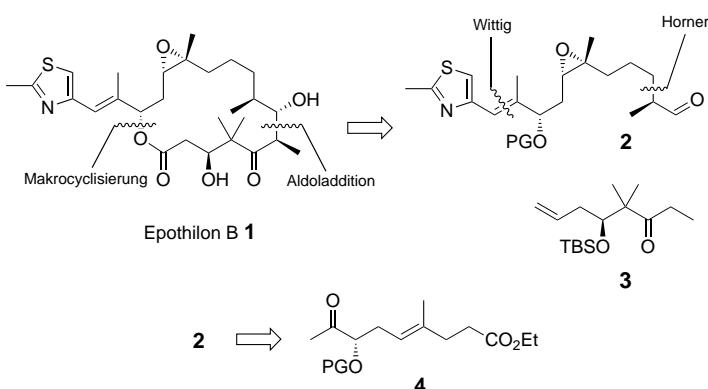


Wie stabil sind Epoxide? Eine neue Synthese von Epothilon B**

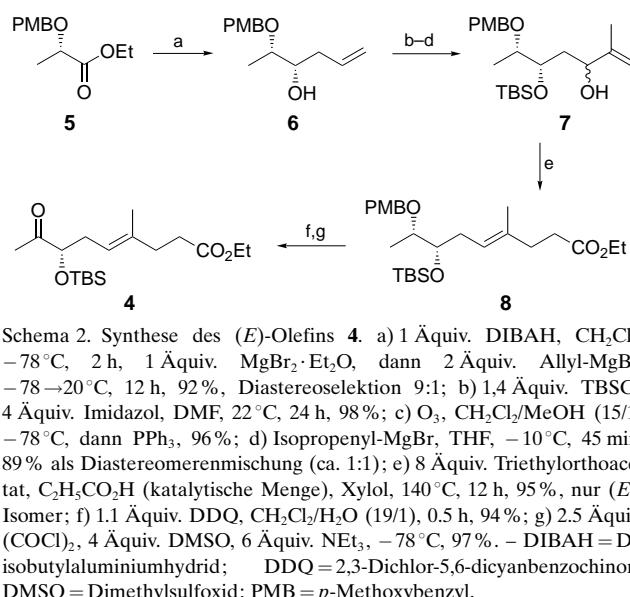
Harry J. Martin, Martina Drescher und Johann Mulzer*

Epothilon B **1**, ein neuartiges Antitumoragens,^[1] enthält eine trisubstituiertes Epoxideinheit als zentrales Strukturelement, dessen genaue Rolle bezüglich der biologischen Aktivität noch nicht geklärt ist.^[2] Wegen der postulierten Labilität des Epoxids wurde bei allen bisherigen Synthesen von **1**^[3] im letzten Schritt das entsprechende (*Z*)-Olefin epoxidiert, wobei die Diastereoselektion 4:1 bis 20:1 zugunsten des gewünschten β -Isomers betrug. Die angebliche Labilität des Epoxids wollten wir durch eine neue Synthese überprüfen, in der das Epoxid möglichst früh angelegt und dann bewusst den Strapazen einer vielstufigen Synthese ausgesetzt werden sollte. Unser Syntheseplan sah vor, den Epoxyaldehyd **2** mit dem bekannten Keton **3**^[3b] durch Aldoladdition zu verknüpfen (Schema 1). Der Baustein **2**



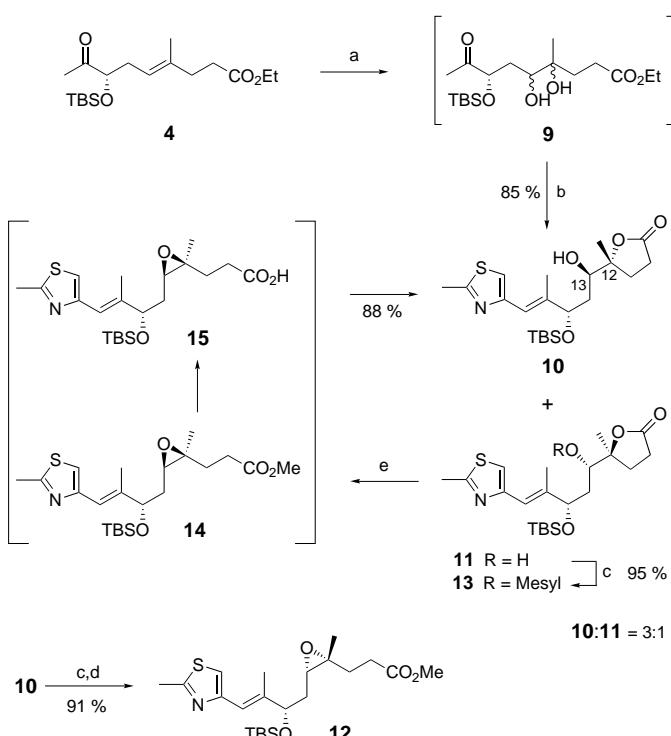
Schema 1. Retrosynthese. – PG = Schutzgruppe, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

sollte aus dem (*E*)-Olefinester **4** gewonnen werden, der gemäß Schema 2 aus dem geschützten (*S*)-Ethyllactat **5** synthetisiert wurde. Nach Reduktion und Allylanionaddition zu **6** und anschließender Kettenverlängerung zum Allylalkohol **7** gewährleistete eine Johnson-Claisen-Umlagerung die (*E*)-Konfiguration des Olefins **8**. Bei der Überführung des Esters **4** in den Schlüsselbaustein **2** galt es vor allem, die Anlage von O⁻ und OH-Funktionen in γ -Position zu einem der Epoxid-Kohlenstoffatome zu vermeiden, da es sonst, wie Vorversuche gezeigt hatten, unweigerlich zur Epoxidöffnung kommt. Die asymmetrische Dihydroxylierung^[4] von **4** lieferte das Diol **9** als nicht trennbares Isomerengemisch, welches ohne Isolierung zu den beiden chromatographisch leicht trennbaren Diastereomeren **10** und **11** olefiniert wurde. Die Mesylierung von **10** und die anschließende Umsetzung mit



Schema 2. Synthese des (*E*)-Olefins **4**. a) 1 Äquiv. DIBAH, CH₂Cl₂, –78 °C, 2 h, 1 Äquiv. MgBr₂·Et₂O, dann 2 Äquiv. Allyl-MgBr, –78–20 °C, 12 h, 92%, Diastereoselektion 9:1; b) 1,4 Äquiv. TBSCl, 4 Äquiv. Imidazol, DMF, 22 °C, 24 h, 98%; c) O₃, CH₂Cl₂/MeOH (15/1) –78 °C, dann PPh₃, 96%; d) Isopropenyl-MgBr, THF, –10 °C, 45 min, 89% als Diastereomerenmischung (ca. 1:1); e) 8 Äquiv. Triethylorthoacetat, C₂H₅CO₂H (katalytische Menge), Xylool, 140 °C, 12 h, 95%, nur (*E*)-Isomer; f) 1,1 Äquiv. DDQ, CH₂Cl₂/H₂O (19/1), 0,5 h, 94%; g) 2,5 Äquiv. (COCl)₂, 4 Äquiv. DMSO, 6 Äquiv. NEt₃, –78 °C, 97%. – DIBAH = Diisobutylaluminumhydrid; DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyanbenzochinon; DMSO = Dimethylsulfoxid; PMB = *p*-Methoxybenzyl;

Kaliumcarbonat in Methanol lieferten das gewünschte Epoxid **12** (Schema 3). Während die Wittig-Reaktion hoch *E*-selektiv (>98:2) verlaufen war, war die Stereoselektion der vorausgegangenen Dihydroxylierung von **4** mit einem Diastereomerenverhältnis von 3:1 nicht zufriedenstellend. Aus

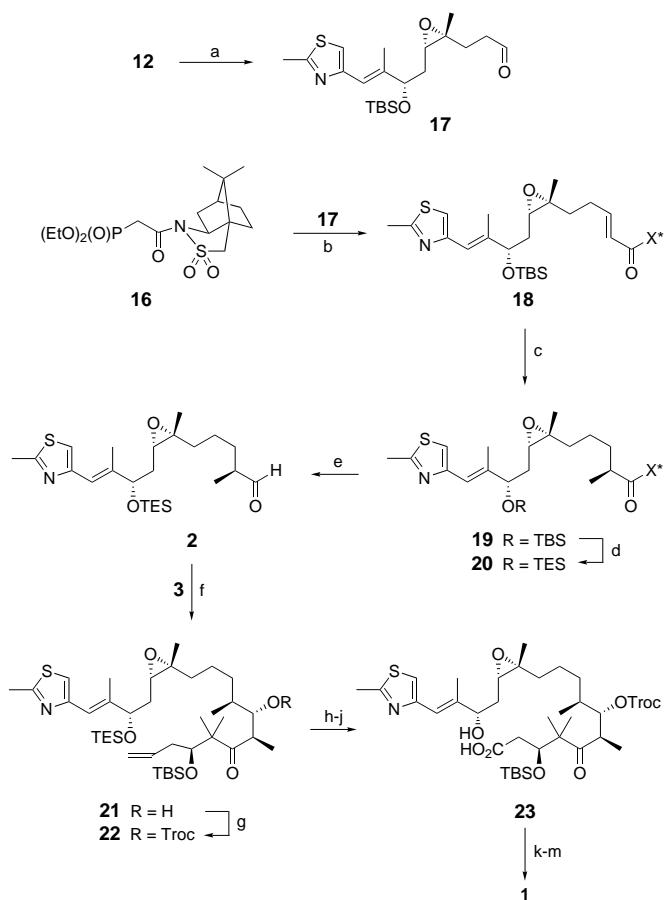


Schema 3. Synthese des *cis*-Epoxids **12**. a) AD-mix- β , Methansulfonamid, *t*BuOH/H₂O (1/1), RT, 20 h; b) 2,2 Äquiv. (2-Methylthiazol-4-ylmethyl)-tributylphosphoniumchlorid, 2,2 Äquiv. KHMDS, THF, –78 °C, 0,5 h, dann **9**, –78–35 °C, 5 min, 78–85% über 2 Stufen, **10:11** ≈ 3:1; c) 2 Äquiv. MsCl, 2,5 Äquiv. NEt₃, CH₂Cl₂, –15 °C, 3 h; d) 2 Äquiv. K₂CO₃, MeOH, 0,75 h, 91% über 2 Stufen; e) 2 Äquiv. K₂CO₃, MeOH, RT, 1 h; 2 Äquiv. K₂CO₃, MeOH/H₂O, 36 h; Extraktion mit wässriger HCl(1N)/CH₂Cl₂, dann Kieselgel, CH₂Cl₂, 3 d, 88%. – RT = Raumtemperatur; KHMDS = Kaliumbis(trimethylsilyl)amid; Ms = Mesyl = Methylsulfonyl.

[*] Prof. Dr. J. Mulzer, Dr. H. J. Martin, Dr. M. Drescher
Institut für Organische Chemie der Universität
Währinger Straße 38, 1090 Wien (Österreich)
Fax: (+43) 1-31367-2290
E-mail: mulzer@felix.orc.univie.ac.at

[**] Diese Arbeit wurde vom österreichischen Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und von der Schering AG, Berlin, unterstützt.

diesem Grunde wurde **11** durch Inversion an C-12 und C-13 in **10** umgewandelt. Hierzu wurde **11** zunächst in das Mesylat **13** überführt, welches durch sukzessive Umsetzung mit Kaliumcarbonat, Wasser und 1N HCl in der von Schema 3 gezeigten Reaktionsfolge über die nicht isolierten Intermediate **14** und **15** das gewünschte Isomer **10** als einziges Produkt gab. Insgesamt wurde also das (*E*)-Olefin **4** ohne stereochemische Verluste in das gewünschte *cis*-Epoxid **12** überführt. Zur Vervollständigung der Synthese des Fragmentes **2** bedienten wir uns einer Horner-Olefinierung mit anschließender auxiliar-gesteuerten Einführung der Methylgruppe an C-8 (Schema 4).



Schema 4. Synthese von Epothilon B **1** über Aldoladdition und anschließende Makrolactonisierung. a) 1.1 Äquiv. DIBAH, CH_2Cl_2 , $-95 \rightarrow -80^\circ\text{C}$, 1 h, 93%; b) 1.1 Äquiv. BuLi, Et_2O , 0°C , 1.1 Äquiv. H_2O (in THF), dann **16**, 5 min, RT, dann **17**, 30 min, RT, 92%; c) 1.4 Äquiv. L-Selectride, THF, $-78 \rightarrow -60^\circ\text{C}$, 0.5 h, 8 Äquiv. HMPT, 12 Äquiv. MeI, $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 16 h, 78%; d) 1.4 Äquiv. TBAF, THF, RT, 3 h; 2.) TESCl, NEt_3 , kat. DMAP, RT, 1 h, 85% über 2 Stufen; e) 2 Äquiv. DIBAH, CH_2Cl_2 , $-95 \rightarrow -80^\circ\text{C}$, 1 h, 93%; f) 1.5 Äquiv. LDA, 1.5 Äquiv. **3**, $-78 \rightarrow -40^\circ\text{C}$, -78°C , dann **2**, 20 min, 92%, Diastereoselektion $\geq 95:5$; g) 6 Äquiv. Chlorameisensäure-2,2,2-trichlorethylester (TrocCl), 18 Äquiv. Pyridin, CH_2Cl_2 , 20°C , 0.5 h, 94%; h) 1.05 Äquiv. OsO₄, 1 Äquiv. NMO, THF/ $\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (5/5/1), RT, 16 h; 2.) 3 Äquiv. NaIO₄, EtOH/ H_2O (4/1), 22°C , 1 h; i) HF·Pyridin, Pyridin, THF, RT, 0.5 h, j) NaClO₂, NaH₂PO₄, $\text{iBuOH}/2,2\text{-Dimethyl-2-butene}$ (2/1), RT, 1 h, 63% über 4 Stufen; k) 2.0 Äquiv. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, 2.5 Äquiv. NEt_3 , RT, 1 h, dann langsame Zugabe (1 h) zu einer Lösung von 8 Äquiv. DMAP in Toluol (0.002 M bezogen auf Hydroxysäure), RT, 0.5 h, 65%; l) 80 Äquiv. Zn, 100 Äquiv. NH_4Cl , 80°C , 20 min; m) HF·Pyridin, Pyridin, 30°C , 7 d, 62% über 2 Stufen. – L-Selectride = Lithium-tri-sec-butylboranat; HMPT = Hexamethylphosphorsäuretriamid; TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid; TES = Triethylsilyl; DMAP = *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin; LDA = Lithiumdiisopropylamid; NMO = *N*-Methylmorpholin-N-oxid.

So lieferte das Phosphonat **16**^[5] in Gegenwart von in situ hergestelltem Lithiumhydroxid ($\text{BuLi}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$) mit dem Aldehyd **17** in kurzer Reaktionszeit und sehr guter Ausbeute das Enoylsultam **18** (X^* = Sultamrest). Die 1,4-Hydridaddition mit L-Selectride ergab zunächst das entsprechende Enolat, welches Methyliodid in exzellenter Diastereoselektion ($\geq 99:1$, HPLC) unter Bildung von **19** addierte.^[6] Als besonders kritisch erwies sich die Wahl der Schutzgruppe (PG) für die 15-OH-Funktion. Diese Schutzgruppe sollte alle Folgereaktionen bis zur Makrolactonisierung überdauern, allerdings auch jederzeit in Gegenwart des Epoxids entfernt werden – eine Forderung, die in Anbetracht der drohenden 15-12-Oxolanbildung besonders heikel erschien. Die ursprünglich gewählte TBS-Funktion erfüllte diese Bedingungen nur eingeschränkt, da ihre spätere Abspaltung lediglich in 40% Ausbeute gelang. Nach Umschüttung des 15-OTBS-Derivates **19** zum 15-OTES-Analogon **20** ließ sich hingegen jeder Syntheseschritt problemlos durchführen. Die reduktive Abspaltung des Auxiliars und die anschließende Aldoladdition des Aldehyds **2** mit dem Keton **3** lieferten **21** (Diastereoselektion $\geq 95:5$). Nach 7-OH-Schutz (Troc) unter Bildung von **22** wurde das terminale Olefin oxidativ gespalten, die 15-OH-Funktion durch Desilylierung freigelegt und der Aldehyd zur Secosäure **23** oxidiert. Yamaguchi-Makrolactonisierung, reduktive Entfernung der Troc-Schutzgruppe und Abspaltung der 3-OTBS-Schutzgruppe lieferten diastereomerenreines Epothilon B **1**.

Das frühzeitig angelegte Epoxid hat sich also unter folgenden Reaktionsbedingungen als stabil erwiesen: 1. Reduktion (neutral (DIBAH), ionisch (Selectride), metallisch (Zn)); 2. Oxidation (Osmiumtetroxid/Natriumperiodat, Natriumchlorit); 3. Basen (Fluorid im aprotischen Solvens, DMAP, LDA, Enolate), wobei besonders erstaunlich ist, dass C- und O-Anionen, die im 1,5-Abstand zu den Epoxidzentren gebildet wurden, das Epoxid nicht nucleophil öffnen; 4. Elektrophile (Acylierung mit Säurechlorid in der Yamaguchi-Reaktion). Von allen verwendeten Reagenzien hat lediglich wässrige Säure zur (hier gewünschten) intramolekularen Epoxidöffnung (**15** \rightarrow **10**) geführt. Abgesehen von dieser methodisch wertvollen Erkenntnis, die dem Vorurteil entgegentritt, Epoxide seien in jedem Fall labile Syntheseintermediate,^[7] hat die frühe Epoxideinführung auch Vorteile für die Synthese von **1** gebracht: So entfiel die bei der Epoxidierung der C12-C13-Doppelbindung^[8] mit *m*-Chlorperbenzoësäure beobachtete *N*-Oxidbildung am Thiazol ebenso wie die Bildung des (12S,13*R*)-Epoxids, das nur sehr schwer vom gewünschten Stereoisomer abgetrennt werden kann. Auch ist die Stereoselektion der Aldoladdition beträchtlich höher als in anderen Fällen.^[3b,f,g] Die Reaktionsführung über den Ester **4** erlaubt die ungewöhnlich effiziente Kettenverlängerung durch Claisen-Umlagerung, so dass die Synthese insgesamt ohne nennenswertes stereochemisches Leck verläuft. Zudem lassen sich bei der Synthese von Epothilonderivaten nach erfolgter Epoxidierung problemlos weitere Doppelbindungen einführen. Heikel erscheinen jedoch die notwendigen Schutzgruppenoperationen, wobei besonders die Umschüttung an 15-O zu nennen wäre. Was nun die Rolle des Epoxids hinsichtlich der biologischen Aktivität von Epothilon B anlangt, so muss angesichts der hohen Stabilität des Oxirans

bezweifelt werden, dass dieses unter den physiologischen Bedingungen geöffnet wird. Eher scheint der Epoxidring als solcher chemisch unverändert an den Rezeptor zu gelangen oder ist an einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung zur 3-OH-Funktion beteiligt, so dass eine günstige Konformation resultiert.^[9]

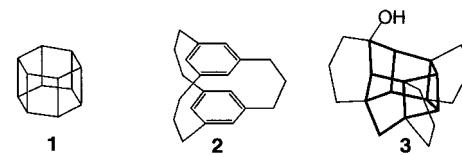
Eingegangen am 27. April 1999 [Z13320]

- [1] a) Isolierung der Epothilone: G. Höfele, N. Bedorf, K. Gerth, H. Reichenbach (GBF), DE-B 4138042, **1993** [*Chem. Abstr.* **1993**, *120*, 52841]; b) Antitumoraktivität: 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; c) Übersicht über die Chemie und Biologie der Epothilone: K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2120; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2014.
- [2] a) 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; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2093; b) K. C. Nicolaou, N. Wissinger, J. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel, *Nature* **1997**, *387*, 268.
- [3] a) 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; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 757; b) 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; c) D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, D.-S. Su, T. Kamenecka, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073; d) S. A. May, P. A. Grieco, *Chem. Commun.* **1998**, 1597; e) D. Schinzer, A. Bauer, J. Schieber, *Synlett* **1998**, 861; f) A. Balog, C. Harris, K. Savin, X.-G. Zhang, T.-C. Chou, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2821; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2675; g) J. Mulzer, A. Mantoulidis, E. Öhler, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8633; h) J. D. White, R. G. Carter, K. F. Sundermann, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 684.
- [4] Übersicht: H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenzhe, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.
- [5] *ent-15*: W. Oppolzer, D. Dupuis, G. Poli, T. M. Raynham, G. Bernardelli, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5885.
- [6] W. Oppolzer, G. Poli, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4717.
- [7] a) Übersicht: J. Gorzynski Smith, *Synthesis* **1983**, 629. Epoxide als Intermediate in Naturstoffsynthesen z.B.: b) Monensin: G. Schmid, T. Tukuyama, K. Akasaka, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 259; c) Lonomycin A: D. A. Evans, A. M. Ratz, B. E. Huff, G. S. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3448; d) Brevetoxin: K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 644; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 589. Zur Stabilität von früh angelegten Epoxiden bei der Synthese von Epoxid-Naturstoffen siehe z.B.: e) E. J. Corey, B. B. Snider, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2549; f) E. J. Corey, J. P. Dittami, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 256; g) D. A. Evans, A. S. Kim, R. Metternich, V. J. Novack, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5921.
- [8] G. Höfle, N. Glaser, M. Kiffe, H. J. Hecht, F. Sasse, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2090; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1971.
- [9] M. Wang, X. Xia, Y. Kim, D. Hwan, J. M. Jansen, M. Botta, D. C. Liotta, J. P. Snyder, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 43.

Bildung einer neuartigen Käfigverbindung mit einem Pentacyclo[6.3.0.1^{4,11}.0^{2,6}.0^{5,10}]dodecan-Skelett durch Photolyse von [3₄](1,2,4,5)Cyclophan**

Chultack Lim, Mikio Yasutake und Teruo Shinmyozu*

Prismane bilden eine faszinierende Familie von (CH)_n-Polyedern,^[1] aus der einige Mitglieder – Prismane,^[2] Cuban^[3] und Pentaprismane^[4, 5] – erfolgreich synthetisiert worden sind. Seit kurzem konzentriert man sich auf das herausfordernde Ziel, höhere Prismane und besonders die Hexaprismane **1** zu synthetisieren. Trotz vieler Versuche haben sich diese der Synthese bisher entzogen, hauptsächlich mangels geeigneter Synthesewege und wegen der gegenüber den niedrigeren Prismane zu erwartenden höheren Spannung. Bei unserem Versuch zum Aufbau des Hexaprismanskeletts durch Photolyse mehrfach verbrückter [3_n]Cyclophane (*n*=3–6) optimierten wir zunächst die Reaktionsbedingungen unter Verwendung des kleinsten Homologen, [3₃](1,3,5)Cyclophan **2**.



Dabei stellten wir fest, dass **2** bei Bestrahlung mit einer Niederdruck-Hg-Lampe in H₂O-gesättigtem CH₂Cl₂ in das Bishomopentaprisman **3** überführt wird.^[6] Um die Hexaprismane-Derivate zu synthetisieren und weitere Informationen über den Reaktionsmechanismus zu erhalten, wurde die Photolyse des nächsthöheren Homologen von **2**, [3₄](1,2,4,5)Cyclophan **4**, untersucht,^[7] das kürzlich durch eine verbesserte und praktikable Synthesemethode leicht zugänglich geworden ist.^[8]

Eine Lösung von **4** in H₂O-gesättigtem CH₂Cl₂ (6.9 × 10⁻⁴ mol L⁻¹) wurde mit einer Niederdruck-Hg-Lampe 1.5 h bei Raumtemperatur unter Ar bestrahlt. Der Verlauf der Reaktion wurde dabei mittels HPLC und DC verfolgt. Die säulenchromatographische Trennung des Rohprodukts (Kieselgel; AcOEt/Hexan, 1/2) lieferte die Ausgangsverbindung **4** (45 %) und die neue Käfigverbindung **5** in Form farbloser Kristalle (7 %; Schema 1).^[9] Das Massenspektrum deutete auf die Summenformel C₂₄H₃₂O₂ (*m/z* 352.2). Das Fragmention des

[*] Prof. Dr. T. Shinmyozu, Dr. C. Lim

Institute for Fundamental Research of Organic Chemistry (IFOC)

Kyushu University

Hakozaki 6-10-1, Fukuoka 812-8581 (Japan)

Fax: (+81) 92-642-2735

E-mail: shinmyo@ms.ifoc.kyushu-u.ac.jp

M. Yasutake

Department of Chemistry

Graduate School of Science, Kyushu University

Hakozaki 6-10-1, Fukuoka 812-8581 (Japan)

[**] Multibridged [3_n]Cyclophanes, 8. Mitteilung. Diese Arbeit wurde durch einen Grant-in-Aid („Herstellung delokalizierter elektronischer Systeme“, No. 11133244) vom japanischen Ministerium für Bildung, Wissenschaft, Sport und Kultur gefördert. – 7. Mitteilung: Lit. [8]; 6. Mitteilung: Lit. [6].