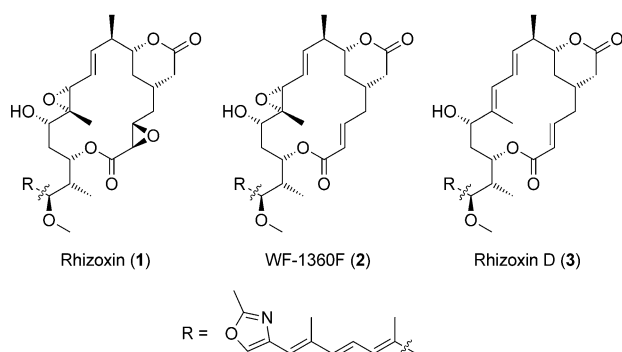


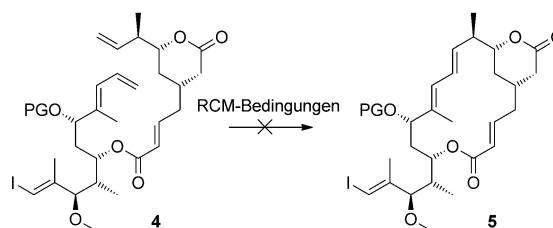
Totalsynthese des Tubulinhemmers WF-1360F über eine durch Ringschluss-Alkinmetathese vermittelte Makrocyclisierung**

Christian M. Neuhaus, Marc Liniger, Martin Stieger und Karl-Heinz Altmann*

Rhizoxin (**1**) ist ein 16-gliedriges Makrolid, das erstmals 1984 von Okuda und Mitarbeitern aus dem pflanzenpathogenen Pilz *Rhizopus chinensis* isoliert wurde und das als Phytotoxin die Reisfäule auslöst.^[1,2] Hertweck und Partida-Martinez zeigten 2005, dass es sich bei **1** nicht um einen Pilzmetaboliten handelt – vielmehr wird es von einem bakteriellen Endosymbionten der Gattung *Burkholderia* produziert.^[3] Rhizoxin (**1**) ist ein potenter Hemmer der eukaryotischen Tubulinpolymerisation^[4] und hat sowohl in vitro wie auch in vivo eine deutliche Antitumoraktivität;^[5] die Substanz wurde bis hin zur Phase II klinisch entwickelt, zeigte dort aber keine therapie-relevante Wirkung.^[6] Außer **1** selbst konnten aus Fermentationsbrühen von *Rhizopus chinensis*^[4,5a,7] oder *Burkholderia rhizoxina* noch weitere verwandte Verbindungen isoliert werden,^[8] darunter auch die Desepoxyvarianten WF-1360F (**2**) und Rhizoxin D (**3**);^[4] für **2** wurde gegenüber **1** eine ähnliche^[5a] oder sogar wesentliche stärkere Zellwachstumshemmende Wirkung beschrieben.^[8]



Für Rhizoxine ist eine ganze Reihe von Totalsynthesen bekannt, von denen die meisten die Synthese von Rhizoxin D (**3**) zum Ziel hatten.^[9] Bisher wurde erst eine einzige Synthese von **1** erfolgreich abgeschlossen,^[10] und bis zum heutigen Tag wurde keine Synthese von **2** beschrieben. Wir waren nun im Rahmen einer geplanten Studie zur biologischen Aktivität seitenkettenmodifizierter Rhizoxine daran interessiert, eine neue Synthese von **2** und **3** zu entwickeln. Dabei wollten wir vor allem untersuchen, ob sich der Makrolactonring durch eine Ringschlussmetathese (RCM)^[11] würde aufbauen lassen, ein Ansatz, der bei keiner der bekannten Rhizoxinsynthesen verfolgt worden war; als direktes Produkt der Cyclisierungsreaktion wurde dabei das Vinylidiod **5** anvisiert, das als gemeinsame Vorstufe für **2** und **3** wie auch für unterschiedlich seitenkettenmodifizierte Analoga fungieren sollte (Schema 1). Trotz umfangreicher experimenteller Versuche



Schema 1. PG = Schutzgruppe.

gelang es uns jedoch nicht, das Vinylidiod **5** über eine Ringschlussmetathese herzustellen, und zwar weder aus dem Dien **4** noch aus einer Vielzahl alternativer Substrate für die RCM-Reaktion (Schema 1).^[12] Die ursprünglich vorgesehene Synthesestrategie musste somit modifiziert werden, und eine Möglichkeit, die wir hierbei in Betracht zogen, war der Aufbau des Makrolactonrings durch eine Ringschluss-Alkinmetathese (RCAM).^[13] Dies hätte es uns ermöglicht, die im Rahmen der Synthese von **4** gewonnenen Erkenntnisse (sowie entsprechende Zwischenprodukte) soweit wie möglich in den neuen Syntheseansatz mit einzubeziehen. Die RCAM hat sich in jüngerer Zeit, und das vor allem wegen der Arbeiten von Fürstner und Mitarbeitern zur Entwicklung neuer Katalysatoren,^[14] zu einem wertvollen Hilfsmittel für die Totalsynthese makrocyclischer Naturstoffe entwickelt.^[15]

Hier beschreiben wir nun die erste Totalsynthese des Naturstoffs WF-1360F (**2**), und zwar basierend auf einer RCAM-vermittelter Makrocyclisierung und der sich daran anschließenden, hochselektiven Umwandlung der Dreifachbindung in eine *E*-konfigurierte Doppelbindung durch radikalische Reduktion und nachfolgende Isomerisierung der

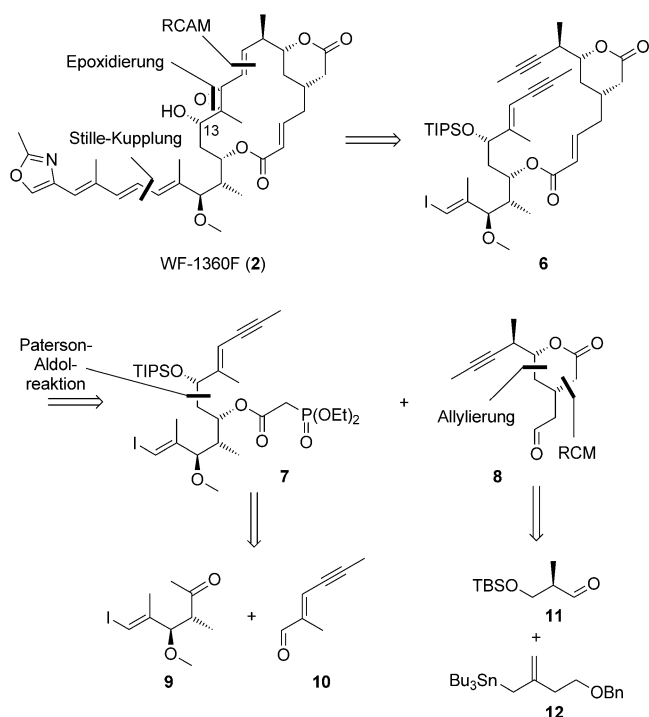
[*] M. Sc. C. M. Neuhaus,^[†] M. Sc. M. Liniger,^[†] Prof. Dr. K.-H. Altmann Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) Zürich, Departement Chemie und Angewandte Biowissenschaften, Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, HCI H405 Wolfgang-Pauli-Strasse 10, 8093 Zürich (Schweiz) E-Mail: karl-heinz.altmann@pharma.ethz.ch Homepage: http://www.pharma.ethz.ch/institute_groups/institute_groups/pharmaceutical_biology/

Dr. M. Stieger
Basilea Pharmaceutica International Ltd.
Basel (Schweiz)

[†] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (SNF) unterstützt (Projekt 200021_126511). Wir danken Prof. Dr. Alois Fürstner (MPI für Kohlenforschung, Mülheim) für die großzügige Bereitstellung der RCAM-Katalysatoren.

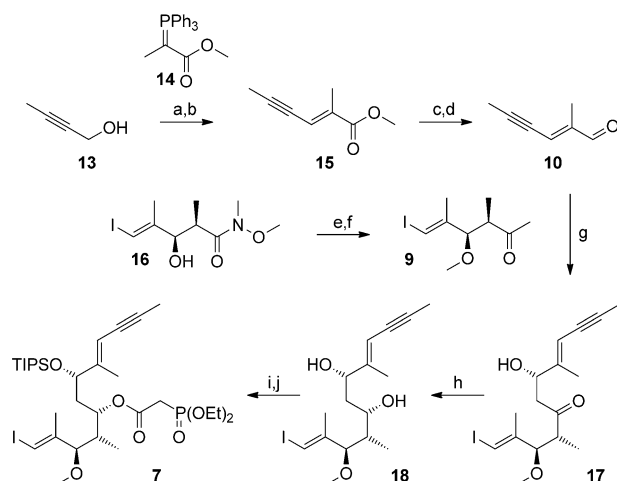
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201300576> zu finden.



Scheme 2. Zielstruktur und Retrosynthese. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TIPS = Triisopropylsilyl.

entstandenen *Z*-Doppelbindung. Die Retrosynthese von WF-1360F (**2**) und Rhizoxin D (**3**) führt in den ersten Bindungsbrüchen zum Diin **6** (Schema 2), das durch RCM mit nachfolgender Reduktion der resultierenden Dreifachbindung, Stille-Kupplung (zur Fertigstellung der Seitenkette), Entschützung der C13-OH-Gruppe und gerichtete Epoxidierung (im Falle von **2**) in die Zielmoleküle überführt werden sollte. Das Diin **6** wiederum würde durch eine Horner-Wadsworth-Emmons(HWE)-Reaktion des Phosphonats **7** mit dem Aldehyd **8** erhalten werden, wobei **7** durch eine Paterson-Aldolreaktion^[16] des Methylketons **9** mit dem ungesättigten Aldehyd **10** sowie eine anschließende stereo-selektive 1,3-Reduktion des entstandenen β -Hydroxyketons zugänglich gemacht werden sollte; der Aldehyd **8** sollte über den Aldehyd **11** und das Stannan **12** als frühe Zwischenprodukte erhalten werden.

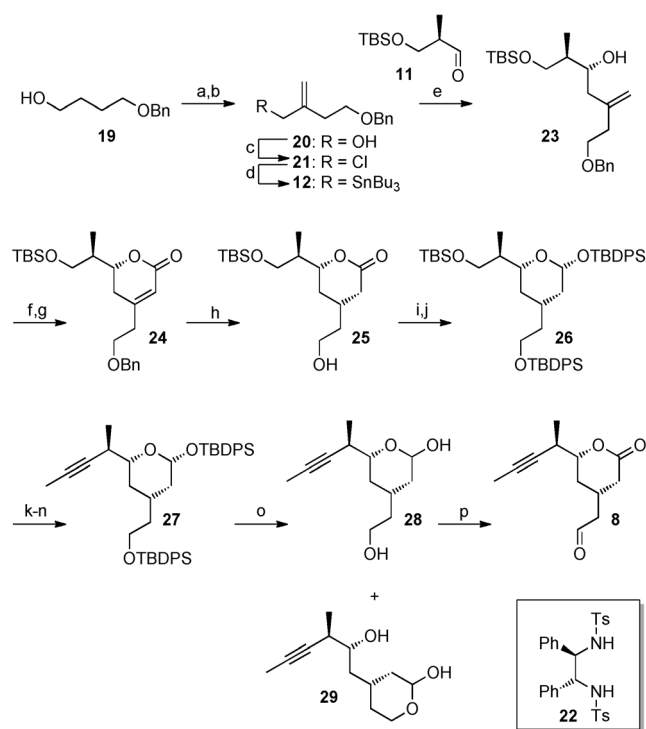
Die ersten beiden Stufen der Synthese von Baustein **7** bestanden in der Oxidation von 2-Butin-1-ol (**13**) mit MnO_2 und der anschließenden Wittig-Olefinierung des gebildeten Aldehyds mit dem Phosphonium-Ylid **14**,^[17] was in moderater Ausbeute (45 %) zum Ester **15** führte (Schema 3). Die Reduktion von **15** mit LiAlH_4 und die Oxidation des erhaltenen Allylalkohols mit MnO_2 lieferten den benötigten Aldehyd **10**. Dessen Reaktion mit dem aus dem Keton **9**^[18] gebildeten Bor-Enolat ergab unter optimierten Bedingungen das β -Hydroxyketon **17** in ca. 70 % Ausbeute (**9** wurde durch Methylierung des Alkohols **16**^[18] mit MeI/NaH bei 0 °C und anschließende Reaktion mit MeMgCl in 92 % Gesamtausbeute erhalten); das Produkt konnte allerdings nicht in reiner Form isoliert werden, sondern enthielt einige Verunreinigungen, in erster Linie Isopinocampheol, die erst nach der folgenden



Scheme 3. a) MnO_2 , CH_2Cl_2 , RT; b) **14**, CH_2Cl_2 , Rückfluss, 45 % (bezogen auf **14**); c) LiAlH_4 , Et_2O , 0 °C; d) MnO_2 , CH_2Cl_2 , RT, 82 % (2 Stufen); e) NaH , MeI , THF/DMF 3:1, 0 °C, 99%; f) MeMgCl , THF , $-20 \rightarrow 0$ °C, 93 %; g) (+)-DIPCl, NEt_3 , CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow -25$ °C; h) $(\text{NMe}_4)\text{BH}(\text{OAc})_3$, AcOH , MeCN , $-40 \rightarrow -20$ °C, 66 % (2 Stufen); i) TIPSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , -78 °C, 97 %; j) CME-Carboxidiimid-TsO, DMAP, $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{COOH}$, CH_2Cl_2 , 0 °C \rightarrow RT, 82 %. CME = *N*-Cyclohexyl-*N'*-(2-morpholinoethyl), DIPCl = Chlordiisopinocampheylboran, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, OTf = Trifluormethansulfonat, TsO = *p*-Toluolsulfonat.

Reaktionsstufe entfernt werden konnten. Die Reduktion von **17** mit $(\text{NMe}_4)\text{BH}(\text{OAc})_3$ ^[19] lieferte das gewünschte 1,3-*anti*-Diol **18** als das einzige isolierbare Isomer in 66 % Ausbeute (bezogen auf **9**). Bei der Umsetzung von **18** mit TIPSOTf bei -78 °C bildete sich selektiv der C13-TIPS-Ether (Zählweise wie für das Rhizoxin), der in 97 % Ausbeute erhalten wurde. Die Carboxidiimid-vermittelte Veresterung dieses Alkohols mit der Diethylphosphonoessigsäure lieferte schließlich den Baustein **7** in guter Ausbeute (82 %).

Die Synthese des Bausteins **8** ging von Butan-1,4-diol aus, das zunächst in seinen Monobenzylether **19** überführt wurde;^[20] **19** wurde oxidiert, und der erhaltene Aldehyd wurde in situ in ausgezeichneter Ausbeute (86 %) α -methyleniert ($\text{CH}_2\text{NMe}_2\text{Cl}$, DBU), wobei eine modifizierte Variante eines ursprünglich von Ogasawara und Mitarbeitern entwickelten Verfahrens zur Anwendung kam (Schema 4).^[21] Eine Reduktion mit LiAlH_4 führte zum Alkohol **20**, der über eine Appel-Reaktion in das Allylchlorid **21** überführt wurde. Die Umwandlung dieses Chlorids in das Stannan **12** erfolgte mithilfe einer Barbier-ähnlichen Reaktion^[22] von **21**, Magnesiumspänen und Tributylzinnchlorid unter Behandlung mit Ultraschall (quantitativ, 80 % Reinheit gemäß ^1H -NMR-Spektroskopie). Das Stannan **12** erwies sich als äußerst anfällig für eine Protodestannylierung. Eine solche wurde selbst bei Kontakt mit gepuffertem Kieselgel beobachtet, was eine chromatographische Reinigung der Substanz unmöglich machte. Allerdings erwies sich das nach einfacher extraktiver Aufarbeitung der Reaktion erhaltene Material als genügend rein für die nächste Stufe. Diese umfasste die Transmetallierung von **12** mit einem von Corey und Mitarbeitern entwickelten Bromborankomplex [hergestellt aus BBr_3 und bis-tosyliertem (*R,R*)-DPEN (**22**)^[23] unter von Williams et al.

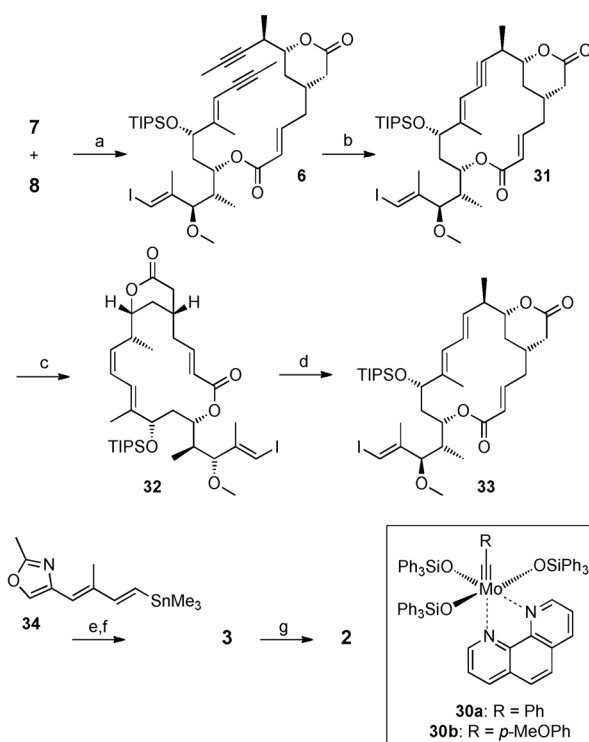


Scheme 4. a) $(\text{COCl})_2$, DMSO, NEt_3 , CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 0^\circ\text{C}$, dann $\text{CH}_2\text{NMe}_2\text{Cl}$, DBU, RT, 86%; b) LiAlH_4 , THF, 0°C , 96%; c) CCl_4 , PPh_3 , MeCN, RT, 95%; d) Mg , Bu_3SnCl , THF, Ultraschall, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, quant., 80% Reinheit; e) BBr_3 , Ligand **22**, CH_2Cl_2 , RT, dann **12**, RT, 18 h, dann **11**, -78°C , 74% (2 Stufen, d.r. 10:1); f) Acryloylchlorid, DIEA, CH_2Cl_2 , -40°C , 85%; g) Hoveyda-Grubbs-II-Katalysator, DCE, Rückfluss, 89%; h) H_2 (9 bar), $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$, EtOAc , RT, 98%; i) DIBALH, CH_2Cl_2 , -78°C ; j) TBDPSCI, Imidazol, CH_2Cl_2 , RT, 90% (2 Stufen); k) NaIO_4 , THF/Wasser 4:1, RT, 87%; l) $(\text{COCl})_2$, DMSO, NEt_3 , CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 96%; m) CBr_4 , PPh_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , 99%; n) $n\text{BuLi}$, Mel, THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 94%; o) TBAF, AcOH, THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, quant. (**28/29** 2:1); p) TEMPO, BAIB, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (kat.), CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 62%. BAIB = Bis-(acetoxy)iodbenzol, Bn = Benzyl, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, DCE = 1,2-Dichlorethan, DIBALH = Diisobutylaluminiumhydrid, DIEA = *N,N*-Diisopropylethylamin, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl.

beschriebenen Bedingungen^[24] und dessen Reaktion mit dem Aldehyd **11** bei -78°C . Der dabei gebildete Alkohol **23** wurde in sehr guter Ausbeute und mit hoher Diastereoselektivität erhalten (74% über 2 Stufen, d.r. 10:1, 94-proz. Rückgewinnung von **22**). Im Unterschied dazu lieferten Bedingungen, die sich lediglich auf eine Felkin-Anh-Kontrolle der Stereoselektivität der Reaktion stützten ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), **23** nur mit schlechter Diastereoselektivität (d.r. 1.9:1).^[25] Die Veresterung von **23** mit Acryloylchlorid und die anschließende RCM mit Hoveyda-Grubbs-II-Katalysator^[11] (10 Mol-%) führten zum Dihydropyran **24**; dessen Hydrierung über dem Pearlman-Katalysator (5 Mol-%) lieferte das δ -Lacton **25** als reines Isomer.^[26] Die Gesamtausbeute für die dreistufige Sequenz von **23** zu **25** betrug 74%. Die weitere Umwandlung von **25** in das Alkin **8** erforderte zunächst die Reduktion zum (geschützten) Lactol **26**. Sämtliche Versuche, die Dreifachbindung durch Corey-Fuchs-Reaktion in Gegenwart der Lactonfunktion einzuführen, resultierten lediglich in der

Zersetzung des Ausgangsmaterials. Der Tris(silylether) **26** wurde durch Reduktion von **25** mit DIBALH und anschließende Reaktion des Halbacetals mit TBDPSCI als einziges Isomer in 90% Gesamtausbeute erhalten (mit sämtlichen Substituenten am Tetrahydropyranring in äquatorialen Positionen).^[27] Die selektive Spaltung des primären TBS-Ethers gelang mit NaIO_4 in wässrigem THF;^[28] Swern-Oxidation, Corey-Fuchs-Alkinylierung und Abfangen des intermediär gebildeten Lithiumacetylids mit MeI lieferten das Alkin **27** in hervorragender Gesamtausbeute (78% über 4 Stufen). Die gleichzeitige Spaltung beider Silylethergruppierungen mit TBAF/AcOH ergab ein nicht trennbares Gemisch der Lactole **28** und **29** (jeweils als Paar von Diastereoisomeren; 2:1-Verhältnis zugunsten des gewünschten Isomers **28**), dessen Umsetzung mit Bis(acetoxy)iodbenzol (2.2 Äquiv.) in Gegenwart katalytischer Mengen von TEMPO (19 Mol-%) und $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (4 Mol-%)^[29] in 62% Ausbeute zum isomerenreinen Baustein **8** führte (bezogen auf den Bis-TBDPS-Ether **27**).^[30]

Die beiden Bausteine **7** und **8** konnten mithilfe einer HWE-Reaktion (DBU/LiCl)^[31] in hoher Ausbeute zum Diin **6** verknüpft werden, dem Substrat für die RCAM-vermittelte Ringschlussreaktion (Schema 5). **6** lieferte in Gegenwart von 10 Mol-% des Fürstner-Katalysators **30a**^[14,15] (Schema 5) den



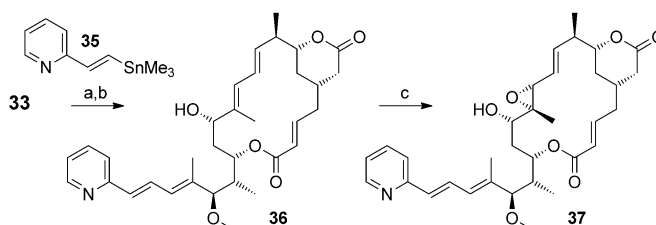
Scheme 5. a) LiCl , DBU, THF/MeCN 3:1, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 81% (88% brsm); b) Katalysator **30a** oder **30b**, MnCl_2 , Toluol, 5-Å-Molekularsieb, 125°C , **30a**: 69%, **30b**: 63% (67% brsm); c) 1. $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$, CH_2Cl_2 , RT; 2. 1-Ethylpiperidiniumhypophosphit, Benzol, Rückfluss, 74% für 3 Zyklen, nur Z; d) AIBN, PhSH, Benzol, Rückfluss, 88%, $E/Z = 20:1$; e) $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$, DMF, RT, 68%; f) HF-Py, Py, THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 54%; g) $t\text{BuOOH}$, $[\text{VO}(\text{acac})_2]$, Benzol, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 65%, 29% nach präp. RP-HPLC. acac = Acetylacetonato, AIBN = Azobisisobutyronitril, brsm = bezogen auf wiedergewonnenes Ausgangsmaterial, Py = Pyridin.

gewünschten Makrocyclus **31** in beeindruckender Ausbeute (69%). Eine leicht geringere Ausbeute an **31** wurde mit dem Katalysator **30b** erhalten (63%), aber dieser Unterschied hat vermutlich keine statistische Signifikanz – es ist auch denkbar, dass die leicht verschiedenen Ausbeuten auf die unterschiedlichen Maßstäbe, in denen die beiden Reaktionen durchgeführt wurden, zurückzuführen sind. So wurde die Reaktion mit **30b** mit 900 μmol **6** durchgeführt, diejenige mit **30a** jedoch nur mit 45 μmol . Um einen effizienten Ringchluss zu erreichen, war eine Temperatur von mindestens 120 °C erforderlich (bei Reaktionszeiten von 3 bis 27 h), was für eine außergewöhnliche thermische Stabilität der Katalysatoren **30a** und **30b** spricht.

Die nachfolgende Reduktion der Dreifachbindung in **31** erwies sich als wesentlich schwieriger als ursprünglich erwartet. Versuche, diese Reduktion durch eine übergangsmetallkatalysierte Hydrierung, durch Hydrostannylierung, Hydroborierung oder Hydrozirconierung herbeizuführen, waren erfolglos. Lediglich die Hydrosilylierung mit $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ und Trosts Katalysator $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ (Cp = Cyclopentadienyl) – nicht aber mit $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$; Cp^* = Pentamethylcyclopentadienyl – erwies sich als gangbar.^[32] Allerdings lieferte die nachfolgende Protodesilylierung mit AgF ^[33] nur moderate Ausbeuten (30–40% über 2 Stufen), und zudem waren die erhaltenen Selektivitäten unbefriedigend (E/Z = 1:4.7–1:2.6), und die Resultate waren generell schlecht reproduzierbar. Der effizienteste Ansatz zur weiteren Umwandlung des Alkins **31** bestand schließlich darin, dieses durch die reduktive Dekomplexierung des entsprechenden Acetylenhexacarbonyldicobaltkomplexes mit Ethylpiperidiniumhypophosphit (EHPH)^[34,35] in situ zunächst in das *Z*-Olefin **32** zu überführen. **32** wurde auf diese Weise in 74% Ausbeute in reiner Form erhalten; jedoch waren hierfür drei Reaktionszyklen erforderlich, weil nur so ein vollständiger Umsatz des Alkins **31** erreicht werden konnte. Da sich das Olefin **32** und das Alkin **31** als nicht trennbar erwiesen, war der vollständige Verbrauch von **31** eine zwingende Voraussetzung für die Isolierung von **32** in reiner Form. Die anschließende *Z*→*E*-Isomerisierung mithilfe von AIBN/PhSH in Benzol unter Rückfluss verlief problemlos und lieferte das *E*-Olefin **33** in 88% Ausbeute (E/Z = 20:1).^[36] Die Gesamtausbeute an **33** für die längste lineare Sequenz (d.h. ausgehend von **19**, 20 Stufen) betrug 6.8%.

Die weitere Umwandlung des Vinylidids **33** in Rhizoxin D (**3**) über eine Stille-Kupplung mit dem Stannan **34** und die anschließende Entfernung der TIPS-Schutzgruppe mit HF-Pyridin erfolgten gemäß Literaturangaben.^[18,37] Rhizoxin D (**3**) wurde dabei in einer Gesamtausbeute von 37% für die beiden Stufen erhalten. Diese Ausbeute ist niedriger als die in der Literatur beschriebenen Werte (50%^[18] und 76%^[37]), es wurden jedoch keine Versuche unternommen die Umwandlung von **33** in **3** zu optimieren. Es soll aber angemerkt werden, dass sowohl das geschützte Produkt der Stille-Kupplung wie auch **3** sehr empfindliche Verbindungen sind, die sich leicht zersetzen und deshalb schwer zu reinigen waren.^[27,38] In einer letzten Stufe lieferte die gerichtete Epoxidierung der 11,12-Doppelbindung in **3** mit *t*BuOOH/ $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ ^[39] den Naturstoff WF-1360F (**2**) in 65% Ausbeute und mit einer Reinheit von ca. 73%. Eine anschlie-

ßende Reinigung mithilfe präparativer Umkehrphasen(RP)-HPLC ergab analytisch reines **2**. Die NMR-spektroskopischen Daten für **3** und **2** waren in vollständiger Übereinstimmung mit den Literaturdaten für natürliches Rhizoxin D^[7] bzw. WF-1360F.^[8] Unter Verwendung des Stannans **35** wurde das Vinylidid **33** auch in die seitenkettenmodifizierten Rhizoxinanaloge **36** und **37** überführt; dabei wurde **36** in deutlich besserer Gesamtausbeute als **3** erhalten (65 bzw. 37%; Schema 6).



Schema 6. a) $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$, DMF, RT, 97%; b) HF-Py, Py, THF, 0 °C → RT, 67%; c) 1. *t*BuOOH, $[\text{VO}(\text{acac})_2]$, Benzol, 0 °C → RT; 2. präp. RP-HPLC, 34%.

Die zellwachstumshemmende Wirkung von **2**, **3**, **36** und **37** wurde an zwei menschlichen Krebszelllinien untersucht (Tabelle 1): MiaPaCa (Pankreascarcinom) und HCT116 (Coloncarcinom). Für WF-1360F (**2**) waren die IC_{50} -Werte für die

Tabelle 1: Antiproliferative Aktivität von WF-1360F (**2**), Rhizoxin D (**3**) sowie der Analoga **37** und **36** (IC_{50} -Werte [nM]).^[a]

Verbindung	MiaPaCa	HCT116
2	5.1 ± 0.74	4.5 ± 0.38
3	75 ± 6.9	49 ± 6.6
37	45 ± 1.8	29 ± 6.1
36	1432 ± 246	297 ± 2.4

[a] Zellen wurden 72 h mit der entsprechenden Verbindung behandelt. Die gezeigten Daten sind Durchschnittswerte ± Standardfehler des Mittelwerts. Detaillierte Angaben finden sich in den Hintergrundinformationen.

Hemmung des Wachstums dieser Zellen im einstellig nanomolaren Bereich, im Einklang mit publizierten Daten zur Aktivität von natürlichem **2** gegenüber K-562- und L929-Zellen;^[8] für murine P388-Zellen (Leukämie) sind sogar subnanomolare IC_{50} -Werte beschrieben worden.^[5a] Die Entfernung einer Alkeneinheit in der Seitenkette bei gleichzeitigem Ersatz des Oxazolrings durch einen Pyridinring führte für **37** lediglich zu einem moderaten (6–10-fachen) Anstieg der IC_{50} -Werte, was zeigt, dass auch Analoga mit verkürzten (und potenziell stabileren) Seitenketten immer noch relevante biologische Aktivität aufweisen können.^[40] Dagegen erwiesen sich die Desoxyverbindungen **3** und **36** beide als wesentlich (mehr als 10-mal) weniger aktiv als die entsprechenden Stammverbindungen mit einer Epoxidgruppierung. Dieser Befund widerspricht der in der Literatur weit verbreiteten Annahme, dass Rhizoxin D (**3**) eine dem Rhizoxin (**1**) vergleichbare biologische Aktivität aufweist und kam damit sehr überraschend;^[9] allerdings ist hinzuzufügen, dass es unseres

Wissens in der Literatur keine Originaldaten zu den Wirkungen von **3** auf Säugerzellen gibt.^[41]

Uns ist eine Totalsynthese des mitosehemmenden Naturstoffs WF-1360F (**2**) gelungen, deren Erfolg wesentlich durch eine RCAM-vermittelte Makrocyclisierung und die effiziente Umwandlung der entstandenen Dreifachbindung in eine *E*-konfigurierte Doppelbindung bestimmt war. Die erfolgreiche Umsetzung dieser Strategie ist auch insofern bemerkenswert, als sämtliche Versuche, den Makrocyclus über eine entsprechende RCM-Reaktion aufzubauen, gescheitert waren. Unsere Synthese bietet einen effizienten Zugang zum Vinyl-iodid **33**, das als gemeinsame Vorstufe bei der Synthese seitenkettenmodifizierter Rhizoxinanaloge für Struktur-Wirkungs-Studien und Optimierungsarbeiten fungieren kann.

Eingegangen am 22. Januar 2013

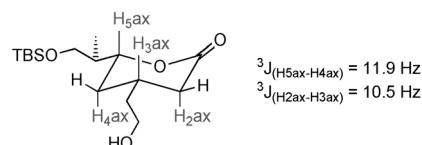
Online veröffentlicht am 22. April 2013

Stichwörter: Metathese · Naturstoffe · Rhizoxin · Totalsynthesen · Wirkstoff-Forschung

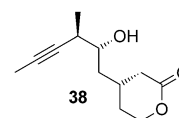
- [1] S. Iwasaki, H. Kobayashi, J. Furukawa, M. Namikoshi, S. Okuda, Z. Sato, I. Matsuda, T. Noda, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 354–362.
- [2] Aufklärung der absoluten Konfiguration von **1**: S. Iwasaki, M. Namikoshi, H. Kobayashi, J. Furukawa, S. Okuda, A. Itai, A. Kasuya, Y. Iitaka, Z. Sato, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 424–429.
- [3] L. P. Partida-Martinez, C. Hertweck, *Nature* **2005**, *437*, 884–888.
- [4] M. Takahashi, S. Iwasaki, H. Kobayashi, S. Okuda, T. Murai, Y. Sato, T. Haraguchi-Hiraoka, H. Nagano, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 66–72.
- [5] a) S. Kiyoto, Y. Kawai, T. Kawakita, E. Kino, M. Okuhara, I. Uchida, H. Tanaka, M. Hashimoto, H. Terano, M. Kohsaka, H. Aoki, H. Imanaka, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 762–772; b) T. Tsuruo, T. Ohhara, H. Iida, S. Tsukagoshi, Z. Sato, I. Matsuda, S. Iwasaki, S. Okuda, F. Shimizu, K. Sasagawa, M. Fukami, K. Fukuda, M. Arakawa, *Cancer Res.* **1986**, *46*, 381–385.
- [6] a) H. L. McLeod, L. S. Murray, J. Wanders, A. Setanoians, M. A. Graham, N. Pavlidis, B. Heinrich, W. W. Ten Bokkel Huinink, D. J. Wagener, S. Aamdal, J. Verweij, *Br. J. Cancer* **1996**, *74*, 1944–1948; b) A. R. Hanauske, G. Catimel, S. Aamdal, W. Ten Bokkel Huinink, R. Paridaens, N. Pavlidis, S. B. Kaye, A. Te Velde, J. Wanders, J. Verweij, *Br. J. Cancer* **1996**, *73*, 397–399.
- [7] S. Iwasaki, M. Namikoshi, H. Kobayashi, J. Furukawa, S. Okuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 1387–1390.
- [8] K. Scherlach, L. P. Partida-Martinez, H.-M. Dahse, C. Hertweck, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11529–11536.
- [9] Übersichtsartikel: J. Hong, J. D. White, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5653–5681.
- [10] M. Nakada, S. Kobayashi, S. Iwasaki, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1039–1042.
- [11] Allgemeine Übersicht über die Metathesereaktion: A. H. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature* **2007**, *450*, 243–251.
- [12] Über diese Arbeiten soll an anderer Stelle berichtet werden.
- [13] Übersichtsartikel: A. Fürstner, P. W. Davies, *Chem. Commun.* **2005**, 2307–2320.
- [14] Siehe z.B.: a) J. Heppekaussen, R. Stade, A. Kondoh, G. Seidel, R. Goddard, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10281–10299; b) J. Heppekaussen, R. Stade, R. Goddard, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11045–11057.
- [15] Siehe z.B.: a) J. Willwacher, N. Kausch-Busies, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12207–12212; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12041–12046; b) W. Chaladaj, M. Corbet, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7035–7039; *Angew. Chem. Int. Ed.*

2012, *51*, 6929–6933; c) V. Hickmann, A. Kondoh, B. Gabor, M. Alcazaro, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13471–13480; d) K. Lehr, R. Mariz, L. Leseurre, B. Gabor, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11575–11579; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11373–11377; e) K. Micoine, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14064–14066.

- [16] I. Paterson, J. M. Goodman, M. A. Lister, R. C. Schumann, C. K. McClure, M. D. Norcross, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663–4684.
- [17] M. Handa, K. A. Scheidt, M. Bossart, N. Zheng, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1031–1035.
- [18] J. D. White, P. R. Blakemore, N. J. Green, E. B. Hauser, M. A. Holoboski, L. E. Keown, C. S. Nylund Kolz, B. W. Phillips, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7750–7760.
- [19] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560–3578.
- [20] M. T. Crimmins, A. C. DeBaillie, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4936–4937.
- [21] S. Takano, K. Inomata, K. Samizu, S. Tomita, M. Yanase, M. Suzuki, Y. Iwabuchi, T. Sugihara, K. Ogasawara, *Chem. Lett.* **1989**, 1283–1284.
- [22] Y. Naruta, Y. Nishigaichi, K. Maruyama, *Chem. Lett.* **1986**, 1857–1860.
- [23] E. J. Corey, C.-M. Yu, S. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5495–5496.
- [24] D. R. Williams, K. G. Meyer, K. Shamim, S. Patnaik, *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 120–130.
- [25] Die absolute Konfiguration des Alkohols **23** wurde durch die Analyse der Mosher-Ester sichergestellt: T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2451–2458.
- [26] Die *cis*-Substitution in **25** ergibt sich aus der großen *trans*-diazialen Kopplungskonstante (> 10 Hz):



- [27] J. A. Lafontaine, D. P. Provencal, C. Gardelli, J. W. Leahy, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4215–4234.
- [28] J. Li, D. Menche, *Synthesis* **2009**, 1904–1908.
- [29] Das System ähnelt dem Iodosylbenzol/TEMPO/Yb(OTf)₃-System: J.-M. Vattel, *Synlett* **2006**, 2055–2058.
- [30] Die selektive Oxidation von **29** führte zum Lacton **38**, das in einer Ausbeute von 13 % isoliert wurde:



- [31] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essendorf, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186.
- [32] B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17644–17655.
- [33] F. Lacombe, K. Radkowski, G. Seidel, A. Fürstner, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7315–7324.
- [34] EPHP wurde bisher nur zur radikalischen Desoxygenierung von Alkoholen oder vicinalen Diolen eingesetzt: O. Jang, D. H. Cho, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5921–5924.
- [35] Die Verwendung von NaH₂PO₃·H₂O in 2-Methoxyethanol (S. Takai, P. Ploypradith, A. Hamajima, K. Kira, M. Isobe, *Synlett* **2002**, 588–592) führte durch Umesterung zur Öffnung des δ-Lactonrings. In DMSO oder CH₃CN/H₂O wurde keine Reduktion beobachtet.

- [36] Eine neue Methode zur Umwandlung von Alkinen in *E*-Olefine wurde kürzlich von der Gruppe von Fürstner beschrieben. 1,3-Enine können allerdings mit diesem Verfahren nicht hydriert werden: K. Radkowski, B. Sundararaju, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 373–378; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 355–360.
- [37] A. S. Kende, B. E. Blass, J. R. Henry, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4741–4744.
- [38] Untersuchungen zur Stabilität von Rhizoxin (**1**): V. J. Stella, K. Umprayn, W. N. Waugh, *Int. J. Pharm.* **1988**, 43, 191–199.
- [39] K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6136–6137.
- [40] Siehe auch: Y. Kato, Y. Ogawa, T. Imada, S. Iwasaki, N. Shimazaki, T. Kobayashi, T. Komai, *J. Antibiot.* **1991**, 44, 66–75.
- [41] Die Aktivität von 17-Desmethoxy-17-hydroxyrhizoxin D ist nach Lit. [5a] vergleichbar mit derjenigen von 17-Desmethoxy-17-hydroxy-WF-1360F.
-