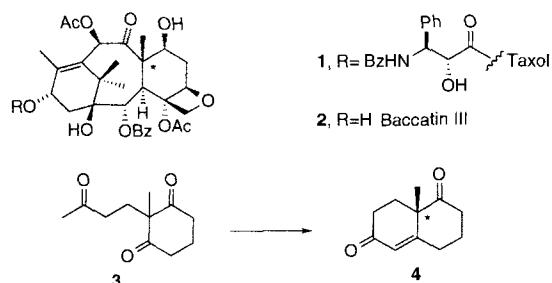


Eine Totalsynthese von Taxol^{**}

John J. Masters*, J. T. Link, Lawrence B. Snyder,
Wendy B. Young und Samuel J. Danishefsky

Taxol **1** ist ein klinisch genutztes Antitumormittel. Nachdem es zur Behandlung von Eierstockkrebs zugelassen ist, wird es gegenwärtig auf seine Wirksamkeit gegen ein breiteres Spektrum von Tumoren untersucht^[1]. Die Kombination der vorteilhaften chemotherapeutischen Effekte von Taxol, seine begrenzte Verfügbarkeit aus phytochemischen Quellen und seine neuartige, multifunktionelle Struktur haben bei Organikern großes Interesse hervorgerufen^[2]. Die Zugänglichkeit von Taxol **1** wurde durch die Entwicklung mehrerer effizienter Acylierungssequenzen ausgehend von Baccatin III **2**^[3] (Schema 1) verbessert. Da dieses aus nachwachsenden pflanzlichen Quellen ausreichend erhältlich ist, erscheint es unwahrscheinlich, daß eine Totalsynthese je einen Einfluß auf die Verfügbarkeit von Taxol haben wird. Folglich sind es eher Fragen der Strategie, der Reaktionsentwicklung und des Zugangs zu Analoga, die das Interesse an diesen Zielverbindungen erregen, als die Lösung des Taxol-„Nachschubproblems“.



Schema 1.

Tatsächlich hat die mit dem Aufbau von Baccatin III **2** verbundene Herausforderung eine Fülle faszinierender Ideen hervorgebracht. Die meisten Anstrengungen wurden der Ausarbeitung des ABC-Ringsystems gewidmet; weit weniger wurden solide Perspektiven zur Entwicklung der funktionellen Gruppen eröffnet. Anfang 1994 haben nahezu gleichzeitig Holten et al. und Nicolaou et al. über die ersten und bisher einzigen Totalsynthesen von Baccatin III und Taxol berichtet^[4, 5]. Die hohe Hürde, die eine umfassende Lösung (Totalsynthese) von Fortschritten mehr lokaler Natur getrennt hatte, war überwunden worden. Im folgenden berichten wir über unsere Totalsynthese von Baccatin III **2** und folglich von Taxol **1** selbst, das in wohlbekannten Schritten daraus erhältlich ist^[3].

* J. J. Masters, Prof. Dr. S. J. Danishefsky^[+], J. T. Link^[+], L. B. Snyder,
W. B. Young

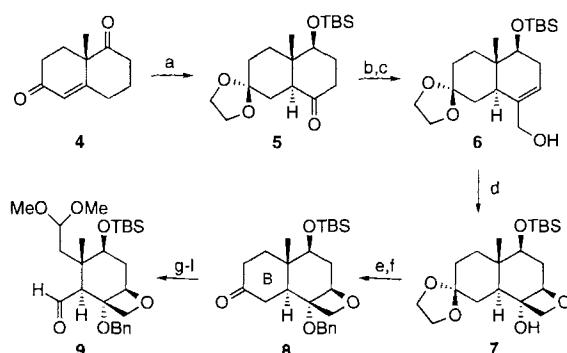
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Laboratory for Bioorganic Chemistry
1275 York Avenue, Box 106, New York, NY 10021 (USA)
Telefax: Int. + 212/772-8691

[+] Alternative Adresse:
Department of Chemistry, Havemeyer Hall
Columbia University, New York, NY 10027 (USA)
Telefax: Int. + 212/854-7142

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (Grant AI 16943) gefördert. J.J.M. dankt dem Damon Runyon-Walter Winchell Cancer Fund und W.B.Y. der American Cancer Society für ein Postdoktorandenstipendium. Wir danken Susan de Gala, Yale University, für Kristallstrukturanalysen und Dr. G. Sukenick, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, für Massenspektren.

Auch unsere Synthese bedarf einer mehrstufigen Sequenz, d. h. auch sie ist keine Alternative zu phytochemischen Wegen zu **2**. Die hier beschriebene Synthese hat jedoch den Vorteil, daß sie ohne Racematspaltungen, Synthese-Relais und schwer zugängliche Ausgangsmaterialien des chiralen Pools auskommt. Tatsächlich stammt in unserem Programm die gesamte asymmetrische Induktion letztlich vom (*S*)-Wieland-Miescher-Keton **4**, das in einer katalytisch induzierten, enantioselektiven Aldolkondensation aus dem prochiralen Trion **3** entsteht (Schema 1)^[6]. Ein anderes besonderes Element unserer Synthese ist eine frühe Einführung der Oxetan-Gruppierung durch Ersatz einer Abgangsgruppe an C-5 durch ein an C-4 befindliches Hydroxymethyl-Nucleophil (Schema 2)^[7]. Dieses Verfahren, das wir zuerst an einem vollständig funktionalisierten C-Ring erprobt haben^[8], hat in jeder der beiden ersten Totalsynthesen zu einem späten Zeitpunkt Anwendung gefunden. Frühe Installierung des Oxetans schien den Vorteil einer höheren Konvergenz der Totalsynthese zu bieten.

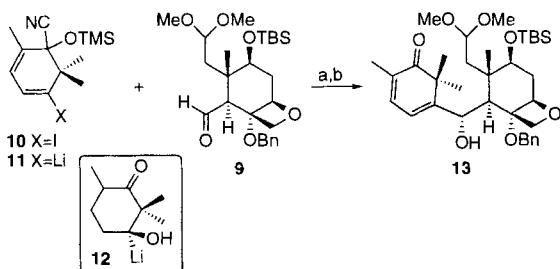
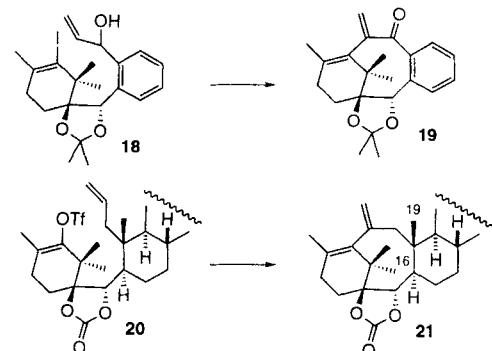
4 wurde, wie früher für racemisches Material beschrieben^[9], durch klassische Schritte mit hohen Ausbeuten in das Keton **5** überführt. Eine wesentliche Verbesserung der Umwandlung von **5** in das bereits zuvor beschriebene **6** wurde wie in Schema 2 gezeigt erreicht^[10]. Die Hydroxymethyl-Verbindung **6** wurde durch bekannte Methoden in das Oxetan **7** überführt, dieses dann in das Keton **8**. Dessen B-Ring wurde in einer einfach durchzuführenden Sequenz mit hoher Ausbeute gespalten, um zum Acetal **9** zu gelangen^[11].



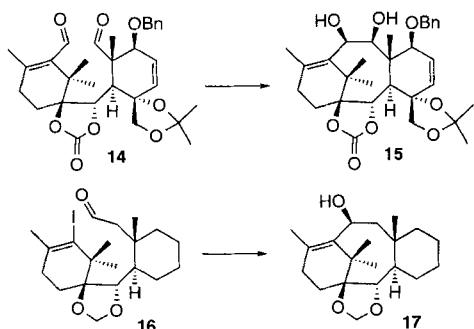
Schema 2. a) Siehe Lit. [7]; b) $\text{Me}_3\text{S}^+\text{I}^-$, Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDS), THF, 0 °C, 99%; c) $\text{Al}(\text{OrPr})_3$, PhMe, Rückfluß, 99%; d) siehe Lit. [7]; e) BnBr , NaH , Tetrabutylammoniumiodid (TBAI), THF, 0 °C → RT, 98%; f) TsOH , Aceton, H_2O , 70 °C, 84%; g) TMSOTf , Et_3N , CH_2Cl_2 , -78 °C; h) 3,3-Dimethyldioxiran, CH_2Cl_2 , 0 °C; i) Camphersulfonsäure (CSA), Aceton, RT, 89%; j) Ph(OAc_4 , MeOH , PhH, 0 °C, 97%; k) MeOH , 2,4,6-Collidin-*p*-toluolsulfonat, 70 °C, 97%; l) LiAlH_4 , THF, 0 °C, 100%; j) *o*-NO₂C₆H₄SeCN, PBU_3 , THF, RT, 88%; k) 30% H_2O_2 , THF, RT, 90%; l) O_3 , CH_2Cl_2 , -78 °C; PPh₃, 79%.

Bei Bemühungen, ein Baccatin-Cholesterin-Hybrid aufzubauen, war die Herstellung des Dienyliodids **10** und seine Lithiierung zu **11** notwendig gewesen (Schema 3)^[11a]. In diesem einfacheren Rahmen war die Äquivalenz von **11** und dem hypothetischen **12** gezeigt worden. Es war jedoch unklar, ob die Verknüpfung von **10** (über **11**) und **9** in Gegenwart des labilen Oxetans durchführbar wäre. Nach großen Anstrengungen wurde unter den angegebenen Bedingungen eine effiziente Kupplung erreicht, die zu **13** führte.

Die Strategie, auf dem Weg zur Schließung des B-Rings passend funktionalisierte A- und C-Fragmente (in diesem Fall A und CD) zu 1,2-gespannten *seco*-B-Strukturen zu verknüpfen, war implizit schon in unseren frühesten Veröffentlichungen im Taxol-Bereich formuliert^[12]. In der Totalsynthese von Nicolaou et al. war diese Strategie von zentraler Bedeutung (siehe Schema 4, **14** → **15**): die C-9/C-10-Bindung wurde unter Bildung ei-

Schema 3. a) **10**, *t*BuLi, THF, -78°C , dann **9**, 93%; b) TBAF, THF, -78°C , 80%.

Schema 5.



Schema 4.

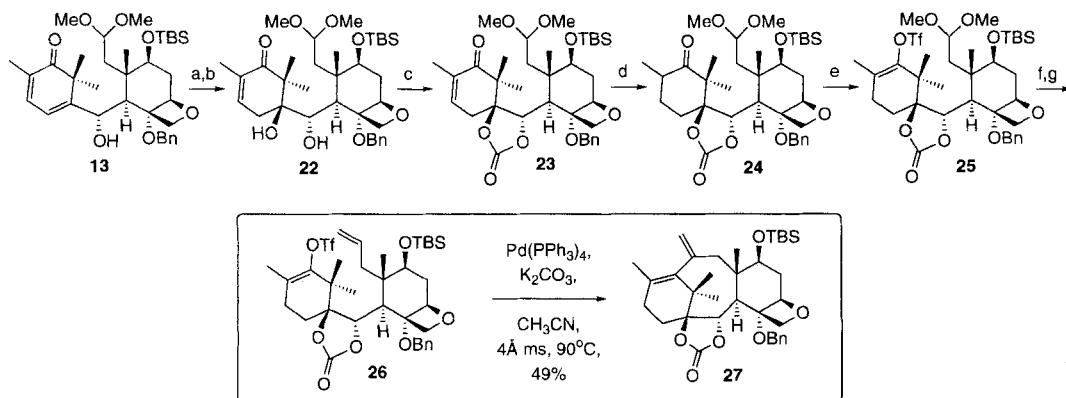
nes Pinakols geknüpft^[5]. In unserer Arbeit untersuchten wir mögliche C-10/C-11-Verknüpfungen hochfunktionalisierter Substrate. Diese Route wurde zeitgleich von Kishi und Mitarbeitern bearbeitet, die, ganz allgemein gesprochen, eine Bindungsbildung nach Art einer Barbier-Reaktion verfolgten (mit besonderer Konzentration auf Ni^{II}/Cr^{II}-induzierte Verknüpfungen von Kombinationen eines C-10-Aldehyds mit einem C-11-Vinyl-Nucleophil – siehe **16** → **17**)^[11,31]. Während wir Zwischenstufen erreichen konnten, die Substrate für diese und analoge Barbier-Reaktionen sind, waren wir weder im Baccatin-Cholesterin-Hybrid- noch im Baccatin-Programm je in der Lage, solch eine Verknüpfung zu erreichen.

Wir haben auch die Möglichkeit untersucht, die C-10/C-11-Bindung durch eine intramolekulare Heck-Reaktion zu knüpfen^[14]. Erste Hinweise auf die Durchführbarkeit dieser Strategie wurden beim Aufbau eines Aryltaxans registriert (siehe Schema 5, **18** → **19**)^[11c]. Eine überzeugendere Demonstration wurde in der Umwandlung von **20** → **21** erreicht. Hier gelang die Ringbildung trotz der entstehenden C-16-C-19 Methyl-Methyl-Abstoßung^[11a]. Die jetzt verbleibende Frage war, ob diese Che-

mie mit hochfunktionalisierten Baccatin-III-Vorläufern, die den Oxetanring enthielten, durchgeführt werden konnte.

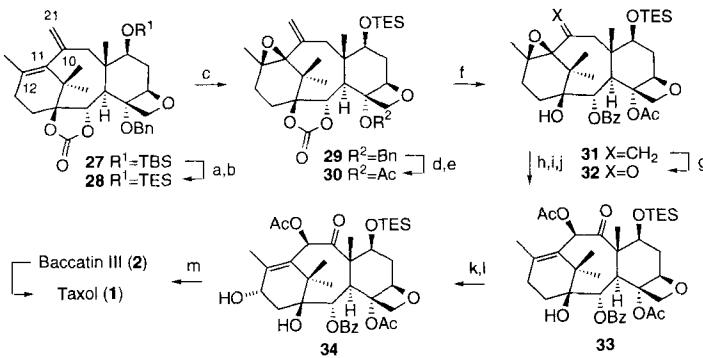
Nach vielen Versuchen konnten Fortschritte erreicht werden (Schema 6). Die gesteuerte Epoxidierung von **13**^[11c] gelang ebenso wie die nachfolgende Reduktion zu **22**. Eine besondere Herausforderung war es – in der sterisch hochgradig gehinderten und nur wenig stabilen Anordnung von **22** –, die beiden Hydroxygruppen an C-1 und C-2 gemeinsam zu schützen. Diese Transformation (→ **23**) und die folgende Umwandlung in das gesättigte Keton **24** gelangen. In Anbetracht der dicht beieinander liegenden funktionellen Gruppen von **24** war dessen Umwandlung in das Vinyltriflat **25** unter den angeführten Bedingungen sehr erfreulich. Spaltung der Dimethylacetalgruppierung und Seitenkettenverlängerung führten zu **26**. Die kritische Reaktion stand nun bevor. Der Ringschluß wurde durch eine Heck-Reaktion am hochfunktionalisierten Substrat erfolgreich durchgeführt (**26** → **27**).

Auf unserem Weg zu **27** haben wir uns absichtlich auf eine robuste *tert*-Butyldimethylsilyl (TBS)-Schutzgruppe an C-7 verlassen. Sondierungsstudien hatten allerdings gezeigt, daß mit zunehmender Komplexität der Funktionalität in der tetracyclischen Kernstruktur der Silylether nicht mehr einfach entfernt werden kann^[16]. Dementsprechend wurde **27** in den Triethylsilyl(TES)-ether **28** überführt (Schema 7). Beim Aufbau eines Baccatin-III-Steroid-Hybrids haben wir gezeigt, wie man die unerwartet schwierige Umwandlung der Dieneinheit in die benötigte Funktionalität erreichen kann^[17]. Die Reaktionssequenz wird durch eine Epoxidierung eingeleitet, die zu **29** führt. Der Status des C-4-Sauerstoffsubstituenten wurde von Benzylether zu Acetat verändert (**29** → **30**). Phenyllierung von **30** – nach wertvollem Vorbild^[4, 5, 18] – erbrachte das Benzoat **31**. Die *exo*-Methylenegruppe wurde wie gezeigt gespalten, um zu **32** zu ge-



Schema 6. a) *meta*-Chlorperbenzoesäure (mCPBA), CH_2Cl_2 , RT, 80%; b) H_2 , Pd/C, -5°C , EtOH, 65%; c) Carbonyldiimidazol (CDI), NaH, DMF, 81%; d) L-Selectrid, THF, -78°C , 93%; e) PhNTf_2 , KHMDS, THF, -78°C , 98%; f) Pyridinium-*para*-toluolsulfonat (PPTS), Aceton, H_2O , 96%; g) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, THF, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$, 77%.

langen. Die Desoxygenierung des Oxirans wurde mit Samariumdiiodid in Gegenwart von Acetanhydrid durchgeführt^[19]. Oxidation an C-9, gefolgt von einer α -Ketol-Umlagerung und Acylierung erbrachte **33**^[4]. Von hier aus ergaben allylische Oxidation und anschließende Reduktion 7-Triethylsilylbaccatin III **34**^[5] und nach Entfernen der Schutzgruppe Baccatin III **2** selbst^[20]. Der Vollständigkeit halber haben wir die Vorschrift von Ojima et al. zur Einführung der Seitenkette wiederholt und so die Totalsynthese von Taxol **1** abgeschlossen^[3e].



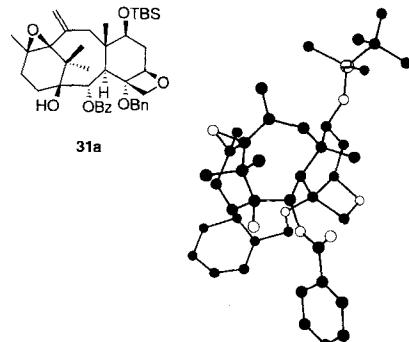
Schema 7. a) TBAF, THF, RT, 92%; b) TESOTf (TES = Triethylsilyl), Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C, 92%; c) mCPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 45%; d) H₂, Pd/C, EtOH, RT, 82%; e) Ac₂O, p-Dimethylaminopyridin (DMAP), Pyr, RT, 66%; f) PhLi, THF, -78 °C, 93%; g) OsO₄, Pyr, 105 °C; Pb(OAc)₄, PhH, MeOH, 0 °C, 61%; h) SmI₂, Ac₂O, THF, -78 °C, 92%; i) KOtBu, (PhSeO)₂O, THF, -78 °C; KOtBu, THF, -78 °C, 81%; j) Ac₂O, DMAP, Pyr, 76%; k) Pyridiniumchlorochromat (PCC), NaOAc, PhH, Rückfluß, 64%; l) NaBH₄, MeOH, 79%; m) HF · Pyr, THF, 85% von 2; zur Umwandlung von 34 → 1 siehe Lit. [3c].

Unsere Totalsynthese, die eine bemerkenswerte intramolekulare Heck-Reaktion (**26** → **27**) zum Aufbau des tetracyclischen Gerüsts nutzt, demonstriert – und dies ist neu und vielleicht unerwartet –, wie die Oxetan-Gruppierung durch komplexe Manöver gesteuert werden kann. Von daher ist es wahrscheinlich, daß diese Chemie Totalsynthesen von einfacheren Taxol-analoga beeinflussen wird.

Eingegangen am 17. Mai 1995 [Z 8001]

Stichworte: Baccatin III · Heck-Reaktionen · Taxol · Totalsynthesen

- [1] Übersichten: a) G. I. Georg, T. T. Chen, I. Ojima, D. M. Vyas, *Taxane Anti-cancer Agents*, American Cancer Society, San Diego, 1995; b) D. G. I. Kingston, A. A. Molinero, J. M. Rimoldi, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1993**, 61, 1.
- [2] Übersichten: a) K. C. Nicolaou, W. M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 38; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 15; b) C. S. Swindell, *Stud. Nat. Prod. Chem.* **1993**, 12, 179.
- [3] a) I. Ojima, C. M. Sun, M. Zucco, Y. M. Park, O. Duclos, S. Kuduk, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4149; b) I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, M. Zucco, Y. H. Park, C. M. Sun, T. Bragard, *Tetrahedron* **1992**, 48, 6985; c) I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, G. I. Georg, L. R. Jayasinghe, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1681; d) R. A. Holton, Workshop on Taxol and Taxus, 1991; R. A. Holton, Eur. Pat. Appl. EP400.971 **1990**; *Chem. Abstr.* **1990**, 114, 164568q; e) J. N. Denis, A. E. Greene, D. Guenard, F. Guerrite-Voegelein, L. Mangatal, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5917; f) J. N. Denis, A. Correa, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1957; g) L. Deng, E. N. Jacobsen, *ibid.* **1992**, 57, 4320.
- [4] a) R. A. Holton, C. Somoza, H. B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, 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. S. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1597; b) R. A. Holton, H. B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, 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. S. Gentile, J. H. Liu, *ibid.* **1994**, 116, 1599.
- [5] a) K. C. Nicolaou, Z. Zang, 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; b) K. C. Nicolaou, P. G. Nantermet, H. Ueno, R. K. Guy, E. A. Couladouros, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 624; c) K. C. Nicolaou, J. J. Liu, H. Yang, H. Ueno, E. J. Sorensen, C. F. Claiborne, R. K. Guy, C. K. Hwang, M. Nakada, P. G. Nantermet, *ibid.* **1995**, 117, 634; d) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, P. G. Nantermet, C. F. Claiborne, J. Renaud, R. K. Guy, K. Shibayama, *ibid.* **1995**, 117, 645; e) K. C. Nicolaou, H. Ueno, J. J. Liu, P. G. Nantermet, Z. Yang, J. Renaud, K. Paulvannan, R. Chadha, *ibid.* **1995**, 117, 653.
- [6] P. Wieland, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **1950**, 33, 2215.
- [7] a) T. V. Magee, W. G. Bornmann, R. C. A. Isaacs, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3274. b) Zu alternativen, aber verwandten CD-Fragment- und Oxetansynthesen siehe: R. C. A. Isaacs, M. J. Di Grandi, S. J. Danishefsky, *ibid.* **1993**, 58, 3938.
- [8] L. Ettouate, A. Ahond, C. Poupat, P. Potier, *Tetrahedron* **1991**, 47, 9823.
- [9] C. H. Heathcock, R. Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1746.
- [10] a) E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1353; b) T. G. Waddell, P. A. Ross, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4802. – Wir danken Dr. Craig A. Coburn und Dr. William G. Bornmann für die Entwicklung und Optimierung dieser Schritte.
- [11] a) J. J. Masters, D. Jung, S. J. Danishefsky, L. B. Snyder, T. K. Park, R. C. A. Isaacs, C. A. Alajmo, W. B. Young, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 495; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 452; b) Zu einem verwandten Abbau des CD-Fragments siehe: M. J. Di Grandi, C. A. Coburn, R. C. A. Isaacs, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7728; c) J. J. Masters, D. K. Jung, W. G. Bornmann, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7253.
- [12] a) Y. Queneau, W. J. Krol, W. G. Bornmann, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4043; b) M. J. Di Grandi, D. K. Jung, W. J. Krol, S. J. Danishefsky, *ibid.* **1993**, 58, 4989. c) Ein frühes Beispiel für diese Strategie siehe: A. S. Kende, S. Johnson, P. Sanfilippo, J. C. Hodges, L. N. Jungheim, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3513.
- [13] a) M. H. Kress, R. Ruel, W. H. Miller, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5999; b) *ibid.* **1993**, 34, 6003.
- [14] Übersicht über die Heck-Reaktion: A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2473; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2379.
- [15] G. Berti, *Top. Stereochem.* **1973**, 7, 93, zit. Lit.
- [16] Entschützung von **31a** erwies sich als problematisch und zeigte, daß die Schutzgruppenmanipulationen an Substraten vorgenommen werden müssen, die die Carbonatgruppen enthalten. Stereochemische Zuordnungen, die im Laufe der Synthese gemacht worden waren, wurden durch eine Kristallstrukturanalyse von **31a** gesichert, bevor die Zielverbindung erreicht wurde.



- [17] W. B. Young, J. T. Link, J. J. Masters, L. B. Snyder, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4963.
- [18] K. C. Nicolaou, J. Renaud, P. G. Nantermet, E. A. Couladouros, R. K. Guy, W. Wrasidlo, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2409.
- [19] Übersicht über die Verwendung von Samariumdiiodid in der Synthese: G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29.
- [20] Die Identität von synthetischem Baccatin III **2** mit einer natürlichen Probe wurde durch Dünnschichtchromatographie, ¹H-NMR-, ¹³C-NMR- und IR-Spektroskopie sowie hochauflösende Massenspektrometrie und Bestimmung der optischen Rotation gesichert.