

Der Kampf um Calicheamicin γ_1^I

Von K. C. Nicolaou*

In memoriam Franz Sondheimer**

Vor ziemlich genau einem Jahr war die erste Totalsynthese von Calicheamicin γ_1^I vollbracht. Dieser Beitrag schildert – aus sehr persönlicher Sicht – in chronologischer Abfolge die Ereignisse, die zu diesem Triumph der Naturstoffsynthese führten.

Einleitung

Das griechische Wort Chaliche ($\chi\alpha\lambda\iota\chi\acute{\epsilon}$) bedeutet „Kieselstein aus Kalk“. Wohl kaum jemand hätte es für möglich gehalten, daß dieser kleine Kiesel seit Millionen von Jahren das Geheimnis von Calicheamicin γ_1^I [1] (Abb. 1) in

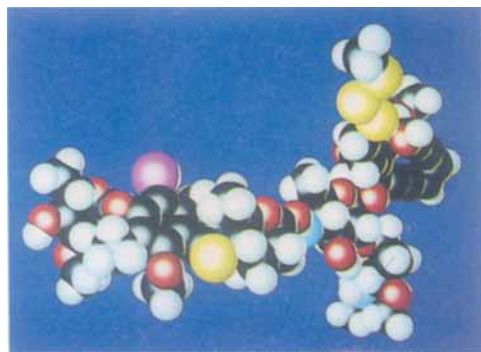
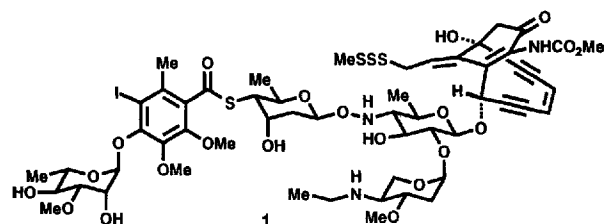


Abb. 1. Strukturformel (oben) sowie computersimuliertes Kalottenmodell (unten) von Calicheamicin γ_1^I .

sich birgt. Ein dem Stein anhaftender Mikroorganismus produziert dieses Antibiotikum mit Antitumorwirkung, das in der Fachwelt für so viel Aufregung gesorgt hat und noch immer jeden fasziniert, der mit ihm in Berührung kommt. Unter den zahlreichen Arbeitsgruppen, die das Glück hatten, mit dieser einzigartigen Verbindung arbeiten zu können, war auch die unsrige. Im folgenden will ich die Geschichte

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou
Department of Chemistry, The Scripps Research Institute
10666 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
und
Department of Chemistry, University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)
Telefax: Int. + 619/554-6738

[**] Franz Sondheimer, einer der bedeutendsten Acetylenchemiker dieses Jahrhunderts, ermöglichte dem Autor während seiner Doktorandenzeit am University College, London, zusammen mit P. J. Garratt erste Einblicke in die Acetylenchemie.

unseres Ringens um eine Totalsynthese von Calicheamicin γ_1^I erzählen. Die Anstrengungen zur Eroberung dieses molekularen Mount Everests lösten eine in der Naturstoffsynthese bislang noch kaum dagewesene Aufregung und Dramatik aus und rechtfertigen deshalb diesen persönlichen Bericht.

Beginnen wir mit einigen, Anfang der siebziger Jahre, eher esoterischen, aber wissenschaftlich fundamentalen Beobachtungen, die schließlich zu einer der bekanntesten chemischen Reaktionen der achtziger Jahre führen sollten. 1972 berichtete Robert Bergman, damals am California Institute of Technology (CalTech), über eine Reaktion, die er ebenso originell konzipiert wie gründlich untersucht hatte: Die Cycloaromatisierung von konjugierten *cis*-Endiinen zu 1,4-benzenoiden Diradikalen [2] (Abb. 2). Weder Bergman noch

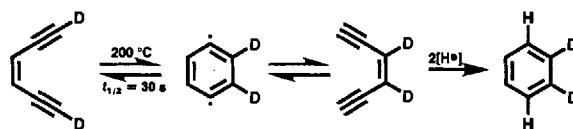


Abb. 2. Die Bergman-Cycloaromatisierung.

sonst jemand hätte es sich wohl träumen lassen, daß diese Art von Umsetzung, die auch von Sondheimer et al. [3] und Masamune et al. [4] beobachtet worden war und heute als Bergman-Reaktion bekannt ist, in der Natur möglicherweise schon seit Äonen bei der „chemischen Kriegsführung“ unter Mikroorganismen genutzt wird. Die starke antibiotische Wirkung von Calicheamicin γ_1^I beruht genau auf einer solchen Cyclisierung (Abb. 3).

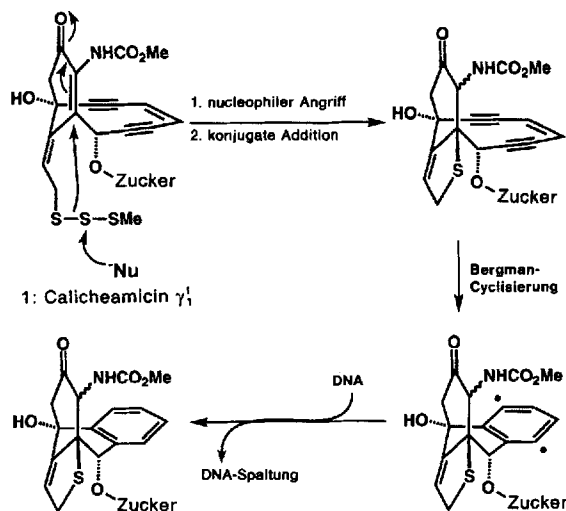


Abb. 3. Vorgeschlagener Mechanismus für die molekulare Wirkung von Calicheamicin γ_1^I .

Als ich im Juli 1986 an der Gordon Conference für Naturstoffchemie in New Hampton, New Hampshire, teilnahm, hatte ich das Glück, Robert Babine von den Lederle Labora-

tories kennenzulernen. Er spannte mich ziemlich auf die Folter, als er mir von einem neuen Naturstoff erzählte, mit dem sich die Lederle-Gruppe gerade beschäftigte. Diese Verbindung hätte nicht nur „eine verblüffende Struktur“, wie er sich ausdrückte, „sondern auch eine geradezu phänomenale biologische Aktivität“. Ohne mir irgendwelche Einzelheiten über die Molekülstruktur zu verraten, betonte Robert, daß sie zweifelsohne auch mich begeistern würde. Abschließend versicherte er mir, er werde dafür sorgen, daß ich bereits vor Veröffentlichung mehr über sie erfahre!

Im September 1986 erhielt ich dann einen Anruf von Robert Babine. Bereits am folgenden Tag machte ich mich auf nach Pearl River, New Jersey, wo mich die Lederle-Gruppe, zu der auch May Lee und George Ellestad gehörten, erwartete. Nach Unterzeichnung der üblichen Geheimhaltungserklärung wurde mir schließlich ein erster Blick auf die Struktur dieses „erstaunlichen Naturstoffs“ mit der Codebezeichnung LL-E33288 γ_1^1 gewährt (Abb. 4). Und ich

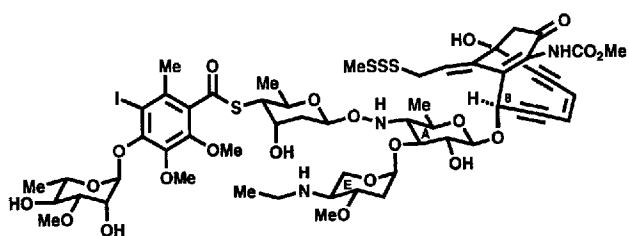


Abb. 4. September 1986: Erster Blick auf die Struktur von LL-E33288 γ_1^1 (Calicheamicin γ_1^1) während eines Besuchs bei den Lederle-Laboratorien. Dieser Strukturvorschlag erwies sich jedoch als teilweise falsch (falsche Konfiguration an C-8 des Aglykons sowie falsche Position der Verknüpfung von Ring E mit Ring A) und wurde später korrigiert. R. Babine, M. D. Lee, G. Ellestad, persönliche Mitteilung.

staunte tatsächlich nicht schlecht! Sprachlos ließ ich meine Blicke über diese Struktur gleiten, die mich sofort in ihren Bann zog und zwischen Zweifel, Erregung, Bewunderung und Optimismus schwanken ließ. Am Ende waren es Zweifel an „der Richtigkeit der Struktur“ die ich – nicht ohne insgeheime Zuversicht und Hoffnung – äußerte. „Ich kann einfach nicht glauben, daß ein derart gespanntes Ringsystem mit diesen Acetylengruppen überhaupt existieren kann“, sagte ich. „Und was hat es mit diesem Trisulfid auf sich? Wie sicher sind Sie sich mit der NH–O-Bindung?“ Nichtsdestoweniger gelang es der Lederle-Gruppe im Laufe des Tages, mich von der „Richtigkeit“ ihrer Struktur zu überzeugen. Als ich an diesem Abend – begeistert – nach Philadelphia zurück fuhr, begann ich darüber zu sinnieren, welche Überraschungen dieses Molekül hinsichtlich chemischer Synthese, molekularem Design, Biologie und Medizin für uns wohl bereithalten würde.

Der riskante Plan

Gleich am nächsten Morgen an der University of Pennsylvania bat ich zwei meiner besten Doktoranden, Nicos A. Petasis und Guido Zuccarello, zu einer Besprechung in mein Büro, um ihnen das Geheimnis der Struktur von LL-E33288 γ_1^1 anzuvertrauen; gemeinsam begannen wir eine Strategie für die Totalsynthese und die Lösung der damit verbundenen chemischen Probleme zu planen. Wir gaben dem Projekt den

Codenamen „Molecular Robotics“ und vereinbarten absolutes Stillschweigen über die Struktur bis zu einer etwaigen Freigabe durch die Lederle-Gruppe. Bis zum Februar 1987 hatten wir schließlich den Synthesepan fertig und einen Antrag auf Forschungsmittel ausgearbeitet und an die National Institutes of Health (NIH) eingereicht. Im darauffolgenden Sommer 1987 wurde die Struktur von LL-E33288 γ_1^1 , das inzwischen in Calicheamicin γ_1^1 umbenannt worden war, veröffentlicht (Abb. 5). Etwa zur gleichen Zeit erfuhren wir vom

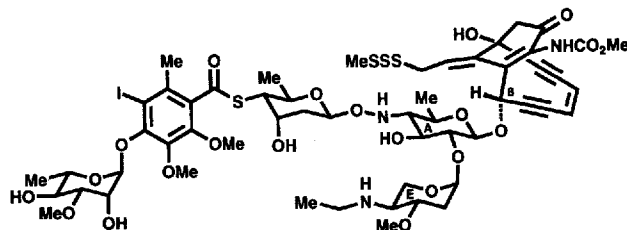


Abb. 5. Februar 1987: Die Lederle-Gruppe veröffentlicht die Struktur von Calicheamicin γ_1^1 . Die Konfiguration an C-8 des Aglykons ist jetzt richtig. M. D. Lee, T. S. Dunne, M. M. Siegel, C. C. Chang, G. O. Morton, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3464; M. D. Lee, T. S. Dunne, C. C. Chang, G. A. Ellestad, M. M. Siegel, G. O. Morton, W. J. McGahren, D. B. Borders, *ibid.* **1987**, *109*, 3466.

NIH, daß unser Antrag zur Annahme empfohlen sei, die Note 3.15 auf der Skala 1–5 erhalten hätte (1: beste Note, 5: schlechteste Note) und damit unterhalb des 87.2%-Niveaus läge (d.h. schlechter bewertet als 87.2% der in diesem Verfahren beurteilten Anträge). Die war, gelinde gesagt, eine herbe Enttäuschung für uns und blieb bis auf den heutigen Tag die schlechteste Bewertung, die unsere Arbeitsgruppe je vom NIH erhalten hat! Wie es sich im nachhinein herausstellen sollte, allerdings zu Recht: Abgesehen von den vielen fragwürdigen Schritten unseres Synthesevorschlags (wie hätten wir bei einer derart teuflischen und damals noch mit Unsicherheiten behafteten Struktur auch ohne solche Synthesestufen auskommen sollen?) war unsere Zielstruktur die falsche! Der Strukturvorschlag, den mir die Lederle-Gruppe im September 1986 gezeigt hatte, erwies sich hinsichtlich der Stereochemie an C-8 sowie der Verknüpfungsposition des Aminozuckers als falsch (Abb. 4 und 6)!

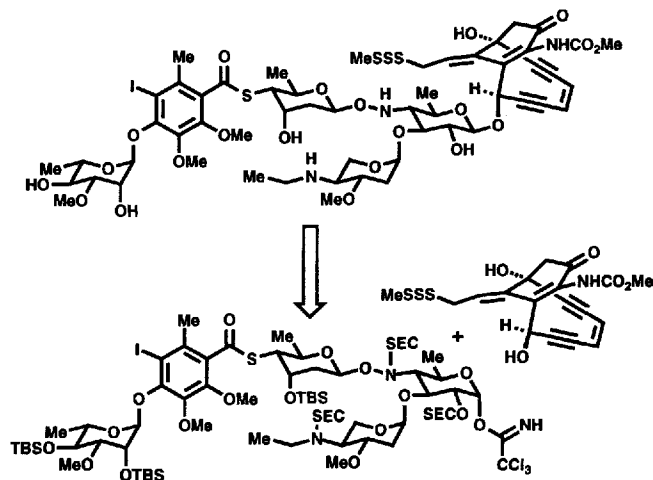


Abb. 6. Anfang 1987: Retrosynthetische Analyse von LL-E33288 γ_1^1 (falsches Isomer) aus unserem ursprünglich eingereichten Forschungsantrag. – Abkürzungen und Akronyme, z. B. für Schutzgruppen, werden in diesem Beitrag nicht erklärt; für Einzelheiten mag der Leser die Originalliteratur oder z. B. den großen Endiin-Übersichtsartikel von Nicolaou et al. im November 1991 in der *Angewandten Chemie* [1 b] zu Rate ziehen.

Wir mußten infolgedessen einen zweiten Anlauf unternehmen, um Forschungsmittel vom NIH zu erhalten. Sehr zu unserer Freude stimmte das wissenschaftliche Auswahlgremium diesmal unserem Antrag begeistert zu. Unser neuer Synthesevorschlag enthielt jetzt die richtige Zielstruktur, unterschied sich aber dennoch nicht wesentlich von unserem ursprünglich eingereichten. Betrachtet man die Ideen unseres ersten gescheiterten Antrags vor dem Hintergrund der später auf diesem Arbeitsgebiet entwickelten Chemie, so ist dies ebenso aufschlußreich wie in gewisser Weise amüsant.

Wie die retrosynthetische Analyse der (falschen) Zielstruktur in Abbildung 6 zeigt, hatten wir vor, den Kohlenhydratteil mit dem Aglykonfragment nach der Trichloroacetimidatmethode von Schmidt zu kuppeln. Interessanterweise gelang sowohl der Danishefsky-Gruppe – unseren Hauptkonkurrenten (siehe unten) – als auch uns dieser Schritt wie damals geplant.

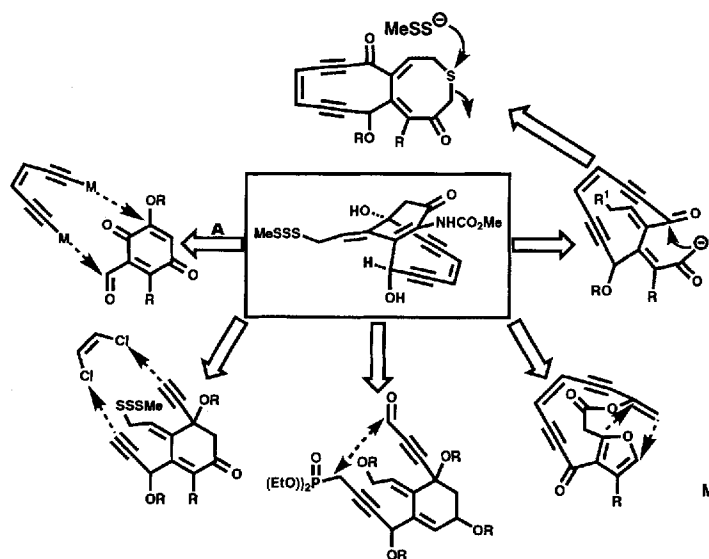


Abb. 7. Anfang 1987: Retrosynthetische Analyse des Aglykons aus unserem ursprünglich eingereichten Forschungsantrag; viele Wege ließen sich denken.

Abbildung 7 zeigt die retrosynthetische Analyse des Aglykonfragmentes, die damals zu fünf Alternativvorschläge zum Aufbau dieses ungewöhnlichen Ringsystems führte. Einer davon (Weg A) besteht im wesentlichen aus einer intramolekularen Acetylid-Aldehyd-Kondensation als Schlüsselschritt zur Bildung des zehngliedrigen Endiinringes. Bei der Synthese von Calicheamicinon und verwandter Systeme in mehreren Arbeitsgruppen, darunter die von Danishefsky, Kende und unsere (siehe unten), erwies sich gerade dieses Konzept als Methode der Wahl. Abbildung 8 verdeutlicht Einzelheiten unseres ursprünglichen Vorhabens und zeigt geplante Umsetzungen zu weiteren Folgestufen. Einige der anderen in Abbildung 7 gemachten Vorschläge blieben bis heute Kuriositäten.

Abbildung 9 faßt unsere ursprünglichen Ideen zum Aufbau des Kohlenhydratfragmentes zusammen. Wenn auch keine der beiden vorgeschlagenen Kupplungsreaktionen bei unserer Synthese tatsächlich zum Tragen kam, so zeigten die Pionierarbeiten der Gruppen von Kahne und Danishefsky zu Calicheamicin γ_1 dennoch unabhängig voneinander, daß die nucleophile Substitution eines Trifluormethansulfonats

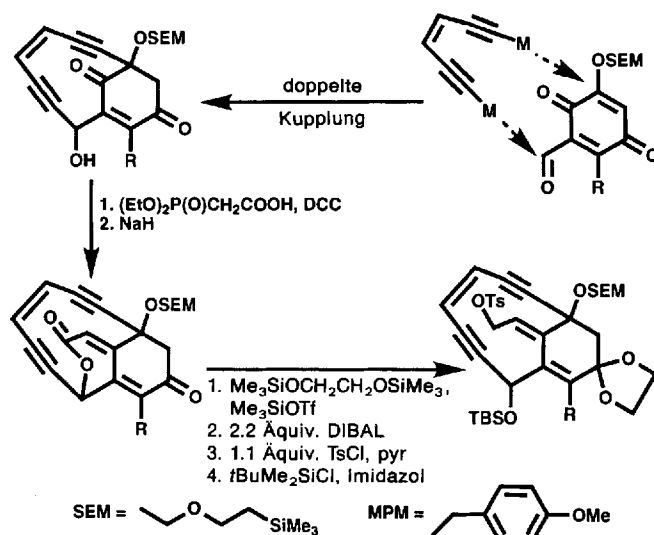


Abb. 8. Anfang 1987: Synthesevorschlag für das Aglykon aus unserem ursprünglich eingereichten Forschungsantrag.

(Triflats) durch ein Stickstoffnucleophil zur Knüpfung der NH-O-Bindung geeignet ist. Wir entschieden uns letztlich für die Bildung eines Oxims und anschließende Reduktion, um diese ungewöhnliche Bindung von Calicheamicin einzuführen (siehe unten).

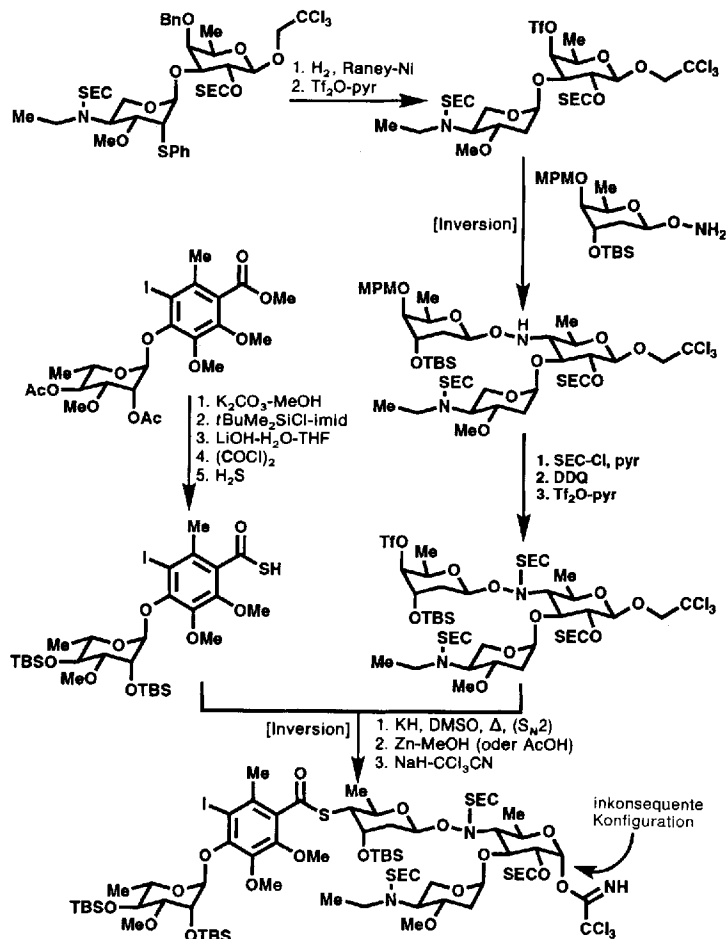


Abb. 9. Anfang 1987: Synthesevorschlag für das Oligosaccharid aus unserem ursprünglich eingereichten Forschungsantrag.

Der Wettstreit

Calicheamicin γ_1^I war als Zielstruktur eine ungeheure Herausforderung und eröffnete zugleich eine der seltenen Gelegenheiten, das gesamte Methodenarsenal der organischen Synthese und des Moleküldesigns kreativ zu nutzen. Obwohl ein solches Unterfangen idealerweise nicht von Zeitdruck oder Konkurrenzkampf begleitet sein sollte, ist es wohl nur allzu menschlich, wenn gerade bei attraktiven Projekten mit entsprechendem Risiko diese Faktoren hinzutreten. Dies war auch bei Calicheamicin γ_1^I der Fall, ob man es nun wahrhaben will oder nicht. Es steht wohl außer Frage, daß fast jeder, der diese Arena betrat – uns eingeschlossen – anfänglich Zweifel darüber hegte, ob die Totalsynthese eines derart komplexen und gespannten Moleküls überhaupt gelingen könnte! Wir waren jedoch genau wie die anderen davon überzeugt, daß aus einem solchen Projekt auf jeden Fall interessante wissenschaftliche Erkenntnisse resultieren sollten. Nicht nur um der Neugier des Lesers willen, sondern auch um dem Verdienst all jener Arbeitsgruppen gerecht zu werden, die auf so elegante Weise zu der großartigen Leistung der Totalsynthese von Calicheamicin beigetragen haben, seien im folgenden einige der Ereignisse hervorgehoben, die zu Meilensteinen auf dem Weg zu diesem Molekül wurden.

Für die erste große Überraschung sorgten Schreiber und Kiessling, als sie im August 1987 beim *Journal of the American Chemical Society* („JACS“) eine Arbeit einreichten, in der sie die Synthese eines Calicheamicinon-Modellsystems beschrieben, bei der eine atemberaubende intramolekulare Diels-Alder-Reaktion der Schlüsselschritt war (Abb. 10).

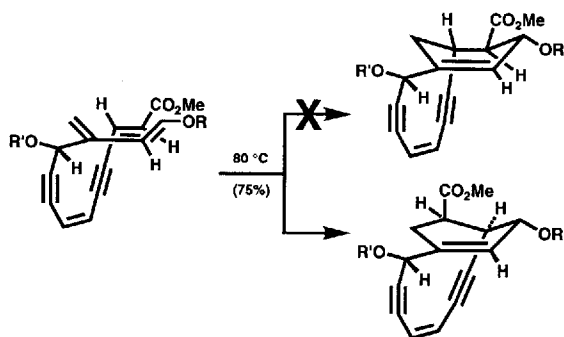


Abb. 10. August 1987: Schreiber et al. lassen die erste Bombe platzen; das Produkt der angeblich ersten Synthese eines Calicheamicinmodellsystems (S. L. Schreiber, L. L. Kiessling, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 631) hat jedoch, wie sich später (1988) herausstellt, die falsche Regiochemie. Die Autoren nahmen erst an, daß das obere Produkt entsteht; tatsächlich wird aber das untere (als 7:1-Diastereomergemisch) gebildet. Die Umwandlung in das „richtige“ Isomer gelingt aber schon kurze Zeit danach (1989) über eine raffinierte Pinakolumlagerung (siehe Abb. 11).

Wenig später (1988) stellte sich jedoch heraus, daß das Hauptprodukt der Reaktion die falsche Regiochemie aufwies, was Schreiber zwar veranlaßte, seine Behauptung zurückzunehmen, ihn aber nicht daran hinderte, eine geniale Lösung des Isomerenproblems zu ersinnen (1989), die im wesentlichen auf einer von Tsuchihashi et al.^[5] beschriebenen, trickreichen Pinakolumlagerung basierte (Abb. 11).

Im Februar 1988 reichte unsere Arbeitsgruppe eine Arbeit beim JACS ein, in der wir Synthese und Eigenschaften des zehngliedrigen Stammkohlenwasserstoffringes beschrieben,

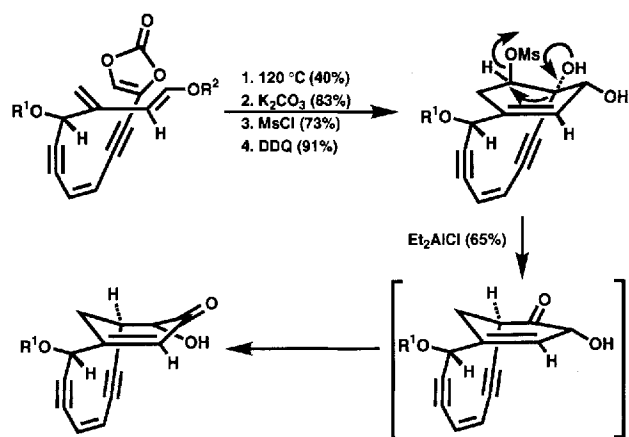


Abb. 11. Mai 1989: Schreiber et al. wandeln das Diels-Alder-Addukt über eine Pinakolumlagerung in eine Calicheamicinmodellverbindung mit richtiger Regiochemie um. F. J. Schoenen, J. A. Porco, Jr., S. L. Schreiber, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3765.

der die Endiin-Untereinheit von Calicheamicin repräsentiert (Abb. 12). Noch im Mai desselben Jahres konnten wir im gleichen Journal über erste DNA-Spaltungen berichten, die durch Bergman-Cyclisierung eines synthetischen zehngliedrigen Endiinrings erreicht wurden. Zahlreiche weitere Arbeiten von Forschern aus aller Welt – und auch von uns – folgten zu diesem Thema.

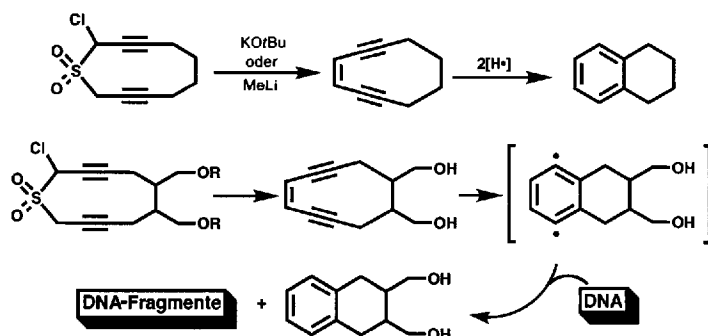


Abb. 12. Februar 1988: Der Gruppe von Nicolaou gelingt die Synthese des zehngliedrigen Stammkohlenwasserstoffringes mit Endiin-Einheit wie in Calicheamicinon (K. C. Nicolaou, G. Zuccarello, Y. Ogawa, E. J. Schweiger, T. Kumazawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4866), und sie zeigt (Mai 1988), daß die Verbindung DNA spaltet (K. C. Nicolaou, Y. Ogawa, G. Zuccarello, H. Kataoka, *ibid.* **1988**, *110*, 7247).

Im März 1988 war es wiederum unsere Gruppe, die ein Manuskript bei der *Angewandten Chemie* einreichte, in der die erste Synthese des aromatischen Rings (Ring C) von Calicheamicin γ_1^I beschrieben wurde. Dabei beobachteten wir ein seltenes Phänomen: Das „scheinbar achirale“ Produkt kristallisierte unter spontaner Racematspaltung in zwei Enantiomeren (wie einst Pasteurs Weinsäure) (Abb. 13).

Im Juni 1988 fanden Magnus und seine Arbeitsgruppe über Cobaltkomplexderivate einen eleganten Zugang zu Calicheamicinon-Modellsystemen (Abb. 14). Diese Methode ermöglichte Magnus et al. eine Reihe mechanistischer Untersuchungen auf diesem Gebiet und ließ sie auch zu komplexeren Modellsystemen von Calicheamicinon vorstoßen. Das gleiche Verfahren wendeten auch Tomioka et al. an, die die Synthese eines verwandten Endiinsystems beschrieben.

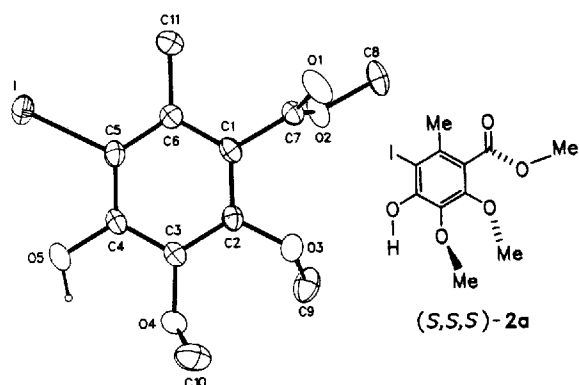
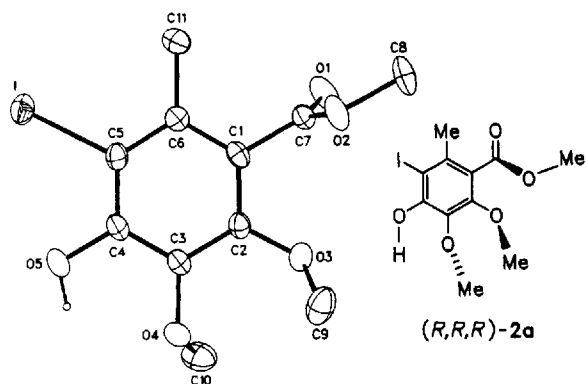


Abb. 13. März 1988: Die „Nicolaou-Truppe“ berichtet über die erste Synthese des aromatischen Rings von Calicheamicin und die dabei auftretende spontane Racematspaltung durch Kristallisation. K. C. Nicolaou, T. Ebata, N. A. Stylianides, R. D. Groneberg, P. J. Carrol, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1138; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1097.

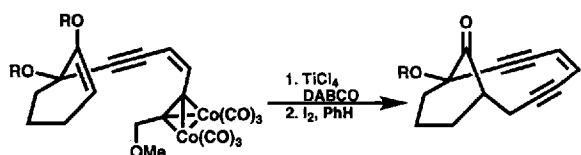


Abb. 14. Juni 1988: Die Gruppe von Magnus entwickelt unter Verwendung von Cobaltkomplexen einen Syntheseweg für Calicheamicinmodellverbindungen. P. Magnus, R. T. Lewis, J. C. Huffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6921.

Ebenfalls im Juni 1988 beschrieben sowohl Danishefsky et al. als auch Kende et al. ihre wegweisenden Modellsynthesen zum Aufbau des Calicheamicinon-Gerüsts durch intramolekulare Acetylid-Aldehyd-Kondensation. Danishefskys Veröffentlichung über ein bereits hochfunktionalisiertes Modellsystem erschien im JACS (Abb. 15), Kendes Arbeit in *Tetrahedron Letters* (Abb. 16). Die Danishefsky-Gruppe nutzte diese Methodik für die Synthese einer Reihe kom-

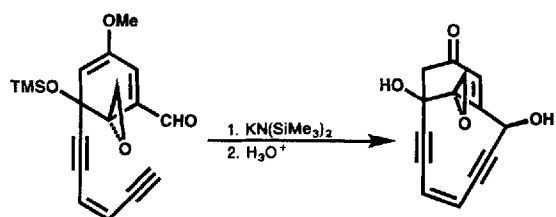


Abb. 15. Juni 1988: Die Gruppe von Danishefsky findet erstmals einen Zugang zum Calicheamicinongerst. S. J. Danishefsky, N. B. Mantlo, D. S. Yamashita, G. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6890.

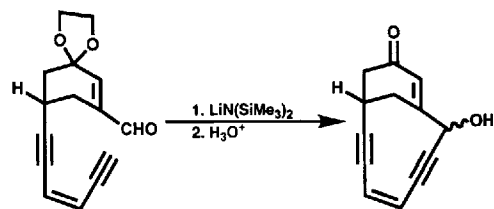


Abb. 16. Juni 1988: Die Gruppe von Kende gelangt über eine Acetylid-Aldehyd-Kondensation zu einer Calicheamicinmodellverbindung. A. S. Kende, C. A. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4217.

plexer Calicheamicinonsysteme und letztlich für Calicheamicinon selbst (siehe unten).

Im Januar 1989 gelang Magnus et al. erstmals die Einführung der Trisulfidseitenkette in ein Calicheamicinonmodellsystem, indem er die Thiolgruppe des Modells nach der Methode von Harpp-Boustany mit *N*-(Methyldithio)phthalimid verlängerte (Abb. 17).

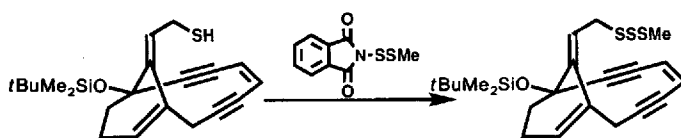


Abb. 17. Januar 1989: Der Gruppe von Magnus gelingt an einer Calicheamicinonmodellverbindung erstmals die Einführung der Trisulfidseitenkette (90% Ausbeute, 1,3:1-Gemisch von Tri- und Disulfid). P. Magnus, R. T. Lewis, F. Bennett, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 916.

Im Dezember 1989 berichteten wir – die Nicolaou-Gruppe – über die Synthese eines ABC-Modells für das Kohlenhydratfragment von Calicheamicin γ_1^1 . Die Schwefelfunktionalisierung von Ring B wurde dabei, wie in Abbildung 18 gezeigt, über eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung, die N–O-Bindung letztlich über eine Oximierung eingeführt (Abb. 18).

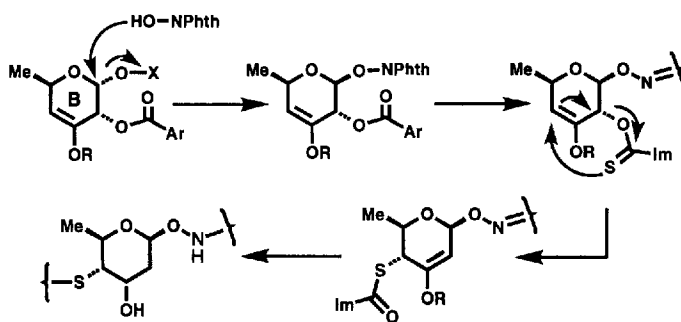


Abb. 18. Dezember 1989: Die Gruppe von Nicolaou synthetisiert ein ABC-Modellsystem des Oligosaccharids, wobei die Schwefelfunktionalität über eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung eingeführt und die N–O-Bindung über eine Oximierung geknüpft wird. K. C. Nicolaou, R. D. Groneberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4085.

Nach dieser Methode sollte später auch der Aufbau der vollständigen Kohlenhydratuntereinheit gelingen (siehe unten). Wie es bei Totalsynthesen jedoch häufig der Fall ist, war diese erfolgreiche Route natürlich nicht die erste, die wir in diesem Zusammenhang verfolgten. Dem letztendlichen Erfolg gingen umfangreiche präparative Studien mit erhebli-

cher „Kleinarbeit“ voraus. Einer unserer Fehlschläge bei dem Versuch, Ring B richtig zu funktionalisieren, ist in Abbildung 19 gezeigt: Nach der [3,3]-sigmatropen Umlagerung

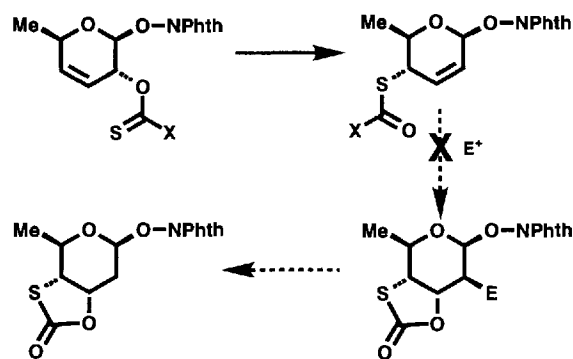


Abb. 19. Der nach elektrophiler Aktivierung erwartete Ringschluß erfolgt nicht. Um die noch fehlende Sauerstofffunktion an C-3 in das Umlagerungsprodukt einzuführen, muß die Strategie geändert werden (siehe Abb. 18). X = NPhth, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$, Imidazolyl.

sollte das noch fehlende Sauerstoffatom durch intramolekulare Addition eingeführt werden. Da dies jedoch nicht gelang, sahen wir uns gezwungen, unsere Strategie zu ändern (siehe Abb. 18).

Im Januar 1990 gelang der Gruppe von Danishefsky mit der ersten Synthese von racemischem Calicheamicin ein großer Sprung nach vorn (Abb. 20). Diese brillante Arbeit

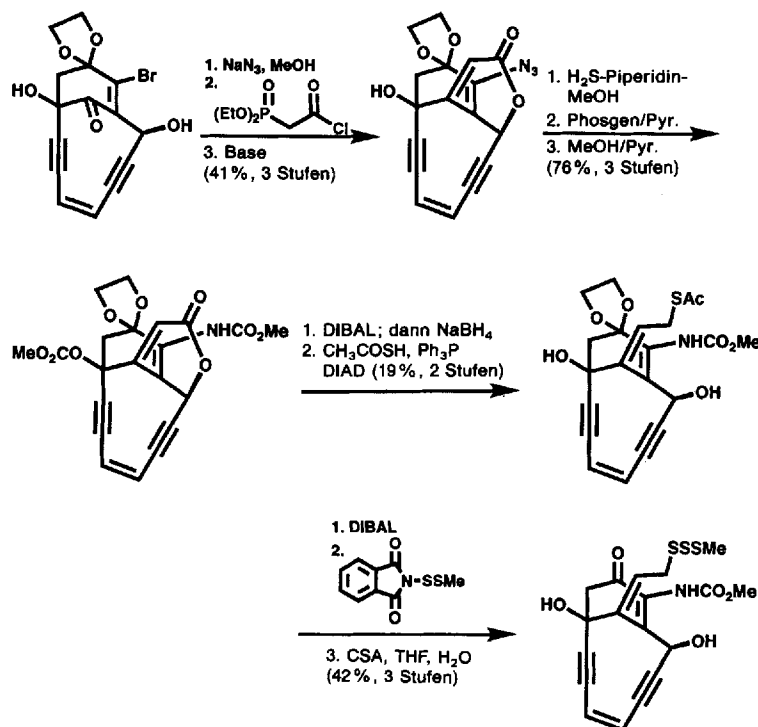


Abb. 20. Januar 1990: Die Gruppe von Danishefsky veröffentlicht die erste Totalsynthese von racemischem Calicheamicin und verschafft sich damit einen deutlichen Vorsprung. M. Paz Cabal, R. S. Coleman, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3253.

war insofern ein entscheidender Durchbruch, als das Aglykonfragment von Calicheamicin damit erstmals für eine mögliche Kupplung mit der Oligosacchariduntereinheit tat-

sächlich zur Verfügung stand. Letzteres war zu diesem Zeitpunkt freilich noch keiner der beteiligten Arbeitsgruppen zugänglich.

Doch bereits im Juli 1990 konnte unsere Arbeitsgruppe die erste Totalsynthese des Kohlenhydratteils von Calicheamicin γ_1' vermeiden (Abb. 21). Unter der Leitung von Robert D.

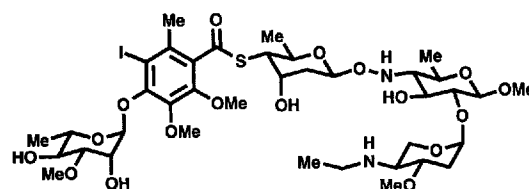


Abb. 21. Juli 1990: Die Nicolaou-Gruppe berichtet über die erste Totalsynthese des Calicheamicin-Oligosaccharids, wobei die oben geschilderte sigmatrope Umlagerung und Oximierung als Schlüsselschritte fungieren. K. C. Nicolaou, R. D. Groneberg, T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Schulze, W. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8193.

Groneberg war es der Gruppe, die an dieser Untereinheit arbeitete, endlich gelungen, die zahllosen Schwierigkeiten, auf die sie gestoßen waren, zu überwinden und das Saccharid in Grammengen herzustellen. An einem gangbaren Syntheseweg für Calicheamicinon wurde jedoch nach wie vor mit Hochdruck gearbeitet, und genau dieses Problem begann uns in La Jolla langsam aber sicher ernsthaftes Kopfzerbrechen zu bereiten.

Im Dezember 1990 berichtete unsere Gruppe über erste erfolgreiche Modellversuche zur Knüpfung der entscheidenden glycosidischen Bindung zwischen Kohlenhydratfragment und Aglykon von Calicheamicin nach der Trichloracetimidatmethode. Bei dieser Studie kuppelten wir das AE-Oligosaccharidfragment mit einem Dynemicin-Endiin-Modellsystem (Abb. 22). Sowohl die Danishefsky-Gruppe als auch die unsrige nutzen diese schon ganz zu Anfang vorgeschlagene Methode (vgl. Abb. 6) für spätere Synthesen

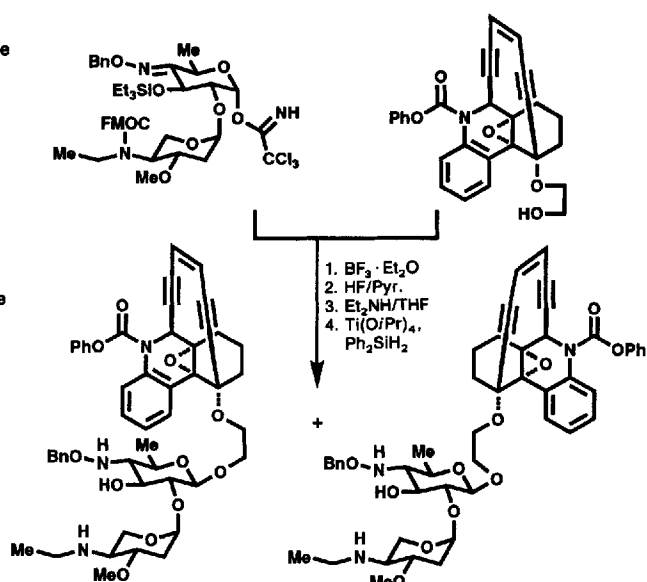


Abb. 22. Dezember 1990: Die Nicolaou-Gruppe demonstriert mit der Kuppelung von Oligosaccharid- und Aglykonfragmenten an Modellsystemen erstmals die prinzipielle Anwendbarkeit der Schmidt-Trichloroacetimidatmethode. K. C. Nicolaou, E. P. Schreiner, W. Stahl, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 566; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 585.

von Calicheamicin-Dynemicin-Hybridverbindungen und möglichen Calicheamicin-Vorstufen (siehe unten). Letztendlich sollte eben diese Methodik auch bei der erfolgreichen Totalsynthese von Calicheamicin γ_1 eine entscheidende Rolle spielen.

Ebenfalls im Dezember 1990 reichte die Gruppe von Kahne die Publikation über den ersten erfolgreichen Modellversuch zur Knüpfung der N–O-Bindung von Calicheamicin durch nucleophiler Substitution eines Triflats zur Veröffentlichung ein (Abb. 23). Die Arbeit enthielt auch eine Synthese des ABE-Oligosaccharidsystems.

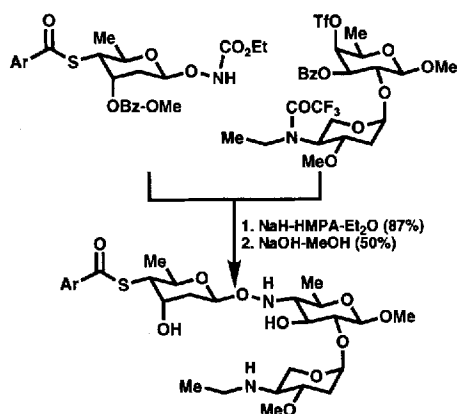


Abb. 23. Dezember 1990: Die Gruppe von Kahne berichtet über die Synthese eines ABE-Oligosaccharids, bei der die N–O-Bindung durch nucleophile Substitution eines Triflats geknüpft wird. D. Yang, S.-H. Kim, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4715.

Im März 1991 war es der Danishefsky-Gruppe gelungen, mit der Triflatsubstitutionsmethode ein ABE-Oligosaccharid-Modellsystem zu synthetisieren (Abb. 24), bei dem es sich um ein Oligosaccharidfragment des verwandten Esperamicin A₁ handelte.

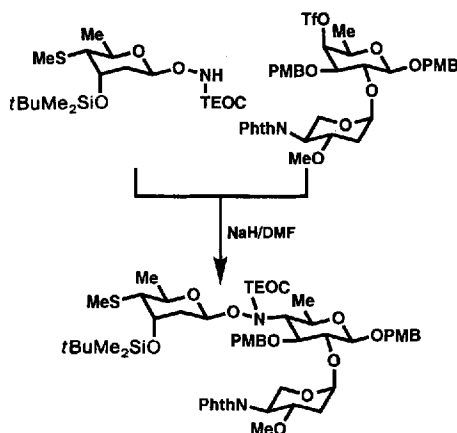


Abb. 24. März 1991: Die Gruppe von Danishefsky berichtet über die Synthese einer ABE-Oligosaccharidmodellverbindung, bei der die N–O-Bindung ebenfalls durch Triflatsubstitution gebildet wird. R. L. Halcomb, M. D. Wittman, S. H. Olson, S. J. Danishefsky, J. Golik, H. Wong, D. Vyas, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5080.

Als der Herbst nahte, hatte unsere Gruppe noch immer keine Synthese für Calicheamicinon gefunden; es deutete aber auch nichts darauf hin, daß Danishefskys Gruppe zur Pentasaccharid-Untereinheit vorgedrungen war. Diese wie-

derum hielten wir in Händen, während sie, wie gesagt, das Aglykon hatten. Der Gedanke, den letzten Vorstoß auf Calicheamicin mit vereinten Kräften zu führen, lag nahe, wurde aber sowohl von Danishefsky als auch von mir ebenso freundlich wie entschieden zurückgewiesen. Jetzt, da alle beteiligten Teams im Wettlauf um die noch fehlenden Fragmente standen und entlang des Weges „Basislager“ einrichteten, wurde ein atmosphärischer Umschwung bei diesem Wettstreit spürbar.

Im Oktober 1991 gelang unserer Gruppe mit der Trichloracetimidatmethode die Kupplung des intakten Pentasaccharids von Calicheamicin γ_1 mit Dynemicinmodellverbindungen (Abb. 25). Dabei konnten wir zwar eine ganze Reihe

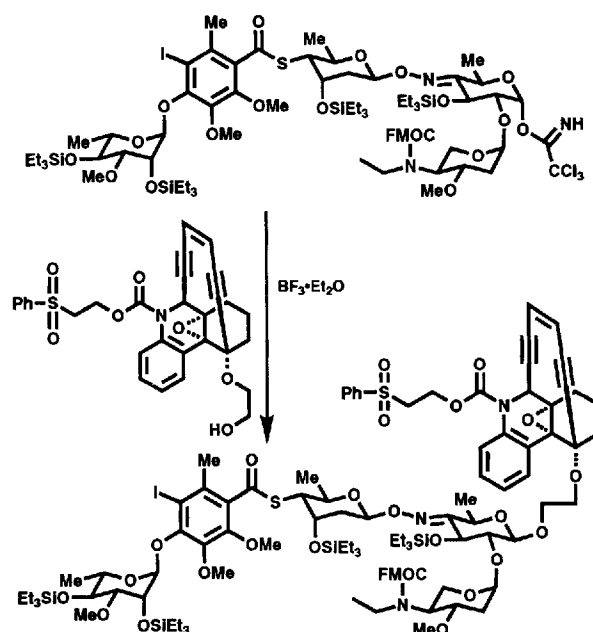


Abb. 25. Oktober 1991: Die Gruppe von Nicolaou berichtet über die Totalsynthese von Calicheamicinon-Dynemicin-Hybridverbindungen, die bei Kupplung des vollständig funktionalisierten Oligosaccharids mit Dynemicinmodellverbindungen nach der Trichloracetimidatmethode entstehen. K. C. Nicolaou, E. P. Schreiner, Y. Iwabuchi, T. Suzuki, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 317; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 340.

von Calicheamicin-Dynemicin-Hybridverbindungen synthetisieren, gaben damit aber auch unsere Achillesferse zu erkennen, indem wir indirekt eingestanden, noch immer keinen Zugang zum Aglykon gefunden zu haben! Gleichzeitig mit unserer Arbeit wurde die Danishefsky-Gruppe über die Kupplung von relativ weit ausgearbeiteten Vorstufen des Oligosaccharids mit Aglykonfragmenten nach derselben Methode veröffentlicht (Abb. 26). Damit sah es zu diesem Zeitpunkt ganz so aus, als ob im Lager von Danishefsky der endgültige Durchbruch unmittelbar bevorstand! Wir gaben jedoch trotz dieser Rückschläge die Hoffnung nicht auf. Schließlich, so mutmaßten wir, würde es noch viele Hindernisse zu überwinden gelten, bevor eine Gruppe das Ziel erreichen würde.

Ende 1991 waren bei uns die Bemühungen des Postdoktoranden Adrian L. Smith und seines Teams endlich von Erfolg gekrönt: Noch im Dezember reichten wir ein Manuskript ein, in dem wir die erste Totalsynthese von enantiomerenreinem Calicheamicinon beschrieben. Als Schlüsselschritt erwies sich dabei eine Nitriloxid-Cycloaddition (Abb. 27). Wie

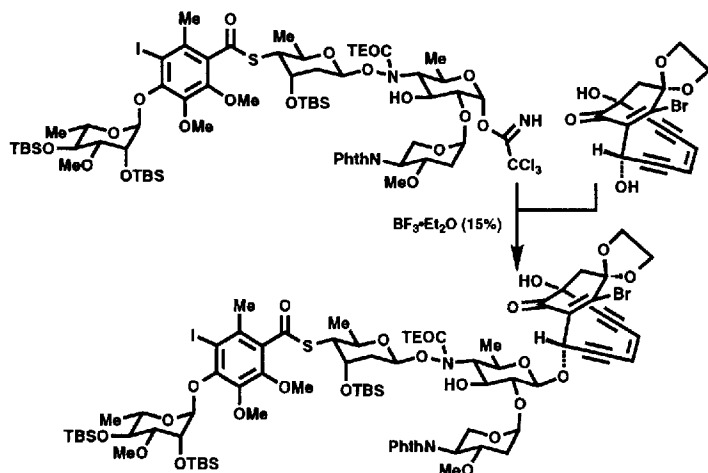


Abb. 26. Oktober 1991: Der Gruppe von Danishefsky gelingt die Kupplung eines pentacyclischen Oligosaccharids mit einer Aglykonvorstufe nach der Trichloracetimidatmethode (man beachte die fehlende Ethylgruppe an Ring E). R. L. Halcomb, S. H. Boyer, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 314; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 338.

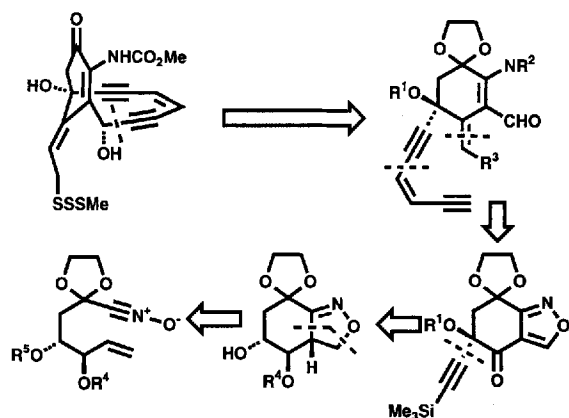


Abb. 27. Dezember 1991: Der Nicolaou-Gruppe gelingt über eine Nitriloxid-Cycloaddition als Schlüsselschritt erstmals die Totalsynthese von enantiomerenreinem Calicheamicinon. Die lang ersehnte Synthese macht den Ausgang des Rennens wieder offen. A. L. Smith, C.-K. Hwang, E. Pitsinos, G. R. Scarlato, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3134.

schon bei der Synthese des Oligosaccharidfragments – und dies gilt natürlich für die meisten komplexeren Naturstoffe – waren auch bei der Synthese des Aglykons zahlreiche Hürden zu überwinden. Die nachstehenden typischen Beispiele mögen illustrieren, welcher Art von Problemen man häufig bei Totalsynthesen begegnet und welche unkonventionellen Lösungen aus ihnen bisweilen resultieren. Im ersten Fall sollte eine Aminfunktion geschützt werden. Es zeigt sich jedoch, daß die meisten Schutzgruppenreagentien eher mit dem Sauerstoffatom der ebenfalls anwesenden freien Aldehydgruppe reagierten, anstatt am Stickstoff anzugreifen. Mit Phthaloylchlorid gelang es uns, diese ungewöhnliche Reaktivitätsabstufung zu umgehen, da es als bifunktionelles Reagens sowohl am Sauerstoff als auch Stickstoff des vinylogenen Amides angriff. Der dabei entstehende, bislang noch nicht beschriebene, neungliedrige Heterocyclus ließ sich leicht in ein Derivat umlagern, mit dem weitere Syntheseschritte durchgeführt werden konnten (Abb. 28). Doch schon die nächste Operation, der entscheidende Ringschluß zum zehngliedrigen Endiiring, war durch die falsche Konfiguration am neu gebildeten Asymmetriezentrum mit OH-Gruppe

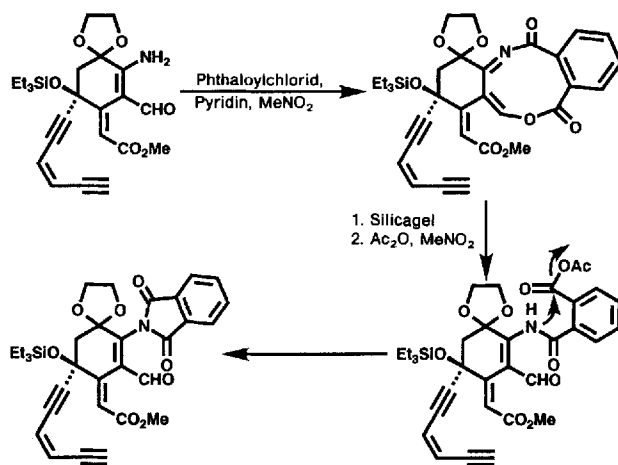


Abb. 28. Die Einführung einer Schutzgruppe an der Aminogruppe eines vinylogenen Amids führt zu Problemen, die durch eine bislang nicht beschriebene Reaktionssequenz überwunden werden.

überschattet. In diesem Fall konnte jedoch aus der Untersuchung von Molekülmodellen eine äußerst elegante Lösung abgeleitet werden: Durch eine intramolekulare, S_N2 -artige Reaktion unter Inversion der Konfiguration (Abb. 29) gelang eine vollständige „Kurskorrektur“, die letztlich zum Erfolg führte.

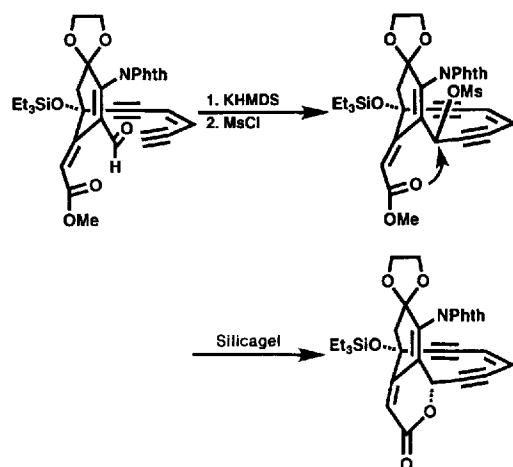


Abb. 29. Die Acetylid-Aldehyd-Kupplung führt zwar zum zehngliedrigen Endiiring, aber mit falscher Konfiguration. Eine intramolekulare Reaktionssequenz korrigiert dies und bringt uns wieder auf Kurs.

Unterdessen hatte die Danishefsky-Gruppe über die Enantiomerenentrennung bei einer Vorstufe von Calicheamicinon berichtet; prinzipiell hatte sie jetzt auch die Möglichkeit, enantiomerenreines Endprodukt herzustellen.

Das Rennen ging also in die letzte Runde! Zu diesem Zeitpunkt war klar, daß wir unter den „Finalisten“ sein würden und gute Chancen hatten, die Synthese zu vollenden. Wie wir später erfahren sollten, war es gerade unser fester Glaube, daß die Synthese gelingen wird, was wir anderen Arbeitsgruppen voraus hatten. Aber auch wir mußten, wohl ebenso wie die anderen, enorme logistische Probleme bewältigen, um trotz der komplizierten und empfindlichen Vorstufen und trotz der unvermeidbaren personellen Fluktuation in der Gruppe genügend Ausgangsmaterialien an die „Synthesefront“ heranzubringen. Obwohl das Verhältnis zu den anderen beteiligten Arbeitsgruppen während des gesamten

Wettstreits ausgesprochen herzlich und freundlich blieb, war der Informationsaustausch über Aktivitäten an vorderster Front äußerst dürftig. Keine Gruppe hatte die leiseste Ahnung, wo die anderen gerade genau standen. Allen gemeinsam dürfte die Angst gewesen sein, das Rennen zu verlieren. Natürlich hatten auch wir vor den anderen Teams gehörigen Respekt und waren selbst dann noch auf „das Schlimmste“ vorbereitet, als das Endziel schon zum Greifen nahe schien! Vielleicht sollte am Schluß ein Quentchen Glück den Ausschlag geben...

Der Sieg

Es war schließlich Anfang September 1992, als der Erfolg an unsere Labortür klopfte. Der Zieleinlauf wurde jedoch von einigen Schrecksekunden begleitet! Eine besonders kritische Phase durchlitten wir bei dem Versuch, eine Zwischenverbindung in fortgeschrittenem Stadium zu persilylieren und damit eine entscheidende Syntheseoperation mit noch ungewissem Ausgang vorzubereiten. Die dünnschichtchromatographische Analyse des Reaktionsgemisches zeigte einen durchgehenden Streifen, was auf Zersetzung – eine Katastrophe – bei diesem Schritt hindeutete. Kurze Zeit später jedoch machten wir bei Behandlung des Gemisches mit Essigsäure in Dichlormethan, das Kieselgel enthielt, die freudige Beobachtung eines einzigen sauberen Flecks im Dünnschichtchromatogramm. Abbildung 30 erklärt, was passiert war: Offensichtlich hatte die Silylierung nicht nur an den Hydroxygruppen, sondern auch an der NHO-Funktion stattgefunden. Das entstandene labile Intermediat zersetzte sich bei der Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel kontinuierlich in dem Maße, wie die Substanz auf der Platte nach oben wanderte.

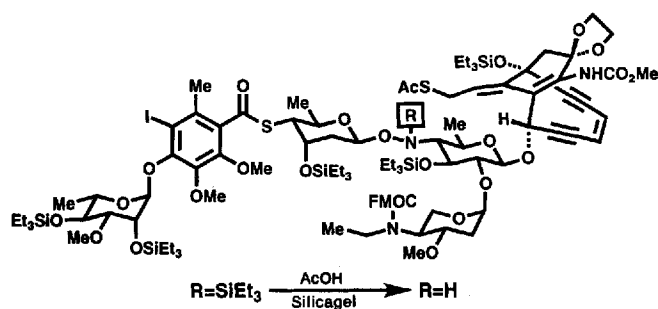


Abb. 30. Ein kritisches Moment! Das Dünnschichtchromatogramm des Produkts zeigt einen durchgehenden Streifen, doch das Problem klärt sich schnell.

Erste Anzeichen darauf, daß das Werk vollbracht war, gab es am Dienstag, den 16. September 1992, als unser Doktorand Conrad Hummel, der die vergangenen sechs Monate bei diesem Projekt an vorderster Front gearbeitet hatte, das erste Dünnschichtchromatogramm des letzten Schrittes analysierte (Abb. 31). Das Produkt fand sich an der gleichen Stelle wie der Naturstoff! Anschließende Reinigung und spektroskopische Untersuchung bestätigten die Identität des Syntheseproduktes mit authentischem Calicheamicin γ_1 . Die Mission war beendet! Calicheamicin war erstmals im Labor hergestellt worden. Champagner war angesagt! (Abb. 32) Am 29. September 1992 reichten wir beim JACS unser Manuskript ein, mit dem wir die Totalsynthese von

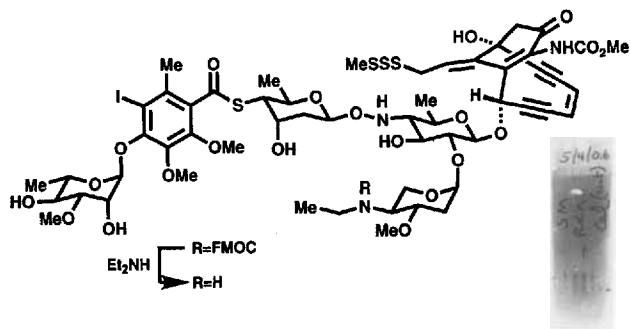


Abb. 31. September 1992: Die Nicolaou-Gruppe vollendet die erste Totalsynthese von Calicheamicin γ_1 ! Erster Hinweis auf den Erfolg war das Dünnschichtchromatogramm der Reaktionsmischung. K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, M. Nakada, E. N. Pitsinos, A. L. Smith, K. Shibayama, H. Saimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10082.

Calicheamicin γ_1 verkündeten. Im Dezember 1992 und damit genau in dem Monat, den wir in unserem ursprünglichen NIH-Antrag als Termin für die Fertigstellung der Synthese avisiert hatten, erschien die Veröffentlichung^[7] sowie ein Bericht in *Chemical & Engineering News*^[8]. Es war vollbracht! Ein Kapitel war abgeschlossen, aber viele neue begonnen...



Abb. 32. Anstoßen auf den Erfolg. Neben dem Teamchef und Autor dieses Beitrags (im Vordergrund sitzend) sind stehend abgebildet (von links nach rechts): Dr. K. Shibayama, C. Hummel, Dr. M. Nakada, E. Pitsinos, Dr. H. Saimoto; unten links im Kasten: Dr. A. Smith.

Schlußwort

Ich habe diese Geschichte in der Hoffnung geschrieben, sie möge auf unterhaltsame Weise interessante Fakten vermitteln und darüber hinaus einmal zeigen, was sich bei herausfordernden Projekten, wie dem hier geschilderten, meistens nur im Verborgenen abspielt. Die Begeisterung, mit der meine Studenten und Postdoktoranden von 1987 bis 1992 an diesem Projekt gearbeitet haben, und die tiefe Befriedigung, die ich als ihr Lehrer und Teamchef erfahren durfte, waren so überwältigend, daß auch andere daran teilhaben sollten. Das Ergebnis ist dieser Beitrag. Vielleicht findet der eine oder andere Leser Gefallen an dieser Schilderung des Auf-und-Ab der Gefühle, der erlittenen Rückschläge und schließlich des Triumphes der Totalsynthese.

Die eigentlichen Autoren dieser Geschichte sind die hochbegabten Studenten und Postdoktoranden, die mit Hingabe, En-

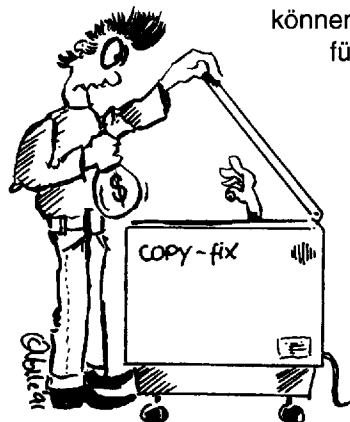
thusiasmus und Beharrlichkeit an diesem Projekt gearbeitet haben (in alphabetischer Reihenfolge): K.-U. Baldenius, T. Ebata, R. D. Groneberg, C. W. Hummel, C.-K. Hwang, Y. Iwabuchi, T. Miyazaki, Y. Mizuno, M. Nakada, N. A. Petasis, E. N. Pitsinos, H. Saimoto, G. R. Scarlato, E. P. Schreiner, T. J. Schulze, K. Shibayama, A. D. Smith, W. Stahl, N. A. Stylianides, T. Suzuki und G. Zuccarello. Ihnen und auch all den anderen ehemaligen und jetzigen Mitarbeitern meiner Arbeitsgruppe bin ich zu tiefstem Dank verpflichtet für ihren unschätzbaren Beitrag zu der wissenschaftlichen Arbeit, die den Ruf dieser Gruppe begründet. Danken möchte ich auch Robert Babine, May Lee, George Ellestad und Don Borders von der Lederle-Gruppe, die meine Aufmerksamkeit auf dieses herausfordernde Molekül, Calicheamicin, gelenkt und mich bis zum Schluß auf dem Weg dorthin begleitet haben. Diese Arbeit wurde an der University of Pennsylvania (1987–1989), dem Scripps Research Institute (1989–1992) sowie an der University of California, San Diego, (1989–1992) durchgeführt. Für finanzielle Unterstützung bedanken wir uns bei den

National Institutes of Health, den Lederle Laboratories (USA), Merck Sharp and Dohme (USA), Schering Plough, Pfizer sowie Rhone-Poulenc Rorer.

Eingegangen am 12. Mai 1993 [A 920]
Übersetzt von Dr. Martin Schmidt-Radde, Beindersheim

- [1] a) M. D. Lee, G. A. Ellestad, D. B. Borders, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 235;
b) K. C. Nicolaou, W. M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1453–1481; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1387–1416.
- [2] R. G. Bergman, *Acc. Chem. Res.* **1973**, 6, 25.
- [3] H. N. C. Wong, F. Sondheimer, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 217.
- [4] N. Darby, C. U. Kim, J. A. Salaun, K. W. Sheldon, S. Takada, S. Masamune, *Chem. Commun.* **1971**, 1516.
- [5] K. Suzuki, E. Katayama, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4997;
K. Suzuki, T. Ohkuma, M. Miyazawa, G. Tsuchihashi, *ibid.* **1986**, 27, 373.
- [6] K. Tomioka, H. Fujita, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 851.
- [7] K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, E. N. Pitsinos, M. Nakada, A. L. Smith, K. Shibayama, H. Saimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10082; vollständige Veröffentlichungen: K. C. Nicolaou et al. *ibid.* **1993**, 115, 7593–7635.
- [8] S. Borman, *Chem. Eng. News* **1992**, 70(49), 29.

Nur Kopieren ist teurer...



... und zudem mühsamer! Diplomanden und Doktoranden können als studentische Mitglieder der GDCh die "Angewandte" für zehn Mark und ein paar Zerquetschte jeden Monat druckfrisch frei Haus erhalten. Das sind weniger als acht Pfennige pro Seite!

Interessiert?

Dann rufen Sie doch einfach bei Beate Geiß an (Tel. 0 62 01 / 6 06 - 1 99) oder schicken ihr ein Fax (0 62 01 / 6 06 - 1 84).
Aber natürlich können Sie ihr auch schreiben:



VCH-Leserservice, Postfach 10 11 61, 69451 Weinheim