

Totalsynthese von Eleutherobin: zum Schluß eine Überraschung**

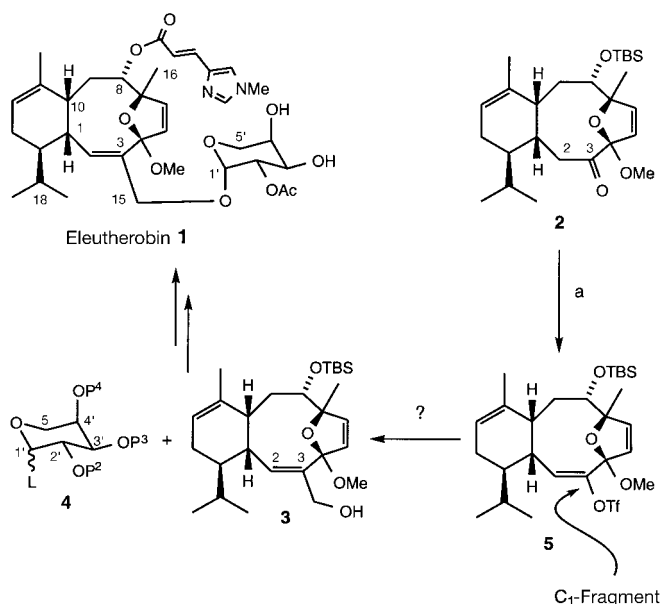
Xiao-Tao Chen, Bishan Zhou, Samit K. Bhattacharya,
Clare E. Gutteridge, Thomas R. R. Pettus und
Samuel J. Danishefsky*

In memoriam John K. Stille.

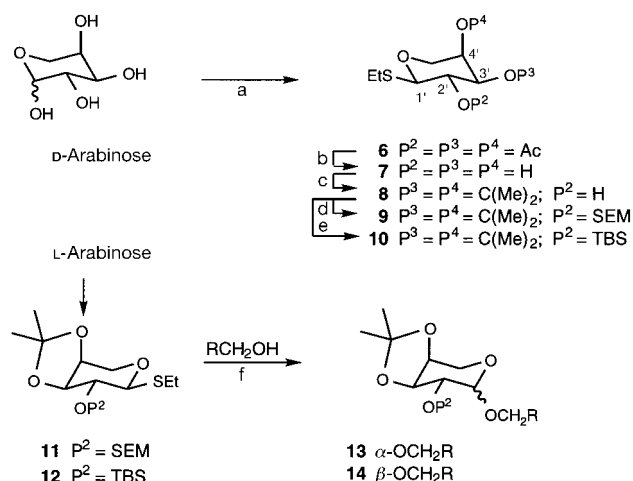
Die „Eleuthoside“ sind eine Familie^[1] mariner Naturstoffe mit cytotoxischen Eigenschaften.^[1, 2] Ihr interessantester Vertreter ist Eleutherobin **1**,^[3] das aufgrund seiner hohen Aktivität und des gemeinsamen Wirkmechanismus in die Reihe der tatsächlichen oder potentiellen Antitumormittel Paclitaxel, den Epothilonen und Discodermolid einzuordnen ist. Nicolaou und Mitarbeiter stellten kürzlich die erste Totalsynthese von Eleutherobin (und Sarcodictyin) vor.^[4]

Vor kurzem beschrieben wir mit der Synthese des Ketons **2** unsere eigenen Versuche zur Totalsynthese von **1**.^[5] Wir sahen in **2** eine Synthese-Plattform, von der aus die natürlichen Eleuthoside und eine große Zahl von Analoga hergestellt werden können. Als erstes wandten wir uns der Synthese von Eleutherobin **1** aus **2** zu (Schema 1). Der konventionelle Ansatz zur Lösung dieses Problems wäre, zunächst **2** in einen geeigneten Glycosyl-Acceptor zu überführen, indem ein C1-Fragment an den Kohlenstoff 3 geknüpft wird. Daneben müßte ein Glycosyl-Donor (z. B. der entsprechend aktivierte Arabinosyldonor **4**) synthetisiert werden. Eine klassische Glycosylierung würde dann schließlich zu **1** führen. In dieser einfachen Formulierung bleibt die Frage, ob zuerst der Kohlenhydrat- oder der Urocanylrest einzuführen sind, vorerst unbeantwortet. Die Homologisierung des Enoltriflats **5**^[6] um einen Kohlenstoff schien ein möglicher Weg zum Acceptor **3** zu sein. Entsprechend wurde das Keton **2** deprotoniert und sulfoniert (\rightarrow **5**). Wir werden bald auf diese Verbindung zurückkommen.

Zwar war die Frage der relativen Konfiguration des Aglycons und des Kohlenhydratrests von Eleutherobin für uns nicht zufriedenstellend geklärt,^[7] wir gingen aber davon aus, daß sich die Verbindung von D-Arabinose ableitet.^[4] Durch Peracetylierung von D-Arabinose und Einführung einer Ethylthiolgruppe am anomeren Zentrum stellten wir Verbindung **6** her (Schema 2). Die Hydrolyse der drei



Schema 1. Konventionelle Synthese-strategie für **1** über eine Glycosylierung. a) KDA/THF, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow 0^{\circ}\text{C} \rightarrow -78^{\circ}\text{C}$, *N*-(5-Chlor-2-pyridyl)tri-fluormethansulfonsäureimid, $\approx 80\%$. KDA = Kaliumdiisopropylamid; L = Glycosyldonorfunktion; P², P³, P⁴ = geeignete Schutzgruppen.



Schema 2. Synthese der potentiellen Arabinosyldonoren. a) Ac₂O, Pyridin, DMAP, $0^{\circ}\text{C} \rightarrow 20^{\circ}\text{C}$, 100%; EtSH, BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, 20°C , 83% ($\alpha:\beta > 10:1$); b) NaOMe, MeOH, 20°C , 100%; c) 2,2-Dimethoxypropan, *p*-TsOH, 20°C , 96%; d) SEM-Cl, *i*Pr₃NEt, CH₂Cl₂, 20°C , 82%; e) TBS-Cl, Imidazol, DMAP, CH₂Cl₂, 20°C , 93%; f) MeOTf, DTBP, CH₂Cl₂/Et₂O (1:2), Molekularsieb (4 Å), 0°C . DMAP = 4-Dimethylaminopyridin; DTBP = 2,6-Di-*tert*-butylpyridin; SEM = 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

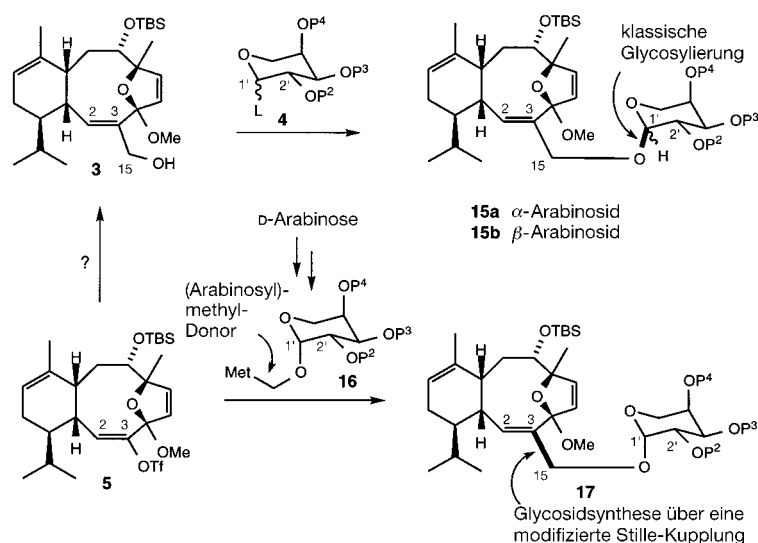
Acetatfunktionen ergab **7**. Die *cis*-ständigen vicinalen Hydroxygruppen an den Kohlenstoffatomen 3' und 4' wurden als Acetonid (\rightarrow **8**) und die verbleibende Hydroxygruppe an C-2' als SEM-Ether (\rightarrow **9**) oder als TBS-Ether (\rightarrow **10**) geschützt. In einer identischen Stufenfolge wurden die *ent*-Verbindungen **11** und **12** aus L-Arabinose hergestellt. Wir setzten dann diese potentiellen Arabinosyldonoren mit einer Reihe primärer Alkohole wie Benzyl- oder Zimtalkohol um. Leider erhielten wir mit diesen Modellverbindungen unter verschiedenen Aktivierungsbedingungen stets ca. 1:1-Mischungen der α - und β -Arabinoside (**13** bzw. **14** in der L-Serie, Schema 2).^[8]

[*] Prof. S. J. Danishefsky,^[+] X.-T. Chen, B. Zhou,
Dr. S. K. Bhattacharya, Dr. C. E. Gutteridge, Dr. T. R. R. Pettus
Department of Chemistry, Columbia University
Havemeyer Hall, New York, NY 10027 (USA)
Fax: (+1) 212-772-8691
E-mail: c-kandell@ski.mskcc.org

[+] Weitere Adresse:
Laboratory for Bioorganic Chemistry
The Sloan-Kettering Institute for Cancer Research
1275 York Ave., Box 106, New York, NY 10021 (USA)

[**] X.-T.C. und B.Z. danken für Doktorandenstipendien (Kanagawa Academy of Science and Technology bzw. Pharmacia-Upjohn), C.E.G. und T.R.R.P. für Postdoktorandenstipendien (The Royal Commission for the Exhibition of 1851 bzw. The National Science Foundation). Wir danken Vinka Parmakovich und Barbara Sporer von der Columbia University für die Aufnahme von Massenspektren sowie Professor Fenical für die Übermittlung der spektroskopischen Daten von natürlichem Eleutherobin und für ein NMR-Spektrum dieser Verbindung.

Die Vorstellung, einen Acceptor vom Typ **3** (möglicherweise aus **5** zugänglich) einer sterisch unspezifischen Glycosylierung mit einem System von Typ **4** zu unterwerfen (**3** + **4** → **15**), war wenig einladend (Schema 3). Daher überlegten



Schema 3. Glycosylierungsstrategien. Met = Metall.

wir uns, die Kupplung des Aglycons mit dem Kohlenhydratteil auf eine andere, unkonventionelle Weise durchzuführen. Die Stereochemie am anomeren Zentrum des Kohlenhydratrests sollte dabei vorher festgelegt sein (z.B. im (Arabinosyl)methyl-Donor vom Typ **16**). Die direkte Verknüpfung des Triflats **5** mit **16** könnte dann zum Kupplungsprodukt **17** führen. Wir beschlossen daher, die Knüpfung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung (C_3-C_{15}) anstelle einer konventionellen Glycosylierung ($C_{15}-O-C_1$) einzusetzen, um die beiden Molekülteile zu verbinden.

Wir konzentrierten uns dabei auf eine Variante mit einer Tri-*n*-butylstannylgruppe als „Metall“ in **16**.^[9] Damit wollten wir dann eine „sp³-Version“ der Stille-Reaktion erreichen.^[10] Zwar gibt es einige wenige Beispiele, in denen einfache sp³-Alkoxyalkylgruppen über eine Stille-artige Kupplung übertragen werden,^[11, 12] unseres Wissens hat aber bisher niemand die entsprechende Übertragung eines komplexeren Kohlenhydrats beschrieben.

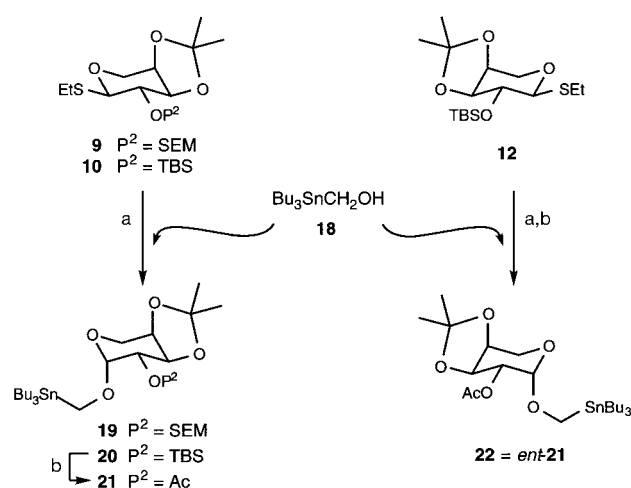
Um dieser Frage nachzugehen, synthetisierten wir die neuen potentiellen (Arabinosyl)methyl-Donoren **19** und **20** (Schema 4). Die bekannte Verbindung **9** wurde als klassischer Donor in einer Lönn-Garegg-Glycosylierung^[13] mit Tri-*n*-butylstannylmethanol **18** umgesetzt.^[14] Wir erhielten eine leicht trennbare 1:1-Mischung der Glycoside in 91 % Ausbeute. Zunächst interessierte uns dabei nur die β -Form^[8] **19**. Analog ergab der Thioethyldonor **10** mit **18** eine 1:1 Mischung der entsprechenden, ebenfalls separierbaren Glycoside, wobei wir nur die β Form^[8] **20** weiter verwendeten. Aus **20** erhielten wir nach Abspalten der TBS-Gruppe und Acetylierung das Acetat **21**. Durch eine identische Reaktionssequenz wurde der *ent*-(Arabinosyl)methyl-Donor **22** aus **12** hergestellt.

Die modifizierte Stille-Kupplung des Vinyltriflats **5** mit **19** oder **21** ergab die Verbindungen **23** bzw. **24** in 40–50 % Ausbeute (Schema 5). Von der Verbindung **24** führte ein direkter Weg zu **1**. Die Hydroxygruppe an C-8 wurde geschützt (→**25**) und mit (*Z*)-*N*(1)-Methylurocansäure **26**^[15] acyliert (→**27**). Die Hydrolyse des Acetonids lieferte schließlich **1**. Das 500 MHz-NMR-Spektrum (und die optische Drehung^[16]) des so synthetisierten Eleutherobins **1** stimmte weitgehend mit dem des Naturstoffs überein, das von Fenical aufgenommen und uns übermittelt wurde. Eine Probe des Naturstoffs stand uns allerdings zum direkten Vergleich nicht zur Verfügung.

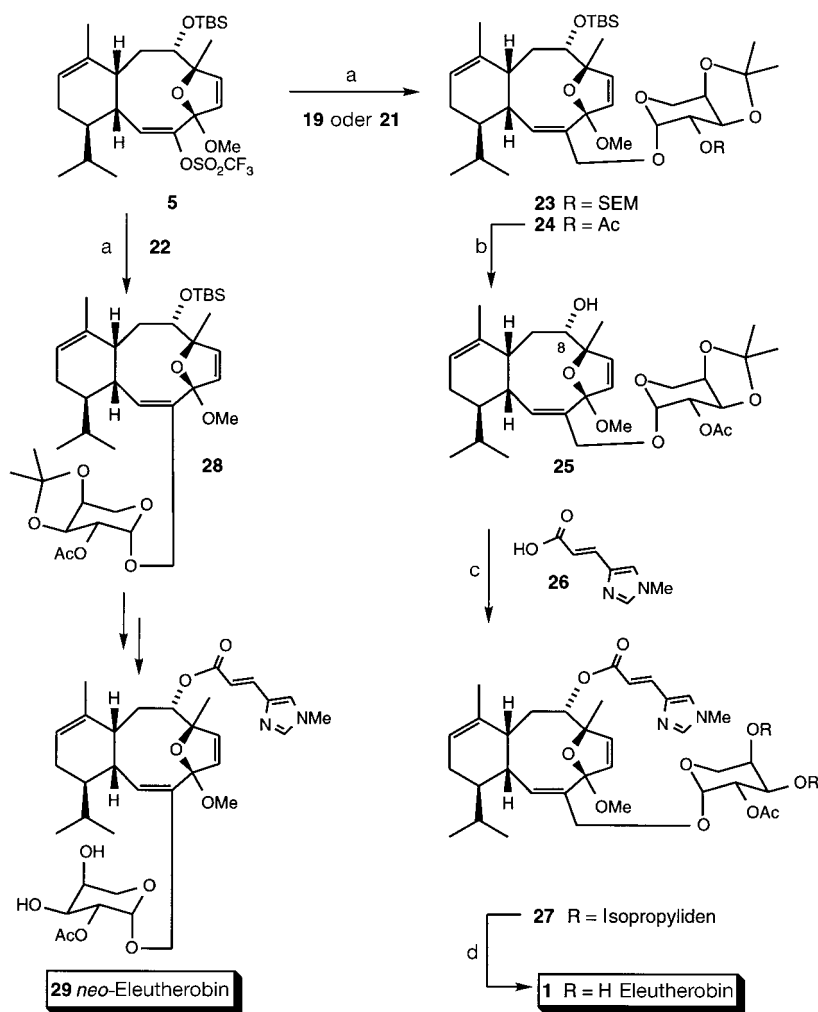
Zu diesem Zeitpunkt konnten wir nicht sicher sein, ob sich in den Spektren signifikante Unterschiede ergäben, wenn ein von der enantiomeren L-Arabinose abgeleiteter Kohlenhydratrest mit demselben Aglycon verbunden wäre (→*neo*-Eleutherobin, siehe unten). Falls die beiden Molekülteile praktisch nicht wechselwirken, wären die Unterschiede in den NMR-Spektren möglicherweise nicht zu bemerken. Um dies zu klären, synthetisierten wir die Version von Eleutherobin mit dem von L-Arabinose abgeleiteten Kohlenhydratrest. Da-

zu wurde der *ent*-(Arabinosyl)methyl-Donor **22** mit dem Vinyltriflat **5** gekuppelt (→**28**). Mit einer Stufenfolge, die zur weiter oben beschriebenen analog ist, erhielten wir die Verbindung **29**.^[17]

Die Auswertung des NMR-Spektrums von **29** ergab kleine, aber eindeutige Unterschiede zu dem von Fenical zur Verfügung gestellten Spektrum von Eleutherobin. Wir nennen **29** daher *neo*-Eleutherobin und können nun mit Sicherheit behaupten, daß die relativen Chiralitäten des Aglycons und des Arabinoserests von Eleutherobin die in **1** gezeigten sind, und daß uns die Totalsynthese von Eleutherobin gelungen ist.



Schema 4. Synthese des (Arabinosyl)methyl-Donors für die Stille-Kupplung. a) MeOTf, DTBP, CH₂Cl₂/Et₂O (1:2), Molekularsieb (4 Å), 0 °C, 93 % (α : β = 1:1); b) TBAF, THF, 20 °C, \approx 98 %; Ac₂O, DMAP, CH₂Cl₂, 20 °C, \approx 99 %. DMAP = 4-Dimethylaminopyridin; DTBP = 2,6-Di-*tert*-butylpyridin; TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.



Schema 5. Synthese von Eleutherobin und *neo*-Eleutherobin. a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, LiCl , 2-Amino-5-chlorpyridin, THF, Δ , $\approx 40\text{--}50\%$; b) TBAF, THF, 20°C , 67%; DCC, DMAP, PhCH_3 , 70°C , $\approx 80\%$; d) PPTS, MeOH, Δ , $\approx 70\%$. DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin; PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat; TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

Wir sind optimistisch, daß unsere Synthese – obwohl sie vorerst nicht ohne Schwächen ist – ausreichende Substanzmengen für In-vivo-Untersuchungen von Eleutherobin liefern wird. Die Herstellung von Analoga und entsprechende Untersuchungen sind sicherlich möglich. Erste Experimente hierzu wurden bereits begonnen. Darüber hinaus liefert unsere Synthese eine neue Strategie für die Herstellung von Glycosiden. Studien zur Anwendungsbreite der modifizierten Stille-Kupplung sowie Versuche die allgemeine Reaktion $5 + 16 \rightarrow 17$ mit anderen Metallen durchzuführen, sind im Gange.

Eingegangen am 22. Dezember 1997 [Z11287]

Stichwörter: Cytostatica • Eleutherobin • Glycosylierungen • Stille-Kupplung • Totalsynthesen

- [1] Für Sarcodictyin siehe: a) M. D'Ambrosio, A. Guerriero, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 2019; b) *ibid.* **1988**, 71, 964.
 [2] Für Eleuthoside siehe: S. Ketzinel, A. Rudi, M. Schleyer, Y. Benayahu, Y. Kashman, *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 873. Bis zur Definition eines offiziellen Namens für diese aufregende Naturstoffklasse

nennen wir sie „Eleuthoside“, basierend auf Eleutherobin als Schlüsselverbindung.

- [3] a) W. H. 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; c) B. H. Long, C. R. Fairchild, A. J. Wasserman, J. Carboni, A. M. Casazza, W. H. Fenical, *Cancer Res.* **1997**, im Druck. Wir danken Professor Fenical dafür, daß er uns diese Arbeiten vor der Publikation zugänglich machte.
 [4] 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; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2520; Totalsynthese von Sarcodictyin A: b) K. C. Nicolaou, J. Xu, S. Kim, T. Ohshima, S. Hosokawa, J. Pfefferkorn, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11353; für synthetische Studien über den Arabinosesektor von Eleutherobin siehe: c) K. C. Nicolaou, J. I. Trujillo, K. Chibale, *Tetrahedron* **1997**, 53, 8751.
 [5] X.-T. Chen, C. E. Gutteridge, S. K. Bhattacharya, B. Zhou, T. R. Pettus, T. Haskall, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 185.
 [6] Triflatsynthese mit *N*-(5-Chlor-2-pyridyl)trifluormethansulfonsäureimid: a) D. L. Comins, A. Dehghani, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6299; b) D. L. Comins, A. Dehghani, C. J. Foti, S. P. Joseph, *Org. Synth.* **1996**, 74, 77.

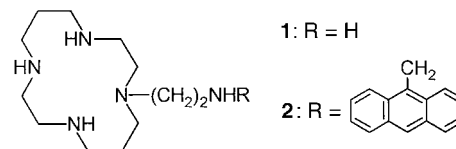
- [7] Die publizierten Daten^[2, 3] von Eleuthosid (A und B) und Eleutherobin sind bezüglich der absoluten Stereochemie des Kohlenhydratrests nicht eindeutig. Bei der Totalsynthese^[4] wurde nicht explizit auf die ebenfalls mögliche, hier vorgestellte Struktur (*neo*-Eleutherobin) eingegangen.
- [8] Nach den Regeln der Kohlenhydratnomenklatur beziehen sich die Präfixe α und β in der Arabinose-Serie auf das konfigurate Verhältnis zwischen C-1 und C-4 des Pyranosids. Zur Nomenklatur der Kohlenhydrate siehe: A. D. McNaught, *Carbohydr. Res.* **1997**, 197, 1. Im Zusammenhang mit den hier gezeigten Strukturen entspricht α dem äquatorialen und β dem axialen Anomer.
- [9] Für ein interessantes Beispiel einer metallorganischen [(Tetrahydropyran-2-yl)oxy]methyl-Verbindung siehe: D. K. Hutchinson, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4930.
- [10] a) W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3033. Übersichtsartikel: b) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 504; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508; c) T. N. Mitchell, *Synthesis* **1992**, 803; c) K. Ritter, *ibid.* **1993**, 735.
- [11] a) M. Kosugi, T. Sumiya, T. Ogata, H. Sano, T. Migita, *Chem. Lett.* **1984**, 1225; b) A. Majeed, Ø. Antonsen, T. Benneche, K. Undheim, *Tetrahedron* **1989**, 45, 993; c) G. K. Cook, W. J. Hornback, C. L. Jordan, J. H. McDonald III, J. E. Munroe, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 582; d) J. P. Férézou, M. Julia, Y. Li, W. Liu, A. Pancrazi, *Synlett* **1991**, 53.
- [12] Für einen selektiven Alkyltransfer, der durch eine intramolekulare Koordination am Zinn ermöglicht wird, siehe: E. Vedejs, A. R. Haight, W. O. Moss, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6556.
- [13] a) R. J. Ferrier, R. W. Hay, N. Vethaviasar, *Carbohydr. Res.* **1973**, 27, 5; b) P. J. Garegg, C. Henrichson, T. Norberg, *ibid.* **1983**, 116, 162; c) H. Lönn, *ibid.* **1985**, 139, 105, 115.
- [14] a) D. Seebach, N. Meyer, *Angew. Chem.* **1976**, 88, 484; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 438. Wir synthetisierten die Stannylmethylarabinside (**19**, **20** etc.) auch durch Alkylierung der anomeren Hydroxygruppe mit Tributylstannylmethyljodid analog zu der Methode von Schmidt: b) R. R. Schmidt, M. Reichrath, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 497; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 466; c) R. R. Schmidt, *ibid.* **1986**, 98, 213 bzw. **1986**, 25, 212. Zur Herstellung des Alkylierungsreagens siehe: d) S. L. Buchwald, R. B. Nielsen, J. C. Dewan, *Organometallics* **1989**, 8, 1593; e) D. E. Seitz, J. J. Carroll, C. P. Cartaya M., S-H. Lee, A. Zapata, *Synth. Commun.* **1983**, 13, 129.
- [15] a) Lit.^[1a]; b) H. Mawlawi, M. C. Monje, A. Lattes, M. Rivière, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29, 1621.
- [16] **1**: $[\alpha]_D^{23} = -73.2$ ($c = 0.17$ in MeOH). Literaturwerte: $[\alpha]_D^{25} = -49.3$ ($c = 3.0$ in MeOH)^[3b] und -67.0 ($c = 0.2$ in MeOH).^[4a]
- [17] **29**: $[\alpha]_D^{25} = +44.5$ ($c = 0.09$ in MeOH).

Steuerbare Intramolekularbewegungen mit Fluoreszenzeffekt bei einem Metall-Skorpionatkomplex

L. Fabbrizzi,* M. Licchelli, P. Pallavicini und L. Parodi

Es gibt molekulare Systeme mit beweglichen Einheiten, deren Position durch externe Einflüsse (Zugabe von Ionen, Änderung des Redoxpotentials, Belichtung) beeinflusst werden kann. Die neuesten Beispiele dafür aus der supramolekularen Chemie sind Rotaxane vom π -Donor-Acceptor-Typ, deren Rad auf chemischen oder elektrochemischen Befehl^[11] hin an zwei verschiedenen Haltepunkten stoppen kann, sowie Kupfercatenatkomplexe, in denen der Cu^I/Cu^{II}-Übergang eine Halbdrehung eines der Ringe triggern kann.^[2, 3] Systeme dieses Typs kann man als Mikromaschinen ansehen, vielversprechende Werkzeuge für die Datenverarbeitung und -speicherung auf molekularer Ebene.^[4] Die Verknüpfung einer schnellen und reversiblen Molekularbewegung mit der Erzeugung eines definierten Signals scheint ein nützlicher Schritt auf diesem Weg zu sein.

Wir berichten hier über ein molekulares System aus kovalent gebundenen Komponenten, dessen beweglicher Teil ein lichtemittierendes Fragment enthält und reversibel durch pH-Wert-Änderung in eine von zwei topologisch definierten Positionen gebracht werden kann. Nur in einer der beiden Positionen ist der angeknüpfte Lumophor aktiv. So wird die pH-gesteuerte Intramolekularbewegung durch Aktivierung oder Desaktivierung der Lichtemission direkt meßbar und kann sogar sichtbar gemacht werden. Das Grundgerüst besteht aus dem Nickel(II)-Komplex des 14gliedrigen Tetra-



aza-Makrocyclen **1**, der eine Alkylaminseitenkette enthält. Verbindungen dieses Typs kombinieren die Steifheit und Inertheit eines metallbindenden makrocyclischen Rings mit der Flexibilität und Labilität einer freien Seitenkette.^[5] In saurer Lösung wird die protonierte Alkylaminseitenkette durch elektrostatische Abstoßung vom Ring weggedrückt; mit zunehmendem pH-Wert wird das Stickstoffatom deprotoniert und koordiniert dann an eine der freien axialen Positionen des Metallzentrums. Diese reversible Molekularbewegung kann visuell und spektrophotometrisch verfolgt werden: Der protonierte Metallkomplex ist gelb ($\lambda_{\max} \approx 450$ nm; quadratisch-planar, low-spin), die deprotonierte Form aber blauviolett (d-d-Banden bei ca. 350 und 525 nm im sichtbaren Spektrum; oktaedrisch, high-spin). Funktionalisierte Makrocyclen wie **1** werden als Skorpionanden be-

[*] Prof. L. Fabbrizzi, Dr. M. Licchelli, Dr. P. Pallavicini, Dr. L. Parodi
Dipartimento di Chimica Generale, Università di Pavia
Via Taramelli 12, I-27100 Pavia (Italien)
Fax: (+39) 382-528544
E-mail: fabbrizz@ipv36.unipv.it