

Totalsynthese von (–)-Epothilon A**

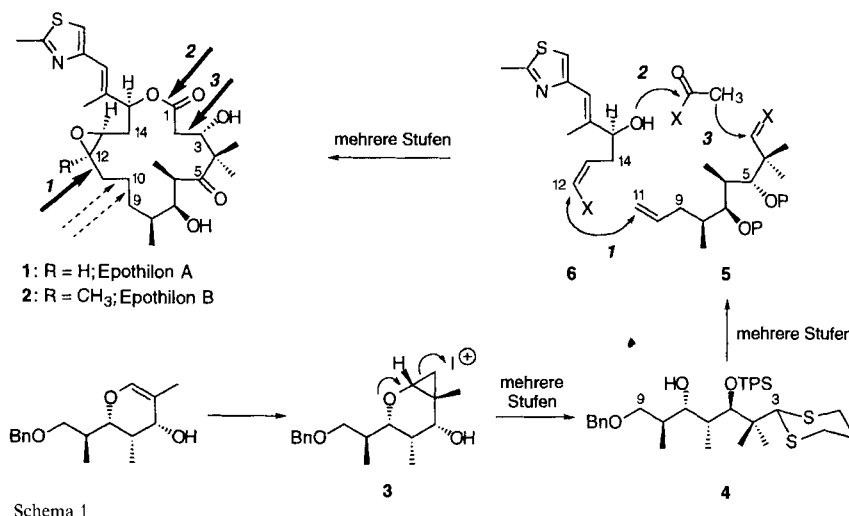
Aaron Balog, Dongfang Meng, Ted Kamenecka, Peter Bertinato, Dai-Shi Su, Erik J. Sorensen und Samuel J. Danishefsky*

Epothilon A und B wurden aus Myxobakterien der Gattung *Sorangium* isoliert. Die Strukturen dieser Verbindungen wurden röntgenographisch aufgeklärt und kürzlich von Höfle et al.^[1] veröffentlicht. Aus mehreren Gründen besteht ein Interesse an der Totalsynthese der Epothilone. Zum einen enthalten sie Substrukturmotive, die zu intrinsischen Problemen bei der Totalsynthese führen. Es ist nicht ungewöhnlich, daß Lösungen, die bei der Synthese neuartiger, anspruchsvoller Strukturen gefunden werden, nicht nur für den jeweils konkreten Fall, sondern auch für die Organische Chemie im allgemeinen wichtig sind. Zum anderen sind Epothilone wegen ihrer biologischen Eigenschaften von multidisziplinärem, wissenschaftlichem Interesse. Taxol ist bekanntermaßen nützlich in der Chemotherapie von Eierstock- und Brustkrebs^[2], doch scheinen weitere Anwendungsbereiche durch klinische Untersuchungen erschlossen zu werden. Die cytotoxische Wirkung von Taxol beruht, zumindest auf der In-vitro-Ebene, auf einer Stabilisierung der Mikrotubuli-Ansammlungen^[3]. In-vitro-Untersuchungen mit Epothilonen ergaben, daß diese nach dem gleichen Mechanismus wirken wie die Taxoide, und offensichtlich sogar an die gleiche Stelle im Protein-Zielmolekül binden^[4]. Darüber hinaus übertrifft Epothilon Taxol nicht nur in der Cytotoxizität, sondern insbesondere in der In-vitro-Wirksamkeit gegen Arzneimittel-resistente Zellen. Da Multidrug-Resistenz (MDR) einer der schwerwiegenden Nachteile von Taxol ist^[5], verdient jeder Wirkstoff, der bei diesem Problem Abhilfe schaffen könnte, große Aufmerksamkeit. Zudem können Epothilone leichter als Arzneimittel zubereitet werden als Taxol. Daher haben wir uns der Synthese der Epothilone zugewandt und uns zunächst auf Epothilon A 1 konzentriert, dessen erste Totalsynthese hier beschrieben wird.

Die Kohlenstoffatome C-9 bis C-11 verknüpfen zwei chirale Domänen, welche die Kohlenstoffatome C-3 bis C-8 auf der Acylseite des Makrolactons und die Kohlenstoffatome C-12 bis C-15 auf der Alkylseite umfassen. Den Erfolg einer Übertragung der stereochemischen Information von ei-

nem der Segmente auf das andere schätzten wir von Anfang an gering ein. Demnach schien es klüger, die Konfiguration jedes Segments einzeln zu behandeln. Im Acylsegment mußte sowohl der relativen als auch der absoluten Konfiguration des „Polypropionat-ähnlichen“ Teilstücks Rechnung getragen werden. Im Alkylsegment boten sich zwei Möglichkeiten an: In einem Fall würde das C12-C13-Epoxid in den Baustein eingeführt, der mit der Acyl-Substruktur zu verknüpfen war. Hierbei wäre es notwendig, die relativen stereochemischen Beziehungen der Kohlenstoffatome C-15, C-13 und C-12 festzulegen. Im anderen Fall bestand die Möglichkeit, das Epoxid der Alkylseite vor der Kupplung wegzulassen. Diese Strategie wäre nur durchführbar, wenn das Epoxid nach dem Ringschluß zum Makrocyclus unter akzeptabler Stereokontrolle eingeführt werden konnte. In einer früheren Arbeit^[6] beschrieben wir die Synthese der Verbindung 4, die den größten Teil der für das Acylfragment erforderlichen stereochemischen Information enthielt. Diese Zwischenverbindung wurde durch eine neuartige, oxidativ induzierte, solvolytische Spaltung des Cyclopropanopyrans 3 erhalten. Wir beschrieben zudem einen Baustein, der den Alkylseiten-Kuppelpartner mit der absoluten und relativen Konfiguration der Kohlenstoffatome C-15, C-13 und C-12 enthielt, allerdings nicht in den hier präsentierten Studien verwendet wurde^[7].

Für die Verknüpfung der Alkyl- und der Acyldomäne bieten sich mehrere potentielle „Nahtstellen“ an. Offensichtlich war an irgendeinem Punkt der Synthese eine Acylierung durchzuführen, um eine Ester- (oder Lacton-) Bindung zu erhalten (siehe Pfeil 2, Schema 1). Die C2-C3-Bindungsknüpfung könnte durch



eine Aldolkondensation bewerkstelligt werden. Weniger offensichtlich war der Zeitpunkt, zu dem diese Kondensation durchzuführen war: So war es z. B. denkbar, das C3-C9-Fragment zunächst zu verlängern und im Anschluß daran die C-15-Hydroxygruppe zu acylieren. Im Fortgang der Synthese wurde allerdings eine sehr gewagte Möglichkeit, der Ringschluß zum Makrolid durch eine beispiellose Makroaldolkondensation, in Erwägung gezogen und in die Praxis umgesetzt^[8]. Diese riskante, aber auch verlockende Alternative ist durch den Pfeil 3 angedeutet.

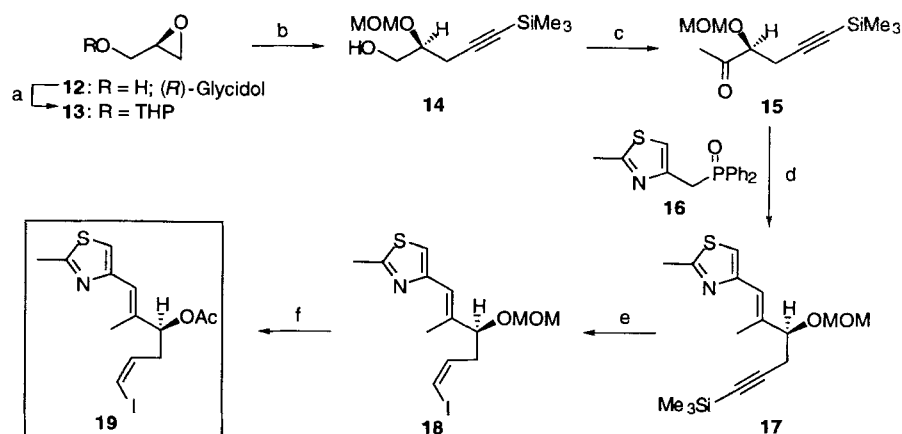
Die Entscheidung, wie die erste Verknüpfung zwischen Acyl- und Alkylfragment durchgeführt werden sollte, war von vielen Diskussionen und Experimenten begleitet (siehe Pfeil 1). Wie schon früher^[6, 7] angedeutet wurde und in weiteren Veröffentlichungen beschrieben werden wird, stieß der Versuch einer Bindungsknüpfung zwischen C-9 und C-10 oder zwischen C-10 und

[*] Prof. S. Danishefsky^[+], Dr. A. Balog, D. Meng^[+], T. Kamenecka, Dr. P. Bertinato, Dr. D.-S. Su, Dr. E. J. Sorensen
Laboratory for Bioorganic Chemistry
Sloan-Kettering Institute for Cancer Research
1275 York Ave., New York, N. Y. 10021 (USA)
Telefax: Int. + 212/772-8691

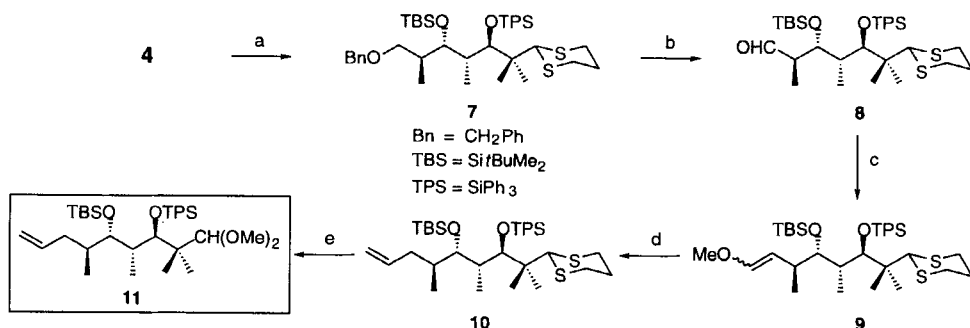
[+] weitere Adresse:
Department of Chemistry, Columbia University
Havemeyer Hall, New York, N. Y. 10027 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (NIH) gefördert (CA-28824). Ein Postdoktorandenstipendium erhielten E. J. S. (National Science Foundation, CHE-9504805), A. B. (N. I. H., CA-GM 72231), P. B. (N. I. H., CA 62948), T. K. (N. I. H., A10-9355). Wir danken Dr. George Sukenick (NMR Core Facility, Sloan-Kettering Institute) für die NMR-spektroskopischen und massenspektrometrischen Analysen. Professor Dr. G. Höfle von der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig, danken wir für das für Vergleichsanalysen zur Verfügung gestellte natürliche Epothilon A. Außerdem danken wir Professor G. I. Georg von der University of Kansas für den Hinweis auf dieses Thema.

C-11, wobei das Epoxid Teil des Alkyl-Kupplungspartners war, auf erheblichen Widerstand. Diese Komplikationen ergaben sich aus unerwarteten Schwierigkeiten, die Acyl- und Alkylreaktanten mit den für die Verknüpfung geeigneten funktionellen Gruppen zu versehen. Daher wandten wir uns der Möglichkeit zu, die erste Verknüpfung zwischen C-11 und C-12 durchzuführen. Bei diesem Vorgehen war es erforderlich, auf die Epoxidgruppe im O-Alkyl-Kupplungspartner zu verzichten. Nachdem wir mehrere Permutationen erprobt hatten, entschieden wir uns für die Verbindungen mit den allgemeinen Formeln **5** und **6**, um diese erste Kupplung durchzuführen. Eine De-novo-Synthese eines geeigneten Substrats (entsprechend der allgemeinen Verbindung **5**) war notwendig, wobei man von **4** ausgehen konnte (Schema 2).



Schema 3. a) Dihydropyran (DHP), Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS), CH_2Cl_2 , RT; b) $\text{Me}_3\text{SiCCl}_2$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, THF, -78°C ; 2. Methoxymethylchlorid (MOMCl), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$, 55°C ; 3. PPTS, MeOH, RT; c) 1. $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , -78°C , dann Et_3N , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; 2. MeMgBr , Et_2O , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; 3. Tetra-*n*-propylammoniumperfluorooctat (TPAP), *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO), 4 Å Molekularsieb, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; d) **16**, $n\text{BuLi}$, THF, -78°C , dann **15**, THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; e) 1. *N*-Iodosuccinimid, AgNO_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$; 2. Cy_2BH , Et_2O , AcOH; f) PhSH , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , RT; 2. Ac_2O , Py, 4-Dimethylaminopyridin (4-DMAP), CH_2Cl_2 , RT.



Schema 2. a) $t\text{BuMe}_2\text{OTf}$ (Tf = Trifluormethansulfonat), 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 98%; b) 1. 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, 89%; 2. $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , -78°C , dann Et_3N , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 90%; c) $\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$, $t\text{BuOK}$, THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 86%; d) 1. TsOH, Dioxan/ H_2O , 50°C , 99%; 2. $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$, Natriumhexamethyldisilazid (NaHMDS), PhCH_3 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 76%; e) $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$, MeOH/THF, RT, 0.25 h, 92%.

Die Reaktionsschritte, die von Verbindung **4** zu **11** führen, sind in Schema 2 dargestellt. Nach Schutz der künftigen C-7-Hydroxygruppe (siehe Verbindung **7**) wurde der Benzylether gespalten und der erhaltene Alkohol zum Aldehyd **8** oxidiert. Die Verlängerung des Aldehyds zum terminal Allyl-haltigen Fragment **10** erfolgte über den Methylether **9** (Gemisch aus den (*E*)- und (*Z*)-Isomeren). Anschließend wurde die Dithiangupe oxidativ unter solvolytischen Abfangbedingungen gespalten,^[9] so daß das spezifische Kupplungsprodukt **11** erhalten wurde.

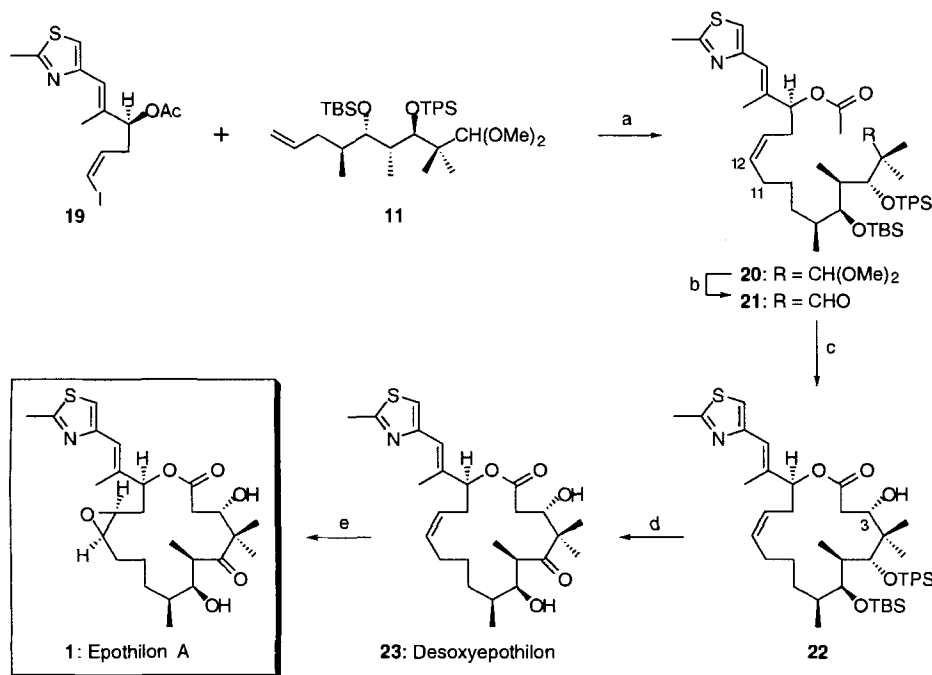
Die Synthese des Alkylfragments wurde mit kommerziell erhältlichem (*R*)-Glycidol **12** begonnen, das über das Tetrahydropyran(THP)-Derivat **13** den Alkohol **14** ergab. Dieser wurde unter milden Bedingungen zum Methylketon **15** umgesetzt, das mit dem Phosphanoxid **16** nach Emmons homologisiert wurde^[7, 10]. Das Alkin **17** reagierte dann über die Verbindung **18** zum (*Z*)-Iodalken **19**^[11] (Schema 3). Die Kupplung der beiden Fragmente, der kritische erste Schritt, wurde durch eine B-Alkyl-Suzuki-C-C-Kupplung erreicht (Schema 4)^[12]. Die Hydroborierung des Prä-Acylfragments **11** mit 9-BBN führte zu einem gemischten Boran, das mit dem Iodalken **19** zu **20** in 71% Ausbeute kuppelte. Spaltung des Acetals ergab den Aldehyd **21**, die wichtigste Vorstufe für den entscheidenden Ring-schluß.

Mit **21** konnte die „aggressive“ Strategie verfolgt werden, die Methylgruppe der Acetoxygruppe als Nucleophil in einer Makroaldolkondensation zu verwenden^[8]. Hierbei wurde die Deprotonierung mit Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDs) in THF bei -78°C durchgeführt. Unter diesen Bedingungen gelang eine hoch stereoselektive Makroaldolkondensation zum (*S*)-C-3-Alkohol **22**. Die Selektivität war am besten, wenn das Kaliumaldolat bei ca. 0°C hydrolysiert wurde. Wurde das Aldolat bei niedrigeren Temperaturen protoniert, entstand mehr (*R*)-C-3-Verbindung. Tatsächlich dominiert das (*R*)-C-3-Epimer unter bestimmten Bedingungen, eine Tatsache, die noch einer Erklärung bedarf. Wir sind heute in der Lage, exzellente *R*:*S*-Verhältnisse (bezogen auf C-3) bei Versuchen im analytischen Maßstab zu erzielen. Bei Experimenten im präparativen Maßstab beträgt das Verhältnis von **22** zu seinem C-3-Epimer 6:1.

Mit **22** konnten wir unser Etappenziel, Desoxyepothilon **23**, in Angriff nehmen. Diese Verbindung wurde durch selektives Entfernen der Triphenylsilyl(TPS)-Gruppe in **22**, anschließende selektive Silylierung der C-3-Hydroxygruppe, Oxidation der C-5-Hydroxygruppe und Fluorid-induzierte Spaltung der beiden verbliebenen Silylether erhalten.

Betrachtungen der Struktur von Epothilon^[11] ergaben, daß sich der Oxiranring an der konvexen Peripherie des Makrolids befindet. Deshalb wurde die Oxidation von **23** mit Dimethyldioxiran durchgeführt (Schema 4). Das Hauptprodukt dieser Reaktion war (–)-EpothilonA **1**, das durch NMR- und IR-Spektroskopie, Massenspektrometrie, optische Drehung sowie chromatographische Vergleiche mit einer authentischen Probe identifiziert wurde^[13].

Zwar wird sich die Totalsynthese noch optimieren lassen, doch sind schon jetzt brauchbare Mengen an EpothilonA erhältlich. Noch wichtiger ist, daß die Synthese auch Wege zu



Schema 4. a) **11**, 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN), THF, RT, dann PdCl₂(dppf)₂, (dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen) CsCO₃, Ph₃As, H₂O, DMF, **19**, RT, 71 %; b) TsOH, Dioxan/H₂O, 50 °C; c) KHMDS, THF, -78 °C, 51 %; d) 1. HF·Py, Py, THF, RT, 97 %; 2. *t*BuMe₂SiOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, -25 °C, 93 %; 3. Dess-Martin-Periodinan, CH₂Cl₂, 87 %; 4. HF·Py, THF, RT, 99 %; e) Dimethyldioxiran, CH₂Cl₂, 0.5 h, -50 °C, 45 % (≥20:1).

Analoga eröffnet, welche nicht aus dem Naturstoff selbst erhältlich sind. Die biologischen Eigenschaften dieser Analoga sowie einige der Probleme auf chemischem Gebiet, die während der Synthese auftraten, werden uns weiter beschäftigen^[14].

Eingegangen am 17. Oktober 1996 [Z9663]

Stichworte: Cyclisierungen · Epothilone · C-C-Kupplungen · Naturstoffe · Synthesemethoden

Ein molekular definierter, oberflächengebundener Katalysator zur Olefin-Metathese aus Tris(neopentyl)nitridomolybdän(vi)**

Wolfgang A. Herrmann*, Andreas W. Stumpf, Thomas Priermeier, Sandra Bogdanovic, Véronique Dufaud und Jean-Marie Basset

Die Möglichkeiten zur Immobilisierung von Homogenkatalysatoren an reaktiven Oberflächen entsprechen noch längst nicht den wissenschaftlichen und industriellen Erfordernissen^[1]. Während der Mechanismus der Olefin-Metathese aufgeklärt wurde^[2], ist über immobilisierte Homogenkatalysatoren mit klar definierten Oberflächenstrukturen wenig bekannt^[3]. Wir berichten nun über Alkylmetallnitride als mögliche Vorstufen für oberflächengebundene Imidoalkylen-Verbindungen.

Tris(neopentyl)nitridomolybdän(vi) **1** ist im festen Zustand ein lineares Koordinationspolymer, reagiert aber in Lösung wie ein tetrakoordiniertes Monomer^[4]. Dieser Komplex zeigt in der Ringöffnungs-Metathesepolymerisation (ROMP) von cyclischen Olefinen wie Norbornen bei 60 °C katalytische Aktivität (M/[Mo] = 200, 5 h, 20 %). Die Instabilität des vermutlich gebildeten Nitrido(neopentyliden)-Komplexes [N≡Mo(CH₂*t*Bu)(CH₂*t*Bu)] wird deutlich durch den sofortigen Abbau, bei dem

[*] Prof. Dr. W. A. Herrmann, Dr. A. W. Stumpf, T. Priermeier, Dr. S. Bogdanovic
 Anorganisch-chemisches Institut der Technischen Universität München
 Lichtenbergstraße 4, D-85747 Garching
 Telefax: Int. + 89/2891 3473

V. Dufaud, Prof. Dr. J.-M. Basset
 Laboratoire de Chimie Organométallique de Surface
 École Supérieure de Chimie, Physique, Electronique (CPE)
 F-69626 Villeurbanne/Lyon (Frankreich)

[**] Multiple Bonds between Main-Group Elements and Transition Metals, 159. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Deutschen Akademischen Austauschdienst durch eine PROCOPE-Beihilfe für die Laboratorien in Garching und Lyon gefördert. – 158. Mitteilung dieser Reihe: W. A. Herrmann, H.-D. Brauer, M. R. Geisberger, I. Hatzopoulos, *J. Organomet. Chem.* **1996**, im Druck

- [1] G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomberg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1671; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1567.
- [2] G. I. Georg, T. T. Chen, I. Ojima, D. M. Vyas, *Taxane Anticancer Agents*, American Cancer Society, San Diego, **1995**.
- [3] P. B. Schiff, J. Fant, S. B. Horwitz, *Nature* **1979**, 277, 665.
- [4] 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.
- [5] L. M. Landino, T. L. MacDonald in *The Chemistry and Pharmacology of Taxol and its Derivatives* (Hrsg.: V. Farin), Elsevier, New York, **1995**, S. 301.
- [6] P. Bertinato, E. J. Sorensen, D. Meng, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8000.
- [7] D. Meng, E. J. Sorensen, P. Bertinato, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7998.
- [8] Für ein früheres Beispiel der Makroaldolkondensation eines Ketoaldehyds siehe: C. M. Hayward, D. Yohannes, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9345.
- [9] G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 287.
- [10] Diese Emmons-Kupplung führte zu einem (ca.) 8:1-Gemisch der Alkenstereoisomere bezogen auf *trans*-**17**.
- [11] E. J. Corey, J. R. Cashman, T. M. Eckrich, D. R. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 713.
- [12] a) N. Miyaura, T. Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishi-Kawa, M. Satoh, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 314; b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.
- [13] Neben Epothilon A **1** wurden geringe Mengen eines Diepoxidgemischs sowie Spuren des diastereomeren *cis*-C12-C13-Monoepoxids (≥20:1) nachgewiesen.
- [14] Für alternative Strategien zur Synthese der Epothilone siehe: a) K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, Z. Yang, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2554; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2399; b) D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 4007.