

Die Hydroborierung von **1–4** mit Br_2BH lieferte Ergebnisse ähnlich den mit Cl_2BH erzielten. Tabelle 1 zeigt die entsprechenden Daten. Zusammenfassend läßt sich sagen: Wir haben die Hydroborierung einer Reihe von Perfluoralkylethylenen sowie von 2',3',4',5',6'-Pentafluorstyrol mit

Tabelle 1. Hydroborierung von Perfluoralkyl(aryl)ethylenen $\text{R}_\text{F}\text{CH}=\text{CH}_2$ mit ausgewählten Hydroborierungsreagentien bei Raumtemperatur.

Olefin	R_F	Reagens	Solvens	Reaktionszeit [h]	Produktalkohol Ausb. [%] ^[a]	sec:pr ^[b]
1	CF_3	$\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$	Et_2O	3	79 ^[c]	70:30
1	CF_3	$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$	THF	4	82 ^[c]	71:29
1	CF_3	$\text{BH}_2\text{Cl} \cdot \text{SMe}_2$	Et_2O	24	80 ^[c]	59:41
1	CF_3	$\text{BHCl}_2 \cdot \text{SMe}_2$	Hexan	sofort	81 ^[c]	98:2
1	CF_3	BHCl_2	Hexan	sofort	81 ^[c]	98:2
1	CF_3	BHBBr_2	Hexan	sofort	85 ^[c]	97:3
2	$n\text{-C}_4\text{F}_9$	$\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$	Et_2O	3	71	84:16
2	$n\text{-C}_4\text{F}_9$	$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$	THF	4	73	85:15
2	$n\text{-C}_4\text{F}_9$	$\text{BH}_2\text{Cl} \cdot \text{SMe}_2$	Et_2O	24	68	84:16
2	$n\text{-C}_4\text{F}_9$	$\text{BHCl}_2 \cdot \text{SMe}_2$	Hexan	sofort	75	99:1
2	$n\text{-C}_4\text{F}_9$	BHCl_2	Hexan	sofort	85	$\geq 99:1$ ^[d]
2	$n\text{-C}_4\text{F}_9$	BHBBr_2	Hexan	sofort	86	99:1
2	$n\text{-C}_4\text{F}_9$	9-BBN	THF	sehr langsame Reaktion		
2	$n\text{-C}_4\text{F}_9$	CB	THF	keine nachweisbare Reaktion		
3	$n\text{-C}_6\text{F}_{13}$	$\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$	Et_2O	3	72	80:20
3	$n\text{-C}_6\text{F}_{13}$	$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$	THF	4	74	83:17
3	$n\text{-C}_6\text{F}_{13}$	$\text{BH}_2\text{Cl} \cdot \text{SMe}_2$	Et_2O	24	74	84:16
3	$n\text{-C}_6\text{F}_{13}$	$\text{BHCl}_2 \cdot \text{SMe}_2$	Hexan	sofort	77	$\geq 99:1$ ^[d]
3	$n\text{-C}_6\text{F}_{13}$	BHCl_2	Hexan	sofort	77	$\geq 99:1$ ^[d]
3	$n\text{-C}_6\text{F}_{13}$	BHBBr_2	Hexan	sofort	80	99:1
4	C_6F_5	$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$	THF	5	66	79:21
4	C_6F_5	$\text{BHCl}_2 \cdot \text{SMe}_2$	Hexan	sofort	90	92:8
4	C_6F_5	BHBBr_2	Hexan	sofort	90	94:6

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt, sofern nicht anders angegeben. [b] Gaschromatographisch bestimmt. [c] Gaschromatographisch bestimmte Ausbeute. [d] Es wurde kein primärer Alkohol nachgewiesen.

mehreren Hydroborierungsreagentien untersucht. Cl_2BH und Br_2BH hydroborierten diese Olefine mit einer präzedenzlosen Markownikow-Regioselektivität von $\geq 92\%$. Zur Zeit befassen wir uns mit der Anwendung dieser Fluoralkylborane in der Synthese ausgewählter fluororganischer Verbindungen.

Experimentelles

Alle Versuche wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.^[9] In einem typischen Experiment zur Hydroborierung von **3** mit Cl_2BH wurde Trimethylsilan (1.48 g, 20 mmol) zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von BCl_3 (20 mL, 1.0 M in Hexan, 20 mmol) und **3** (6.92 g, 20.0 mmol) gegeben. Die Hydroborierung war laut ^{11}B -NMR-Spektrum ($\delta = 60.4$) fast augenblicklich abgeschlossen. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, mit 5 mL Wasser versetzt und mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung neutralisiert. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Diethylether gelöst und mit einer Mischung aus NaOH (20.0 mmol) und H_2O_2 (20.0 mmol) oxidiert. Das Rohprodukt wurde gaschromatographisch mit einer Carbowax-20-Säule analysiert. Es wurde kein primärer Alkohol nachgewiesen. Die Destillation ($76^\circ\text{C}/25$ Torr) ergab 5.61 g (77 %) 3,3,4,4,5,5,6,6,6-Nonafluor-2-hexanol.

Eingegangen am 16. Dezember 1998 [Z 12790]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2052–2054

Stichwörter: Borane • Fluoralkene • Hydroborierungen

- [1] Neuere Übersichten: *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry* (Hrsg.: I. Ojima, J. R. McCarthy, J. T. Welch), ACS Symposium Series 639, American Chemical Society, Washington DC, **1996**.
- [2] A. Pelter, K. Smith, H. C. Brown, *Borane Reagents*, Academic Press, New York, **1988**.
- [3] a) J. Ichikawa, S. Hamada, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3779, zit. Lit.; b) P. V. Ramachandran, A. V. Teodorović, H. C. Brown, *Tetrahedron* **1993**, 49, 1725; c) P. V. Ramachandran, B. Gong, A. V. Teodorović, H. C. Brown, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1061; d) P. V. Ramachandran, B. Gong, A. V. Teodorović, H. C. Brown, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1075; e) P. V. Ramachandran, B. Gong, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 61.
- [4] a) H. C. Brown, B. C. Subba Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5694; b) H. C. Brown, *Hydroboration*, Benjamin, Reading, MA, **1962**.
- [5] B. Barotcha, W. A. G. Graham, F. G. A. Stone, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1958**, 6, 119.
- [6] J. R. Phillips, F. G. A. Stone, *J. Chem. Soc.* **1962**, 94.
- [7] H. C. Brown, N. Ravindran, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2733.
- [8] D. S. Matteson, R. Soundararajan, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2274.
- [9] *Organic Syntheses via Boranes*, Wiley-Interscience, New York, NY, **1975**, Nachdruck, Vol. 1, Aldrich Chemical Co. Inc., Milwaukee, WI, **1997**, Kap. 9.

N-Oxidation von Epothilon A – C und O-Acylumlagerung zu C-19- und C-21-substituierten Epothilonen**

Gerhard Höfle,* Nicole Glaser, Michael Kiffe, Hans-Jürgen Hecht, Florenz Sasse und Hans Reichenbach

Professor Wolfgang Steglich zum 65. Geburtstag gewidmet

Die Epothilone A (**1a**) und B (**1b**) bilden die Stammverbindungen einer neuen Familie cytotoxischer und antifungischer Makrolide aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum*.^[1] Ihre Wirkung auf eukaryontische Zellen beruht nach Bollag et al.^[2] auf einer Induktion der Tubulin-Polymerisation und einer Stabilisierung der Microtubuli, in deren Folge es zu einer massiven Störung der Mitose und schließlich zum programmierten Zelltod (Apoptose) kommt. Dieser für lange Zeit sehr seltene Wirkmechanismus wurde erstmals bei Taxol (Paclitaxel) beobachtet^[3] und kürzlich auch für Discodermolid,^[4] einem Polyketid aus marinen Schwämmen, und

[*] Prof. Dr. G. Höfle, Dipl.-Chem. N. Glaser, Dr. M. Kiffe^[+]

Abteilung Naturstoffchemie

Gesellschaft für Biotechnologische Forschung

Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig

Fax: (+49) 531-6181-461

E-mail: G.Hofle@gbf.de

Dr. H.-J. Hecht

Abteilung Strukturforschung

Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig

Dr. F. Sasse, Prof. Dr. H. Reichenbach

Abteilung Naturstoffbiologie

Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig

[+] Neue Anschrift:

Novartis Crop Protection AG, CH-4002 Basel (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde von der Firma Bristol-Myers Squibb und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Frau S. Pohlen, Frau S. Weißflog und Herrn Ing. H. Steinmetz für technische Mitarbeit sowie Herrn Dr. V. Wray und den Mitarbeitern der Abteilung Strukturforschung für die Aufnahme der NMR- und Massenspektren.

Eleutherobin,^[5] einem Diterpen aus Weichkorallen, beschrieben. Die hohe In-vitro-Aktivität gegen multiresistente Tumorzelllinien^[2, 6, 7] und andere vorteilhafte Eigenschaften^[1, 8] machten die Epothilone rasch zu interessanten Kandidaten für die Krebs-Chemotherapie und Totalsynthesen.^[9]

Erste Ergebnisse von In-vivo-Studien an Mausmodellen wurden von Danishefsky et al. mitgeteilt. Danach weist Epothilon B (**1b**) zwar die höchste In-vitro-Aktivität auf, das deutlich weniger aktive Desoxyepothilon B (=Epothilon D, **1d**) ist jedoch durch eine vielversprechende therapeutische Breite mit guter Wirkung gegen sensitive und mehrfach resistente Tumore bis hin zur völligen Remission gekennzeichnet.^[10]

Bei der Suche nach weiteren möglicherweise klinisch brauchbaren Derivaten konzentrierten wir uns auf die Isolierung natürlicher Strukturvarianten^[11] und die chemische Modifikation der fermentativ gewonnenen Epothilone.^[12] Hier soll über eine unerwartet einfache Funktionalisierung im Bereich des Thiazolrings berichtet werden.

Bei der Herstellung der Epothilone durch Fermentation von *Sorangium cellulosum* fallen neben den Hauptkomponenten A und B zahlreiche Strukturvarianten aus der Biosynthese und dem biologischen Abbau an. Besonders interessant sind die Epothilone C (**1c**) und D (**1d**),^[11] weil sie unter anderem die letzten Zwischenstufen sowohl in der Biosynthese als auch in mehreren Totalsynthesen^[9] sind. Im Unterschied zur Biotransformation von **1c** und **1d**, die ausschließlich zu **1a** und **1b** führt,^[13] erweist sich die chemische Epoxidierung als wenig chemo- und stereoselektiv. Während mit *m*-Chlorperbenzoesäure bei -20°C die Zielverbindungen **1a** und **1b** nach unseren Ergebnissen noch wenigstens 40 bzw. 70 % der Reaktionsprodukte ausmachen,^[14] dominieren bei Raumtemperatur die neuen Verbindungen **2a–c**, die bei der HPLC-Analyse durch ein für Epothilone ungewöhnliches UV-Spek-

trum mit $\lambda_{\text{max}} = 236 \text{ nm}$ auffallen. Die Hauptkomponenten **2a** und **2b** entstehen auch bei der Umsetzung von **1a** und **1b** mit *m*-Chlorperbenzoesäure, wodurch sich ein bequemer Zugang im größeren Maßstab eröffnet.

Nach HPLC/ESI-MS und Elementaranalyse enthält **2a** ein Sauerstoffatom mehr als **1a** und unterscheidet sich nach den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren nur in der Thiazolseitenkette. Wie für ein Thiazol-*N*-oxid erwartet,^[15] erfahren C-18, C-19 und C-20 Hochfeldverschiebungen um $\Delta\delta = 9.8$ und 20. Eine Kristallstrukturanalyse^[16] bestätigte (Abbildung 1), daß tatsächlich ein *N*-Oxid und kein *S*-Oxid vorliegt.^[17] Das Sauerstoffatom des *N*-Oxids ist in eine starke Wasserstoffbrück-

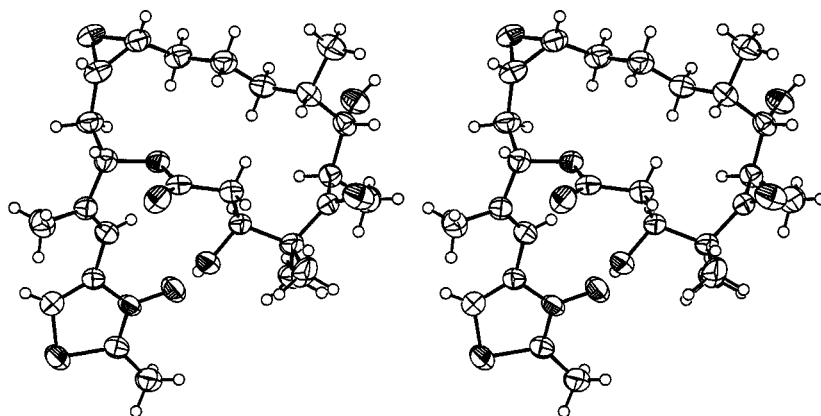
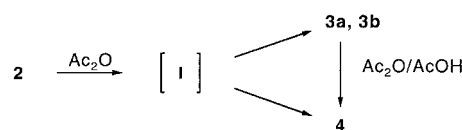
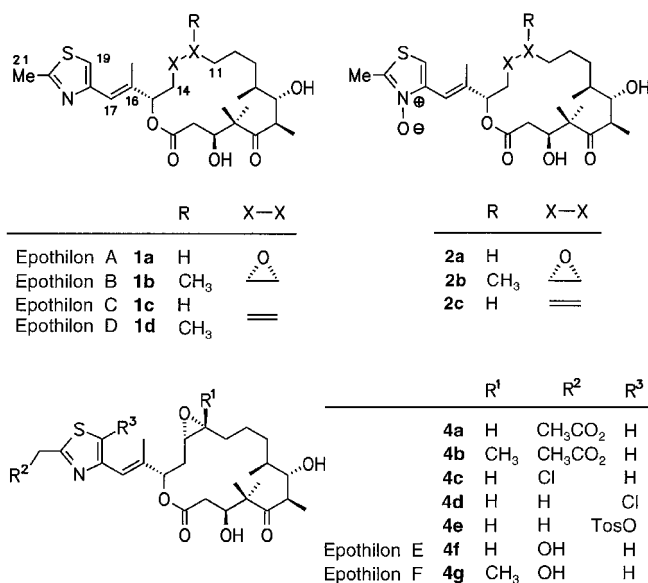


Abbildung 1. Stereodarstellung der Struktur von **2a** im Kristall. Die Heteroatome S, N und O sind durch schattierte Ellipsoide hervorgehoben, zwei Methanolmoleküle wurden zur besseren Klarheit weggelassen.

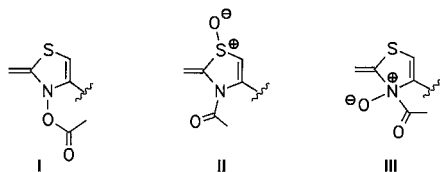
kenbindung zur 3-OH-Gruppe eingebunden (N–O 274 pm), was ausgehend von **1a** Rotationen um die C-1/C-2-, C-2/C-3- und C-3/C-4 Bindungen um $+148^{\circ}$, $+31^{\circ}$ und -132° ^[18] sowie kleinere Winkeländerungen in der Thiazolseitenkette erfordert. Daß auch in Lösung diese Konformation eingenommen wird, belegt ein NOE-Effekt zwischen dem jetzt axial nach unten gerichteten 3-H-Atom und 17-H sowie die chemische Verschiebung des 3-OH-Protons bei $\delta = 6.48$ (d, $J_{3\text{-H},3\text{-OH}} = 5.6 \text{ Hz}$).

In Anlehnung an eine für α -Picolin- und Chinaldin-*N*-oxide beschriebene Umlagerung mit Carbonsäureanhydriden^[20] untersuchten wir unter anderem das Verhalten der *N*-Oxide **2** gegenüber Acetanhydrid. Mit Acetanhydrid im Überschuß bildet sich aus **2a** bei 75°C laut ^1H -NMR-Kontrolle innerhalb weniger Minuten ein 1:1:2-Gemisch aus **3a**, **3b** und **4a**, das im Verlauf von 10–20 min vollständig in **4a** übergeht (Schema 1). Je nach Aufarbeitungszeitpunkt können durch Kieselgel-Chromatographie alle drei Verbindungen oder nur **4a** gewonnen werden. Die 21-Acetoxythiazolstruktur von **4a** folgt aus den spektroskopischen Daten ($^{21}\text{CH}_2\text{O}$: $\delta_{\text{H}} = 5.34$ und $\delta_{\text{C}} = 62.5$ (m)) und der Spaltung zu Epothilon E (**4f**)^[11, 19] durch Ammoniak in Methanol.



Schema 1. Reaktion der Thiazol-*N*-oxide **2** mit Acetanhydrid.

Nach den MS- und NMR-Spektren handelt es sich bei **3a** und **3b** um einander sehr ähnliche Isomere von **4a**. Den spezifischen Drehwerten von -185.1 und 119.6 zufolge liegen Diastereomere vor, die sich von **4a** nur durch eine 20-*exo*-Methylengruppe (20-CH_2 : $\delta_{\text{H}} = 5.2$ und 5.7 , $\delta_{\text{C}} = 107$) unterscheiden. Daraus lassen sich die Strukturvorschläge **I–III** ableiten, von denen **I**, eine erwartete Zwischenstufe der



Gesamtreaktion,^[20] sicher ausscheidet, da sich **3a** und **3b** in Toluol bis 140°C als konfigurationsstabil erweisen. Da **II** mit einem kreuzkonjugierten Chromophor nicht mit dem UV-Spektrum ($\lambda_{\text{max}} = 267$ und 315 nm) zu vereinbaren ist, bleibt nur die Struktur eines *N*-Acetylammonium-*N*-oxids **III**, für die es allerdings kein Vorbild gibt.^[21]

Wichtig für weitere präparative Anwendungen dieser *N*-Oxidumlagerung ist, daß nicht nur andere Carbonsäureanhydride, sondern auch aktivierte Carbonsäurederivate wie Säurechloride in Gegenwart von 2,6-Lutidin eingesetzt werden können. Mit *p*-Tosylchlorid und Mesylchlorid/2,6-Lutidin (Tosyl = $\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$; Mesyl = H_3CSO_2) in Dichlormethan entstehen abweichend von Anhydriden nebeneinander die 19- und 21-Chlor- und 19-Sulfonyloxyepothilon **4c**, **4d** bzw. **4e**.

Die biologische Prüfung der nun leicht zugänglichen Thiazolderivate vom Typ **4** bestätigt frühere Ergebnisse,^[11, 12] wonach an C-21, nicht jedoch an C-19 Strukturmodifikationen toleriert werden (Tabelle 1). Auch der Trend der höheren Aktivität von Epothilonen der B-Reihe gegenüber denen der A-Reihe findet sich wieder und erreicht bei den *N*-Oxiden **2a** und **2b** Unterschiede um den Faktor 50 bis 100. Epothilon F (**4g**),^[11] die neben Epothilon B in vitro bisher wirksamste Strukturvariante kann mit dem vorgestellten Verfahren aus-

gehend von fermentativ gewonnenem **1b** jetzt außerordentlich einfach hergestellt werden. Darüber hinaus bietet sich der Weg über die *N*-Oxide **2** für eine Vielzahl von weiteren auf- und abbauenden Reaktionen an C-21 an. Bemerkenswert ist weiterhin, daß die für Thiazole kaum genutzte *N*-Oxidumlagerung^[22] hier erstmals an einem komplexen Naturstoff in Gegenwart sensibler funktioneller Gruppen durchgeführt wird.

Experimentelles

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von Epothilon-*N*-oxiden **2**: Zu einer Lösung von **1** (1 mmol) in Dichlormethan (0.5 mL) gibt man unter Rühren eine Lösung von *m*-Chlorperbenzoesäure (2 mmol) in Dichlormethan (10 mL). Nach 3 h quencht man mit wäßriger Na_2SO_3 -Lösung und verteilt zwischen wäßriger gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (0.6–0.7 g) wird durch Chromatographie an RP-18-Kieselgel mit Acetonitril/0.05 M Ammoniumacetat (pH 7.5, 35/65) aufgetrennt. Ausbeute **2a**: 40 %, **2b**: 48 %, **2c**: 20 %.

2a: farblose Kristalle aus Methanol; Schmp. 115°C ; DC: $R_f = 0.15$ (Kieselgel Si60, Dichlormethan/Methanol (95/5), Detektion mit Vanillin/Schwefelsäure, blau-graue Anfärbung beim Erhitzen auf 120°C); HPLC: $R_t = 2.2$ min (HD-Sil 100, C-18, $5\text{ }\mu\text{m}$, $125 \times 4\text{-mm}$ -Säule, Acetonitril/Wasser (40/60), 1.5 mL min^{-1} , Detektion bei 254 nm); UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 283\text{ sh}$ (1700), 264 sh (4700), 236 nm (17000); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -114.0$ ($c = 0.9$ in Methanol); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3430, 2966, 2933, 2879, 1741, 1688\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.16$ (dd, $J = 13.0, 2.6$ Hz, 2- H_a), 2.46 (t, $J = 12.0$ Hz, 2- H_b), 4.54 (br. d, $J = 12.0$ Hz, 3-H), 6.65 (d, $J = 5.6$ Hz, 3-OH), 3.22 (dq, $J = 2.3, 5.0$ Hz, 6-H), 3.72 (d, $J = 5.0$ Hz, 7-H), 1.26–1.86 (m, 8-H, 9- H_2 , 10- H_2 , 11- H_2), 2.91 (m, 12-H), 2.96 (m, 13-H), 1.66 (ddd, $J = 15.2, 11.2, 9.7$ Hz, 14- H_a), 2.23 (br. d, $J = 15.2$ Hz, 14- H_b), 5.32 (d, $J = 11.2$ Hz, 15-H), 6.81 (br. s, 17-H), 7.08 (s, 19-H), 2.59 (s, 21- H_3), 1.02 (s, 22- H_3), 1.43 (s, 23- H_3), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 24- H_3), 0.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 25- H_3), 2.07 (s, 27- H_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.5$ (C-1), 40.0 (C-2), 70.9 (C-3), 55.1 (C-4), 221.4 (C-5), 40.7 (C-6), 72.5 (C-7), 37.3 (C-8), 31.5 (C-9), 22.0 (C-10), 33.3 (C-11), 62.3 (C-12), 63.0 (C-13), 33.4 (C-14), 75.6 (C-15), 144.3 (C-16), 111.1 (C-17), 143.3 (C-18), 110.3 (C-19), 144.7 (C-20), 13.4 (C-21), 15.3 (C-22), 23.2 (C-23), 12.5 (C-24), 16.5 (C-25), 22.2 (C-26), 18.2 (C-27); HR-EI-MS (70 eV): m/z (%): 509.2483 (45, M^+), ber. ($\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_7\text{S}$): 509.2447; EI-MS (70 eV): m/z (%): 494 (4), 493 (4), 492 (4), 410 (48), 322 (50), 304 (18), 194 (15), 182 (52), 154 (100), 126 (44).

Herstellung von **3a**, **3b** und **4a**: a) 102 mg (0.2 mmol) **2a** werden in 2 mL Acetanhydrid gelöst und 5 min auf 75°C erwärmt. Anschließend wird bei $30^\circ\text{C}/1$ mbar zu einem viskosen Öl eingedampft, das an Kieselgel (Si60; Hexan/Methyl-*tert*-butylether/Methanol, 66/33/1) aufgetrennt wird, wobei zuerst 65 mg (41 %) **4a**, dann je 17 mg (11 %) **3a** und **3b** eluiert werden. b) 102 mg (0.2 mmol) **2a** werden in 1 mL Acetanhydrid gelöst und 5 min auf 75°C erwärmt, mit 0.2 mL Essigsäure versetzt und weitere 80 min auf 75°C gehalten. Aufarbeitung und Trennung wie bei a) liefert 81 mg (74 %) **4a**.

3a: farbloses Öl; DC: $R_f = 0.66$ (Bedingungen siehe bei **2a**); UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 203$ (13800), 267 (13200), 315 nm (5000); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -185.1$ ($c = 0.94$ in $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 1:1); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3446, 2965, 2936, 2877, 1742, 1691\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.43$ (dd, $J = 14.8, 3.7$ Hz, H-2 $_a$), 2.53 (dd, $J = 14.8, 10.2$ Hz, H-2 $_b$), 4.13 (m, 3-H), 3.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 3-OH), 1.86 (dt, $J = 15.0, 7.8$ Hz, 14- H_a), 2.08 (m, 14- H_b), 5.39 (dd, $J = 7.8, 2.2$ Hz, 15-H), 6.23 (br. s, 17-H), 6.95 (s, 19-H), 5.18 (s, 21- H_a), 5.71 (br. s, 21- H_b), 2.26 (br. s, 27- H_3), 2.12 (s, CH_3CO); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 73.4$ (C-3), 52.8 (C-4), 151.5 (C-16), 116.0 (C-17), 158.0 (C-18), 88.7 (C-19), 166.9 (C-20), 107.2 (C-21), 20.7 (C-22), 170.2, 21.2 (Acetyl); Positiv-Ionen-HPLC/ESI-MS (Acetonitril/0.02 M Ammoniumacetat-Puffer (pH 7)): m/z : 569 [$M + \text{NH}_4^+$]. **3b**: farbloses Öl; DC: $R_f = 0.69$ (Bedingungen siehe bei **2a**); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 119.6$ ($c = 1.1$ in $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 1/1); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.90 (m, 14- H_a), 2.09 (m, 14- H_b), 5.42 (dd, $J = 7.8, 2.2$ Hz, 15-H), 6.92 (s, 19-H), 2.23 (s, 27- H_3), 2.10 (s, CH_3CO); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 150.8 (C-16), 116.5 (C-17), 17.2 (C-27), 170.3, 21.0 (Acetyl).

Tabelle 1. Vergleich der In-vitro-Aktivitäten der Epothilonderivate **2a–c** und **4a–g** mit denen von Paclitaxel und Epothilon A–D (**1a–d**).

Verbindung	Zelllinie		
	L929 ^[a] IC ₅₀ [nM]	KB-3.1 ^[b] IC ₅₀ [nM]	A-549 ^[c] IC ₅₀ [nM] ^[d]
Paclitaxel (Taxol)	80	12	4
Epothilon A (1a)	8	2	1.4
Epothilon B (1b)	1.4	1.2	0.2
Epothilon C (1c)	100	40	60
Epothilon D (1d)	20	24	20
2a	200	100	160
2b	4	2	1.5
2c	1400	200	600
4a	30	10	5
4c	400	130	20
4d	1100	600	1100
4e	1800	1500	1500
Epothilon E (4f)	40	10	6
Epothilon F (4g)	3	1.0	0.2

[a] Maus-Fibroblasten (ATCC CCL1). [b] Cervix-Karzinom (Mensch; DSM ACC158). [c] Lungen-Karzinom (Mensch; DSM ACC107). [d] Das Wachstums wurde durch den Tetrazolium-Reduktionstest bestimmt.

4a: farbloses Öl; DC: $R_f = 0.45$ (Bedingungen siehe bei **2a**); UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 213$ (15800), 246 (13500), 257 sh (9800) 275 sh (2900); $[\alpha]_D^{25} = -34.4$ ($c = 0.6$ in Methanol); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3470, 2965, 2936, 2877, 1741, 1690 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.43$ (dd, $J = 14.7 \text{ Hz}$, 3,4, 2- H_b), 2.53 (dd, $J = 14.7, 10.3 \text{ Hz}$, 2- H_b), 4.13 (m, 3-H), 3.26 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3-OH), 1.89 (dt, $J = 15.1, 8.0 \text{ Hz}$, 14- H_a), 2.10 (ddd, $J = 15.1, 4.6, 2.7 \text{ Hz}$, 14- H_b), 5.43 (dd, $J = 8.0, 2.7 \text{ Hz}$, 15-H), 6.60 (br. s, 17-H), 7.14 (s, 19-H), 5.34 (s, 21- H_2), 1.09 (s, 22- H_3), 1.35 (s, 23- H_3), 2.10 (s, 27- H_3), 2.14 (s, Acetyl); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 38.8$ (C-2), 73.5 (C-3), 52.7 (C-4), 43.6 (C-6), 74.8 (C-7), 137.8 (C-16), 119.6 (C-17), 152.5 (C-18), 118 (C-19), 167.7 (C-20), 62.5 (C-21), 20.7 (C-22), 21.3 (C-23), 14.3 (C-24), 15.5 (C-27), 170.2, 20.9 (Acetyl); HR-EI-MS (70 eV): m/z (%): 551.2519 (26, M^+), ber. ($\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{NO}_5$): 551.2553; EI-MS (70 eV): m/z (%): 364 (65), 224 (100), 222 (56), 209 (35), 164 (36).

Epothilon F (**4g**): a) 40 mg (70 μmol) **4b** werden in 1 mL Methanol gelöst und mit 60 μL (8 mmol) 25proz. Ammoniaklösung versetzt. Nach 3 min bei 40 °C wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand durch präparative HPLC an Nucleosil C-18 mit Acetonitril/Wasser (3/7) aufgetrennt. Ausbeute 25 mg (68%). b) 40 mg (77 μmol) **2b** werden in 1 mL Dichlormethan gelöst und unter Rühren mit 80 μL (690 μmol) 2,6-Lutidin und 80 μL (570 μmol) Trifluoressigsäureanhydrid versetzt. Nach 10 min Erwärmen auf 75 °C wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in 2 mL THF mit 0.5 mL 25proz. Ammoniak 10 min auf 45 °C erwärmt, im Vakuum zur Trockene eingedampft und wie oben chromatographisch getrennt. Ausbeute 31 mg (78%) farbloses Öl; DC: $R_f = 0.15$; HPLC: $R_t = 2.2 \text{ min}$ (Bedingungen siehe bei **2a**); UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 212$ (19000), 247 nm (13800); $[\alpha]_D^{25} = -27.4$ ($c = 0.5$ in Methanol); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3437, 2959, 2930, 2874, 1735, 1690 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.80$ (dd, $J = 7.4, 5.0 \text{ Hz}$, 13-H), 4.92 (s, 21- H_2), 1.27 (s, 23- H_3), 1.35 (s, 26- H_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 32.2$ (C-11), 61.3 (C-12), 61.5 (C-13), 170.0 (C-20), 62.2 (C-21).

Eingegangen am 21. Januar 1999 [Z12942]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1971–1974

Stichwörter: Cytostatika • Makrocyclen • Myxobakterien • Naturstoffe • Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

- [1] G. Höfle, N. Bedorf, K. Gert, H. Reichenbach (GBF), DE-B 4138042, **1993** [*Chem. Abstr.* **1993**, 120, 5284]; 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; K. Gerth, N. Bedorf, G. Höfle, H. Irschik, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1996**, 49, 560–563.
- [2] M. Bollag, A. Mc Queney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Research* **1995**, 55, 2325–2333.
- [3] S. B. Horwitz, J. Fant, P. B. Schiff, *Nature* **1979**, 277, 665–667.
- [4] 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.
- [5] W. Fenical, P. R. Jensen, T. Lindel, US-A 5.437.057, **1995** [*Chem. Abstr.* **1998**, 124, 194297]; 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; B. H. Long, A. M. Casazza, J. Carboni, C. R. Fairchild, T. Lindel, P. R. Jensen, W. Fenical, *Cancer Res.* **1998**, 58, 1111–1115.
- [6] J. Kowalski, P. Giannakakou, E. Hamel, *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 2534–2541.
- [7] A. Wolff, A. Technau, G. Brandner, *Int. J. Onc.* **1997**, 11, 123–126.
- [8] P. F. Mühlradt, F. Sasse, *Cancer Res.* **1997**, 57, 3344–3346.
- [9] Eine weitgehend vollständige Zusammenfassung findet sich in der folgenden Übersicht: K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2120–2153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2015–2045.
- [10] D.-S. Su, A. Balog, D. Meng, P. Bertinato, S. J. Danishefsky, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, L. He, S. B. Horwitz, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2178–2180; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2093–2096; T.-C. Chou, X.-G. Zhang, A. Balog, D.-S. Su, D. Meng, K. Savin, J. R. Bertino, S. J. Danishefsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, 95, 9642–9647; T.-C. Chou, X.-G. Zhang, C. R. Harris, S. D. Kuduk, A. Balog, K. Savin, S. J. Danishefsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, 95, 15798–15802.
- [11] H. Reichenbach, G. Höfle, K. Gerth, H. Steinmetz (GBF), WO-A 9822461, **1998** [*Chem. Abstr.* **1998**, 129, 5346]; G. Höfle in *GBF Annual Report* (Hrsg.: J.-H. Walsdorff), GBF, Braunschweig, **1997**, S. 91–92; I. Hardt, H. Steinmetz, K. Gerth, H. Reichenbach, G. Höfle, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [12] G. Höfle, M. Kiffe (GBF), DE-A 19542986 A1, **1997** [*Chem. Abstr.* **1997**, 127,50474]; G. Höfle, M. Kiffe (GBF), WO-A 97 19086, **1998** [*Chem. Abstr.* **1998**, 127, 81289]; M. Sefkow, M. Kiffe, D. Schummer, G. Höfle, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 3025–3030; M. Sefkow, M. Kiffe, G. Höfle, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 3031–3036; M. Sefkow, G. Höfle, *Heterocycles* **1998**, 48, 2485–2488.
- [13] G. Höfle, K. Gerth, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [14] Mit 1.5 Äquiv. *m*-Chlorperbenzoesäure in Chloroform wird nach 8 d bei –20 °C ein Umsatz von 40 bzw. 90 % erzielt. Bezogen auf umgesetztes **1c** und **1d** entstehen 40 % **1a** und 70 % **1b**.
- [15] M. Begtrup, L. Bo L. Hansen, *Acta Chem. Scand.* **1992**, 46, 372–383.
- [16] Kristallstrukturdaten: $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{S}$, Kristalle aus Methanol, monoklin, Raumgruppe C_2 ; $a = 2089.0(3)$, $b = 926.8(1)$, $c = 1651.7(2) \text{ pm}$, $\beta = 106.20(1)^\circ$, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.241 \text{ g cm}^{-3}$, $\text{Cu}_{\text{K}\alpha}$ -Strahlung ($\lambda = 154.178 \text{ pm}$), θ - 2θ -Messung, $0^\circ \leq 2\theta \leq 110^\circ$, $R = 0.0552$ ($F \geq 0$), max. Restelektronendichte 0.532 e cm^{-3} . Verwendete Programme: SIR92 (Giacovazzo, 1994) und Siemens-SHELXL-PLUS (Unix-Version). Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-116610“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [17] Bei dem im Zuge einer Totalsynthese von Epothilon A beschriebenen S-Oxid (K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, F. Roschangar, F. Sarabia, S. Ninkovic, Z. Yang, J. I. Frujillo, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7960–7973) handelt es sich vermutlich ebenfalls um das N-Oxid **2a**.
- [18] Aus den Kopplungskonstanten ist diese Konformationsänderung nicht abzulesen, da bei **2** wie bei **1** 2- H_2 und 3-H in *trans*- bzw. *gauche*-Anordnung vorliegen.
- [19] Totalsynthese: K. C. Nicolaou, Y. He, F. Roschangar, N. Paul King, D. Vourloumis, T. Li, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 89–92, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 84–87.
- [20] Siehe z.B.: A. R. Katritzky, J. M. Lagowski, *Chemistry of Heterocyclic N-Oxides*, Academic Press, New York, **1971**, S. 288, 352.
- [21] Ebenso ohne Vorbild ist die isomere Struktur eines N-Acetyl-S-oxids **II**. Für einen Strukturbeweis soll die Reaktion auf Modellverbindungen übertragen werden, um möglicherweise kristalline Verbindungen des Typs **II** oder **III** zu erhalten.
- [22] H. J. Anderson, D. J. Barnes, Z. M. Khan, *Can. J. Chem.* **1964**, 42, 2375–2380.