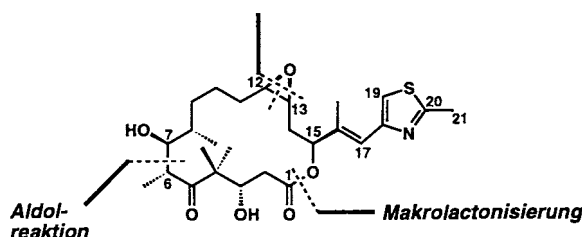


Totalsynthese von Epothilon A durch Makrolactonisierung**

Kyriacos C. Nicolaou,* Francisco Sarabia, Sacha Ninkovic und Zhen Yang

Professor Stephen Hanessian zum 60. Geburtstag gewidmet

Die neuartige Struktur der Epothilone (z.B. Epothilon A **1**, Abb. 1) sowie ihre fungizide^[1,2] und cytotoxische Wirksamkeit^[1-4] und die Bindung an Mikrotubuli^[4] verspricht ein neues, aufregendes Kapitel in Chemie, Biologie und Medizin.



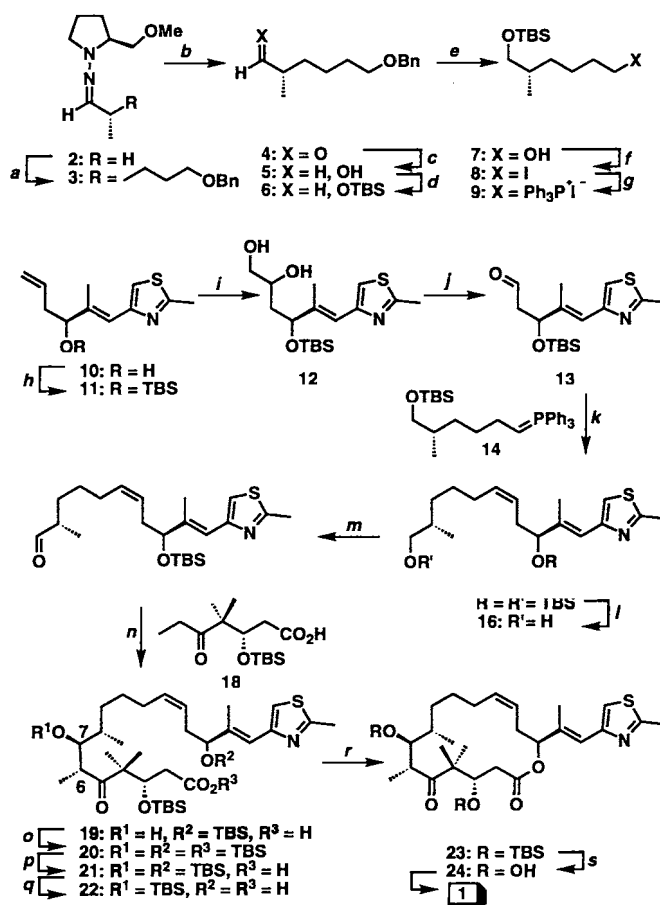
Besonders beeindruckend ist die Verdrängung von Taxol von der Bindungsstelle an den Microtubuli durch diese Verbindungen,^[4] d. h. sie haben eine höhere Affinität für Mikrotubuli als Taxol.^[5] Ein Indiz für das besondere Interesse an Epothilonen sind die Anstrengungen zur Totalsynthese, die sofort nach der Publikation über die Strukturauflösung^[2] begannen.^[6] Während unsere erste Totalsynthese^[6f] von Epothilon A **1** als Schlüsselschritt eine Olefinmetathese nutzte, wird hier über den Aufbau des Hauptringes dieses Zielmoleküls durch Makrolactonisierung berichtet. Außerdem ist die neue Synthese hochkonvergent und flexibel, so daß sie einen Zugang zu einer großen Bibliothek von Epothilonen, so auch zu Epothilon B und zu den anderen 2⁶-Stereoisomeren von Epothilon A **1** ermöglicht.

Abbildung 1 zeigt die Retrosynthese für die Makrolactonisierungsroute zu Epothilon A **1**. Diese Analyse führt zu einer konvergenten Strategie, nach der drei Fragmente (C1-C6, C7-C12 und C13-C21), jedes mit einem stereogenen Zentrum, stereo-selektiv durch asymmetrische Synthesen aufgebaut werden müssen; ihre Verknüpfung und weitere Transformationen führen zum Endprodukt. Die Verknüpfungen sollen über eine Wittig- und eine Aldolreaktion geschehen, und eine Makrolactonisierung ist für den Ringschluß vorgesehen. Die Strategie ermöglicht den Aufbau aller möglichen Stereoisomere von Epothilon A **1**, da die Konfiguration eines jeden Stereozentrums leicht umgekehrt werden kann.

Die Durchführung dieser eher einfachen Strategie für Epothilon A **1** gelang glatt (Schema 1). Das SAMP-Derivat **2**, aus der Reaktion von SAMP^[7] mit Propionaldehyd, wurde nach

Enders et al.^[7] mit 4-Iod-1-benzyloxybutan in Gegenwart von LDA in THF bei -100°C zu **3** alkyliert (92% Ausbeute und $>98\%$ ee).^[8] Ozonolyse von **3** ergab den Aldehyd **4**, dessen Reduktion mit NaBH_4 den Alkohol **5** (77% Gesamtausbeute). Einführung der *tert*-Butyldimethylsilyl (TBS)-Schutzgruppe und Standardtransformationen am anderen Ende des Moleküls (Hydrogenolyse des Benzylethers, Einführung des Iodids und Bildung des Phosphoniumsalzes) ergaben dann das angestrebte Fragment **9** (55% Gesamtausbeute aus **5**).

Das zweite benötigte Fragment, der Thiazolinaldehyd **13**, wurde effizient aus dem Thiazolin-Derivat **10**^[6f] durch a) Silylierung (TBSCl , Imidazol, 99%), b) selektive 1,2-Dihydroxylier-



Schema 1. Totalsynthese von Epothilon A **1**: a) 1.1 Äquiv. LDA, THF, 0°C , 8 h; dann 1.5 Äquiv. 4-Iod-1-benzyloxybutan in THF, bei -100 bis 0°C , 6 h, 92%; b) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , 77%; c) 3.0 Äquiv. NaBH_4 , MeOH , 0°C , 15 min, 98%; d) 1.5 Äquiv. TBSCl , 2.0 Äquiv. Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 bis 25°C , 12 h, 95%; e) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$ kat., THF, 3 h, 25°C , 70%; f) 1.5 Äquiv. I_2 , 3.0 Äquiv. Imidazol, 1.5 Äquiv. Ph_3P , $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (3:1), 0°C , 0.5 h, 91%; g) Ph_3P , pur, 100°C , 2 h, 86%; h) 1.5 Äquiv. TBSCl , 2.0 Äquiv. Imidazol, THF, 0 bis 25°C , 1 h, 99%; i) 2.4 gmmol⁻¹ AD-mix- β , $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1), 25°C , 8 h, 79%; j) 1.1 Äquiv. $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, EtOAc , 0°C , 10 min, 99%; k) 1.2 Äquiv. **9**, 1.2 Äquiv. NaHMDS , THF, 0°C , 0.25 h, dann 1.0 Äquiv. Aldehyd **13**, 0°C , 15 min, 69% (Z:E $\approx$ 9:1); l) 1.0 Äquiv. CSA portionsweise über 1 h, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1), 0°C , dann 25°C , 0.5 h, 86%; m) 2.0 Äquiv. SO_3 -Pyridin, 10.0 Äquiv. DMSO , 5.0 Äquiv. Et_3N , CH_2Cl_2 , 25°C , 0.5 h, 82%; n) 3.0 Äquiv. LDA, THF, -78 bis -40°C , 0.5 h; dann 1.2 Äquiv. **18** in THF, -78 bis -40°C , 0.5 h, dann 1.0 Äquiv. **17** in THF bei -78°C , hohe Ausbeute an **19** und seinem 6S,7R-Diastereomer (Verhältnis $\approx$ 1:1); o) 3.0 Äquiv. TBSOTf , 5.0 Äquiv. 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 0°C , 2 h; p) 2.0 Äquiv. K_2CO_3 , MeOH , 25°C , 15 min, 31% **21** und 30% seines 6S,7R-Diastereomers aus **17**; q) 6.0 Äquiv. TBAF, THF, 25°C , 8 h, 79%; r) 5 Äquiv. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, 6.0 Äquiv. Et_3N , THF, 25°C , 15 min, dann Zugabe zu einer Lösung von 10.0 Äquiv. 4-DMAP in Toluol (0.002 M bezogen auf **22**), 25°C , 0.5 h, 90%; s) 20% CF_3COOH (v/v) in CH_2Cl_2 , 0°C , 1 h, 92%. LDA = Lithiumdiisopropylamid; 4-DMAP = 4-Dimethylaminopyridin; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl; NaHMDS = Natriumhexamethyldisilylamid; DMSO = Dimethylsulfoxid; Tf = Triflat.

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. F. Sarabia, Dr. S. Ninkovic, Dr. Z. Yang
Department of Chemistry and The Skaggs Institute of Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Telefax: Int. + 619/784-2469

und
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde vom Skaggs Institute of Chemical Biology und den National Institutes of Health gefördert. F.S. dankt der Fundacion Ramon Areces für ein Postdoktorandenstipendium.

ring^[9] (AD-mix- β , 79%) und c) Pb(OAc)₄-Spaltung (99%) erhalten. Das Ylid **14** ergab sich aus dem Phosphoniumsalz **9** mit Natriumbis(trimethylsilyl)amid (NaHMDS) und nachfolgende Addition des Aldehydes **13** lieferte überwiegend das (Z)-Olefin **15** in 69% Ausbeute (Z:E $\approx$ 9:1). Die primäre TBS-Gruppe wurde selektiv von **15** durch Camphersulfonsäure (CSA) in MeOH entfernt und ergab den Alkohol **16** (86% Ausbeute), der zum Aldehyd **17** durch SO₃-Pyridin (82% Ausbeute) oxidiert wurde. Die Kondensation des Dilithioderivates von **18**^[6f] (2.6 Äquiv. LDA, THF, -78 bis -40 °C) mit dem Aldehyd **17** ergab bei -78 °C eine Mischung von Diastereomeren (**19** + 6S,7R-Diastereomer; Verhältnis ca. 1:1 bis 1:2) in guter Ausbeute. Diese Mischung wurde erst bei der Verbindung **21** durch Chromatographie an Kieselgel in ihrer Bestandteile getrennt. Die Aldolprodukte (**19** + Diastereomer) wurden mit TBSOTf/2,6-Lutidin komplett silyliert; die erhaltene Mischung der Tetra-TBS-Derivate (Verbindung **20** + Diastereomer) wurde in Gegenwart von K₂CO₃ in MeOH entschützt und ergab nach Trennung über präparative Dünnschichtchromatographie (DC) die reine Carbonsäure **21** (31% Gesamtausbeute) und ihr 6S,7R-Diastereomer (30% Gesamtausbeute aus **17**) (**21**: R_f = 0.61, 6S,7R-Diastereomer: R_f = 0.70, Kieselgel, 5% MeOH in CH₂Cl₂). Die angegebene Zuordnung für das polarere Isomer **21** basiert auf der erfolgreichen Transformation des Makrolactons **24**^[6f] zu Epothilon A **1**.

An diesem Punkt war es notwendig, die C-15-Hydroxygruppe selektiv für die geplante Makrolactonisierung zu entschützen. Dieses gelang mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) in THF bei 25 °C und ergab die Hydroxycarbonsäure **22** in 78% Ausbeute. Sterischer Anspruch der anderen TBS-Gruppe könnte diese Selektivität erklären. Der Schlüsselschritt der Totalsynthese, die Cyclisierung von **22** gelang glatt unter Yamaguchi-Bedingungen^[10] (2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et₃N, 4-DMAP, THF-Toluol, 25 °C) und lieferte das 16gliedrige Lacton **23** in 90% Ausbeute. Anschließend ergab **23** in Gegenwart von CF₃COOH (20% v/v) in CH₂Cl₂ bei 0 °C das angestrebte Diol **24** (92% Ausbeute). Diese Verbindung wurde dann durch mCPBA wie beschrieben^[6f] in Epothilon A **1** überführt.

Diese effiziente Synthese von Epothilon A **1** sollte sich leicht auf Epothilon B und eine Reihe von Analoga dieser natürlich vorkommenden Verbindungen übertragen lassen. Sicherlich gehören Moleküldesign, chemische Synthese und biologisches Screening dieser Analoga zu den nächsten Aufgaben auf diesem Gebiet.^[11, 12]

Eingegangen am 2. Dezember 1996 [Z 9843]

Stichworte: Cytostatika • Epothilone • Makrolactonisierungen • Naturstoffe • Totalsynthesen

- [1] a) G. Höfle, N. Bedorf, K. Gerth, H. Reichenbach (GBF), DE-4138042, 1993 (Chem. Abstr. 1993, 120, 52841); b) K. Gerth, N. Bedorf, G. Höfle, H. Irschik, H. Reichenbach, J. Antibiot. 1996, 49, 560–563.
- [2] G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, Angew. Chem. 1996, 108, 1671–1673; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1996, 35, 1567–1569.
- [3] M. R. Grever, S. A. Schepartz, B. A. Chabner, Semin. Oncol. 1992, 19, 622–638.
- [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, 2325–2333.
- [5] K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, Angew. Chem. 1994, 106, 38–67; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1994, 33, 15–44.
- [6] a) K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, Z. Yang, Angew. Chem. 1996, 108, 2554–2556; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1996, 35, 2399–2401; b) D. Meng, E. J. Sorensen, P. Bertinato, S. J. Danishefsky, J. Org. Chem. 1996, 61, 7998–7999; c) P. Bertinato, E. J. Sorensen, D. Meng, S. J. Danishefsky, ibid. 1996, 61, 8000–8001; d) D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, Chem. Eur. J. 1996, 2, 1477–1482; die erste Totalsynthese von Epothilon A **1**; e) A. Balog, D. Meng, T. Kamenocka, P. Bertinato, D.-S. Su, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, Angew. Chem. 1996, 108, 2976–2978; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1996, 35, 2801–2803; eine Totalsynthese von Epothilon A **1** über Olefin-Metathese:

- f) K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, Z. Yang, ibid. 1997, 109, 170–172 bzw. 1997, 36, 166–168. Anmerkung der Redaktion: Siehe auch die Beschreibung einer weiteren Totalsynthese von Epothilon A **1** in diesem Heft: D. Schinzer, A. Limberg, A. Bauer, O. M. Böhm, M. Cordes, Angew. Chem. 1997, 109, 543–544; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1997, 36, 523–524.
- [7] a) D. Enders, H. Eichenauer, Chem. Ber. 1979, 112, 2933–2960; b) D. Enders, J. Tiebes, N. De Kimpe, M. Keppens, C. Stevens, G. Smagghe, O. Betz, J. Org. Chem. 1993, 58, 4881–4884; c) D. Enders, A. Plant, D. Backhaus, U. Reinhold, Tetrahedron 1995, 51, 10699–10714; d) D. Enders, Asymm. Synth. 1984, 3, 275–339. Wir danken Prof. Enders für eine Spende von SAMP.
- [8] Nur ein Diastereomer wurde im 500 MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) von **3** detektiert.
- [9] a) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, Chem. Rev. 1994, 94, 2483–2547; b) T. Sarmakia, T. B. Hurley, D. M. Sammond, R. S. Smith, Tetrahedron Lett. 1996, 37, 4427–4430.
- [10] a) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1979, 52, 1989; b) J. Mulzer, P. A. Mareski, J. Buschmann, P. Luger, Synthesis 1992, 215–228; c) K. C. Nicolaou, A. P. Patron, K. Ajito, P. K. Richter, H. Khatuya, P. Bertinato, R. A. Miller, M. J. Tomaszewski, Chem. Eur. J. 1996, 2, 847–868.
- [11] Ausgewählte physikalische Daten und Eigenschaften der Verbindungen **21**–**23**: **21**: R_f = 0.61 [Kieselgel, Methanol:Dichloromethan (5%)] ; [α]_D²² = -8.8 (c = 0.8, CHCl₃); IR (Film): ν = 2931, 2856, 1712, 1466, 1254, 1083, 836 cm⁻¹; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 6.94 (s, 1H, -C=CH-S-), 6.61 (s, 1H, -C=CH-C=), 5.44–5.41 (m, 2H, -CH=CH-CH₂-), -CH=CH-CH₂-), 4.40 (dd, 1H, J = 3.2 Hz, J = 6.5 Hz, -(CH₂)₂-C-CH-), 4.11 (dd, 1H, J = 5.9 Hz, J = 6.5 Hz, -CH(OSi(CH₃)₂tBu)-), 3.75 (dd, 1H, J = 3.0 Hz, J = 6.5 Hz, TBSO-CH-CH(Me)), 3.12 (dq, 1H, J = 7.0 Hz, J = 6.5 Hz, -C(O)-CH(CH₃)-), 2.69 (s, 3H, -S-C(CH₃)=N-), 2.48 (dd, 1H, J = 3.2 Hz, J = 16.0, -CH₂-COOH), 2.35 (dd, 1H, J = 6.7 Hz, J = 16.0, -CH₂-COOH), 2.31–2.28 (m, 2H, -CH₂-CH=CH), 2.10–2.00 (m, 2H, -CH₂-CH=CH), 1.95 (s, 3H, -C(CH₃)=CH-C=), 1.42–1.30 (m, 5H), 1.18 (s, 3H, -C(CH₃)₂-), 1.10 (s, 3H, -C(CH₃)₂-), 1.06 (d, 3H, J = 7.0 Hz, -C(O)-CH(CH₃)-), 0.90–0.85 (m, 30H, -C(O)-CH(CH₃)-, 3 × -SiC(CH₃)₃(CH₃)₂), 0.12 (s, 3H, -SiC(CH₃)₃(CH₃)₂), 0.09 (s, 3H, -SiC(CH₃)₃(CH₃)₂), 0.07 (s, 3H, -SiC(CH₃)₃(CH₃)₂), 0.05 (s, 3H, -SiC(CH₃)₃(CH₃)₂), 0.04 (s, 3H, -SiC(CH₃)₃(CH₃)₂), 0.03 (s, 3H, -SiC(CH₃)₃(CH₃)₂); ¹³C-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 218.2, 176.1, 164.9, 152.7, 142.8, 131.4, 126.0, 118.5, 114.7, 78.7, 73.3, 53.7, 44.7, 40.0, 39.0, 34.7, 30.8, 28.0, 27.8, 26.2, 26.0, 25.8, 23.6, 19.0, 18.8, 18.5, 18.2, 17.2, 15.8, 13.8, -3.8, -3.9, -4.2, -4.6, -4.7, -4.9; HRMS ber. für C₄₄H₈₃NO₆Si₃ (M + Cs⁺): 970.4303, gef.: 970.4318. **22**: R_f = 0.40 [Kieselgel, Methanol:Dichloromethan (5%)] ; [α]_D²² = -19.2 (c = 0.1, CHCl₃); IR (Film): ν = 3358 (br, OH), 2932, 2857, 1701, 1466, 1254, 1088, 988, 835; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 6.95 (s, 1H, -C=CH-S-), 6.61 (s, 1H, -C=CH-C=), 5.58–5.54 (m, 1H, -CH=CH-CH₂-), 5.43–5.39 (m, 1H, -CH=CH-CH₂-), 4.39 (dd, 1H, J = 3.9 Hz, J = 6.7 Hz, -(CH₂)₂-C-CH-), 4.18 (dd, 1H, J = 5.0 Hz, J = 7.5 Hz, -CH(OH)-), 3.78 (dd, 1H, J = 3.0 Hz, J = 6.9 Hz, -SiO-CH-CH(Me)), 3.11 (dq, 1H, J = 6.9 Hz, J = 6.7 Hz, -C(O)-CH(CH₃)-), 2.70 (s, 3H, -S-C(CH₃)=N-), 2.43 (dd, 1H, J = 3.9 Hz, J = 16.2, -CH₂-COOH), 2.40–2.35 (m, 2H, -CH₂-CH=), 2.35 (dd, 1H, J = 6.7 Hz, J = 16.2 Hz, -CH₂-COOH), 2.15–2.10 (m, 1H, -CH₂-CH=), 2.00 (s, 3H, -C(CH₃)=CH-C=), 1.99–1.95 (m, 1H, -CH₂-CH=), 1.48–1.30 (m, 5H), 1.18 (s, 3H, -C(CH₃)₂-), 1.08 (s, 3H, -C(CH₃)₂-), 1.05 (d, 3H, J = 6.7 Hz, -C(O)-CH(CH₃)-), 0.89–0.84 (m, 21H, -C(O)-CH(CH₃)-, -SiC(CH₃)₃(CH₃)₂), 0.09 (s, 3H, -SiC(CH₃)₃(CH₃)₂), 0.05 (s, 3H, -SiC(CH₃)₃(CH₃)₂), 0.04 (s, 3H, -SiC(CH₃)₃(CH₃)₂), 0.03 (s, 3H, -SiC(CH₃)₃(CH₃)₂); ¹³C-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 218.9, 175.4, 166.3, 152.8, 134.4, 125.7, 119.5, 115.9, 74.4, 74.3, 54.7, 45.5, 40.9, 40.0, 34.3, 31.9, 30.6, 28.8, 27.0, 26.9, 24.4, 22.0, 21.4, 20.0, 19.6, 19.3, 19.1, 17.9, 17.1, 15.5, 8.6, -2.9, -3.1, -3.3, -3.8; HRMS ber. für C₃₈H₆₆NO₆Si₃ (M + Cs⁺): 856.3439, gef.: 856.3459. **23**: R_f = 0.37 [Kieselgel, Hexan:Ether (2:1)]; [α]_D²² = -22.9 (c = 0.3, CHCl₃); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.98 (s, 1H, -C=CH-S-), 6.58 (s, 1H, -C=CH-C=), 5.53 (m, 1H, J = 10.0 Hz, J = 3.0 Hz, -CH=CH-CH₂-), 5.43–5.34 (m, 1H, -CH=CH-CH₂-), 5.00 (d, 1H, J = 6 Hz, -O-CH), 4.03 (d, 1H, J = 10.0 Hz, -CH(OH)-), 3.89 (d, 1H, J = 9 Hz, -CH(OH)-), 3.04–2.98 (m, 1H, -C(O)-CH-), 2.85 (d, 1H, J = 15 Hz, OOC-CH₂-), 2.72 (s, 3H, -S-C(CH₃)=N-), 2.66 (d, 1H, J = 15 Hz, OOC-CH₂-), 2.42–2.31 (m, 2H), 2.11 (s, 3H, -C(CH₃)=), 1.92–1.83 (m, 1H), 1.66–1.38 (m, 4H), 1.20 (s, 3H, -C(CH₃)₂-), 1.16 (s, 3H, -C(CH₃)₂-), 1.09 (d, 3H, J = 7.0 Hz, -C(O)-CH(CH₃)-), 0.95 (d, 3H, J = 7.0 Hz, -CH(CH₃)-), 0.94 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃(CH₃)₂), 0.85 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃(CH₃)₂), 0.12 (s, 3H, -SiC(CH₃)₃(CH₃)₂), 0.10 (s, 3H, -SiC(CH₃)₃(CH₃)₂), 0.08 (s, 3H, -SiC(CH₃)₃(CH₃)₂), -0.10 (s, 3H, -SiC(CH₃)₃(CH₃)₂); ¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ = 215.0, 171.3, 135.1, 122.7, 79.5, 76.4, 53.3, 48.0, 38.8, 31.7, 29.7, 29.2, 28.4, 26.4, 26.2, 26.1, 25.0, 24.2, 19.1, 18.7, 18.6, 17.7, 15.3, -3.1, -3.2, -3.7, -5.8; HRMS ber. für C₃₈H₆₇NO₆Si₃ (M + H⁺): 706.4357, gef.: 706.4382.
- [12] Alle neuen Verbindungen ergaben zufriedenstellende spektroskopische sowie analytische Daten und/oder hochaufgelöste Massenspektren.