

terminalen Aminosäure eine 5-(Dimethylamino)naphtalin-1-sulfonamid-Gruppe enthalten, die nicht an der Metallkoordination beteiligt ist. Empfindlichkeit und Selektivität für Cu^{2+} ähneln denen des Fluoreszenzensors **1**. Durch Variation der Aminosäuren können die Sensoreigenschaften auf einfache Weise modifiziert werden; beispielsweise führt der Austausch eines Glycin-Bausteins durch β -Alanin zu einer deutlich verbesserten Selektivität für Cu^{2+} gegenüber Ni^{2+} . Die Immobilisierung der fluoreszierenden Peptide durch kovalente Anbindung an eine Polyethylenglycolmatrix ermöglicht eine kombinatorische Peptidsynthese an fester Phase und ein schnelles Screening der Metallionen-Selektivität durch Beobachtung der Fluoreszenzlöschung direkt in der Polymermatrix.

Die hier beschriebenen Fluoreszenzsensoren für Cu^{2+} -Ionen sind außergewöhnlich empfindlich und selektiv. Für viele andere Metallionen ist die Entwicklung von hochselektiven Reagentien dieser Art noch eine Herausforderung. Die Kombination von Fluorophoren mit hydrolysierbaren Gruppen könnte den Zugang zu neuartigen Systemen für die spezifische Bestimmung von Metallionen mit hoher Hydrolyseaktivität (z.B. Lanthanoid(III)- und Pb^{2+} -Ionen, die besonders effizient Phosphatester spalten) eröffnen.

Stichwörter: Analytische Methoden • Fluoreszenzsensoren • Kupfer • Sensoren

- [1] A. P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne, T. Gunnlaugsson, A. J. M. Huxley, C. P. McCoy, J. T. Rademacher, T. E. Rice, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1515–1566.
- [2] Für Systeme, in denen Fluorophor und Donoratome des Chelatliganden durch mindestens eine CH_2 -Gruppe getrennt sind, wurde der Ausdruck „konjugierte Fluoroionophore“ geprägt. Frühe Beispiele solcher Verbindungen (siehe z.B. L. R. Sousa, J. M. Larson, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 307) waren zwar in organischen Lösungsmitteln aktiv, aber für In-situ-Konzentrationsbestimmungen von Metallionen in wässriger Lösung ungeeignet.
- [3] A. F. Gutierrez, A. M. De la Pena in *Molecular Luminescence Spectroscopy* (Hrsg.: S. G. Schulman), Wiley, New York, **1985**, Kap. 4, S. 371–546, zit. Lit.
- [4] L. Fabrizzi, M. Licchelli, P. Pallavicini, A. Perotti, A. Taglietti, D. Sacchi, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 75–82; L. Fabrizzi, M. Licchelli, P. Pallavicini, A. Perotti, D. Sacchi, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2051–2053; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1975–1977.
- [5] J. Yoon, N. E. Ohler, D. H. Vance, W. D. Aumiller, A. W. Czarnik, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3845–3848; G. De Santis, L. Fabrizzi, M. Licchelli, C. Mangano, D. Sacchi, N. Sardone, *Inorg. Chim. Acta* **1997**, 257, 69–76; E. U. Akkaya, M. E. Huston, A. W. Czarnik, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3590–3593.
- [6] D. Y. Sasaki, D. R. Shnek, D. W. Pack, F. H. Arnold, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 994–996; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 905–907.
- [7] V. Dujols, F. Ford, A. W. Czarnik, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7386–7387.
- [8] Siehe z.B.: K. Ritchie, J. Harris, *Anal. Chem.* **1969**, 41, 163–166.
- [9] A. Torrado, G. K. Walkup, B. Imperiali, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 609–610.

Von D-Arabinose zum marinen Naturstoff Eleutherobin

Thomas Lindel*

Eine vor Westaustralien gesammelte Lederkoralle der Gattung *Eleutherobia* erwies sich 1994 als Quelle eines Naturstoffs bemerkenswerter biologischer Aktivität. Fenical et al. führten die cytotoxische Wirkung, die ein Extrakt aus diesem Meerestier zeigte, auf das glycosylierte Diterpenoid Eleutherobin **1** zurück, dessen Struktur durch 2D-NMR-Spektroskopie und hochauflösende Massenspektrometrie aufgeklärt wurde (Abb. 1).^[1] **1** enthält ein bisher ausschließlich bei Naturstoffen aus Horn- und Lederkorallen beobachtetes Eunicellan-Kohlenstoffgerüst. Dieses Strukturelement wurde erstmals 1968 bei Eunicellin **2** aus *Eunicella stricta* gefunden.^[2] Im Unterschied zu **2** sind in **1** C-4 und C-7 und nicht C-2 und C-9 durch ein Sauerstoffatom verbrückt. Zur kleinen Gruppe der Naturstoffe mit einem 4,7-Oxaeunicellan-Gerüst gehören außerdem die aus verwandten Korallen gewonnenen Eleuthoside^[3] sowie die nicht glycosylierten Sarcodictyine^[4] und Valdivone.^[5]

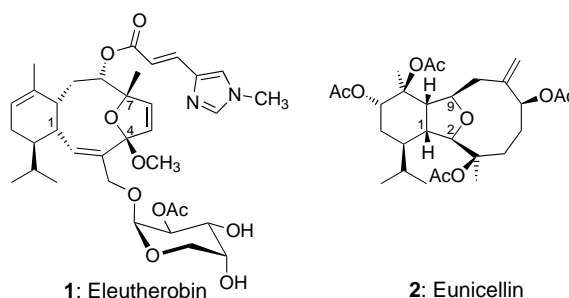


Abb. 1. Die Korallen-Inhaltsstoffe Eleutherobin **1** und Eunicellin **2**.

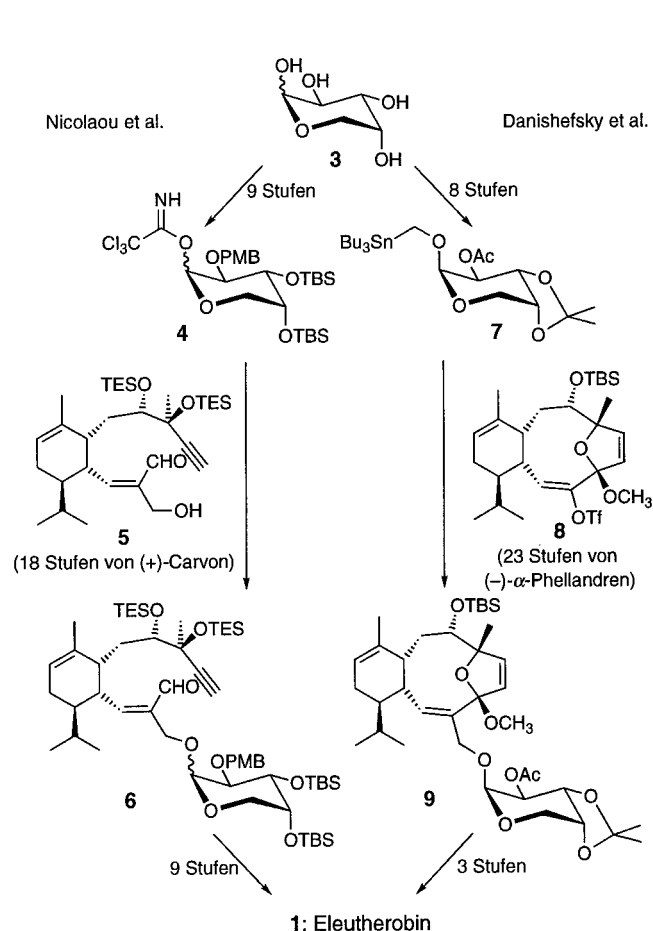
Eleutherobin **1** konkurriert mit Paclitaxel (ehemals Taxol) um dessen Bindungsstelle an den Mikrotubuli, hemmt deren Depolymerisation und hindert damit Krebszellen an der Teilung.^[6] Paclitaxel war bis 1994 trotz intensiver Suche die einzige Verbindung, für die ein derartiger Wirkmechanismus bekannt war.^[7] Seitdem zeigten mit den Epothilonen^[8] und mit Discodermolid^[9] weitere Naturstoffe diesen Effekt. Die In-vitro-Cytotoxizität reinen Eleutherobins **1** gegen verschiedene Tumorzelllinien beträgt etwa 10–15 nM (IC_{50}), wobei gegenüber bestimmten Brust-, Nieren-, Eierstock- und Lun-

[*] Dr. T. Lindel

Pharmazeutisch-chemisches Institut der Universität
Im Neuenheimer Feld 364, D-69120 Heidelberg
Fax: (+49) 6221-546430
E-mail: lindel@convex.phazc.uni-heidelberg.de

genkrebszelllinien eine etwa 100-fach stärkere Wirkung gefunden wurde. Das Wirkprofil von **1** ist dem des Antitumormittels Paclitaxel sehr ähnlich (Korrelationskoeffizient 84 %, COMPARE Protokoll^[10] des NCI).

Sowohl Eleutherobin **1** als auch die Eleuthoside sind durch Isolierung aus der seltenen Koralle *Eleutherobia* sp. nur in sehr geringen Mengen erhältlich, die für eine Erforschung der biochemischen Eigenschaften nicht ausreichen (Gehalt ca. 0.01–0.02 % der Trockenmasse). Nicolaou et al.^[11] sowie Danishefsky et al.^[12] überbrückten diesen Engpaß durch zwei Totalsynthesen. Parallel dazu synthetisierten Nicolaou et al. erstmals auch Sarcodictyin A, welches eine schwächere Aktivität als **1** zeigt.^[11b] Beide Arbeitsgruppen bedienen sich natürlich vorkommender, chiraler Ausgangsverbindungen (chiral pool) und erhalten ihre Glycosylierungsbausteine **4** bzw. **7** aus D-Arabinose (Schema 1). Die Ansätze unterscheiden sich in der Reihenfolge der Glycosylierungen und des Aufbaus des Sauerstoff-verbrückten, zehngliedrigen Rings. Während Nicolaou et al. nach der Schmidtschen Trichlor-

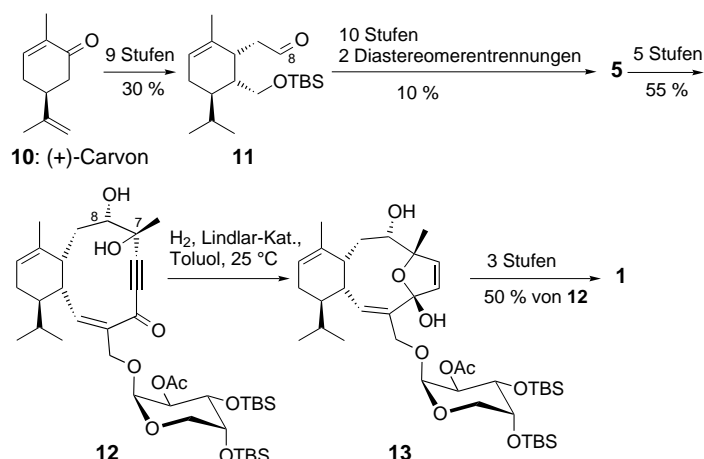


Schema 1. Synthesestrategien von Nicolaou et al. und Danishefsky et al. PMB = 4-Methoxybenzyl; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl; TES = Triethylsilyl.

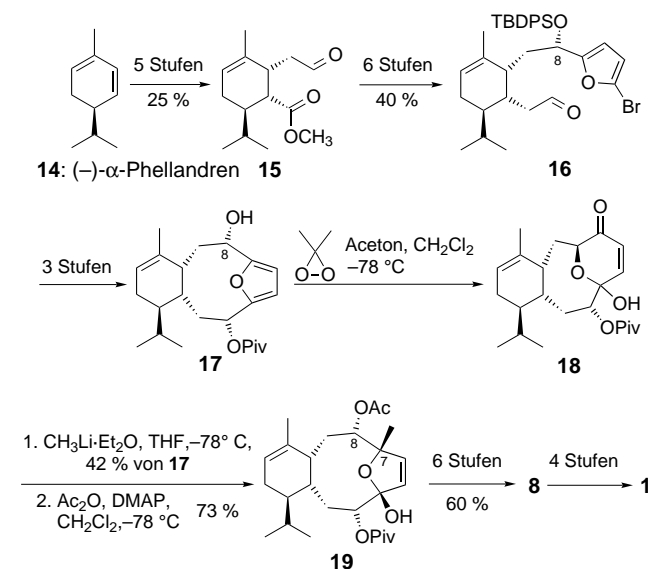
acetimidat-Methode^[13] den noch monocyclischen Allylalkohol **5** glycosylieren, bauen Danishefsky et al. zuerst den norterpenoiden Tricyclus **8** auf und führen das noch fehlende Kohlenstoffatom zusammen mit der Arabinose-Einheit durch eine modifizierte Stille-Kupplung^[14] ein.

In beiden Fällen wird die erforderliche Diastereomerenreinheit der glycosylierten Verbindungen **6** bzw. **9** nur mühsam erreicht. Nicolaou et al. erhalten **6** als Anomerenmisch, aus dem die gewünschte β -Form säulenchromatographisch gewonnen wird (α : 28 %, β : 54 %). Das von Danishefsky et al. verwendete anomerenreine (Tributylstan-nyl)methylarabinosid **7** kann dagegen stereospezifisch an das Vinyltriflat **8** gekuppelt werden. Die Ausbeute beträgt allerdings nur 40–50 %, und **7** muß vorher von seinem α -Anomer abgetrennt werden.

Die Monoterpene (+)-Carvon **10** (Schema 2) und (–)- α -Phellandren **14** (Schema 3) sind die chiralen Ausgangsverbindungen für den Aufbau des diterpenoiden Gerüsts von **1** durch die Arbeitsgruppen von Nicolaou bzw. Danishefsky. In beiden Synthesewegen müssen Diastereomere chromatographisch getrennt werden. Nicolaou et al. erzeugen bei der Addition von 1-Ethoxyvinylolithium an den TBS-geschützten Aldehyd **11** (Schema 2) ein Gemisch diastereomerer Alko-



Schema 2. Totalsynthese von Eleutherobin **1** nach Nicolaou et al. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.



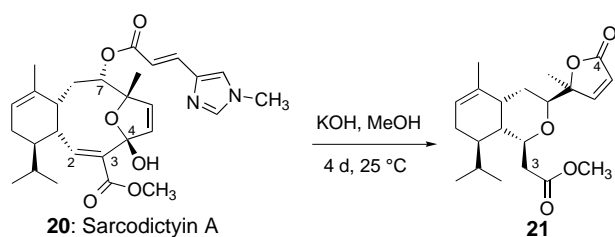
Schema 3. Totalsynthese von Eleutherobin **1** nach Danishefsky et al. DMAP = 4-Dimethylaminopyridin; Piv = Pivaloyl (COtBu); TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

hole (Verhältnis 5:4 für die gewünschte Konfiguration an C-8), welches erst auf einer späteren Stufe aufgetrennt wird. Die Konfiguration an C-8 ist auch für Danishefsky et al. ein Problem. Sie erhalten durch Addition von 2-Brom-5-lithiofuran an den Aldehyd **15** (Schema 3) ein Alkoholgemisch, aus dem sie das gewünschte Diastereomer in einer Ausbeute von 57% isolieren.

Schlüsselschritt bei Nicolaou et al. ist die stereoselektive Hydrierung des zweifach konjugierten Cyclodecanons **12**, das durch intramolekulare Acetylaldehyd-Kondensation aus **5** erhalten wird. Das Hydrierungsprodukt reagiert direkt zum Tricyclus **13** weiter, wobei die intramolekulare Halbacetalbildung (zum Dihydrofuran-Ring) nur durch die Hydroxygruppe am quartären C-7 erfolgt (Schema 2). Die Beteiligung der Hydroxygruppe an C-8 wäre dabei aus sterischen Gründen durchaus möglich gewesen. Dies läßt sich aus der Synthese von Danishefsky et al. schließen, da dort die Oxidation des Furans **17** (Schema 3) mit Dimethyldioxiran bei -78°C das Dihydropyranon **18** liefert. Offensichtlich tritt dabei keine Zwischenstufe mit einer freien Hydroxygruppe an C-7 auf. Nach der nucleophilen Addition von Methylolithium an die Carbonylgruppe von **18** zeigt sich auch hier die Präferenz des Systems für die Bildung eines Dihydrofuranrings. Durch Behandlung mit Acetanhydrid/DMAP wird der Ringsauerstoff des Dihydropyranons selektiv acetyliert, und der an C-7 gebundene Sauerstoff kann an das Enonintermediat addieren und den Fünfring bilden (\rightarrow **19**).

Beide Eleutherobin-Synthesen werden abgeschlossen, indem die (*E*)-*N*(1)-Methylurocansäure-Einheit durch Acylierung der freien Hydroxygruppe an C-8 eingeführt und die TBS- bzw. Isopropyliden-geschützten Hydroxygruppen in der Arabinose-Seitenkette freigesetzt werden. Die längste lineare Sequenz besitzt bei Nicolaou et al. 28 und bei Danishefsky et al. 27 Stufen.

Zum Verständnis der chemischen Eigenschaften der sterisch gespannten, tricyclischen 4,7-Oxaeunicellane tragen auch die bereits 1988 von Pietra et al. gewonnenen Erkenntnisse bei.^[4b] Bei Behandlung von Sarcodictyin A **20** mit methanolischer Kalilauge entsteht in hoher Ausbeute das Butenolid **21** (Schema 4). Voraussetzung für diese Umlage-



Schema 4. Ringentspannende Umlagerung des Sarcodictyins A **20** nach Pietra et al.

ung, bei der das Ringsystem entspannt wird, ist die Michael-Acceptor-Eigenschaft der Position C-2 der Sarcodictyine. Nach Methanololyse des *N*-Methylurocans greift zunächst die freigesetzte Hydroxygruppe an C-2 intramolekular an. Es

folgt der Bindungsbruch zwischen C-3 und C-4 durch Retro-Claissen-Kondensation.

Die absolute Stereochemie des Eleutherobins **1** wurde im Zuge der ersten Isolierung zugunsten der Durchführung biologischer Tests nicht bestimmt.^[1] Die Ergebnisse von Pietra et al. legten jedoch nahe, eine entsprechende absolute Konfiguration des diterpenoiden 4,7-Oxaeunicellan-Gerüsts auch für **1** anzunehmen.^[4] Von den enantiomeren Arabinosen scheint in der Natur die *L*-Form zu überwiegen.^[15] Es ist deshalb bemerkenswert, daß Nicolaou et al. durch Vergleich der optischen Drehungen und Danishefsky et al. durch die zusätzliche Synthese des *L*-Arabinosyl-Diastereomers *neo*-Eleutherobin die Zuckereinheit von **1** als *D*-Arabinose identifizierten.

Synthetisches Eleutherobin **1** und zwei Analoga zeigten im filtrations-colorimetischen Tubulinpolymerisationsassay vergleichbare Aktivitäten wie Paclitaxel.^[11a] Man darf gespannt sein, ob die marinen Naturstoffe mit 4,7-Oxaeunicellan-Gerüst halten, was sie erhoffen lassen.

Stichwörter: Cytostatika • Diterpenoide • Glycoside • Naturstoffe • Totalsynthesen

- [1] a) W. Fenical, P. R. Jensen, T. Lindel (University of California), US-A 5,473,057, **1995** [*Chem. Abstr.* **1996**, 124, 194297z]; b) 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.
- [2] O. Kennard, D. G. Watson, L. Riva di Sanseverino, B. Tursch, R. Bosmans, C. Djerassi, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 2879–2884.
- [3] S. Ketzinel, A. Rudi, M. Schleyer, Y. Benayahu, Y. Kashman, *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 873–875.
- [4] a) M. D'Ambrosio, A. Guerriero, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 2019–2027; b) *ibid.* **1988**, 71, 964–976.
- [5] Y. Lin, C. A. Bewley, D. J. Faulkner, *Tetrahedron* **1993**, 49, 7977–7984.
- [6] B. H. Long, A. M. Casazza, J. Carboni, C. R. Fairchild, T. Lindel, P. R. Jensen, W. Fenical, *Cancer Res.*, eingereicht.
- [7] Zur Chemie und Biologie von Paclitaxel siehe: K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 38–69; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 15–44.
- [8] a) 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; b) siehe auch: L. Wessjohann, *ibid.* **1997**, 109, 739–742 bzw. **1997**, 36, 715–718.
- [9] E. ter Haar, R. J. Kowalski, E. Hamel, C. M. Lin, R. E. Longley, S. P. Gunasekera, H. S. Rosenkranz, B. W. Day, *Biochemistry* **1996**, 35, 243–250.
- [10] Genauere Informationen über das vom NCI verwendete COMPARE Protokoll finden sich im Internet: <http://epnws1.ncifcrf.gov:2345/dis3d/itb/compare.html>.
- [11] a) K. C. Nicolaou, F. van Delft, T. Ohshima, D. Vourloumis, J. Xu, S. Hosokawa, J. Pfefferkorn, S. Kim, T. Li, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2630–2634; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2520–2524; b) K. C. Nicolaou, J.-Y. Xu, S. Kim, T. Ohshima, S. Hosokawa, J. Pfefferkorn, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11353–11354.
- [12] a) X.-T. Chen, C. E. Gutteridge, S. K. Bhattacharya, B. Zhou, T. R. R. Pettus, T. Hascall, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 195–197; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 185–187; b) X.-T. Chen, B. Zhou, S. K. Bhattacharya, C. E. Gutteridge, T. R. R. Pettus, S. J. Danishefsky, *ibid.* **1998**, 110, 835–838 bzw. **1998**, 37, 789–792.
- [13] R. R. Schmidt, K.-H. Jung in *Preparative Carbohydrate Chemistry* (Hrsg.: S. Hanessian), Marcel Dekker, New York, **1997**, S. 283–312.
- [14] J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 504–519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508–524.
- [15] *Römp-Lexikon Naturstoffe* (Hrsg. B. Fugmann, S. Lang-Fugmann, W. Steglich), Thieme, Stuttgart, **1997**, S. 52.