

kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. +1223/336 033; E-mail: deposit@chemcris.cam.ac.uk).

- [9] R. D. Rogers, A. N. Rollins, M. M. Benning, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 3826; R. D. Rogers, A. N. Rollins, R. D. Etzenhouser, J. S. Murdoch, E. Reyes, *ibid.* **1993**, *32*, 3451; H.-D. Zeng, K.-Z. Pan, *J. Struct. Chem.* **1992**, *11*, 388; K. A. O. Chin, J. R. Morrow, C. H. Lake, M. R. Churchill, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 656.
 [10] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *46*, 467.
 [11] G. M. Sheldrick, SHELXL-93, Göttingen, **1993**.
 [12] S. Aime, M. Botta, D. Parker, J. A. G. Williams, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 2259; D. Parker, J. A. G. Williams, *ibid.* **1996**, 3613.
 [13] S. Aime, M. Botta, G. Ermondi, *Inorg. Chem.* **1992**, *32*, 4296.

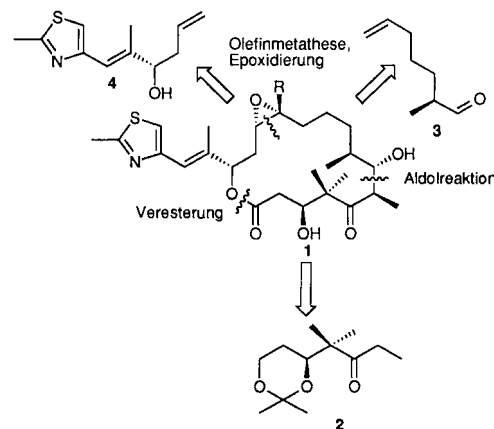
Totalsynthese von (–)-Epothilon A**

Dieter Schinzer,* Anja Limberg, Armin Bauer, Oliver M. Böhm und Martin Cordes

Epothilone bilden eine neue Klasse Microtubuli-stabilisierenden Naturstoffe mit ähnlicher Wirkung wie Taxol. Besonders ihre cytotoxische Wirkung auf Arzneimittel-resistente Tumorzelllinien ist von zentraler Bedeutung für eine potentielle Anwendung in der Krebstherapie.^[1–3] Epothilone (Epothilon A **1**: R = H, Epothilon B: R = Me) wurden kürzlich von Höfle et al. aus Myxobakterien isoliert und sind über Fermentation zugänglich.^[1] Wegen ihrer sehr interessanten biologischen Eigenschaften ist die Synthese der Epothilone von größter Bedeutung. Nachdem diverse Strategien zur Synthese der Epothilone^[4–8] beschrieben wurden, gelang Danishefsky et al. und Nicolaou et al. kürzlich die Totalsynthese von **1**.^{[9,10][***]} Wir berichten hier über die Totalsynthese von (–)-Epothilon A **1**, die auf der von uns bereits publizierten Strategie^[5] beruht (Schema 1).

Epothilon A **1** ist bei konvergenter Reaktionsführung aus den drei Bausteinen **2**, **3** und **4** zugänglich.^[5] Gemäß der Retrosynthese in Schema 1 werden **2** und **3** in einer stereoselektiven Aldolreaktion verknüpft. Eine Veresterung mit **4** liefert den fast vollständig funktionalisierten Baustein **17**, der in einer Ringschlußmetathese zu Desoxyepothilon A **19** cyclisiert. Eine abschließende Epoxidierung ergibt **1**.

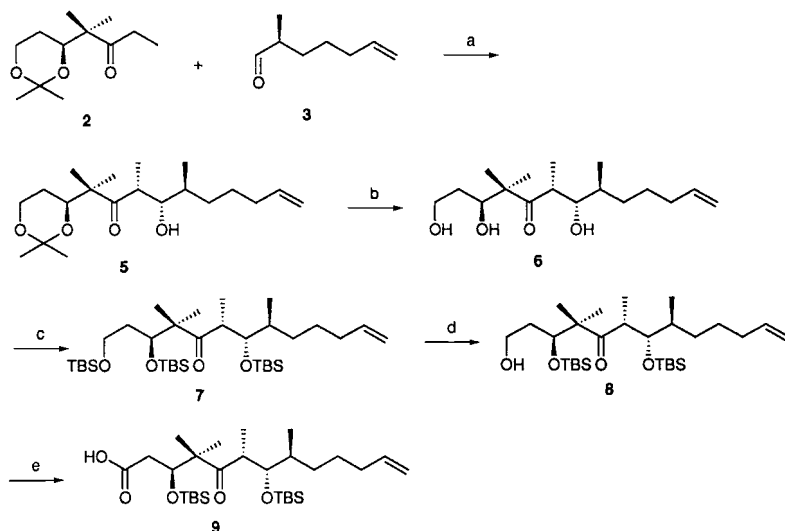
Der Schlüsselschritt unserer Synthese ist die stereoselektive Aldolreaktion von **2** mit **3**, das aus der kommerziell erhältlichen Heptensäure über die in Lit.^[5] beschriebene asymmetrische Synthese zugänglich ist. Bei kinetischer Kontrolle erhält man



Schema 1. Retrosynthetische Analyse.

in Gegenwart von LDA ausschließlich die gewünschte Verbindung **5** mit den vier korrekt platzierten Asymmetriezentren in 70% Ausbeute. Da beide Reaktionspartner in optisch aktiver Form eingesetzt werden, liegt doppelte Stereodifferenzierung vor, und es kommt nicht zum Cram-selektiven Angriff am Aldehyd **3**.^[11]

Die Spaltung des Acetonids **5** zum Triol **6** gelingt glatt mit PPTS. Eine anschließende Trisilylierung mit TBSOTf und Luti-



Schema 2. a) Lithiumdiisopropylamid (LDA), THF, –78 °C, 70%; b) Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS), MeOH, RT, 36 h, 88%; c) 12 Äquiv. *t*BuMe₂SiOTf (Tf = Trifluormethansulfonat), 6 Äquiv. 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, –78 °C, 96%; d) 0.2 Äquiv. Camphersulfonsäure (CSA), MeOH, CH₂Cl₂, 0 °C, 5 h, 82%; e) 11 Äquiv. Pyridiniumdichromat (PDC), DMF, RT, 36 h, 79%.

[*] Prof. Dr. D. Schinzer,^[+] Dipl.-Chem. A. Limberg, Dipl.-Chem. A. Bauer, Dipl.-Chem. O. M. Böhm, Dr. M. Cordes
 Institut für Organische Chemie der Technischen Universität
 Hagenring 30, D-38106-Braunschweig
 Telefax: Int. + 531/391-5386
 E-mail: D. Schinzer@tu-bs.de

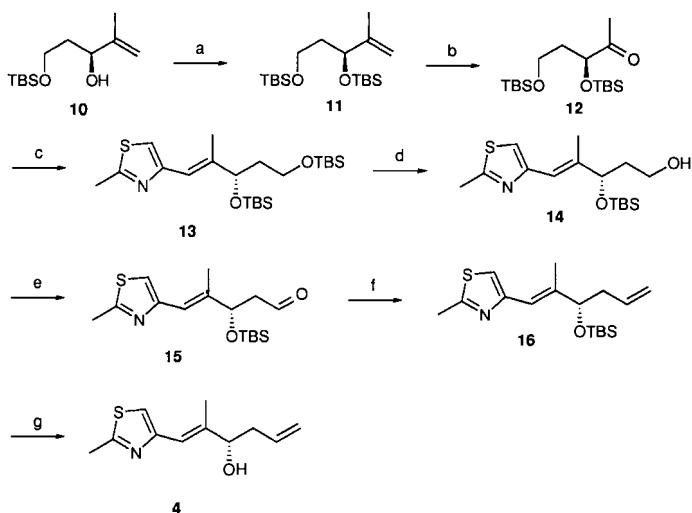
[+] Neue Anschrift:
 Chemisches Institut der Otto-von-Guericke-Universität
 Universitätsplatz 2, D-39106 Magdeburg
 Telefax: Int. + 391/67-12223
 E-mail: Dieter.Schinzer@uni-magdeburg.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Der Schering AG (Berlin) danken wir für umfangreiche finanzielle Unterstützung sowie für Chemikalienspenden. Wir danken Prof. Dr. L. Ernst für NMR-Untersuchungen.

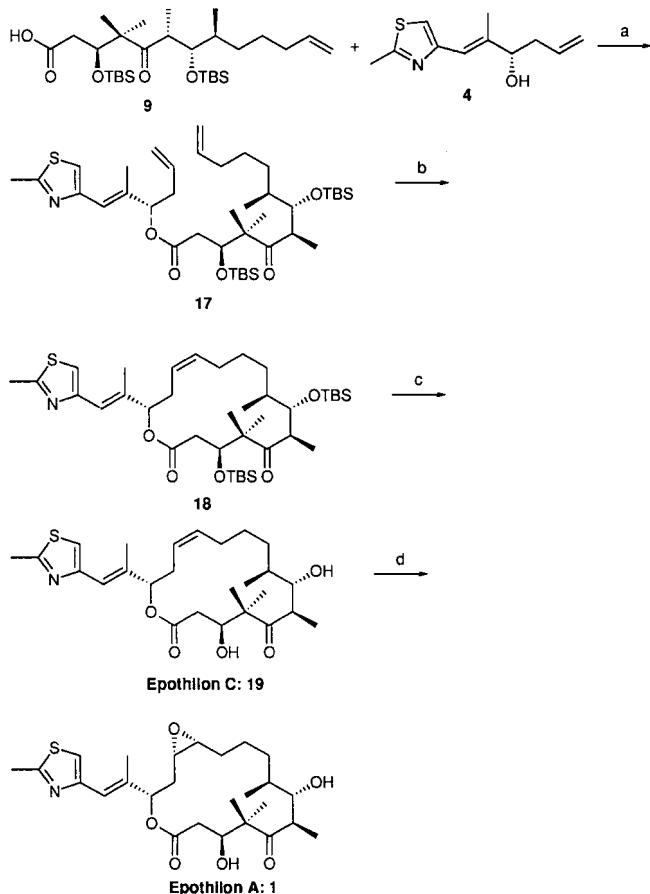
[***] Anmerkung der Redaktion: Siehe auch den Beitrag von Nicolaou et al. in diesem Heft (S. 539 ff.).

din als Hilfsbase liefert die gewünschte Verbindung **7**. Um die Oxidation zur Säure **9** durchzuführen, wird die primäre Silylgruppe selektiv mit CSA abgespalten. Durch abschließende PDC-Oxidation des Alkohols **8** wird **9** erhalten, das die C1-C12-Untereinheit von **1** bildet. Die von uns beschriebene Synthese^[5] des Thiazolbausteins **4** wurde deutlich verbessert.

Der über eine kinetische Racematspaltung (Sharpless Resolution) zugängliche (*S*)-Alkohol **10**^[5] wurde mit TBSCl silyliert, anschließend zum Methylketon **12** ozonisiert und in einer stereoselektiven Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zum Olefin **13** umgesetzt (Schema 3). Eine selektive Desilylierung mit HF in Acetonitril liefert **14**. Diese Reaktion läuft nur in Gegenwart einiger Glassplitter ab; offensichtlich wird die Reaktion durch H₂SiF₆ katalysiert. Dess-Martin-Oxidation und anschlie-



Scheme 3. a) *tert*-Butylchloridimethylsilan (TBSCl), Imidazol, DMF, RT, 10 h, 98%; b) O₃, PPh₃, CH₂Cl₂, -78°C, 70%; c) 1.5 Äquiv. Diethyl-(2-methylthiazol-4-yl)methanphosphonat, *n*BuLi, THF, -78°C → RT, 75%; d) HF, MeCN, einige Glassplitter, 0°C, 87%; e) Dess-Martin-Periodinan, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 78%; f) 1.85 Äquiv. PPh₃MeBr/NaNH₂, THF, RT, 20 min., 83%; g) 2.5 Äquiv. Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF), Molsieb 4 Å, THF, -78°C → RT, 99%.



Scheme 4. a) 1.3 Äquiv. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), 0.2 Äquiv. 4-Dimethylaminopyridin (4-DMAP), CH₂Cl₂, RT, 12 h, 80%; b) [RuCHPh]Cl₂·(PCy₃)₂, CH₂Cl₂, RT, 12 h, 94% (Z:E=1:1); c) HF, MeCN, Et₂O, RT, 12 h, 65%; d) Dimethyldioxiran, CH₂Cl₂, -35°C, 2 h, 48%.

Bende Wittig-Reaktion liefern **16**, das in einer abschließenden Desilylierung mit TBAF in THF den Baustein **4** bildet.

Die Veresterung von **9** mit **4** in Gegenwart von DCC und DMAP führt zur diastereomerenreinen Verbindung **17** (Schema 4). Ringschlußmetathese^[12] mit [RuCHPh]Cl₂·(PCy₃)₂ in CH₂Cl₂ liefert **18** als Diastereomergemisch (Z:E 1:1) in 94% Ausbeute. Den Abschluß der Totalsynthese bilden die Desilylierung mit HF in Acetonitril/Ether zu **19**^[13] und eine regio- und stereoselektive Epoxidierung mit Dimethyldioxiran zu **1**.^[14]

Durch unsere streng konvergente Synthese eröffnen sich viele Optionen zu Analoga, was hinsichtlich der biologischen Aktivität von Bedeutung ist. Die Synthese kommt mit nur einem Schutzgruppentyp (TBS) aus, wobei die Schutzgruppen in selektiven Reaktionen eingeführt oder abgespalten werden. Die stereoselektive Anti-Cram-Aldolreaktion ist bemerkenswert und ein weiteres beeindruckendes Beispiel für die doppelte Stereodifferenzierung mit einem Aldehyd und einem chiralen Enolat als Substraten. Die Ringschlußmetathese zu **18** gelingt in 94% Ausbeute (Ausbeute an isoliertem Produkt), liefert allerdings ein 1:1-Gemisch der *Z*- und *E*-Isomere. Durch Variation der Reaktionsbedingungen/Schutzgruppen könnte das Isomerenverhältnis verbessert werden. Gegenstand unserer aktuellen Arbeiten ist die Synthese des biologisch deutlich wirksameren Epothilons B (R = Me) nach der gleichen Strategie.

Eingegangen am 28. Dezember 1996 [Z 9940]

Stichworte: Aldolreaktionen · Epothilone · Metathesen · Naturstoffe · Totalsynthesen

- [1] 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*, 1567–69.
- [2] D. Schinzer, *Eur. Chem. Chron.* **1996**, *1*, 7–10.
- [3] 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.
- [4] K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Valberg, Z. Zang, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2554–2556; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2399–2401.
- [5] D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1477–1482.
- [6] D. Meng, E. J. Sorensen, P. Bertinato, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7998–7999.
- [7] D. Meng, E. J. Sorensen, P. Bertinato, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8000–8001.
- [8] J. Mulzer, A. Mantoulidis, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9179–9182.
- [9] A. Balog, D. Meng, T. Kamencka, 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.
- [10] K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Valberg, Z. Zang, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 170–172; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 166–168.
- [11] Spuren des anderen Stereoisomers können erst bei Aldolreaktionen im Gramm-Maßstab nachgewiesen werden.
- [12] W. J. Zuercher, M. Hashimoto, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100–110.
- [13] Der Name Epothilone C wurde von G. Höfle vorgeschlagen. Wir danken G. Höfle für eine Probe von Epothilone C **19**.
- [14] Das Hauptprodukt dieser Reaktion ist (–)-Epothilone A **1**, das die gleichen chromatographischen und spektroskopischen Eigenschaften aufweist wie eine authentische Probe. Wir danken G. Höfle für eine Probe von (–)-Epothilone A **1**.