ziele, doch sind sie der Natur in Schnelligkeit und Zielstrebigkeit der Produktion solcher Verbindungen unterlegen. Im Unterschied zur Synthese des Aglycons sind die letzten Schritte der Totalsynthese von Vancomycin **1**, nämlich die Anbindung der Zuckereinheiten, wie es von der Nicolaou-Arbeitsgruppe gezeigt wurde (siehe Schema 80), ziemlich effizient. Weiterhin ergibt sich durch die Zugänglichkeit eines Aglycon-Intermediats aus Vancomycin (siehe Schema 81) ein praktischer Weg zur Herstellung von kombinatorischen Bibliotheken von semisynthetischen Glycopeptiden für das biologische Screening.

9. Biologie

Bakterien sind faszinierende einzellige Organismen, die anhand der Struktur ihrer schützenden Zellwand allgemein in zwei Gruppen eingeteilt werden. Diejenigen, die sich im Gram-Test anfärben lassen, werden Gram-positiv genannt und die anderen Gram-negativ. Diese Einteilung spiegelt sowohl die Dicke der Peptidoglycanschicht als auch die An- oder Abwesenheit einer äußeren Membran wider (Abbildung 14, S. 2268). Im Fall der Gram-positiven Bakterien deckt der Färbungstest die Wechselwirkung der Farbe mit der dicken Peptidoglycanschicht der bakteriellen Zellwand auf. Bei Behandlung wird die Farbe in der dicken Schicht vom Peptidoglycan fixiert und kann nicht wieder ausgewaschen



Schema 79. Totalsynthese des Vancomycin-Aglycons **19** (Nicolaou et al.^[142, 281, 282]).

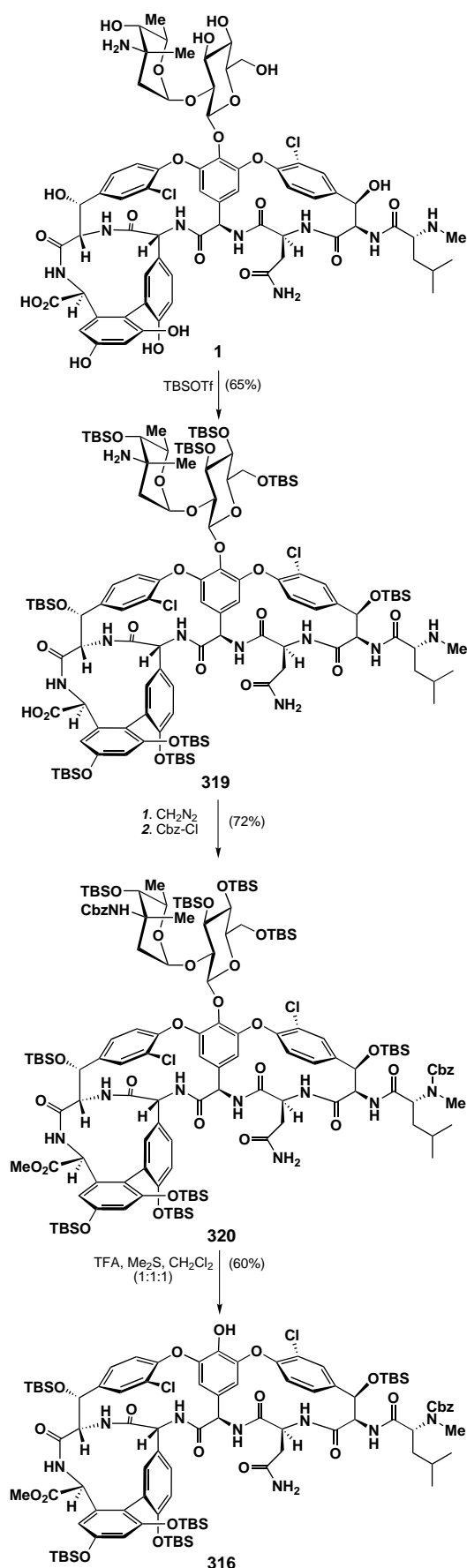
Schema 80. Totalsynthese von Vancomycin **1** (Nicolaou et al.^[187, 191]).

werden, auch nicht, wenn die Zelle mit einem nichtwässrigen Lösungsmittel behandelt wird. Im Fall der Gram-negativen Bakterien wird die Farbe leicht und rückstandsfrei wieder aus der dünnen Peptidoglycanstruktur ausgewaschen. Die Peptidoglycanschicht der Gram-negativen Bakterien ist allgemein dünner (2 bis 7 nm Dicke) als die der Gram-positiven Bakterien (20–40 nm Dicke); jedoch dient sie in beiden Fällen als eine strukturelle Unterstützung für die Zellwand und schützt sie vor dem Zerfall unter dem zelleigenen positiven osmotischen Druck.^[284]

Die Glycopeptid-Antibiotika greifen spezifisch die Peptidoglycanschicht der bakteriellen Zellwand an, wie gleich erläutert wird. Diese Struktur ist auch das spezifische Target der β -Lactam-Antibiotika (z.B. Penicilline, Cephalosporine,

Carbapenem, Monobactame, Nocardine und Clavulansäure), ebenso von Fosfomycin, Mersacidin, Moenomycin und Tunicamycin. Abbildung 15 zeigt den Angriffspunkt dieser Antibiotika. Die Wirkung anderer Antibiotika beruht entweder auf der Hemmung der Biosynthese der Nucleinsäuren (Sulfanilamide, Diaminobenzylpyrimidine, Gyrase-Hemmer und Ansamakrolide) oder der Hemmung der Protein-Biosynthese (Aminoglycoside, Chloramphenicol, Lincomycine und Tetracycline).

Die Peptidoglycanschicht der bakteriellen Zellwand besteht aus einem polymeren Netzwerk aus Disaccharideinheiten und Peptidketten. Die Disaccharidmodule bestehen aus einer Einheit *N*-Acetylglucosamin (*N*-AcGlc) und einer Einheit *N*-Acetylmuraminsäure (*N*-AcMur), die über eine



Schema 81. Abbau von Vancomycin **1** zum Schlüsselintermediat **316** (Nicolaou et al.^[187, 191]).

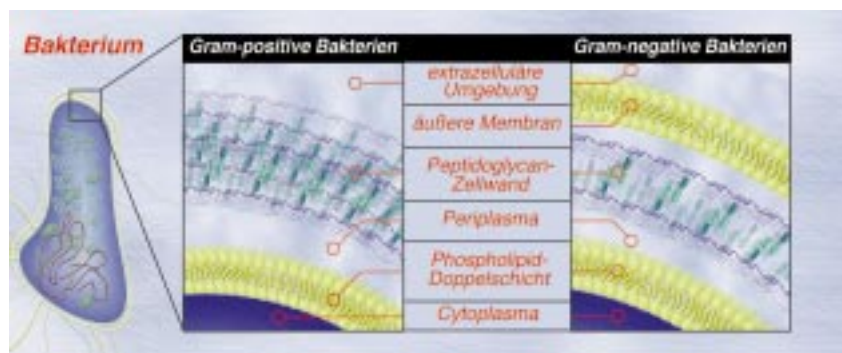


Abbildung 14. Die Zellwand der Gram-positiven und der Gram-negativen Bakterien. Gram-positive Bakterien haben eine dickere Peptidoglycanschicht als Gram-negative Bakterien, aber es fehlt ihnen die äußere Membran an der Zelloberfläche.

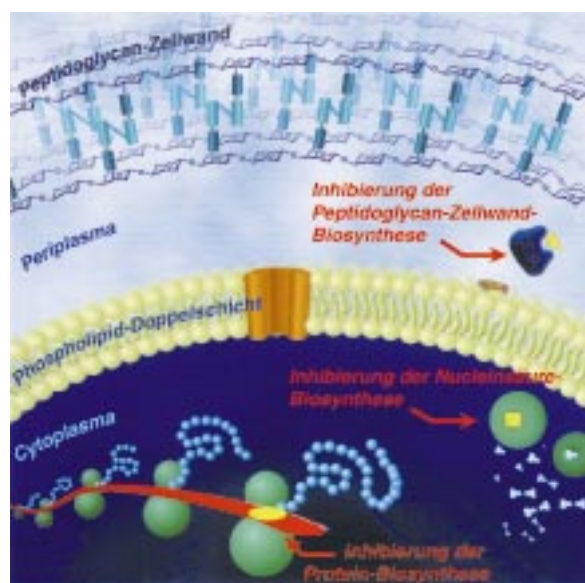
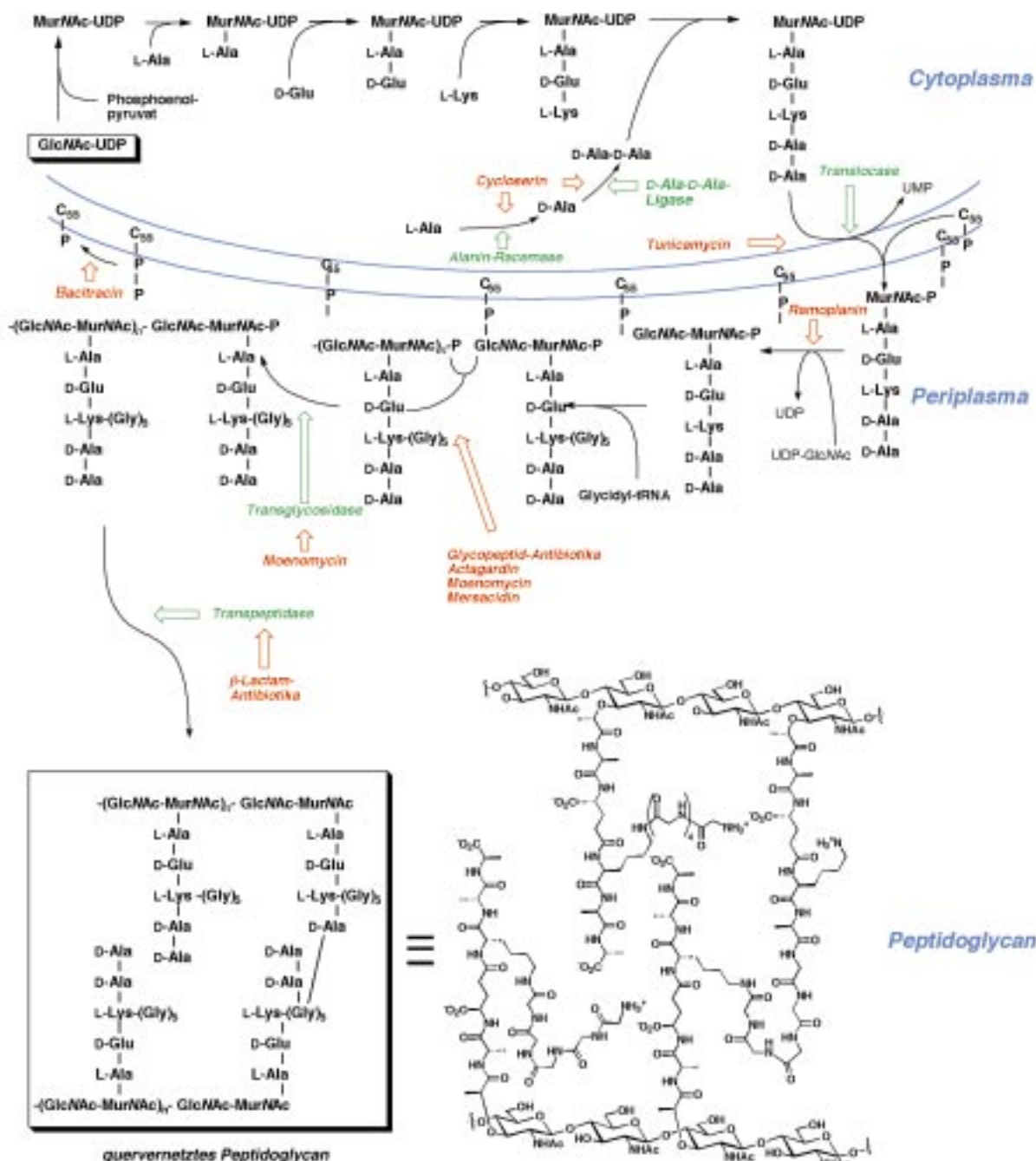


Abbildung 15. Antibiotika töten Bakterien durch die Störung lebenswichtiger bakterieller Prozesse: Hemmung der Zellwand-Biosynthese, der Nucleinsäure-Biosynthese oder der Protein-Biosynthese.

(1 → 4)- β -glycosidische Bindung verknüpft sind. Dieser Disaccharidteil wird bis zu 100mal wiederholt und mit anderen Oligosaccharidsträngen quervernetzt, um dem Peptidgerüst Festigkeit zu geben. Die Peptideinheit besteht aus einem L-Ala-D-Glu-L-Lys-D-Ala-D-Ala-Fragment,^[285] das an der Carboxygruppe der Muraminsäure über den N-Terminus von D-Ala angebunden ist. Die freie Aminogruppe des L-Lysinrestes ist zuständig für die dichte Quervernetzung des Peptidoglycans durch die Pentapeptidbrücke zum D-Ala einer zweiten Peptidkette (Schema 82).

Der Biosyntheseweg des Peptidoglycans ist gut bekannt. Wie in Schema 82 gezeigt ist, beginnt die Biosynthese dieser komplexen Struktur im Bakterien-Cytoplasma mit der Herstellung von UDP-N-Acetylglucosamin aus UTP und N-Acetylglucosamin-1-phosphat und endet im Außenbereich der Zelle mit Peptidoglycan. Der Transfer des Pyruvats und die darauffolgende Reduktion des UDP-GlcNAc-Enolpyruvats ergibt dann UDP-N-Acetylmuraminsäure. Diese wird nacheinander mit den drei Aminosäuren L-Ala, D-Glu und L-Lys gekuppelt und an das D-Ala-D-Ala-Dipeptid angebracht.



Schema 82. Die Biosynthese des Peptidoglycans in Staphylokokken. UMP = Uridin-5'-monophosphat, UDP = Uridindiphosphat, C₅₅ = Bactoprenol (Undecaprenol), P = Phosphatrest, Mur = Muraminsäure. Farben: Antibiotika: rot, Enzyme: grün.

Die *D*-Ala-*D*-Ala-Einheit geht aus der Reaktion mit einer Alanin-Racemase, die *L*-Ala zu *D*-Ala epimerisiert, und einer *D*-Ala-*D*-Ala-Ligase, die zwei *D*-Ala-Einheiten verknüpft, hervor. Eine Translocase transportiert dann das biosynthetisch hergestellte *N*-Acetylmuraminsäure-Pentapeptid durch die Membran, sobald das Undecaprenylpyrophosphat (P-P-C₅₅) angebracht ist.^[286] Dieses lipophile Pyrophosphat wird in die Phospholipidschicht eingebettet und hält die wachsende Peptidoglycanschicht im Periplasma. Hier werden nun die *N*-AcGlc-Einheiten damit verbunden, das Peptidsegment wird durch die Einführung des Pentaglycinfragments verlängert,

und man erhält die vollständige monomere Peptidoglycan-einheit. Die Polymerisation durch die Transglycosidase führt zum wachsenden Peptidoglycangerüst, das schließlich von der Membran getrennt und durch die Transpeptidase quervernetzt wird, wodurch dann das Peptidoglycan erhalten wird.^[287] Die Glycopeptid-Antibiotika hemmen den Transglycosidierungsschritt (siehe Schema 82 und Abbildung 15; hier ist auch der Angriffspunkt anderer bekannter antibakterieller Substanzen dargestellt). In Abschnitt 9.1 wird auf die Details des Wirkungsmechanismus der Glycopeptid-Antibiotika näher eingegangen.

9.1. Wirkungsmechanismus

Die Bindung von Vancomycin an die bakterielle Zellwand war bereits vor der Strukturaufklärung von Vancomycin gut bekannt. Heute können wir uns dank NMR- und Röntgenstrukturanalysen ein genaues Bild der Wechselwirkungen machen. Es ist bekannt, daß Vancomycin reversibel an das L-Lys-D-Ala-D-Ala-Fragment des Peptidoglycanmonomers bindet. Diese reversible nichtkovalente Wechselwirkung hemmt die sonst auftretende Transglycosidierung und Transpeptidierung (Abbildung 16). Die Hemmung dieser Prozesse führt zum Kollaps des Peptidoglycans durch eine entscheidende Störung des dynamischen Gleichgewichts in Richtung Abbau, Zellerstörung und Tod des Bakteriums.

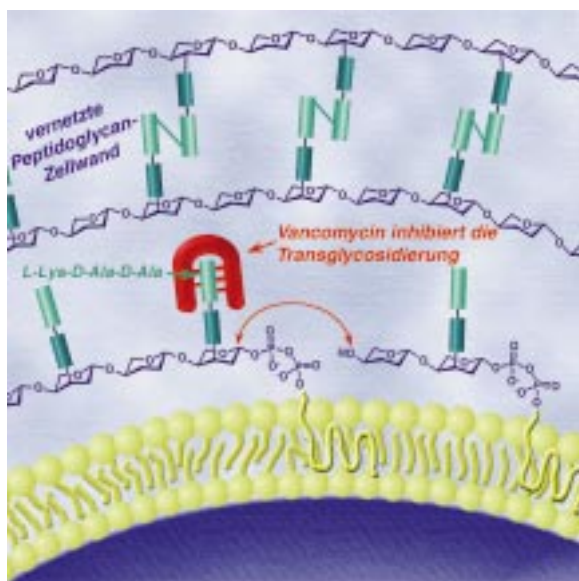


Abbildung 16. Wirkungsmechanismus der Glycopeptid-Antibiotika: Vancomycin bindet an den Peptidrest des Peptidoglycanmonomers und hindert die Transglycosidase an dessen Polymerisation, was zum Zelltod führt.

Die feste Bindung von Vancomycin an L-Lys-D-Ala-D-Ala resultiert aus fünf definierten Wasserstoffbrückenbindungen (Abbildung 17).^[100] In Gram-positiven Bakterien gelangen Glycopeptid-Antibiotika leicht durch die Peptidoglycanschicht und erreichen so das Periplasma, wo die Peptidoglycan-Polymerisation stattfindet. Durch Andocken an das L-Lys-D-Ala-D-Ala-Ende des Monomers gelangt das Antibiotikum in die Position, die Transglycosidase am Verknüpfen der Kohlenhydrate zu hindern, wie in Abbildung 16 gezeigt ist.

Während die antibakterielle Wirkung der Glycopeptid-Antibiotika ihrer Fähigkeit, an L-Lys-D-Ala-D-Ala zu binden und das Wachstum des Peptidoglycans zu hindern, zugeschrieben wird, tragen auch viele Sekundäreffekte zur Verbesserung ihrer Wirkung bei. Zu diesen Sekundäreffekten zählt besonders die Eigenschaft einiger Glycopeptide, in Lösung zu dimerisieren, und anderer, sich in der Phospholipid-Doppelschicht mit ihren lipophilen Enden zu verankern. Wir wissen, vor allem aus den NMR-Studien von Williams et al. in Cambridge^[288, 289] und nun auch dank kürzlich erhaltener Röntgenstrukturdaten,^[19–23] daß Ristocetin A,

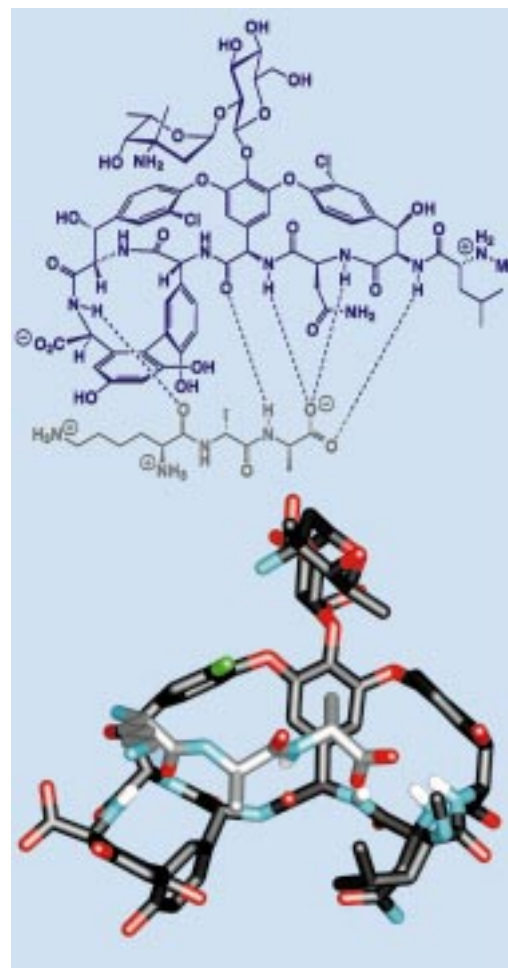


Abbildung 17. Die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Vancomycin und dem L-Lys-D-Ala-D-Ala-Tripeptid. Im Stäbchenmodell ist Vancomycin schwarz und das L-Lys-D-Ala-D-Ala-Tripeptid grau dargestellt.

Vancomycin und eine Reihe weiterer Glycopeptide in Lösung zu Kopf-Schwanz-Komplexen dimerisieren. Diese dimeren Strukturen, zusammengehalten von vier Wasserstoffbrückenbindungen, enthalten zwei Bindungsstellen für L-Lys-D-Ala-D-Ala-Einheiten, wie in Abbildung 18 gezeigt ist.

Die Neigung der Glycopeptid-Antibiotika zur Dimerisierung wurde mit ihrer Wirkungsstärke in Verbindung gebracht. Dies kann durch zwei Hypothesen erklärt werden: Die erste sagt eine höhere Aktivität für das Dimer voraus, da die eine Hälfte des Dimers normal an das Substrat bindet, während die andere Hälfte ihr Ziel durch die nun im wesentlichen intramolekulare Bindung findet. Dieser Effekt senkt den Entropiefaktor für die Bindung. Die zweite Hypothese sagt eine durch allosterische Effekte verstärkte Aktivität voraus. So steigert die Wasserstoffbrückenbindung im Dimer die Fähigkeit der Bindungstasche, den Liganden durch polarisierte Amidbindungen zu fixieren. Dieser Effekt findet auch umgekehrt statt. Anders gesagt, die Bindung des Liganden verstärkt ebenso die Fähigkeit der Glycopeptid-Antibiotika zur Dimerisierung.^[290]

Die Schwanz-Schwanz-Verknüpfung ist vielleicht nicht die einzige Art der Dimerisierung, die zur gesteigerten antibakteriellen Aktivität beiträgt. Eine kürzlich veröffentlichte Röntgenstrukturanalyse eines Vancomycin/*N*-Acetyl-D-ala-

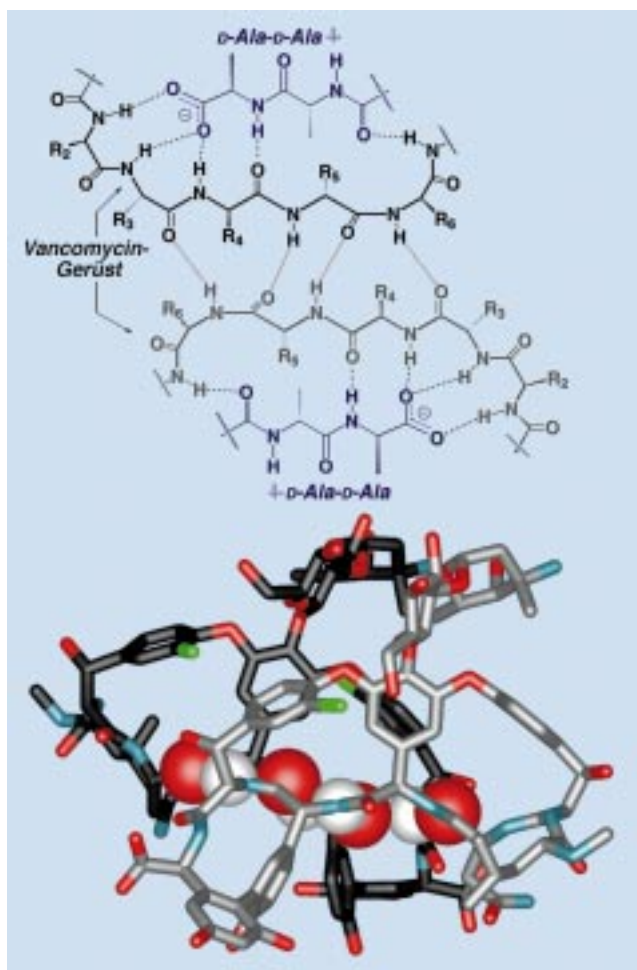


Abbildung 18. Das Wasserstoffbrückennetz im Vancomycin-Dimer: Das Peptidgerüst der beiden Vancomycinmoleküle dimerisiert über vier Wasserstoffbrücken. In der oberen Struktur docken zwei Einheiten des D-Ala-D-Ala-Liganden an den beiden Bindungstaschen des Dimers über jeweils fünf Wasserstoffbrückenbindungen an. Unten ist die Struktur des Vancomycin-Dimers im Kristall gezeigt, mit den relevanten Wasserstoff- und Sauerstoffatomen, die im Wasserstoffbrückennetz eine Rolle spielen.

nin-Komplexes ergab neben der Schwanz-Schwanz- eine Kopf-Kopf-Form der Dimerisierung der Antibiotika.^[23]

Im Unterschied zu Vancomycin und Ristocetin A zeigt Teicoplanin trotz seiner Unfähigkeit, in Lösung zu dimerisieren, eine hohe antibiotische Aktivität. Eine Erklärung für die verstärkte Wirkung von Teicoplanin wird durch einen weiteren Sekundäreffekt geliefert, der bei vielen Glycopeptid-Antibiotika auftritt: die Verankerung in der Phospholipid-Doppelschicht durch eine lange Kohlenwasserstoffkette. So lokalisiert die lipophile Kette an einer der Kohlenhydrateinheiten von Teicoplanin den Wirkungsort des Antibiotikums.^[291] Diese beiden Arten der Verstärkung der antibakteriellen Aktivität, Dimerisierung und Anbindung, sind in Abbildung 19 veranschaulicht.

9.2. Resistenz

Das Auftreten von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) wurde 1988 erstmals bemerkt.^[292, 293] Zwar sind

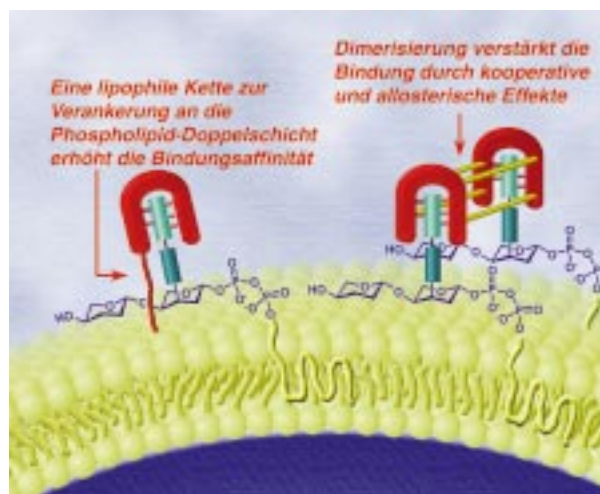


Abbildung 19. Mechanismus der Steigerung der antibiotischen Aktivität der Glycopeptid-Antibiotika: die Dimerisierung, die eine erhöhte Bindungswechselwirkung zur Folge hat (rechts), und das Anbinden, das den Antibiotika die räumliche Orientierung erleichtert (links).

Enterokokken für gesunde Individuen nicht pathogen, doch wurde dies als Alarmsignal sehr ernst genommen, da diese Bakterien Patienten mit defektem Immunsystem, wie Aids-Patienten und Empfänger von Spenderorganen, infizieren können. Weiterhin kann die genetische Ausstattung solcher Resistenz in andere, viel gefährlichere Spezies wie MRSA gelangen. Tatsächlich ist eine derartige Übertragung im Labor schon nachgewiesen worden.^[294]

Die Vancomycin-resistenten Enterokokken können medizinisch in drei Kategorien aufgeteilt werden, Typ A–C.^[295] Die Typen A und B zeichnen sich durch den Austausch von D-Ala-D-Ala gegen D-Ala-D-Lac im Peptidoglycan aus. Diese Modifizierung hat eine Wasserstoffbrückenbindung weniger zwischen Vancomycin und seinem Zielort zur Folge (Abbildung 20),^[287, 296] was zu einem 1000fachen Aktivitätsverlust an

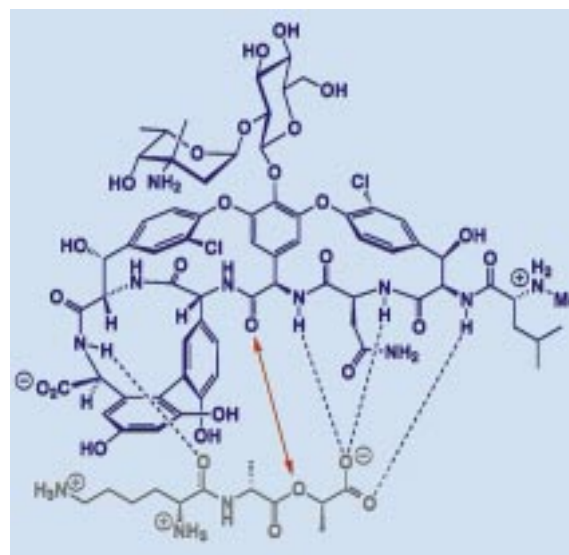
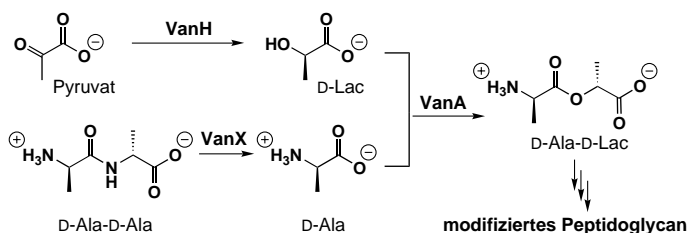


Abbildung 20. Die molekulare Grundlage der Vancomycin-Resistenz bei Enterokokken: Das Wasserstoffbrückennetz zwischen Vancomycin 1 und L-Lys-D-Ala-D-Lac enthält eine Wasserstoffbrückenbindung weniger als das zwischen 1 und L-Lys-D-Ala-D-Ala, was die Bindungsaffinität um das 1000fache herabsetzt und das Antibiotikum unwirksam macht.

führt. Glücklicherweise können viele semisynthetische Derivate, die sowohl Dimerisierungs- als auch Anbindungseigenschaften aufweisen, diese Mutationsfolge wirksam bekämpfen (siehe unten).^[297]

Die Resistenz der VRE vom Typ C unterscheidet sich wesentlich von der der Typen A und B; es zeigt sich eine nur mäßige Resistenz gegenüber Vancomycin, die eher chromosomal als Plasmid-manifestiert erscheint. Sie scheint also eher ein Teil der natürlichen Ausstattung der Zelle zu sein als eine Antwort auf den Selektionsdruck, der durch die Verwendung von Antibiotika auf die Zelle entsteht. In diesen resistenten Organismen endet das Peptidoglycan nicht mit D-Ala-D-Ala oder D-Ala-D-Lac, sondern mit D-Ala-D-Ser.^[298] Der exakte Mechanismus dieses unterbrechenden Effektes in den Bakterien ist noch spekulativ, aber es wird vermutet, daß unvorteilhafte Wechselwirkungen des sterisch anspruchsvollen Serinrestes mit der konvexen Seite des Vancomycins die Ursache sind.^[299]

Der genetische Hintergrund der Vancomycin-Resistenz wurde vor allem durch die Arbeiten von Courvalin et al.^[300–303] und Walsh et al.^[287, 301, 302, 304] aufgeklärt. Es wird nun gut verstanden, daß die VRE-Typen A und B ihre Resistenz durch fünf aus dem Plasmid stammende Gene exprimieren (*vanS*, *vanR*, *vanH*, *vanA* und *vanX*).^[300] Diese Gene werden durch Inhibitoren am Ende der Peptidoglycan-Biosynthesesequenz angeschaltet.^[305] Die Enzyme VanH, VanA und VanX wirken bei der Modifizierung der Peptidoglycanstruktur, wie in Schema 83 gezeigt, zusammen. Die α -Ketoreduktase, VanH,



Schema 83. Die molekulare Grundlage der Vancomycin-Resistenz in Bakterienzellen: Biosynthese von D-Ala-D-Lac.

reduziert Pyruvat zu D-Lactat,^[301] während die Depsipeptid-Ligase, VanA, Lactat (Lac) mit D-Ala zu D-Ala-D-Lac verknüpft.^[302] In synergistischer Weise unterdrückt VanX, die D-Ala-D-Ala-Dipeptidase,^[303] die Biosynthese des D-Ala-D-Ala-enthaltenden Peptidoglycans durch die bevorzugte Hydrolyse, während das D-Ala-D-Lac-Gegenstück aufgebaut wird (Schema 83).^[304] Die *vanS*- und *vanR*-Gene resultieren aus einem Zwei-Komponenten-Signaltransduktionsweg, der die Transkription von *vanH*, *vanA* und *vanX* aktiviert. Ob dies durch Vancomycin selbst ausgelöst wird oder indirekt durch das veränderte Gleichgewicht in der Peptidoglycan-Biosynthese hervorgerufen wird, ist noch unklar.^[287] Ein zusätzliches Gen, *vanZ*, wurde isoliert; es bewirkt eine geringe Resistenz gegen Teicoplanin, die nicht durch die Einbindung von D-Lac in das Peptidoglycan bewirkt wird.^[306]

Der Mechanismus der Resistenz, der bei kürzlich isolierten, Vancomycin- und Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen beobachtet wurde, wird noch nicht vollständig verstanden. Jedoch ist klar, daß er nicht, wie bei den

Vancomycin-resistenten Enterokokken, auf der Inkorporation von Genen beruht.^[307] Es wird angenommen, daß die Resistenz durch eine Änderung in der strukturellen Organisation der Zellwand zustandekommt. Eine erhöhte Aufnahme von *N*-Acetylglucosamin in die Zellwand, die erhöhte Bereitstellung von Zellwandmonomer und die erhöhte Produktion des Penicillin-bindenden Proteins 2 (PBP2) tragen zur Verminderung der Effektivität des Antibiotikums bei. Weiterhin geht diese Resistenz mit einer signifikanten Verdickung der Peptidoglycanschicht einher sowie mit einem bemerkenswerten Rückgang der Peptidoglycan-Quervernetzung.^[308, 309] Dies mag zur Absonderung des Antibiotikums führen, so daß es seinen Wirkungsort nicht erreicht. Detailliertere mechanistische Untersuchungen der Vancomycin-resistenten *S. aureus* stehen noch aus.

10. Semisynthetische Glycopeptid-Antibiotika

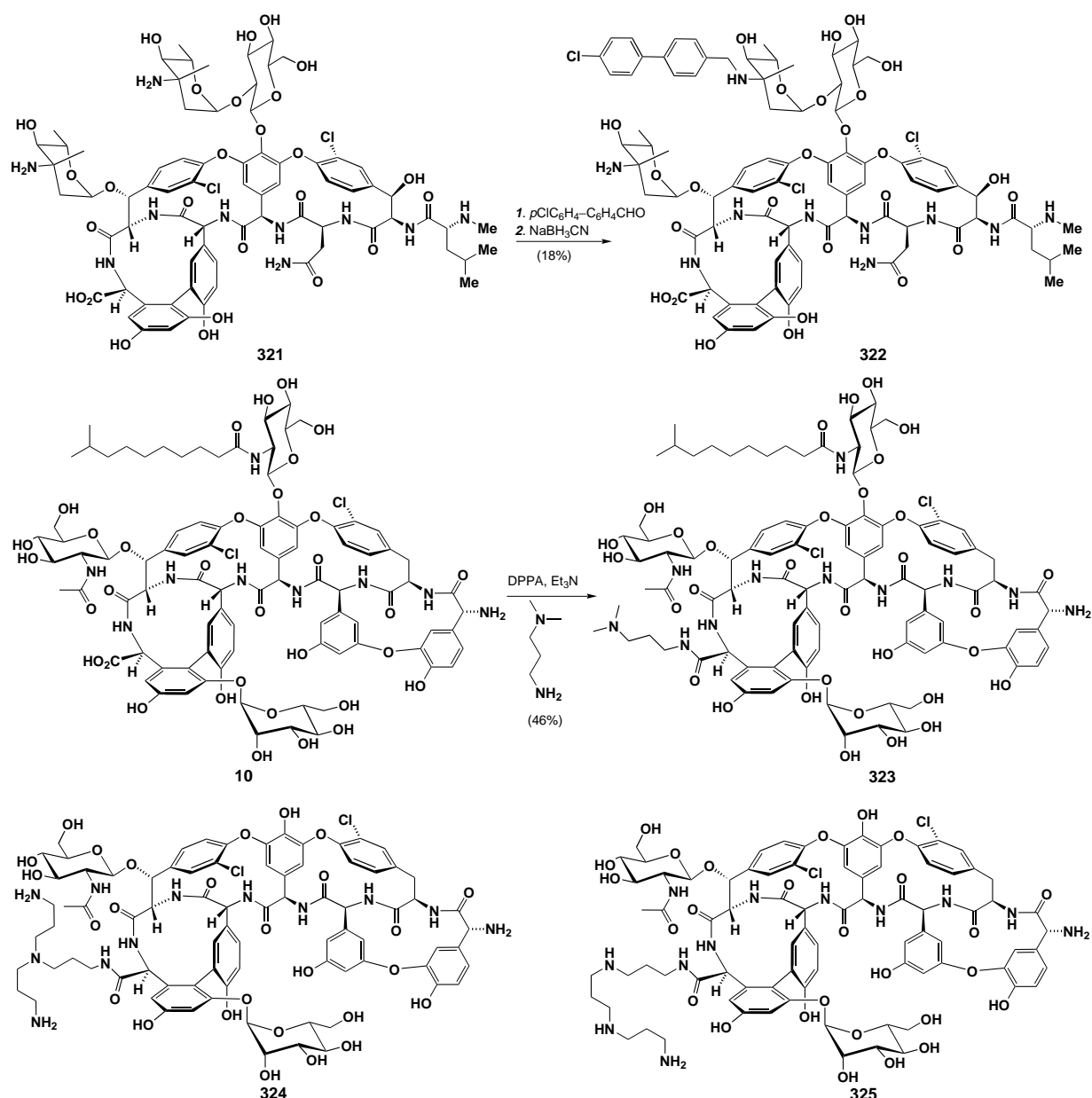
Eine große Zahl semisynthetischer Glycopeptide wurde aus natürlich vorkommenden Antibiotika erhalten. Das Design dieser Verbindungen beruht entweder auf dem Wirkungsmechanismus der Glycopeptid-Antibiotika oder auf chemischen Methoden für die strukturelle Modifizierung. Die semisynthetischen Ansätze zur Synthese von Glycopeptid-Antibiotika können grob in drei Strategien unterteilt werden: diejenigen mit dem Ziel, den äußeren Bereich der Ausgangsantibiotika zu modifizieren (Strategie I), die, die Abbau und Wiederherstellung des Cyclopeptidkerns unter Einführung neuer Aminosäurekomponenten beinhalten (Strategie II), und solche, die die Di- oder Trimerisierung von Vancomycin durch kovalente Bindung nutzen (Strategie III).

Das volle Potential dieser Strategien ist noch nicht ausgeschöpft, doch wurden bereits viele interessante Analoga synthetisiert. Eine Auswahl ist, zusammen mit ihren Ursprungssubstanzen, der Strategie der Modifizierung und ihren Eigenschaften, in Tabelle 5 gezeigt. Die Schemata 84–88 zeigen eine Auswahl an semisynthetischen Glycopeptid-Strukturen und die Reaktionssequenzen für ihre Synthese.

Chemiker nutzten sowohl chemische als auch enzymatische Methoden, um den äußeren Bereich der Glycopeptide zu modifizieren (Strategie I). Dabei kann die Entfernung der Kohlenhydrateinheiten sowie das Anknüpfen von neuen Zuckern erreicht werden. Die Acylierung oder reduktive Aminierung am Aminozyklus erlaubt die Synthese von einigen neuen Analoga.^[310, 311] Besonders erwähnenswert ist dabei LY333328 **322** (Schema 84), das bei Eli Lilly synthetisiert wurde.^[297] Diese mit einer *p*-Chlorbiphenyleinheit ausgestattete Verbindung wurde aus Chlororienticin A **321** hergestellt. LY333328 befindet sich derzeit in der klinischen Prüfung; dabei wurde überraschenderweise festgestellt, daß es hochaktiv wirksam ist gegen Staphylokokken, MRSA und Gram-positive Bakterien, darüber hinaus auch gegen VRE vom Typ A und B.^[312] Offensichtlich kompensieren die weiterentwickelten Anbindungs- und Dimerisierungseigenschaften dieses Moleküls vollständig die verringerte Aktivität gegenüber der bei VRE vorkommenden D-Ala-D-Lac-Einheit.^[313]

Tabelle 5. Einige semisynthetische Glycopeptide.

Nr.	Ausgangsglycopeptid	Strategie	Produkt	Modifizierung	Eigenschaften	Lit.
1	A42867	I	A42867-Pseudoaglycon	Deglycosidierung	MIK 1 $\mu\text{g mL}^{-1}$ gegen <i>Streptococcus aureus</i> L165	[332]
2	Chlororienticin A	I	Chlororienticin C	Deglycosidierung	ED ₅₀ 0,40 mg kg ⁻¹ /2 Dosen s.c. bei Mäusen gegen <i>Streptococcus pyogenes</i>	[333]
3	Chloropolysporin B	I	Demannosylchloropolysporin B	Enzymatische Deglycosidierung	–	[334]
4	Chloropolysporin B	I	Chloropolysporin C	Enzymatische Deglycosidierung	–	[335]
5	MM47767	I	MT55261, MT55262	Deglycosidierung	Aktiv gegen <i>Bacillus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Sarcin</i> und <i>Staphylococci</i>	[64]
6	Vancomycin	I	Deglucovancomycin	Deglycosidierung	Keine antibiotische Aktivität	[97]
7	Vancomycin, Demethylvancomycin, M4310, A51568-B-Reste	I	–	Glycosidierung	ED ₅₀ 0,8 mg kg ⁻¹ i. v. bei Mäusen gegen <i>Streptococcus aureus</i>	[336]
8	A40926	I	MDL63246, MDL63042	N-63-Carboxamide	Niedrige MIK gegen VanB,C- <i>Enterococci</i>	[337]
9	A40926	I	–	N-63-Carboxamide	Hohe In-vitro-Aktivität gegen Glycopeptid-resistente <i>Enterococci</i> und <i>Staphylococci</i>	[338]
10	Ardacin	I	–	N-63-Carboxamide	MIK 50–200 $\mu\text{g mL}^{-1}$ gegen <i>Staphylococcus aureus</i>	[339]
11	Desoxyteicoplanin	I	–	N-63-Carboxamide	MIK < 2 $\mu\text{g mL}^{-1}$ gegen <i>Streptococcus faecalis</i>	[340]
12	Teicoplanin	I	MDL62208, MDL62211, MDL62873 (Mideplanin)	Aminopropyl- N-63-carboxamide	Aktiver als Teicoplanin	[341, 342]
13	LY264826	I	LY191145	Reduktive Alkylierung des Aminozyckers	500mal aktiver als Vancomycin gegen VRE	[343]
14	LY264826	I	LY333328	Reduktive Alkylierung des Aminozyckers	Aktiv gegen VRE	[344, 345]
15	A51568 B, Demethylvancomycin, M43 D, Vancomycin	I	–	Reduktive Alkylierung des Aminozyckers	MIK 0,125–16 $\mu\text{g mL}^{-1}$ gegen <i>Staphylococcus aureus</i>	[346]
16	Chlororienticin A	I	–	Reduktive Alkylierung des Aminozyckers	MIK $\leq 0,06 \mu\text{g mL}^{-1}$ gegen <i>Staphylococcus aureus</i>	[347]
17	Chlororienticin A, Orienticin C, Eremomycin, PA46867 A	I	–	N-Acyl- und N-Alkylderivate	ED ₅₀ 0,43 mg kg ⁻¹ /2 Dosen s.c. in Mäusen gegen <i>Streptococcus pyogenes</i>	[348]
18	Vancomycin 1	I	–	Acylierung der Aminozucker und von N-15	Keine Verbesserung gegenüber Vancomycin	[349]
19	Vancomycin 1	I	–	Acylierung der Aminozucker und von N-15	ED ₅₀ 1,4–12,9 mg kg ⁻¹ gegen <i>Streptococcus aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i>	[350]
20	Vancomycin 1	I	–	Acylierung der Aminozucker und von N-15	MIK 0,5–32 mcg mL ⁻¹ gegen Gram-positive Bakterien	[351]
21	A35512 A, B, C, E und H, A35512-Pseudoaglycon, A41030 A–G, A47934, Actaplanin A–O, Actaplanin-Pseudoaglycon, Ristocetin A, Ristocetin-Pseudoaglycon,	I	–	N-15-Acylierung	MIK 2–4 $\mu\text{g mL}^{-1}$ gegen <i>Streptococcus</i> -Stamm 9960	[352]
22	Teicoplanin-Aglycon	I	–	O-56-Ether und N-63-carboxamide/Ester	Keine Verbesserung gegenüber dem Teicoplanin-Aglycon	[353]
23	Deglucobalhimycin	I	–	Hydroxyliminderivat von Deglucovancomycin	Aktiv gegen MRSA	[354]
24	Actaplanin A	I	CUC/CSV	Biotransformation	Aktiv gegen Gram-positive Bakterien, erhöht Futtermitteleffizienz und Milchproduktion in Wiederkäuern	[355]
25	Teicoplanin	I	–	Enzymatische Desacylierung, anschließend reduktive Alkylierung	wirksam gegen <i>Staphylococci</i> und VRE	[356]
26	CWI785	I	HPB3, HPB4, HPB-2M	Säurehydrolyse	–	[76]
27	Teicoplanin	II	Dechlor-teicoplanin	Dechlorierung	–	[357]
28	Vancomycin 1	II	Mono- und Didechlorvancomycin	Dechlorierung	Weniger aktiv als Vancomycin	[320]
29	A35512, Actaplanin, A41030, A47934, Ristocetin A	II	–	Oxidation von O-34	Antibiotische Aktivität	[358]
30	Teicoplanin-Aglycon	II	MDL63166, MDL64945, MDL64468	Ersatz der AA-1 und AA-3 gegen Phe, Lys, MeLeu	Aktiver gegen VanA-enterococci	[326]
31	Teicoplanin A ₂ –2	II	Pentapeptide	Reduktive Spaltung der 59,60-Amidbindung	MIK 1 $\mu\text{g mL}^{-1}$ gegen <i>Streptococcus pyogenes</i> C203	[359]
32	Vancomycin	III	Bis(vancomycin)-carboxamid	Kopf-Kopf-Dimerisierung	60mal aktiver gegen VRE als Vancomycin	[328]

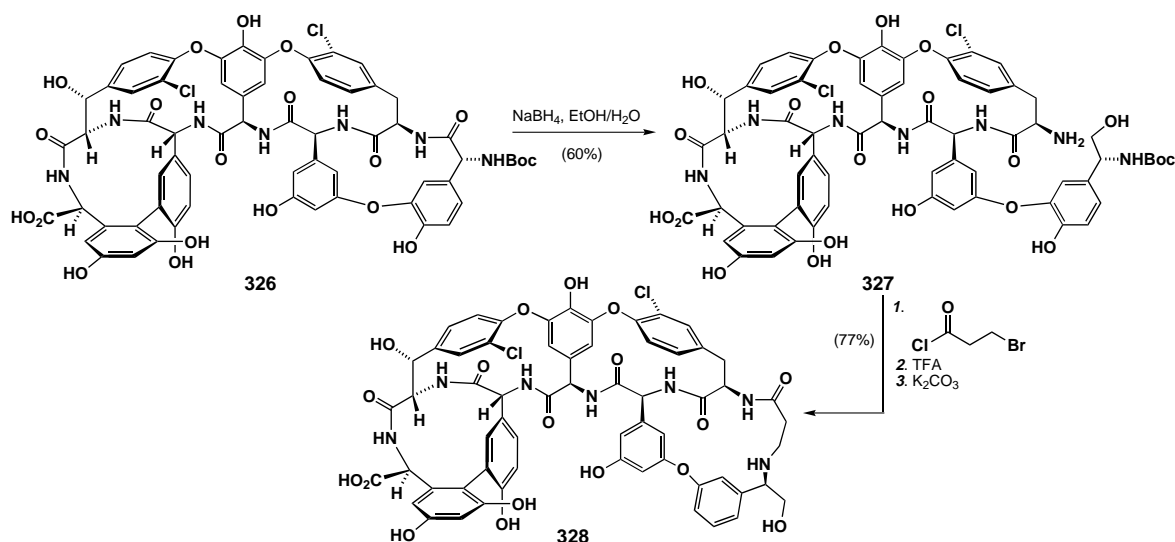


Schema 84. Modifizierung des äußeren Bereichs der Glycopeptid-Antibiotika: Strukturen von L333328 **322**, Mideplanin **323**, **324** und **325**.

In einem Versuch, das Spektrum der Glycopeptid-Antibiotika auch auf Gram-negative Bakterien zu erweitern, synthetisierten Wissenschaftler Siderophor-Konjugate des Vancomycins. Siderophore sind natürliche Eisen-Komplexbildner, die von vielen Mikroorganismen für die Bindung und die Aufnahme von Eisen genutzt werden.^[314] Die Hoffnung war, daß solche Konjugate das Periplasma durch Penetration der äußeren Zellwand erreichen können und so die Peptidoglycan-Biosynthese hemmen. Jedoch ergab diese Strategie bis jetzt nur eine mäßig gesteigerte Aktivität der Antibiotika gegen Gram-negative Bakterien.^[315] Mit demselben Ziel vor Augen synthetisierten Chemiker der Lepetit Laboratories in Italien Mideplanin **323** durch 3-(*N,N*-Dimethylamino)propylamidierung von Teicoplanin A₂-2 **10**.^[316] Dieses Derivat und ein ähnliches, das ebenfalls aus dem Teicoplanin-Aglycon erhalten wurde, ist sowohl gegen Staphylokokken als auch

gegen Gram-negative Bakterien wirksam.^[317] Auch die Teicoplanin-Aglycon-Poly(aminopropyl)amiderivate **324** und **325** zeigten deutliche antibiotische Aktivität gegen Gram-negative Bakterien.^[318] Ihr Wirkungsmechanismus ist nicht anders als der ihrer Stammverbindungen, bis auf ihre Fähigkeit, die äußere Membran der Gram-negativen Bakterien durch einen selbst ausgelösten Aufnahmemechanismus zu durchdringen.^[319]

Beträchtlicher Aufwand wurde in die Modifizierung des Cyclopeptidkerns der Glycopeptid-Antibiotika investiert. Frühe Versuche zielten auf die Variation des Chlorierungsgrades von Vancomycin ab.^[320] Die Entfernung des Chloratoms an AA-2 durch Hydrierung ergab, daß dieser Substituent für eine zehnfache Erhöhung der Aktivität verantwortlich ist, das Chloratom an AA-6 hatte dagegen weniger Einfluß. NMR-Untersuchungen an Eremomycin ergaben



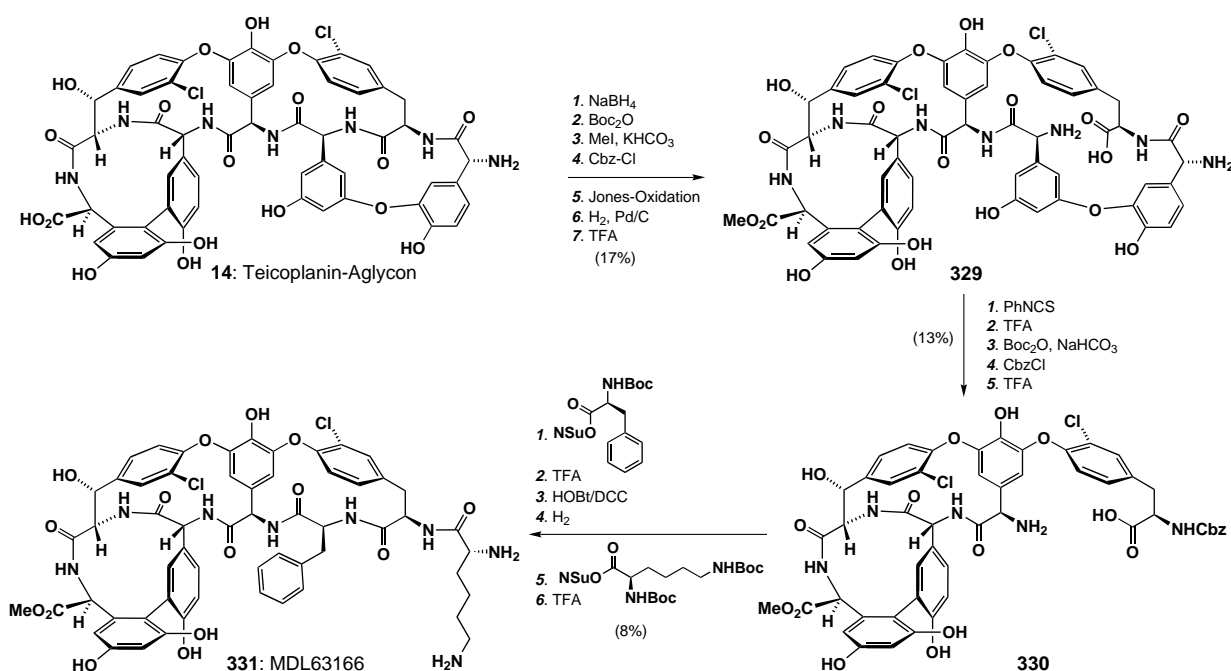
Schema 85. Synthese des Peptidrückgrat-modifizierten Glycopeptids **328**, eines Analogons des Teicoplanin-Aglycons mit erweitertem F-O-G-Ring.

einen stabilisierenden Effekt des Chloratoms für das Dimer dieses Moleküls dadurch, daß es die lipophilen Taschen an der Grenze der beiden Monomereinheiten ausfüllt.^[321] Die Epimerisierung des α -Kohlenstoffatoms an AA-3 von Teicoplanin führt zu einer bedeutenden Änderung an der Bindungstasche des Moleküls, da sie eine Drehung um die AA-2/AA-3-Amidbindung erzwingt. Infolge dieser Drehung ist die Möglichkeit einer Wasserstoffbrückenbindung für das entsprechende Amidwasserstoffatom nicht mehr gegeben, und die antibiotische Aktivität geht komplett verloren.^[322]

Neuere Studien ergaben die Möglichkeit des selektiven Bruchs bestimmter Amidbindungen und die Möglichkeit der Entfernung einiger Aminosäuren aus dem Glycopeptidgerüst, um sie durch neue, auch nichtnatürliche, zu ersetzen. Die Hydrolyse der AA-6/AA-7-Amidbindung in Vancomycin und

Teicoplanin kann unter sauren Bedingungen durchgeführt werden.^[76, 323] Auf der anderen Seite führt die Umsetzung verschiedener Glycopeptide mit Natriumborhydrid in Abhängigkeit von ihrer Konformation zur reduktiven Spaltung der AA-1/AA-2- oder der AA-2/AA-3-Amidbindung.^[324, 325] Für das Boc-geschützte Teicoplanin-Aglycon **326** eröffnet die Spaltung der AA-1/AA-2-Amidbindung einen Weg zum Analogon **328** mit einem erweiterten F-O-G-Ring (Schema 85). Leider führt diese Modifizierung wegen einer Störung an der Bindungsstelle der Antibiotika zum Verlust der Aktivität.^[325]

Durch derartige Reaktionen gelang auch die Synthese von MDL63166 **331** (Schema 86). So führt die reduktive Öffnung der AA-2/AA-3-Amidbindung des Teicoplanin-Aglycons **14** und doppelter Edman-Abbau zum Verlust von AA-1 und



Schema 86. Synthese des Peptidrückgrat-modifizierten Glycopeptids MDL63166 **331**.

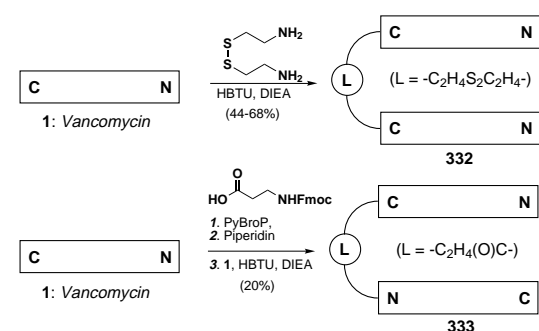
AA-3 (\rightarrow 330). Nach weiterer Umsetzung folgte die Insertion des L-Phenylalaninrestes. Der Ringschluß und die Kupplung mit einem neuen AA-1-Fragment lieferte dann MDL 63166 **331**.^[326] Dieses Analogon, das sowohl Vancomycin als auch Teicoplanin gegenüber Typ-A-resistenten *Enterococcus faecalis*-Stämmen überlegen ist, ermutigte zu weiterer Arbeit auf diesem Gebiet. Für eine weiterführende Diskussion der Modifizierung von Glycopeptid-Antibiotika durch die Strategien I und II verweisen wir auf einen Übersichtsartikel von Malabarba, Nicas und Thompson.^[327]

Die Fähigkeit von Vancomycin zur Dimerisierung und die dadurch gesteigerte Wirkung regten das Design und die Synthese von kovalent verknüpften dimeren und trimeren Glycopeptiden an (Strategie III). So unternahmen Griffin et al.^[328] den ersten Vorstoß zu solchen Verbindungen, indem sie zwei Vancomycinmoleküle durch die Überbrückung ihrer Carboxygruppen mit einer Vielzahl an Diaminen aneinander banden, wie in Schema 87 für die Synthese von **332** dargestellt ist. Eine 60fach gesteigerte Aktivität gegen VRE im Ver-

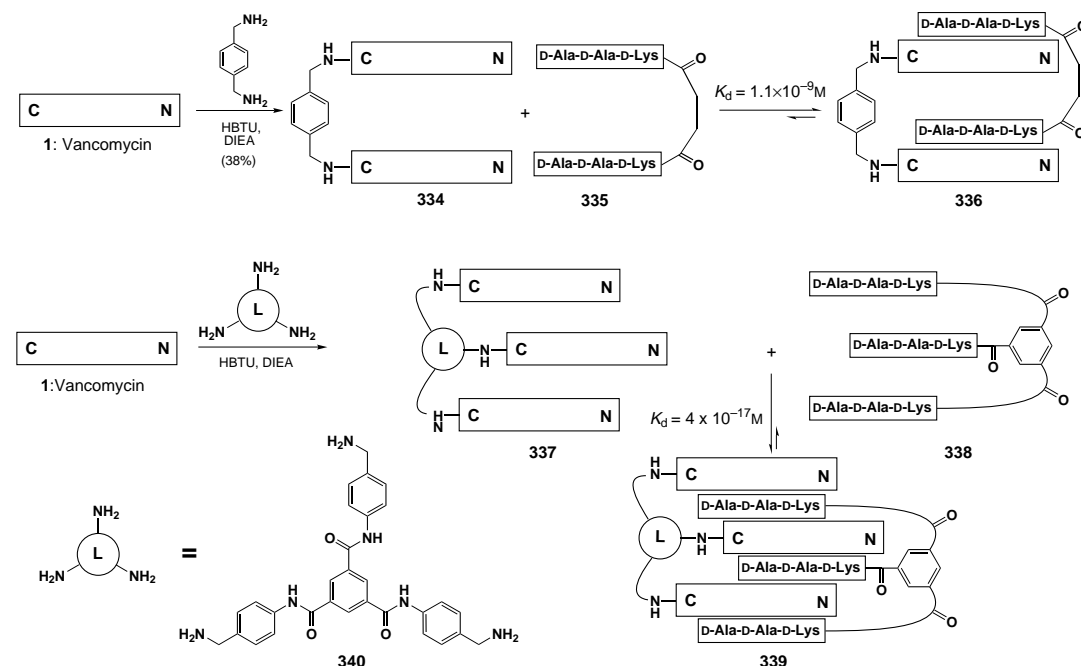
gleich zu Vancomycin wurde für **332** beobachtet, was die vorteilhaften Auswirkungen der kovalent verknüpften dimeren Glycopeptide zeigt.^[328] In Ergänzung hierzu synthetisierten Williams et al.^[329] Kopf-Schwanz-Dimere von Vancomycin. Der N-Terminus des einen Vancomycinmoleküls wurde mit dem C-Terminus eines anderen entweder mit 3-Aminopropionsäure oder mit 5-Aminopentansäure verbunden, was im ersten Fall zu Verbindung **333** führt.^[329] Von solchen Kopf-Schwanz-Dimeren ist zu erwarten, daß sie anders als die Kopf-Kopf-Dimere von Griffin et al. aneinander binden und höhere Aggregate bilden können.^[329]

Whitesides et al.^[330] haben kürzlich kovalent verknüpfte Dimere und Trimere von Vancomycin synthetisiert (Schema 88) und Untersuchungen zu den Bindungseigenschaften zu kovalent verknüpften di- und trimeren D-Ala-D-Ala-Spezies durchgeführt. Bemerkenswerterweise bindet das Tris(D-Ala-D-Ala-carboxamid) **338** mit außerordentlich hoher Affinität ($K_d = 4.10 \cdot 10^{-17} \text{ M}$), was dieses System (**339**) zum stabilsten bekannten Rezeptor-Liganden-Komplex aus kleinen Molekülen macht.^[330]

Einer der wesentlichen medizinischen Nachteile der Glycopeptid-Antibiotika ist ihre geringe orale Verfügbarkeit. Ein nichtpeptidisches kleines Molekül, das die Wirkung dieser Antibiotika nachahmen könnte, wäre daher höchst willkommen. Um ein erfolgreiches Medikament zu werden, müßte so eine Verbindung jedoch nicht nur die große Bindungsaffinität zu D-Ala-D-Ala aufweisen, sondern auch mit den richtigen funktionellen Gruppen für Löslichkeit, Transport zum Wirkungsort und metabolische Stabilität ausgestattet sein. Während die Synthesechemiker im Moment weit von so einer Verbindung entfernt sind, ermutigen doch neuere Ergebnisse von Diederich et al. So ergaben Bindungsstudien mit der Verbindung **341** (Abbildung 21), daß sie an kleine Liganden wie D-Ala-D-Ala binden kann (K_a 51 L mol^{-1}).^[331]



Schema 87. Synthese von Kopf-Kopf- und Kopf-Schwanz-Dimeren von Vancomycin durch Griffin et al.^[328] (oben) und Williams et al.^[329] (unten). L=Linker.



Schema 88. Synthese und Untersuchungen von Bis- und Tris(vancomycin-carboxamiden) **335** und **337** durch Whitesides et al.^[330]

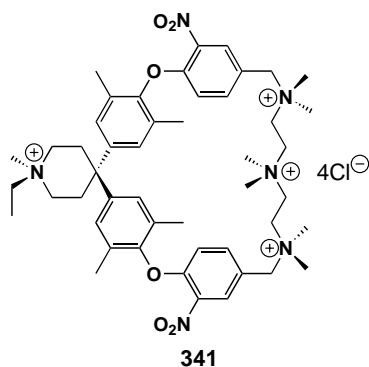


Abbildung 21. Ein nichtpeptidisches Mimetikum für die Vancomycin-Bindungstasche (Diederich et al.^[331]).

11. Pharmakologie und medizinische Anwendungen der Glycopeptid-Antibiotika

Vancomycin und Teicoplanin sind heute unverzichtbare und vielfach eingesetzte Antibiotika. Beide werden üblicherweise in einer Infusionslösung über eine Stunde verabreicht (intraperitoneal, i.p.), um schwere Staphylokokken-Infektionen, einschließlich MRSA, zu bekämpfen. Vancomycin wird in Verbindung mit den Aminoglycosid-Antibiotika auch für die Behandlung von Enterokokken-Infektionen genutzt. Die Nebenwirkungen von Vancomycin sind Ototoxizität (vorübergehender oder permanenter Verlust des Hörvermögens, beobachtet bei Patienten, die hohe Dosen verabreicht bekamen) sowie Schmerz und Reizungen im Bereich der Verabreichung. Eine weitere Nebenwirkung bei sehr schneller Verabreichung von Vancomycin ist das Red-man-Syndrom: plötzlicher und starker Abfall des Blutdrucks, oft zusammen mit einem roten Hautausschlag am Oberkörper.

Eine Untergruppe der Glycopeptid-Antibiotika (Typ V; siehe Abschnitt 3) hat eher antivirale als antibakterielle Wirkung. So wurde für Chloropeptin **12**, Complestatin **11** und die Kistamicine A und B **13a** bzw. **13b** (Abbildung 7) gezeigt, daß sie in vitro die Bindung des HIV-1-gp-120-Rezeptors an den CD-4-Rezeptor und die HIV-Replikation in den peripheren menschlichen Lymphozyten hemmen. Die Kistamicine A und B sind auch gegen Grippeviren des Typs A wirksam.

Zu weiteren Anwendungen der Glycopeptid-Antibiotika gehört die prophylaktische Verabreichung von Vancomycin bei prothetischen Implantaten. Hier wird es zur Verhinderung von Infektionen verwendet, die am Übergang von der Prothese zum Gewebe sehr wahrscheinlich sind. Ristocetin A **9** kann Blutplättchen-Aggregation verursachen. Diese Eigenschaft wurde bei der Entwicklung eines Diagnosesystems für die Willebrand-Krankheit genutzt.^[360] Avoparcin wird als Futtermittelzusatz verwendet, da es Wachstum und Futterumsatz beschleunigt.^[361] Kürzlich wurde darüber berichtet, daß auf der Basis von Glycopeptid-Antibiotika, besonders Vancomycin,^[362] Ristocetin^[363] und Avoparcin,^[364] effektive chirale Phasen für die HPLC-Trennung von Enantiomeren herstellbar sind.

12. Schlußbemerkungen

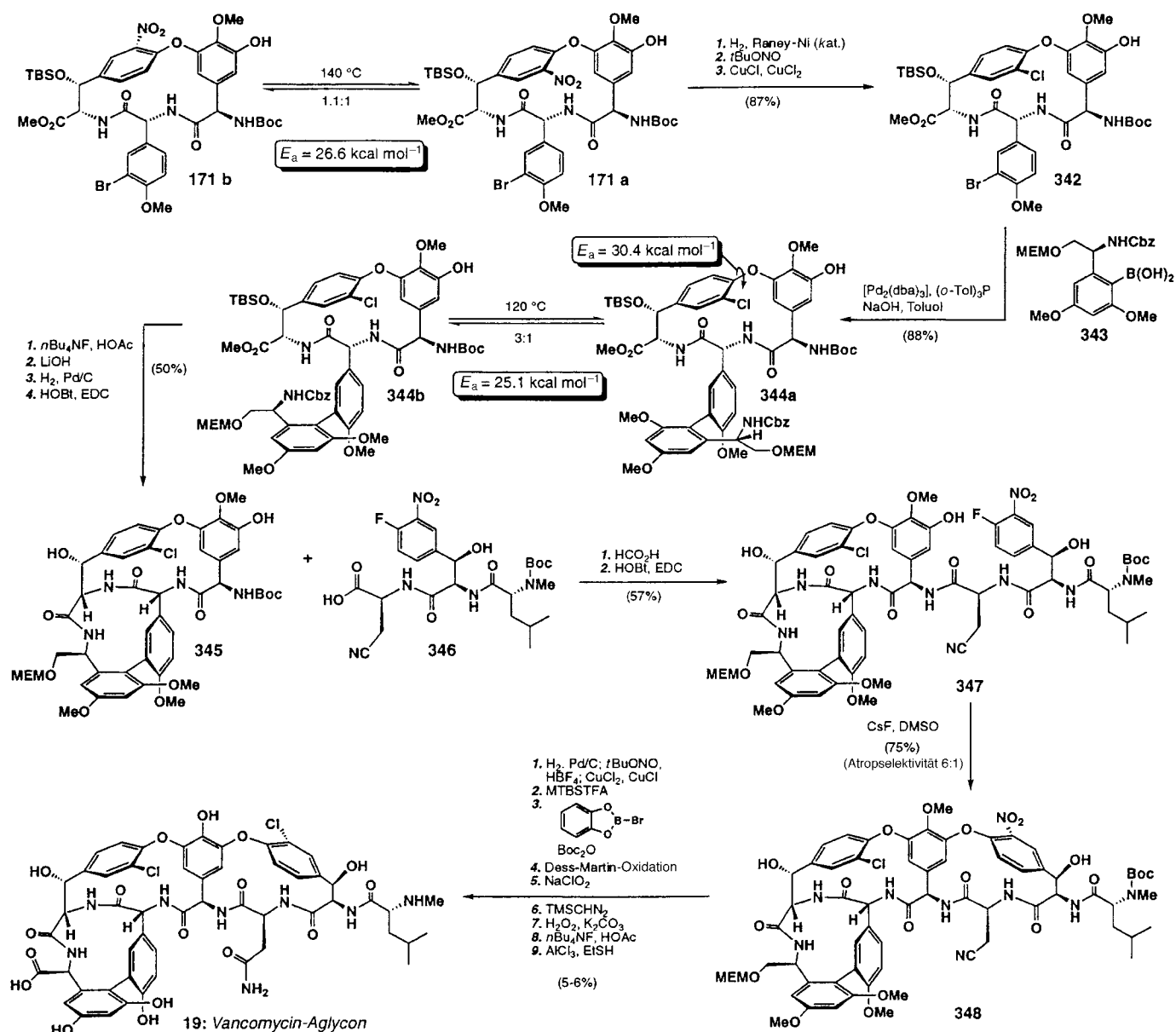
Vancomycin und Teicoplanin bilden seit einiger Zeit eine starke Verteidigungslinie gegen bestimmte Arzneimittel-resistente Bakterien. Unsere Möglichkeiten, Bakterien mit diesen und anderen Antibiotika erfolgreich zu bekämpfen, haben Millionen von Menschenleben gerettet, aber andererseits viel gefährlichere Bakterien erschaffen, die eine weltweite Gefahr darstellen. Diese merkwürdige Situation resultiert aus der Fähigkeit der Bakterien, unseren stärksten Waffen durch Evolution auszuweichen, und wurde durch unnötigen und folgenschweren Mißbrauch auch noch verschlimmert. Glücklicherweise werden immer wieder neue Glycopeptide und andere Arten von Antibiotika entdeckt, von denen man sich erhofft, daß sie die Verbreitung der neuesten resistenten Bakterienstämme verhindern können.

Die in der Chemie, der Biologie und der Medizin erzielten Fortschritte, die in diesem Aufsatz beschrieben wurden, versetzen die Wissenschaftler in die Lage, die Entwicklungen auf dem Gebiet weiter voranzutreiben. Das Verstehen des Wirkungsmechanismus soll das rationale molekulare Design der neuen Analoga leiten, während das Wissen, das aus den präparativen Arbeiten und der Totalsynthese von Vancomycin und seinem Aglycon gewonnen wurde, die Herstellung von kombinatorischen Bibliotheken solcher Analoga vereinfachen sollte. Die Partialsynthese aus leicht zugänglichen natürlichen Glycopeptiden und die Festphasensynthese gehören zu den vielversprechendsten Ansätzen, dieses Ziel auf chemischem Wege zu erreichen, während die biologischen Strategien wie kombinatorische Mikrobiologie und Biosynthese einen ergänzenden Beitrag zu solchen Bibliotheken liefern. An der Schwelle zum 21. Jahrhundert stellen wir fest, daß unser Kampf gegen tödliche Arzneimittel-resistente Bakterien durch eine neue Generation von dringend benötigten Antibiotika gefochten werden muß. Die chemische Synthese und die Biochemie sind dazu bestimmt, eine entscheidende Rolle für ihre Entdeckung zu spielen.

Addendum

Seit der Fertigstellung dieses Aufsatzes wurden viele interessante und wichtige Beiträge zu Glycopeptid-Antibiotika veröffentlicht. Dieses Addendum bringt den Übersichtsartikel auf den Stand vom Mai 1999.

In der Synthesechemie wurden viele Fortschritte erzielt; von der Synthese der relevanten Aminosäuren bis zu der des Vancomycin-Aglycons und von Vancomycin selbst. Gurjar und Mitarbeiter entwickelten einen neuen Zugang zu den β -Hydroxytyrosinen (AA-2 und AA-6) von Vancomycin über die Kondensation eines funktionalisierten Grignard-Reagens mit dem entsprechenden Enantiomer des Garner-Aldehyds.^[365] Die herausfordernde Aufgabe des Aufbaus des Aglycons wurde kürzlich von der Bogers Arbeitsgruppe gemeistert (Schema 89).^[366] Ihre Strategie beruhte auf einem ähnlichen Weg wie Nicolaous Ansatz. Zuerst wurde das C-O-D-Ringsystem durch eine *o*-Nitrogruppen-aktivierte nucleophile Substitution an einem Arylfluorid aufgebaut (**171a** und

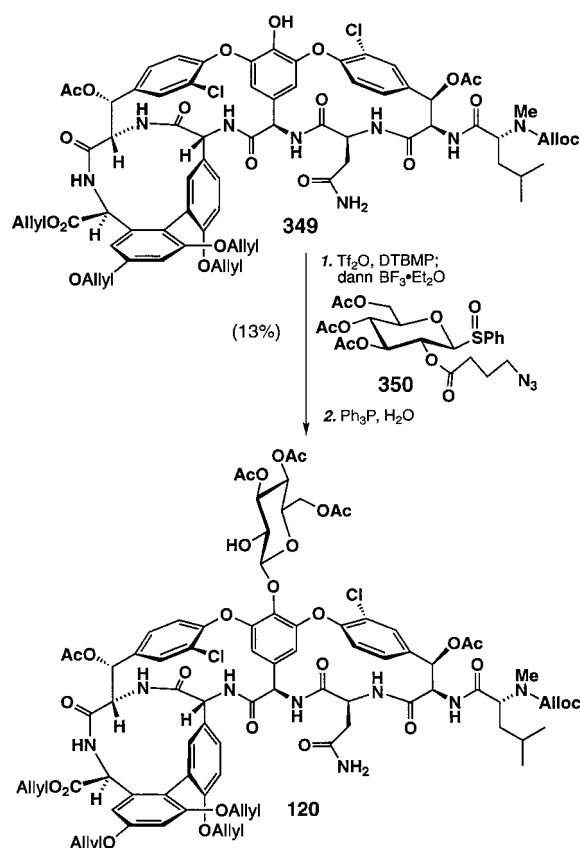


Schema 89. Totalsynthese des Vancomycin-Aglycons **19** (Boger et al.^[366]).

171b). Der Ersatz der Nitrogruppe durch ein Chloratom und die nachfolgende stereoselektive Suzuki-Kupplung mit der Boronsäure **343** lieferte eine 3:1-Mischung des natürlichen Biarylsystems **344b** und des nichtnatürlichen **344a**. Schutzgruppenumwandlungen und eine nachfolgende Makrolactamisierung führten zum A-B-C-O-D-Ringsystem **345**. Die Kupplung mit dem Tripeptid **346** lieferte das Heptapeptid **347**. Bemerkenswert ist, daß in AA-3 das primäre Amid als Nitril maskiert ist, während es sowohl bei Evans als auch bei Nicolaous Synthese als geschütztes Amid vorlag. Die Cyclisierung durch *o*-Nitrogruppen-aktivierte nucleophile aromatische Substitution ergab das tricyclische **348** als eine 6:1-Mischung der Atropisomere mit dem natürlichen Atropisomer als Hauptkomponente. Durch die Substitution der Nitrogruppe gegen ein Chloratom in einer Sandmeyer-Reaktion wurde der gewünschte chlorierte Tricyclus erhalten. Weitere Reaktionsschritte wie die Oxidation der primären

Hydroxygruppe von AA-7 zu einer Carboxygruppe und das Entschützen des primären Amids in AA-3 führten zum Aglycon **19**.^[366]

Kahne et al.^[367] waren bei der Umwandlung des Vancomycin-Aglycons **19** zu Vancomycin **1** erfolgreich. Nach einer Reihe von Entschützungs-schritten wurde der Glycosyl-Acceptor **349** aus dem Aglycon **19** erhalten. Die Umsetzung des Sulfoxids **350** in Gegenwart von $BF_3 \cdot Et_2O$ und 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin sowie anschließendes Entfernen der Azidobutrylgruppe führten zum Vancomycin-Pseudoaglycon **120** in 13% Ausbeute (Schema 90).^[367] (Die weitere Umsetzung des Pseudoaglycons zu Vancomycin ist in Schema 30 gezeigt.) Kahne und Mitarbeiter erhielten weiterhin einige aufsehenerregende Ergebnisse, die vermuten lassen, daß der Zuckerrest des Moleküls auch ohne Bindung an D-Ala-D-Ala biologisch aktiv ist.^[368] Diese Ergebnisse müssen allerdings noch näher untersucht werden, bevor irgendwelche



Schema 90. Synthese des Vancomycin-Pseudoaglycons **120** (Kahne et al.^[367]).

Rückschlüsse auf den Reaktionsmechanismus der neuen Verbindungen gezogen werden können.

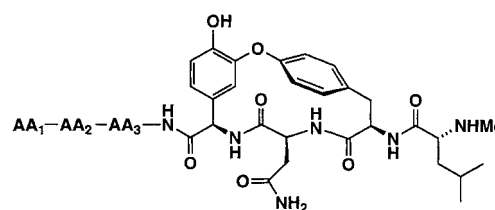
Kürzlich wurde auch eine kristallographische Analyse des Komplexes von Vancomycin und *N*-Acetyl-D-Ala-D-Ala angefertigt. McPhail, Cooper und Freer konnten diesen wichtigen Komplex kristallisieren und einen Datensatz bei 2.8 Å Auflösung erhalten.^[369] Dies wird hoffentlich zu einer Strukturlösung des Komplexes führen, die den Wirkungsmechanismus und das Wasserstoffbrückennetz bestätigt. Die Dimerisierung wird allgemein als ein wichtiger Aspekt der antibiotischen Aktivität von Vancomycin angesehen (siehe Abschnitt 9.1).

Whitesides und Mitarbeiter von der Harvard University haben den Zusammenhang zwischen Dimerisierungsgrad und der Stärke der Bindung zum D-Ala-D-Ala-Liganden untersucht.^[370] Bei diesen Arbeiten wurde die Oberflächenplasmonresonanz-Spektroskopie als neuartige Analyseverfahren verwendet zur Messung der Bindung von Vancomycin und einem kovalent verknüpften Vancomycin-Dimer an *N*-Acetyl-L-Lys-D-Ala-D-Ala, das auf einer selbstorganisierten Monoschicht vorlag. Diese Untersuchungen bestätigten, daß die Dimerisierung zur antibiotischen Aktivität von Vancomycin beiträgt.

Deutliche Fortschritte wurden auch beim Verständnis des Mechanismus der Resistenz erzielt, die bei Vancomycin-resistenten Enterokokken auftritt. Lessard und Walsh bestätigten durch Mutationsanalyse der Reste des aktiven Zentrums den molekularen Mechanismus der D-Ala-D-Ala-Dipeptidase VanX (siehe Abschnitt 9.2).^[371] Zusätzlich wurde

auch der Weg, der die Transkription der benötigten Gene für Vancomycin-Resistenz in Enterokokken signalisiert, untersucht. Ulijasz und Weisblum haben gezeigt, daß der Signaltransduktionsweg, der die Resistenz-Antwort initiiert, durch einen Transfer einer Phosphatgruppe von VanS auf VanR erfolgt.^[372] Dies wiederum aktiviert die Transkription von *vanH*, *vanA* und *vanX* und überträgt Resistenz in das Bakterium (siehe Abschnitt 9.2).^[372] Der molekulare Mechanismus der Aktivierung von VanS ist noch ungeklärt.

Ellman und Mitarbeiter haben einfache auf Peptiden basierende Analoga der Glycopeptid-Antibiotika hergestellt, die eine vielversprechende Bindung an D-Ala-D-Ala und D-Ala-D-Lac zeigen.^[373] Bei diesen Arbeiten wurde ein vereinfachtes D-O-E-Ringsystem verwendet, das an die Komponenten einer Bibliothek von Tripeptiden gebunden wurde (Abbildung 22). Die Analoga-Bibliothek wurde hinsichtlich ihrer Bindung an D-Ala-D-Ala und D-Ala-D-Lac durchmustert. Diese Ergebnisse lieferten eine vielversprechende Basis, von der aus vereinfachte präparativ zugängliche Analoga der Glycopeptid-Antibiotika untersucht werden können.



352 : $\text{AA}_1\text{-AA}_2\text{-AA}_3 = \text{L-Tpi-L-His-L-Dapa}$

353 : $\text{AA}_1\text{-AA}_2\text{-AA}_3 = \text{L-N-Me-Phe-D-L-Disc-L-Tyr}$

Bindungskonstante [M^{-1}]

	<i>N</i> -Ac ₂ -L-Lys-D-Ala-D-Ala	<i>N</i> -Ac ₂ -L-Lys-D-Ala-D-Lac
Vancomycin	$K_a = 550\,000 \pm 12\,000$	$K_a = 6\,300 \pm 1\,400$
352	$K_a = 75\,400 \pm 9\,000$	$K_a = 17\,300 \pm 3\,400$
353	$K_a = 102\,400 \pm 41\,000$	$K_a = 31\,900 \pm 15\,000$

Abbildung 22. Eine Peptid-Bibliothek von Vancomycin-Analoga, die das D-O-E-Ringsystem enthalten, nach Ellman et al.^[373]

Die Berichte über Fälle von Infektionen durch Vancomycin-resistente *Staphylococcus-aureus*-Stämme haben seit der Fertigstellung dieses Aufsatzes weiter zugenommen. Diese Resistenz scheint in den meisten Fällen vorübergehend zu sein und tritt typischerweise bei Patienten auf, die mit einer großen Dosis Vancomycin gegen MRSA behandelt wurden. Die Entwicklung der Vancomycin-resistenten MRSA belegt die Wichtigkeit eines vorsichtigen Umgangs mit Antibiotika sowie die Notwendigkeit für rigorose Vorsichtsmaßnahmen zur Infektionskontrolle, um die Verbreitung der Resistenzen zu verhindern.^[374–376] Ebenso deutlich zeigt sich die Wichtigkeit der Grundlagenforschung zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von Antibiotika, ihren Wirkungsmechanismen und den Mechanismen für bakterielle Resistenz.

Anhang: Liste der Abkürzungen

AA	Aminosäure
Ac	Acetyl
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AD	Asymmetrische Dihydroxylierung

ADP	Adenosindiphosphat	MTBSTFA	<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)- <i>N</i> -methyltri- fluoracetamid
AE	Asymmetrische Epoxidierung	NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitril	NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
Alloc	Allyloxycarbonyl	NMO	4-Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
ATCC	American Type Culture Collection	Nos	4-Nitrophenylsulfonyl
ATP	Adenosin-5'-triphosphat	NRRL	Northern Utilization Research and Develop- ment Division
binap	2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl	Nsu	Succinimidyl
Bn	Benzyl	OTf	Trifluormethansulfonat
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl	PCC	Pyridiniumchlorochromat
BOP	Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)- phosphonium-hexafluorid	PDC	Pyridiniumdichromat
Bz	Benzoyl	Pht	Phthalimidyl
Cbz	Benzylloxycarbonyl	Piv	Pivaloyl = Trimethylacetyl
CoA	Coenzym A	PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
Cp	Cyclopentadienyl	PyBroP	Bromtris(pyrrolidinophosphonium)-hexa- fluorophosphat
CSA	Camphersulfonsäure	pyr	Pyridin
DAST	(Diethylamino)schwefeltrifluorid	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
DCB	3,5-Dichlorbenzyl	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	TDP	Thymidindiphosphat
Ddm	4,4'-Dimethoxydiphenylmethyl	TEMPO	2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinoxyl
DEAD	Diethylazodicarboxylat	Tfa	Trifluoracetyl
DHQDpCl	Dihydrochinidiny- <i>p</i> -chlorbenzoat	TFA	Trifluoressigsäure
(DHQ) ₂ PHAL	Hydrochininyl-1,4-phthalozindiyldiether	TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid	TIPS	Triisopropylsilyl
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin	TMGA	Tetramethylguanidiniumazid
DIPT	Diisopropyltartrat	TMS	Trimethylsilyl
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid	TMSE	Trimethylsilylethyl
DMAP	4-Dimethylaminopyridin	Tol	Tolyl
DME	1,2-Dimethoxyethan	Trisyl	2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	Ts	Tosyl = 4-Methylphenylsulfonyl
DMS	Dimethylsulfid	UDP	Uridin-5'-diphosphat
DMSO	Dimethylsulfoxid	UMP	Uridin-5'-monophosphat
DPPA	Diphenylphosphorylazid	VRE	Vancomycin-resistente <i>Enterokokken</i>
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen		
DSM	Deutsche Sammlung von Mikroorganismen		
DTBMP	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridin		
ED ₅₀	effektive Dosis für 50proz. Wirkung		
EDC	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodi- imid		
FDPP	Pentafluorphenyldiphenylphosphinat		
Fmoc	9 <i>H</i> -Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl		
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetra- methyluronium-hexafluorophosphat		
HBTU	<i>O</i> -Benzotriazol-1-yl- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyl- uronium-hexafluorophosphat		
HMDS	Bis(trimethylsilyl)amid		
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol		
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol		
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie		
Im	Imidazol		
LDA	Lithiumdiisopropylamid		
Lut	2,6-Lutidin		
MEM	Methoxyethoxymethyl		
MeObiphep	2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-6,6'-dimethoxy- 1,1'-biphenyl		
MIK	minimale inhibitorische Konzentration		
MRSA	Methicillin-resistente <i>Staphylococcus-aureus</i> - Stämme		

Für die wichtigen Beiträge unserer Partner in diesem Projekt bedanken wir uns herzlich. Ihre Namen sind in der Literaturliste aufgeführt. Unsere eigenen Arbeiten auf diesem Gebiet wurden vom Skaggs Institute for Chemical Biology, von Novartis, von den National Institutes of Health und von der Hewitt Foundation unterstützt. Wir danken ebenfalls unseren Freunden in der Industrie für die Unterstützung unseres Programms: Abbot Laboratories, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Dupont, Glaxo Wellcome, Hoffmann LaRoche, Merck & Co., Parke Davis, Pfizer und Schering-Plough.

Eingegangen am 19. Januar 1999 [A 320]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2096–2152

- [1] a) E. H. Flynn, M. H. McCormick, M. C. Stamper, H. DeValeria, C. W. Godzeski, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 4594–4595; b) G. G. F. Newton, E. P. Abraham, *Biochem. J.* **1954**, 58, 103–111; c) S. E. Jensen, D. W. S. Westlake, R. J. Bowers, S. Wolfe, *J. Antibiot.* **1982**, 35, 1351–1360; d) G. R. Donowitz, G. L. Mandell, *N. Engl. J. Med.* **1988**, 318, 419–426; e) M. F. Parry, *Med. Clin. North Am.* **1987**, 71, 1093–1112.

- [2] S. B. Levy in *Antimicrobial Resistance: A Crisis in Health Care in Advances in Experimental Medicine and Biology* (Hrsg.: D. L. Jungkind, J. E. Mortensen, H. S. Fraimow, G. B. Calandra), Plenum, New York, **1995**, S. 1–13.
- [3] a) P. F. Wiley, K. Gerzon, E. H. Flynn, M. V. Sigal, Jr., O. Weaver, U. C. Quarck, R. R. Chauvette, R. Monahan, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6062–6070; b) I. Paterson, M. M. Mansuri, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3569–3624; c) J. D. Smilack, W. R. Wilson, F. R. Cockerill III, *Mayo Clin. Proc.* **1991**, *66*, 1270–1280; d) D. C. Brittain, *Med. Clin. North Am.* **1987**, *71*, 1147–1154.
- [4] a) J. J. Stezowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6012–6018; b) A. I. Gurevich, M. G. Karapetyan, M. N. Kolosov, V. G. Korobko, V. V. Onoprienko, S. A. Popravko, M. M. Shemyakin, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 131–134; c) N. C. Klein, B. A. Cunha, *Med. Clin. North Am.* **1995**, *79*, 789–801; d) E. L. Francke, H. C. Neu, *Med. Clin. North Am.* **1987**, *71*, 1155–1159; e) W. Dürckheimer, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 751–764; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 721–734.
- [5] M. H. McCormick, W. M. Stark, G. E. Pittenger, R. C. Pittenger, J. M. McGuire, *Antibiot. Annu.* **1955–1956**, 606–611.
- [6] a) K. Hiramatsu, *Drug Resist. Updates* **1998**, *1*, 135–150; b) S. B. Levy, *Sci. Am.* **1998**, *3*, 46–53.
- [7] L. A. Mitscher, W. R. Baker, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 365–371.
- [8] J. F. Levine, *Med. Clin. North Am.* **1987**, *71*, 1135–1145.
- [9] M. P. Lechevalier, H. Prauser, D. P. Labeda, J.-S. Ruan, *Int. J. Sys. Bacteriol.* **1986**, *36*, 29–37.
- [10] F. P. Doyle, K. Hardy, J. H. C. Nayler, M. J. Soual, E. R. Stove, H. R. J. Waddington, *J. Chem. Soc.* **1962**, 1453–1458.
- [11] a) G. G. F. Newton, E. P. Abraham, *Nature* **1955**, *175*, 548; b) R. B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan, H. Vorbrüggen, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 852–853; c) G. R. Donowitz, G. L. Mandell, *N. Engl. J. Med.* **1988**, *318*, 490–500; d) D. M. Goldberg, *Med. Clin. North Am.* **1987**, *71*, 1113–1133.
- [12] a) M. E. Falagas, S. L. Gorbach, *Med. Clin. North Am.* **1995**, *79*, 845–867; b) A. S. Klainer, *Med. Clin. North Am.* **1987**, *71*, 1169–1175.
- [13] *MedAdNews*, May **1998**, *17*, S. 18–23.
- [14] Übersichten über das gesamte Spektrum der Glycopeptid-Antibiotika: a) *Glycopeptide Antibiotics*, (Hrsg.: R. Nagarajan), Dekker, New York, **1994**; b) R. C. Yao, L. W. Crandall, *Drugs Pharm. Sci.* **1994**, *63*, 1–27.
- [15] F. J. Marshall, *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 18–22.
- [16] D. H. Williams, J. R. Kalman, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2768–2774.
- [17] G. M. Sheldrick, P. G. Jones, O. Kennard, D. H. Williams, G. A. Smith, *Nature* **1978**, *271*, 223–225.
- [18] C. M. Harris, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4293–4295.
- [19] G. M. Sheldrick, E. Paulus, L. Vértessy, F. Hahn, *Acta Crystallogr. B Struct. Sci.* **1995**, *51*, 89–98.
- [20] M. Schäfer, T. R. Schneider, G. M. Sheldrick, *Structure* **1996**, *4*, 1509–1515.
- [21] M. Schäfer, E. Pohl, K. Schmidt-Bäse, G. M. Sheldrick, R. Hermann, A. Malabarba, M. Nebuloni, G. Pelizzi, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1916–1924.
- [22] P. J. Loll, A. E. Bevivino, B. D. Korty, P. H. Axelsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1516–1522.
- [23] P. J. Loll, R. Miller, C. M. Weeks, P. H. Axelsen, *Chem. Biol.* **1998**, *5*, 293–298.
- [24] N. J. Skelton, D. H. Williams, M. J. Rance, J. C. Ruddock, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 77–81.
- [25] Eine andere Nomenklatur bezeichnet den C-O-D-Ring als M(4–6)-, den D-O-E-Ring als M(2–4)-, den AB-Ring als (5–7)- und den F-O-G-Ring als M(1–3)-System: D. A. Evans, K. M. DeVries in *Glycopeptide Antibiotics*, (Hrsg.: R. Nagarajan), Dekker, New York, **1994**, S. 63–104.
- [26] D-Alanyl-D-alanine binding antibiotics with heptapeptide structure.
- [27] Die Namen der Organismen in Tabelle 1 sind die neuesten taxonomischen Bezeichnungen. In vielen Fällen entsprechen sie nicht der ursprünglichen Klassifizierung.
- [28] Vancomycin = [3S-[3R*,6S*(S*),7S*,22S*,23R*, 26R*,36S*,38aS*]]-3-(2-Amino-2-oxoethyl)-44-[[2-O-(3-amino-2,3,6-tridesoxy-3-C-methyl- α -L-lyxo-hexopyranosyl)- β -D-glucopyranosyl]oxy]-10,19-dichlor-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38-tetradecahydro-7,22,28,30,32-pentahydroxy-6-[[4-methyl-2-(methylamino)-1-oxopentyl]amino]-2,5,24,38,39-pentaoxo-22H-8,11:18,21-dietheno-23,36-(iminomethano)-13,16:31,35-dimetheno-1H,16H-[1,6,9]oxadiazacyclohexadecino[4,5-m][10,2,16]benzoxadiazacyclotetracosin-26-carbonsäure; Ristocetin-Aglycon = 15-Amino-2,3,16,17,18,19,35,36,37,38,48,49,50,50a-tetradecahydro-6,11,19,34,40,42,44,56-octahydroxy-7-methyl-2,16-,36,50,51,59-hexaoxo-1H,15H,34H-20,23:30,33-dietheno-3,18:35,48-bis(iminomethano)-4,8:10,14:25,28:43,47-tetrametheno-28H-[1,14,6-,22]dioxadiazacyclooctacosino[4,5-m][10,2,16]benzoxadiazacyclotetracosin-38-carboxymethylester.
- [29] a) K. H. Michel, R. M. Shah, R. L. Hamill, *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 1397–1406; b) M. Debono, R. M. Molloy, M. Barnhart, D. E. Dorman, *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 1407–1416.
- [30] a) B. P. Goldstein, E. Selva, L. Gastaldo, M. Berti, R. Pallanza, F. Ripamonti, P. Ferrari, M. Denaro, V. Arioli, G. Cassani, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, *31*, 1961–1966; b) E. Selva, L. Gastaldo, G. Beretta, A. Borghi, B. P. Goldstein, V. Ariolo, G. Cassani, F. Parenti (Gruppo Lepetit S. p. A.), EP 177882, **1986** [*Chem. Abstr.* **1986**, *105*, 23106].
- [31] a) L. D. Boeck, F. P. Mertz, G. M. Clem, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1–8; b) A. H. Hunt, D. E. Dorman, M. Debono, R. M. Molloy, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2031–2035.
- [32] E. Riva, L. Gastaldo, M. G. Beretta, P. Ferrari, L. F. Zerilli, G. Cassani, E. Selva, B. P. Goldstein, M. Berti, F. Parenti, M. Denaro, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 497–505.
- [33] R. L. Hamill, M. E. Haney, Jr., W. M. Stark (Lilly, Eli, and Co.), DE 2252937, **1973** [*Chem. Abstr.* **1973**, *79*, 16920].
- [34] a) L. D. Boeck, F. P. Mertz, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1533–1540; b) J. T. Fayerman, M. D. Jones, K. H. Michel, R. C. F. Yao, M. J. Zmijewski, Jr. (Lilly, Eli, and Co.), EP 261936, **1988** [*Chem. Abstr.* **1988**, *109*, 36627].
- [35] a) A. H. Hunt, G. G. Marconi, T. K. Elzey, M. M. Hoehn, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 917–919; b) L. D. Boeck, G. G. Marconi, M. M. Hoehn (Lilly, Eli, and Co.), US 4558008, **1985** [*Chem. Abstr.* **1986**, *104*, 128218]; c) M. M. Hoehn, G. G. Marconi (Lilly, Eli, and Co.), EP 112184, **1984** [*Chem. Abstr.* **1984**, *101*, 149781]; d) L. D. Boeck, F. P. Mertz, R. K. Wolter, C. E. Higgins, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 446–453.
- [36] L. E. Doolin, R. M. Gale, O. W. Godfrey, Jr., R. L. Hamill, D. F. Mahoney, R. C. F. Yao (Lilly, Eli, and Co.), EP 299707, **1989** [*Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 6072].
- [37] a) R. L. Hamill, R. C. Yao (Lilly, Eli, and Co.), US 5187082, **1993** [*Chem. Abstr.* **1993**, *118*, 211430]; b) F. P. Mertz, R. C. Yao, *Internat. J. Syst. Bact.* **1993**, *43*, 215–220.
- [38] K. H. Michel, R. C. F. Yao (Lilly, Eli, and Co.), EP 424051, **1991** [*Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 254310].
- [39] A. Tamura, I. Takeda, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 395–397.
- [40] M. P. Kunstmann, J. N. Porter (American Cyanamid Co.), DE-B 2017837, **1970** [*Chem. Abstr.* **1971**, *74*, 2686].
- [41] a) R. L. Hamill, W. M. Stark, D. C. DeLong, (Lilly, Eli, and Co.), US 3952095, **1976** [*Chem. Abstr.* **1976**, *85*, 19065]; b) C. L. Hersberger, K. E. Merkel, R. E. Weeks, G. M. Wild (Lilly, Eli, and Co.), EP 55071, **1982** [*Chem. Abstr.* **1982**, *97*, 180142]; c) C. L. Hersberger, K. E. Merkel, R. E. Weeks, G. M. Wild (Lilly, Eli, and Co.), US 4461723, **1984** [*Chem. Abstr.* **1984**, *101*, 189718]; d) L. D. Boeck, W. M. Stark, *Dev. Ind. Microbiol.* **1984**, *25*, 505–514; e) E. L. Potter (Lilly, Eli, and Co.), US 4405609, **1983** [*Chem. Abstr.* **1984**, *100*, 66595]; f) M. Debono, K. E. Merkel, R. M. Molloy, M. Barnhart, E. Presti, A. H. Hunt, R. L. Hamill, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 85–95; g) A. H. Hunt, M. Debono, K. E. Merkel, M. Barnhart, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 635–640; h) A. H. Hunt, T. K. Elzey, K. E. Merkel, M. Debono, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 641–645.
- [42] a) N. N. Lomakina, M. S. Yurina, M. F. Lavrova, M. G. Brazhnikova, *Antibiotiki* **1961**, *6*, 609–618; b) S. L. Heald, L. Mueller, P. W. Jeffs, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 630–645.
- [43] a) B. A. Bowie, D. J. Newman, M. C. Shearer, R. D. Sitrin, J. R. Valenta (SmithKline Beckman Corp.), EP 132118, **1985** [*Chem. Abstr.* **1985**, *102*, 165246]; b) M. C. Shearer, P. Actor, B. A. Bowie, S. F. Grappel, C. H. Nash, D. J. Newman, Y. K. Oh, C. H. Pan, L. J. Nisbet, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 555–560; c) P. W. Jeffs, G. Chan, R. Sitrin, N. Holder, G. D. Roberts, C. DeBrosse, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1726–1731; d) P. W. Jeffs, L. Mueller, C. DeBrosse, S. L. Heald, R. Fisher, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3063–3075.

- [44] a) M. P. Kunstmann, L. A. Mitscher, J. N. Porter, A. J. Shay, M. A. Darken, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1968**, 242–245; b) G. S. Redin, A. C. Dornbush, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1968**, 246–248; c) W. J. McGahren, J. H. Martin, G. O. Morton, R. T. Hargreaves, R. A. Leese, F. M. Lovell, G. A. Ellestad, E. O'Brien, J. S. E. Holker, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1671–1684.
- [45] S. Omura, H. Tanaka, Y. Tanaka, P. Spiri-Nakagawa, R. Oiwa, Y. Takahashi, K. Matsuyama, Y. Iwai, *J. Antibiot.* **1979**, 32, 985–994.
- [46] a) L. Vértessy, J. Betz, H.-W. Fehlhaber, M. Limbert (Hoechst AG), EP 521408, **1993** [*Chem. Abstr.* **1993**, 119, 96182]; b) S. Chatterjee, E. K. S. Vijayakumar, S. R. Nadkarni, M. V. Patel, J. Blumbach, B. N. Ganguli, H.-W. Fehlhaber, H. Kogler, L. Vértessy, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3480–3484; c) S. R. Nadkarni, M. V. Patel, S. Chatterjee, E. K. S. Vijayakumar, K. R. Desikan, J. Blumbach, B. N. Ganguli, M. Limbert, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 334–341.
- [47] L. Vértessy, H.-W. Fehlhaber, H. Kogler, M. Limbert, *J. Antibiot.* **1996**, 49, 115–118.
- [48] a) N. Tsuji, T. Kamigauchi, M. Kobayashi, Y. Terui, *J. Antibiot.* **1988**, 41, 1506–1510; b) R. L. Hamill, J. A. Mabe, D. F. Mahoney, W. M. Nakatsukasa, R. C. F. Yao (Lilly, Eli, and Co.), EP 265071, **1988** [*Chem. Abstr.* **1989**, 111, 76518]; c) R. Nagarajan, D. M. Berry, A. A. Schabel, *J. Antibiot.* **1989**, 42, 1438–1440; d) E. L. Fasola, J. A. Moody, D. N. Gerding, L. R. Peterson, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1990**, 34, 2007–2008.
- [49] a) K. Matsuzaki, H. Ikeda, T. Ogino, A. Matsumoto, H. B. Woodruff, H. Tanaka, S. Omura, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 1173–1174; b) H. Tanaka, K. Matsuzaki, H. Nakashima, T. Ogino, A. Matsumoto, H. Ikeda, H. B. Woodruff, S. Omura, *J. Antibiot.* **1997**, 50, 58–65; c) K. Matsuzaki, T. Ogino, T. Sunazuka, H. Tanaka, S. Omura, *J. Antibiot.* **1997**, 50, 66–69; d) H. Gouda, K. Matsuzaki, H. Tanaka, S. Hirono, S. Omura, J. A. McCauley, P. A. Sprengeler, G. T. Furst, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 13087–13088.
- [50] a) T. Okazaki, R. Enokita, H. Miyaoka, T. Takatsu, A. Torikata, *J. Antibiot.* **1987**, 40, 917–923; b) T. Takatsu, M. Nakajima, S. Oyajima, Y. Itoh, Y. Sakaida, S. Takahashi, T. Haneishi, *J. Antibiot.* **1987**, 40, 924–932; c) T. Takatsu, S. Takahashi, M. Nakajima, T. Haneishi, T. Nakamura, H. Kuwano, T. Kinoshita, *J. Antibiot.* **1987**, 40, 933–940; d) T. Haneishi, T. Okazaki, A. Torikata, M. Nakajima, R. Enokita, T. Katayama, S. Iwado (Sankyo Co., Ltd.), EP 132349, **1985** [*Chem. Abstr.* **1985**, 102, 147550].
- [51] I. Kaneko, K. Kamoshida, S. Takahashi, *J. Antibiot.* **1989**, 42, 236–241.
- [52] L. D. Boeck, G. M. Clem, C. L. Hershberger, M. T. Anderson, K. H. Michel (Lilly, Eli, and Co.), GB 2148303, **1985** [*Chem. Abstr.* **1985**, 103, 140293].
- [53] a) C. M. M. Franco, S. Chatterjee, E. K. S. Vijayakumar, D. K. Chatterjee, B. N. Ganguli, R. H. Rupp, H.-W. Fehlhaber, H. Kogler, G. Seibert, V. Teetz (Hoechst AG), EP 356894, **1990** [*Chem. Abstr.* **1990**, 113, 76615]; b) M. L. Sanchez, R. P. Wenzel, R. N. Jones, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, 36, 873–875.
- [54] R. Nagarajan, A. A. Schabel (Lilly, Eli, and Co.), EP 159863, **1985** [*Chem. Abstr.* **1986**, 104, 168865].
- [55] a) G. F. Gause, M. G. Brazhnikova, N. N. Lomakina, L. E. Goldberg, A. V. Laiko, *Antibiot. Khimioter.* **1989**, 34, 348–352; b) G. F. Gause, M. G. Brazhnikova, N. N. Lomakina, T. F. Berdnikova, G. B. Fedorova, N. L. Tokareva, V. N. Borisova, G. Y. Batta, *J. Antibiot.* **1989**, 42, 1790–1799; c) M. Athalye, A. Elson, M. L. Gilpin, L. R. Jeffries (Beecham Group PLC), EP 309161, **1989** [*Chem. Abstr.* **1989**, 111, 193063].
- [56] a) M. Inukai, H. Takahashi, M. Takeuchi, R. Enokida, H. Nagaki, T. Kagasaki (Sankyo Co., Ltd.), JP 0383594, **1991** [*Chem. Abstr.* **1992**, 116, 5304]; b) M. Takeuchi, S. Takahashi, R. Enokita, Y. Sakaida, H. Haruyama, T. Nakamura, T. Katayama, M. Inukai, *J. Antibiot.* **1992**, 45, 297–305.
- [57] a) M. Takeuchi, R. Enokita, T. Okazaki, T. Kagasaki, M. Inukai, *J. Antibiot.* **1991**, 44, 263–270; b) M. Takeuchi, S. Takahashi, M. Inukai, T. Nakamura, T. Kinoshita, *J. Antibiot.* **1991**, 44, 271–277; c) M. Takeuchi, T. Katayama, M. Inukai, *J. Antibiot.* **1991**, 44, 278–281.
- [58] a) P. Spiri-Nakagawa, Y. Fukushi, K. Maebashi, N. Imamura, Y. Takahashi, Y. Tanaka, H. Tanaka, S. Omura, *J. Antibiot.* **1986**, 39, 1719–1723; b) S. Omura, H. Tanaka, N. Imamura (Kitasato Institute), JP 62207299, **1987** [*Chem. Abstr.* **1988**, 108, 166106].
- [59] G. Folena-Wasserman, B. L. Poehland, E. W.-K. Yeung, D. Staiger, L. B. Killmer, K. Snader, J. J. Dingerdissen, P. W. Jeffs, *J. Antibiot.* **1986**, 39, 1395–1406.
- [60] a) N. Naruse, O. Tenmyo, S. Kobaru, M. Hatori, K. Tomita, Y. Hamagishi, T. Oki, *J. Antibiot.* **1993**, 46, 1804–1811; b) N. Naruse, M. Oka, M. Konishi, T. Oki, *J. Antibiot.* **1993**, 46, 1812–1818.
- [61] a) K. E. Merkel (Lilly, Eli, and Co.), US 4547488, **1985** [*Chem. Abstr.* **1986**, 104, 87122]; b) H. M. Higgins, Jr., M. H. McCormick, K. E. Merkel, K. H. Michel (Lilly, Eli, and Co.), EP 159180, **1985** [*Chem. Abstr.* **1986**, 104, 49845]; c) R. Nagarajan, K. E. Merkel, K. H. Michel, H. M. Higgins, Jr., M. M. Hoehn, A. H. Hunt, N. D. Jones, J. L. Occolowitz, A. A. Schabel, J. K. Swartzendruber, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7896–7897.
- [62] T. Hayashi, Y. Harada, K. Ando, *J. Antibiot.* **1975**, 28, 503–507.
- [63] a) S. J. Box, A. L. Elson, M. L. Gilpin, D. J. Winstanley, *J. Antibiot.* **1990**, 43, 931–937; b) M. Athalye, A. L. Elson, M. L. Gilpin (Beecham Group PLC), WO 8907612, **1989** [*Chem. Abstr.* **1990**, 112, 233990].
- [64] M. Athalye, N. J. Coates, P. H. Milner (Beecham Group PLC) EP 339982, **1989** [*Chem. Abstr.* **1990**, 113, 170474].
- [65] a) N. J. Coates, C. J. Davis, L. M. Curtis, R. Sykes (Beecham Group PLC), EP 375448, **1990** [*Chem. Abstr.* **1991**, 114, 99959]; b) S. J. Box, N. J. Coates, C. J. Davis, M. L. Gilpin, C. S. V. Houge-Frydrych, P. H. Milner, *J. Antibiot.* **1991**, 44, 807–813.
- [66] N. J. Coates, A. L. Elson, M. Athalye, L. M. Curtis, L. V. Moores (Beecham Group PLC), WO 9006368, **1990** [*Chem. Abstr.* **1990**, 113, 189780].
- [67] N. J. Coates, C. J. Davis, L. M. Curtis, R. Sykes (Beecham Group PLC) WO 9116346, **1991** [*Chem. Abstr.* **1992**, 117, 46695].
- [68] N. S. Rudra, M. Triptikumar, P. M. Vithalabhai, R. G. Bhat, B. N. Ganguli, J. Blumbach, H.-W. Fehlhaber (Hoechst India Ltd.), IN 169250, **1991** [*Chem. Abstr.* **1993**, 119, 179343].
- [69] a) T. Kamogashira, T. Nishida, M. Sugawara, *Agric. Biol. Chem.* **1983**, 47, 499–506; b) T. Nishida, M. Sugawara, T. Kamogashira (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), US 4378348, **1983** [*Chem. Abstr.* **1983**, 99, 138177]; c) P. W. Jeffs, B. Yellin, L. Mueller, S. L. Heald, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 471–477.
- [70] a) N. Tsuji, M. Kobayashi, T. Kamigauchi, Y. Yoshimura, Y. Terui, *J. Antibiot.* **1988**, 41, 819–822; b) R. Nagarajan, D. M. Berry, A. A. Schabel, *J. Antibiot.* **1989**, 42, 1438–1440; c) E. L. Fasola, J. A. Moody, D. N. Gerding, L. R. Peterson, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1990**, 34, 2007–2008.
- [71] E. Kondo, N. Tsuji, K. Matsumoto, Y. Kawamura, T. Yoshida, S. Matsuura, T. Kamigauchi (Shionogi and Co., Ltd.), EP 231111, **1987** [*Chem. Abstr.* **1987**, 107, 196526].
- [72] E. Kondo, Y. Kawamura, N. Tsuji, K. Matsumoto, M. Kobayashi, T. Kamigauchi, Y. Hayashi, T. Konishi (Shionogi and Co., Ltd.), EP 287110, **1988** [*Chem. Abstr.* **1990**, 113, 113843].
- [73] a) S. B. Christensen, H. S. Allaudeen, M. R. Burke, S. A. Carr, S. K. Chung, P. DePhillips, J. J. Dingerdissen, M. DiPaolo, A. J. Giovenella, S. L. Heald, L. B. Killmer, B. A. Mico, L. Mueller, C. H. Pan, B. L. Poehland, J. B. Rake, G. D. Roberts, M. C. Shearer, R. D. Sitrin, L. J. Nisbet, P. W. Jeffs, *J. Antibiot.* **1987**, 40, 970–990; b) S. A. Carr, L. Mueller, M. C. Shearer, S. B. Christensen IV, L. J. Nisbet, R. D. Sitrin, P. W. Jeffs, G. D. Roberts (SmithKline Beckman Corp.), EP 255256, **1988** [*Chem. Abstr.* **1988**, 109, 21640].
- [74] a) W. E. Grundy, A. C. Sinclair, R. J. Theriault, A. W. Goldstein, C. J. Rickher, H. B. Warren, Jr., T. J. Oliver, J. C. Sylvester, *Antibiot. Annu.* **1956–1957**, 687–692; b) J. E. Philip, J. R. Schenck, M. P. Hargie, *Antibiot. Annu.* **1956–1957**, 699–705; c) F. Sztaricskai, C. M. Harris, A. Neszmélyi, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7093–7099; d) C. M. Harris, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 363–365.
- [75] J. P. Waltho, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2475–2480.
- [76] a) A. K. Verma, A. K. Goel, V. A. Rao, A. Venkateswarlu, R. D. Sitrin, S. B. Christensen IV (Smith Kline Beckman Co.), EP 255299, **1988** [*Chem. Abstr.* **1988**, 109, 21639]; b) A. K. Verma, A. K. Geol, V. A. Rao, A. Venkateswarlu, R. Sitrin (Eskayef Ltd.), IN 162280, **1988** [*Chem. Abstr.* **1989**, 111, 172453].
- [77] F. Parenti, G. Beretta, M. Berti, V. Arioli, *J. Antibiot.* **1978**, 31, 276–283.

- [78] C. Quarta, A. Borghi, L. F. Zerilli, M. T. De Pietro, P. Ferrari, A. Trani, G. C. Lancini, *J. Antibiot.* **1996**, 49, 644–650.
- [79] K. S. Holdom, H. Maeda, J. C. Ruddock, J. Tone (Pfizer, Ltd.), EP 265143, **1988** [*Chem. Abstr.* **1988**, 111, 37965].
- [80] a) N. J. Skelton, D. H. Williams, M. J. Rance, J. C. Ruddock, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3757–3765; b) K. S. Holdom, J. C. Ruddock, J. Tone, H. Maeda (Pfizer Ltd.), GB 2243610, **1991** [*Chem. Abstr.* **1992**, 116, 170027].
- [81] J. B. Rake, R. Gerber, R. J. Mehta, D. J. Newman, Y. K. Oh, C. Phelen, M. C. Shearer, R. D. Sitrin, L. J. Nisbet, *J. Antibiot.* **1986**, 39, 58–67.
- [82] M. Nieto, H. R. Perkins, P. E. Reynolds, *Biochem. J.* **1972**, 126, 139–149.
- [83] a) A. Corti, C. Rurali, A. Borghi, G. Cassani, *Clin. Chem.* **1985**, 31, 1606–1610; b) L. Cavenaghi, A. Corti, G. Cassani, *J. Hosp. Infect.* **1986**, 7, 85–89.
- [84] P. W. Jeffs, L. J. Nisbet, in *Antibiotic Inhibition of Bacterial Cell Surface Assembly and Function* (Hrsg.: P. Actor, L. Danco-Moore, M. L. Higgins, S. R. J. Salton, G. D. Schockman) American Society of Microbiology, Washington, D. C. **1988**, S. 509–530.
- [85] a) S. J. Hammond, M. P. Williamson, D. H. Williams, L. D. Boeck, G. G. Marconi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 344–346; b) S. J. Hammond, D. H. Williams, R. V. Nielsen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 116–117.
- [86] M. Piccq, P. Dehottay, A. Biot, J. Dusart, *DNA Sequence* **1994**, 4, 219–229.
- [87] Für Übersichten und Diskussionen siehe: a) H. Kleinkauf, H. von Döhren, *Eur. J. Biochem.* **1990**, 192, 1–15; b) T. Stein, J. Vater, V. Kruft, A. Otto, B. Wittmann-Liebold, P. Franke, M. Panico, R. McDowell, H. R. Morris, *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 15428–15435; c) M. A. Marahiel, T. Stachelhaus, H. D. Mootz, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2651–2673.
- [88] A. M. A. van Wageningen, P. N. Kirkpatrick, D. H. Williams, B. R. Harris, J. K. Kershaw, N. J. Lennard, M. Jones, S. J. M. Jones, P. J. Solenberg, *Chem. Biol.* **1998**, 5, 155–162.
- [89] Für Übersichten und Diskussionen siehe: a) *Oxidative Coupling of Phenols* (Hrsg.: W. I. Taylor, A. R. Batterby), Dekker, New York, **1967**; b) K. B. G. Russell, *Natural Product Chemistry: A Mechanistic, Biosynthetic and Ecological Approach*, Apothekarsocieten, Stockholm, **1997**.
- [90] M. J. Zmijewski, Jr., B. Briggs, *FEMS Microbiol. Lett.* **1989**, 59, 129–133.
- [91] P. J. Solenberg, P. Matsushima, D. R. Stack, S. C. Wilkie, R. C. Thompson, R. H. Baltz, *Chem. Biol.* **1997**, 4, 195–202.
- [92] S. K. Chung, Y. K. Oh, P. Taylor, R. Gerber, L. J. Nisbet, *J. Antibiot.* **1986**, 39, 652–659.
- [93] J. F. Martin, A. L. Demain, *Microbiol. Rev.* **1980**, 44, 230–251.
- [94] M. C. Shearer, A. J. Giovenella, S. F. Grappel, R. D. Hedde, R. J. Mehta, Y. K. Oh, C. H. Pan, D. H. Pitkin, L. J. Nisbet, *J. Antibiot.* **1986**, 39, 1386–1394.
- [95] N. S. Egorov, E. G. Thoropova, L. A. Suchkova, *Mikrobiologiya* **1971**, 40, 475–480.
- [96] Zur Reinigung von Vancomycin · HCl durch präparative HPLC: R. Grahek, A. Bastarda (Le, tovarna Farmaceutskih), WO 9624614, **1996** [*Chem. Abstr.* **1996**, 125, 219751].
- [97] R. Nagarajan, A. A. Schabel, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1306–1307.
- [98] a) K. A. Smith, D. H. Williams, G. A. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974**, 2369–2376; b) G. A. Smith, K. A. Smith, D. H. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 2108–2115; c) C. M. Harris, J. J. Kibby, J. R. Fehlner, A. B. Raabe, T. A. Barber, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 437–445; d) P. W. Jeffs, G. Chan, L. Mueller, C. DeBrosse, L. Webb, R. Sitrin, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4272–4278.
- [99] C. M. Harris, H. Kopecka, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6915–6922.
- [100] Für eine Übersicht siehe: D. H. Williams, *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 469–477. Erst kürzlich erschien ein Aufsatz über die Wirkung von und die Resistenz gegen Glycopeptid-Antibiotika: D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1264–1286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1172–1193.
- [101] D. H. Williams, M. P. Williamson, D. W. Butcher, S. J. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1332–1339.
- [102] J. P. Waltho, D. H. Williams, *Ciba Found. Symp.* **1991**, 158, 73–86.
- [103] P. Groves, M. S. Searle, I. Chicarelli-Robinson, D. H. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 659–665.
- [104] P. Groves, M. S. Searle, J. P. Mackay, D. H. Williams, *Structure* **1994**, 2, 747–754.
- [105] Y. R. Cho, A. J. Maguire, A. C. Try, M. S. Westwell, P. Groves, D. H. Williams, *Chem. Biol.* **1996**, 3, 207–215.
- [106] Für eine Übersicht zur Chemie der Glycopeptid-Antibiotika, siehe: A. V. Rama Rao, M. K. Gurjar, K. L. Reddy, A. S. Rao, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2135–2167.
- [107] R. M. Williams, J. A. Hendrix, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 889–917.
- [108] D. A. Evans, J. A. Ellmann, K. M. DeVries, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8912–8914.
- [109] D. A. Evans, P. S. Watson, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3251–3254.
- [110] a) T. K. Chakraborty, K. A. Hussain, G. V. Reddy, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9179–9190; b) T. K. Chhakraborty, G. V. Reddy, K. A. Hussain, **1991**, 32, 7597–7600.
- [111] J. Zhu, J.-P. Bouillon, G. P. Singh, J. Chastanet, R. Beugelmans, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7081–7084.
- [112] F. A. Davis, D. L. Fanelli *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1981–1985.
- [113] M. J. Garcia, R. Azerad, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 85–92.
- [114] M. Bois-Choussy, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5662–5665.
- [115] T. Katsuki, V. S. Martin, *Org. React.* **1996**, 48, 1–299.
- [116] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483–2547.
- [117] G. Li, H.-T. Chang, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 449–452; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 451–454.
- [118] M. Caron, P. R. Carlier, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5187–5189.
- [119] D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3561–3565.
- [120] D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, R. T. Beresis, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4721–4736.
- [121] D. A. Evans, T. C. Britton, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6881–6883.
- [122] D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4011–4030.
- [123] D. A. Evans, T. C. Britton, R. L. Dorow, J. F. Dellaria, Jr., *Tetrahedron* **1988**, 44, 5525–5540.
- [124] D. A. Evans, D. A. Evrard, S. D. Rychnovsky, T. Früh, W. G. Whittingham, K. M. DeVries, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1189–1192.
- [125] M. J. Stone, R. A. Maplestone, S. K. Rahman, D. H. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2663–2666.
- [126] a) A. J. Pearson, P. R. Bruhn, F. Gouzoules, S.-H. Lee, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 659–681; b) A. J. Pearson, S.-H. Lee, F. Gouzoules, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2251–2254; c) M. Chaari, A. Jenhi, J.-P. Laverne, P. Viallefont, *Tetrahedron* **1991**, 47, 4619–4630.
- [127] U. Schöllkopf, J. Nozulak, M. Grauert, *Synthesis* **1985**, 55–56.
- [128] P. J. Sinclair, D. Zhai, J. Reibenspies, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1103–1104.
- [129] P. Emmert, J. Meyer, C. Stucki, J. Schneebeli, J.-P. Obrecht, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1265–1268.
- [130] R. M. Williams, J. A. Hendrix, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3723–3728.
- [131] U. Schöllkopf, S. Grüttner, R. Anderskewitz, E. Egert, M. Dyrbusch, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 717–718; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 683–684.
- [132] M. Beller, M. Eckert, F. Vollmüller, S. Bogdanovic, H. Geissler, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1534–1536; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1494–1496.
- [133] G. Zhu, A. L. Casalnuovo, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8100–8101.
- [134] A. V. Rama Rao, T. K. Chakraborty, K. L. Reddy, A. S. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5043–5046.
- [135] C. J. Easton, C. A. Hutton, P. D. Roselt, E. R. T. Tieckink, *Tetrahedron* **1994**, 50, 7327–7340.
- [136] a) D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6757–6761; b) D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7151–7157; c) D. A. Evans, E. B. Sjogren, A. E. Weber, R. E. Conn, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 39–42.
- [137] U. Schöllkopf, J. Nozulak, U. Groth, *Synthesis* **1982**, 868–870.

- [138] a) U. Schöllkopf, T. Beulshausen, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 223–225; b) T. Beulshausen, U. Groth, U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1207–1209.
- [139] A. Solladié-Cavallo, T. Nsenda, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2191–2194.
- [140] a) V. P. Vassilev, T. Uchiyama, T. Kajimoto, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4081–4084; b) T. Kimura, V. P. Vassilev, G.-J. Shen, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11734–11742.
- [141] D. L. Boger, M. A. Patane, J. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8544–8556.
- [142] 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.
- [143] K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, H. Li, A. E. Koumbis, R. Hughes, S. Natarajan, N. F. Jain, J. M. Ramanjulu, S. Bräse, M. E. Solomon, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, Heft 9.
- [144] a) A. Girard, C. Greck, D. Ferroud, J. P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7967–7970; b) C. Greck, L. Bischoff, F. Ferreira, C. Pinel, E. Piveteau, J. P. Genêt, *Synlett* **1993**, 475–477.
- [145] N. W. Fadnavis, S. K. Vadivel, M. Sharfuddin, U. T. Bhalerao, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 4003–4006.
- [146] F. M. Hauser, S. R. Ellenberger, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 35–67.
- [147] a) M. Furukawa, Y. Iitaka, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3287–3290; b) N. Kanda, *J. Antibiot.* **1971**, 24, 599–606.
- [148] S. Kondo, M. Miyamoto, H. Naganawa, T. Takeuchi, H. Umezawa, *J. Antibiot.* **1977**, 30, 1143–1145.
- [149] a) U. Sequin, C. T. Bedford, S. K. Chung, A. I. Scott, *Chimia* **1975**, 29, 527–528; b) H. Schmitz, K. E. Crook, J. A. Bush, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1966**, 606–612; c) W. T. Bradner, B. Heinemann, A. Gourevitch, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1966**, 613–618.
- [150] a) I. Kimura, K. Yamamoto, K.-I. Harada, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1917–1920; b) I. Kimura, Y. Ota, R. Kimura, T. Ito, Y. Yamada, Y. Kimura, Y. Sato, H. Watanabe, Y. Mori, K.-I. Harada, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1921–1924; c) K. Harada, I. Kimura, T. Sakazaki, H. Myrata, M. Suzuki, *J. Antibiot.* **1989**, 42, 1056–1062.
- [151] H. Murata, K. Harada, M. Suzuki, T. Ikemoto, T. Shibuya, T. Haneishi, A. Torikata, *J. Antibiot.* **1989**, 42, 701–710.
- [152] F. Sztaricskai, I. Pelyvas-Ferencsik in *Glycopeptide Antibiotics*, (Hrsg.: R. Nagarajan), Dekker, New York, **1994**, S. 105–193.
- [153] I. Paterson, M. D. McLeod, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9065–9068.
- [154] R. S. Coleman, J. R. Fraser, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 385–392.
- [155] C.-H. Lin, T. Sugai, R. L. Halcomb, Y. Ichikawa, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10138–10145.
- [156] K. Tushima, T. Yoshida, S. Mukaiyama, K. Tatsuta, *Carbohydr. Res.* **1991**, 222, 173–188.
- [157] W. R. Roush, R. J. Brown, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5093–5101.
- [158] J. Rohr, S.-E. Wohler, C. Oelkers, A. Kirschning, M. Ries, *Chem. Commun.* **1997**, 973–974.
- [159] A. Sobti, G. A. Sulikowski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4193–4196.
- [160] P. Herczegh, I. Kovacs, A. Laszlo, Z. Dinya, F. J. Sztaricskai, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 599–600.
- [161] R. H. Schlessinger, D. D. Graves, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4381–4384.
- [162] T. R. Kelly, P. N. Kaul, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2775–2777.
- [163] S. L. Gupta, *Carbohydr. Res.* **1974**, 37, 381–383.
- [164] W. W. Lee, H. Y. Wu, J. E. Christensen, L. Goodman, D. W. Henry, *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 768–769.
- [165] P. M. Wovkulich, M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3956–3958.
- [166] K. Heyns, J. Feldmann, D. Hadamczyk, J. Schwentner, J. Thiem, *Chem. Ber.* **1981**, 114, 232–239.
- [167] S. Hanessian, J. Kloss, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1261–1264.
- [168] D.-C. Ha, D. J. Hart, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4489–4492.
- [169] D. Socha, M. Jurczak, M. Chmielewski, *Tetrahedron* **1997**, 53, 739–746.
- [170] W. W. Lee, H. Y. Wu, J. J. Marsh, Jr., C. W. Mosher, E. M. Acton, L. Goodman, D. W. Henry, *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 767–768.
- [171] H. H. Baer, F. F. Z. Georges, *Carbohydr. Res.* **1977**, 55, 253–258.
- [172] I. Pelyvas, F. Sztaricskai, R. Bogner, *Carbohydr. Res.* **1977**, 55, C17–C19.
- [173] G. Fronza, C. Fuganti, P. Grasselli, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2999–3000.
- [174] C. H. Heathcock, S. H. Montgomery, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4637–4640.
- [175] Y. Hamada, A. Kawai, T. Matsui, O. Hara, T. Shioiri, *Tetrahedron* **1990**, 46, 4823–4846.
- [176] T. T. Thang, F. Winternitz, A. Olesker, A. Lagrange, G. Lukacs, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 153–154.
- [177] H. I. Ahmad, J. S. Brimacombe, A. S. Mengech, L. C. N. Tucker, *Carbohydr. Res.* **1981**, 93, 288–293.
- [178] A. Klemer, H. Wilbers, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 815–823.
- [179] G. Fronza, C. Fuganti, P. Grasselli, G. Pedrocchi-Fantoni, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5073–5076.
- [180] G. Fronza, C. Fuganti, P. Grasselli, G. Pedrocchi-Fantoni, *J. Carbohydrate Chem.* **1983**, 2, 225–248.
- [181] Y. Hamada, A. Kawai, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5413–5414.
- [182] R. Greven, P. Jütten, H.-D. Scharf, *Carbohydr. Res.* **1995**, 275, 83–93.
- [183] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, F. L. van Delft, F. Rübsam, R. M. Rodríguez, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1972–1974; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1871–1874.
- [184] J. S. Brimacombe, L. W. Doner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1974**, 62–65.
- [185] J. S. Brimacombe, A. S. Mengech, M. S. Saeed, *Carbohydr. Res.* **1979**, 75, C5–C7.
- [186] J. Yoshimura, M. Matsuzawa, K.-I. Sato, Y. Nagasawa, *Carbohydr. Res.* **1979**, 76, 67–78.
- [187] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, N. F. Jain, N. Winssinger, R. Hughes, T. Bando, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 253–255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 240–244.
- [188] L.-F. Tietze, R. Fischer, H.-J. Guder, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4661–4664.
- [189] R. G. Dushin, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3471–3475.
- [190] R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 763–764; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 731–732.
- [191] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, N. F. Jain, T. Bando, R. Hughes, N. Winssinger, S. Natarajan, A. E. Koumbis, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, Heft 9.
- [192] M. Ge, C. Thompson, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11014–11015.
- [193] a) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, D. A. Evrard, K. M. DeVries, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6426–6427; b) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6029–6032.
- [194] D. L. Boger, O. Loiseleur, S. L. Castle, R. T. Beresis, J. H. Wu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 3199–3202.
- [195] D. L. Boger, R. T. Beresis, O. Loiseleur, J. H. Wu, S. L. Castle, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 721–724.
- [196] 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.
- [197] Y. Suzuki, S. Nishiyama, S. Yamamura, *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu* **1989**, 190–196.
- [198] D. L. Boger, J. Zhou, R. M. Borzilleri, S. Nukui, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1089–1092.
- [199] S. Nishiyama, M. H. Kim, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8397–8400.
- [200] T. Inoue, T. Sasaki, H. Takayanagi, Y. Harigaya, O. Hoshino, H. Hara, T. Inaba, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3936–3937.
- [201] a) M. E. Jung, D. Jachiet, J. C. Rohloff, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4211–4214; b) M. E. Jung, L. S. Starkey, *Tetrahedron* **1997**, 53, 8815–8824; c) M. E. Jung, L. S. Starkey, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7363–7366.
- [202] D. L. Boger, R. M. Borzilleri, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 1187–1190.
- [203] R. Beugelmans, A. Bigot, M. Bois-Choussy, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 771–774.
- [204] a) D. L. Boger, D. Yohannes, *Synlett* **1990**, 33–36; b) D. L. Boger, J. B. Myers, D. Yohannes, P. A. Kitos, O. Suntonwat, J. C. Kitos, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, 1, 313–316.
- [205] T. Inaba, I. Umezawa, M. Yuasa, T. Inoue, S. Mihashi, H. Itokawa, K. Ogura, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2957–2958.

- [206] a) D. L. Boger, D. Yohannes, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1427–1429; b) D. L. Boger, J. B. Myers, Jr., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5385–5390; c) D. L. Boger, D. Yohannes, J. B. Myers, Jr., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1319–1321; d) D. L. Boger, D. Yohannes, J. Zhou, M. A. Patane, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3420–3430; e) D. L. Boger, J. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7364–7378.
- [207] T. Inoue, T. Inaba, I. Umezawa, M. Yuasa, H. Itokawa, K. Ogura, K. Komatsu, H. Hara, O. Hoshino, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1325–1335.
- [208] A. Bigot, R. Beugelmans, J. Zhu, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10753–10764.
- [209] a) S. Sano, K. Ikai, H. Kuroda, T. Nakamura, A. Obayashi, Y. Ezure, H. Enomoto, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1674–1684; b) S. Sano, K. Ikai, K. Katayama, K. Takesako, T. Nakamura, A. Obayashi, Y. Ezure, H. Enomoto, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1685–1696; c) S. Sano, M. Ueno, K. Katayama, T. Nakamura, A. Obayashi, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1697–1703.
- [210] S. Nishiyama, Y. Suzuki, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 559–562.
- [211] U. Schmidt, D. Weller, A. Holder, A. Lieberknecht, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3227–3230.
- [212] D. A. Evans, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1063–1072.
- [213] D. L. Boger, D. Yohannes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 245–250.
- [214] a) A. V. Rama Rao, T. K. Chakraborty, K. L. Reddy, A. S. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4799–4802; b) A. V. Rama Rao, M. K. Gurjar, A. B. Reddy, V. B. Khare, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1657–1660.
- [215] a) R. Beugelmans, A. Bigot, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7391–7394; b) R. Beugelmans, A. Bigot, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5649–5652.
- [216] A. J. Pearson, K. Lee, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2304–2313.
- [217] S. Nishiyama, Y. Suzuki, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 379–382.
- [218] a) S. Tamai, M. Kaneda, S. Nakamura, *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1130–1136; b) M. Kaneda, S. Tamai, S. Nakamura, T. Hirata, Y. Kushi, T. Suga, *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1137–1140.
- [219] S. Nishiyama, K. Nakamura, Y. Suzuki, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4481–4484.
- [220] a) D. L. Boger, J. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11426–11433; b) D. L. Boger, J. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1601.
- [221] D. L. Boger, S. M. Sakya, D. Yohannes, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4204–4207.
- [222] a) E. A. Couladouros, I. C. Soufli, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4409–4412; b) E. A. Couladouros, I. C. Soufli, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9369–9372; c) E. A. Couladouros, I. C. Soufli, V. I. Moutsos, R. K. Chadha, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 33–43.
- [223] S. Nishiyama, T. Suzuki, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3699–3702.
- [224] a) M. J. Mann, N. Pant, A. D. Hamilton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 158–160; b) N. Pant, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2002–2003.
- [225] M. J. Stone, M. S. van Dyk, P. M. Booth, D. H. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1629–1635.
- [226] a) M. J. Crimmin, A. G. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2017–2020; b) M. J. Crimmin, A. G. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2021–2024.
- [227] 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**, 1693–1695.
- [228] A. J. Pearson, H. Shin, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2314–2323.
- [229] a) H. Noda, M. Niwa, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3247–3248; b) S. Nishiyama, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1281–1284.
- [230] a) Y. Suzuki, S. Nishiyama, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6043–6046; b) Y. Suzuki, S. Nishiyama, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4053–4056; c) K. Nakamura, S. Nishiyama, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8621–8624.
- [231] H. Konishi, T. Okuno, S. Nishiyama, S. Yamamura, K. Koyasu, Y. Terada, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8791–8794.
- [232] A. V. Rama Rao, M. K. Gurjar, V. Kaiwear, V. B. Khare, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1661–1664.
- [233] A. V. Rama Rao, K. L. Reddy, A. S. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *28*, 5047–5050.
- [234] J. F. Bunnett, R. E. Zahler, *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273–412.
- [235] M. J. Rarick, R. Q. Brewster, F. B. Dains, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 1289–1290.
- [236] a) R. Beugelmans, G. P. Singh, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7741–7744; b) R. Beugelmans, G. P. Singh, M. Bois-Choussy, J. Chastanet, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5535–5542; c) R. Beugelmans, J. Zhu, N. Husson, M. Bois-Choussy, G. P. Singh, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 439–440; d) R. Beugelmans, S. Bourdet, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1279–1282; e) M. Bois-Choussy, R. Beugelmans, J.-P. Bouillon, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4781–4784; f) J. Zhu, R. Beugelmans, S. Bourdet, J. Chastanet, G. Roussi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6389–6396; g) M. Bois-Choussy, L. Neuville, R. Beugelmans, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9309–9322.
- [237] a) A. V. Rama Rao, K. L. Reddy, A. S. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8465–8468; b) A. V. Rama Rao, K. L. Reddy, A. S. Rao, T. V. S. K. Vittal, M. M. Reddy, P. L. Pathi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3023–3026.
- [238] D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 3091–3096.
- [239] a) G. Roussi, E. G. Zamora, A.-C. Carbonenelle, R. Beugelmans, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4405–4406; b) G. Roussi, E. G. Zamora, A.-C. Carbonenelle, R. Beugelmans, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4401–4404.
- [240] R. Beugelmans, L. Neuville, M. Bois-Choussy, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8787–8790.
- [241] C. Vergne, M. Bois-Choussy, R. Beugelmans, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1403–1406.
- [242] R. Beugelmans, M. Bois-Choussy, C. Vergne, J.-P. Bouillon, J. Zhu, *Chem. Commun.* **1996**, 1029–1030.
- [243] M. Bois-Choussy, C. Vergne, L. Neuville, R. Beugelmans, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5795–5798.
- [244] J. Zhu, *Synlett* **1997**, 133–144.
- [245] A. J. Pearson, H. Shin, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7527–7538.
- [246] A. J. Pearson, G. Bignan, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 735–738.
- [247] A. J. Pearson, A. M. Gelormini, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4561–4570.
- [248] A. J. Pearson, G. Bignan, P. Zhang, M. Chelliah, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3940–3941.
- [249] A. J. Pearson, M. V. Chelliah, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3087–3098.
- [250] J. W. Janetka, D. H. Rich, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10585–10586.
- [251] Für eine Übersicht und zum Mechanismus siehe: a) H. Weingarten, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3624–3626; b) J. Lindley, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433–1456.
- [252] D. L. Boger, Y. Nomoto, B. R. Teegarden, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1425–1433.
- [253] J.-F. Marcoux, S. Doye, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10539–10540.
- [254] 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.
- [255] K. C. Nicolaou, H. Li, C. N. C. Boddy, J. M. Ramanjulu, T.-Y. Yue, S. Natarajan, X.-J. Chu, S. Bräse, F. Rübsam, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, Heft 9.
- [256] K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Natarajan, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [257] D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933–2936.
- [258] D. A. Evans, J. L. Katz, T. R. West, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2937–2940.
- [259] a) M. E. Jung, D. Jachiet, S. I. Khan, C. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 361–364; b) M. E. Jung, C. Kim, L. von dem Bussche, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3248–3249.
- [260] S. Bräse, A. de Meijere in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, (Hrsg.: P. J. Stang, F. Diederich), VCH, Weinheim, **1997**, S. 99–166.
- [261] K. C. Nicolaou, S. Bräse, S. Natarajan, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [262] R. K. Olsen, X. Feng, M. Campbell, R.-L. Shao, S. K. Math, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6025–6031.
- [263] Übersicht über Biarylsynthesen: G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1006–1019; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 977–991.

- [264] G. Bringmann, J. R. Jansen, H.-P. Rink, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 917–919; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 913–915.
- [265] A. V. Rama Rao, T. K. Chakraborty, S. P. Joshi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4045–4048.
- [266] A. V. Rama Rao, K. L. Reddy, M. M. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5039–5042.
- [267] a) Übersicht: N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483; b) ein neueres Beispiel: T. R. Hoye, M. Chen, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7940–7942.
- [268] A. G. Brown, M. J. Crimmin, P. D. Edwards, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1992**, 123–130.
- [269] M. K. Gurjar, N. K. Tripathy, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2163–2166.
- [270] K. C. Nicolaou, J. M. Ramajulu, S. Natarajan, S. Bräse, H. Li, C. N. C. Boddy, F. Rübsam, *Chem. Commun.* **1997**, 1899–1900.
- [271] a) M. Reuman, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1985**, 41, 837–860; b) A. I. Meyers, A. Meier, D. J. Rawson, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 853–856.
- [272] J. Zhu, R. Beugelmans, A. Bigot, G. P. Singh, M. Bois-Choussy, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7401–7404.
- [273] a) M. F. Semmelhack, P. Helquist, L. D. Jones, L. Keller, L. Mendelson, L. S. Ryono, J. G. Smith, R. D. Stauffer, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6460–6471; b) P. E. Fanta, *Synthesis* **1974**, 9–21.
- [274] K. C. Nicolaou, X.-J. Chu, J. M. Ramajulu, S. Natarajan, S. Bräse, F. Rübsam, C. N. C. Boddy, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1551–1552; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1539–1540.
- [275] D. A. Evans, C. J. Dinsmore, A. M. Ratz, D. A. Evrard, J. C. Barrow, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3417–3418.
- [276] D. A. Evans, J. C. Barrow, P. S. Watson, A. M. Ratz, C. J. Dinsmore, D. A. Evrard, K. M. DeVries, J. A. Ellmann, S. D. Rychnovsky, J. Lacour, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3419–3420.
- [277] D. A. Evans, C. J. Dinsmore, A. M. Ratz, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3189–3192.
- [278] D. A. Evans, M. R. Wood, B. W. Trotter, T. I. Richardson, J. C. Barrow, J. K. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2864–2868; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2700–2704.
- [279] 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.
- [280] K. C. Nicolaou, A. E. Koumbis, M. Takayanagi, S. Natarajan, N. F. Jain, T. Bando, H. Li, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, Heft 9.
- [281] K. C. Nicolaou, N. F. Jain, S. Natarajan, R. Hughes, M. Solomon, H. Li, J. M. Ramanjulu, M. Takayanagi, A. Koumbis, T. Bando, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2879–2881; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2714–2717.
- [282] 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.
- [283] a) J. P. Tam, W. F. Heath, R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5242–5251; b) J. P. Tam, W. F. Heath, R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6442–6455.
- [284] *Encyclopedia of Microbiology Vol. 1*, (Hrsg.: J. Lederberg), Academic Press, San Diego, **1992**.
- [285] Dies ist das Pentapeptid, das in *Staphylococci* vorkommt. In der Regel lautet die Sequenz L-Ala-D-Glu-X-D-Ala-D-Ala, dabei ist X meistens meso-Diaminopimelat (m-DAP) für Gram-negative Bakterien und L-Lys für Gram-positive.
- [286] T. D. H. Bugg, C. T. Walsh, *Nat. Prod. Rev.* **1992**, 199–215.
- [287] C. T. Walsh, S. L. Fisher, I.-S. Park, M. Prahalad, Z. Wu, *Chem. Biol.* **1996**, 3, 21–28.
- [288] J. P. Waltho, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2475–2480.
- [289] J. P. Mackay, U. Gerhard, D. A. Beauregard, R. A. Maplestone, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4573–4580.
- [290] D. H. Williams, A. J. Maguire, W. Tsuzuki, M. S. Westwell, *Science* **1998**, 280, 711–714.
- [291] J. P. Mackay, U. Gerhard, D. A. Beauregard, M. S. Westwell, M. S. Searle, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4581–4590.
- [292] a) R. Leclercq, E. Derlot, J. Duval, P. Courvalin, *N. Engl. J. Med.* **1988**, 319, 157–161; b) A. H. C. Uttley, C. H. Collins, J. Naidoo, R. C. George, *Lancet* **1988**, 1, 57–58.
- [293] Übersichten zum Thema Glycopeptid-Resistenz: a) N. Woodford, A. P. Johnson, D. Morrison, D. C. E. Speller, *Clin. Microbiol. Rev.* **1995**, 8, 585–615; b) B. E. Murray, *Am. J. Med.* **1997**, 102, 284–293.
- [294] W. C. Noble, Z. Virani, R. G. A. Gee, *FEMS Microbiol. Lett.* **1992**, 93, 195–198.
- [295] J. C. Silva, A. Haldimann, M. K. Prahalad, C. T. Walsh, B. L. Wanner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, 95, 11951–11956.
- [296] P. H. Axelsen, D. Li, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 877–881.
- [297] R. D. G. Cooper, N. J. Snyder, M. J. Zweifel, M. A. Staszak, S. C. Wilkie, T. I. Nicas, D. L. Mullen, T. F. Butler, M. J. Rodriguez, B. E. Huff, R. C. Thompson, *J. Antibiotics* **1996**, 49, 575–581.
- [298] P. E. Reynolds, H. A. Smith, A. J. Maguire, S. Dutka-Malen, P. Courvalin, *Biochem. J.* **1994**, 301, 5–8.
- [299] a) I.-S. Park, C.-H. Lin, C. T. Walsh, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 10040–10044; b) A. M. A. van Wageningen, T. Staroske, D. H. Williams, *Chem. Commun.* **1998**, 1171–1172.
- [300] M. Arthur, P. Courvalin, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, 37, 1563–1571.
- [301] T. D. H. Bugg, G. D. Wright, S. Dutka-Malen, M. Arthur, P. Courvalin, C. T. Walsh, *Biochemistry* **1991**, 30, 10408–10415.
- [302] T. D. H. Bugg, S. Dutka-Malen, M. Arthur, P. Courvalin, C. T. Walsh, *Biochemistry* **1991**, 30, 2017–2021.
- [303] P. E. Reynolds, F. Depardieu, S. Dutka-Malen, M. Arthur, P. Courvalin, *Mol. Microbiol.* **1994**, 13, 1065–1070.
- [304] Z. Wu, G. D. Wright, C. T. Walsh, *Biochemistry*, **1995**, 34, 2455–2463.
- [305] J. Grissom-Arnold, W. E. Alborn, T. I. Nicas, S. R. Jaskuns, *Microb. Drug. Resist.* **1997**, 3, 53–64.
- [306] M. Arthur, F. Depardieu, C. Molinas, P. Reynolds, P. Courvalin, *Gene* **1995**, 154, 87–92.
- [307] K. Hiramatsu, H. Hanaki, T. Ino, K. Yabuta, T. Oguri, E. C. Tenover, *J. Antimicrob. Chemother.* **1997**, 40, 585–615.
- [308] K. Hiramatsu, *Am. J. Med. Proc. Symp.* **1998**, 104(5A), 7S–11S.
- [309] H. Hanaki, H. Labischinski, Y. Inaba, N. Kondo, H. Murakami, K. Hiramatsu, *J. Antimicrob. Chemother.* **1998**, 42, 315–320.
- [310] R. Nagarajan, A. A. Schabel, J. L. Occolowitz, F. T. Counter, J. L. Ott, *J. Antibiot.* **1988**, 41, 430–438.
- [311] R. Nagarajan, A. A. Schabel, J. L. Occolowitz, F. T. Counter, J. L. Ott, A. M. Felty-Duckworth, *J. Antibiot.* **1989**, 42, 63–73.
- [312] M. J. Rodriguez, N. J. Snyder, M. J. Zweifel, S. C. Wilkie, D. R. Stack, R. D. G. Cooper, T. I. Nicas, D. L. Mullen, T. F. Butler, R. C. Thompson, *J. Antibiot.* **1998**, 51, 560–569.
- [313] N. E. Allen, D. L. LeTourneau, J. N. Hobbs, Jr., *J. Antibiot.* **1997**, 50, 677–684.
- [314] S. M. Payne, *Crit. Rev. Microbiol.* **1988**, 16, 81–111.
- [315] M. Ghosh, M. J. Miller, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 43–48.
- [316] A. Malabarba, A. Trani, P. Strazzolini, G. Cietto, P. Ferrari, G. Tarzia, R. Pallanza, M. Berti, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 2450–2460.
- [317] M. Venditti, A. Tarasi, V. Gelfusa, Vincenzo, E. Nicastrì, A. Penni, P. Martino, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, 37, 1190–1192.
- [318] A. Malabarba, R. Ciabatti, J. Kettenring, R. Scotti, G. Canadiani, R. Pallanza, M. Berti, B. P. Goldstein, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4054–4060.
- [319] R. E. W. Hancock, S. W. Farmer, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, 37, 453–456.
- [320] C. M. Harris, R. Kannan, H. Kopecka, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 6652–6658.
- [321] U. Gerhard, J. P. Mackay, R. A. Maplestone, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 232–237.
- [322] J. C. J. Barna, D. H. Williams, P. Strazzolini, A. Malabarba, T.-W. C. Leung, *J. Antibiot.* **1984**, 37, 1204–1208.
- [323] B. Cavalleri, P. Ferrari, A. Malabarba, A. Magni, R. Pallanza, G. G. Gallo, *J. Antibiot.* **1987**, 40, 49–59.
- [324] a) A. Malabarba, R. Ciabatti, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2988–2990; b) A. Malabarba, R. Ciabatti, M. Maggini, P. Ferrari, L. Colombo, M. Denaro, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2151–2157.
- [325] A. Malabarba, R. Ciabatti, J. Kettenring, P. Ferrari, K. Vékey, E. Bellasia, M. Denaro, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2137–2150.
- [326] A. Malabarba, R. Ciabatti, E. Gerli, F. Ripamonti, P. Ferrari, L. Colombo, E. N. Olsufyeva, A. Y. Pavlov, M. I. Reznikova, E. I. Lazhko, M. N. Preobrazhenskaya, *J. Antibiot.* **1997**, 50, 70–81.
- [327] A. Malabarba, T. I. Nicas, R. C. Thompson, *Med. Res. Rev.* **1997**, 17, 69–137.

- [328] U. N. Sundram, J. H. Griffin, T. I. Nicas, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13107–13108.
- [329] T. Staroske, D. H. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4917–4920.
- [330] a) J. Rao, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10286–10290; b) J. Rao, J. Lahiri, L. Isaacs, R. M. Weis, G. M. Whitesides, *Science* **1998**, *280*, 708–711.
- [331] B. Hinz, P. Seiler, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 942–960.
- [332] E. Riva, P. Ferrari, M. Denaro, G. Cassani (Gruppo Lepetit S. p. A.), EP 326029, **1989** [*Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 58794].
- [333] M. Debono, R. M. Molloy, R. Nagarajan, A. A. Schabel (Lilly, Eli, and Co.), EP 365319, **1990** [*Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 191974].
- [334] T. Haishi, H. Okazaki, A. Torigata, M. Nakajima, R. Enokida, T. Katayama, S. Iwato (Sankyo Co., Ltd.), JP 6317897, **1988** [*Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 93551].
- [335] T. Haishi, H. Okazaki, A. Torigata, M. Nakajima, R. Enokida, T. Katayama, S. Iwato (Sankyo Co., Ltd.), JP 63146797, **1988** [*Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 6358].
- [336] S. B. Christensen, IV, S. K. Chung, P. W. Jeffs (SmithKline Beckman Corp., USA), EP 273727, **1988** [*Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 192301].
- [337] A. Malabarba, R. Ciabatti, R. Scotti, B. P. Goldstein, P. Ferrari, M. Kurz, B. P. Andreini, M. Denaro, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 869–883.
- [338] A. Malabarba, R. Ciabatti, G. Panzone, A. M. Marazzi (Gruppo Lepetit S. p. A.), EP 525499, **1993** [*Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 117839].
- [339] R. D. Sitrin (SmithKline Beckman Corp.), EP 301785, **1989** [*Chem. Abstr.* **1989**, *111*, 96978].
- [340] A. Malabarba, J. K. Kettenring (Gruppo Lepetit S. p. A.), EP 460448, **1991** [*Chem. Abstr.* **1992**, *117*, 124474].
- [341] M. Berti, G. Candiani, M. Borgonovi, P. Landini, F. Ripamonti, R. Scotti, L. Cavenaghi, M. Denaro, B. P. Goldstein, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 446–452.
- [342] F. Biavasco, R. Lupidi, P. E. Varaldo, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 331–338.
- [343] a) T. I. Nicas, D. L. Mullen, J. E. Flokowitsch, D. A. Preston, N. J. Snyder, R. E. Stratford, R. D. G. Cooper, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 2585–2587; b) N. E. Allen, D. L. LeTourneau, J. N. Hobbs, Jr., *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 66–71.
- [344] T. I. Nicas, D. L. Mullen, J. E. Flokowitsch, D. A. Preston, N. J. Snyder, M. J. Zweifel, S. C. Wilkie, M. J. Rodriguez, R. C. Thompson, R. D. G. Cooper, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 2194–2199.
- [345] R. S. Schwalbe, A. C. McIntosh, S. Qaiyumi, J. A. Johnson, R. J. Johnson, K. M. Furness, W. J. Holloway, L. Steele-Moore, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1996**, *40*, 2416–2419.
- [346] R. Nagarajan, A. A. Schabel (Lilly, Eli, and Co.), EP 201251, **1986** [*Chem. Abstr.* **1986**, *107*, 97133].
- [347] R. D. G. Cooper, B. E. Huff, T. I. Nicas, J. T. Quatroche, M. J. Rodriguez, N. J. Snyder, M. A. Staszak, R. C. Thompson, S. C. Wilkie, M. J. Zweifel (Lilly, Eli, and Co.), EP 667353, **1995** [*Chem. Abstr.* **1996**, *124*, 9468].
- [348] R. Nagarajan, A. A. Schabel (Lilly, Eli, and Co.), EP 435503, **1991** [*Chem. Abstr.* **1992**, *116*, 6973].
- [349] R. Nagarajan, A. A. Schabel, J. L. Ocolowicz, F. T. Counter, J. L. Ott, *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1430–1438.
- [350] A. H. Hunt, R. M. Molloy, R. Nagarajan, A. A. Schabel (Lilly, Eli, and Co.), US 4639433, **1987** [*Chem. Abstr.* **1987**, *106*, 214396].
- [351] R. Nagarajan, A. A. Schabel (Lilly, Eli, and Co.), US 4643987, **1987** [*Chem. Abstr.* **1987**, *106*, 196794].
- [352] M. Debono (Lilly, Eli, and Co.), US 4497802, **1985** [*Chem. Abstr.* **1986**, *104*, 19820].
- [353] P. Seneci, A. Trani, P. Ferrari, R. Scotti, R. Ciabatti, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1633–1644.
- [354] R. Lattrell, H.-W. Fehlhaber, L. Vertesy, M. Limbert (Hoechst AG), DE 4226102, **1994** [*Chem. Abstr.* **1994**, *121*, 206026].
- [355] G. M. Clem, L. D. Boeck, M. T. Anderson, K. H. Michel (Lilly, Eli, and Co.), EP 142285 **1985** [*Chem. Abstr.* **1986**, *104*, 33025].
- [356] N. J. Snyder, R. D. G. Cooper, B. S. Briggs, M. Zmijewski, D. L. Mullen, R. E. Kaiser, T. I. Nicas, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 945–951.
- [357] A. Malabarba, F. Spreafico, P. Ferrari, J. Kettenring, P. Strazzolini, G. Tarzia, R. Pallanza, M. Berti, B. Cavalleri, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1684–1697.
- [358] R. M. Molloy, M. Debono (Lilly, Eli, and Co.), US 4504467, **1985** [*Chem. Abstr.* **1986**, *104*, 110179].
- [359] A. Malabarba, R. Ciabatti, J. K. Kettenring (Gruppo Lepetit S. p. A.), EP 409045, **1991** [*Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 9354].
- [360] D. A. Triplett, *Mayo Clin. Proc.* **1991**, *66*, 832–840.
- [361] P. J. Moughan, E. V. J. Stevens, I. D. Reisima, J. Rendel, *Anim. Prod.* **1989**, *49*, 63–71.
- [362] a) L. A. Svensson, K.-E. Karlsson, A. Karlsson, J. Vessman, *Chirality* **1998**, *10*, 273–280; b) H. Y. Aboul-Enein, V. Serignese, *Chirality* **1998**, *10*, 358–361.
- [363] K. H. Ekborg-Ott, Y. Liu, D. W. Armstrong, *Chirality* **1998**, *10*, 434–483.
- [364] K. H. Ekborg-Ott, J. P. Kullman, X. Wang, K. Gahm, L. He, D. W. Armstrong, *Chirality* **1998**, *10*, 627–660.
- [365] M. K. Gurjar, S. Pal, D. K. Mohapatra, *Heterocycles* **1999**, *50*, 109–116.
- [366] D. L. Boger, S. Miyazaki, S. H. Kim, J. H. Wu, O. Loiseleur, S. L. Castle, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3226–3227.
- [367] C. Thompson, M. Ge, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1237–1244.
- [368] M. Ge, Z. Chen, H. R. Onishi, J. Kohler, L. L. Silver, R. Kerns, S. Fukuzawa, C. Thompson, D. Kahne, *Science* **1999**, *284*, 507–511.
- [369] D. McPhail, A. Cooper, A. Freer, *Acta Crystallogr. B* **1999**, *55*, 534–535.
- [370] J. Rao, L. Yan, B. Xu, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2629–2630.
- [371] I. A. D. Lessard, C. T. Walsh, *Chem. Biol.* **1999**, *6*, 177–187.
- [372] A. T. Ulijasz, B. Weisblum, *J. Bacteriol.* **1999**, *181*, 627–631.
- [373] R. Xu, G. Greiveldinger, L. E. Marenus, A. Cooper, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4898–4899.
- [374] T. L. Smith, M. L. Pearson, K. R. Wilcox, C. Cruz, M. V. Lancaster, B. Robinson-Dunn, F. C. Tenover, M. J. Zervos, J. D. Band, E. White, W. R. Jarvis, *N. Engl. J. Med.* **1999**, *340*, 493–501.
- [375] K. Sieradzki, R. B. Roberts, S. W. Haber, A. Tomasz, *N. Engl. J. Med.* **1999**, *340*, 517–523.
- [376] F. A. Waldvogel, *N. Engl. J. Med.* **1999**, *340*, 556–557.