

reversiblen Einschluß zu nutzen: 1) leichtes Blockieren und Öffnen der Eingänge, 2) Koordination eingeschlossener Gastmoleküle. Letzteres eröffnet weitere Möglichkeiten für den selektiven Einschluß. Darüber hinaus kann das Metallion als Lewis-Säure fungieren und das Gastmolekül aktivieren oder katalytisch wirken, was wir momentan untersuchen.

Eingegangen am 8. Juli 1997 [Z10655]

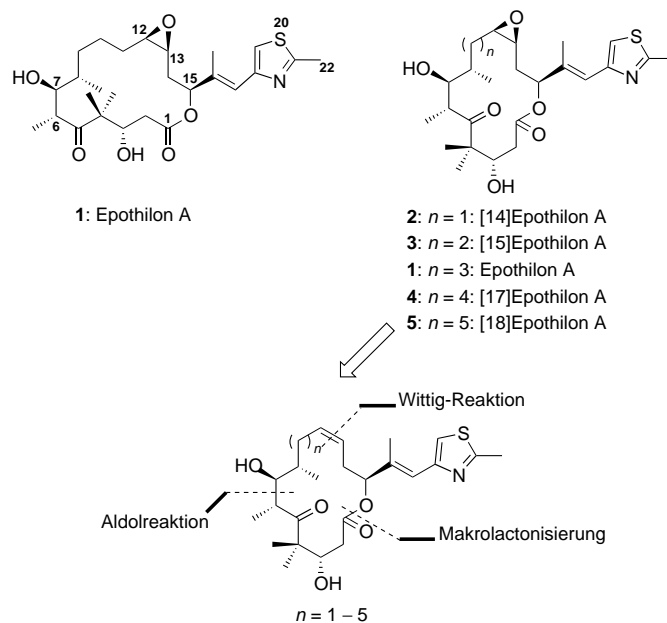
Stichwörter: Caesium • Einschlußverbindungen • Molekulare Erkennung • Supramolekulare Chemie • Wirt-Gast-Chemie

- [1] Übersichten: a) D. J. Cram, *Nature* **1992**, 356, 29; b) D. J. Cram, J. M. Cram, *Container Molecules and Their Guests*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1994**.
- [2] a) R. Wyler, J. de Mendoza, J. Rebek, Jr. *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1820; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1699; b) N. Branda, R. Wyler, C. Valdes, J. Rebek, Jr., *Science* **1994**, 263, 1267; c) N. Branda, R. D. Grotzfeld, C. Valdes, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 85; d) J. Kang, J. Rebek, Jr. *Nature* **1996**, 382, 239.
- [3] R. G. Chapman, J. C. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9081.
- [4] Y.-M. Jeon, J. Kim, D. Whang, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9790.
- [5] a) R. Behrend, E. Meyer, F. Rusche, *Liebigs Ann. Chem.* **1905**, 339, 1; b) W. A. Freeman, W. L. Mock, N.-Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7367.
- [6] Übersichten: a) W. L. Mock in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: F. Vögtle), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 477; b) W. L. Mock, *Top. Curr. Chem.* **1995**, 175, 1; c) P. Cintas, *J. Incl. Phenom. Molec. Reco. Chem.* **1994**, 17, 205.
- [7] Die Komplexierung von Alkalimetallionen an Cucurbituril wurde auch UV-spektroskopisch untersucht. a) H.-J. Buschmann, E. Cleve, E. Schollmeyer, *Inorg. Chim. Acta* **1992**, 193, 93; b) R. Hoffmann, W. Knoche, C. Fenn, H.-J. Buschmann, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1994**, 90, 1507.
- [8] Kristallstrukturanalyse von **2**: $[(C_{36}H_{36}N_{24}O_{12})Cs_2(H_2O)_6 \cdot (H_2O)](Cl)_2 \cdot 2H_2O$, $M_r = 1495.75$, monoklin, $P2_1/n$, $a = 14.277(2)$ Å, $b = 11.887(1)$ Å, $c = 15.901(3)$ Å, $\beta = 94.085(8)^\circ$, $V = 2691.8(7)$ Å³, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.845$ g cm⁻³, $T = 296$ K, Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer, $Mo_{K\alpha}$ ($\lambda = 0.71073$ Å), $\mu = 15.54$ cm⁻¹. Strukturlösung mit Patterson-Methode (SHELXS-86). Alle Nicht-H-Atome wurden anisotrop verfeinert (SHELXL-93). Endgültige Verfeinerung gegen F^2 (volle Matrix, kleinste Fehlerquadrate) mit allen 3288 Reflexen und 388 Variablen; Konvergenz gegen $R1$ ($I > 2\sigma(I)$) = 0.058, $wR2$ (alle Daten) = 0.160 und $GOF = 1.10$. Kristallstrukturanalyse von **3**: $[(C_{36}H_{36}N_{24}O_{12})CsCl \cdot (H_2O)_2 \cdot C_4H_8O] \cdot 5H_2O$, $M_r = 1363.46$, orthorhombisch, $Cmc2_1$, $a = 19.457(3)$ Å, $b = 16.137(3)$ Å, $c = 15.917(1)$ Å, $V = 4997(1)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.812$ g cm⁻³, $T = 193$ K, Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer, $Mo_{K\alpha}$ ($\lambda = 0.71073$ Å), $\mu = 9.02$ cm⁻¹. Strukturlösung mit Patterson-Methode. Alle Nicht-H-Atome wurden anisotrop verfeinert. Endgültige Verfeinerung gegen F^2 (volle Matrix, kleinste Fehlerquadrate) mit allen 2340 Reflexen und 431 Variablen; Konvergenz gegen $R1$ ($I > 2\sigma(I)$) = 0.035, $wR2$ (alle Daten) = 0.096 und $GOF = 1.16$. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-100615“ 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 CB21EZ (Telefax: Int. + 1223/336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [9] Die Bildungskonstante des Einschlußkomplexes wurde durch Integration der Signale von freiem und gebundenem THF im ¹H-NMR-Spektrum von 0.4 M CsCl-Lösungen (in D₂O) abgeschätzt, die Cucurbituril (2.6×10^{-2} M) und THF (1.7 – 2.8×10^{-2} M) enthielten.
- [10] Die thermodynamischen Parameter wurden aus der Temperaturabhängigkeit der Bildungskonstanten im Bereich von 20–60 °C abgeschätzt.

Variation der Ringgröße von Epothilonen – Totalsynthese von [14]-, [15]-, [17]- und [18]Epothilon A**

K. C. Nicolaou,* Francisco Sarabia, Sacha Ninkovic, M. Ray V. Finlay und Christopher N. C. Boddy

Die Entdeckung,^[1] Strukturaufklärung^[2] und biologische Wirksamkeit^[1–4] der Epothilone brachte diese rasch an die vorderste Front der chemischen^[5] und biologischen Forschung.^[3,4] Besondere Aufmerksamkeit erregten der dem von Taxol ähnelnde^[6] Wirkungsmechanismus^[3] dieser Verbindungen als Antitumormittel sowie ihre Fähigkeit taxolresistente Tumorzellen abzutöten.^[4] Die 16gliedrigen Makrolactone Epothilon A **1** (Schema 1),^[7–11] B (**1** mit einer CH₃-Gruppe an C-12 anstelle von H)^[10,12,13] und E (**1** mit einer CH₂OH-Gruppe an C-21 anstelle von CH₃)^[14] sind durch Totalsynthese hergestellt worden, und viele analoge Verbindungen^[7–18] konnten bereits synthetisiert und biologisch un-



Schema 1. Strukturen und Numerierung der Epothilone A mit $n = 1 - 5$.

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. F. Sarabia, Dr. S. Ninkovic, Dr. M. R. V. Finlay, C. N. C. Boddy
Department of Chemistry and
The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
und
Department of Chemistry and Biochemistry, University of California
San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)
Telefax: Int. + 619/784-2469

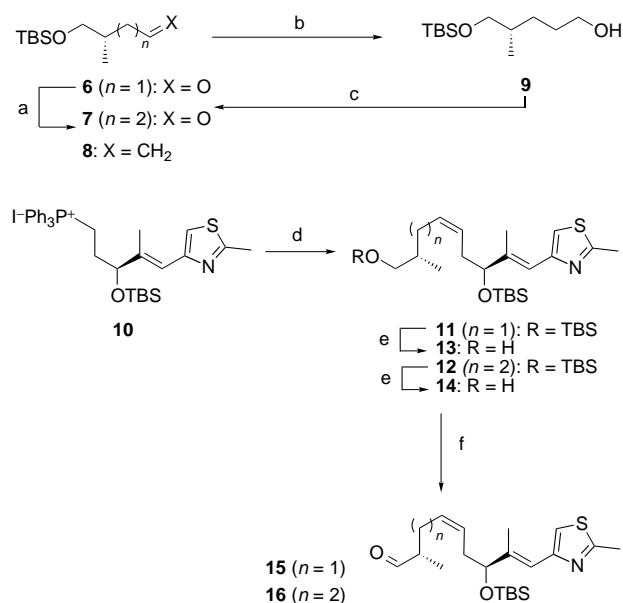
[**] Wir danken Dr. D. H. Huang und Dr. G. Siuzdak für ihre Unterstützung bei der Aufnahme der NMR- bzw. Massenspektren. Diese Arbeit wurde von Novartis, von den National Institutes of Health (USA), vom Skaggs Institute for Chemical Biology und von der CaP CURE Foundation, durch Stipendien der Fundación Ramón Areces (Spanien) (F. S.) und der Fullbright Commission (M. R. V. F.) sowie von den Firmen Merck, DuPont-Merck, Schering Plough, Hoffmann La Roche und Amgen unterstützt.

tersucht werden. Aus diesen Untersuchungen ging das Epothilon-Pharmakophor als eine gut definierte und recht präzise Molekülstruktur hervor, die nur geringe Veränderungen zuläßt.^[7–18] Um den Einfluß der Ringgröße des Makrocyclus auf die biologische Wirksamkeit zu untersuchen, haben wir die 14-, 15-, 17- und 18gliedrigen Ringanaloga von Epothilon A **1** synthetisiert und damit die Epothilon-A-Reihe mit $n = 1–5$ (Schema 1) vervollständigt. Wir beschreiben hier die erfolgreichen Totalsynthesen sowie die biologischen Eigenschaften dieser Verbindungen (**2–5**).

Durch Kraftfeld- und Moleküldynamik-Rechnungen von [14]-, [15]-, [17]- und [18]Epothilon A wurden die in Abbildung 1 dargestellten, energetisch minimierten Strukturen erhalten. Diese Modelle offenbaren für die Epothilone mit 14-, 15- und 17gliedrigem Ring erhebliche Strukturverzerrungen, während das Erscheinungsbild von [18]Epothilon A im Vergleich zum natürlich vorkommenden [16]Epothilon A nahezu unverändert blieb, was die Erwartungen auf biologische Aktivität für die Verbindung mit 18gliedrigem Ring, wenn auch nicht für die anderen, erhöhte.

Der Synthesepfad sah als letzten Reaktionsschritt die Epoxidierung der C12-C13-Doppelbindung des Makrocyclus und einen konvergenten Aufbau des Epothilon-Gerüsts über eine Wittig-Reaktion, eine Aldolkondensation und eine Makrolactonisierung vor.^[8b,10,13] Diese Strategie erforderte die Fragmente **6**, **7** und **10**^[10,13] zum Aufbau der für die 14- und 15gliedrigen Ringe benötigten Schlüsselzwischenprodukte **15** und **16** (siehe Schema 2). Bei der Synthese der für den 17- und 18gliedrigen Ring benötigten Schlüsselbausteine **33** und **35** wurde eine leicht veränderte Strategie angewendet, für die die Fragmente **19**, **21** und **22**^[13] erforderlich waren (siehe Schema 3).

Der Aldehyd **6** (Schema 2) wurde wie in Lit.^[19] beschrieben hergestellt und diente als Vorstufe für den zweiten benötigten Aldehyd **7**. Durch Olefinierung von **6**, Hydroborierung des



Schema 2. Synthese der Aldehyde **15** und **16**. a) 2.0 Äquiv. $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_3\text{Br}^-$, 1.98 Äquiv. NaHMDS, THF, 0 °C, 15 min; dann 1.0 Äquiv. **6** in THF, 0 °C, 0.5 h, 95 %; b) 1.5 Äquiv. 9-BBN 0.5 M, THF, 25 °C, 3 h; dann 6 Äquiv. 3 N NaOH und 6.0 Äquiv. 30proz. H_2O_2 , 0 °C, 1 h, 85 %; c) 2.0 Äquiv. $(\text{COCl})_2$, 4.0 Äquiv. DMSO, 6.0 Äquiv. Et_3N , CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 0$ °C, 1.5 h, 98 %; d) 1.2 Äquiv. **10**, 1.2 Äquiv. NaHMDS, THF, 0 °C, 15 min; dann 1.0 Äquiv. **6** oder **7**, 0 °C, 15 min, 77 % ($Z:E \approx 9:1$) für **11** oder 83 % ($Z:E \approx 9:1$) für **12**; e) 1.0 Äquiv. CSA portionsweise über 1 h zugegeben, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1/1), 0 \rightarrow 25 °C, 0.5 h, 81 % für **13** und 61 % für **14**; f) 2.0 Äquiv. $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$, 10.0 Äquiv. DMSO, 5.0 Äquiv. Et_3N , CH_2Cl_2 , 25 °C, 0.5 h, 81 % für **15** und 84 % für **16**. – NaHMDS = Natriumbis(trimethylsilyl)amid; 9-BBN = 9-Borbornylbicyclo[3.3.1]nonan; DMSO = Dimethylsulfoxid; CSA = 10-Camphersulfonsäure; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

resultierenden Olefins **8** und Oxidation des gebildeten primären Alkohols **9** wurde **7** in sehr guter Gesamtausbeute erhalten (Schema 2). Jeder dieser beiden Alkohole (**6** und

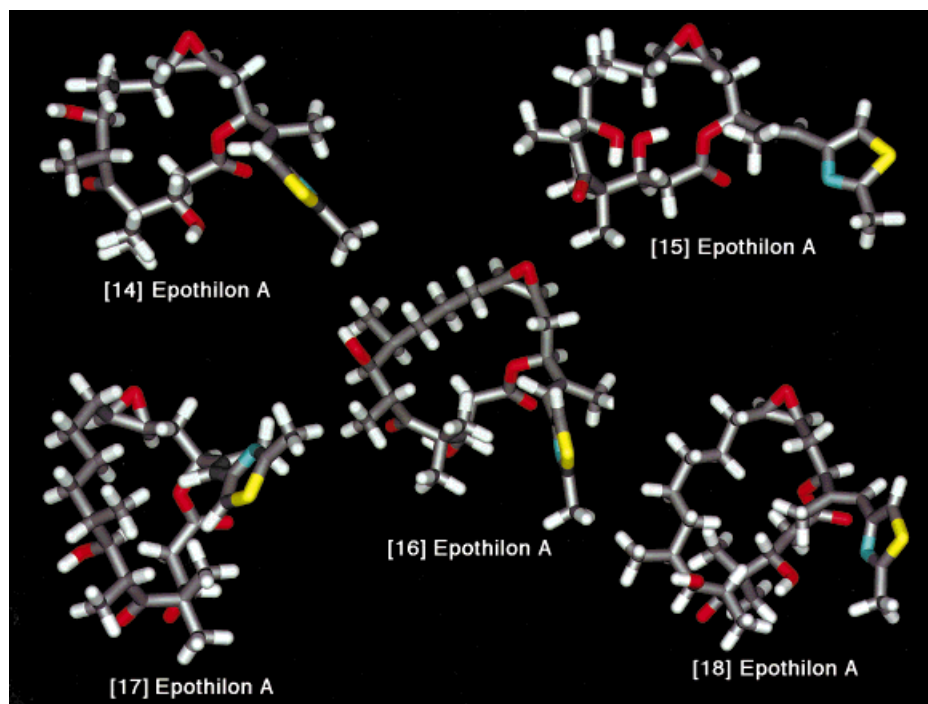


Abb. 1. Computer-erzeugte minimierte Strukturen der [14]-, [15]-, [16]-, [17]- und [18]Epothilone A. Kohlenstoff: grau; Wasserstoff: weiß; Sauerstoff: rot; Stickstoff: blau; Schwefel: gelb. Die Moleküldynamik- und Minimierungsrechnungen (CV Force Field) wurden auf einer SGI-Indigo-2-Workstation mit dem Programm Insight II (Biosym Technologies Inc., San Diego, CA) durchgeführt. Die Bilder wurden mit dem Programm AVS (AVS Inc., Waltham, MA) und vor Ort entwickelten Modulen, die auf einem DEC-Alpha-3000/500-Rechner mit einer Kubota-Pacific-Denali-Graphikkarte laufen, erzeugt.

7) wurde einzeln mit dem vom Phosphonium-Salz **10** abgeleiteten Ylid kondensiert (NaHMDS, THF), wobei in beiden Fällen das entsprechende (*Z*)-Olefin **11** (77 %) bzw. **12** (83 %) als bevorzugtes geometrisches Isomer entstand (Isomerenverhältnis ca. 9:1). Anschließend wurde die Silylschutzgruppe der primären Alkoholfunktion mit CSA^[20] selektiv abgespalten, was zu den Alkoholen **13** (81 %) und **14** (61 %) führte. Durch Oxidation von **13** und **14** mit SO₃·Py (DMSO/Et₃N) gelangte man schließlich zu den gewünschten Zwischenprodukten **15** und **16** in 81 bzw. 84 % Ausbeute.

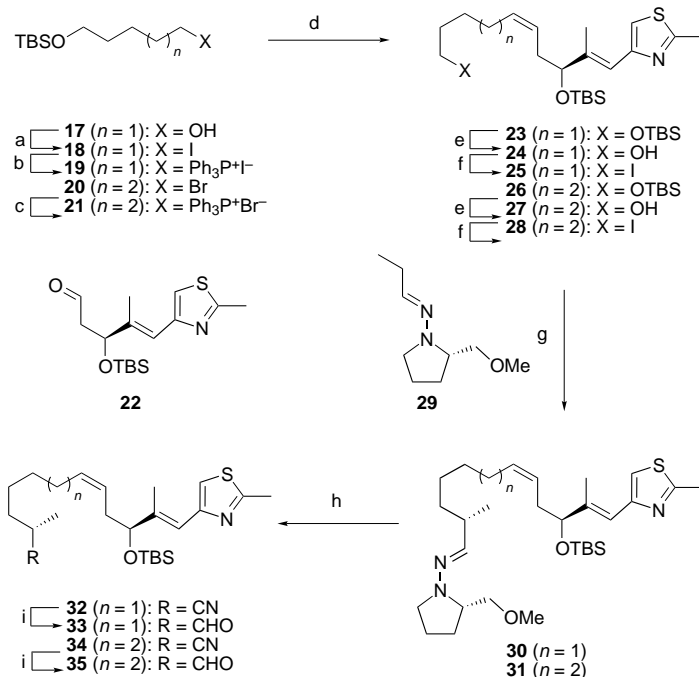
Die umgekehrte Ylid-Aldehyd-Kondensation (Schema 3) wurde zum Aufbau der fortgeschrittenen Zwischenprodukte **33** und **35** verwendet. Dazu wurde der Alkohol **17** mit Ph₃P/I₂/Imidazol in das Iodid **18** (95 %) überführt und dieses durch Erhitzen mit Ph₃P (in Substanz, 100 °C, 97 %) zum Phosphonium-Salz **19** umgesetzt. Durch eine ähnliche Reaktionsfolge wurde das Phosphonium-Salz **21** aus dem Bromid **20** als Zwischenprodukt hergestellt. Die von **19** und **21** abgeleiteten Ylide (NaHMDS, THF) reagierten mit dem Aldehyd **22** unter Bildung der (*Z*)-Olefine **23** und **26** als Hauptisomere (*Z*:*E* ≈ 9:1) in 85 bzw. 79 % Ausbeute. Die beiden Produkte **23** und **26** wurden mit CSA selektiv zu den Alkoholen **24** (99 %) bzw. **27** (95 %) desilyliert und

anschließend mit Ph₃P/I₂/Imidazol in die Iodide **25** (84 %) bzw. **28** (98 %) überführt. Diese wurden für die Alkylierung des (*S*)-(–)-*N*-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin(SAMP)-Hydrazons **29** nach der Methode von Enders^[21] verwendet, die **30** und **31** in 60 bzw. 82 % Ausbeute lieferte. Jedes dieser Hydrazone wurde mit MMPP in das entsprechende Nitril,^[22] **32** (99 %) und **34** (96 %), überführt, das mit DIBAL zum gewünschten Aldehyd **33** (90 %) bzw. **35** (81 %) reduziert wurde.

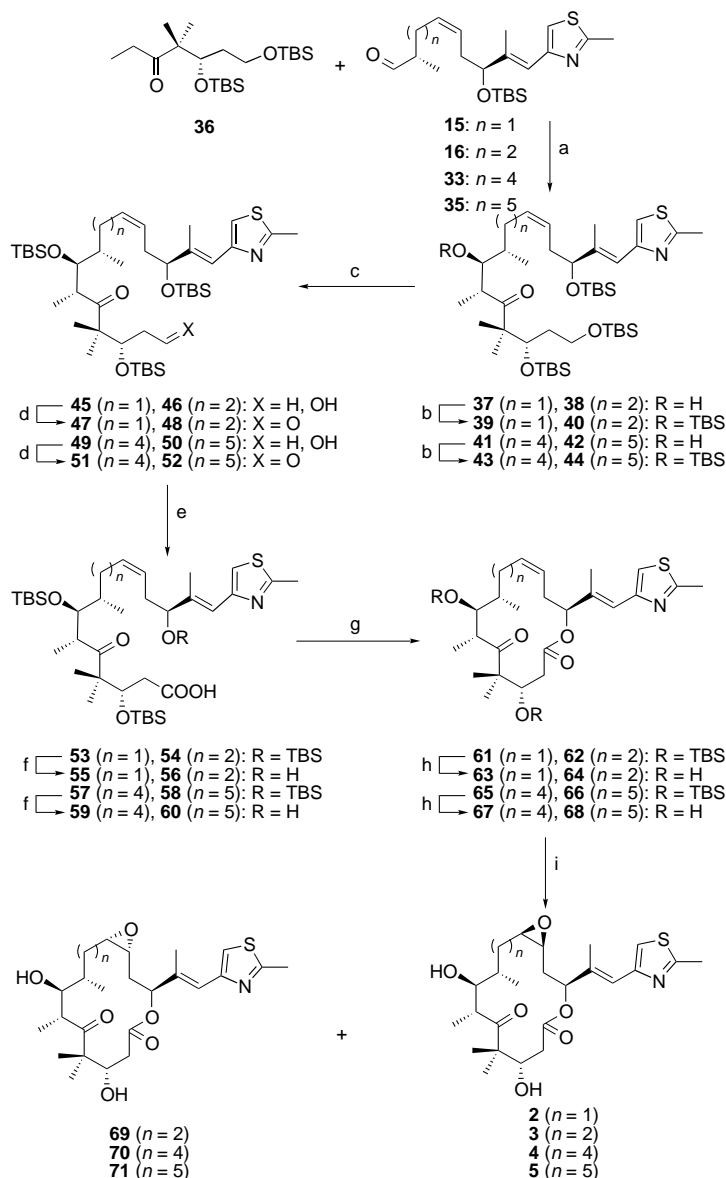
Schema 4 zeigt die Kupplung des C1–C6-Segments **36**^[11] mit den Fragmenten **15**, **16**, **33** und **35** und die weitere Umsetzung der Produkte zu den Epothilon-Zielverbindungen. Das aus dem Keton **36** erhaltene (*Z*)-Enolat (LDA, THF, –78 °C) reagierte glatt mit den Aldehyden **15**, **16**, **33** und **35** zu **37** (71 %), **38** (72 %), **41** (77 %) bzw. **42** (60 %) sowie deren (6*S*,7*R*)-Diastereomeren (siehe Schema 4 für Einzelausbeuten), die durch Chromatographie an Kieselgel abgetrennt wurden. Die Verbindungen **37**, **38**, **41** und **42** wurden anschließend in Ausbeuten von 85–95 % zu den Tetrasilylethern **39**, **40**, **43** und **44** umgesetzt (TBSOTf/2,6-Lutidin). Die selektive Abspaltung der Silylgruppe von der primären Alkoholfunktion mit CSA führte zu den Alkoholen **45**, **46**, **49** und **50**, die durch Swern-Oxidation ((COCl)₂/DMSO/Et₃N) in 85–99 % Ausbeute zu den entsprechenden Aldehyden **47**, **48**, **51** bzw. **52** oxidiert wurden. Diese wurden durch Umsetzung mit NaClO₂ zu den gewünschten Carbonsäuren **53**, **54**, **57** und **58** weiteroxidiert (95–98 % Ausbeute). Die Carbonsäuren wurden danach mit TBAF^[8b] selektiv an C-15 desilyliert, wodurch die Hydroxysäuren **55**, **56**, **59** und **60** in 77–92 % Ausbeute entstanden. Deren Cyclisierung wurde – wie bereits zuvor für Epothilone A und B^[8b,10,13,16] beschrieben – nach der Yamaguchi-Methode^[23] durchgeführt und lieferte die makrocyclischen Lactone **61**, **62**, **65** bzw. **66** in 70–82 % Ausbeute (Schema 4). Die Spaltung der Silylether in **61**, **62**, **65** und **66** mit HF·Py in THF führte zu den [14]-, [15]-, [17]- und [18]Desoxyepothilonen **63**, **64**, **67** bzw. **68** (71–91 % Ausbeute).

Die Epoxidierung des [14]Desoxyepothilons A **63** mit Methyl(trifluormethyl)dioxiran^[24] führte im wesentlichen zu einem einzigen Produkt, dem [14]Epothilon A **2** (52 % Ausbeute), wohingegen die Epoxidierung des [15]Desoxyepothilons A **64** unter den gleichen Reaktionsbedingungen ein Gemisch aus [15]Epothilon A **3** und dem diastereomeren Epoxid **69** (70 % Ausbeute, Isomerenverhältnis ca. 1:1) lieferte. Beim 17gliedrigen **67** wurden die diastereomeren Epoxide im Verhältnis 6:1 gebildet (Ausbeute insgesamt 97 %), und beim 18gliedrigen Ring entstand ein Produktgemisch im Verhältnis von ca. 2:1 (79 % Gesamtausbeute). In allen Fällen konnten die isomeren Epoxide chromatographisch getrennt werden, ihre Konfigurationen wurden bislang jedoch noch nicht zugeordnet.

Erste biologische Untersuchungen ergaben für [18]Desoxyepothilon A **68** eine signifikante Tubulin-Polymerisations-Aktivität (40 % im Vergleich zu 72 % für Epothilon A und 53 % für Taxol), während die beiden epimeren [18]Epothilone A **5** und **71** sowie alle [14]-, [15]- und [17]Epothilone A (**63**, **64**, **67**, **2–4**, **69** und **70**) im colorimetrischen Tubulintest nach Filtration^[3] nur relativ geringe Aktivitäten aufwiesen. Diese Ergebnisse sind ein weiterer Beleg für die begrenzte Toleranz des Epothilon-Pharmakophors gegenüber Strukturverände-



Schema 3. Synthese der Aldehyde **33** und **35**. a) 1.5 Äquiv. I₂, 3.0 Äquiv. Imidazol, 1.5 Äquiv. Ph₃P, Et₂O/MeCN (3/1), 0 °C, 0.5 h, 95 %; b) 1.1 Äquiv. Ph₃P, in Substanz, 100 °C, 2 h, 97 %; c) 1.5 Äquiv. Ph₃P, in Substanz, 100 °C, 7 h, 99 %; d) 1.2 Äquiv. **19** oder **21**, 1.2 Äquiv. NaHMDS, THF, 0 °C, 15 min; dann 1.0 Äquiv. Aldehyd **22**, 0 °C, 15 min, 85 % (*Z*:*E* ≈ 9:1) für **23**, 79 % (*Z*:*E* ≈ 9:1) für **26**; e) 1.0 Äquiv. CSA, portionsweise über 1 h, CH₂Cl₂/MeOH (1/1), 0 → 25 °C, 3 h, 99 % für **24**, 95 % für **27**; f) 1.5 Äquiv. I₂, 3.0 Äquiv. Imidazol, 1.5 Äquiv. Ph₃P, Et₂O/MeCN (3/1), 0 °C, 0.5 h, 84 % für **25**, 98 % für **28**; g) 1.5 Äquiv. **29**, 1.5 Äquiv. LDA, THF, 0 °C, 16 h; dann 1.0 Äquiv. **25** oder **28** in THF, –100 → –20 °C, 10 h, 60 % für **30** oder 82 % für **31**; h) 2.5 Äquiv. Magnesiummonoperoxyphthalat (MMPP), MeOH/Phosphatpuffer (pH = 7; 1/1), 0 °C, 1 h, 99 % für **32**, 96 % für **34**; i) 2.0 Äquiv. DIBAL, Toluol, –78 °C, 1 h, 90 % für **33**, 81 % für **35**. – LDA = Lithiumdiisopropylamid; DIBAL = Diisobutylaluminiumhydrid.



Schema 4. Synthese der Epothilone-A-Analoga **2–5**. a) 1.2 Äquiv. LDA, THF, 0 °C, 15 min; dann 1.2 Äquiv. **36** in THF, –78 °C, 1 h; dann 1.0 Äquiv. Aldehyd (**15**, **16**, **33**, **35**) in THF bei –78 °C, 71 % für **37** (nur ein Diastereomer), 72 % für **38** und dessen (6*S*,7*R*)-Diastereomer (Isomerenverhältnis ca. 4:1), 77 % für **41** und dessen (6*S*,7*R*)-Diastereomer (Isomerenverhältnis ca. 6:1), 60 % für **42** und dessen (6*S*,7*R*)-Diastereomer (Isomerenverhältnis ca. 5:1); b) 1.5 Äquiv. TBSOTf, 2.0 Äquiv. 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 94 % für **39**, 93 % für **40**, 85 % für **43**, 95 % für **44**; c) 1.0 Äquiv. CSA, portionsweise über 1 h, CH₂Cl₂/MeOH (1/1), 0 °C, 3 h, 77 % für **45**, 82 % für **46**, 91 % für **49**, 83 % für **50**; d) 2.0 Äquiv. (COCl)₂, 4.0 Äquiv. DMSO, 6.0 Äquiv. Et₃N, CH₂Cl₂, –78 → 0 °C, 1.5 h, 93 % für **47**, 85 % für **48**, 99 % für **51**, 95 % für **52**; e) 5.0 Äquiv. NaClO₂, 10.0 Äquiv. 2-Methyl-2-buten, 2.5 Äquiv. NaH₂PO₄, *t*BuOH/H₂O (5/1), 0 °C, 1 h, 99 % für **53**, 95 % für **54**, 99 % für **57**, 98 % für **58**; f) 6.0 Äquiv. TBAF, THF, 25 °C, 10 h, 92 % für **55**, 77 % für **56**, 85 % für **59**, 85 % für **60**; g) 2.5 Äquiv. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, 5.0 Äquiv. Et₃N, THF, 0 → 25 °C, 1 h; dann langsame Zugabe (1 mL h^{–1}) zu einer Lösung von 2.0 Äquiv. 4-DMAP in Toluol (0.005 m bezogen auf Hydroxysäure), 70 °C, 0.5–8 h, 70 % für **61**, 82 % für **62**, 73 % für **65**, 75 % für **66**; h) 20proz. HF · Py (Vol.-%) in THF, 25 °C, 24 h, 82 % für **63**, 91 % für **64**, 86 % für **67**, 71 % für **68**; i) Methyl(trifluormethyl)dioxiran, MeCN, 0 °C, 54 % für **2** (nur ein Diastereomer), 35 % **3** und 35 % **69** (Diastereomerenverhältnis ca. 1:1), 97 % für **4** und **70** (Diastereomerenverhältnis ca. 6:1), 53 % **5** und 26 % **71** (Diastereomerenverhältnis ca. 2:1). – Tf = Triflat; TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid; 4-DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

ungen und dessen sehr spezifische Bindung an den Tubulin-Rezeptor. Weitere biologische Untersuchungen mit **68** und verwandten Verbindungen sind zur Zeit in Arbeit.

Eingegangen am 7. August 1997 [Z10787]

Stichwörter: Epothilone • Naturstoffe • Totalsynthesen • Tubulin-Polymerisation

- 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.
- 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.
- 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.
- R. J. Kowalski, P. Giannakakou, E. Hamel, *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 2534–2541.
- 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; e) J. Mulzer, A. Mantoulidis, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9179–9182; f) E. Claus, A. Pahl, P. G. Jones, H. M. Meyer, M. Kalesse, *ibid.* **1997**, 38, 1359–1362; g) T. Gabriel, L. Wessjohann, *ibid.* **1997**, 38, 1363–1366; R. E. Taylor, J. D. Haley, *ibid.* **1997**, 38, 2061–2064.
- S. B. Horwitz, S. Fant, P. B. Schiff, *Nature* **1979**, 277, 665–667.
- a) A. Balog, D. Meng, T. Kamenecka, 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; b) 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, 2733–2734.
- a) Z. Yang, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 170–172; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 166–168; b) K. C. Nicolaou, F. Sarabia, S. Ninkovic, Z. Yang, *ibid.* **1997**, 109, 539–540 bzw. **1997**, 36, 525–526.
- 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.
- 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.
- K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, F. Roschangar, F. Sarabia, S. Ninkovic, Z. Yang, J. I. Trujillo, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7960–7973.
- 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.
- K. C. Nicolaou, S. Ninkovic, F. Sarabia, D. Vourloumis, Y. He, H. Vallberg, M. R. V. Finlay, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7974–7991.
- Isolierung und Strukturaufklärung: G. Höfle, persönliche Mitteilung; Totalsynthese: K. C. Nicolaou, Y. He, F. Roschangar, N. P. King, D. Vourloumis, T. Li, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 89–92; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, Nr. 1/2.
- K. C. Nicolaou, H. Vallberg, N. P. King, F. Roschangar, Y. He, D. Vourloumis, C. G. Nicolaou, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1957–1970.
- K. C. Nicolaou, F. Sarabia, M. R. V. Finlay, S. Ninkovic, N. P. King, D. Vourloumis, Y. He, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1971–1986.
- A. Balog, P. Bertinato, D.-S. Su, D. Meng, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, L. He, S. B. Horwitz, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4529–4532.
- K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, T. Li, J. Pastor, N. Winssinger, Y. He, S. Ninkovic, F. Sarabia, H. Vallberg, F. Roschangar, N. P. King, M. R. V. Finlay, P. Giannakakou, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, *Angew. Chem.*

- [19] T. Eguchi, T. Terachi, K. Kakinuma, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 137–138.
- [20] T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Synthesis* **1996**, 1031–1069.
- [21] a) D. Enders, *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Academic Press, **1984**, S. 275–339; b) D. Enders, M. Klatt, *Synthesis* **1996**, 1403–1418; c) D. Enders, H. Eichenauer, *Chem. Ber.* **1979**, 112, 2933–2960; d) D. Enders, J. Tiebes, N. De Kimpe, M. Keppens, C. Stevens, G. Smagghe, O. Betz, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4881–4884; e) D. Enders, A. Plant, D. Backhaus, U. Reinhold, *Tetrahedron* **1995**, 51, 10699–10714. Wir danken Prof. Enders für eine großzügige Spende an SAMP.
- [22] D. Enders, D. Backhaus, J. Runsink, *Tetrahedron* **1996**, 52, 1503–1528.
- [23] 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.
- [24] Yang, M.-K. Wong, Y.-C. Yip, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3887–3889.
- | Tabelle 1. | |
|------------|---------------------------|
| Nr. | |
| 1 | $n\text{Bu}_3\text{Sn}^+$ |
| 2 | $n\text{Bu}_3\text{Sn}^+$ |


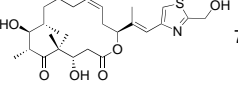
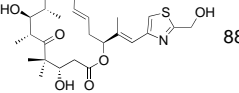

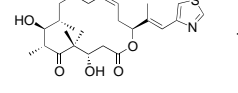
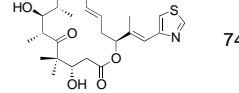

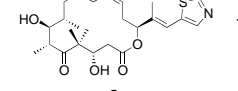
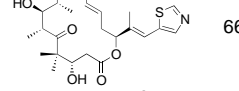

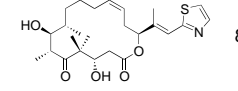
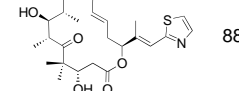

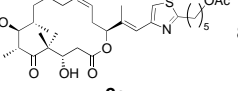
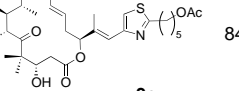

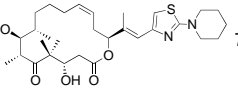
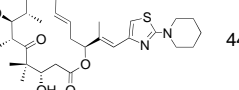

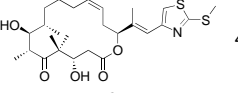
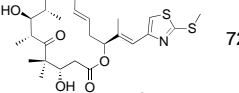

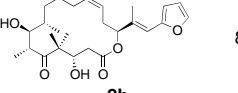
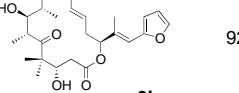

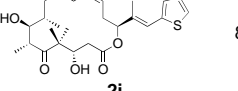
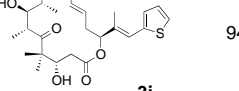

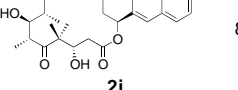
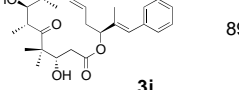

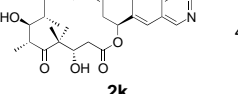
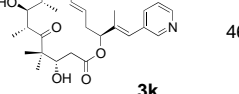
Totalsynthese von Epothilon E und seitenkettenmodifizierten Epothilon- Analoga durch Stille-Kupplung**

K. C. Nicolaou,* Yun He, Frank
Roschangar, N. Paul King, Dionisios
Vourloumis und Tianhu Li

Die Epothilone sind eine wachsende Klasse von natürlich vorkommenden Cytostatica,^[1–3] deren Bedeutung sich deutlich in der wachsenden Zahl der Publikationen widerspiegelt, in denen über ihre Totalsynthese,^[4–11] den Aufbau von Analoga^[4–16] und ihre biologischen Aktivität^[1, 3, 4, 5b, 8, 9, 12, 15–17] berichtet wird. Hier berichten wir über die erste Totalsynthese des natürlich vorkommenden Epothilons **1** (siehe Sche-

ma 1),^[16] bei der der Makrocyclus über eine Metathese-Reaktion^[4a, 5b, 6a, 7, 10, 13, 18, 19] und die Seitenkette durch eine Stille-Kupplung^[20] aufgebaut wird. Bei der entwickelten Strategie zur Synthese einer Bibliothek von Analoga wurden anstelle der 2-Methylthiazolgruppe des natürlichen Epothilons A unterschiedliche aromatische Einheiten verwendet (Tabelle 1). Schema 1 verdeutlicht, in retrosynthetischer

Tabelle 1. Epothilone synthetisiert gemäß Schema 2.

Nr.	5	Bedingungen ^[a]	2	Ausb.[%]	3	Ausb.[%]
1		A		76		88
	5a		2a		3a	
2		A		70		74
	5b		2b		3b	
3		A		73		66
	5c		2c		3c	
4		A		84		88
	5d		2d		3d	
5		A		82		84
	5e		2e		3e	
6		A		72		44
	5f		2f		3f	
7		A		44		72
	5g		2g		3g	
8		B		87		92
	5h		2h		3h	
9		B		88		94
	5i		2i		3i	
10		B		86		89
	5j		2j		3j	
11		A		42		46
	5k		2k		3k	

[a] Siehe Schema 2.

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Y. He, Dr. F. Roschangar,
Dr. N. P. King, Dr. D. Vourloumis, Dr. T. Li
Department of Chemistry and
The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road,
La Jolla, CA 92037 (USA)
and
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)
Telefax: Int. + 619/784-2469

Wir danken Dr. D. H. Huang und Dr. G. Siuzdak für ihre Unterstützung bei der Aufnahme der NMR- bzw. Massenspektren. Diese Arbeit wurde von Novartis, von den National Institutes of Health (USA), vom Skaggs Institute for Chemical Biology und von der CaP CURE Foundation, durch Stipendien der George E. Hewitt Foundation (N. P. K.), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (F. R.) und der Firma Novartis (D. V.) sowie von den Firmen Merck, DuPont-Merck, Schering Plough, Hoffmann La Roche und Amgen unterstützt.