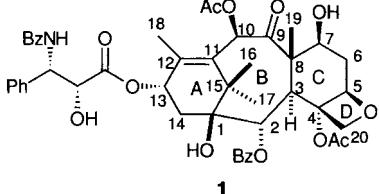


Synthese taxoider Ringsysteme: der Ringschluß AC → ABC über eine intramolekulare Alkylierung**

Takashi Takahashi,* Hajime Iwamoto,
Kensuke Nagashima, Tadashi Okabe und Takayuki Doi

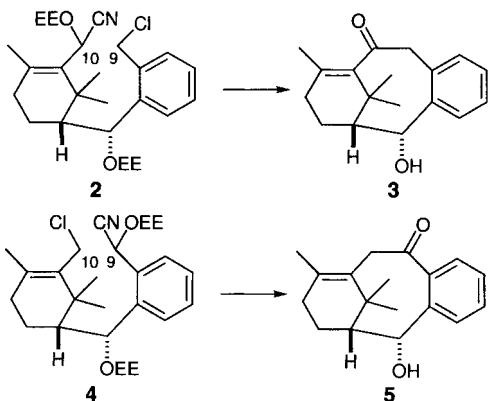
Taxol 1 ist sowohl wegen seiner biologischen Wirkungen als auch wegen der Herausforderung, die seine Komplexität für die Synthesechemiker ist – konformativ eingeschränktes ABCD-Ringsystem mit vielen Stereozentren und funktionellen Gruppen –, ein interessantes Syntheseziel.^[1-3] Wir konzentrierten



uns darauf, ein Verfahren zum Aufbau des B-Rings zu entwickeln.^[4] Es gibt mehrere Möglichkeiten, Ringe mittlerer Größe zu synthetisieren. Achtgliedrige Ringe direkt durch Cyclisierung herzustellen

bereitet jedoch sowohl aus Entropie- als auch aus Enthalpiegründen Schwierigkeiten.^[5] Dies trifft besonders bei einer – wie im Taxoidsystem vorliegenden – Fixierung des gewünschten cyclischen Moleküls in einer stark gespannten Konformation zu, wodurch die Ringbildung ausgehend von einer spannungsfreien acyclischen Verbindung noch schwieriger wird. Wir berichteten bereits früher über mehrere Verfahren zur Lösung dieses Problems, beispielsweise durch das Einschnüren großer Ringe und die intramolekulare Alkylierung von Cyanhydrinthern mit Alkyliodiden, Tosylaten und Allylhalogeniden, wobei effizient 10- bis 15gliedrige Ringe gebildet wurden.^[6, 7] Hier berichten wir über den effizienten Aufbau des achtgliedrigen Taxoid-B-Rings mit dem letztgenannten Verfahren.

In Schema 1 sind unsere ersten Studien zum Aufbau des B-Rings zusammengefaßt, bei denen die Ringe C und D durch einen aromatischen Ring ersetzt wurden. Wir wollten den B-Ring über eine intramolekulare Cyanhydrinalkylierung an

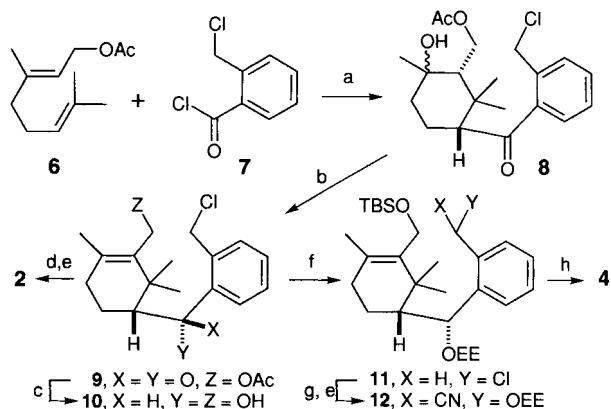


Schema 1. Aufbau des B-Rings in einem aromatischen Taxoidsystem durch intramolekulare Cyclisierung. EE = Ethoxyethyl.

[*] Prof. T. Takahashi, H. Iwamoto, K. Nagashima, T. Okabe, Dr. T. Doi
Tokyo Institute of Technology, Department of Chemical Engineering
2-12-2 Ookayama, Meguro, Tokyo 152 (Japan)
Telefax: Int. + 3/5734-2884
E-mail: ttakashi@o.cc.titech.ac.jp

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft, Sport und Kultur gefördert (Stipendium-Nr. 08245103). Die Röntgenstrukturanalyse wurde von Prof. Yoshimasa Fukazawa und Prof. Shuji Usui durchgeführt.

den Positionen C9 und C10 schließen. Dazu war es wichtig, die Durchführbarkeit der Alkylierung von C10 in **2** durch C9 und von C9 in **4** durch C10, die zu **3** bzw. **5** führen sollte, sicherzustellen. Die Synthese von **2** und **4** ist in Schema 2 beschrieben.

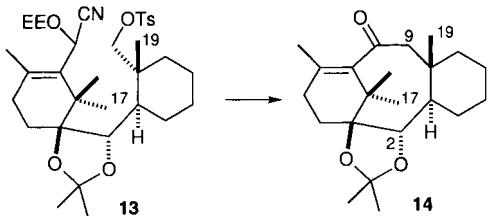


Schema 2. a) AlCl₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 5 h, 61%; b) HC(OMe)₃, *p*-TsOH, 25 °C, 5 h, 51% + 31% (Isomer); c) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C, 30 min, 91%; d) MnO₂, PhH, 25 °C, 44% (Rückgewinnung des Ausgangsmaterials: 40%); e) TMS(CN), [18]Krone-6-KCN; 1 n HCl, THF; *p*-TsOH, EVE (= Ethylvinylether), 84–88% in drei Stufen; f) TBSCl, DMF, Imidazol; PPTS, EVE, CH₂Cl₂/PhH, 91% (zwei Stufen); g) DMSO, NaHCO₃, 110 °C, 10 h, 77%; h) TBAF, THF; MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂; LiCl, THF, 79% (zwei Stufen).

Die Friedel-Crafts-Reaktion zwischen Geranylacetat **6** und *ortho*-(Chlormethyl)benzoylchlorid **7** ergab nach säurekatalysierter Olefincyclisierung^[8] **8** als Diastereomerengemisch. Durch Wasserabspaltung erhielten wir aus diesem das tetrasubstituierte Alken **9** in 51 % Ausbeute neben einem *endo*-isomeren Alken (31 %). Durch stereoselektive Reduktion der Carbonylgruppe und Entfernen der Acetat-Schutzgruppe mit DIBAL wurde **9** in das Diol **10** (91 %) überführt. Bei der selektiven Oxidation der Allylkoholfunktion entstand das Enal, das in drei Stufen in den geschützten Cyanhydrinether **2** (84 %) umgewandelt wurde. Die Cyclisierungsvorstufe **4** wurde ebenfalls aus **10** hergestellt: Selektives Schützen der primären Alkoholfunktion in **10** durch *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und anschließend der sekundären Alkoholfunktion durch EVE ergab **11** in 91 % Ausbeute. Die Oxidation von **11** mit DMSO lieferte den Aldehyd, der – wie bereits beschrieben – in den geschützten Cyanhydrinether **12** umgewandelt wurde. Durch das Entfernen der TBS-Schutzgruppe in **12** und die anschließende Chlorierung erhielten wir die Cyclisierungsvorstufe **4** in einer Gesamtausbeute von 79 %.

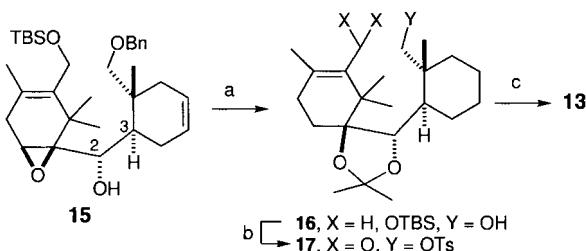
Das Schließen von **2** und **4** zum achtgliedrigen Ring (Schema 1) wurde durch intramolekulare Alkylierung erreicht: Mit LiN(SiMe₃)₂ in THF bei 80 °C entstanden unmittelbar die cyclisierten Produkte in 93 bzw. 89% Ausbeute. Die Produkte wurden anschließend nacheinander mit Säure und Base hydrolysiert und lieferten hierbei die gewünschten cyclischen Ketone **3** bzw. **5** in 80 bzw. 95% Ausbeute.^[19] Die Struktur von **3** ist durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse eindeutig belegt.^[10] Somit konnten wir zeigen, daß bei aromatischem C-Ring durch intramolekulare Alkylierung von Cyanhydrinethern der achtgliedrige Taxoid-B-Ring in beiden Richtungen (C10 → C9, C9 → C10) gebildet werden kann.

Als nächstes interessierte uns, ob auch das Taxoidsystem 14 mit nichtaromatischem C-Ring auf diese Art zugänglich ist (Schema 3). Die Cyclisierung von 13 wird durch die transanularen Wechselwirkungen der sich während des Aufbaus des B-Rings nahe kommenden Methylgruppen 17-Me und 19-Me



Schema 3. Aufbau des B-Rings in einem nichtaromatischen Taxoidsystem durch intramolekulare Cyclisierung.

erschwert. Wir stellenen die Cyclisierungsvorstufe **13** wie folgt her (Schema 4): Nach bekannten Verfahren^[11, 12] wurde das Epoxid **15** durch Kupplung einer dem A-Ring entsprechenden



Schema 4. a) LiAlH₄, Ether, 25 °C, 82%; Isopropenylmethylether, CSA (= Camphersulfonsäure), CH₂Cl₂, 0 °C, quant.; Pd(OH)₂, H₂, AcOEt, 25 °C, 16 h, 89%; b) TsCl, Py, 25 °C, 14 h, quant.; TBAF, THF, 25 °C, 18 h, 93%; TPAP, NMO, 25 °C, 5 h, 76%; c) TMS(CN), [18]Krone-6·KCN; 1 N HCl, THF; p-TsOH, EVE, CH₂Cl₂, 59% (drei Stufen). TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TPAP = Tetrapropylammoniumperfluorat, NMO = 4-Methylmorpholin-N-oxid.

Vinyllithiumverbindung mit *trans*-6-Benzoyloxymethyl-6-methyl-3-cyclohexencarboxaldehyd^[13] erhalten. Die Reduktion von **15** mit LiAlH₄^[11] und die anschließende Einführung von Schutzgruppen am entstandenen 1,2-Diol ergaben das entsprechende Acetonid, aus dem durch Hydrieren und gleichzeitiges Entfernen der Benzylether-Schutzgruppe der Alkohol **16** entstand. Die Tosylierung der Neopentylalkoholfunktion in **16** und die anschließende Entfernung der TBS-Schutzgruppe lieferten den Allylalkohol, der durch TPAP oxidiert wurde,^[14] wobei das Enal **17** in einer Gesamtausbeute von 70 % resultierte. Der Cyanhydrinether **13** wurde aus **17** analog zu Schritt (e) in Schema 1 hergestellt. Die intramolekulare Alkylierung von **13** (Schema 3) gelang in 70 % Ausbeute mit LiN(SiMe₃)₂ unter Rückfluß in Dioxan. Die Behandlung der cyclisierten Produkte mit Säure und anschließend mit Base ergab das gewünschte cyclische Enon **14** in einer Gesamtausbeute von 58 % (bezogen auf **13**). Die Konfiguration von **14** ist mit den NMR-Daten vollständig in Einklang und wurde durch NOE-Differenzspektroskopie eindeutig bestätigt.^[15] Es ist bemerkenswert, daß die intramolekulare Alkylierung unter Verwendung von Cyanhydrin-Anionen nicht nur die transanularen Wechselwirkungen bei der Bildung des Taxoid-B-Rings, sondern auch die sterische Hinderung bei der Alkylierung an der Neopentylposition überwindet.

Wir konnten somit zeigen, daß durch intramolekulare Alkylierung von Cyanhydrinethern die Bildung des Taxoid-B-Rings nicht nur bei aromatischen, sondern auch bei nichtaromatischen C-Ringen gelingt.

Eingegangen am 26. Dezember 1996 [Z 9918]

Stichworte: Alkylierungen · Cyanhydrine · Cyclisierungen · Taxol · Achtgliedrige Ringe

- [1] M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325–2327.
- [2] R. A. Holton, C. Somoza, H.-B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. 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. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597–1598; R. A. Holton, H.-B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. 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. N. Gentile, J. H. Liu, *ibid.* **1994**, *116*, 1599–1600; K. C. Nicolaou, Z. Yang, 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*, 630–634; J. J. Masters, J. T. Link, L. B. Snyder, W. B. Young, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1886–1888; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723–1726.
- [3] C. S. Swindell, *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 12, Elsevier, New York, **1993**, S. 179–231; K. C. Nicolaou, W. M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38–69; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15–44.
- [4] Zugänge zum Taxoid-B-Ring: A. S. Kende, S. Johnson, P. Sanfilippo, J. C. Hodges, L. N. Junghheim, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3513–3515; M. H. Kress, R. Ruel, W. H. Mijer, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5999–6002; J. J. Masters, D. K. Jung, W. G. Bornmann, S. J. Danishefsky, *ibid.* **1993**, *34*, 7253–7256; C. S. Swindell, W. Fan, *ibid.* **1996**, *37*, 2321–2324; R. Hara, T. Furukawa, Y. Horiguchi, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9186–9187.
- [5] Zur Synthese carbocyclischer achtgliedriger Ringe siehe N. A. Petasis, M. A. Patane, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5757–5821.
- [6] T. Doi, T. Takahashi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3465–3467.
- [7] T. Takahashi, H. Nemoto, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2005–2008; T. Takahashi, T. Nagashima, J. Tsuji, *ibid.* **1981**, *22*, 1359–1362; G. Stork, J. C. Depezy, J. d'Angelo, *ibid.* **1975**, 389–392.
- [8] T. Kumagai, F. Ise, T. Ueyehara, T. Kato, *Chem. Lett.* **1981**, 25–28; T. Kato, H. Takayanagi, T. Suzuki, T. Ueyehara, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1201–1204.
- [9] Für alle Verbindungen in dieser Arbeit wurden mit den angegebenen Strukturen übereinstimmende spektroskopische Daten erhalten.
- [10] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-100231“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. +1223/336-033; E-mail: deposit@chemcrys.cam.ac.uk).
- [11] K. C. Nicolaou, Z. Yang, E. J. Sorensen, M. Nakada, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1024–1026; K. C. Nicolaou, C. F. Claiborne, P. G. Nantermet, E. A. Couladouros, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1591–1592.
- [12] M. J. D. Grandi, D. K. Jung, W. J. Krol, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4989–4492.
- [13] Das weniger polare **15** wurde aus einem bei der Kupplungsreaktion erhaltenen 4:1-Diastereomerengemisch durch Chromatographie an Kieselgel abgetrennt. Die Konfiguration an Position 2 wurde nach der Cyclisierung bestimmt.
- [14] W. P. Griffith, S. V. Ley, *Aldrichimica Acta* **1990**, *23*, 13.
- [15] **14**: ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 3.93 (1 H, d, *J* = 5.0 Hz), 2.6–2.8 (1 H, m), 2.76 (1 H, d, *J* = 16.2 Hz), 2.21 (1 H, d, *J* = 16.2 Hz), 1.9–2.2 (2 H, m), 1.0–1.8 (10 H, m), 1.75 (3 H, d, *J* = 1.0 Hz), 1.41 (3 H, s), 1.34 (3 H, s), 1.29 (3 H, s), 1.19 (3 H, s), 0.92 (3 H, s); ¹³C-NMR (67.5 MHz, CDCl₃): δ = 204.3, 145.1, 137.8, 105.6, 87.1, 58.9, 41.5, 39.8, 39.0, 38.0, 31.2, 29.7, 28.1, 26.81, 26.78, 26.4, 26.2, 23.6, 22.1, 21.9, 21.5, 20.8; IR (Reinsubstanz): ν = 2922, 1671 cm⁻¹; hochauflöste MS (EI): ber. für C₂₂H₃₄O₃ 346.2508 (*M*⁺), gef. 346.2493; NOEs: 19-Me↔H-2, H-2↔17-Me, 19-Me↔H-9/H-9'.