

essanten Strukturelementen: So haben konjugierte Allylsilane diverse Anwendungen gefunden, z. B. in Sakurai-Reaktionen.^[18] Auch im Hinblick auf Diels-Alder-Reaktionen und Cycloadditionen sind die Metatheseprodukte von Interesse. Die Anwendung der In-En-Metathese in der Naturstoffsynthese wird derzeit von uns untersucht.

eingegangen am 15. Mai 1997 [Z 10444]

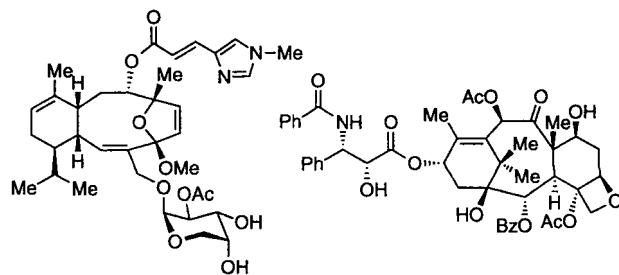
Stichwörter: Alkene · Alkine · Carbenkomplexe · Metathese · Silane

- [1] Zur Olefinmetathese in der Organischen Synthese: a) A. S. K. Hashmi, *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 195; b) M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *35*, 2036.
- [2] Übersichtsartikel zur Ringschlußmetathese: a) H. G. Schmalz, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1981; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1833; b) R. H. Grubbs, S. J. Miller, G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446; neuere ausgewählte Beispiele für Ringschlußmetathesen: c) C. M. Huwe, S. Blechert, *Synthesis* **1997**, *61*; d) A. B. Dyatkin, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2065; e) D. Meng, D.-S. Su, A. Balog, P. Bertinato, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, L. He, S. B. Horwitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2733; f) K. Hammer, K. Undheim, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2309.
- [3] A. F. Houri, Z. M. Xu, D. A. Cogan, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2943.
- [4] Z. Yang, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 166; D. Schinzer, A. Limberg, A. Bauer, O. M. Böhm, M. Cordes, *ibid.* **1997**, *109*, 543 bzw. **1997**, *36*, 523.
- [5] a) A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8746; b) A. Fürstner, N. Kindler, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7005; c) S. Hölder, S. Blechert, *Synlett* **1996**, 505; d) H. S. Overkleef, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 547.
- [6] Beispiele für Kreuzmetathesen: a) O. Brümmer, A. Rückert, S. Blechert, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 441; b) J. Feng, M. Schuster, S. Blechert, *Synlett* **1997**, 129; c) A. G. M. Barrett, S. P. D. Baugh, V. C. Gibson, M. R. Giles, E. L. Marshall, P. A. Procopiou, *Chem. Commun.* **1997**, 155; d) W. E. Crowe, D. R. Goldberg, Z. J. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2117; e) A. G. M. Barrett, J. C. Beall, V. C. Gibson, M. R. Giles, G. L. P. Walker, *Chem. Commun.* **1996**, 2229; f) W. E. Crowe, D. R. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5162; g) W. E. Crowe, Z. J. Zhang, *ibid.* **1993**, *115*, 10998; h) E. S. Finkelshtain, N. V. Ushakov, E. B. Portnykh, *J. Mol. Catal.* **1992**, *76*, 133.
- [7] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259.
- [8] a) A. Kinoshita, M. Mori, *Synlett* **1994**, 1020; b) *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8356.
- [9] S.-H. Kim, N. B. Bowden, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10801.
- [10] a) R. Schlund, R. R. Schrock, W. E. Crowe, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8004; b) T. Masuda, T. Higashimura, *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 51.
- [11] a) J. W. Park, J. H. Lee, H. N. Cho, S. K. Choi, *Macromolecules* **1993**, *26*, 1191; b) Übersichtsartikel zur Metathesepolymerisation: R. R. Schrock, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1447.
- [12] P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039.
- [13] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.
- [14] Repräsentative Arbeitsvorschrift für die In-En-Kreuzmetathese: 280 mg (2.85 mmol) Propargylacetat und 980 mg (8.57 mmol) Allyltrimethylsilan wurden in 15 mL Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 165 mg (0.19 mmol) [Ru] wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingegangen und mit *tert*-Butylmethylether/Petrolether (1/9) an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Es wurden 543 mg (90%) **10** erhalten. Die (E)/(Z)-Isomere wurden auf der Grundlage von ¹H-¹H- sowie ¹H-¹³C-NMR-Korrelationsmessungen (400 MHz) zugeordnet. Ausgewählte spektroskopische Daten: (E)-**10**: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.91 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 5.7 (dd, *J* = 16 Hz, 8 Hz, 1 H), 5.03 (s, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 4.70 (s, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 1.54 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), -0.02 (s, 9 H); ¹³C-NMR (67.9 MHz, CDCl₃): δ = 170.5 (C), 140.1 (C), 128.5 (CH), 127.3 (CH), 113.8 (CH₂), 64.1 (CH₂), 23.6 (CH₂), 20.7 (CH₃), -1.95 (CH₃); (Z)-**10**: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.65 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 5.63 (dd, *J* = 13 Hz, 8 Hz, 1 H), 5.22 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 5.10 (s, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 1.73 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 0.04 (s, 9 H); ¹³C-NMR (67.9 MHz, CDCl₃): δ = 170.4 (C), 139.8 (C), 130.4 (CH), 123.7 (CH), 114.5 (CH₂), 66.8 (CH₂), 20.7 (CH₃), 20.0 (CH₂), -2.2 (CH₃); MS: *m/z* (%): 212 (5) [M⁺], 197 (3), 169 (5) [M⁺ - C₂H₅O], 117 (25), 79 (100), 73 (91), 43 (18); HR-MS: ber. für C₁₁H₂₀O₂Si [M⁺]: 212.1233, gef.: 212.122.
- [15] J. Tsuji, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4361.
- [16] a) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1; b) *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1615.
- [17] P. J. Spendley, P. M. Bird, J. P. Ride, D. P. Leworthy, *Phytochemistry* **1982**, *21*, 2403.
- [18] D. Seyferth, J. Pernet, R. M. Weinstein, *Organometallics* **1982**, *1*, 1651.

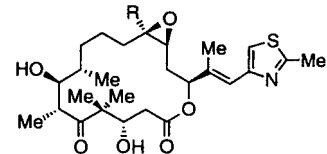
Totalsynthese von Eleutherobin**

Kyriacos Costa Nicolaou,* Floris van Delft, Takashi Ohshima, Dionisios Vourloumis, Jinyou Xu, Sejiro Hosokawa, Jeffrey Pfefferkorn, Sanghee Kim und Tianhu Li

Eleutherobin^[1, 2] **1** (Abb. 1) ist ein neu entdeckter Antitumorwirkstoff, der ähnlich wie Taxol **2** wirkt^[3] und eine neuartige molekulare Architektur aufweist. Die Strukturformel basiert



1: Eleutherobin



3: R = H : Epothilon A

4: R = Me : Epothilon B

Abb. 1. Strukturen von Eleutherobin **1**, Taxol **2** sowie Epothilon A **3** und **4**; (Ac = Acetyl, Bz = Benzoyl).

auf spektroskopischen Untersuchungen,^[1, 2] wenn auch die absolute Konfiguration nicht bestimmt werden konnte. Die Substanz wurde aus einer *Eleutherobia*-Art von marinen weichen Korallen (möglicherweise *E. albiflora* Alcyonacea, Alcyoniidea) isoliert, die im Indischen Ozean in der Nähe von Bennett's Shoal in Westaustralien gesammelt wurden, und der Vorrat an dieser Substanz ist extrem gering. Ihre Tubulopolymerisations- und mikrotubulstabilisierenden Eigenschaften sowie die 100fach höhere Potenz (über die mittlere Cytotoxizität einer NIH-Zell-

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. F. van Delft, Dr. T. Ohshima, Dr. D. Vourloumis, Dr. J. Xu, Dr. S. Hosokawa, J. Pfefferkorn, Dr. S. Kim, Dr. T. Li
Department of Chemistry and The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, California 92037 (USA)
Telefax: Int. + 619/784-2469
E-mail: kcn@scripps.edu
und

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

[**] Wir danken Dr. W. Fenical für Sonderdrucke von Lit. [2] und [25] sowie ausgewählte Spektren von Eleutherobin, ferner Dr. D. H. Huang und Dr. G. Siuzdak für ihre Hilfe bei der Aufnahme der Massen- und NMR-Spektren. Diese Arbeit wurde vom Skaggs Institute for Chemical Biology, den National Institutes of Health (NIH), CaP CURE und Novartis gefördert. Sie wurde ferner unterstützt durch Stipendien von The Netherlands Organization for Scientific Research (F. v. D.), Novartis (D. V.), von der Japanese Society for the Promotion of Science for Young Scientists (S. H.) und vom Department of Defense, USA (J. P.). F. v. D., T. O., D. V., J. X. und S. H. haben zu gleichen Teilen zum Erfolg dieses Projektes beigetragen.

Liniengruppe) gegen ausgewählte Brust-, Nieren-, Ovarien- und Lungenkrebszellen^[2] machen sie zu einem der vielversprechendsten Antitumorwirkstoffe (neben den Epothilonen^[4-9] A 3 und B 4, Abb. 1), die in den letzten Jahren aus der Natur isoliert wurden. Hier berichten wir über die erste Totalsynthese von Eleutherobin 1, die außerdem zwei biologisch aktive Analoga von 1 (33 und 34, siehe Schema 3) für weitere Untersuchungen leicht zugänglich macht. Darüber hinaus ermöglicht die beschriebene chemische Synthese die Festlegung der absoluten Konfiguration von Eleutherobin 1 und eröffnet einen Zugang zur Herstellung kombinatorischer Bibliotheken für biologisches Screening.

Die Struktur von Eleutherobin 1, die denen der Eleuthoside^[10] A und B, der Sarcodictyine^[11-14] A und B und der Valdivione^[15] ähnlich ist, enthält ein präparativ herausforderndes, tricyclisches Grundgerüst (ABC, Abb. 2) und zwei Seitenketten,

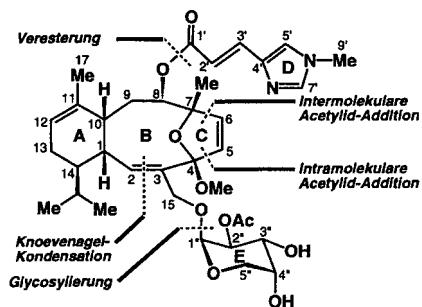
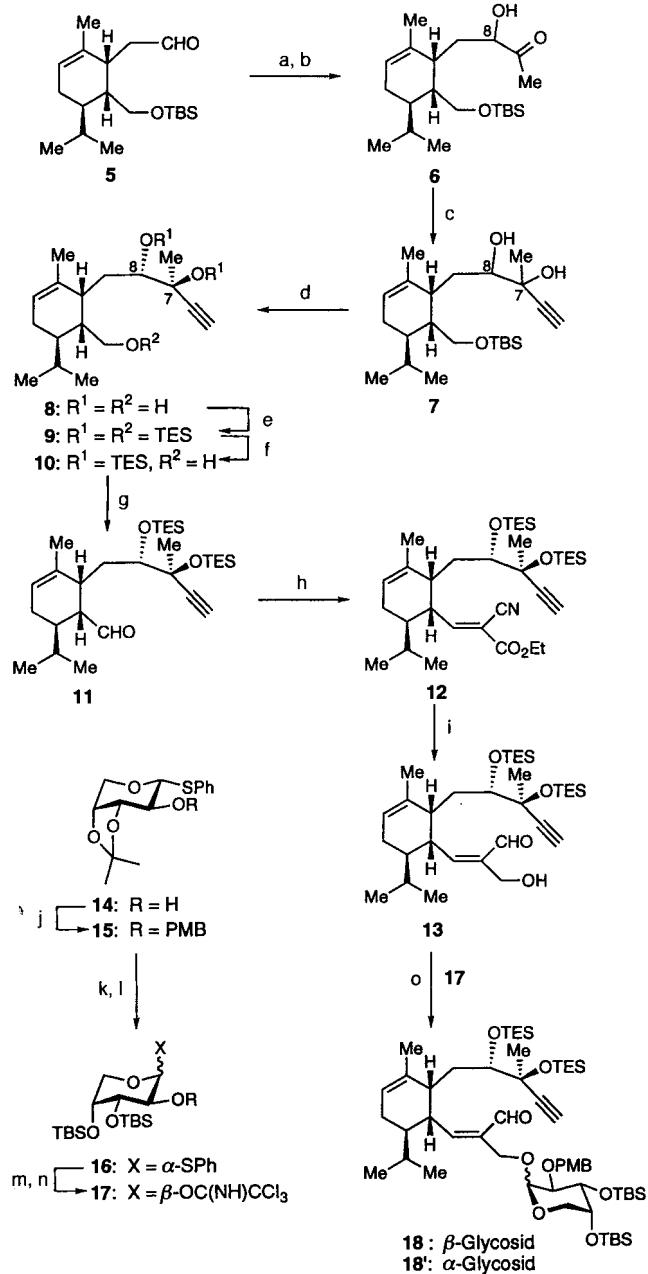


Abb. 2. Numerierung und strategische Bindungsbrüche von Eleutherobin 1.

wovon die eine ein (E)-N(6')-Methylurocansäurerest (D) und die andere eine β -verknüpfte 2'-O-Acetyl-d-Arabinoseeinheit (E) enthält. Die Strategie für die Totalsynthese dieser natürlich vorkommenden Substanz wurde auf der Grundlage einer retrosynthetischen Analyse mit den in Abbildung 2 gezeigten strategischen Bindungsbrüchen entworfen. Demnach sollte ein entsprechend funktionalisierter Ring A aus (+)-Carvon synthetisiert und durch eine intermolekulare Acetylid-Addition an ein Keton und eine Knoevenagel-Kondensation mit einer Aldehydgruppe zur Knüpfung der Bindungen C6–C7 und C2–C3 zu einem weiter fortgeschrittenen Intermediat umgesetzt werden. Eine Glykosylierung mit einem geeigneten substituierten d-Arabinose-Derivat sollte dann folgen, um den Kohlenhydratbaustein einzuführen, wonach eine intramolekulare Acetylid-Aldehyd-Kondensation den zehngliedrigen Ring des Zielmoleküls liefern sollte (Bindung C4–C5). Die Oxidation zu einem Ynon und Schutzgruppenmanipulationen mit anschließender selektiver Reduktion der Dreifachbindung (C5–C6) sollten die Bildung des BC-Gerüstes durch einen intramolekularen Angriff der C7-Hydroxyfunktion auf die C4-Carbonylgruppe ermöglichen. Schließlich sollte nach Einführung der (E)-N(6')-Methylurocansäure-Einheit durch Veresterung und anschließende Entfernung der Schutzgruppen Eleutherobin 1 erhalten werden.

Schema 1 faßt die Konstruktion des zunächst anvisierten Ynal-Schlüsselbausteins 18 zusammen. So wurde der aus (+)-Carvon hergestellte,^[14, 16] TBS-geschützte Aldehyd 5 (für Abkürzungen siehe Legende) durch Reaktion mit 1-Ethoxyvinyllithium und anschließende saure Hydrolyse in ein C8-Diastereomerengemisch (ca. 1.25:1) der Hydroxyketone 6 umgewandelt (82 % Gesamtausbeute). Danach führte die Addition von Ethynylmagnesiumbromid an die Hydroxyketone 6 stereospezifisch^[17] zu einer Mischung von zwei acetylenischen Diolen (C7, C8) 7 in 76 % Gesamtausbeute. Die Desilylierung von 7 mit



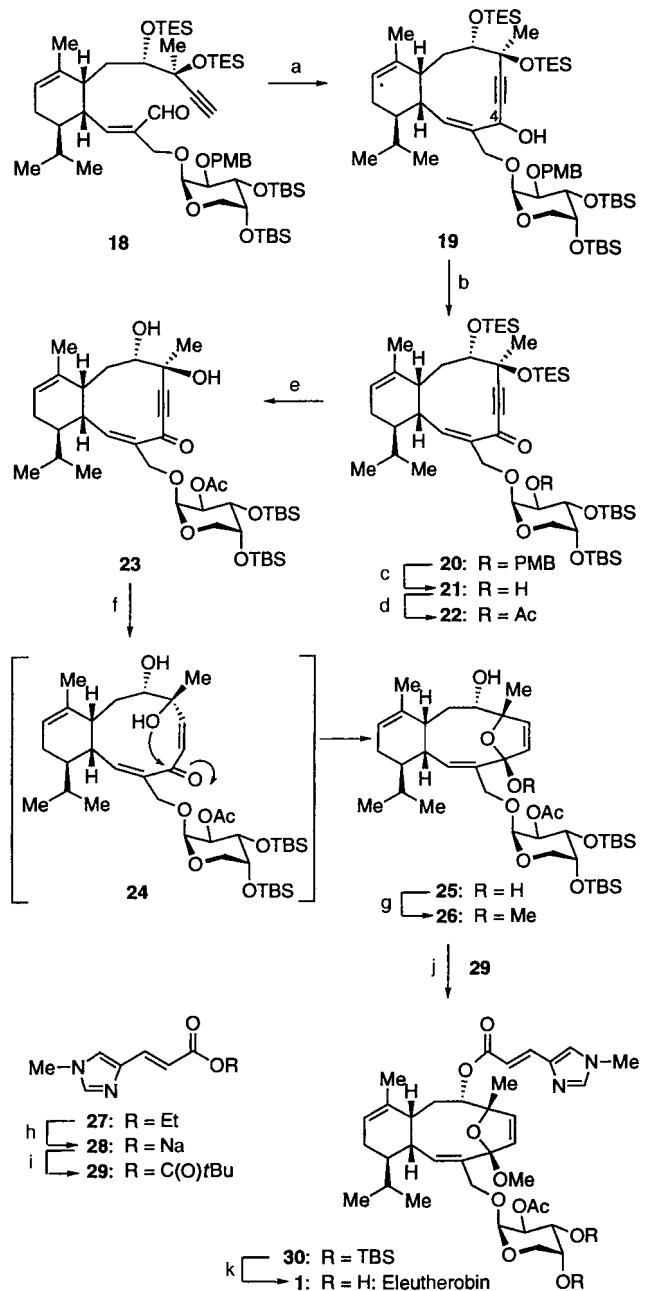
Schema 1. Synthese des glycosylierten Ynals 18: a) $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{OEt})$ (2.0 Äquiv.), iBuLi (1.8 Äquiv., 1.7 M in THF), THF, $-78 \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 1 h; dann kühlen auf -78°C und Zugabe von 5 (1.0 Äquiv.); langsam erwärmen auf -40°C ; b) konz. H_2SO_4 , Et_2O , 25°C , 2 min, 82 % über zwei Stufen; c) $\text{HC}\equiv\text{CMgBr}$ (5.0 Äquiv., 0.5 M in THF), THF, $-78 \rightarrow -20^\circ\text{C}$, 14 h, 76 % (Diastereomerengemisch, ca. 1.25:1); d) TBAF (2.0 Äquiv., 1 M in THF), THF, $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$, 1 h: 8 (52 %) und dessen C_7,C_8 -Diastereomer (40 %); e) TES-OTf (5.0 Äquiv.), Et_3N (10.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 25°C , 100 %; f) PPTS (0.1 Äquiv.), $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3:1), 25°C , 45 min, 98 %; g) TPAP (0.05 Äquiv.), NMO (1.5 Äquiv.), CH_2Cl_2 , Molekularsieb 4 Å, 1.5 h, 98 %; h) $\text{NCCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (30.0 Äquiv.), β -Alanin (4.0 Äquiv.), 95proz. EtOH , 72 h, 50°C , 95 %; i) DIBAL (10.0 Äquiv.), Hexangemisch, $-78 \rightarrow -10^\circ\text{C}$, 75 %; j) NaH (1.1 Äquiv.), DMF , 0°C , 30 min; dann PMB-Cl (1.2 Äquiv.), 2 h, 93 %; k) $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.1 Äquiv., 7.2 mM), Ethylenglykol: MeOH (1:10), 25°C , 6 h, 84 %; l) TBS-OTf (4.0 Äquiv.), Et_3N (10.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C , 2 h, 97 %; m) NBS (3.4 Äquiv.), Pyridin (11.0 Äquiv.), Aceton- H_2O (93:7), 80 %; n) NaH (0.1 Äquiv.), Cl_3CCN (5.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 25°C , 3.5 h, 93 %; o) 17 (2.0 Äquiv.), TMS-OTf (0.1 Äquiv.), Et_2O , 0°C : 18 (54 %) und sein α -Anomer 18' (28 %). TBAF = Tetra- n -butylammoniumfluorid, TES-OTf = Triethylsilyl-trifluoromethansulfonat, PPTS = Pyridinium-4-toluolsulfonat, TPAP = Tetra- n -propylammoniumperruthenat, NMO = 4-Methylmorpholin-N-oxid, DIBAL = Diisobutylaluminiumhydrid, PMB-Cl = 4-Methoxybenzylchlorid, $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ = 4-Toluolsulfonsäure-Monohydrat, TBS-OTf = *tert*-Butyldimethylsilyl-trifluoromethansulfonat, NBS = *N*-Bromsuccinimid, TMS-OTf = Trimethylsilyl-trifluoromethansulfonat.

TBAF lieferte nach Flashchromatographie (Kieselgel, Diethylether:Hexan 3:1) reines Triol **8** (52% Ausbeute) zusammen mit dem C7,C8-Diastereomer (40% Ausbeute). Die Verbindung **8** (anhand einer zuvor hergestellten Probe identifiziert^[14]) wurde dann via Persilyierung (TES-OTf) und selektive Monodesilylierung (PPTS-MeOH) in 98% Gesamtausbeute in den primären Alkohol **10** überführt. Dessen Oxidation mit TPAP-NMO^[18] lieferte dann den Aldehyd **11** (98% Ausbeute), der in einer Knoevenagel-Kondensation mit Cyanessigsäureethylester in Gegenwart von β -Alanin^[19] stereoselektiv in 95% Ausbeute zum (*E*)- α , β -ungesättigten Cyanester **12** reagierte. Die Reduktion von **12** mit DIBAL bei -78 bis -10°C (Hexangemisch) verlief mit hoher Ausbeute (75%) und bemerkenswerter Selektivität zum gewünschten Glycosylierungs-Acceptor, dem Hydroxyaldehyd **13**.

Das für die Kupplung benötigte $\text{D}-$ Arabinose-Trichloracetimidat **17** wurde wie folgt aus dem zuvor synthetisierten^[20] Phenylsulfanylglycosid **14** hergestellt: Die Reaktion mit PMB-Cl in Gegenwart von NaH lieferte **15** (93% Ausbeute), und die säure-induzierte Entfernung der Acetonidgruppe führte zum erwarteten Diol (84% Ausbeute). Anschließende Silylierung mit TBS-OTf führte zu **16** (97% Ausbeute), die Reaktion mit NBS in Aceton: H_2O (93:7) zum entsprechenden Lactol (80% Ausbeute). Nach der Umsetzung mit CCl_3CN in Gegenwart von NaH wurde **17** in 93% Ausbeute erhalten.^[21]

Die Kupplung von **13** mit **17** (2.0 Äquiv.) in Diethylether verlief glatt in Gegenwart von TMS-OTf bei 0°C und lieferte hauptsächlich das β -Glycosid **18** neben dem α -Anomer **18'** in hoher Ausbeute. Nach Flashchromatographie (Kieselgel, Et_2O :Hexan 1:2) wurden **18** (54% Ausbeute) und **18'** (28% Ausbeute) in reiner Form erhalten (spektroskopische Daten siehe Tabelle 1). Das Ynal **18** wurde auf dem in Schema 2 gezeigten Weg in Eleutherobin **1** umgewandelt: Der Ringschluß von **18** wurde durch die Einwirkung von LiHMDS in THF bei -20°C erleichtert und führte zum zehngliedrigen, cyclischen Alkohol **19** (Mischung der C4-Diastereomere). Die Oxidation von **19** mit Dess-Martin-Periodinan^[22] lieferte dann das zweifach konjugierte Keton **20** (80% Gesamtausbeute ausgehend von **18**). Auf dieser Stufe wurde die Acetylgruppe am Kohlenhydratring durch Entfernen der PMB-Gruppe (DDQ, 90% Ausbeute) und Acetylierung des resultierenden sekundären Alkohols **21** (Ac_2O , Et_3N , 4-DMAP, 90% Ausbeute) eingeführt. Das Acetat **22** wurde dann bei 25°C in THF mit $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ versetzt. Dies ermöglichte die selektive Entfernung beider TES-Gruppen, wodurch das Diol **23** in 86% Ausbeute erhalten wurde. Dessen Hydrierung unter Lindlar-Bedingungen lieferte dann das rohe Lactol **25** in hoher Ausbeute. Die postulierte Zwischenstufe, das Dienon **24**, wurde zwar nicht nachgewiesen, ihr Auftreten in dieser Sequenz ist aber logisch und in der Tat auch erforderlich. Die Behandlung des Lactols **25** mit PPTS in MeOH bei 25°C führte zur Isolierung des Methoxyderivats **26** als des einzigen Stereoisomers in 78% Gesamtausbeute ausgehend von **23**. Die β -Stereochemie der Methoxygruppe in **26** wurde auf der Basis von Molekülmodellen angenommen und durch die Umwandlung in Eleutherobin **1** bestätigt.

Zur Veresterung wurde der bekannte^[23] (*E*)-*N*(6')-Methylurocansäureethylester **27** (Schema 2) nacheinander in das Natriumsalz **28** (NaOH , THF, H_2O) und das gemischte *tert*-Butyl-anhydrid **29** (BuC(O)Cl , THF, ca. 90% Gesamtausbeute) überführt. Die Anknüpfung des (*E*)-*N*(6')-Methylurocansäurerestes an das Eleutherobin-Grundgerüst wurde durch die Reaktion des Alkohols **26** mit dem gemischten Anhydrid **29** in Gegenwart von Et_3N und 4-DMAP in CH_2Cl_2 bei 25°C erreicht, wobei der Ester **30** in 75% Ausbeute erhalten wurde (spektroskopische Daten siehe Tabelle 1). Dessen Behandlung mit TBAF in THF



Schema 2. Totalsynthese von Eleutherobin 1: a) LiHMDS (2.0 Äquiv.), THF, -20°C , 10 min; b) Dess-Martin-Periodinan (2.0 Äquiv.), NaHCO_3 (10.0 Äquiv.), Pyridin (10.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C , 20 min, 80% über zwei Stufen; c) DDQ (2.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 : H_2O (19:1), 25°C , 2 h, 90%; d) Ac_2O (10.0 Äquiv.), Et_3N (10.0 Äquiv.), 4-DMAP (3.0 Äquiv.), 25°C , 1.5 h, 90%; e) $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$: THF (1:5), $0\rightarrow 25^\circ\text{C}$, 3 h, 86%; f) Lindlar-Katalysator (0.5 Äquiv.), H_2 , Toluol, 25°C , 30 min; g) PPTS (0.5 Äquiv.), MeOH , 25°C , 10 min, 78% über zwei Stufen; h) NaOH (1.05 Äquiv.), THF : H_2O (1:1), 25°C , 8 h, 100%; i) tBuC(O)Cl (1.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 25°C , 5 h; j) 29 (5.0 Äquiv.), Et_3N (10.0 Äquiv.), 4-DMAP (2.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 25°C , 30 h, 75%; k) TBAF (3.0 Äquiv.), THF, 25°C , 4 h, 88%. LiHMDS = Lithiumhexamethylsilazanid, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon, 4-DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

lieferte schließlich Eleutherobin 1 in 88% Ausbeute. Die physikalischen Eigenschaften des synthetischen Eleutherobins 1 stimmten mit den für den Naturstoff beschriebenen^[11, 21] (^1H - und ^{13}C -NMR, MS, $[\alpha]_D^{25}$, IR und UV) überein. Durch die Beziehung von Eleutherobin 1 ($[\alpha]_D^{25} = -67$; $c = 0.2$ in MeOH) zu (+)-Carvon und $\text{D}-$ Arabinose über die Synthese wird die in Abbildung 1 gezeigte absolute Konfiguration belegt.

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Daten der Verbindungen 18, 30, 33 und 34.

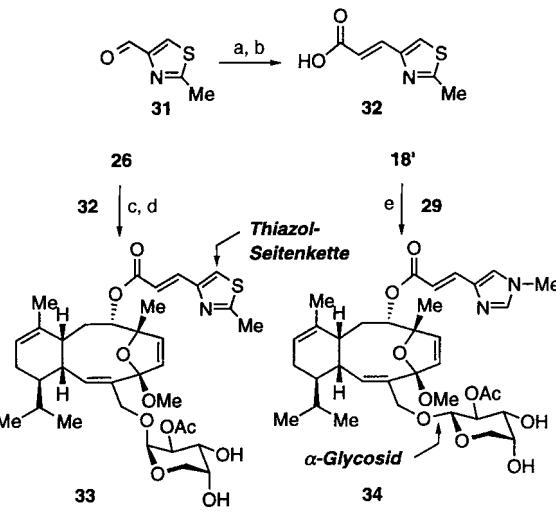
18: $R_f = 0.8$ (Kieselgel, Hexan:Diethylether 3:1); $[\alpha]_{D}^{25} = -28.3$ ($c = 1.0$ in Chloroform). IR (Film): $\tilde{\nu}_{max} = 2954, 1676, 1612, 1512, 1461, 1364, 1250, 1114, 1038, 835, 740 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , Eleutherobin-Numerierung entsprechend Abb. 2): $\delta = 10.16$ (s, 1 H; H-4), 7.21 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2 H), 6.94 (d, $J = 11.5 \text{ Hz}$; H-2), 6.82 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2 H), 5.38 (br.s, 1 H; H-12), 4.74 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1 H), 4.62 (d, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 1 H), 4.42 (d, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 1 H), 4.21 (m, 2 H), 3.92 (br.s, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.72 (m, 1 H), 3.50 (m, 4 H), 2.25 (m, 1 H), 2.01 (m, 3 H), 1.89 (m, 2 H), 1.75 (m, 1 H), 1.66 (s, 3 H), 1.57 (m, 2 H), 1.42 (m, 2 H), 1.31 (s, 3 H), 1.23 (m, 2 H), 0.89 (m, 35 H), 0.66 (m, 16 H), -0.03 (m, 12 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 189.6, 159.1, 155.5, 136.3, 136.2, 130.8, 129.5, 121.0, 113.6, 99.3, 86.8, 78.8, 76.4, 75.5, 73.0, 72.7, 71.4, 67.1, 64.0, 55.2, 39.0, 37.2, 34.2, 29.7, 28.4, 26.0, 25.9, 24.4, 23.6, 21.9, 21.2, 18.2, 18.1, 17.0, 7.1, 7.0, 6.0, 5.6, -4.5, -4.6, -4.7, -4.9$; HR-MS (FAB): ber. für $\text{C}_{57}\text{H}_{102}\text{NaO}_9\text{Si}_4$ ($M + \text{Na}^+$): 1065.6499; gef. 1065.6543

30: $R_f = 0.4$ (Kieselgel, Essigester:Hexan 4:1); $[\alpha]_{D}^{25} = -61.3$ ($c = 0.6$ in Chloroform); IR (Film): $\tilde{\nu}_{max} = 2929, 2856, 2362, 2384, 1746, 1707, 1639, 1468, 1367, 1296, 1253, 1150, 1062, 1038, 1001, 886, 837, 775 \text{ cm}^{-1}$; UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg_e) 286 nm (0.924); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , Eleutherobin-Numerierung entsprechend Abb. 2): $\delta = 7.52$ (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1 H; H-3'), 7.44 (s, 1 H; H-7'), 7.07 (s, 1 H; H-5), 6.55 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1 H; H-2'), 6.08-6.05 (m, 2 H; H-5, H-6), 5.55 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1 H), 5.24 (br.s, 1 H; H-12), 4.99-4.96 (m, 1 H), 4.88 (s, 1 H), 4.79 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1 H), 4.25 (d, $J = 12.4 \text{ Hz}$, 1 H), 3.97 (dd, $J = 8.3, 2.3 \text{ Hz}$, 1 H), 3.95-3.92 (m, 1 H), 3.88-3.84 (m, 2 H), 3.72-3.64 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H; H-21), 3.47 (dd, $J = 11.6, 4.4 \text{ Hz}$, 1 H), 2.58 (d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H), 2.32-2.28 (m, 1 H), 2.05-1.94 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H; $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.61-1.51 (m, 5 H), 1.51 (s, 3 H; H-17), 1.42 (s, 3 H), 1.25-1.22 (m, 4 H), 0.95 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H), 0.90 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.86 (s, 9 H), 0.08 (s, 3 H), 0.05 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.2, 166.7, 139.2, 138.4, 136.3, 134.2, 133.9, 133.3, 130.8, 122.7, 121.2, 115.9, 95.0, 89.8, 81.5, 71.5, 69.5, 69.3, 64.0, 60.4, 49.6, 42.5, 38.6, 34.0, 33.6, 29.6, 29.0, 25.8, 24.4, 24.3, 22.2, 22.0, 21.1, 21.0, 20.6, 18.2, 18.1, 14.2, -4.2, -4.5, -4.7, -4.9$; HR-MS (FAB): ber. für $\text{C}_{44}\text{H}_{76}\text{CsN}_2\text{O}_{10}\text{Si}$ ($M + \text{Cs}^+$): 1017.4093; gef. 1017.4139

33: $R_f = 0.3$ (Kieselgel, Essigester:Hexan 2:1); $[\alpha]_{D}^{25} = -61.6$ ($c = 0.3$ in Chloroform); IR (Film): $\tilde{\nu}_{max} = 3428, 2924, 2854, 1732, 1712, 1638, 1463, 1371, 1265, 1158, 1060, 997 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , Eleutherobin-Numerierung entsprechend Abb. 2): $\delta = 7.50$ (d, $J = 15.5 \text{ Hz}$, 1 H; H-3'), 7.29 (s, 1 H; H-5'), 6.65 (d, $J = 15.5 \text{ Hz}$, 1 H; H-2'), 6.09 (dd, $J = 19.0, 5.9 \text{ Hz}$, 1 H), 5.54 (d, $J = 9.4 \text{ Hz}$, 1 H), 5.26 (br.s, 1 H; H-12), 4.96 (dd, $J = 9.8, 3.5 \text{ Hz}$, 1 H), 4.90 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1 H), 4.81 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1 H), 4.28 (d, $J = 12.2 \text{ Hz}$, 1 H), 4.03-3.90 (m, 3 H), 3.86 (d, $J = 12.5 \text{ Hz}$, 1 H), 3.81 (dd, $J = 11.2, 2.0 \text{ Hz}$, 1 H), 3.69 (dd, $J = 12.6, 2.0 \text{ Hz}$, 1 H), 3.20 (s, 3 H; H-21), 2.72 (s, 3 H; H-2''), 2.64-2.53 (m, 1 H), 2.38-2.24 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H; $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.55 (s, 3 H; H-17), 1.50-0.70 (m, 8 H), 1.50 (s, 3 H; H-16), 0.97 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H), 0.92 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.2, 167.0, 166.3, 151.1, 137.2, 136.6, 133.9, 133.4, 132.6, 131.0, 121.8, 121.2, 119.9, 115.7, 93.4, 89.7, 81.7, 71.7, 69.3, 69.0, 68.2, 60.0, 49.6, 45.5, 42.3, 38.6, 34.1, 31.4, 29.6, 28.9, 24.4, 24.1, 22.1, 21.8, 20.9, 20.4, 19.3; HR-MS (FAB): ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{NNaO}_{10}\text{S}$ ($M + \text{Na}^+$): 696.2818; gef. 696.2803$

34: $R_f = 0.25$ (Kieselgel, Methanol:Dichlormethan (5%)); IR (Film): $\tilde{\nu}_{max} = 3390, 2924, 2852, 2354, 1734, 1708, 1639, 1630, 1453, 1367, 1245, 1161, 1038, 999 \text{ cm}^{-1}$; UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg_e) 290 nm (0.828); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , Eleutherobin-Numerierung entsprechend Abb. 2): $\delta = 7.54$ (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1 H; H-2'), 7.47 (s, 1 H; H-7), 7.11 (s, 1 H; H-5'), 6.57 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1 H; H-3'), 6.21 (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1 H; H-6), 6.00 (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1 H; H-5), 5.62 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1 H), 5.30-5.26 (m, 1 H), 4.97 (dd, $J = 3.8, 2.0 \text{ Hz}$, 1 H), 4.82 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H), 4.72-4.69 (m, 1 H), 4.17 (d, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1 H), 3.96 (d, $J = 10.9 \text{ Hz}$, 1 H), 3.72 (s, 3 H; H-21), 3.65-3.62 (m, 2 H), 3.55-3.43 (m, 5 H), 3.23 (s, 3 H; H-9'), 3.02-2.94 (m, 1 H), 2.71-2.53 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H; $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.01-1.96 (m, 9 H), 1.56-1.21 (m, 3 H), 1.53 (s, 3 H; H-17), 1.46 (s, 3 H; H-16), 1.00 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H), 0.94 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H); HR-MS (FAB): ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{CsN}_2\text{O}_{10}$ ($M + \text{Cs}^+$): 789.2363, gef. 789.2334

Um die Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Eleutherobin **1** zu untersuchen, wurden zwei neuartige Analoga entworfen und als Synthesenziele in Betracht gezogen (Schema 3). Das durch Epothilon angeregte Analogon **33**, das anstelle des *N*(6')-Methylurocansäurerestes eine Thiazol enthaltende Seitenkette trägt, wurde durch Veresterung des Alkohols **26** (DCC, 4-DMAP, 70% Ausbeute) mit der entsprechenden Carbonsäure **32** (hergestellt aus dem Aldehyd **31**^[24] gemäß Schema 3) und anschließende Desilylierung mit TBAF (85% Ausbeute) aufgebaut. Das α -Glycosid-Analogon von Eleutherobin, Verbindung **34**, wurde ausgehend vom α -Glycosid **18'** (siehe Schema 1) nach der gleichen Synthesesequenz und mit ähnlichen Ausbeuten erhalten wie zuvor für Eleutherobin **1** beschrieben.



Schema 3. Struktur und Synthese der Eleutherobin-Analoga **33** und **34**. a) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ (1.5 Äquiv.), Benzol, 80°C , 85%; b) LiOH (3.0 Äquiv.), $\text{THF-H}_2\text{O}$ (1:1), 97%; c) DCC (1.8 Äquiv.), 4-DMAP (0.5 Äquiv.), **32** (2.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 25°C , 6 h, 70%; d) TBAF (5.0 Äquiv., 1 M in THF), THF, 25°C , 3 h, 85%; e) siehe Legende zu Schema 2. DCC = 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid.

Im filtrations-colorimetrischen Tubulinpolymerisationsassay^[5] unter Verwendung von MAP-reichem Tubulin erwiesen sich synthetisches Eleutherobin **1** und dessen Analoga **33** und **34** als vergleichbar aktiv wie Taxol **2** (**2**: 49%; **1**: 70%; **33**: 56%; **34**: 54%). Die Daten von synthetischem und natürlichem Eleutherobin **1** stimmen überein; mit den Daten von **33** und **34** wurden nun die ersten wichtigen und richtungweisenden Struktur-Wirkungs-Beziehungen innerhalb der Eleutherobin-Familie ermittelt.

Die beschriebene Chemie eröffnet einen praktikablen Zugang zu Eleutherobin **1** und dessen biologisch aktiven Analoga **33** und **34**. Darüber hinaus ermöglicht die Synthese die Bestimmung der absoluten Konfiguration des Naturstoffs. Die Anwendung auf die Herstellung von Eleutherobin **1** in großem Maßstab und der Aufbau von kombinatorischen Bibliotheken dieser und verwandter Strukturen für chemisch-biologische Studien sind nun möglich.

Eingegangen am 10. Oktober 1997 [Z11024]

Keywords: Cytostatika · Eleutherobin · Naturstoffe · Struktur-Wirkungs-Beziehungen · Totalsynthesen

- [1] W. Fenical, P. R. Hensen, T. Lindel, US Patent No. 5,473,057, **1995**.
- [2] T. Lindel, P. R. Jensen, W. Fenical, B. H. Long, A. M. Casazza, J. Carboni, C. R. Fairchild, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8744-8745.
- [3] P. B. Schiff, J. Fant, S. B. Horwitz, *Nature* **1979**, *277*, 665-667.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] R. J. Kowalski, P. Giannakakou, E. Hamel, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 2534-2541.
- [7] D.-S. Su, D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, L. He, S. B. Horwitz, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 775-777; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 757-759.
- [8] K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. A. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel, *Nature* **1997**, *387*, 268-272.
- [9] 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.
- [10] S. Ketzinel, A. Rudi, M. Schleyer, Y. Benayahu, Y. Kashman, *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 873-875.

- [11] M. D'Ambrosio, A. Guerriero, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 2019–2027.
- [12] M. D'Ambrosio, A. Guerriero, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 964–976.
- [13] M. Ciomei, C. Albanese, W. Pastori, M. Grandi, F. Pietra, M. D'Ambrosio, A. Guerriero, C. Battistini, *Abstract 30, Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1997**, *38*, 5.
- [14] K. C. Nicolaou, J. Y. Xu, S. Kim, T. Ohshima, S. Hosokawa, J. Pfeifferkorn, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- [15] Y. Lin, C. A. Bewley, D. J. Faulkner, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7977–7984
- [16] B. M. Trost, A. S. Tasker, G. Ruther, A. Brands, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 670–672.
- [17] D. A. Evans, S. W. Kalder, T. K. Jones, J. Clardy, T. J. Stout, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7001–7031.
- [18] W. P. Griffith, S. V. Ley, *Aldrichimica Acta* **1990**, *23*, 13–19.
- [19] N. H. Anderson, F. A. Golec, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3783–3787.
- [20] K. C. Nicolaou, J. I. Trujillo, K. Chibale, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8751.
- [21] R. R. Schmidt, K.-H. Jung in *Preparative Carbohydrate Chemistry* (Hrsg.: S. Hanessian), Marcel Dekker, New York, **1997**, S. 283–312.
- [22] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [23] N. L. Viguierie, N. Sergueeva, M. Damiot, H. Mawlawi, M. Riviere, A. Lattes, *Heterocycles* **1994**, *37*, 1561–1576.
- [24] K. C. Nicolaou, S. Ninkovic, F. Sarabia, D. Vourloumis, Y. He, H. Vallberg, M. V. R. Finlay, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7974–7991.
- [25] B. H. Long, A. M. Casazza, J. Carboni, C. R. Fairchild, T. Lindel, P. R. Jensen, W. Fenical, *Cancer Res.*, eingereicht.