

Die ersten Totalsynthesen von Taxol

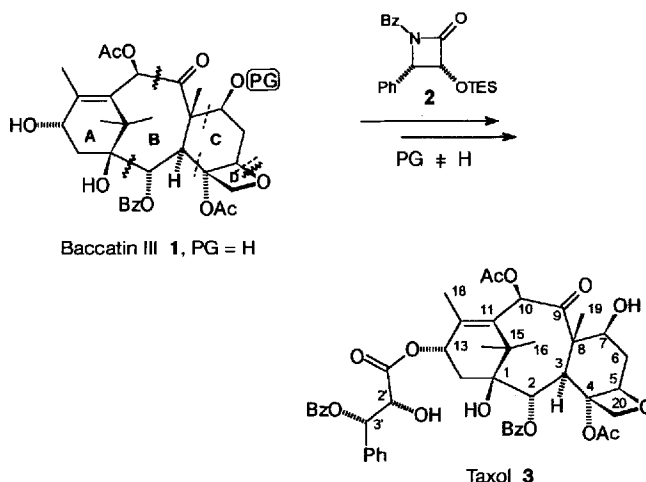
Ludger Wessjohann*

In der modernen Chemie ist es sicherlich eine Besonderheit, daß die Totalsynthese eines medizinisch und auch kommerziell bedeutenden Naturstoffes erst 22 Jahre nach der vollständigen Strukturaufklärung erfolgt. Bei Taxol 3^[1], dem derzeit vielversprechendsten Mittel gegen Brustkrebs und andere Krebsarten, führten gleich mehrere Faktoren zu einem verspäteten Interesse der Syntheschemiker. So dauerte es fast ein Jahrzehnt, bis die biologische Wirkungsweise von Taxol – eine ungewöhnliche Stabilisierung der Mikrotubuli – erkannt wurde und damit auch seine Bedeutung für eine neue Krebstherapie (vgl. Lit.^[1]).

Ab Mitte der achtziger Jahre nahm die Zahl der Syntheseveruche dann jedoch nahezu explosionsartig zu, und es entwickelte sich ein regelrechter Wettlauf um die erste Totalsynthese dieses strukturell ungewöhnlichen und anspruchsvollen Moleküls, an dem sich über vierzig der wohl weltbesten Arbeitskreise auf dem Gebiet der Naturstoffsynthese beteilig(t)en. Taxol und die Bemühungen um seine Synthese sorgten dabei – zumal in den USA und unter Naturstoffsynthetikern – für mindestens ebensoviel Aufregung wie die Fullerene im physikalisch-chemischen Bereich, allerdings mit dem entscheidenden Unterschied, daß es für Taxol nicht nur „potentielle“ Anwendungen gibt. Seine volle medizinische Einsatzbreite konnte wegen der Versorgungsprobleme und der begrenzten Möglichkeiten zur Synthese von Derivaten bisher sogar nur eingeschränkt erforscht werden. Vor allem für die Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen ist die Totalsynthese als Wegbereiter für die Erzeugung von Derivaten von großer Bedeutung. Ein vorläufiger Höhepunkt wurde nun mit den beiden ersten Totalsynthesen durch R. A. Holton et al.^[2] (Florida State University) und K. C. Nicolaou et al.^[3] (University of California San Diego und Scripps Research Institute) erreicht.

Was macht die Synthese von Taxol derart schwierig, daß die Behauptung, jedes existenzfähige Molekül sei heutzutage mit genügend „Manpower“^[4] machbar, lange Zeit leiser ausgesprochen wurde? Zur Analyse des Problems konzentriert man sich zweckmäßig auf das tricyclische A/B/C-Ringsystem von Baccatin III 1, das z.B. nach Holton und Ojima mit 2 (Schema 1) zu Taxol umgesetzt werden kann^[1–3]. Der Oxetanring (D) wird gewöhnlich wie eine funktionelle Gruppe behandelt. Neben ihm fällt zunächst vor allem die ungewöhnliche Anti-Bredt-Doppelbindung des A-Ringes auf. Diese führt hier jedoch entgegen allgemeiner Lehrmeinung zu einer Abnahme der Gesamtspan-

nung (ca. $-1.5 \text{ kcal mol}^{-1}$), während die sehr starre, gewölbte Gesamtstruktur durch den sterischen Einfluß der Brückenkopfdimethylgruppen an C15 in Kooperation mit der ebenfalls außen liegenden C8-Methylgruppe stark gespannt ist (Spannungsenergie $\approx 10 \text{ kcal mol}^{-1}$).



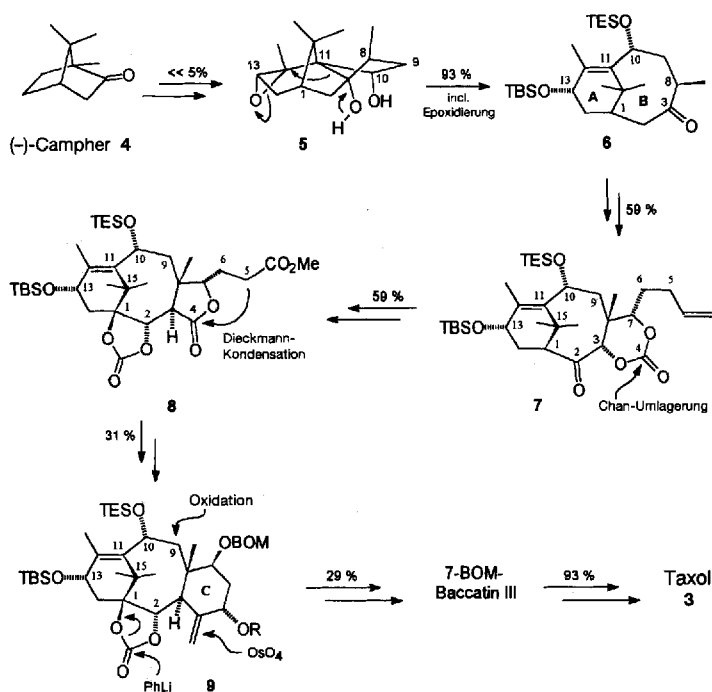
Schema 1. Semisynthese von Taxol aus geschütztem Baccatin III nach Holton und Ojima (vgl. Lit. [1]); mit strategischen Schnitten für die Synthesen von Holton et al. [2] (---) und Nicolaou et al. [3] (~~~). PG = Schutzgruppe.

Entsprechend ist das Hauptproblem der Taxolsynthese die Konstruktion des hochfunktionalisierten zentralen Achtringes (B). Obwohl sich die in ihn ragenden Methylgruppen (C16/C19) in Taxol nicht zu nahe sind (konvexe Seite), führen die meisten Reaktionen mit vorgefertigten A/C-Ringen beim B-Ringschluß zu einer unzulässigen Annäherung während der Reaktion. Ferner sind die Möglichkeiten zur nachträglichen stereoselektiven Funktionalisierung am zentralen Achtring wegen dessen Starrheit und sterischen Abschirmung sowie der Labilität des Oxetanringes und des C7-Stereozentrums (Retroaldol/Aldol-Reaktion zum stabileren Epimer) stark eingeschränkt. So fehlte bis vor kurzem bei den meisten Synthesen des Taxangerüsts (A/B/C-Ringe) eine der beiden (oder drei) zentralen Methylgruppen. Waren alle vorhanden, gelang es bislang nicht, die nötigen Funktionalitäten nachträglich einzuführen. Die beiden erfolgreichen Arbeitsgruppen haben diese Probleme auf sehr unterschiedliche Art, zum Teil aber auch mit nahezu identischen Reaktionen gelöst^[5].

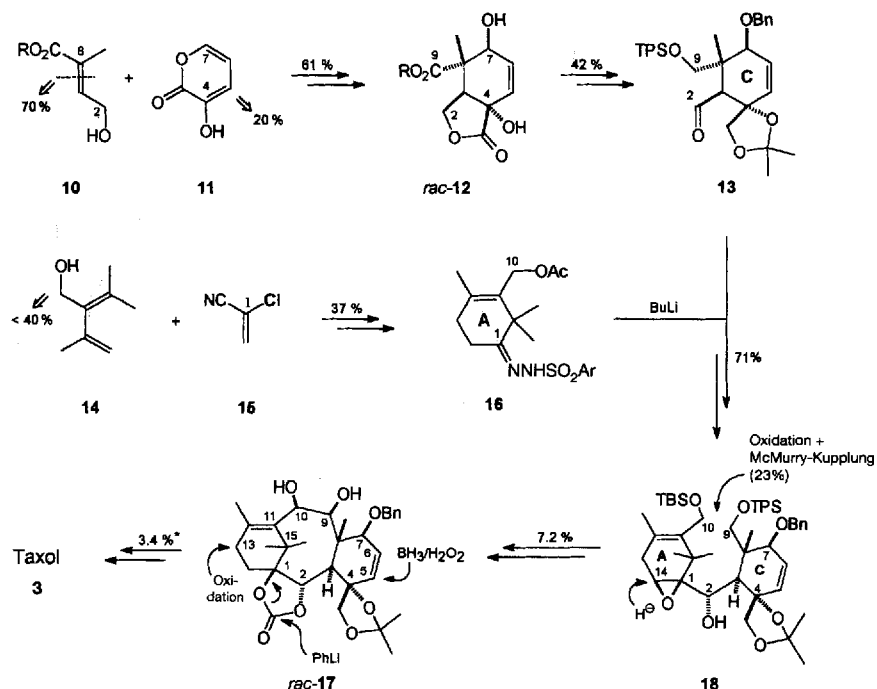
Holton et al.^[2] bauten in einer linearen Strategie zunächst A- und B-Ring über die elegante Fragmentierung des von β -Pat-

[*] Dr. L. Wessjohann
Institut für Organische Chemie der Universität
Karlstraße 23, D-80333 München
Telefax: Int. + 89/5902-483

choulenoxid abgeleiteten [3.3.0]-Systems **5** auf (Schema 2), das sie schon für die Synthese von *ent*-Taxusin genutzt hatten. Für die richtige Enantiomerenreihe mußte allerdings aufwendig von (–)-Campher ausgegangen werden. Das entstandene A/B-Fragment **6** enthält dafür schon den homochiralen, vollständigen A-Ring und alle Methylgruppen sowie je eine Sauerstoffunktionalität im oberen und unteren Bereich für weitere Modifizierungen.



Schema 2. Totalsynthese von Taxol nach Holton et al. [2]. Taxol-Numerierung (Schema 1) verwendet.



Schema 3. Totalsynthese von Taxol nach Nicolaou et al. [3]. Taxol-Numerierung (Schema 1) verwendet; * = ohne Racematspaltung erreichte Ausbeute. Die Prozentzahlen an den Retrosynthesepfeilen (bei **10**, **11** und **14**) geben die Ausbeuten aus allgemein zugänglichen Vorstufen an.

Eine diastereoselektive Aldolreaktion mit Magnesiumdiisopropylamid und 4-Pentenal legte das schwierige Stereozentrum an C7 frühzeitig fest. Da so drei der vier fehlenden C-Ringatome unkompliziert eingebracht wurden, sind hier später vermutlich leicht Derivatisierungen möglich. C4 lieferte der Kohlensäureester – im Intermediat **7** zugleich als Schutzgruppe genutzt – durch eine ungewöhnliche Chan-Umlagerung. Es folgten einige weniger elegante Schritte zur Desoxygenierung an C3 (SmI₂) und Oxidation an C1. Letztere gelang nur mit der B/C-*cis*-Verbindung über die ungewöhnliche selektive Enolatbildung zum Brückenkopf-C1 statt zum doppelt aktivierten C3 – ein weiterer Beweis für die ungewöhnlichen sterischen und konformativen Gegebenheiten bei Taxoiden. Nach Reduktion und Isomerisierung zur *trans*-Verbindung konnte das resultierende C1/C2-Diol quantitativ mit Phosgen geschützt werden (vgl. **8**), um so die spätere Bildung des Benzoates an C2 durch Phenyllithium-Addition und selektive Fragmentierung vorzubereiten^[6] (vgl. **9**). Zunächst mußte jedoch die Vinylgruppe oxidativ zum Ester **8** abgebaut werden. Der C-Ring wurde dann durch eine effektive Dieckmann-Kondensation geschlossen und decarbalkoxyliert.

Die verbleibende Ketogruppe an C4 ermöglichte die Oxidation von C5 und die Umwandlung zur Methylenverbindung **9**. Dieser letzte Schritt ist sterisch problematisch und wurde durch Methyl-Grignard-Addition in Dichlormethan (statt Ether) und Eliminierung mit Burgess' Reagens in mittlerer Ausbeute erreicht. Dihydroxylierung ergab die Vorstufe zum Oxetan, das durch nucleophile Substitution der sekundären Mesyl- oder Tosylgruppe an C5 erhalten wurde, gefolgt von der Acetylierung der tertiären OH-Gruppe. Diese Schritte mit Substitution am sekundären C-Atom statt am primären (wie Lehrbücher vorschlagen) wurden nahezu identisch auch von Nicolaou et al.^[3] (38%; Holton: 48%) genutzt. Sie entsprechen im Prinzip auch den Biosynthesevorschlägen von Halsall und Potier (siehe Lit.^[11]).

Schließlich mußte noch die obere Brücke im B-Ring oxidiert werden, wozu geschickt Benzolseleninsäureanhydrid eingesetzt wurde. Auf dem Weg zu 7-BOM-Baccatin III sei noch die ungewöhnliche Freisetzung der TBS-geschützten C13-OH-Gruppe mit Tris(dimethylamino)schwefel(difluorotrimethylsilicat) (TASF) erwähnt.

Nicolaou et al.^[3], die sich erst seit etwa zwei Jahren mit der Synthese von Taxol beschäftigen, beschritten einen wesentlich konvergenteren Weg (Schema 3), der allerdings mit achiralen Vorstufen beginnt. Die A-Ring-Vorstufe wurde durch eine Diels-Alder-Reaktion (**14** + **15**) aufgebaut und zum Sulfonylhydrazon **16** umfunktionalisiert. Dieses reagierte nach Shapiro zum entsprechenden Alkenyllithiumnucleophil, eine Vorgehensweise, die an Funks Syntheseroute erinnert (siehe Lit.^[11]). Als Elektrophil diente die C2-Aldehydgruppe in **13**, die diastereoselektiv in hervorragenden 82% zum A-C-verknüpften Alkohol reagierte, des-

sen chelatgesteuerte Epoxidierung zu **18** führte. Verbindung **13** wurde über **12** als Racemat durch eine Diels-Alder-Reaktion zwischen 3-Hydroxypyron **11** (aus Schleimsäure) und dem Dienophil **10** erhalten. Das Epoxid **18** wurde an C14 selektiv hydriert und das resultierende C1/C2-Diol als Carbonat geschützt (siehe oben)^[6].

Nach der Oxidation von C9 und C10 zur Aldehydstufe folgte als Schlüsselschritt die zum Spannungsaufbau bewährte McMurry-Pinakol-Kupplung zur oberen B-Ring-Brücke, die mit 23 % Ausbeute zum Diol **17** führte. Auch der einzige weitere erfolgreiche Achtringschluß ausgehend von einem bezüglich des B-Ringes offenkettigen „fortgeschrittenen“ A/C-System mit *allen* Methylgruppen beruht auf einer McMurry-Reaktion an dieser Stelle und hat ebenfalls Ausbeuten im unteren 20 %-Bereich (Kende, vgl. auch Pattenden). Nicolaou et al. führten die Reaktion aber nur bis zum Diol **17**, das die weitere Funktionalisierung und ein Racematrennung ermöglichte, was mit Kendes Alken offenbar nicht ohne weiteres möglich ist.

Um den Oxetanring aufzubauen, wird die C5-C6-Doppelbindung in mäßiger Ausbeute und Regioselektivität hydroboryliert und oxidiert. Oxetanringschluß und Benzoatbildung an C2^[6] erfolgen wie bereits besprochen. Ungewöhnlich ist noch die späte Oxidation an C13, dem Anknüpfungspunkt der Taxolseitenkette.

Im direkten Vergleich der Gesamtausbeuten unterliegt die konvergentere Methode von Nicolaou et al. deutlich, zumal der Aufwand einer Racematspaltung oder – vermutlich ungünstigeren – asymmetrischen Synthese noch unberücksichtigt ist (ca. 0.07 % gegenüber 2.7 % oder, ausgehend von käuflichen Ausgangssubstanzen gerechnet, etwa 0.01 % gegenüber 0.1 %)^[5]. Allerdings hat Holtons Synthese bereits durchgehend recht gute Ausbeuten, während bei der von Nicolaou noch Raum für Verbesserungen ist. Diese sollten jedoch zumindest für die McMurry-Reaktion sehr schwierig zu erreichen sein. Letztlich ist aber ein Vergleich von Stufenzahl und Ausbeuten hier unsinnig, denn zum einen sagt er bei solch komplexen Synthesen wenig über den Gesamtaufwand und die Durchführbarkeit aus.

Wichtiger ist es, danach zu fragen, mit welchem Verfahren leichter Derivate von Taxol gezielt zugänglich sind. Die Derivatisierung sollte dabei möglichst spät in der Reaktionssequenz liegen, um den Arbeitsaufwand zu minimieren. Diesem Anspruch wird eine konvergentere Synthese wie die von Nicolaou et al. eher gerecht. Sie ermöglicht auch leichter Permutationen der Bausteine und die Synthese von A-Ring-Derivaten. C-Ring-Derivate können prinzipiell beide Verfahren liefern. Bei Nicolaous Synthese besteht jedoch für komplexere Derivate das Problem, durch verstärkte sterische Hinderung eventuell noch schlechtere Ausbeuten beim Ringschluß oder bei der Carbonatbildung zu erhalten^[7]. Die Erfahrung lehrt, daß bei Taxanen schon winzige Veränderungen bei Substituenten oder am Gerüst große Probleme bei der Synthese auslösen können. Es bleibt also abzuwarten, ob durch die vorgestellten Synthesen neue Ta-

xolderivate schnell und in deutlich besserer Ausbeute gewonnen werden können.

Nicht fehlen darf der Vergleich zu anderen, noch nicht abgeschlossenen Synthesen. Auffällig ist, daß die wahrscheinlich am häufigsten gewählte Route der Fragmentierung von Bicyclo-[4.2.0]-Systemen zum B-Ring nicht an einem der ersten Erfolge beteiligt war, obwohl sie die schnellsten und bezüglich der Reagentien wohl auch einfachsten (preisgünstigsten) Zugänge zum Tricyclus eröffnet. Exemplarisch möchte ich die eleganten Routen von Blechert et al.^[8] und von Wender und Mucciario^[9] hervorheben – erstere, da sie mit einfachen Bausteinen, im wesentlichen durch Aldol- und Photochemie, zu bereits aktiven Modellverbindungen führt, letztere, da sie im Aufbau des A/B-Ringsystems der Holton-Synthese ähnelt, jedoch statt der 5/5- eine 4/6-Vorstufe des B-Ringes nutzt, wobei aus preisgünstigem α -Pinen in nur sechs Schritten der enantiomerenreine Tricyclus entsteht. Eine Kombination mit Holtons C-Ring-Anellierung wäre denkbar.

Trotz der phantastischen Erfolge der Gruppen von Holton und Nicolaou bleibt es also weiterhin spannend im Wettbewerb um eine Totalsynthese, die den semisynthetischen und biologischen Verfahren nicht nur an Variabilität, sondern auch an Ausbeute und technischer Durchführbarkeit überlegen ist.

- [1] Vor kurzem sind einige hervorragende Übersichten zu Chemie, Biologie und Geschichte von sowie Politik mit Taxol erschienen. Deshalb wurde hier darauf verzichtet, alle im Text erwähnten Vorarbeiten der Autoren und Routen anderer Gruppen einzeln zu zitieren; sie finden sich in K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38–69; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *32*, 45; C. S. Swindell, *Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, *23*, 465–543; G. M. Gragg, S. A. Schepartz, M. Suffness, M. R. Grever, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1657–1668; T. P. Mucciario, Dissertation, Stanford University, USA, **1992**.
- [2] R. A. Holton, C. Somoza, H.-B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597; R. A. Holton, H.-B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *ibid.* **1994**, *116*, 1599.
- [3] K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, *367*, 630–634.
- [4] Die zur Synthese von Taxol aufgetragenen Mannjahren aller Arbeitsgruppen dürften z.B. die für die Synthese von Vitamin B₁₂ und vermutlich auch allen anderen Einzelsubstanzen benötigten bei weitem übertreffen.
- [5] Das Anbringen, Ändern und Entfernen der Schutzgruppen wird nur bei wichtigen Schritten wiedergegeben. Ar = 2,4,6-Triisopropylphenyl; Bn = Benzyl; BOM = Benzyloxymethyl; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl; TES = Triethylsilyl; TPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl. Es werden Realausbeuten angegeben, d. h. Umsätze wurden gegebenenfalls eingerechnet und für Vorstufen Ausbeuten aus den Literaturangaben der Autoren übernommen, um zu kommerziellen Ausgangsstoffen zurückzugelangen. Daher resultieren niedrigere Werte als die in Lit. [2] bzw. [3] angegebenen.
- [6] Diese wichtige Teilreaktion wurde von Nicolaou et al. zum Patent angemeldet und jüngst publiziert: K. C. Nicolaou, P. G. Nantermet, H. Uno, R. K. Guy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 295.
- [7] Einfachere Taxoide wurden bereits nach Nicolaous Verfahren synthetisiert: K. C. Nicolaou, C. F. Claiborne, P. G. Nantermet, E. A. Couladouros, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *115*, 1591. Ähnliche Verbindungen sind aber auch auf andere Art (vgl. z.B. Lit. [8, 9]) zugänglich.
- [8] S. Blechert, R. Müller, M. Beitzel, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6953–6964, zit. Lit.
- [9] P. A. Wender, T. P. Mucciario, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5878–5879.