

Schema 5. Synthese der Verbindungen **13** und **5αβ**. a) PPTS, Dioxan, gekörntes 3 Å-Molekularsieb, Rückfluß (51%); b) Pivaloylchlorid, Dimethylaminopyridin, Pyridin, 100 °C (96%); c) 1. NaBH₄, CH₂Cl₂/MeOH, –78 °C; 2. DIBAL, Toluol (68%); d) NaBH₄, CH₂Cl₂/MeOH, –78 °C (96%).

4.93 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.52 (s, 1H); ¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 11.52, 11.75, 13.76, 14.10, 17.14, 18.79, 20.75, 26.08, 27.14, 27.85, 27.95, 28.74, 28.77, 30.31, 30.39, 31.09, 31.26, 33.95, 34.20, 35.15, 35.21, 35.68, 36.36, 37.20, 38.91, 41.24, 41.65, 44.21, 44.52, 45.17, 45.75, 49.75, 49.89, 49.92, 53.14, 53.60, 62.29, 67.09, 67.12, 77.71, 83.93, 85.00, 106.64, 107.05, 120.67, 121.56, 148.09, 148.10, 148.58, 148.64, 153.85, 154.28, 177.60, 210.73; FAB-MS (Nitrobenzylalkohol-Matrix): m/z (%): 932 (100) [MH⁺], 818 (27); C₅₉H₈₂O₇N₂ (931.31): gef. C 76.09, H 8.60, N 3.16; ber. C 76.09, H 8.87, N 3.01.

Eingegangen am 13. Februar 1996 [Z 8818]

Stichworte: Azirine · Cephalostatine · Enaminoketone · Pyrazine · Synthesemethoden

- [1] a) G. R. Pettit, M. Inoue, Y. Kamano, D. L. Herald, C. Arm, C. Dufresne, N. D. Christie, J. M. Schmidt, D. L. Doubek, T. S. Krupa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2006; b) G. R. Pettit, J. Xu, Y. Ichihara, M. D. Williams, M. R. Boyd, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 2260; c) G. R. Pettit, J. Xu, M. D. Williams, N. D. Christie, D. L. Doubek, J. M. Schmidt, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 52.
- [2] S. Fukuzawa, S. Matsunaga, N. Fusetani, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6707.
- [3] Diese Verbindungsklasse gehört zu den potentesten Cytostatica, die jemals am National Cancer Institute (NCI) der USA getestet wurden. – Kurze Übersicht: A. Ganesau, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 667; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 611.
- [4] a) S. C. Smith, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6379; b) C. H. Heathcock, S. C. Smith, *ibid.* **1994**, *59*, 6828.
- [5] a) Y. Pan, R. L. Merriman, L. R. Tanzer, P. L. Fuchs, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *9*, 967; b) J. U. Jeong, S. C. Sutton, S. Kim, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10157.
- [6] A. Kramer, U. Uilmann, E. Winterfeldt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 2865. Die Ausbeute der Synthese des Diketons **3a** wurde mittlerweile deutlich verbessert.
- [7] Übersicht zur Darstellung und Chemie von Pyrazinen: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees), Pergamon Press, Oxford **1984**, S. 157–197.
- [8] a) M. R. Boyd, K. D. Paull, L. R. Rubinstein in *Antitumor Drug Discovery and Development* (Hrsg.: F. A. Valeriote, T. Corbett, L. Baker), Kluwer Academic Press, Amsterdam **1992**, S. 11–34; b) K. D. Paull, R. H. Shoemaker, L. Hodes, A. Monks, D. A. Scudiero, L. R. Rubinstein, J. Plowman, M. R. Boyd, *J. Natl. Cancer Inst.* **1989**, *81*, 1088; c) A. Monks, D. A. Scudiero, P. Skehan, R. H. Shoemaker, K. D. Paull, D. Vistica, C. Hose, J. Langley, P. Cronise, A. Vaigro-Wolff, M. Gray-Goodrich, H. Campbell, M. R. Boyd, *ibid.* **1991**, *83*, 757.
- [9] S. Flemming, Dissertation, Universität Hannover, **1991**.
- [10] Die Substanzen **3a** (NSC D-674135-O/0-1/55), **3b** (NSC D-674136-P/0-1/56), **5β** (NSC D-674133-M/0-1/53) und **4β** (NSC D-674134-N/0-1/54) wurden vom NCI (Experiment ID 9411MD95) getestet. Detaillierte Resultate werden ge-

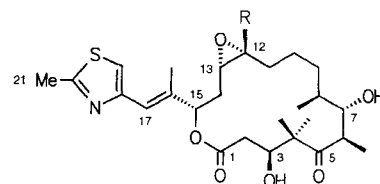
sondert veröffentlicht. Wir danken dem Team des Development Therapeutics Program des NCI für die Tests.

- [11] Genauere Informationen über Cyclophosphamid (NSC 26271), 5-Fluoruracil (NSC 19893), Cisplatin (NSC 119875), Adriamycin (NSC 123127), Tamoxifen (NSC 180973) und Taxol (NSC 125973) sind über das World Wide Web erhältlich: <http://epnws1.ncicrf.gov:2345/dis3d/itb/stdagnt@tab.html>.
- [12] F. W. Fowler, A. Hassner, L. A. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2077.
- [13] Die Vinylazide wurden über die Sequenz modifizierter Mitsunobu-Reaktion/Eliminierung aus den entsprechenden 2β-Chlor-3α-hydroxy-Derivaten in etwa 50% Ausbeute gewonnen. Detaillierte Ergebnisse dazu werden wir in einer demnächst erscheinenden vollständigen Arbeit mitteilen.
- [14] J. Schweng, E. Zbiral, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 1089.
- [15] V. Nair, K. H. Kim, *Heterocycles* **1977**, *7*, 353.
- [16] A. Hassner, F. W. Fowler, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2869.
- [17] In diesem Fall ist das 3 Å-Molekularsieb von entscheidender Bedeutung, da es die Hydrolyse des Enaminoketons **10** zum entsprechenden α-Diketon verhindert. Dieses ist offensichtlich die einzige ärgerliche Nebenreaktion, und ihre vollständige Unterdrückung führt zu noch besseren Ausbeuten an unsymmetrischen Pyrazinen.
- [18] Die Prüfung der neu gewonnenen Cephalostatin-Analoga findet an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) statt. Wir danken Herrn Prof. Dr. med. W. Beil (MHH) für die Kooperation.

Epithilon A und B – neuartige, 16gliedrige Makrolide mit cytotoxischer Wirkung: Isolierung, Struktur im Kristall und Konformation in Lösung**

Gerhard Höfle*, Norbert Bedorf, Heinrich Steinmetz, Dietmar Schomburg, Klaus Gerth und Hans Reichenbach

Myxobakterien der Gattung *Sorangium* haben sich in den vergangenen Jahren als außerordentlich vielseitige Produzenten biologisch aktiver Sekundärmetabolite erwiesen^[1]. Dies gilt sowohl für die in der Regel neuen Grundstrukturen als auch für die biologischen Effekte und die ihnen zugrundeliegenden Wirkmechanismen. Besonders häufig produzieren Sorangien antifungische Verbindungen, was möglicherweise damit zu erklären ist, daß diese Cellulose abbauenden Organismen mit Pilzen um dieselbe ökologische Nische konkurrieren müssen. Auch der *Sorangium-cellulosum*-Stamm Soce90 fiel im Screening durch seine antifungische Aktivität auf, die den Weg zur Isolierung von zwei neuen, strukturell nicht verwandten Substanzklassen, den Epithilonen **1**^[2, 3] und den



1a R = H

1b R = CH₃

[*] Prof. Dr. G. Höfle, Dr. N. Bedorf, Ing. H. Steinmetz
Abteilung Naturstoffchemie
Prof. Dr. D. Schomburg
ZWE Molekulare Strukturforschung
Dr. K. Gerth, Prof. Dr. H. Reichenbach
Abteilung Naturstoffbiologie
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung
Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig
Telefax: Int. + 531/6181-461

[**] Antibiotika aus Gleitenden Bakterien, 77. Mitteilung. – 76. Mitteilung: D. Schummer, E. Forche, V. Wray, T. Domke, H. Reichenbach, G. Höfle. *Liebigs Ann.* **1996**, 971–978. Wir danken Herrn Dr. A. Roß und den Mitarbeitern des Biotechnikums für Fermentationen, Herrn Dr. V. Wray und den Mitarbeitern der Instrumentellen Analytik für die Aufnahme von NMR- und Massenspektren sowie Frau B. Pluta, Frau A. Ritter und Frau K. Schicht für technische Mitarbeit. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Spirangienien^[4], wies. Als Reinsubstanzen isoliert, zeigten die Epothilone A und B (**1a** bzw. **1b**) eine breite Wirkung gegen eukaryontische Zellen, wobei die Effizienz des Methylderivats B meist um den Faktor 2 höher war als die des Derivats A.

Bemerkenswert an **1** sind die antitumorische Wirkung gegen Oomyceten (*Plasmopara viticola*, *Phytophthora infestans*) in vitro und im Gewächshaus^[5] und die Cytotoxizität gegen Mausfibroblasten (Zelllinie L929, **1b**: IC₅₀ 2 ng mL⁻¹), die im Laufe von drei Tagen zur Desintegration des Zellkerns und zur Apoptose (zum programmierten Zelltod) führt^[3]. Auch im In-vitro-Antitumor-Screening des National Cancer Institute (NCI)^[6] zeigten die Epothilone eine auffällige Wirkung und Selektivität gegen Brust- und Dickdarm-Tumorzelllinien^[7]. In dieses Bild fügt sich die unabhängige Entdeckung der Epothilone in einem Tubulin-Polymerisations-Assay durch Bollag et al.^[8]. Dieser Test und die detaillierten Folgestudien zur Cytotoxizität und Mitosehemmung zeigen, daß die Epothilone eine dem Taxol nahezu identische Wirkungsweise und Aktivität aufweisen und nach den Ergebnissen von Verdrängungsexperimenten offenbar um dieselbe Bindungsstelle an den Mikrotubuli konkurrieren. Diese Befunde führten zu einem großen Interesse an der Herstellung der Epothilone, ihrer Raumstruktur und einer eventuellen Homologie zu Taxol, über die hier berichtet werden soll.

Zur Herstellung der Epothilone im Gramm-Maßstab wird der Extrakt (46 g) aus 230 L Kultur des Produktionsstammes^[3] an Sephadex LH-20 (Säule 20 × 100 cm, 20 mL min⁻¹ Methanol) fraktioniert. Aus den Epothilon-haltigen Fraktionen (R_f = 265–295 min, 12 g) werden durch Chromatographie an RP-18-Kieselgel (Prep-bar-Anlage, Merck, Säule 40 × 10 cm, 180 mL min⁻¹ Methanol/Wasser 3/1) und Rechromatographie der Mischfraktionen insgesamt 4.8 g Epothilon A **1a** und 2.1 g Epothilon B **1b** als farblose Öle gewonnen. Beide Verbindungen kristallisieren beim Verreiben mit Ethylacetat.

Elementaranalyse und physikalische Daten führten zu den Summenformeln C₂₆H₃₉NO₆S für **1a** und C₂₇H₄₁NO₆S für **1b**, ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren (Tabellen 1 und 2) und ihre 2D-Korrelation passen widerspruchsfrei zur Struktur der Epothilone. Diese wurde bestätigt durch eine an **1b** durchgeführte Röntgenstrukturanalyse^[9], die auch die absolute Konfiguration der acht stereogenen Zentren erbrachte (Abb. 1)^[10]. Die aus Di-

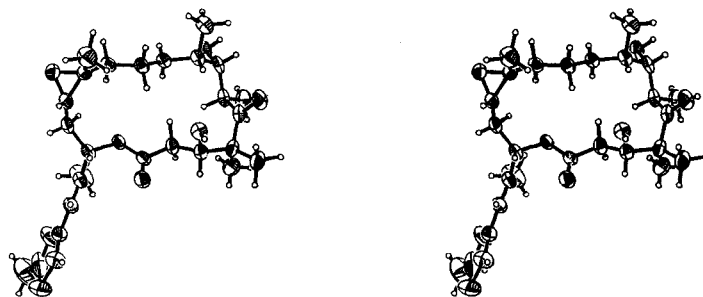


Abb. 1. Stereodarstellung der Struktur von **1b** im Kristall.

chlormethan gewonnenen Kristalle (Raumgruppe P2₁) enthalten danach zwei Moleküle **1b** und ein fehlgeordnetes Molekül Dichlormethan in der Elementarzelle. Es bestehen intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen 3-OH und dem Epoxidsauerstoffatom sowie 7-OH und der C-5-Carbonylgruppe. Das Kohlenstoffskelett des Makrocyclen ist weitgehend eben, mit maximalen Abweichungen von der besten Ebene für C-6 (–0.96 Å) und C-3 (0.85 Å). Die Methylgruppen C-22, C-25 und C-26 nehmen eine annähernd axiale, die Seitenkette mit dem Thiazolring eine äquatoriale Position ein; 1,3-diaxiale Wechselwirkungen werden vermieden. Lediglich die *cis*-Konfiguration des Epoxids^[11] erzeugt eine Spannung, der das Molekül nicht ausweichen kann.

Hinweise auf die Konformation in Lösung ergaben sich aus den vicinalen Kopplungskonstanten ringständiger Protonen, die in Tabelle 2 den für die Struktur im Kristall erwarteten Werten^[12] gegenübergestellt sind. Aus der guten Übereinstimmung der gefundenen und erwarteten Werte folgt, daß die Konformation von **1a** und **1b** in Lösung der im Kristall nahekommt^[13].

Tabelle 2. ¹H-NMR-Daten der Verbindungen **1a** und **1b** in [D₆]DMSO bei 600 MHz.

Atom	1a		1b		ber. [b]
	δ	J [Hz]	δ	J [Hz]	
			exp.		
2-Ha	2.38	2a,2b = 16.0	2.35	2a,2b = 15.0	
2-Hb	2.50	2a,3 = 11.0	2.38	2a,3 = 9.5	10.9
3-H	3.97	2b,3 = 3.0	4.10	2b,3 = 4.5	1.0
3-OH	5.12	3,3-OH = 6.5	5.08	3,3-OH = 7.0	
6-H	3.07	6,7 = 7.7	3.11	6,7 = 8.4	10.8
7-H	3.49	6,24 = 6.7	3.48	6,24 = 6.8	
7-OH	4.46	7,7-OH = 6.6	4.46	7,7-OH = 6.5	
8-H	1.34	7,8 ≤ 1	1.29	7,8 ≤ 1	0.6
9-Ha	1.15	8,25 = 6.7	1.14	8,25 = 6.8	
9-Hb	1.40		1.38		
10-Ha	1.15 [a]		1.14 [a]		
10-Hb	1.46 [a]		1.43 [a]		
11-Ha	1.35	11a,12 = 9.4	1.31		
11-Hb	1.66	11b,12 = 3.3	1.61		
12-H	2.84	12,13 = 3.5	–		
13-H	3.06	13,14a = 10.0	2.84	13,14a = 9.5	11.6
14-Ha	1.76	13,14b = 3.7	2.05	13,14b = 3.5	2.2
14-Hb	2.10	14a,14b = 14.9	1.84	14a,14b = 15.0	
15-H	5.27	14a,15 = 10.1	5.29	14a,15 = 9.0	9.4
17-H	6.50	14b,15 ≤ 1	6.51	14b,15 = 2.0	1.0
19-H	7.35		7.35		
21-H ₃	2.65		2.65		
22-H ₃	0.94		0.90		
23-H ₃	1.21		1.19		
24-H ₃	1.06		1.07		
25-H ₃	0.90		0.91		
26-H ₃	–		1.19		
27-H ₃	2.10 [c]		2.11		

[a] Zuordnung vertauschbar. [b] PCMODEL nach der Struktur im Kristall. [c] Siehe Fußnote zu Tabelle 1.

Tabelle 1. Physikalische und spektroskopische Daten der Verbindungen **1a** und **1b**.

1a: farblose Kristalle aus Ethylacetat; Schmp. 95 °C; Löslichkeit in Wasser bei 20 °C: 0.7 g L⁻¹; DC: R_f = 0.75 (Kieselgel Si60, Dichlormethan/Methanol, Detektion mit Vanillin/Schwefelsäure, blaugraue Anfärbung beim Erhitzen auf 120 °C); HPLC: R_f = 3.5 min (Nucleosil 100, C-18, 5 µm, 125 × 4-mm-Säule, Laufmittel Methanol/Wasser 65/35, 1 mL min⁻¹, Detektion bei 254 nm); UV (MeOH): λ_{max} (ε) = 211 (17800), 249 nm (12500); [α]_D²⁵ = –47.1 (c = 1.0 in Methanol); IR (KBr): ν̄ = 3476, 2974, 2938, 2882, 1738, 1692 cm⁻¹; ¹³C-NMR (150 MHz, [D₆]DMSO): δ = 170.3 (C-1), 38.4 (C-2), 71.2 (C-3), 53.1 (C-4), 217.1 (C-5), 45.4 (C-6), 75.9 (C-7), 35.4 (C-8), 29.6 (C-9), 23.6 (C-10), 27.2 (C-11), 56.6 (C-12), 54.4 (C-13), 32.1 (C-14), 76.3 (C-15), 137.3 (C-16), 119.1 (C-17), 152.1 (C-18), 117.7 (C-19), 164.2 (C-20), 18.8 (C-21), 20.8 (C-22), 22.6 (C-23), 16.7 (C-24), 18.4 (C-25), 14.2 (C-27) [a]; EI-MS (70 eV): m/z (%): 493.2485 (22) [ber. für C₂₆H₃₉NO₆S: 493.2498], 421 (20), 306 (70), 166 (50), 165 (84), 164 (100)

1b: farblose Kristalle aus Ethylacetat; Schmp. 93–94 °C; DC: R_f = 0.75; HPLC: R_f = 4.1 min (Bedingungen siehe **1a**); UV (MeOH): λ_{max} (ε) = 211 (18600), 249 nm (14100); [α]_D²⁵ = –35.0 (c = 0.7 in Methanol); IR (KBr): ν̄ = 3487, 2966, 2935, 2880, 1738, 1690 cm⁻¹; ¹³C-NMR (150 MHz, [D₆]DMSO): δ = 170.1 (C-1), 38.2 (C-2), 70.5 (C-3), 53.2 (C-4), 217.4 (C-5), 44.9 (C-6), 75.5 (C-7), 35.6 (C-8), 29.6 (C-9), 23.0 (C-10), 32.1 (C-11), 61.0 (C-12), 61.5 (C-13), 33.0 (C-14), 76.6 (C-15), 137.2 (C-16), 119.2 (C-17), 152.1 (C-18), 117.7 (C-19), 164.3 (C-20), 18.9 (C-21), 19.7 (C-22), 22.5 (C-23), 16.4 (C-24), 18.4 (C-25), 22.1 (C-26), 14.1 (C-27); EI-MS (70 eV): m/z (%): 507.2568 (15) [ber. für C₂₇H₄₁NO₆S: 507.2576], 421 (20), 306 (70), 166 (50), 165 (84), 164 (100)

[a] Zur leichteren Vergleichbarkeit wird die Methylgruppe an C-16 auch in **1a** als C-27 bezeichnet.

Lediglich im Spinsystem 2-H₂/3-H werden mit $J_{2b,3} = 3.0$ (**1a**) und 4.5 Hz (**1b**) signifikant höhere Werte als erwartet gefunden. Da die benachbarten C-Atome keine Protonen tragen, kann die Konformationsänderung in diesem Ringsegment nicht näher beschrieben werden.

Größere Veränderungen sind jedoch auszuschließen, da die in Abbildung 2 angegebenen NOE-Beziehungen gut mit der ange-

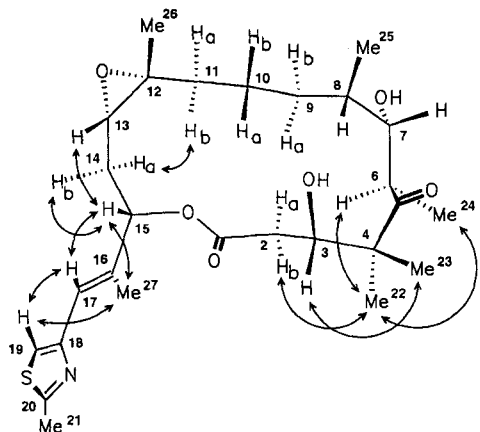


Abb. 2. Ausgewählte NOE-Beziehungen in **1b**.

nommenen Konformation übereinstimmen. Für die Seitenkette mit dem Thiazolrest gibt es offenbar keine Vorzugskonformation. Die NOE-Effekte bestätigen außerdem die Zuordnung der Protonensignale und indirekt die der ¹³C-NMR-Signale in den Tabellen 1 und 2. ¹H-NMR-Experimente mit **1b** in [D₄]-Methanol und [D₆]-DMSO unter Zusatz von 10 bis 50 Vol.-% D₂O weisen darauf hin, daß auch in biologischen Medien die ursprüngliche Konformation beibehalten wird.

Beim Vergleich der Epothilone mit Taxol fallen eine Reihe von strukturellen Ähnlichkeiten auf: Beide Verbindungstypen enthalten eine geminale Dimethylgruppe, eine β -Hydroxyoxo-Einheit und einen kleinen Etherring. Zudem entspricht der Umfang des 14gliedrigen Diterpenteils von Taxol annähernd dem des Lactonrings in den Epothilonen. Reduziert man jedoch Taxol auf die für die biologische Wirkung notwendigen Strukturelemente^[15] und berücksichtigt die räumliche Anordnung der einander entsprechenden funktionellen Gruppen, so bleiben keinerlei Ähnlichkeiten. Hinzu kommt, daß den räumlich weit getrennten essentiellen Phenylresten in 2- und 13-Position von Taxol nur eine derartige Seitenkette in den Epothilonen gegenübersteht. Daraus muß man den Schluß ziehen, daß die Epothilone und Taxol unterschiedliche, möglicherweise überlappende Bindungsstellen an den Mikrotubuli besetzen.

Ob die Epothilone eine dem Taxol vergleichbare oder gar bessere In-vivo-Wirkung zeigen, muß sich noch erweisen. Bereits jetzt erkennbare Vorteile sind die sehr viel höhere Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorzelllinien^[18], die um den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit und die nahezu unbegrenzte Zugänglichkeit durch Fermentation in einem technischen Medium^[3].

Eingegangen am 26. März 1996 [Z 8975]

Stichworte: Cytostatica · Epothilone · Myxobakterien · Strukturauflklärung

- [1] a) H. Reichenbach in *Myxobacteria II* (Hrsg.: M. Dworkin, D. Kaiser), American Society for Microbiology, Washington, DC, 1993, S. 13–63; b) H. Reichenbach, G. Höfle, *Biotech. Adv.* 1993, 11, 219–277; c) G. Höfle, H. Reichenbach in *Sekundärmetabolismus bei Mikroorganismen* (Hrsg.: W. Kuhn, H.-P. Fiedler), Attempto Verlag, Tübingen, 1995, S. 61–78.

- [2] G. Höfle, N. Bedorf, K. Gerth, H. Reichenbach (GBF), DE-4138042, 1993 [*Chem. Abstr.* 1993, 120, 52841].
- [3] K. Gerth, N. Bedorf, G. Höfle, H. Irshchik, H. Reichenbach, *J. Antibiot.*, im Druck; F. Sasse, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [4] G. Höfle, N. Bedorf, K. Gerth, H. Reichenbach (GBF), DE-4211055, 1993 [*Chem. Abstr.* 1993, 119, 180598].
- [5] J. P. Pachlatko, Ciba-Geigy AG, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [6] Developmental Therapeutics Program des National Cancer Institute, USA: M. R. Grever, S. A. Schepartz, B. A. Chabner, *Semin. Oncol.* 1992, 19, 622–638.
- [7] Die durchschnittliche Wachstumshemmung bei 60 menschlichen Tumorzelllinien liegt für ein 4:1-Gemisch aus **1a** und **1b** bei $\log(\text{GI50}) = -8.1$: A. B. Mauger, NCI, USA, persönliche Mitteilung.
- [8] D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* 1995, 55, 2325–2333.
- [9] C₂₇H₄₄NO₆S, Kristalle aus Dichlormethan, monoklin, Raumgruppe P2₁; $a = 1191.9(2)$, $b = 1059.0(2)$, $c = 1375.7(2)$ pm, $\beta = 112.25(2)^\circ$, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.196$ g cm⁻³, $M_{\text{ox.}} (\lambda = 71.073$ pm), θ -2 θ -Messung, $3^\circ \leq 2\theta \leq 50^\circ$, $R = 0.059$ ($F \geq 4\sigma(F)$), maximale Restelektrodichte 0.33×10^{-6} e pm⁻³. Verwendetes Programm: Siemens-SHELXTL-PLUS (PC-Version). Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter der Hinterlegungsnummer CSD-405210 angefordert werden.
- [10] Die absolute Konfiguration von **1b** wurde nach der Methode von Flack (H. D. Flack, D. Schwarzenbach, *Acta Crystallogr. Sect. A* 1988, 44, 499–506) bestimmt und durch Abbau (O₃/Me₂S, I₂/NaOH, H₂SO₄/H₂O, NaIO₄, Ag₂O) zu Äpfelsäure bestätigt, bei dem C-15 des Epothilons unter Retention der Konfiguration in C-2 der Äpfelsäure überführt wird. Nach dem GC-Vergleich des Diisopropylesters (2-Propanol/HCl) mit authentischen Proben an einer Heptakis(2,6-di-O-methyl-3-O-pentyl)- β -cyclodextrin-Phase (W. A. König, B. Gehrcke, *J. High. Resolut. Chromatogr.* 1993, 16, 175–181) entstand dabei in 8% Gesamtausbeute nur (2S)-Äpfelsäure.
- [11] Bei der Übertragung der kristallographischen Befunde in Formelbilder ist in Lit. [2] versehentlich die *trans*-Konfiguration angegeben worden. Wir danken Herrn Prof. S. J. Danishefsky und Herrn Dr. N. Ikemoto für den Hinweis auf diesen Fehler.
- [12] PCMODEL, Version 368 V 4.0, Serena Software, Bloomington, USA, 1992.
- [13] In einer kürzlich erschienenen vorläufigen Mitteilung von Victory et al. [14] wird der Versuch unternommen, die relative Konfiguration und Lösungskonformation von **1a** allein aus den ¹H-NMR-Daten abzuleiten. Die beiden Vorschläge zur relativen Konfiguration sind falsch und die Lösungskonformationen unterscheiden sich in wesentlichen Punkten von unserem Vorschlag, können jedoch erst endgültig bewertet werden, wenn die räumliche Zuordnung der Methylenprotonen und die Atomkoordinaten oder Diederwinkel des Ringgerüsts vorliegen.
- [14] S. F. Victory, D. G. Vander Velde, R. K. Jaluri, K. Ravi, G. L. Grunewald, G. I. Georg, *Biorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6, 893–898.
- [15] D. G. I. Kingston, *Trends Biotechnol.* 1994, 12, 222–227.

Metastabile inverse Kugelmicellen und micellare Drähte aus Blockcopolymeren**

Joachim P. Spatz, Stefan Mößner und Martin Möller*

Amphiphile Moleküle wie Tenside und Lipide assoziieren in wäßriger Lösung und können sehr gut definierte kugelförmige und stäbchenförmige Micellen bzw. Plättchen, kontinuierliche Strukturen, Doppelschichten und Vesikel bilden. Durch Änderung der Lösungsbedingungen (Ionenstärke, Konzentration, pH-Wert, Temperatur) können diese teilweise ineinander überführt werden^[1]. Für Blockcopolymeren, d. h. makromolekulare Amphiphile, sind Strukturübergänge im ungelösten Zustand in

* Prof. Dr. M. Möller, Dipl.-Phys. J. P. Spatz, Dipl.-Chem. S. Mößner
Organische Chemie III – Makromolekulare Chemie der Universität
Albert Einstein Allee 11, D-89069 Ulm
Telefax: Int. +731-502-2883
E-mail: martin.moeller@chemie.uni-ulm.de

** Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Rahmen des SFB 239 und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken für die Hilfe der Abteilung Elektronenmikroskopie der Universität Ulm bei der Durchführung der elektronenmikroskopischen Messungen.