

Chemie und Biologie von Taxol

Kyriacos Costa Nicolaou*, Wei-Min Dai und Rodney Kiplin Guy

Die Pflanzen könnten als Quelle von Verbindungen betrachtet werden, aus denen sich der Chemiker solche mit besonderen Eigenschaften herausuchen kann. Taxol, ein komplexes, polyoxygeniertes Diterpen aus der Pazifischen Eibe, *Taxus brevifolia*, wurde in den späten sechziger Jahren bei einer umfassenden Untersuchung pflanzlicher Stoffe auf antineoplastische Wirkstoffe entdeckt. In den vergangenen zwei Jahrzehnten sind das Interesse an Taxol und die damit verbundenen Forschungsarbeiten langsam an dem Punkt angelangt, an dem es scheint, daß die Medien aufmerksam geworden sind und jede neue Entwicklung gespannt erwarten. Das, was einstmals eine weitgehend unbe-

kannte Verbindung war, an der nur die masochistischsten unter den Syntheschemikern und eine ebenso kleine Zahl von Zellbiologen Interesse zeigten, ist heute eine der wenigen organischen Substanzen, die – wie etwa Benzol oder Aspirin – auch dem Durchschnittsbürger dem Namen nach bekannt sind. Die wissenschaftlichen Untersuchungen von Taxol haben sich in dieser Zeit enorm ausgeweitet: Ärzte erforschen zur Zeit seine Wirkung auf nahezu jedes bekannte Neoplasma; Biologen untersuchen die Wechselwirkungen zwischen Taxol und Zellskelettsystemen, um auf diese Weise die Mechanismen zu ergründen, nach denen Zellen funktionieren; Synthesechemiker, die von der einzigartigen

und empfindlichen Struktur sowie von der Funktionalität des Taxols gefesselt sind, arbeiten intensiv daran, einen synthetischen Zugang zu ihm zu finden. Die Nachfrage nach Taxol ist in der Tat in den letzten fünf Jahren so stark gestiegen, daß intensiv nach Quellen alternativ zur Extraktion von *T. brevifolia* gesucht wird. Da bei den vielfältigen Arbeiten über Taxol der Wissensumfang schnell zunimmt, mag es für den in diesem Gebiet Interessierten schwierig sein, sich ein angemessenes Grundwissen anzueignen. Wir wollen in diesem Beitrag daher erstmalig versuchen, einen Überblick sowohl über die Chemie als auch über die Biochemie dieser einzigartigen Verbindung zu geben.

1. Einleitung

Krebs, eine durch unregulierte Zellproliferation gekennzeichnete Krankheit, stellt mit einer geschätzten Zahl jährlicher Neuerkrankungen von weltweit rund sechs Millionen ein wachsendes Gesundheitsproblem dar^[1]. In den Vereinigten Staaten ist Krebs nach den Herzkrankheiten die zweithäufigste Todesursache^[2]. Die Tragweite dieses Problems wurde in den Vereinigten Staaten Mitte der sechziger Jahre in einer Studie der Yarbrough-Kommission erkannt und seine Lösung 1971 mit der Verabschiedung des National-Cancer-Gesetzes, das sich um eine

Intensivierung der Krebsforschung durch eine gezielte Verbesserung der Fördermittel bemühte, auf dem Gesetzweg angegangen^[3]. Dies führte letztlich zur Einrichtung mehrerer staatlicher Krebsforschungszentren und zu einer bedeutenden Verstärkung der Grundlagenforschung, die das Verständnis der Entstehung und die Behandlung von Krebs zum Ziel hatte^[4]. Durch ein Zusammenspiel von Vorbeugung und Therapie konnten einige Krebsarten bereits weitgehend unter Kontrolle gebracht werden^[5]. Einige andere Krebsarten sind dagegen nicht so intensiv erforscht worden. Insbesondere die Bekämpfung des Brustkrebses ist weiterhin eine Aufgabe, an deren Erfüllung sowohl das wissenschaftliche^[6] als auch das öffentliche Interesse groß ist^[7].

Viele der Hauptursachen für das Auftreten von Krebs, wie die Ernährungs-, Umwelt- oder Arbeitsplatz-bedingte Belastung durch bestimmte chemische Substanzen oder verschiedene Formen elektromagnetischer Strahlung, sind durch epidemiologische Studien erkannt worden^[8]. Diese Erkenntnisse waren einerseits Anlaß zu einer Reihe von Vorbeugungsprogrammen, die eine Herabsetzung der Belastung durch carcinogene Verbindungen zum Ziel haben (z.B. das staatliche „Smoke-Out“-Programm in den USA), und haben andererseits Kontroversen über das mit einer derartigen Belastung verbundene Risiko ausgelöst^[9]. Die biologischen Wege, über die die carcinogenen Ver-

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou
Department of Chemistry, MB-210A, The Scripps Research Institute
1066 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
und
Department of Chemistry, University of California
San Diego, B-014, La Jolla, CA 92093-0314 (USA)
Telefax: Int. + 619/554-6738
Dr. W.-M. Dai
Department of Chemistry
The Hong Kong University of Science & Technology
Clear Water Bay, Kowloon (Hong Kong)
R. K. Guy
Department of Chemistry, The Scripps Research Institute, La Jolla (USA)

bindungen ihre Aktivität entfalten, sowie die Mechanismen der Carcinogenese und der Metastasenbildung sind weniger bekannt und daher weiterhin Thema vieler Untersuchungen und Debatten^[10]. So werden gegenwärtig beispielsweise sowohl genetische Modelle^[11] als auch Signalübertragungsmodelle^[12] angewendet, um die Carcinogenese zu erklären. Obwohl die Metastasenbildung auf dem Niveau individueller Gewebe verstanden ist, muß noch viel Arbeit geleistet werden, bis in das Auslösen oder die individuellen biochemischen Vorgänge der Metastasenbildung eingegriffen werden kann^[13].

In den frühen sechziger Jahren startete das National Cancer Institute (NCI) ein noch andauerndes Programm für die Suche nach neuen Wirkstoffen^[14], in dem breitgestreut Substanzen und Extrakte unterschiedlichen Ursprungs auf antineoplastische Aktivität getestet werden^[15]. Im Rahmen der NCI-Initiative sammelte A. Barclay, ein Botaniker des United States Forest Service, 1962 in einem Wald in Oregon Rinde der Pazifischen Eibe, *Taxus brevifolia* Nutt^[16]. Diese Proben wurden vom NCI an Wani und Wall, Chemiker am Research Triangle Institute in North Carolina, gesandt. In einem ersten Screening zeigte ein Rohextrakt der Rinde eine cytotoxische Wirkung gegen Leukämiezellen und eine hemmende Wirkung gegen eine Vielzahl von

Tumoren. Einige Jahre später isolierten Wall et al. die wirksame Komponente des Extrakts, Taxol I (Abb. 1). Durch eine an der Duke University durchgeführte Röntgenstrukturanalyse wurde die Molekülstruktur der Verbindung einschließlich ihrer absoluten Konfiguration aufgeklärt^[17]. Bei der Betrachtung von Molekülmodellen kann man die Schönheit des Molekülaufbaus und die sterische Belastung von Taxol deutlich erkennen (Abb. 2). Von den mehr als 110 000 Verbindungen aus 35 000 Pflanzengattungen, die zwischen 1960 und 1981 getestet wurden, erwies sich Taxol als die interessanteste^[18]. Nichtsdestotrotz zog sich seine weitere Untersuchung noch fast ein Jahrzehnt hin. Gründe dafür waren Schwierigkeiten bei seiner Extraktion aus der pflanzlichen Quelle, Probleme mit dem Mäusestestsystem und der Verdacht, es sei nur ein weiterer der Mikrotubuli destabilisierender Wirkstoff vergleichbar mit Colchicin oder den Vinca-Alkaloiden^[19]. Das Interesse an der Verbindung erwachte jedoch von neuem und nahm schnell zu, als Horwitz et al. vom Albert Einstein College of Medicine berichteten, daß Taxol zwar in der Tat an den Mikrotubuli angreift, dies jedoch in einzigartiger Weise tut: Während alle anderen bisher bekannten Verbindungen die Mikrotubuli destabilisieren, übt Taxol eine stabilisierende Wirkung auf sie aus^[20].

K. C. Nicolaou wurde auf Zypern geboren und studierte an der University of London bei F. Sondheimer und P. Garratt. Nach Postdoc-Aufenthalt bei T. Katz, Columbia University, und E. J. Corey, Harvard University, wurde er 1976 Assistant Professor an der University of Pennsylvania, wo er zum Rhodes Thompson Professor of Chemistry aufstieg. 1989 wechselte er nach La



K. C. Nicolaou



W.-M. Dai



R. K. Guy

Jolla, um die erstmalig gemeinsam erfolgte Berufung als Professor of Chemistry der Universität of California in San Diego und als Darlene Shiley Professor of Chemistry und Vorsitzender der Abteilung für Chemie am Forschungsinstitut der Scripps Clinic aufzunehmen. Nicolaou, der zahlreiche Auszeichnungen, darunter ein Guggenheim-Stipendium, einen Humboldt Senior American Scientist Award und den American Chemical Society Award for Creative Work in Synthetic Organic Chemistry erhalten hat, beschäftigt sich mit der Entwicklung neuer Syntheseverfahren, dem Moleküldesign, der molekularen Erkennung und den biologischen Wirkungen von Molekülen.

W.-M. Dai wurde 1957 in Ninghai, China, geboren. Er studierte an der Universität von Hangzhou, China, (BSc) und dem Shanghai Institute of Organic Chemistry der Academia Sinica (1984 MSc bei Professor W.-S. Zhon) und promovierte 1990 bei Professor Y. Nagao an der Universität von Kyoto, Japan, über asymmetrische Synthesen mit chiralen Zinn(II)-enolaten und die Anwendung dieser Chemie auf die Totalsynthese von Alkaloiden. Anschließend arbeitete er bis 1992 als Research Associate im Arbeitskreis von Professor Nicolaou an der Konzipierung, der Synthese und der Untersuchung neuer Endiine sowie an der Totalsynthese von Taxol mit. Seit September 1992 gehört er dem Lehrkörper des Department of Chemistry der Hong Kong University of Science and Technology an. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Entwicklung neuer asymmetrischer Reaktionen und die Synthese von Naturstoffen und biomedizinisch interessanten Verbindungen sowie die Konzipierung und Synthese von Prodrugs.

R. K. Guy, geboren 1968 in Ft. Rucker, Alabama, USA, erhielt 1990 seinen BA in Chemie vom Reed College, Portland, Oregon (Prof. T. Dunne, Dr. J. Witte). Danach arbeitete er bis Herbst 1991 im Synthetic Development Laboratory des Almaden Research Center von IBM, San Jose, Kalifornien, an Photoresist-Materialien. Derzeit ist er als Office of Naval Research Predoctoral Fellow am Scripps Research Institute an den Versuchen in Nicolaous Gruppe zur Totalsynthese von Taxol beteiligt.

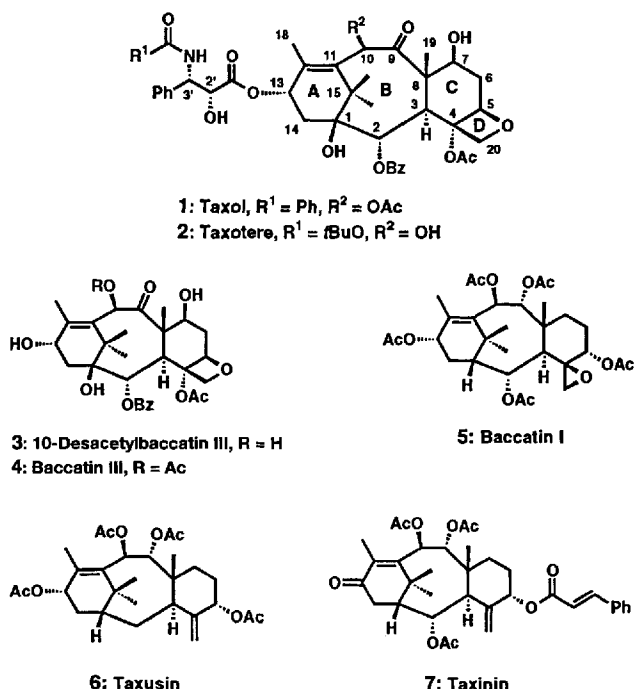


Abb. 1. Die Taxan-Klasse der Diterpenoide. Gezeigt sind die klinisch wichtigen Verbindungen Taxol 1 und Taxotere 2, ihre kommerziellen Vorläufer 10-Desacetylbaccatin III 3 und Baccatin III 4 sowie einige repräsentative Taxane (5–7), um die strukturelle Vielfalt dieser Substanzklasse zu belegen.



Abb. 2. Kalottenmodell von Taxol (MM2, Macromodel).

2. Die biologische Rolle von Taxol

2.1. Taxol und die Mikrotubuli

Mikrotubuli spielen in vielen Bereichen der Zellbiologie eine Rolle. Sie dienen dazu, der Zelle eine statische Struktur zu geben, die man Cytoskelett nennt und die dazu beiträgt, die Zelle zu formen^[21] und die Organellen in die richtige Position zu bringen^[22]. Ihre dynamischen Eigenschaften werden genutzt, um Zellsignale zu übertragen^[23], Organellen umzugestalten^[24] und die Zelle zu bewegen^[25]. Wie wir weiter unten zeigen werden, sind Mikrotubuli bei der Zellteilung unbedingt notwendig und nehmen bei diesem Prozeß eine zentrale Funktion wahr.

Wegen ihrer Vielseitigkeit, ihres Verwendungsspektrums und ihrer Bedeutung für das Wachstum der Zellen sind Mikrotubuli als „the most strategic subcellular targets of anticancer chemotherapeutics“ bezeichnet worden^[26]. Abbildung 3 faßt den gegenwärtigen Kenntnisstand über die Beziehung zwischen Taxol und den Mikrotubuli zusammen.

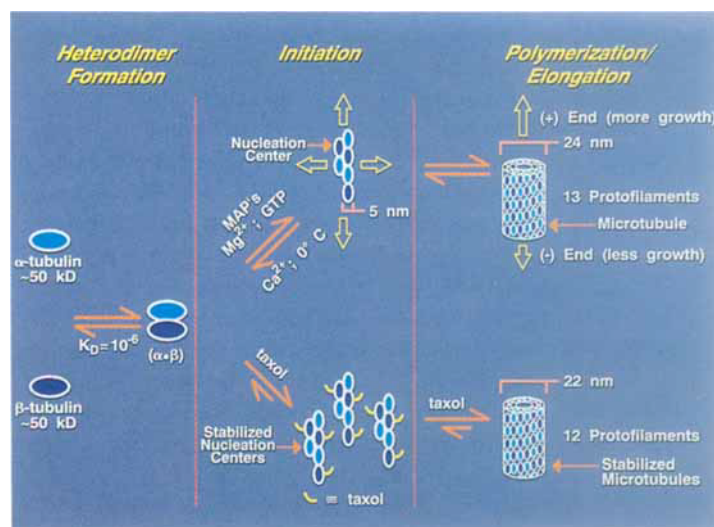


Abb. 3. Die Mikrotubulusbildung und der Wirkungsmechanismus von Taxol. Für Erläuterungen siehe Text.

Mikrotubuli sind hauptsächlich aus zwei Untereinheiten aufgebaut: dem α - und dem β -Tubulin, strukturell verwandten Protein-Isofamilien, die aus etwa 440 Aminosäuren bestehen und jeweils ein Molekulargewicht von ca. 50 kD haben^[27]. Die Tubulingene gehören zu den stark konservierten^[28], und die Homologie zwischen dem α - und dem β -Typ beträgt 35–40 %^[29]. Beide Isofamilien unterliegen in jeder einzelnen Zelle einer Vielzahl von posttranslationalen Modifikationen, die eine große Zahl ähnlicher Proteine innerhalb der Zelle zur Folge haben. Ob die unterschiedlichen Funktionen der Mikrotubuli in der Zelle einzelnen Tubulinen oder verwandten Gruppen von Tubulinen zuzuschreiben sind, ist bislang noch ungeklärt^[30]. Das Tubulindimer bindet zwei Moleküle Guanosin-5'-triphosphat (GTP), ein Schritt, der am Aufbau der Mikrotubuli beteiligt ist. Eines der GTP-Moleküle bindet austauschbar an eine Bindungsstelle der β -Untereinheit, die man als E-Bindungsstelle bezeichnet^[31], während das andere fest an eine andere Bindungsstelle gebunden ist, die vermutlich auf der α -Untereinheit liegt und als N-Bindungsstelle bezeichnet wird^[32]. Die verbleibende Masse eines Mikrotubulus (bis zu 20 %) liefern heterogene, dem Mikrotubulus assoziierte Proteine (MAPs), deren Struktur und Funktion in Abhängigkeit vom Organismus und vom Gewebe variieren^[33].

Das Tubulindimer ist Angriffspunkt für eine Reihe von Wirkstoffen, die die Tubulinpolymerisation hemmen. Obwohl man von einigen dieser Wirkstoffe – insbesondere von Colchicin^[34] – weiß, daß die Bindungsstelle auf der β -Untereinheit lokalisiert ist, binden andere Wirkstoffe anscheinend an mehrere bisher unbekannte Bindungsstellen^[35]. Konkurrenzversuche haben gezeigt, daß Colcemid, Podophyllotoxin und Nocodazol an die Colchicin-Bindungsstelle binden, während die Vinca-Alkaloide Vinblastin und Vincristin an eine andere Stelle binden^[36].

Der erste Schritt bei der Polymerisation zu Mikrotubuli ist die Bildung eines Heterodimers aus einem Molekül α -Tubulin und einem Molekül β -Tubulin, dessen Dissoziationskonstante $K_D \approx 10^{-6}$ beträgt^[37]. In Gegenwart von Magnesium-Ionen und GTP verbinden sich diese hantelförmigen Heterodimere in einer Kopf-Schwanz-Anordnung und bilden das Nucleationszentrum für den Aufbau der Protofilamente. Das Wachstum setzt sich dann sowohl entlang der Achse des ersten Protofilaments als auch senkrecht dazu fort, bis sich das wachsende Molekül so um die Achse der Protofilamente windet, daß die Randfilamente unter Bildung eines Mikrotubulus verschmelzen^[38]. Ab diesem Zeitpunkt erfolgt das Wachstum nur noch an den Enden des Tubulus.

Ein normaler Mikrotubulus aus Gehirntubulin besteht aus 13 Protofilamenten und hat einen Durchmesser von etwa 24 nm. Die Protofilamente sind leicht gestaffelt angeordnet, was dem Mikrotubulus die Form einer linkshändigen, dreigängigen Helix verleiht. Bei dieser Konfiguration sind die Filamente so angeordnet, daß eine vollständige Helixwindung einem vertikalen Anstieg um drei Tubulineinheiten entspricht. Der auf diese Weise entstandene Mikrotubulus weist Furchen zwischen den Protofilamenten auf, die auf seiner äußeren Oberfläche stärker ausgeprägt sind als auf seiner inneren^[40]. Die Filamentstruktur des Mikrotubulus ist mit MAPs überzogen, von denen einige eine stimulierende Wirkung auf die Polymerisation auszuüben scheinen^[33]. Üblicherweise stellen sich an beiden Enden des Mikrotubulus Gleichgewichte mit ständiger Aufnahme und Abgabe von Tubulineinheiten ein. Häufig sind dabei die relativen Aufnahme/Abgabe-Geschwindigkeiten an den beiden Enden verschieden, was dem Mikrotubulus eine Wachstumspolarität verleiht. Das schneller wachsende Ende wird als „Pluspol“ und das langsamer wachsende als „Minuspol“ bezeichnet^[41].

Mikrotubuli sind im allgemeinen keine statischen Gebilde. Nach einer gewissen Wachstumsperiode erreichen der Mikrotubulus und freies Tubulin relative Konzentrationen, die der Gleichgewichtskonstanten entsprechen und bei denen Zerfall und Wachstum ausgeglichen sind. Diesen Zustand bezeichnet man als kritische Konzentration^[42]. Wenn die Tubulinkonzentration kleiner als diese Konzentration ist, wird kein spontaner Aufbau eintreten. Wenn das Tubulinsystem den Zustand kritischer Konzentration erreicht, ist es zu schneller Umlagerung fähig. Eine Reihe von Modellen sind vorgeschlagen worden^[43], um dieses Verhalten zu erklären. Unter ihnen ist das Modell der dynamischen Instabilität das gegenwärtig am breitesten akzeptierte^[44]. Danach kann ausschließlich an GTP gebundenes Tubulin an das wachsende Ende des Mikrotubulus addiert werden, und der Mikrotubulus behält eine „Kappe“ aus einem Tubulin-GTP-Komplex. Man nimmt an, daß die GTP-Hydrolyse als ein ständiger Hintergrundprozeß abläuft, und es wird vermutet, daß in dem Moment, in dem ein Mikrotubulus seine Kappe verliert, ein schneller Zerfall eintritt. Das Modell besagt also, daß Mikrotubuli – trotz konstant bleibender Masse – als fortwährend wachsende und schrumpfende Tubuli anzusehen sind und keine statischen Strukturen darstellen. Es erwies sich allerdings als schwierig, die Existenz der Kappe nachzuweisen, und das Modell wird zur Zeit in Frage gestellt^[45].

1979 konnten Horwitz et al. zeigen, daß Taxol das Tubulin/Mikrotubulus-Gleichgewicht beeinflusst^[20]. Taxol setzt einerseits die kritische Konzentration von Tubulin herab (auf beinahe

0 mg mL⁻¹) und verkürzt andererseits die Induktionszeit für die Polymerisation, und zwar sowohl in Gegenwart als auch in Abwesenheit von GTP, MAPs und Magnesium-Ionen. Die Taxol-induzierten Mikrotubuli erwiesen sich als morphologisch verschieden von den in Kontrollexperimenten gebildeten. Sie besaßen eine geringere Durchschnittslänge und zeigten Resistenz gegenüber Kühlung und Calcium-Ionen, Bedingungen, unter denen Mikrotubuli normalerweise depolymerisieren. Erst die Kombination von Kühlung und Calcium-Ionen oder die Kombination von Kühlung und Pufferlösung hoher Ionenstärke bewirkten eine Depolymerisation Taxol-stabilsierter Mikrotubuli^[46]. Eine Erhöhung des pH-Werts des Mediums auf über 7.6 führte ebenfalls zur Depolymerisation^[47], die hier allerdings möglicherweise durch eine Hydrolyse der C13-Seitenketten von Taxol ausgelöst wird^[48]. Versuche, Taxol von den Mikrotubuli oder von Tubulin nach der Depolymerisation zu entfernen, haben gezeigt, daß es sehr viel stärker an den intakten Mikrotubulus als an das Tubulindimer bindet und daß das Molekül während der Bindungswechselwirkung keine permanente Veränderung des Tubulins auslöst.

Die höchste Wirksamkeit zeigte Taxol bei einem Taxol/Tubulindimer-Verhältnis von 1/1^[49]. Dieselbe Arbeitsgruppe wies mit tritiertem Taxol nach, daß Taxol spezifisch und reversibel mit einer scheinbaren Bindungskonstante von $K_{app} = 10^{-6}$ an eine polymerisierte Form von Tubulin bindet^[50]. Man nahm an, daß die Wirkung von Taxol auf einem Anstieg der Nucleationsereignisse beruht.

Die Bindungsstelle für Taxol scheint sich von den Bindungsstellen für andere Antimikrotubuli-Wirkstoffe^[51] und für herkömmliche MAPs^[52] zu unterscheiden. Man vermutet jedoch, daß eine gewisse räumliche Überlappung zwischen der Colchicin- und der Taxol-Bindungsstelle besteht^[53]. Taxol hat keinen Einfluß auf die Bindung oder die Hydrolyse von GTP^[54]. Durch direkte Photoaffinitätsmarkierung^[53] und durch Analyse der Bindungsprofile von Algenstämmen mit Mutationen an den Tubulingenen^[56] konnte in den letzten Jahren nachgewiesen werden, daß die Bindungsstelle für Taxol auf der β -Untereinheit liegt. Gegenwärtig bemüht man sich um ihre genauere Lokalisierung^[57].

Eine sorgfältige Analyse der Röntgenbeugungsmuster und der elektronenmikroskopischen Aufnahmen Taxol-induzierter Mikrotubuli zeigte einige auffällige strukturelle Unterschiede zwischen diesen und den Tubuli aus Kontrollexperimenten (siehe Abb. 3)^[58]. Die Taxol-induzierten Tubuli haben einen mittleren Durchmesser von 22 nm und sind aus 12 Protofilamenten aufgebaut, während MAP-induzierte Tubuli einen Durchmesser von 24 nm haben und aus 13 Protofilamenten bestehen. Zeitaufgelöste Röntgenbeugungsspektroskopie stützt die Vorstellung, daß Taxol sowohl das seitliche Wachstum am Nucleationszentrum als auch das Längenwachstum entlang der Protofilamentachse beschleunigt. Zusammen mit Beobachtungen, daß Taxol die Verknüpfung der Enden der Mikrotubuli beschleunigt^[59], lassen diese Ergebnisse einen sehr komplexen Mechanismus für seine Wirkungsweise vermuten, der bisher noch nicht vollständig verstanden ist.

Einer französischen Arbeitsgruppe ist die Synthese eines vielversprechenden Analogons zu Taxol, Taxotere **2** (siehe Abb. 1), gelungen^[60]. Dieses beschleunigt den Aufbau und beeinflusst die Stabilität der Mikrotubuli etwa doppelt so stark wie Taxol^[61].

Kürzlich konnte gezeigt werden, daß Taxol und Taxotere um dieselbe Bindungsstelle konkurrieren^[62]. Obwohl die meisten Wirkungen von Taxotere denen von Taxol entsprechen, scheinen die durch Taxotere induzierten Mikrotubuli strukturell verschieden zu sein von den durch Taxol induzierten^[63].

2.2. Taxol und der Zellcyclus

Zellen haben einen charakteristischen Lebenscyclus, der in Abbildung 4 schematisch wiedergegeben ist. Einige der etwa 10^{13} Zellen im menschlichen Körper, z.B. die Neuronen, sind nicht zur Replikation fähig und befinden sich in einem Zustand, den man als terminale Differenzierung bezeichnet. Die Zellen anderer Gewebe verbringen die meiste Zeit ihres Daseins in einem Zustand, in dem keine Vermehrung stattfindet. Er wird Ruhephase oder G_0 -Phase genannt und liegt außerhalb des Zellcyclus^[64]. Diese Zellen replizieren mit unterschiedlicher Geschwindigkeit: Skelettmuskelzellen weniger als einmal pro Jahr, Leberzellen etwa einmal pro Jahr und Darmstammzellen etwa zweimal pro Tag. Sie können lange Zeit in der Ruhephase verweilen und dennoch zu einer schnellen Vermehrung übergehen, wenn mehr Zellen benötigt werden, beispielsweise während der Heilung einer Wunde. Die unterschiedlichen Geschwindigkeiten der Zellproliferation werden hauptsächlich über den Anteil an Zellen festgelegt, der sich im Zellcyclusdurchgang befindet, und nicht über die Zeit, die für einen Cyclusdurchgang benötigt wird. In der Ruhephase befindliche Zellen können durch den Einfluß gewebespezifischer Wachstumsfaktoren^[65] oder über eine interne Steuerung in Verbindung mit dem Differenzierungszustand bei G_1 wieder in den Zellcyclus eintreten. Während bei normalen Zellen die Proliferation bei hoher Populationsdichte gehemmt ist, fehlen Krebszellen derartige Kontrollmechanismen häufig, so daß die Replikation auch unter Bedingungen fortgesetzt wird, die normalerweise die Ruhephase induzieren^[66].

Nach dem Wiedereintritt in den Zellcyclus durchlaufen die Zellen die G_1 -Phase und treten über eine komplexe enzymatische Kaskade^[67] in die S-Phase ein^[68]. In dieser Phase werden DNA, Histone und Mikrotubuli-organisierende Zentren (MTOCs) repliziert^[69]. Dann tritt die Zelle in die G_2 -Phase ein, in der die letzten Vorbereitungen für die Mitose einschließlich der Synthese von zusätzlichem Tubulin stattfinden^[70].

Während der mitotischen Teilung durchlaufen die Zellen eine Reihe von Phasen^[71]. Zu Beginn, in der Prophase, verdichtet sich das duplizierte Chromatin zu Chromosomen, die aus zwei identischen Schwesterchromatiden zusammengesetzt sind. Gleichzeitig mit dieser Verdichtung bricht das Cytoskelett zu einem Tubulinpool zusammen und die mitotische Spindel entsteht^[72]. Die Spindel bildet sich aus Mikrotubuli, die sich um die MTOCs anordnen, und zwar zunächst außerhalb der Kernmembran^[73]. Wenn sich die Kernmembran zu Vesikeln auflöst, heften sich die Chromosomen über ihre Kinetochore an die sich bildende Spindel und beginnen sich heftig zu bewegen.

Der Prophase folgt die Metaphase, in der sich die Chromosomen, getrieben durch einen dynamischen Zug von beiden Polen der Spindel^[74], in der Äquatorebene ausrichten. Die sich teilende Zelle geht dann schnell in die Anaphase über, in der die Schwesterchromatide, von denen jedes eine Kopie der genetischen Information des Chromosoms enthält, getrennt werden^[75]. Diese Trennung verläuft mit einer Geschwindigkeit von etwa $1 \mu\text{m min}^{-1}$. Gleichzeitig werden die Pole der Spindel durch andere Mikrotubuli auseinandergedrückt.

Zum Schluß tritt die Zelle in die Telophase ein, in der die Chromatide die Pole der Spindel erreichen, die Kernhülle wieder aufgebaut wird und sich Organellen und Cytosol in einem Prozeß, den man als Cytokinese bezeichnet, voneinander trennen. Die daraus resultierenden getrennten Tochter- und Elternzellen wachsen weiter und synthetisieren neue Proteine, bevor sie entweder in die G₀-Phase übergehen oder den Cyclus von neuem durchlaufen.

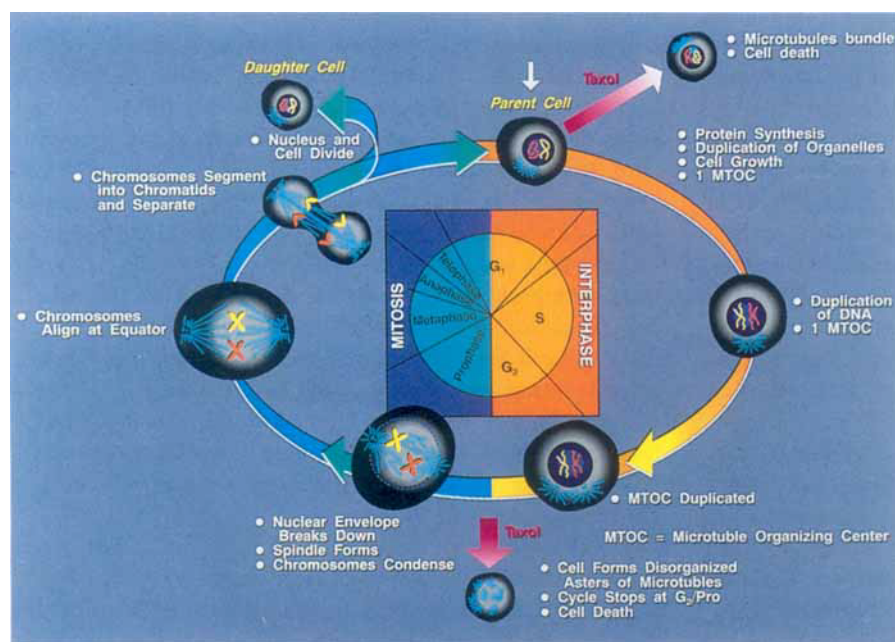


Abb. 4. Taxol und der Zellcyclus. Für Erläuterungen siehe Text.

Die einzelnen Schritte des Zellcyclus folgen einem linearen Mechanismus, d. h. daß ein neuer Schritt erst dann eingeleitet wird, wenn der vorhergehende abgeschlossen ist. Normale Zellen verfügen über Kontrollmechanismen, „Checkpoints“ genannt, die das Einhalten dieser Bedingung überwachen^[76]. Wenn sich beispielsweise ein Chromosom während der Metaphase nur langsam in der Spindeläquatorebene ausrichtet, so verzögert ein Checkpoint den Übergang zur Anaphase so lange, bis das Chromosom in der Äquatorebene liegt^[77]. Sind diese Checkpoints außer Kraft gesetzt, so kann die Zelle sterben oder katastrophale Veränderungen ihres normalen Metabolismus erfahren. Tumorzellen sind häufig durch einen Mangel an Checkpoints gekennzeichnet.

Als Horwitz et al. ihre Studien über Taxol auf in-vitro-Zellkultursysteme ausweiteten, entdeckten sie, daß die Substanz HeLa-Zellen^[78] daran hinderte, von der Interphase in die Mitose überzutreten (G_2 /Pro, siehe Abb. 4)^[79]. Morphologisch unterschieden sich diese Zellen, indem sie anstelle der mitotischen Spindel ein unnatürliches „Bündel“ von Mikrotubuli enthielten. Die Studie ergab außerdem, daß Taxol die Beweglichkeit der Fibroblasten hemmt, ohne deren Fähigkeit zur Bildung von Tentakeln zu beeinflussen.

Diese Untersuchungen wurden von einer Reihe von Arbeitsgruppen weitergeführt, die feststellten, daß Taxol in allen Phasen des Zellcyclus auf die Mikrotubuli einwirkt. In der Mitose gestoppte Zellen bilden „Astern“^[80], das sind sternförmige Mikrotubuli-Anordnungen, die sich nicht um MTOCs anordnen und reversibel entstehen^[81]. Während der übrigen Phasen des Zellcyclus verursacht Taxol die im allgemeinen irreversible Bildung von Mikrotubuli-„Bündeln“, die optisch an einen Holzhafen erinnern^[82]. Alle diese Phänomene bewirken eine Isolierung von Tubulin in Form stabiler Strukturen. Der sich daraus ergebende Mangel an freiem Tubulin verhindert die Bildung einer normalen mitotischen Spindel. Es ist möglich, daß Krebszellen ein Checkpoint fehlt, der das Fehlen der mitotischen Spindel anzeigt, so daß sie versuchen, den Zellcyclus fortzusetzen, was den Zelltod zur Folge hat. Auch andere von Mikrotubuli abhängige, lebenswichtige Zellprozesse können ausgeschaltet werden oder weitere Checkpoints fehlen, so daß die Zelle in der Interphase verbleibt. Andere Untersuchungen haben ergeben, daß Taxol auch den Übergang von Zellen aus dem Ruhezustand hemmen kann^[83]. Versuche mit Leukämiezellstämmen haben gezeigt, daß Zellen von Taxol-sensitiven Stämmen an Interphasepunkten eingefroren werden können^[84]. Nicht überraschend ist, daß auch einige Pilzstämmen empfindlich auf Taxol reagieren^[85].

Taxol ist darüber hinaus mit der Störung vieler Zellphänomene in Zusammenhang gebracht worden, die keinen direkten Bezug zur Zellteilung haben. So hemmt Taxol die Fortbewegung von Walker-256-Krebszellen^[86], den langsamen Transport von Tubulin, Aktin und Polypeptiden in Axonen^[87], den intrazellulären Transport von Steroiden in MLTC-1-Zellen^[88] und die Immunaktivität von τ -MAPs in Neuronen^[89]. An all diesen Prozessen sind Mikrotubuli beteiligt.

Am eindrucksvollsten sind die Wirkungen von Taxol auf die Proteinsekretion, einen Prozeß, in dem Mikrotubuli eine wichtige Rolle spielen^[90]. Es ist nachgewiesen worden, daß Taxol die Sekretion von Insulin aus Pankreaszellen^[91], von Catecholamin aus Nebennierenmarkszellen^[92], von Plasmaproteinen aus Rat-

tenleberzellen^[93] und von Prothrombinase aus Blutplättchen^[94] hemmt. In allen Fällen ist die Wirkung anscheinend spezifisch, und es wird nicht die gesamte Proteinsekretion gehemmt. Interessanterweise erhöht Taxol die Sekretion des Tumor-Nekrose-Faktors alpha (TNF- α) und von Interleucin-1 aus Makrophagen in ähnlicher Weise wie bakterielles Lipopolysaccharid (LPS). Diese Wirkung könnte zur antineoplastischen Wirksamkeit von Taxol beitragen^[95]. Diese Beobachtungen führten zu der Erkenntnis, daß LPS selektiv und spezifisch an β -Tubulin und MAP-2 bindet^[96]. Die Taxol-induzierte Hemmung der Collagenase-Sekretion ist mit einer Blockierung der Metastasenbildung von Prostata-tumorzellen (PC-3 ML) bei SCID-Mäusen in Zusammenhang gebracht worden^[97].

Auch bei Taxotere ließ sich zeigen, daß es gegen eine Vielzahl von Tumorzellstämmen wirksam ist^[98]. Dabei sind seine in-vitro-Cytotoxizitätseffekte wie bei den Mikrotubulidstudien bei ähnlicher Dosis höher als die von Taxol. Über die Wirkung von Taxotere auf andere durch Mikrotubuli gesteuerte Prozesse wurde bisher nichts berichtet, aber es sind Effekte ähnlich den mit Taxol beobachteten zu erwarten.

2.3. Klinische Anwendungen von Taxol

Über die klinische Anwendung von Taxol sind in den letzten Jahren ausgezeichnete Übersichtsartikel von Rowinsky et al. erschienen^[99]. Aus diesem Grund und weil viele der klinischen Ergebnisse den Rahmen dieses Aufsatzes sprengen würden, wollen wir hier nur Höhepunkte dieser Untersuchungen und einige wichtige neuere Ergebnisse vorstellen.

Vorklinische Untersuchungen an Mäusen, Ratten und Hunden ergaben die für Mitosehemmstoffe üblichen toxischen Wirkungen auf sich normalerweise schnell reproduzierende Gewebe wie die des Blut-, Lymph-, Verdauungs- und Fortpflanzungssystems. Schon vor der klinischen Prüfung wurde festgestellt, daß Taxol gegen Mäuse-B16-, -L1210-, -P388- und -P1534-Leukämie, Krebsarten, die alle durch eine Überproduktion an weißen Blutzellen gekennzeichnet sind, wirksam ist. Taxol zeigte auch eine nachweisbare Wirkung auf das Walker-256-Carcinom, auf Sarcom 180 und auf Lewis-Lungentumorzellstämmen^[100]. Darüber hinaus erwies es sich als wirksam gegen eine Reihe von Leukämien und festen Tumoren in Xenotransplantaten (Gewebe, die von einer Spezies in eine andere transplantiert wurden), einschließlich Brust-, Eierstock-, Gehirn- und Lungentumoren^[101]. Kürzlich hat sich gezeigt, daß Taxol auch als Sensibilisator bei der Strahlenbehandlung von gezüchteten Astrocyten, die normalerweise ein Strukturelement des Nervensystems sind, verwendet werden kann^[102]. Vermutliche Ursache für diese Sensibilisatorwirkung ist, daß die Zellen im G_2 /Pro-Zustand gehalten werden, in dem sie – wie man weiß – sehr empfindlich auf ionisierende Strahlung reagieren^[103].

Diese vielversprechenden Ergebnisse führten zu breitangelegten klinischen Tests der Phase I, in denen Taxol auf seine Verträglichkeit geprüft wurde. Anfänglich waren die Versuche durch akute Überempfindlichkeitsreaktionen behindert, die möglicherweise durch den für die Verabreichung verwendeten Lösungsvermittler Cremaphor, ein polyoxyethyliertes Ricinusöl, ausgelöst wurden, das dafür bekannt ist, die Freisetzung von

Histaminen zu bewirken^[104]. Inzwischen sind effiziente Vorgehensweisen, wie eine prophylaktische Vorbehandlung mit Antihistaminen^[104] und längere Infusionszeiten^[105], entwickelt worden, mit denen dieses Problem im wesentlichen gelöst ist. In späteren Versuchen war Neutropenie, die Unfähigkeit eine bestimmte Klasse von Granulocyten zu produzieren, die wichtigste dosislimitierende Wirkung, obwohl auch Herzrhythmusstörungen (Herzarrhythmien)^[106] und Neuropathie, das Absterben sensorischer Nerven, beobachtet wurden. Da das Blut sehr empfindlich auf Substanzen reagiert, die die Zellproliferation hemmen, und das Nervensystem sehr empfindlich gegenüber Cytotoxinen ist, waren diese Nebenwirkungen nicht unerwartet. Eine in-vivo-antineoplastische Wirkung konnte für eine Reihe von Krebsarten einschließlich Leukämie, Brust-, Eierstock- und Lungentumoren sowie Melanome nachgewiesen werden. Die Dosisempfehlungen, die sich aus diesen Untersuchungen ergaben, lagen im allgemeinen im Bereich von 200–250 mgm⁻² (Körperoberfläche), verabreicht in etwa 3 L einer isotonischen Lösung über einen Zeitraum von 6–24 h. Kürzlich haben mehrere Arbeitsgruppen die Entwicklung von Immunoassays zur Messung der Konzentration von Taxol im Plasma bekanntgegeben^[107].

Zur Zeit laufen mehrere Phase-I-Versuche, in denen Taxol zusammen mit anderen Wirkstoffen verabreicht wird. Untersuchungen mit Cisplatin, einem Chemotherapeutikum, das direkt auf die DNA einwirkt, haben zu vielversprechenden Ergebnissen geführt und gezeigt, daß die beste Applikationsfolge eine Verabreichung von Taxol (135–170 mgm⁻²) und dann von Cisplatin (75 mgm⁻²) ist^[108]. In dieser Studie konnten eindeutige Wirkungen bei Lungen-, Eierstock- und Brustkrebs nachgewiesen werden, wobei das Auftreten von Neutropenie wiederum die Dosis limitiert. Da dosislimitierend überwiegend die Granulocytopenie, d. h. die Unfähigkeit Granulocyten zu produzieren, war und da die Dosisintensität in der Chemotherapie häufig wichtig ist^[109], hat man versucht, das Maß an Granulocytopenie herabzusetzen. Dies führte zur Anwendung eines Granulocytenkolonien-stimulierenden Faktors (G-CSF), eines Proteins, das die Granulocytenproduktion verstärkt. Diese Phase-I-Versuche zeigten eine dosislimitierende Toxizität für periphere Neuropathie des „Strumpf- und Handschuh“-Typs bei einer Dosisintensität von 300 mgm⁻²^[110]. In diesen Untersuchungen wurde bei etwa 30% der Patienten eine objektiv nachweisbare Reaktion auf die Behandlung festgestellt.

Taxotere ist einer klinischen Prüfung der Phase I in einer Reihe von Studien unterzogen worden^[111]. In allen Fällen war Granulocytopenie der wichtigste dosislimitierende Faktor; Herzarrhythmien oder Neuropathie sind nicht festgestellt worden. Es traten einige Überempfindlichkeitsreaktionen auf, obwohl Taxotere wegen seiner besseren Wasserlöslichkeit ohne Cremaphor formuliert wird. Eine Antitumorstoffe wurde bei Brust- und Eierstockkrebs nachgewiesen. Zur Zeit wird Taxotere klinischen Prüfungen der Phase II unterzogen, bei denen die Wirksamkeit des Wirkstoffs geprüft wird.

Die klinischen Phase-II-Prüfungen, die sich wegen der begrenzten Zugänglichkeit des Wirkstoffs auf solche Neoplasmen beschränken, für die in der vorklinischen Prüfung eine Wirkung nachgewiesen wurde, bestätigten die Wirksamkeit der Behandlung verschiedener Krebsarten mit Taxol. Bei Eierstockkrebs war Taxol in 30–35% der Fälle mit beherrschbaren Nebenwir-

kungen wirksam^[112]. Dieses Ergebnis, die höchste bisher berichtete Heilungsrate bei Eierstockkrebs, ist um so bedeutender, als die Patientinnen gegen andere Therapien resistent waren^[113]. Bei ersten Versuchen an Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs sprachen 56% auf die Behandlung an; als dosislimitierender Nebeneffekt trat eine kontrollierbare Granulocytopenie auf^[114]. Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialcarcinom reagierten in 20 bis 50% der Fälle auf die Therapie^[115]. In einer neueren Phase-II-Untersuchung wurden die Ergebnisse bei der Behandlung von rezidivierendem Eierstockkrebs durch eine durch G-CSF gesteuerte Dosissteigerung verbessert (Ansprechen bei 60 statt 30% der Fälle)^[116]. Dies läßt den Schluß zu, daß in den Fällen, in denen Granulocytopenie dosislimitierend ist, eine gleichzeitige Verabreichung von G-CSF angebracht ist. Aufgrund dieser positiven Ergebnisse ist Taxol kürzlich von der Food and Drug Administration (FDA) der USA zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem rezidivierendem Eierstockkrebs zugelassen worden^[117]. Es ist ziemlich sicher, daß Taxol und sehr wahrscheinlich auch Taxotere in naher Zukunft auch die Zulassung für die Behandlung weiterer Krebsformen erhalten.

2.4. Das Problem der Beschaffung

Wie bereits erwähnt wurde, sind die relativ geringen verfügbaren Mengen an Taxol bisher ein Hindernis für klinische Untersuchungen größeren Umfangs^[118]. Taxol wird derzeit über eine ziemlich umständliche Extraktion aus der Rinde der Pazifischen Eibe, *Taxus brevifolia* Nutt (Abb. 5a), erhalten. Diese Extraktion, ausgeführt unter GMP-Bedingungen (sachgerechte Herstellungsweise), ist das einzige Verfahren, das die FDA momentan als Quelle für Taxol zugelassen hat^[119].

Die Entwicklung und Biologie der Pazifischen Eibe wurden bereits zusammenfassend beschrieben^[120]. Die Pazifische Eibe ist ein Nadelbaum, der für gewöhnlich unter hochgewachsenen Nadel- oder Hartholzbeständen wächst (Abb. 5a zeigt einen typischen Standort). Die Mehrzahl der Bäume wächst in den Küstenregionen entlang des nordwestlichen Pazifiks von Annette Island in Alaska bis zum Mendocino County in Kalifornien



Abb. 5. a) Die Pazifische Eibe, *Taxus brevifolia*. b) Die Europäische Eibe, *Taxus baccata*, als Zierstrauch. (Photos von S. C. Wilson, TIME-LIFE Magazine, USA)

sowie im Cascade-Gebirgszug in Washington und Oregon, an den westlichen Hängen der Rocky Mountains und im Lewis-Gebirgszug in Montana. Der Baum wächst langsam, und eine typische ausgewachsene Eibe ist selten mehr als 12 m hoch und mißt selten mehr als 60 cm im Durchmesser. Wegen ihres langsamen Wachstums und der Vorliebe, in aufgelockerten Gruppen innerhalb eines größeren alten Ökosystems zu gedeihen, ist die Dichte dieser Eibe recht gering. Vor der Entdeckung von Taxol wurden diese Bäume hauptsächlich als Gestrüpp angesehen und selten gefällt. Statt dessen wurden sie häufig an Ort und Stelle verbrannt.

Um ein Kilogramm Taxol zu erhalten, werden 10000 Kilogramm Rinde benötigt, für die wiederum etwa 3000 Bäume geopfert werden müssen. Die für die Behandlung eines Patienten benötigte Menge an Taxol liegt derzeit bei fast zwei Gramm, so daß dieses eine Kilogramm Taxol für die Behandlung von nur 500 Patienten ausreichend wäre. Mehrere Arbeitsgruppen, unter anderem bei SRI International^[121], beim Forest Service^[122] und bei Weyerhaeuser^[123], haben untersucht, welche Faktoren die Taxolkonzentration in den Bäumen beeinflussen, um die Wachstumsbedingungen herauszufinden, unter denen ein einzelner Baum maximale Mengen an Taxol produziert. Die Weyerhaeuser-Gruppe legt derzeit Eibenkulturen an, und man erwartet, daß ab 1994 kommerzielle Mengen an Taxol produziert werden können^[124].

Die beiden zur Zeit vielversprechendsten Möglichkeiten zur Herstellung von Taxol sind Zellkulturen und die Semisynthese. Bristol-Myers Squibb haben kürzlich bekanntgegeben, daß sie über einen semisynthetischen Weg in Anlehnung an Holtons Semisynthesemethoden und Hausers Extraktionsverfahren (siehe Abschnitt 3.5) in die Taxolproduktion einsteigen werden^[125]. Dieser Weg verläuft über die Kupplung eines geeigneten Seitenkettenäquivalents an eine in Position 7 geschützte Baccatin-III-Zwischenstufe, die in großen Mengen aus *Taxus baccata* (Abb. 5b) zugänglich ist und derzeit von der Indena Company bezogen werden kann^[119]. Taxotere wird derzeit erhalten, indem man eine synthetisch hergestellte Seitenkette mit 10-Desacetylbaaccatin III (3 in Abb. 1) verknüpft, einer Substanz, die auf einfache Weise aus der Europäischen Eibe, *Taxus baccata*, in Ausbeuten von einem Kilogramm 3 pro 3000 kg Eibennadeln zugänglich ist^[126].

Zellkulturen sind bereits verwendet worden, um ¹⁴C-markiertes Taxol aus ¹⁴C-Natriumacetat herzustellen^[127]. Das United States Department of Agriculture besitzt ein Patent auf die Synthese von Taxol mit Zellkulturen von *T. brevifolia*^[128]. Dieses Verfahren ist in Lizenz an Phyton Catalytic vergeben, die davon ausgehen, daß sie in zwei bis fünf Jahren in die kommerzielle Produktion einsteigen können^[129]. Das Verfahren hat den Vorteil, daß das Hauptsekretionsprodukt der Zellen Taxol ist, so daß sich die Reinigung auf eine Etherextraktion des Mediums reduziert. ESCAgenetics hat ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung größerer Mengen an Taxol in Pflanzenzellkulturen angekündigt und plant, damit in naher Zukunft die Produktion aufzunehmen^[130]. Darüber hinaus sind Calluskulturen von *T. cuspidata* und *T. Canadensis* mehr als zwei Monate in einem Taxol-produzierenden System eingesetzt worden^[131]. Ein Pilz, der auf *T. brevifolia* beheimatet ist, und kleine Mengen Taxol produziert, ist kürzlich isoliert und gezüchtet worden^[132].

3. Synthesewege zu Taxol und Taxolsystemen

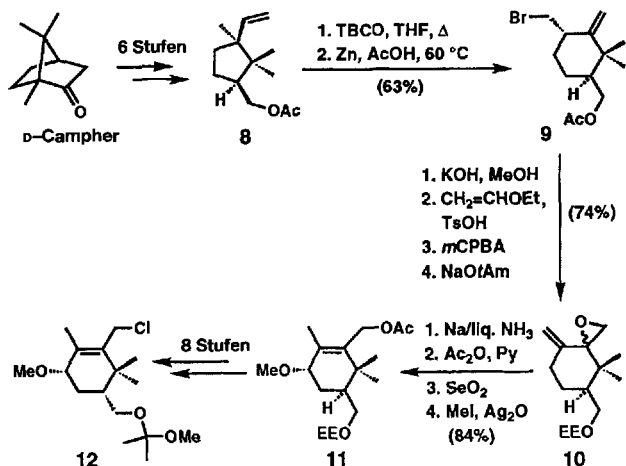
Als Zielmolekül einer chemischen Synthese birgt Taxol eine Fülle potentieller Probleme. Am offensichtlichsten ist wohl die Herausforderung, die sich durch den zentralen B-Ring, einen achtegliedrigen Kohlenstoffring, stellt. Derartige Ringe sind dafür bekannt, daß sie sich sowohl aus Entropie- als auch aus Enthalpiegründen nur sehr schwer bilden. Die ohnehin schon hohe transannulare Spannung eines achtegliedrigen Rings wird in diesem Fall noch durch die geminalen Methylgruppen, die in sein Inneres gerichtet sind, erhöht. Bei weiterer Betrachtung des Kohlenstoffgerüsts erkennt man, daß an diesen B-Ring ein Ring mit einer angulären Methylgruppe (C-Ring) *trans*-anelliert und ein weiterer Ring (A-Ring) durch Anbringen einer 1,3-C₃-Brücke geschaffen werden muß. Letztere enthält eine recht problematische Brückenkopf-Alkeneinheit, die nach der Bredtschen Regel in einem sechsegliedrigen Ring verboten ist. Wer sich vom Aufbau des Kohlenstoffgerüsts allein noch nicht abschrecken läßt, sollte die vielen Sauerstoff-Funktionen betrachten, die über einen Weg eingeführt werden müssen, der einen unterscheidbaren Schutz von fünf Alkoxygruppen in mindestens drei orthogonalen Klassen ermöglicht. Darüber hinaus sind einige der funktionellen Gruppen recht empfindlich. So öffnet sich beispielsweise der Oxetanring unter sauren und nucleophilen Bedingungen, und die 7-Hydroxygruppe epimerisiert unter basischen Bedingungen, wenn sie nicht geschützt wird.

Seitdem die Struktur von Taxol aufgeklärt worden ist, haben dessen ungewöhnliche Molekülstruktur und sensible Funktionalität synthetisch arbeitende Chemiker fasziniert und herausgefordert. Die Versuche, Taxol zu synthetisieren, haben bisher zwar noch nicht zu einer Totalsynthese, wohl aber zur Veröffentlichung vieler eleganter Reaktionssequenzen auf dem Weg dorthin geführt. Zu den Früchten dieser Bemühungen zählen die Entwicklung neuer Synthesemethoden und -strategien, die Synthese von Modellsystemen und der Aufbau von Zwischenprodukten für geplante Total- oder Teilsynthesen des Naturstoffs. Da über die synthetischen Arbeiten bis zur Mitte des Jahres 1991 ein ausgezeichnete Artikel von Swindell existiert^[133], wollen wir in diesem Abschnitt nur die Highlights der Synthesechemie im Zusammenhang mit Taxol wiedergeben und neuere Entwicklungen herausstellen. Wir haben diesen Teil in folgende Abschnitte gegliedert: Wege zum Aufbau des A-Ringsystems von Taxol (3.1), Strategien für den Aufbau der Ringe C und CD von Taxol (3.2), Versuche zur Verknüpfung der Taxolringe und konvergentere Strategien zum Taxangerüst (3.3), Methoden zur Synthese der Taxol- und Taxotere-Seitenketten (3.4) sowie halb-synthetische Wege zu Taxol und Taxotere (3.5).

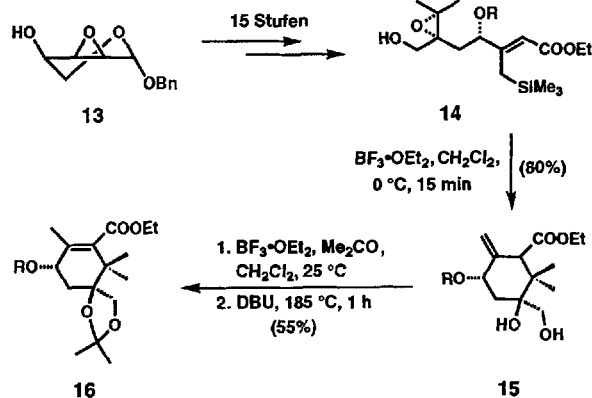
3.1. Wege zum A-Ringsystem von Taxol

Einen der ersten Ansätze, den A-Ring von Taxol zu synthetisieren, beschrieben Kitagawa et al.^[134]. Dabei wurde der Cyclopentanring von **8** in einer durch ein Bromonium-Ion induzierten Wagner-Meerwein-Umlagerung in das Cyclohexangerüst von **9** übergeführt (Schema 1). **9** wurde anschließend in Standardreaktionen zu den Zwischenprodukten **11** und **12** umgesetzt.

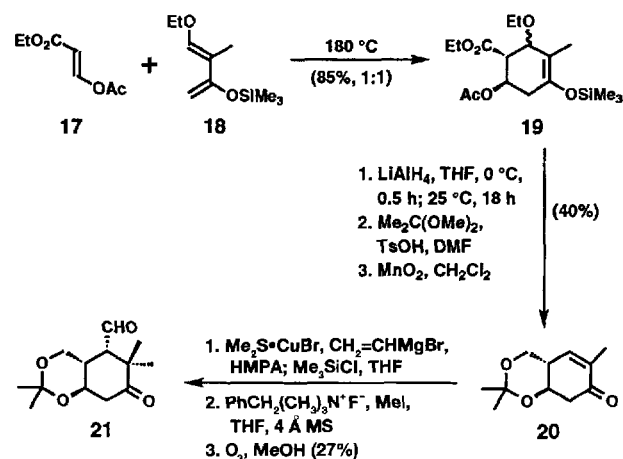
Einen eleganten Weg zum A-Ring von Taxol fanden Frejd et al. im Jahre 1987^[135]. Bei dieser in Schema 2 wiedergegebe-



Schema 1. Kitagawa's Zugang zum A-Ringsystem durch Ringerweiterung (1980 und 1984). TBCO = 2,4,4,6-Tetrabromcyclohexa-2,5-dienon, Ts = *p*-Toluolsulfonyl, mCPBA = *m*-Chlorperbenzoesäure, *t*Am = *t*BuCH₂, EE = Ethoxyethyl, Py = Pyridin.



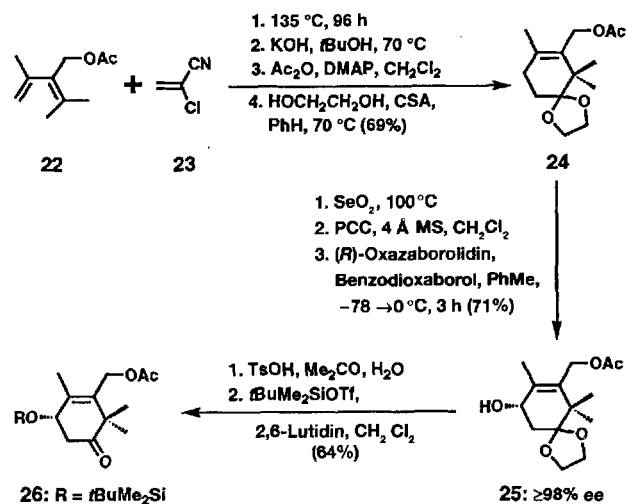
Schema 2. Frejds Zugang zum A-Ringsystem durch intramolekulare Cyclisierung (1987). DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, R = *t*BuMe₂Si.



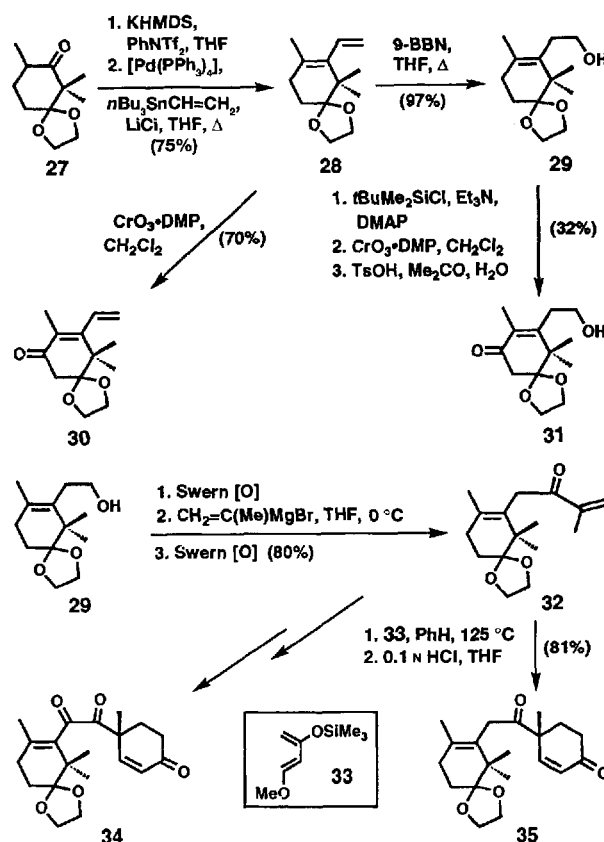
Schema 3. Clark's Zugang zum A-Ringsystem durch Diels-Alder-Reaktion (1987). DMF = Dimethylformamid, HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriämid, MS = Molekularsieb.

nen Synthese erfolgte eine Lewis-Säure-katalysierte Cyclisierung des aus 13 hergestellten Epoxysilans 14 zum Schlüsselcyclohexansystem 15. Dieses Zwischenprodukt wurde weiter umgesetzt zu Verbindung 16.

Die Arbeitsgruppe von Clark^[136] hat einen auf einer Diels-Alder-Reaktion basierenden Weg zum A-Ringsystem 21 beschrieben (Schema 3). Nach der Cycloaddition, die den Cyclohexenring aufbaute, wurde das endgültige Kohlenstoffgerüst durch weitere Umsetzungen und eine sorgfältig kontrollierte Gilman-Reaktion erhalten. Diese Synthese ist zwar sehr kurz, doch sie verläuft nicht stereokontrolliert, und die eingesetzten Ausgangsstoffe sind nicht sehr stabil.



Schema 4. Nicolaou's Zugang zum A-Ringsystem durch Diels-Alder-Reaktion (1992). DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, CSA = Camphersulfonsäure, PCC = Pyridiniumchlorochromat, Tf = Trifluormethansulfonyl.



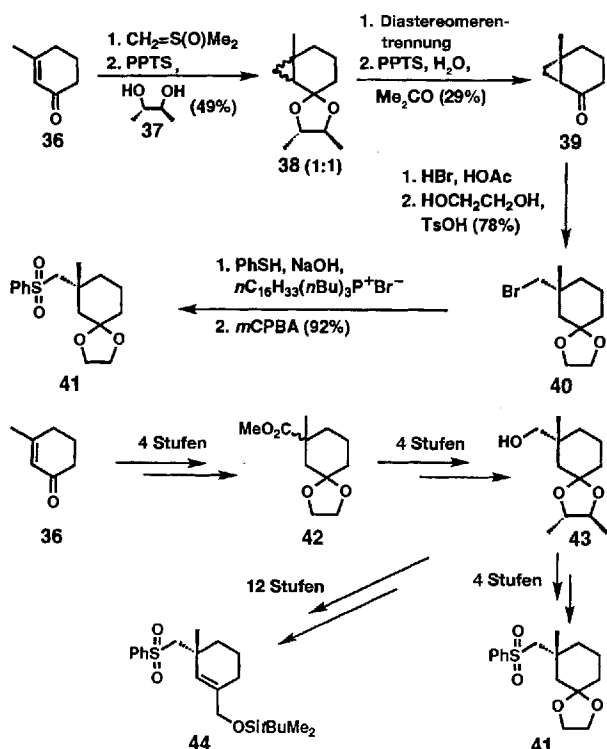
Schema 5. Der Danishefsky-Bornmann-Weg zu A-Ringsystemen (1992). HMDS = Hexamethyldisilazid, 9-BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, DMP = 3,5-Dimethylpyrazol.

Die von unserer Arbeitsgruppe entwickelte, ebenfalls auf einer Diels-Alder-Reaktion basierende Strategie zum Aufbau des A-Rings ist in Schema 4 wiedergegeben^[137]. Bei diesem recht einfachen Zugang reagierten die leicht zugänglichen Diels-Alder-Komponenten **22** und **23** regiospezifisch und lieferten durch weitere Umsetzungen das Cyclohexenderivat **24**. Aus diesem waren unter milden Bedingungen in guten Ausbeuten die A-Ring-Vorstufen **25** und **26** zugänglich. Wege für die Kupplung dieser Verbindungen mit Bausteinen, die den Taxol-C-Ring enthalten, werden im Abschnitt 3.3. erörtert.

Schema 5 zeigt den von Danishefsky, Queneau et al. gewählten Weg zu A-Ring-Zwischenprodukten und Modellkupplungsreaktionen^[138]. Bei dieser Arbeit wurde das bekannte Ausgangsmaterial **27**^[221] durch Stille-Kupplung, Oxidation mit Chrom(VI)-oxid und weitere Standardreaktionen in die Zwischenprodukte **30** oder **31** umgewandelt. Die Diels-Alder-Reaktion von **32** mit dem Danishefsky-Dien **33** zu **35** demonstriert einen möglichen Weg für die Anknüpfung des C-Rings; ein weiterer ist die Überführung von **32** in **34** in drei Stufen.

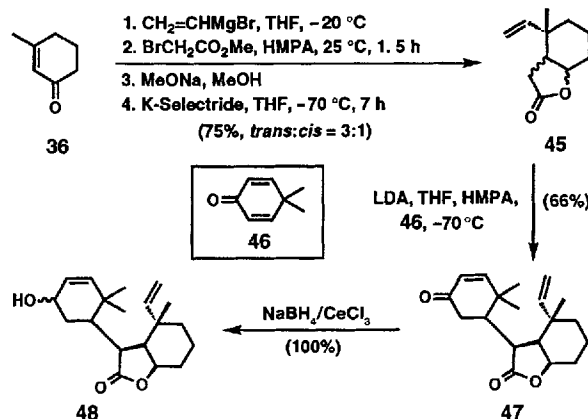
3.2. Wege zum C- und CD-Ringsystem von Taxol

Einfache Modellsysteme für den C-Ring wie **41** und **44** sind von Kitagawa et al. synthetisiert worden (Schema 6)^[139]. Optisch aktive Verbindungen (**39**–**44**) konnten durch die Diastereomeren-trennung von **38**, einer Verbindung, die durch Cyclopropanierung von **36** mit Dimethylsulfoxoniummethylid und Umsetzung mit **37** zugänglich war, erhalten werden. Die Zielzwischenprodukte enthalten eine Phenylsulfonylgruppe, um Kupplungsreaktionen modellieren zu können.



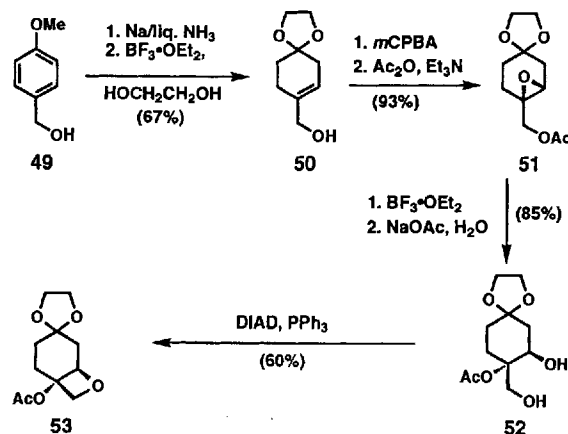
Schema 6. Kitagawas Zugang zum C-Ringsystem (1984). PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat.

Fetizon et al. haben die in Schema 7 wiedergegebene Synthese des C-Ring-Modellsystems **45** durch konjugierte Addition von Vinylmagnesiumbromid an **36**, Abfangen des Enolats mit Methylbromoacetat, Hydrolyse und selektive Reduktion beschrieben^[140]. Durch die Kupplung von Verbindung **45** mit **46** gelang ein geschickter Zugang zu den AC-Ring-Modellsystemen **47** und **48**.



Schema 7. Fetizons Zugang zum C-Ringsystem und zum B-Secoringgerüst (1984). K-Selectride Kalium-tri-*sec*-butylborhydrid, LDA = Lithiumdiisopropylamid.

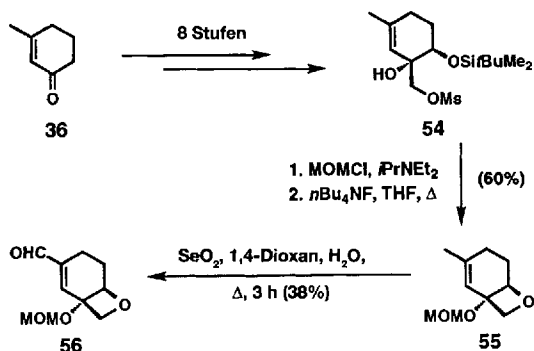
Berkowitz et al. haben als erste ein CD-Ring-Modellsystem beschrieben (Schema 8)^[141]. Birch-Reduktion von **49**, Schutz des gebildeten Ketons, allylische Epoxidierung, Schutz der Hydroxygruppe, gezielte Epoxidringöffnung und Acylgruppenwanderung führten zum Schlüsselzwischenprodukt **52**. Zum



Schema 8. Berkowitz' Zugang zum CD-Ringsystem (1985 und 1987). DIAD = Diisopropylazodicarboxylat.

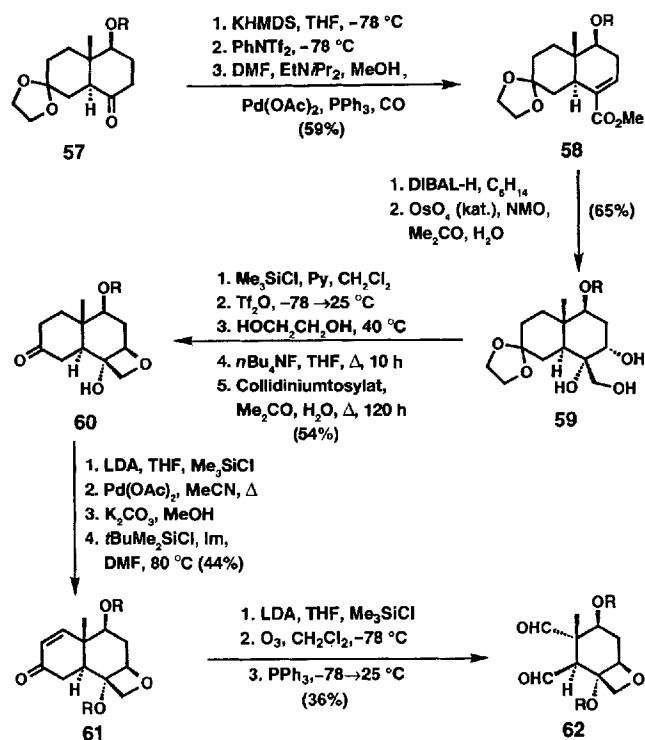
Schluß wurde durch eine intramolekulare Mitsunobu-Reaktion die Oxetan-Funktionalität aufgebaut (**53**).

Über einen anderen Weg ist es Clark gelungen, die CD-Modellsysteme **55** und **56** zu erhalten (Schema 9)^[136]. Die Ausgangssubstanz **36** wurde durch Oxidation des Trimethylsilylenolats, Schutz des gebildeten Alkohols, Petersen-Olefinierung, vicinale Dihydroxylierung und selektive Mesylierung zu Verbindung **54** umgesetzt. Das Oxetan **55** wurde aus **54** durch eine S_N²-artige Verdrängung der OMs-Gruppe erhalten. Die allylische Oxidation von **55** führte schließlich zu **56**.

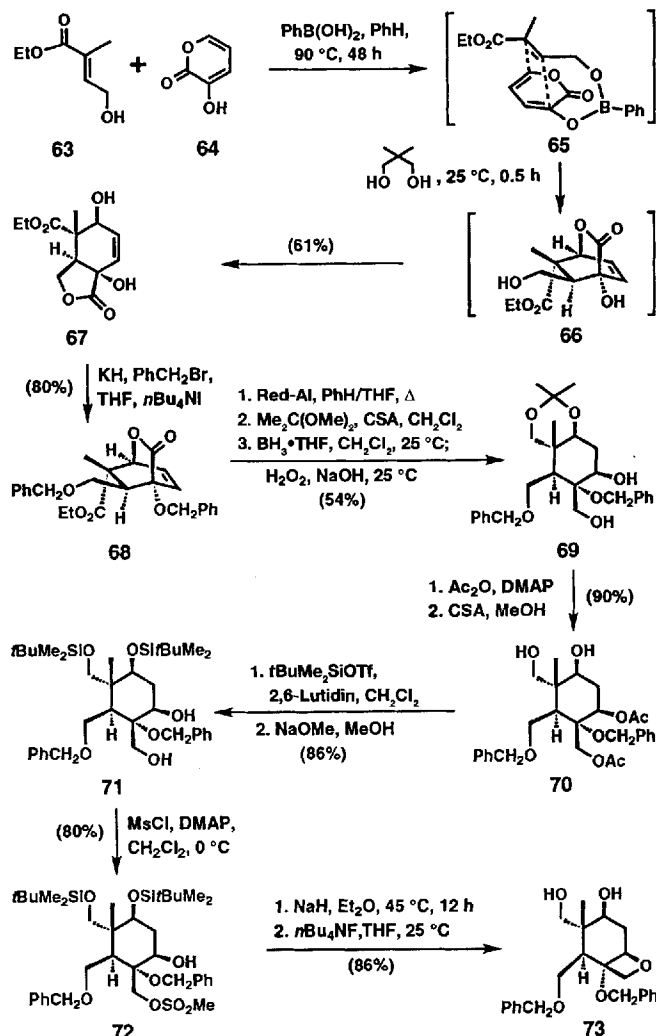


Schema 9. Clarks Zugang zum CD-Ringsystem (1987). MOM = Methoxymethyl.

Ein vollständig funktionalisiertes CD-Ringsystem wurde vom Magee-Danishefsky-Team hergestellt (Schema 10)^[142]. Bei diesem Syntheseansatz wurde das Wieland-Miescher-Keton in die Derivate 57–61 umgewandelt. Zu den Schlüsselschritten dieser Sequenz zählen eine Palladium-katalysierte Carbonylierung, eine vicinale Dihydroxylierung, eine intramolekulare Substitution der Triflatgruppe zur Erzeugung des Oxetanrings und die Bildung eines Enons nach einem von Ito beschriebenen, Palladium-unterstützten Verfahren. Verbindung 61 wurde durch Ozonolyse eines Silylvinyether-Zwischenprodukts in 62 überführt.

Schema 10. Der Magee-Danishefsky-Zugang zum CD-Ringsystem (1992). R = *t*BuMe₂Si, DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid, NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, Im = Imidazol, Collidin = 2,4,6-Trimethylpyridin.

In unserer Arbeitsgruppe ist ein Weg zur Synthese des CD-Ringsystems 73 entwickelt worden (Schema 11)^[143]. Diese Synthese bediente sich einer Bor-unterstützten Diels-Alder-Reaktion^[144] zwischen dem Dienophil 63 und 3-Hydroxy-2-pyron 64, die über 65 mit 2-Hydroxymethyl-2-methylpropanol zu 66

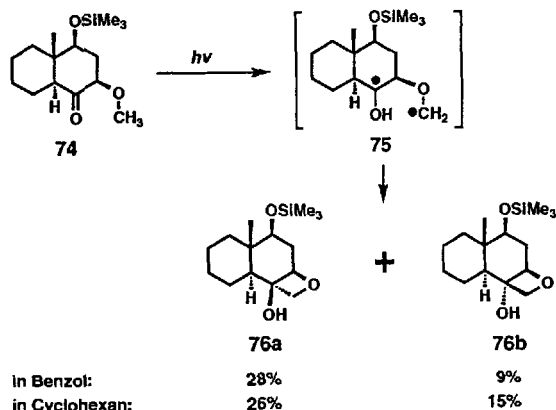


Schema 11. Nicolaous Diels-Alder-Zugang zum CD-Ringsystem (1992). Red-Al = Natrium-bis(methoxyethoxy)aluminiumdihydrid, Ms = Methansulfonyl.

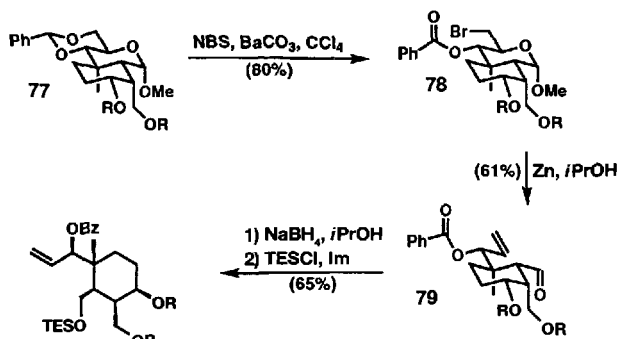
fürte, das spontan zum Bicyclus 67 umlagerte. Dieser wurde zu 68 weiter umgesetzt, aus dem dann über 69, 70 und 72 die Zielverbindung 73 erhalten wurde, indem zum Schluß der Oxetanring durch intramolekulare nucleophile Substitution gebildet wurde. Diese anpassungsfähige Strategie ermöglichte den Zugang zu einer Vielzahl von C- und CD-Ringsystemen, die mit geeigneten Schutzgruppen und Funktionalitäten für Kupplungsreaktionen mit A-Ringsystemen ausgestattet sind.

Wender und Rawlins haben kürzlich über eine Norrish-Typ-II-Photolyse des α -Methoxyketons 74 zum Aufbau des Taxol-Oxetanrings berichtet (Schema 12)^[145]. Diese sehr elegante Methode lieferte das Oxetan 76 leider nur in geringer Ausbeute, und das vorherrschende Stereoisomer war das unerwünschte *trans*-Oxetan 76a.

Jenkins et al. haben ein funktionalisiertes C-Ring-Modellsystem (Schema 13) beschrieben, das sie für ihre konvergente Synthese des Taxan-Grundgerüsts nutzen wollten (siehe Schema 17 in Abschnitt 3.3)^[146]. Das geschützte Methoxypyranosederivat 77 wurde durch eine geschickte Anwendung der Vasella-Fragmentierung in den Aldehyd 79 überführt. Dieser wurde reduziert und geschützt, wobei das C-Ring-Modell 80 entstand. Diese Modellverbindung konnte auf einfache Weise in eine



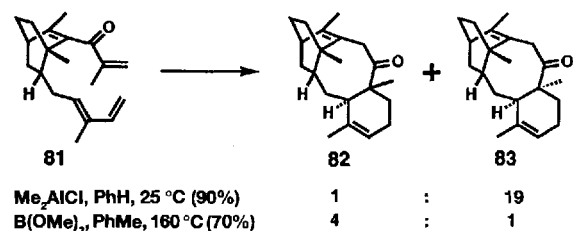
Schema 12. Wenders photolytischer Zugang zu CD-Ring-Modellsystemen (1992).

Schema 13. Jenkins' funktionalisiertes C-Ring-Modellsystem (1993). R = *i*-BuPh₂Si, NBS = *N*-Bromsuccinimid, TES = Triethylsilyl.

Reihe von Vorstufen für Diels-Alder-Reaktionen umgewandelt werden.

3.3. Wege zum Taxolgerüst

Einen der ersten und eindrucksvollsten Versuche, ein taxolartiges Kohlenstoffgerüst aufzubauen, haben Sakan und Craven unternommen, die 1983 die in Schema 14 wiedergegebene intramolekulare Diels-Alder-Reaktion beschrieben^[147]. Bei der

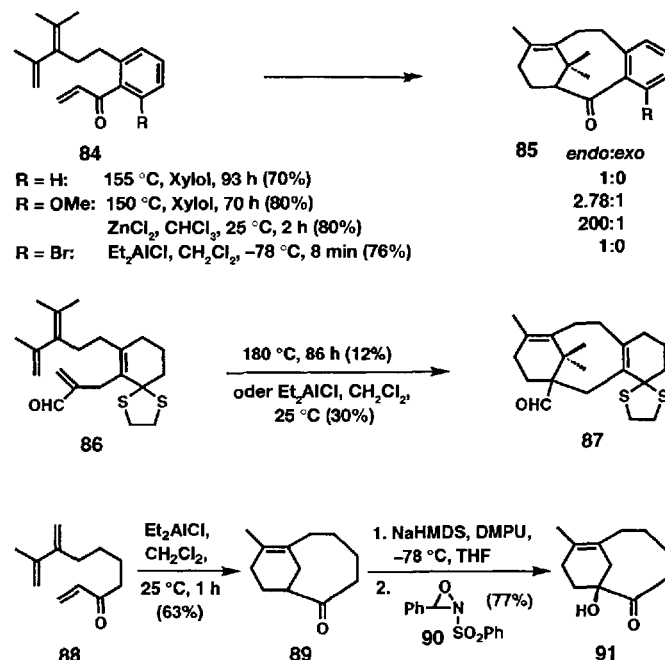


Schema 14. Sakans Diels-Alder-Zugang zum Taxolgerüst (1983). 82 ist das gewünschte Isomer.

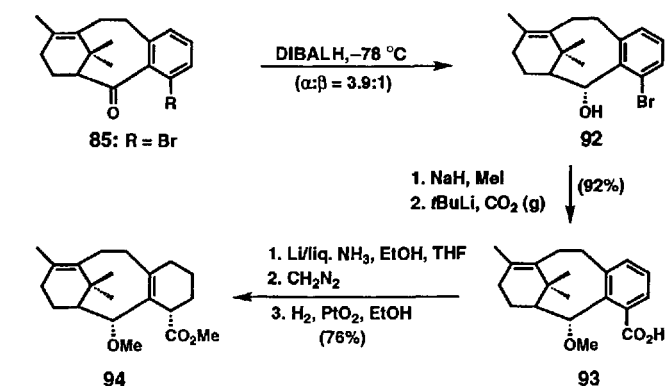
nicht katalysierten Reaktion bildete sich zwar das gewünschte Produkt 82, doch fiel es zusammen mit Nebenprodukten in einem schwierig zu handhabenden Gemisch an. Die durch eine starke Lewis-Säure (Me₂AlCl) katalysierte Diels-Alder-Reaktion führte hingegen zum unerwünschten Stereoisomer 83 als

Hauptprodukt. Schließlich gelang es durch Zugabe von B(OMe)₃ in einer sauberen Umsetzung bevorzugt das gewünschte Produkt zu erhalten.

Auf ähnliche Weise, aber unabhängig, entwickelten Shea et al. eine Reihe intramolekularer Diels-Alder-Reaktionen, die ausgehend von 84, 86 und 88 zu den Taxolgerüst-Modellverbindungen 85, 87 bzw. 91 führten (Schema 15)^[148]. In diesen Ver-

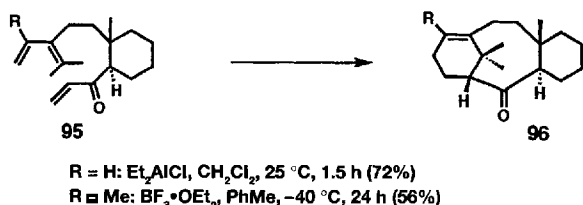
Schema 15. Sheas Diels-Alder-Zugang zum Taxolgerüst (1983, 1986, 1988 und 1992). DMPU = *N*, *N*'-Dimethyl-*N*,*N*'-propylenharnstoff.

bindungsreihen traten Atropisomere auf. Dieselbe Arbeitsgruppe konnte auch zeigen, daß die C15-Hydroxygruppe durch Abfangen des Brückenkopfenolats mit Davis' Reagens eingeführt werden kann. Das Diels-Alder-Produkt 85, R = Br, wurde in das Taxol-Modellsystem 94 umgewandelt (Schema 16), das ein ABC-Ringgerüst aufweist^[149].



Schema 16. Sheas Zugang zum Taxolgerüst via Diels-Alder-Reaktion und Birch-Reduktion (1992).

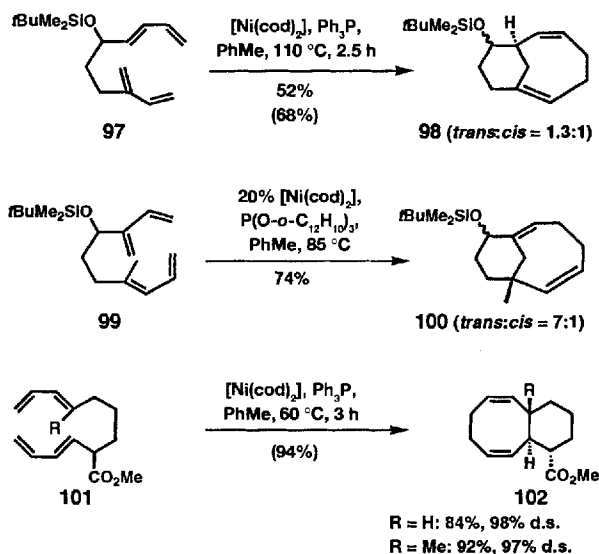
Schema 17 umreißt den Aufbau des Taxol-Kohlenstoffgerüsts durch intramolekulare Diels-Alder-Reaktion nach Jenkins et al.^[150]. Dieser Syntheseweg wurde zur gleichen Zeit entw-



Schema 17. Jenkins' Diels-Alder-Zugang zum Taxolgerüst (1984–1989).

kelt wie der von Shea beschriebene und führte zu Verbindungen wie **96**. Kürzlich haben Jenkins et al. die Synthese eines höher funktionalisierten C-Ring-Analogons veröffentlicht (siehe Schema 13 in Abschnitt 3.2), das bei diesem Verfahren eingesetzt werden kann.

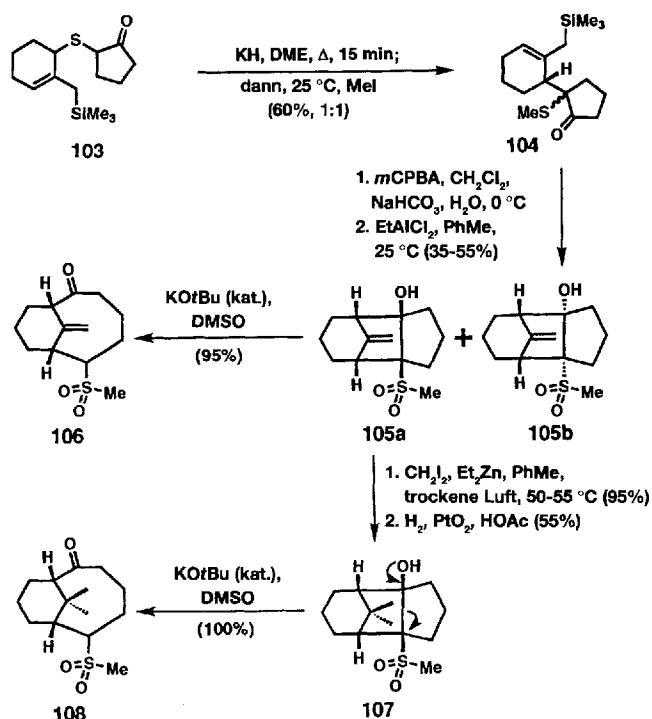
Die Arbeitsgruppe von Wender hat im Rahmen ihrer Arbeiten über Nickel-katalysierte Cycloadditionen von Bis(dienen) wie **97**, **99** und **121** Wege zu den AB- und BC-Ring-Modellsystemen **98**, **100** bzw. **102** entwickelt (Schema 18)^[151]. Diese Methoden führen zwar zu einem wenig substituierten System, zeigen aber doch, daß der B-Ring von Taxol über eine direkte [4+4]-Cycloaddition aufgebaut werden kann.



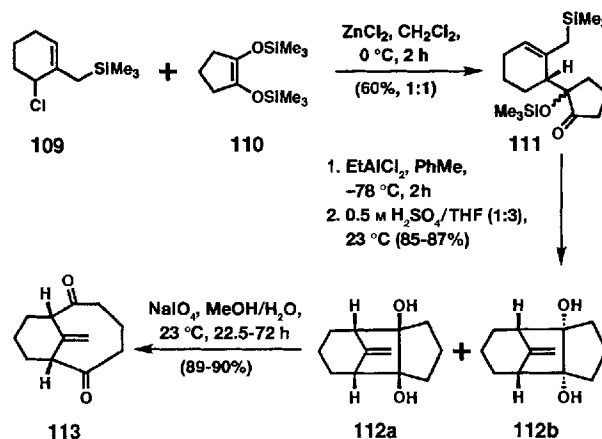
Schema 18. Wenders [4+4]-Zugang zu AB- und BC-Ringsystemen (1987). cod = 1,5-Cyclooctadien. $\text{P}(\text{O}-o\text{-C}_{12}\text{H}_{10})_3$ = Tri-*o*-biphenylphosphit, d.s. = Diastereoselektivität. Hier geben die Prozentzahlen in Klammern an, wieviel Ausgangsverbindung verbraucht wurde.

Zwei geschickte Zugänge zu Taxol-Modellsystemen sind von Trost et al. beschrieben worden. Im ersten, der in Schema 19 dargestellt ist, wurde eine Fragmentierungsreaktion der aus **103** erhaltenen Hydroxysulfone **105a, b** genutzt, die zu den achtgliedrigen Ringsystemen **106** oder **108** führte^[152]. Bei dieser Reaktion wurde die Stabilisierung der carbanionischen Zwischenstufen durch die Sulfonylgruppe genutzt. Im zweiten, der in Schema 20 abgebildet ist, wurde durch eine oxidative Spaltung der Diole **112a, b** das ähnliche bicyclische Gerüst **113** aufgebaut^[153].

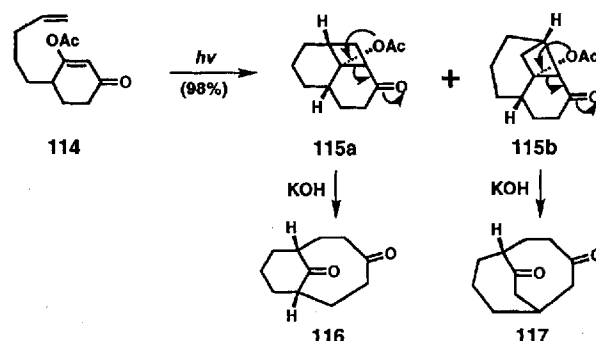
Ein Synthesansatz, dem eine Spaltung vom Retroaldol-Typ zugrunde liegt, wurde 1983 von Pattenden et al. vorgestellt (Schema 21)^[154]. Dabei wurden die β -Acetoxiketone **115a, b** die durch intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition aus **114**



Schema 19. Trosts Zugang zum AB-Ringsystem durch Fragmentierung (1982). DME = Dimethoxyethan, DMSO = Dimethylsulfoxid.



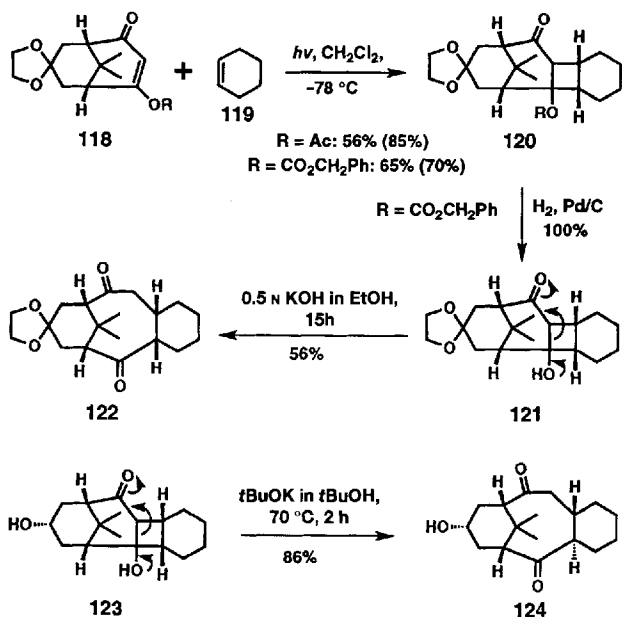
Schema 20. Trosts Zugang zum AB-Ringsystem durch oxidative Spaltung (1982).



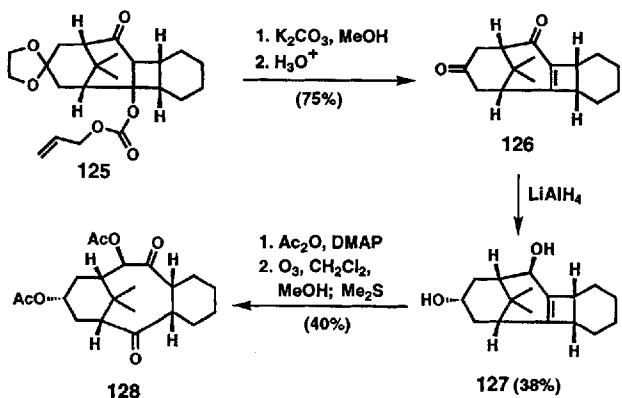
Schema 21. Pattendens Zugang zum AB-Ringsystem durch Retroaldol-Reaktion (1983).

zugänglich sind, in Gegenwart von KOH zu **116** bzw. **117** umgesetzt. Die nicht regioselektiv verlaufende Photocycloaddition führte allerdings zu einem Produktgemisch.

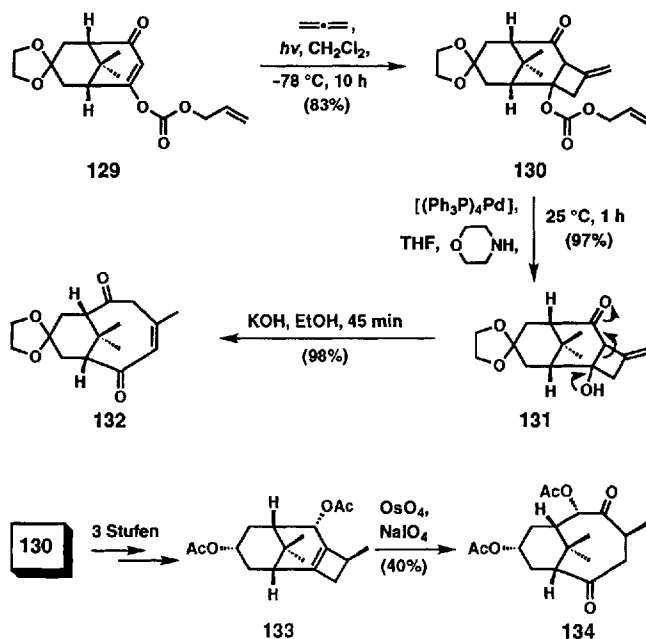
Die Retroaldol-Reaktion und die oxidative Ringerweiterung wurden auch von Blechert et al. für die Synthese einiger interessanter Taxoide mit biologischer Aktivität genutzt (Schemata 22–24). Die Substrate **121** und **123**^[155] sowie **131**^[156], die durch intermolekulare [2+2]-Photocycloadditionen zwischen **118** und **119** bzw. **129** und Allen und anschließende geschickte Umsetzungen zugänglich waren, wurden mit Base behandelt, wobei durch Retroaldol-Reaktion die tricyclischen Modellsysteme **122** und **124** (Schema 22) bzw. **132** (Schema 24) entstanden. Bei einer alternativen Vorgehensweise lieferte die oxidative Spaltung der Verbindungen **127**^[157] und **133** die Produkte **128** (Schema 23) bzw. **134** (Schema 24). Diese vielversprechenden Ringerweiterungsstrategien haben das Potential, wichtige Beiträge zur Synthese von Taxolmodellverbindungen und sogar des Naturstoffs selbst zu liefern.



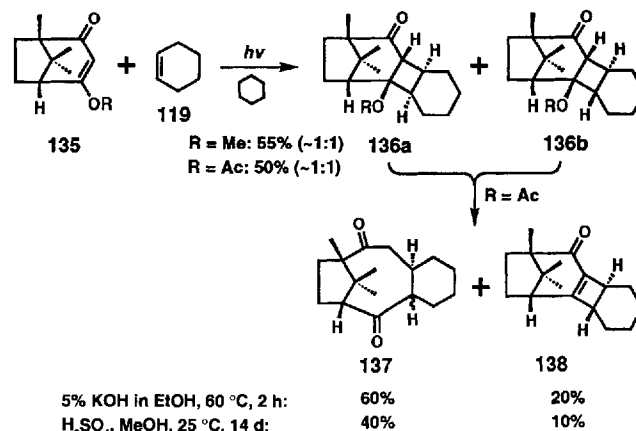
Schema 22. Blecherts Zugang zum Taxolgerüst durch Retroaldol-Reaktion (1984 und 1991). Hier geben die Prozentzahlen in Klammern an, wieviel Ausgangsverbindung verbraucht wurde.



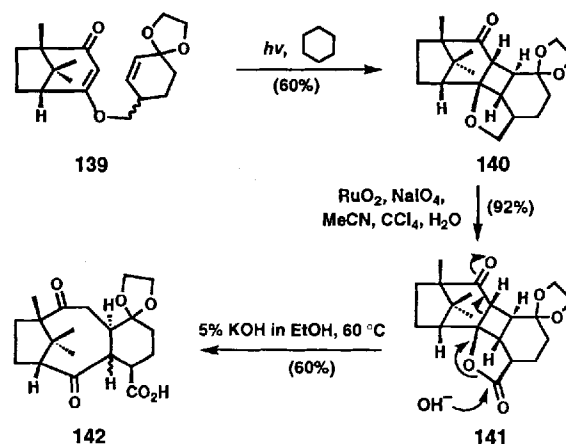
Schema 23. Blecherts Zugang zum Taxolgerüst durch oxidative Ringerweiterung (1992). Die Reduktion von **126** liefert in 33% Ausbeute Isomere von **127**.



Schema 24. Blecherts Zugang zum AB-Ringsystem durch Retroaldol-Reaktion und oxidative Ringerweiterung (1986 und 1992).



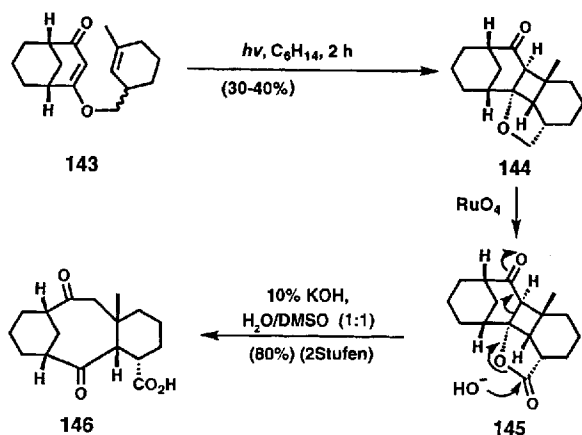
Schema 25. Berkowitz' erster Zugang zum BC-Ringsystem durch intramolekulare Photocycloaddition und Retroaldol-Reaktion (1985).



Schema 26. Berkowitz' zweiter Zugang zum BC-Ringsystem durch intramolekulare Photocycloaddition und Retroaldol-Reaktion (1985).

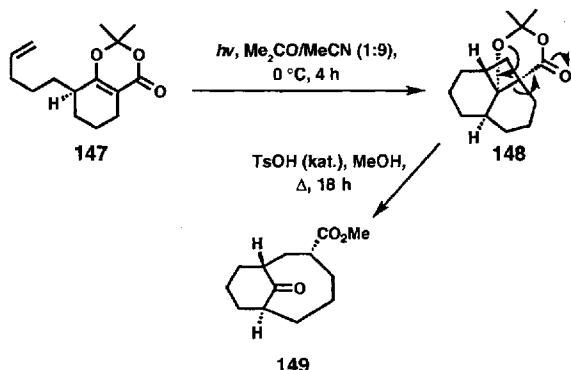
Berkowitz et al. haben mit dem Aufbau der Taxol-Modellsysteme **137** und **142** ausgehend von **135** bzw. **139** (Schema 25 bzw. 26) ebenfalls Beispiele für den Photocycloadditions/Retroaldol-Ansatz beschrieben^[158]. Diese Modellsysteme enthalten einen fünfgliedrigen A-Ring, der zwar keine geeignete Funktionalität für eine Umwandlung in den im Naturstoff vorliegenden Cyclohexenring aufweist, mit dem aber doch biologisch interessante Taxolanaloge zugänglich sein könnten.

Eine weitere Synthese des Taxoidgerüsts durch Photocycloaddition und Retroaldol-Reaktion wurde von Inouyes Gruppe erarbeitet (Schema 27)^[159]. Dieser Weg hat den Vorteil, daß er das Problem, die tertiäre Methylgruppe einzuführen, löst und eine geeignete Funktionalisierung für die weitere Synthese liefert. Allerdings fehlen der Modellverbindung **146** die geminalen Methylgruppen des Taxols.



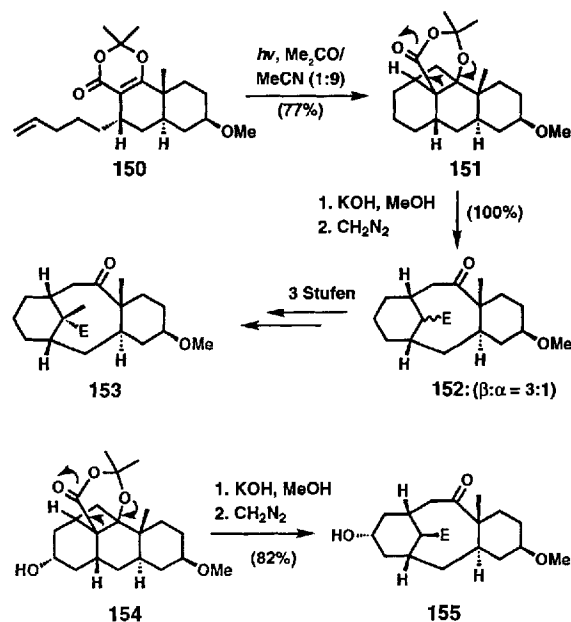
Schema 27. Inouyes Zugang zum Taxolgerüst durch Retroaldol-Reaktion (1985). Die Ausbeute an **144** ist relativ gering, weil nur ein Isomer von **143** reagiert. Das andere Isomer wurde unverändert zurückgewonnen.

Auch die Arbeiten von Winkler et al. basieren auf der Reaktionsfolge Photocycloaddition/Retroaldol-Reaktion und haben zu interessanten und vielversprechenden Ergebnissen geführt. Wie Schema 28 zeigt, wurde das ursprüngliche Modellsystem **148** unter sauren Reaktionsbedingungen in 80% Ausbeute bezogen auf **147** in das AB-Ringsystem **149** überführt^[160]. Später wurden aus den Verbindungen **151** und **154** unter basischen Bedingungen und nach Methylierung die Taxolgerüste **153** bzw.



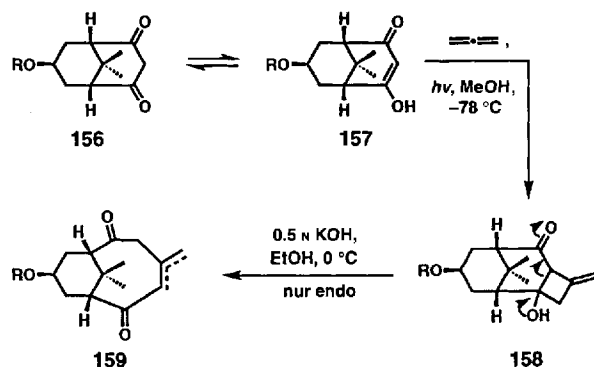
Schema 28. Winklers Zugang zum AB-Ringsystem durch Retroaldol-Reaktion (1986).

155 erhalten (Schema 29)^[161]. Diese Systeme sollten ebenfalls für eine weitere Bearbeitung erfolgversprechend sein.



Schema 29. Winklers Zugang zum Taxolgerüst durch Retroaldol-Reaktion (1989 und 1992). E = CO_2Me .

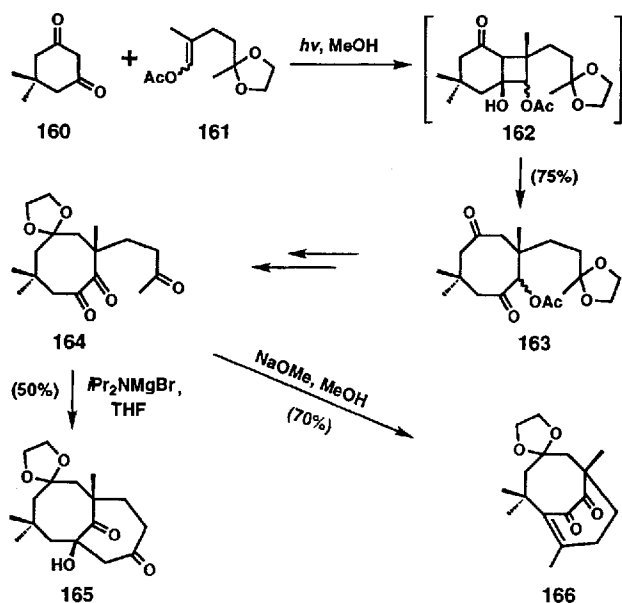
Auch Fetizon et al. nutzten in ihren in Schema 30 dargestellten Arbeiten eine Kombination von Photocycloaddition und Retroaldol-Reaktion für einen schnellen Zugang zum interessanten Taxoidgerüst **159**^[162]. Dieselbe Arbeitsgruppe beschrieb



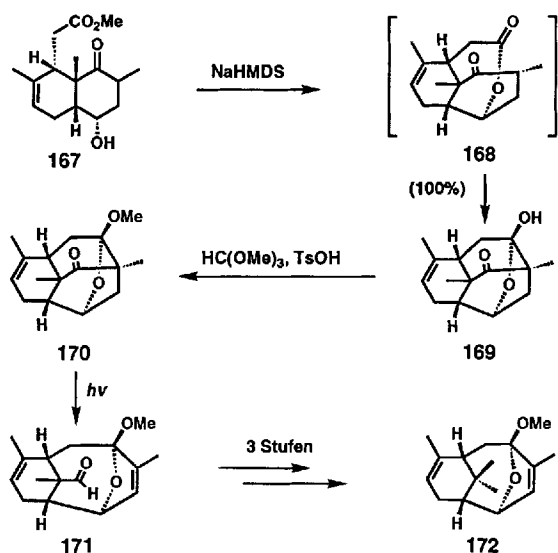
Schema 30. Fetizons Zugang AB-Ringsystem durch Retroaldol-Reaktion (1987). **156**–**158**, R = PhCO, MOM; **159**, R = H: nur endocyclische Doppelbindung (Ausbeute 35%), R = MOM: 43% Produkt mit endo-, 29% mit exocyclischer Doppelbindung.

einen Versuch zum Aufbau des BC-Ringsystems durch Aldolkondensation von **164**, der allerdings erfolglos war (Schema 31)^[163]. Außerdem wurde durch Ketoesterkondensation von **168** (Schema 32)^[164] und anschließende Methylierung **170** synthetisiert, aus dem durch Norrish-Typ-II-Photolyse das AB-Ringsystem von **171** entstand, so daß schließlich Verbindung **172** erhalten werden konnte.

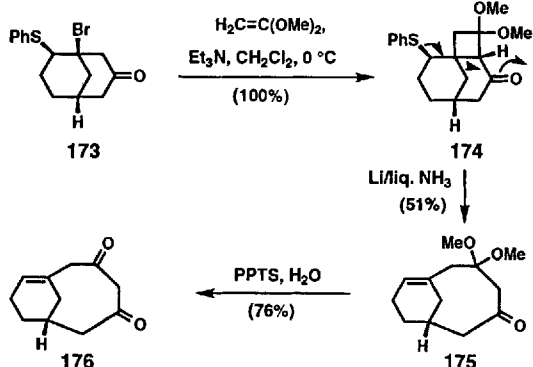
Kraus et al. haben zwei über eine Photocycloaddition und eine reduktive Spaltung verlaufende Zugänge zu AB-Ring-Modellsystemen beschrieben (Schemata 33 und 34). Bei der ersten



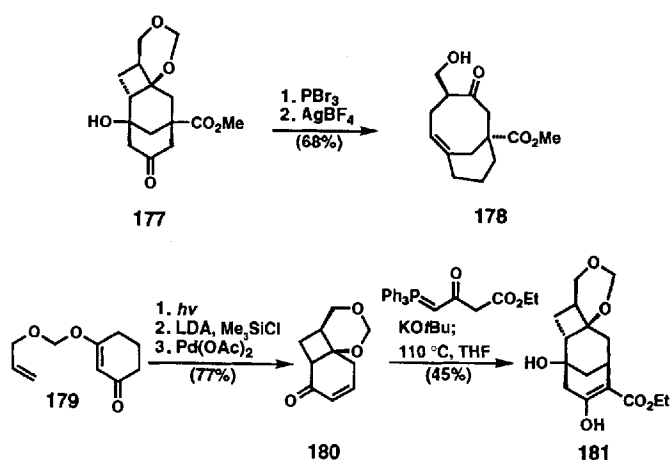
Schema 31. Fetizon's Zugang zum BC-Ringsystem durch eine Kombination von Photochemie und Aldolreaktion (1992).



Schema 32. Fetizon's Zugang zum AB-Ringsystem durch Ketoesterkondensation und Photolyse (1992).

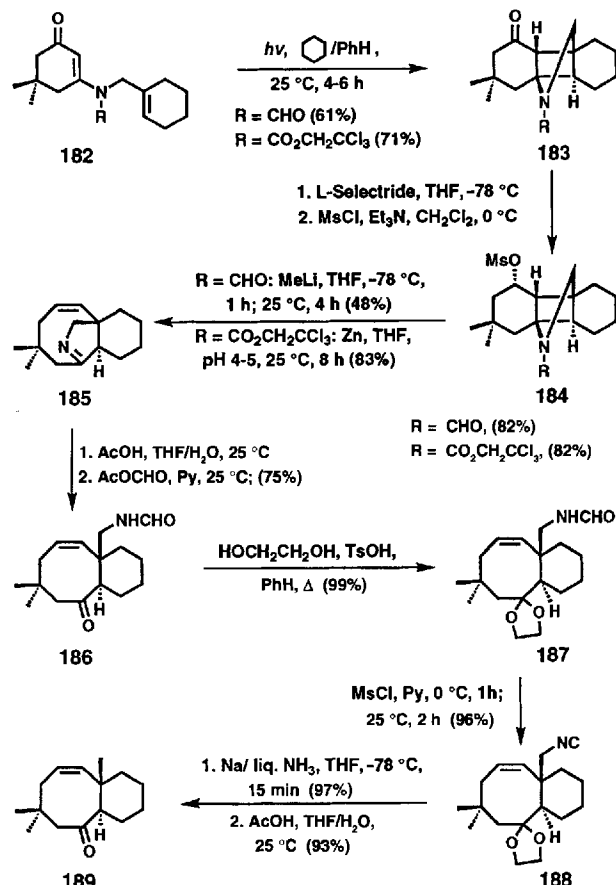


Schema 33. Kraus's Zugang zum AB-Ringsystem durch reduktive Spaltung (1987).



Schema 34. Kraus's Zugang zu einem AB-Ringsystem (1993).

Methode^[165] wurde in situ das Enon von 173 erzeugt und mit Ketendimethylacetal als 174 abgefangen. Setzte man dieses mit Lithium in flüssigem Ammoniak um, so erhielt man das Ringöffnungsprodukt 175 und daraus nach Abspaltung der Schutzgruppen 176. Bei der zweiten Methode^[166] wurde der einfache Tetracyclus 177 durch Erzeugung des Brückenkopfbromids und Einwirkung von Lewis-Säure in den Bicyclus 178 überführt. Zu höher funktionalisierten Analoga von 177 gelangte man, indem man 179 intramolekular photocycloaddierte, zum tricyclischen Enon 180 oxidierte und dieses zum Tetracyclus 181 weiterannu-

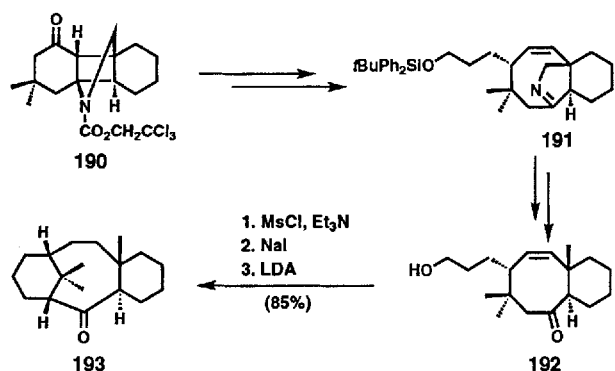


Schema 35. Swindell's Zugang zum BC-Ringsystem durch Amidfragmentierung (1984 und 1987). L-Selectride = Lithium-tri-*sec*-butylborhydrid.

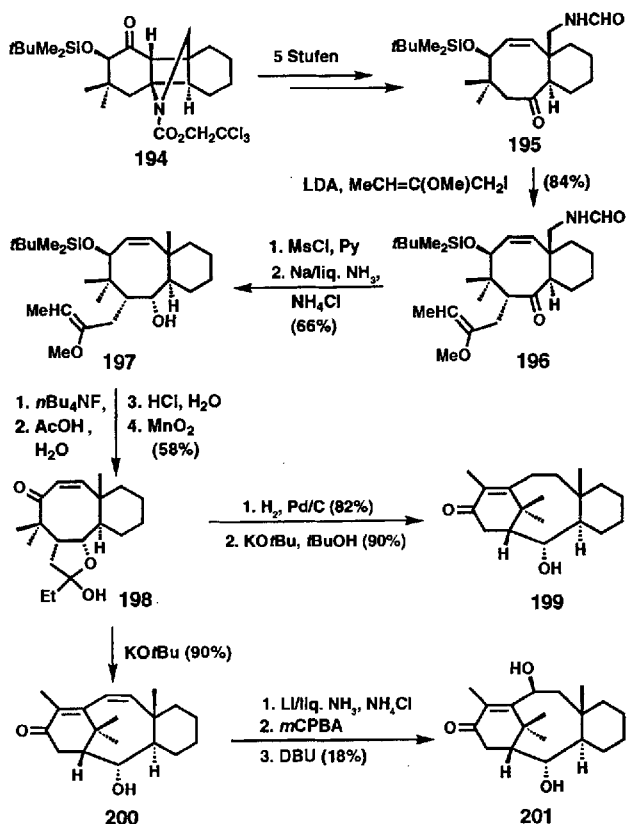
lierte. Die Autoren beabsichtigen, dieses Substrat einer Fragmentierung ähnlich der von **177** auszusetzen.

Die Arbeitsgruppe von Swindell war bei der Synthese einer Reihe recht komplizierter Taxol-Zwischenprodukte sehr erfolgreich. Im allgemeinen wurde zunächst durch Photocycloaddition ein polycyclisches System wie **183** aufgebaut und dann gemäß Schema 35 zum gewünschten Ringsystem weiter umgesetzt^[167]. So entstand durch eine Amidfragmentierung aus **184** der achtegliedrige Ring in **185**, das über die Zwischenstufen **186–188** in die BC-Ring-Modellverbindung **189** umgewandelt wurde.

Schema 36 zeigt einen weiteren Syntheseansatz von Swindell et al., bei dem eine intramolekulare Alkylierung ausgehend von

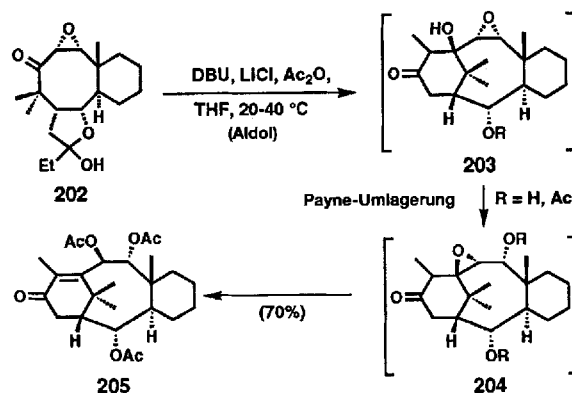


Schema 36. Swindells Zugang zum ABC-Ringsystem durch Amidfragmentierung (1987).



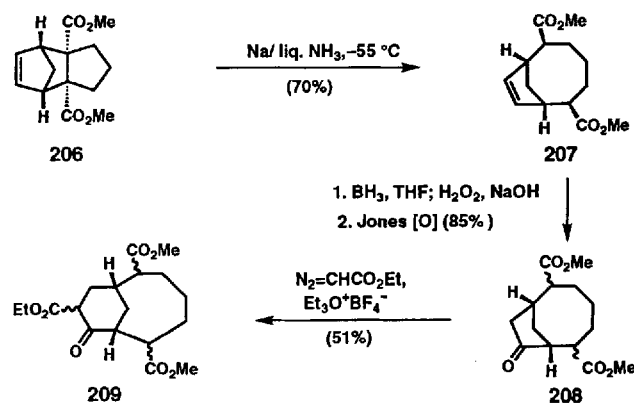
Schema 37. Swindells Zugang zu komplizierteren Modellen des Taxolgerüsts durch Amidfragmentierung (1990).

192, einer Verbindung, die aus dem Photoprodukt **190** ($= \text{183}$, $\text{R} = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$) in zweimal sieben Stufen erhalten wurde, einen Zugang zum ABC-Ring-Modellsystem **193** ermöglichte^[168]. Alternativ wurde der A-Ring über eine Aldolreaktion aufgebaut (Schema 37, **198** \rightarrow **199**). So diente **198** als Zwischenstufe der Umwandlung des Photoaddukts **194** in die ABC-Ringsysteme **199** und **201**^[169]. Bei diesen Untersuchungen konnten auch so komplizierte Modelle des Taxolgerüsts wie **205** (Schema 38) durch eine Reaktionssequenz bestehend aus Photoaddition, Amidfragmentierung und Aldolkondensation aufgebaut werden.



Schema 38. Swindells Zugang zum sehr komplizierten Modell **205** des Taxolgerüsts durch Amidfragmentierung (1990).

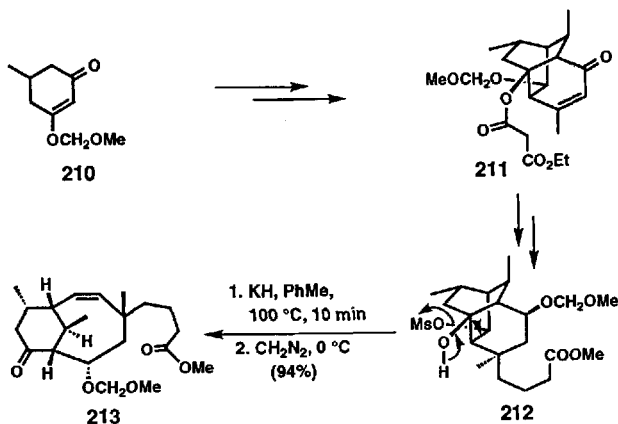
Ghosh et al. wendeten eine reduktive Fragmentierung an, um **207** mit achtegliedrigem Ring ausgehend von **206** zu synthetisieren (Schema 39)^[170]. Die anschließende Ringerweiterung an dem aus **207** erhaltenen **208** führte zum AB-Ringsystem **209**.



Schema 39. Ghoshs Zugang zum AB-Ringsystem durch reduktive Spaltung (1990).

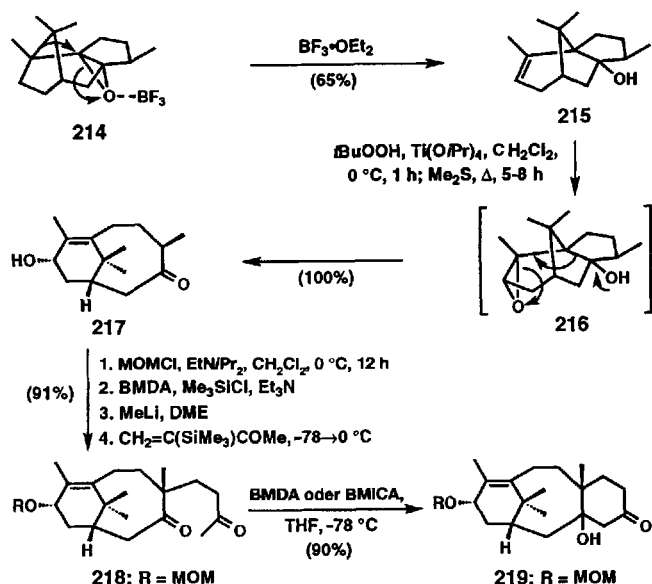
Eine interessante Anwendung der Grob-Fragmentierung zur Synthese eines AB-Ringsystems beschrieben Yamada et al. (Schema 40)^[171]. Dabei wurde das aus **210** in 17 Stufen erhaltene Substrat **211** in 8 Stufen zu **212** umgesetzt. Dessen Umsetzung mit Kaliumhydrid und die anschließende Methylierung führten in hohen Ausbeuten zu **213**.

Das Holton-Laboratorium hat eine Reihe weit fortgeschrittener Arbeiten auf dem Taxolgebiet veröffentlicht, unter anderem auch eine Totalsynthese von Taxusin **6** (siehe Abb. 1), die als



Schema 40. Yamadas Zugang zum AB-Ringsystem durch Grob-Fragmentierung (1984).

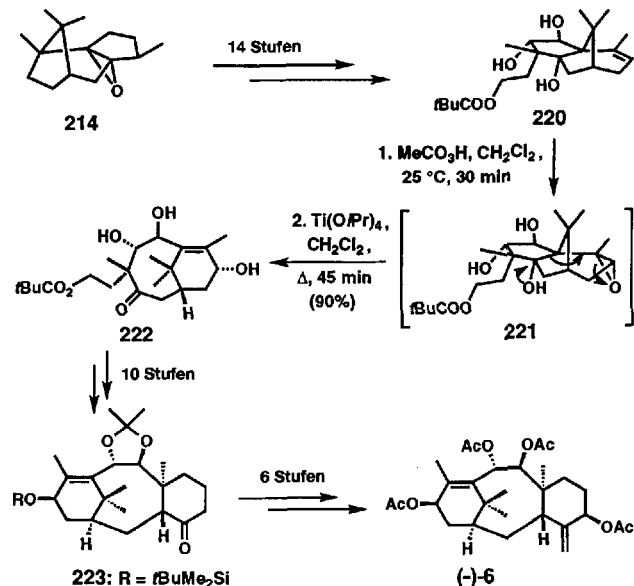
Ausgangsmaterial natürlich vorkommendes β -Patschulioxid verwendete. Zwei dieser Ansätze verwendeten als Schlüsselschritt die Fragmentierung eines Hydroxyepoxids, um das AB-Ringsystem aufzubauen. Im ersten Syntheseansatz wurde Patschulioxid **214** durch eine Lewis-Säure-vermittelte Epoxidringöffnung und Umlagerung in das Alken **215** überführt, das zu **217** weiter umgesetzt wurde. Daraus hergestelltes **218** reagierte durch intramolekulare Aldolkondensation zu **219**, einem Modell des ABC-Ringgerüsts von Taxol (Schema 41)^[172]. Der-



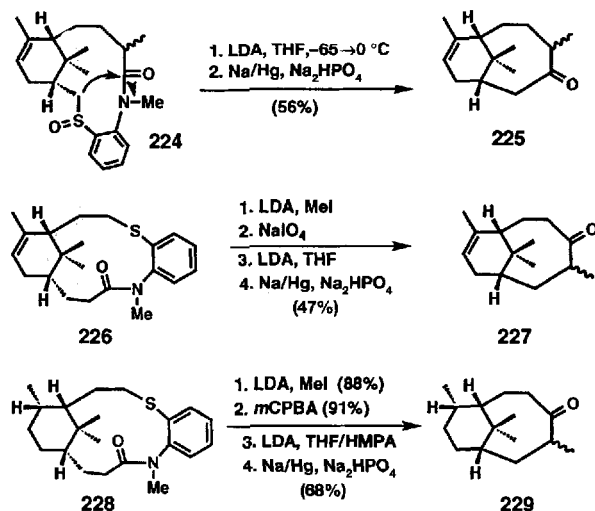
Schema 41. Holtons Zugang zum Taxolgerüst durch Fragmentierung (1984). $\text{MgBr}(\text{NRR}')$, R = R' = *i*Pr (BMBA); R = *i*Pr, R' = Cyclohexyl (BMICA).

selbe Weg ermöglichte ausgehend von Verbindung **222** eine Totalsynthese des nicht natürlich vorkommenden Enantiomers (–)-Taxusin (–)-**6** (Schema 42)^[173].

Ohtsuka et al. ist es gelungen, durch eine elegante Ringverengung die Taxol-Modellsysteme **225**, **227** und **229** herzustellen^[174]. Wie Schema 43 zeigt, beinhaltet dieser Syntheseweg eine durch Deprotonierung des zur Sulfoxygruppe α -ständigen C-Atoms induzierte Umlagerung, die zum achtgliedrigen Ring führte. Die Sulfoxygruppe wurde anschließend durch reduktive C-S-Bindungsspaltung entfernt.



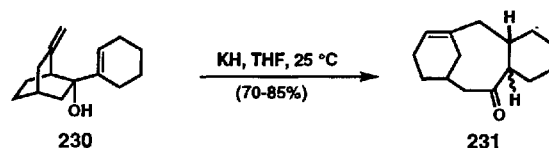
Schema 42. Holtons Zugang zu (–)-Taxusin (–)-**6** durch Fragmentierung (1988).



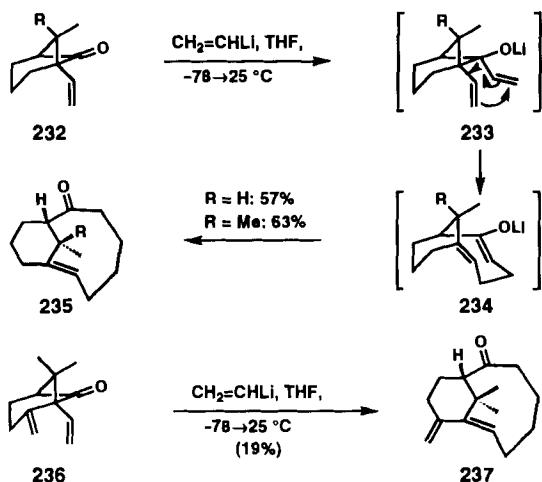
Schema 43. Ohtsukas Zugang zum AB-Ringsystem durch Ringverengung (1984, 1986 und 1988).

Ein interessanter Zugang zum Taxolgerüst **231**, der auf einer Oxy-Cope-Umlagerung von **230** basiert, wurde 1982 von Martin et al. publiziert (Schema 44)^[175]. Diese Synthese ist besonders erwähnenswert, da das ABC-Ringsystem in nur vier Schritten aus leicht zugänglicher (3-Oxocyclohexyl)essigsäure erhältlich war.

Auch dem von Snider et al. beschriebenen Weg zu den Modellsystemen **235** und **237** liegen Oxy-Cope-Umlagerungen zugrunde (Schema 45)^[176]. Diese Reaktionsfolgen ermöglichen-



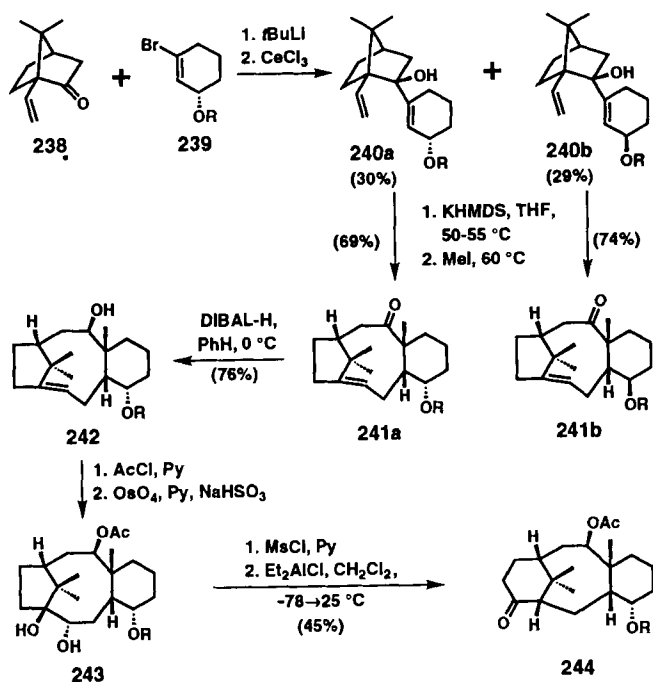
Schema 44. Martins Zugang zum Taxolgerüst durch anionische Oxy-Cope-Umlagerung (1982).



Schema 45. Sniders Zugang zum AB-Ringsystem durch anionische Oxy-Cope-Umlagerung (1991).

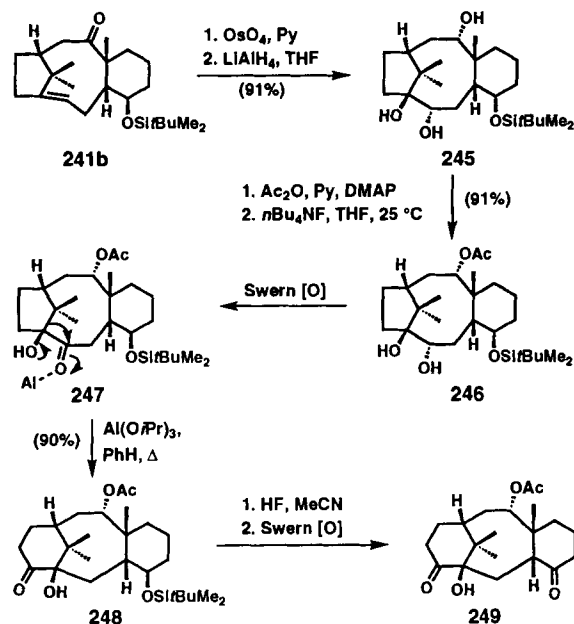
ten eine Funktionalisierung an den AB-Verknüpfungsstellen, führten aber nicht zum tricyclischen Kohlenstoffgerüst.

Der Arbeitsgruppe von Paquette gelang es, das Taxolgerüst durch eine äußerst interessante anionische Oxy-Cope-Umlagerung aufzubauen (Schema 46). Unter basischen Bedingungen



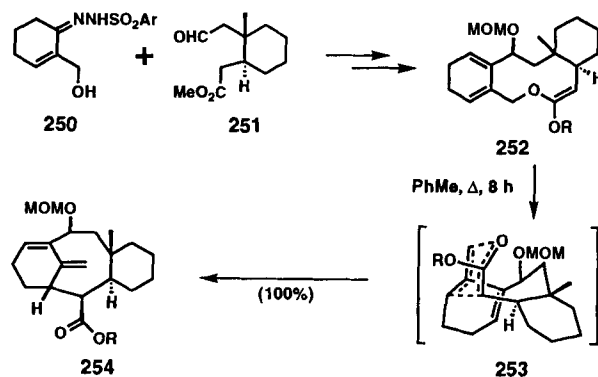
Schema 46. Paquettes Zugang zum Taxolgerüst durch anionische Oxy-Cope-Umlagerung (1989–1991). R = *t*BuMe₂Si.

lagerten die Isomere **240 a, b** zu den Produkten **241 a** bzw. **b** um; **241 a** wurde über **242** in das Diol **243** überführt. Eine Umlagerung vom Pinakol-Typ lieferte dann das ABC-Ringsystem **244**^[177]. Bei einem weiteren Syntheseansatz von Paquette et al. wurde Verbindung **247**, die ausgehend von **241 b** aus dem zu **243** isomeren Diol **246** hergestellt werden konnte, durch α -Hydroxyketon-Umlagerung zu **248** letztlich in das Modellsystem **249** umgewandelt (Schema 47)^[178].



Schema 47. Paquettes Zugang zum Taxolgerüst durch α -Hydroxyketon-Umlagerung (1992).

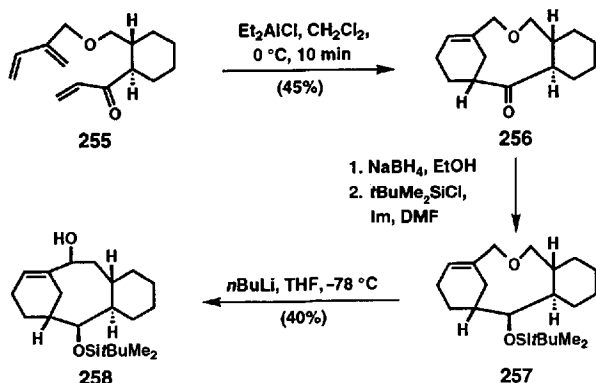
Funk et al. beschrieben einen geschickten Syntheseweg zum Taxolgerüst, in dem eine intramolekulare Claisen-Umlagerung dazu verwendet wurde, einen zehngliedrigen Ring in einen achtegliedrigen Ring zu überführen (**252** → **253** → **254**, Schema 48)^[179]. Die Ausgangsverbindung **252** wurde dazu in sieben Stufen aus **250** und **251** synthetisiert. Diese Methode lieferte ein ABC-Ringsystem, das die problematische anguläre Methylgruppe bereits enthält.



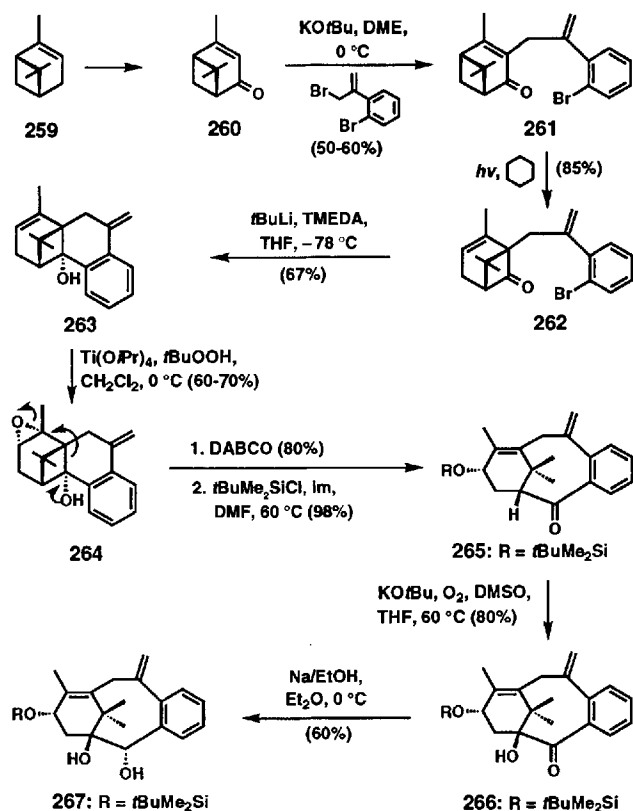
Schema 48. Funks Zugang zum Taxolgerüst durch intramolekulare Claisen-Umlagerung (1988). Ar = Triisopropylbenzol, R = *t*BuMe₂Si.

Ein weiterer interessanter Zugang zum Taxolgerüst, der auf einer Wittig-Umlagerung basiert, wurde von Yadav et al. veröffentlicht (Schema 49)^[180]. Diese Synthese begann mit einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion zum A-Ring-Modellsystem **256**, das über Standardreaktionen zu **257** umgesetzt wurde. Dieses ging unter basischen Bedingungen eine Kontraktion des neungliedrigen Rings zum achtegliedrigen Ring von **258** ein.

Die Arbeitsgruppe von Wender hat kürzlich einen eleganten Syntheseweg zum Taxolgerüst beschrieben (Schema 50). Dabei



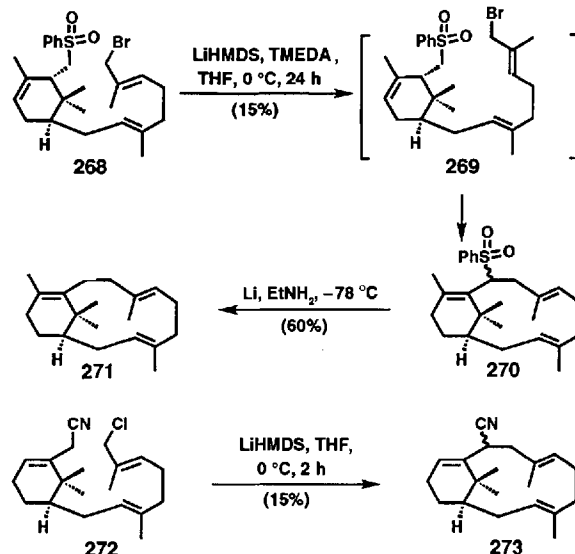
Schema 49. Yadavs Zugang zum Taxolgerüst durch intramolekulare Wittig-Umlagerung (1991).



Schema 50. Wenders Zugang zum Taxolgerüst durch Fragmentierung (1992). $\text{TMEDA} = N,N,N',N'$ -Tetramethylethyldiamin, $\text{DABCO} = 1,4$ -Diazabicyclo[2.2.2]octan.

wurde das preiswerte Ausgangsmaterial (+)-Pinen **259** verwendet, um das Hydroxyepoxid **264** zu erhalten, das dann in einer baseninduzierten Fragmentierung das tricyclische System **265** lieferte. Weitere Umsetzungen führten zu den komplizierteren Zwischenprodukten **266** und **267** (Schema 50)^[181]. Die endgültige Funktionalisierung dieser Zwischenprodukte zu Taxol, dem eigentlichen Ziel all dieser Arbeiten, ist noch nicht gelungen.

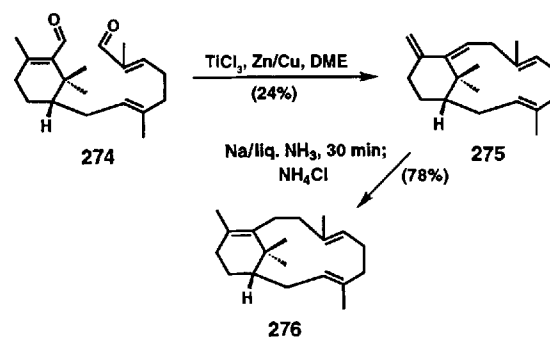
Schema 51 zeigt zwei von Kato et al. beschriebene Wege zu den BC-Secotaxolgerüsten **271** und **273**^[182]. Beide Ansätze enthalten intramolekulare Alkylierungen, bei denen das Bromsulfonyl **269** oder das Chlornitril **272** verwendet wurde, um die zwölfgliedrigen Secoringsysteme **271** (nach Desulfurierung) bzw. **273**



Schema 51. Katos Zugang zum BC-Secotaxolgerüst durch intramolekulare Alkylierung (1978 und 1981).

aufzubauen. Diese Verbindungen sind Analoga von Verticillen, einer vermutlichen Biosynthese-Vorstufe von Taxol.

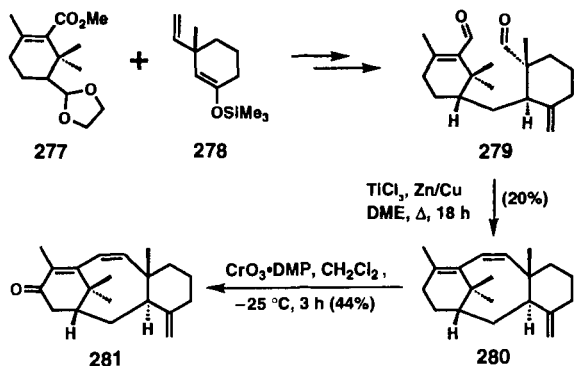
Bei dem von Pattenden et al. entwickelten Zugang zu Taxoiden (Schema 52) wurde über eine reduktive McMurry-artige intramolekulare Pinakolkupplung aus dem Dialdehyd **274** der makrocyclische Ring von **175** aufgebaut. Dieses Zwischenprodukt wurde mit Natrium in flüssigem Ammoniak zu (*E,E*)-Verticillen **276** reduziert^[183].



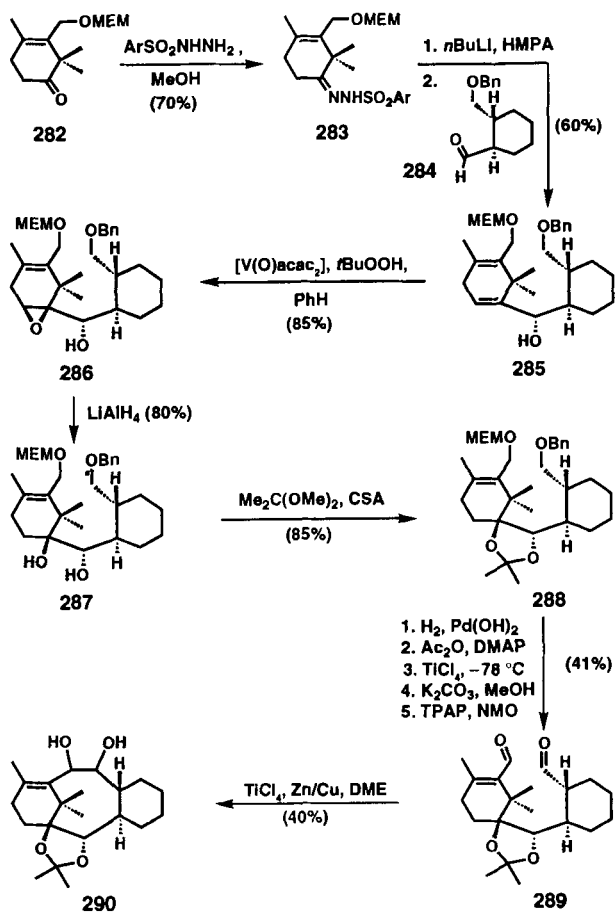
Schema 52. Pattendens Zugang zum BC-Secotaxolgerüst durch intramolekulare reduktive Kupplung (1985 und 1990).

In den Pionierarbeiten von Kende et al. gelang der Aufbau des B-Rings in **280** aus dem Dialdehyd **279**, der in zwölf Stufen aus **277** und **278** erhalten wurde, durch McMurry-Cyclisierung (Schema 53)^[184]. Die geringe Ausbeute der Kupplungsreaktion wurde in erster Linie der konkurrierenden intramolekularen 1,4-Addition der Diketyl-Zwischenstufe zugeschrieben.

Wir haben in unserer Arbeitsgruppe eine ganze Reihe von Kupplungsreaktionen zwischen A- und C-Ringsystemen untersucht, von denen sich die Dithian- und die Stille-Kupplung als anwendbar erwiesen. Mit der in Schema 54 veranschaulichten Hydrazon-Vinylolithium-Chemie konnte eine äußerst effiziente Kupplung der A- und C-Ringbausteine erzielt werden^[185]. Durch Addition der aus **283** erzeugten Vinylolithium-Spezies an



Schema 53. Kendes Zugang zum Taxolgerüst durch intramolekulare McMurry-Cyclisierung (1986). DMP = 3,5-Dimethylpyrazol.

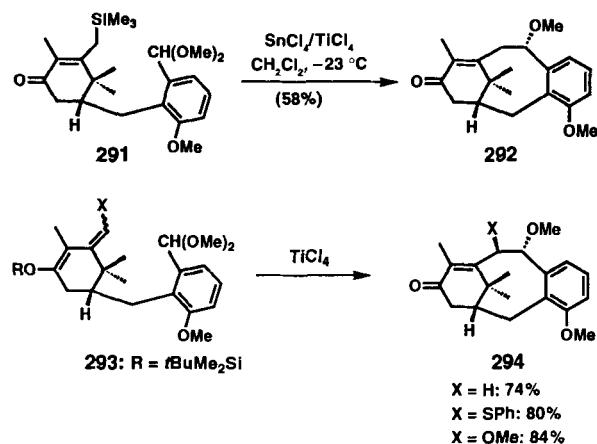


Schema 54. Nicolaous Zugang zum Taxolgerüst durch intramolekulare Cyclisierung (1993). Ar = 2,4,6-Triisopropylphenyl. Bn = Benzyl. acac = Acetylacetonat. TPAP = Tetra-*n*-propylammoniumperruthenat.

den Aldehyd **284** entstand das Zwischenprodukt **285**, das durch regioselektive Epoxidierung und anschließende regioselektive Reduktion in das Diol **287** überführt werden konnte. Der Schutz des Diols (\rightarrow **288**) und weitere Standardumsetzungen lieferten den Dialdehyd **289**, aus dem durch intramolekulare Kupplung das Diol **290** gebildet wurde. Wir versuchen derzeit, diese Reaktionsfolge für die Totalsynthese von Taxol zu nutzen.

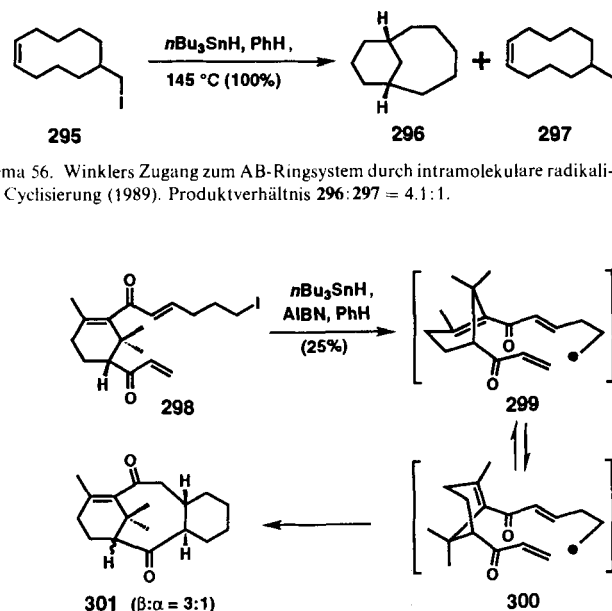
Kuwajimas elegante Beiträge auf dem Taxolgebiet, die auf säurekatalysierten intramolekularen Alkylierungen basieren, gipfelten in der Synthese einiger recht komplizierter Zwischen-

produkte (Schema 55)^[186]. Diese Arbeitsgruppe hat sorgfältig die für diese Cyclisierungen günstigen Reaktionsbedingungen ermittelt und Taxoide wie **292** und **294** hergestellt.



Schema 55. Kuwajimas Zugang zum Taxolgerüst durch intramolekulare Alkylierung (1989).

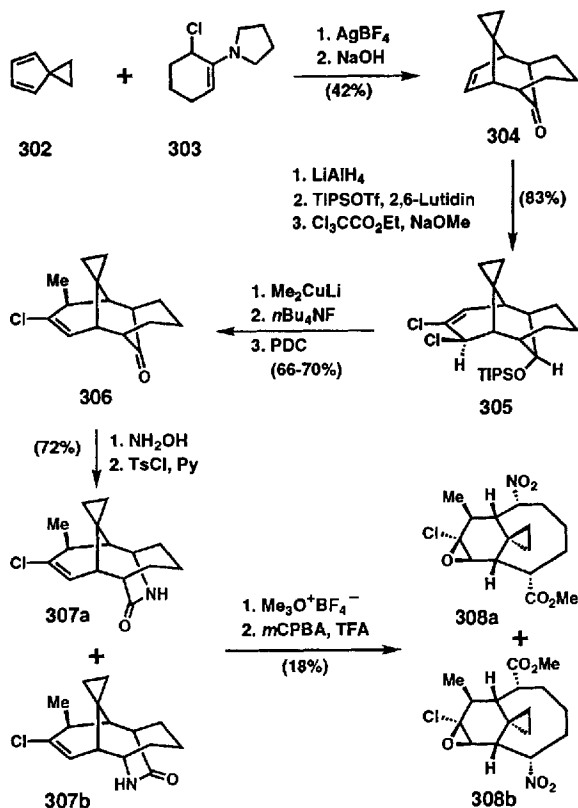
Es wurden auch Synthesewege zu Taxol-Modellsystemen beschrieben, denen radikalische Reaktionen zugrunde liegen. Ein Syntheseversuch von Winkler et al.^[187] bediente sich des einfachen cyclischen Iodalkens **295**, um das AB-Ringsystem **296** aufzubauen (Schema 56). Pattenden et al. wiederum ist es gelungen, das ABC-Ringsystem **301** gemäß Schema 57 über eine Tandem-Radikalsequenz zu synthetisieren^[188].



Schema 56. Winklers Zugang zum AB-Ringsystem durch intramolekulare radikalische Cyclisierung (1989). Produktverhältnis **296**:**297** = 4:1:1.

Schema 57. Pattendens Zugang zum Taxolgerüst durch intramolekulare radikalische Cyclisierung (1992). AIBN = 2,2'-Azobisisobutyronitril.

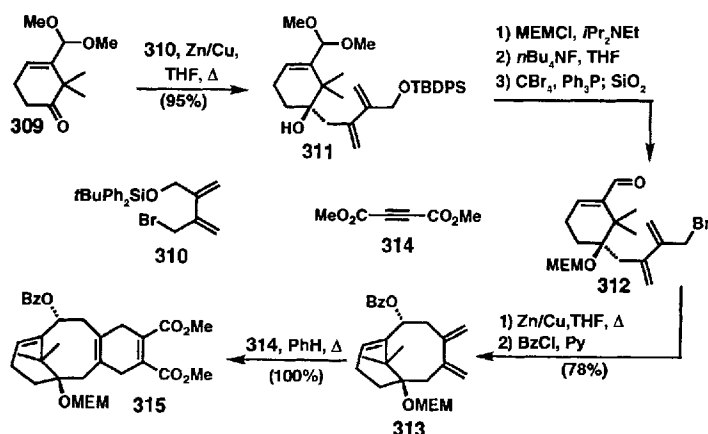
In einer neueren Veröffentlichung der Arbeitsgruppe von Cha wird die Synthese der AB-Ring-Modellverbindungen **308 a, b** über eine formale [4 + 3]-Dien-Oxyallyl-Cycloaddition beschrieben (Schema 58)^[189]. Das aus **302** und **303** erhaltene Addukt



Schema 58. Chas Zugang zum AB-Ringsystem durch [4+3]-Dien-Oxyallyl-Cycloaddition (1992). TIPS = Triisopropylsilyl, PDC = Pyridiniumdichromat, TFA = Trifluoressigsäure. Produktverhältnis **308a**:**308b** = 3:2.

304 ging eine Ringerweiterung ein (**304** \rightarrow **305** für den A-Ring) und wurde anschließend in das Keton **306** überführt. Durch Beckmann-Umlagerung entstanden daraus die Verbindungen **307a, b**, die gemäß Schema 58 in die angestrebte Zwischenprodukte **308a, b** umgewandelt wurden. Auch wenn die Ausbeute des letzten Schritts noch verbessert werden muß, stellt diese Strategie einen neuartigen Zugang zum AB-Ringsystem dar.

Wang et al. haben kürzlich eine Strategie für den Aufbau des B-Rings durch sequentielle anionische Kondensation entwickelt (Schema 59)^[190]. Das A-Ringmodell **309** wurde dazu mit dem aus **310** erhaltenen Zinkcuprat kondensiert. Nach weiteren Reaktionen wurde der B-Ring dann mit einer intramolekularen

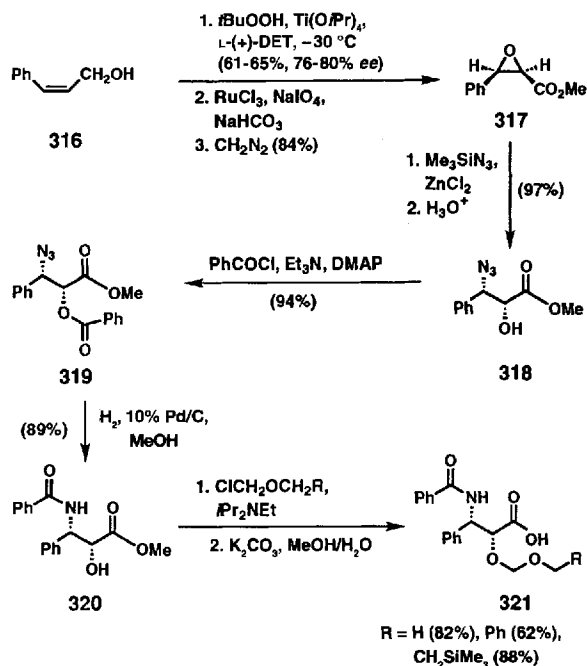


Schema 59. Wangs Zugang zum ABC-Ringsystem durch sequentielle anionische Kondensation (1993). MEM = Methoxyethoxymethyl, Bz = Benzoyl.

Version derselben Methode zu **313** geschlossen. Zum Schluß wurde der C-Ring durch Diels-Alder-Reaktion aufgebaut, so daß **315** entstand.

3.4. Wege zur Taxolseitenkette

Greene et al. haben als erste Taxolseitenketten-Derivate, **321**, ausgehend von *cis*-Zimtalkohol **316**, hergestellt, die an das polycyclische Taxolgerüst gekuppelt werden können (Schema 60)^[191].



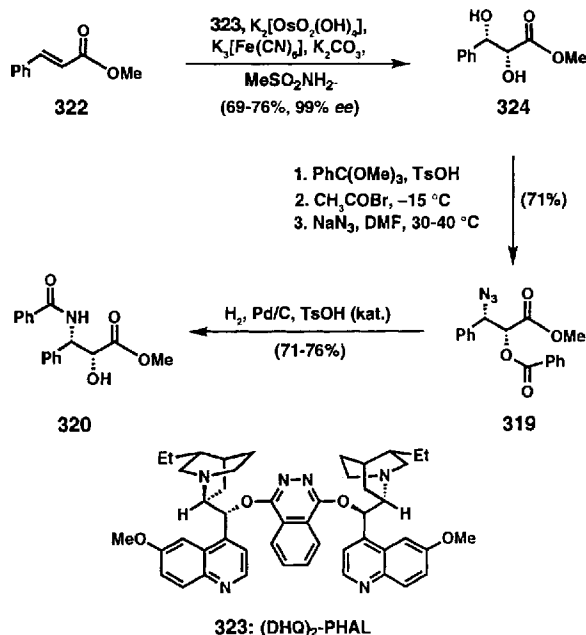
Schema 60. Greenes Zugang zur Taxolseitenkette durch Epoxidierung (1986). DET = Diethyltartrat.

Bei dieser Synthesestrategie wurde die asymmetrische Sharpless-Epoxidierung genutzt, um die beiden Stereozentren im Molekül aufzubauen. Der Enantiomerenüberschuß des Produkts ist mit 76–80% jedoch nicht besonders hoch. Dieselbe Arbeitsgruppe hat später einen anderen Zugang zu dem enantiomerenreinen Epoxid **317** gefunden, bei dem die asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung genutzt wurde^[192].

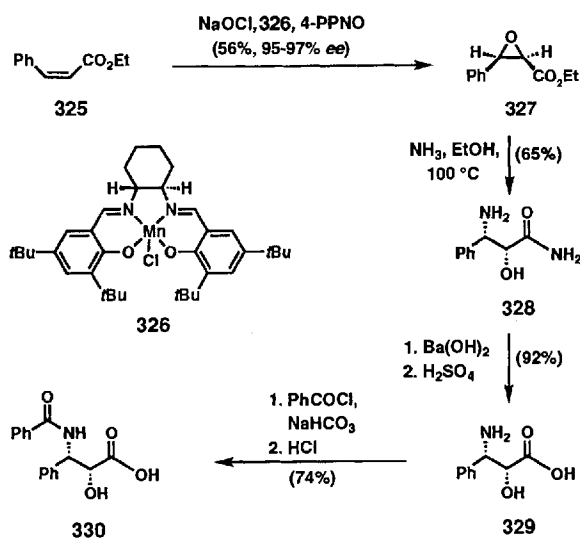
Sharpless und Kolb^[193] haben mit ihrer neuesten Variante des chiralen Katalysators (DHQ)₂-PHAL **323** die asymmetrische Dihydroxylierung von **322** durchgeführt, die zu optisch aktivem **324** in 99% ee führte (Schema 61). Das Diol **324** wurde anschließend über das Azid **319** in vier Stufen in das bekannte Seitenkettenderivat **320** überführt.

Jacobsen und Deng haben einen effizienten Zugang zu **330**, der zu **320** analogen freien Säure, beschrieben. Er basiert auf einer durch den chiralen, von ihnen entwickelten Katalysator **326** katalysierten, asymmetrischen Epoxidierung des Zimtsäureesters **325** (Schema 62)^[194]. Diese Methode hat zwei Vorteile: wenige Reaktionsschritte und geringe Kosten.

Commerçon et al. setzten das chirale Imid **331** in einer durch ein Hilfsreagens kontrollierten Aldolkondensation vom Evans-Typ mit Benzaldehyd zu **332** um (Schema 63). Behandelte man dieses mit einer Base, so entstand das bekannte Epoxid **327**, das



Schema 61. Sharpless' Zugang zur Taxolseitenkette durch asymmetrische Dihydroxylierung (1992).

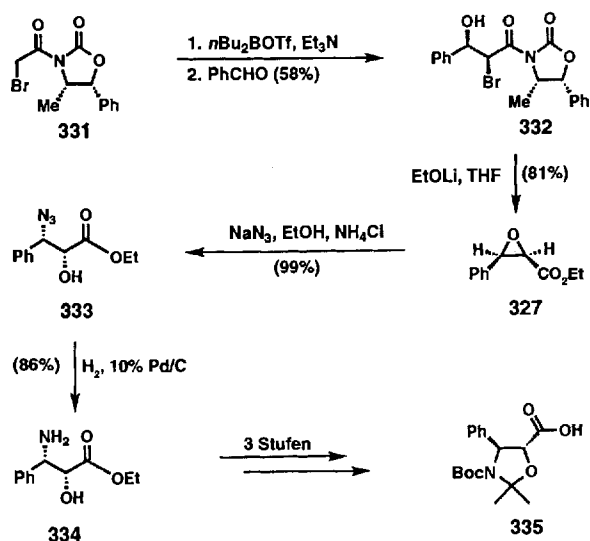


Schema 62. Jacobsens Zugang zur Taxolseitenkette durch Epoxidierung (1992). 4-PPNO = 4-Phenylpyridin-N-oxid. Aus 325 erhält man außer 327 auch 13% von dessen *trans*-Isomer.

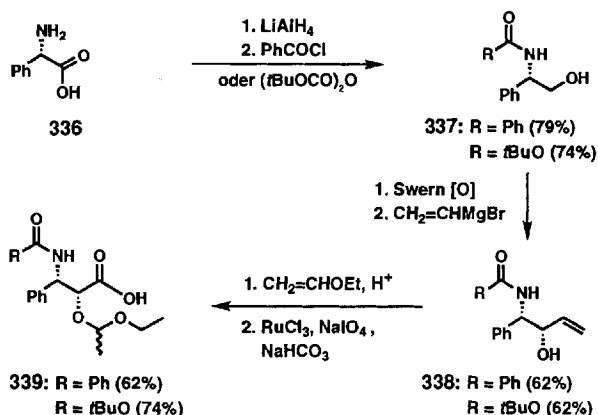
anschließend über Standardreaktionen in das geschützte Taxolseitenketten-Äquivalent 335 überführt wurde^[195].

Von Greene et al. stammt ein Verfahren zur Synthese der Taxolseitenkette, das von einer Aminosäure ausgeht (Schema 64)^[196]. (*S*)-(+)-Phenylglycin 336 wurde über eine Reaktionsfolge aus Reduktion, Schutz der Aminogruppe, Oxidation und Homologisierung nach Standardreaktionen zu Verbindung 339 umgesetzt, die für die Synthese von Taxol und Taxotere geeignet ist. Eine neuere Synthese der Taxotere-Seitenkette gelang durch die Dilithiierung von Boc-geschütztem Benzylamin^[196b].

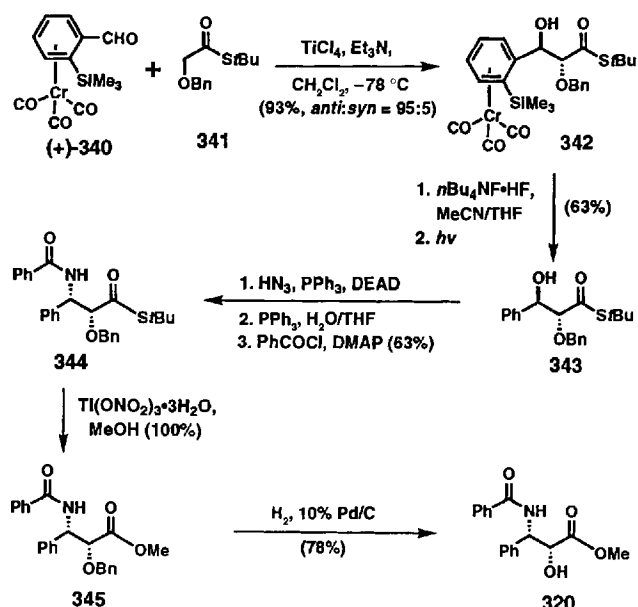
Hanaoka et al.^[197] berichteten über eine interessante Aldolkondensation des chiralen Chrom(o)-Komplexes (+)-340 mit



Schema 63. Commerçons Zugang zur Taxolseitenkette durch Epoxidierung (1992). Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.



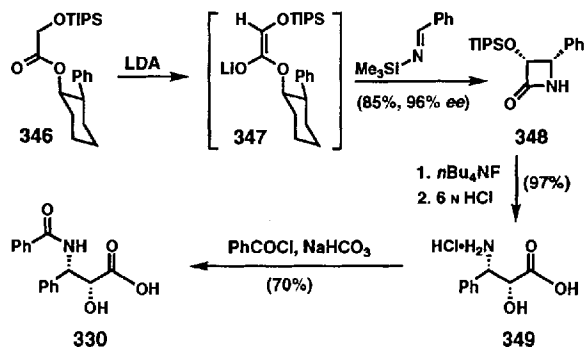
Schema 64. Greens Zugang zur Taxolseitenkette ausgehend von Phenylglycin (1992).



Schema 65. Hanaokas Zugang zur Taxolseitenkette durch Aldolkondensation (1992). DEAD = Diethylazodicarboxylat.

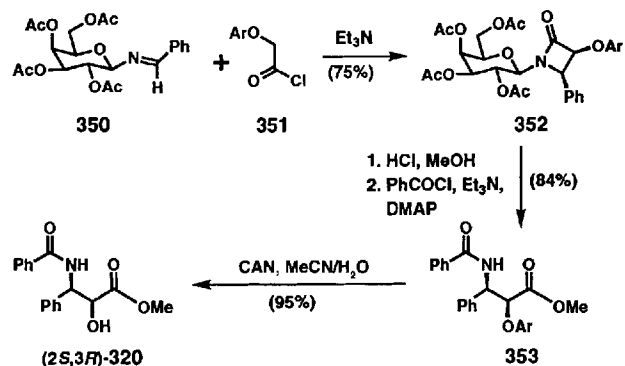
341 zu optisch aktivem **342** (Schema 65). **342** wurde anschließend über Standardreaktionen zum bekannten Ester **320** umgesetzt.

β -Lactame haben sich als sehr geeignete Vorstufen für die Synthese der Taxolseitenkette erwiesen. In Schema 66 ist Ojimas Synthese des β -Lactams **348**, die das chirale Esterenolat **347** verwendet, wiedergegeben^[198]. Aus **348** entstand über weitere Umsetzungen die bekannte Hydroxysäure **330**.



Schema 66. Ojimas Zugang zur Taxolseitenkette über ein β -Lactam (1992).

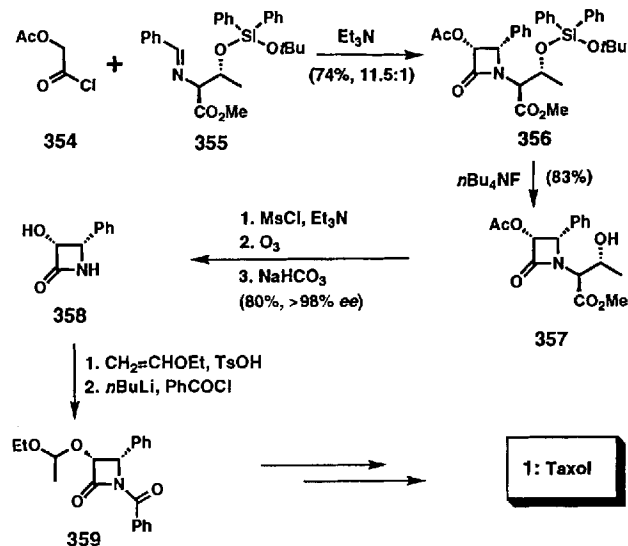
Eine elegante Synthese des β -Lactamrings in **352** in optisch aktiver Form durch Verwendung eines Kohlenhydrats als chirales Hilfsreagens ist von Georg et al. beschrieben worden (Schema 67)^[199]. Auf diesem Weg konnte das unnatürliche Enantiomer der Taxolseitenkette, (2*S*,3*R*)-**320**, über relativ wenige Stufen hergestellt werden.



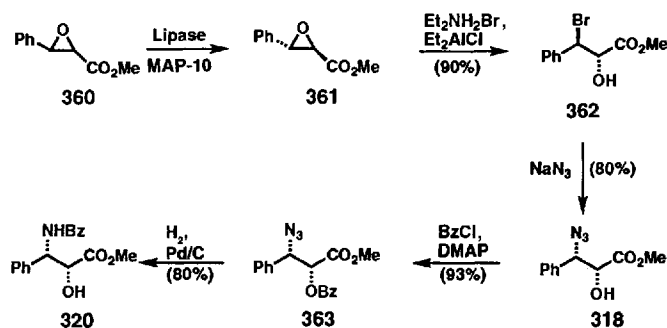
Schema 67. Georgs Zugang zur Taxolseitenkette über ein β -Lactam (1992). Ar = 4-Methoxyphenyl, CAN = Amminiumcer(IV)-nitrat.

Farinas Synthese des β -Lactams **359** verlief über das chirale Imin **355**, das aus einem Aminosäurederivat erhalten wurde^[200]. Nach der Kondensation von **354** mit **355** wurde eine Reaktionssequenz entwickelt, (Schema 68), mit der die chirale Hilfsgruppe vom Produkt abgespalten werden konnte (**357** \rightarrow **358**). Das geschützte β -Lactam **359** wurde dann mit einem Baccatin-III-Derivat zu Taxol umgesetzt, eine Reaktion, auf die wir in Abschnitt 3.5 (Schema 72) noch näher eingehen werden. Palomo et al.^[201] haben ebenfalls mit einer β -Lactam-Strategie eine racemische Taxolseitenkette synthetisiert.

Chen et al. haben kürzlich die enzymatische Racematspaltung des chiralen Epoxyesters **360** verwendet, um – nach weiteren Umsetzungen – zum Seitenkettenanalogon **320** zu gelangen (Schema 69)^[202]. Auch die enzymatische Racematspaltung an-



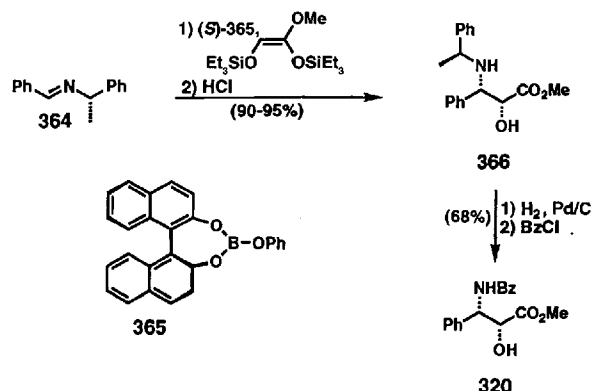
Schema 68. Farinas Zugang zur Taxolseitenkette über ein β -Lactam (1992; 11.5:1 gibt das Verhältnis an, in dem die beiden möglichen *cis*-Isomere entstehen).



Schema 69. Chens Zugang zur Taxolseitenkette über eine enzymatische Racematspaltung (**360** \rightarrow **361**) (1993).

derer Substrate ist zur Synthese der Taxolseitenkette genutzt worden^[203].

Yamamoto et al. haben vor kurzem eine Synthese des Seitenkettenanalogons **320** in optisch aktiver Form (Schema 70) veröffentlicht^[204], in deren Mittelpunkt die durch die chirale Lewis-Säure **365** vermittelte Aldolkondensation von **364** mit einem Enolether steht.

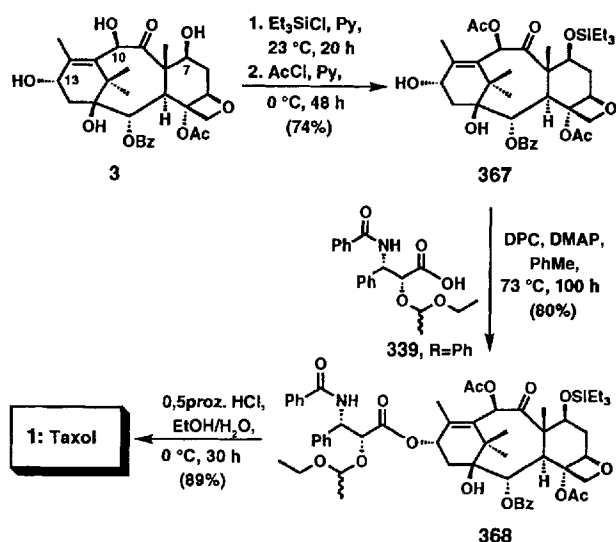


Schema 70. Yamamotos Zugang zur Taxolseitenkette durch Aldolkondensation (1993).

3.5. Semisynthesen von Taxol und seinen Analoga

Trotz der vielen Anstrengungen, die Wissenschaftler während der letzten zwei Jahrzehnte unternommen haben, ist Taxol bisher noch immer nicht durch Totalsynthese zugänglich. Um das Problem der direkten Extraktion aus Eibenrinden zu umgehen, hat man nach einem Verfahren gesucht, mit dem man größere Mengen Taxol aus nachwachsenden Eibennadeln und -zweigen gewinnen kann^[125]. 10-Desacetylbaccatin III **3** (siehe Abb. 1), eine Verbindung mit dem Ringsystem und der Funktionalität von Taxol, kann aus Eibennadeln und -zweigen isoliert werden, und zwar in bedeutend höherer Ausbeute als Taxol selbst. Diese Verbindung hat als mögliche Ausgangssubstanz für die Semisynthese von Taxol und seinen Analoga wie Taxotere große Aufmerksamkeit auf sich gezogen^[61b]. Da die Taxolseitenkette durch chemische Synthese in optisch aktiver Form erhältlich ist, reduziert sich die verbleibende Aufgabe auf die regioselektive Knüpfung der Esterbindung zu C13. Zu diesem Zweck sind mehrere Verfahren erarbeitet worden.

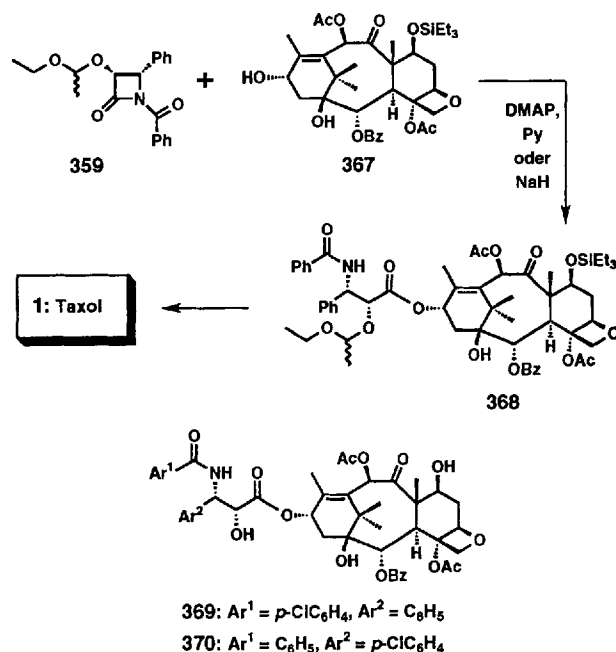
Nach einer Reihe von Vorarbeiten^[205] ist den Arbeitsgruppen von Potier und Greene die erste erfolgreiche Semisynthese von Taxol gelungen^[60a]. Sie fanden heraus, daß die vier Hydroxygruppen in **3** unterschiedlich leicht acyliert werden können. So ließ sich **3** gezielt in das C7- und C10-geschützte Derivat **367** überführen (Schema 71), das dann in Gegenwart von DPC/



Schema 71. Die Semisynthese von Taxol nach Potier und Greene (1988). DPC = Di-2-pyridylcarbonat.

DMAP mit dem Seitenkettenäquivalent **339**, R = Ph, verknüpft wurde. Dabei waren wegen der sterischen Hinderung der C13-Hydroxygruppe für die Esterbildung drastische Reaktionsbedingungen unerlässlich. Die Einwirkung von Säure auf Verbindung **368** lieferte Taxol in hohen Ausbeuten. Diese Semisynthese aus 10-Desacetylbaccatin III **3** diente als Standard für andere später entwickelte, modifizierte Verfahren.

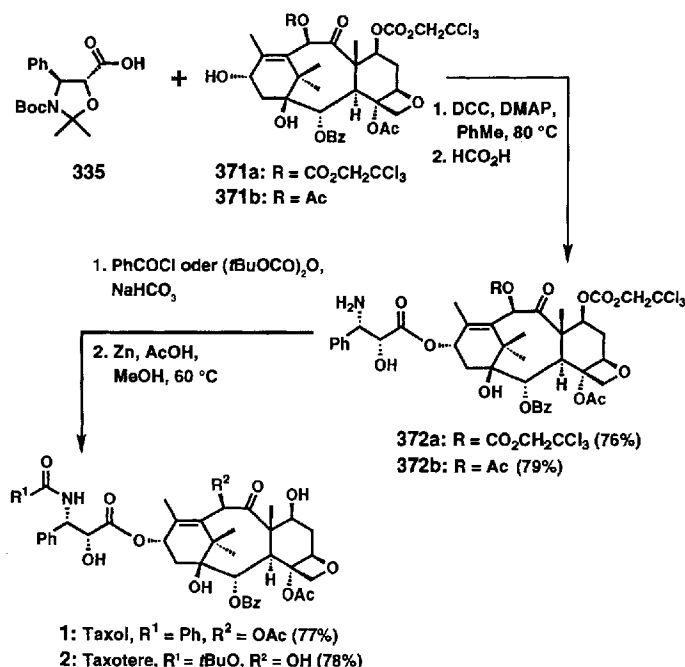
Holton ist es gelungen, das Baccatin-III-Derivat **367** mit optisch aktivem **359**, das durch Racematspaltung erhalten worden war, ebenfalls zu **368** umzusetzen (Schema 72)^[206]. Die Arbeitsgruppe von Ojima hat in neuerer Zeit das β -Lactam **359** analog



Schema 72. Semisynthesen von Taxol nach Holton und Ojima (1990–1992).

zu der in Schema 66 wiedergegebenen asymmetrischen Reaktion in optisch aktiver Form erhalten^[198]. Die Kombination von Holtons Kupplungsreaktion und Ojimas β -Lactamsynthese lieferte eine weitere Semisynthese von Taxol mit nur wenigen Reaktionsschritten^[198, 200, 203]. Nach demselben Verfahren sind in den Arbeitsgruppen von Georg und Himes die biologisch aktiven Taxolanaloga **369** und **370**, die modifizierte Seitenketten enthalten, hergestellt worden^[207].

Commerçon et al. haben Taxol **1** und Taxotere **2** durch Kupplung der Derivate **371a, b** von Baccatin III **4** (siehe Abb. 1) mit dem gemäß Schema 63 erhaltenen Seitenkettenäquivalent **335**



Schema 73. Commerçons Semisynthesen von Taxol und Taxotere (1992). DCC = Dicyclohexylcarbodiimid.

synthetisiert (Schema 73)^[195]. Die dabei entstehenden freien Amine **372 a, b** wurden acyliert und führten – nach Abspaltung der Trichlorethoxycarbonylgruppe – in guten Ausbeuten zu Taxol **1** bzw. Taxotere **2**.

4. Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Obwohl Taxol als Antitumormittel große Hoffnungen weckte und trotz der weltweiten Begeisterung über seinen möglichen therapeutischen Nutzen verhindern noch immer einige Probleme seine Anwendung in großem Umfang. Ein zentrales Problem ist dabei die Formulierung. Wie wir bereits in Abschnitt 2.3 erörtert haben, erfordert die geringe Wasserlöslichkeit von Taxol (0.03 mg mL^{-1})^[208] eine Formulierung in Cremaphor als Lösungsmittel, was einige Schwierigkeiten bei der Anwendung zur Folge hat. Durch die Entwicklung eines wasserlöslichen Analogons oder einer Prodrug von Taxol könnte dieses Problem umgangen und die Anwendung sehr erleichtert werden. In einem weiteren Sinne bedeutet dies, daß ein besseres Verständnis der Struktur-Wirkungs-Beziehungen entscheidend sein wird für die Entwicklung und die Synthese neuer Generationen von taxolartigen Antitumormitteln mit verbesserten physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften. Wichtige Beiträge zum Verständnis der Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Taxol haben die Arbeitsgruppen von Potier in Frankreich und von Kingston in den USA geliefert. Leser, die an Einzelheiten dieser Untersuchungen interessiert sind, seien auf die Übersichten von Kingston et al.^[209] und Potier et al.^[210] verwiesen. In den folgenden Abschnitten wollen wir die neuesten Entwicklungen und die bedeutendsten Taxolderivate vorstellen und dabei mit der Synthese wasserlöslicher Taxolanaloga beginnen.

4.1. Verbesserung der Wasserlöslichkeit

Wie in Abbildung 6 angedeutet, ist die Seitenkette an C13 für die biologischen Eigenschaften von Taxol unbedingt notwendig. Die C2'-Hydroxygruppe ist ebenfalls wichtig, jedoch nicht ganz so kritisch: Durch ihre Acylierung wird zwar die Mikrotubulistabilisierung aufgehoben, die Cytotoxizität bleibt jedoch erhalten (dies könnte allerdings durch eine Esterhydrolyse im Innern der Zelle erklärt werden). Die C7-Hydroxygruppe ist ein guter Ansatzpunkt für eine Derivatisierung, da eine Blockierung dieser Position nur geringe Wirkungsverluste verursacht. Es sind

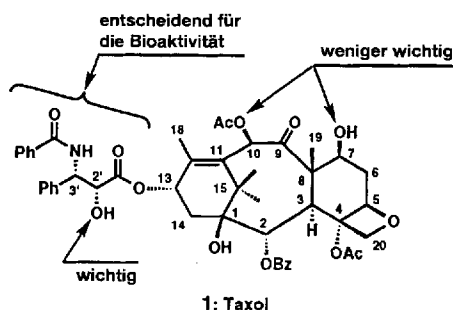


Abb. 6. Die Bedeutung ausgewählter Strukturelemente für die Wirkung von Taxol als Hilfe bei der Entwicklung von Taxolanaloga und -prodrugs.

eine Reihe von Substraten synthetisiert worden, die an der C2'-, der C7- oder an beiden Hydroxygruppen derivatisiert sind, darunter befinden sich Carbonsäuresalze sowie Substrate mit basischen Gruppen oder anderen ausgewählten Funktionalitäten. Die wichtigsten Arbeiten auf diesem Gebiet werden im folgenden erörtert.

Deutsch et al. haben eine Reihe von C2'-funktionalisierten Taxolen, z.B. **373–375** (Abb. 7), beschrieben^[211], die sich durch

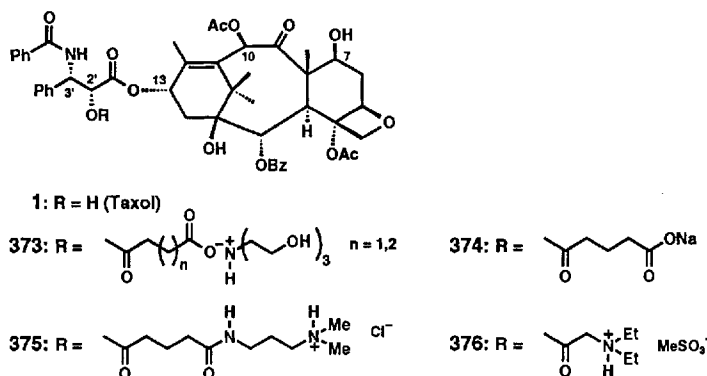


Abb. 7. Strukturen wasserlöslicher und biologischer wirksamer Taxolderivate; Deutsch (1989), Stella (1992).

eine bessere Wasserlöslichkeit auszeichnen. So konnten wäßrige Lösungen erhalten werden, die bis zu 1 % der Verbindungen **373–375** enthielten. Die biologische Wirksamkeit dieser Verbindungen war ebenfalls beeindruckend. In Versuchen mit B16-Melanomzellen zeigten sie eine Cytotoxizität, die mit der von Taxol vergleichbar war oder diese sogar übertraf. Insbesondere Verbindung **375** zeigte bei Mäusen eine Heilungsquote von fünf aus zehn Fällen bei einer Dosierung von 10 mg kg^{-1} . Im MX-1-Brustkrebs-Xenotransplantat-Test konnte ein vollständiges Verschwinden des Tumors bei Dosen von 40 und 20 mg kg^{-1} erzielt werden. Ein Nachteil dieser Verbindungen ist, daß sie in wäßrigem Medium schnell Taxol freisetzen, das dann ausfallen kann.

Stella et al. haben die Synthese einer Reihe von C2'- und C7-Aminosäurederivaten des Taxols als Methansulfonatsalze beschrieben, deren Wasserlöslichkeiten über 2 mg mL^{-1} liegen^[212]. Sie fanden beispielsweise heraus, daß das C2'-modifizierte Taxol **376** bei der Hemmung der B16-Melanom-Zellproliferation und als Antitumormittel gegen Brustkrebs-Xenotransplantate in Mäusen ähnlich wirksam ist wie Taxol. Man vermutet, daß der Wirkungsmechanismus dieser wasserlöslichen Taxolderivate darauf beruht, daß in vivo Taxol freigesetzt wird. Diese Annahme wird durch die Tatsache gestützt, daß die Verbindungen ähnliche biologische Eigenschaften haben wie Taxol.

Kürzlich ist es unserer Arbeitsgruppe gelungen, zwei neue Typen biologisch aktiver Taxolanaloga zu konzipieren und zu synthetisieren^[213]. Dem Design dieser Verbindungen (Abb. 8) lagen die bisher vorgeschlagenen Mechanismen zur Freisetzung von Taxol aus Prodrugs zugrunde. Beim ersten Verbindungstyp **377** wurde die 2-(Arylsulfonyl)ethoxycarbonylgruppe so geplant, daß die Freisetzung von Taxol über eine baseninduzierte β -Eliminierung möglich war. Das Design des zweiten Verbindungstyps **378**, des Monoesters einer Dicarbonsäure, erfolgte mit dem Ziel die Esterbindung durch eine intramolekulare Hydrolyse

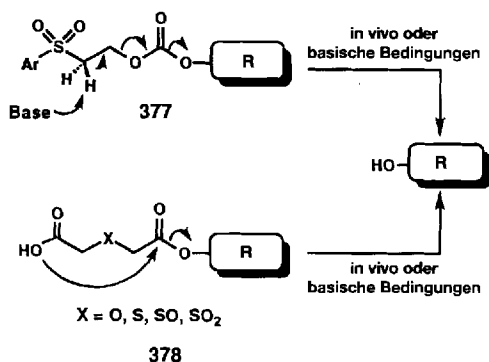


Abb. 8. Mechanismusvorschlag zur Freisetzung von Taxol aus Protaxolen (Nicolaou, 1993). R = Taxolrest.

über einen angenommenen cyclischen Übergangszustand zu spalten. Um die Wasserlöslichkeit zu verbessern, wollten wir eine polare Gruppe X, z.B. ein Ethersauerstoffatom oder eine Sulfonylgruppe, einführen, die die beiden Carboxygruppen verbindet. Aus gemäß Abbildung 8 konzipierten Verbindungen würde der Wirkstoff in vivo nur im basischen Mikromilieu bestimmter Tumorzellen^[214] und nicht auch im relativ neutralen Milieu der Körperflüssigkeiten freigesetzt werden. Nach diesen Prinzipien sind die Derivate 379–384 (Abb. 9) konzipiert und in ein bis drei Reaktionsschritten aus Taxol hergestellt worden.

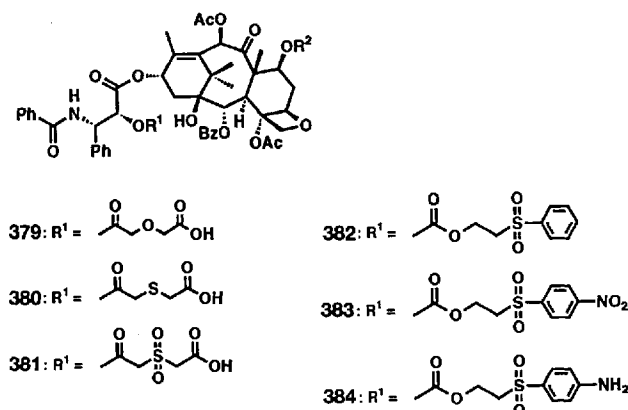


Abb. 9. Protaxole (Nicolaou, 1993). R² = H.

Die Verbindungen 379–381 sind deutlich besser wasserlöslich (ca. 1 mgmL⁻¹) und bei neutralem pH-Wert und Raumtemperatur bemerkenswert stabil. Im basischen setzen sie dagegen Taxol frei, wobei die Geschwindigkeit der Freisetzung vom pH-Wert und vom Medium abhängig ist. In-vitro-Untersuchungen zur Cytotoxizität und zur Mikrotubuluspolymerisation ergaben Wirkungsprofile, die mit einer kontrollierten Freisetzung von Taxol in das System übereinstimmen. Diese Wirkungsprofile belegen die Leistungsfähigkeit der Verbindungen als wasserlösliche Taxolprodrugs in der Therapie.

4.2. Der Einfluß der Seitenkettenstruktur

Wie in Abbildung 6 angedeutet, spielt die Seitenkette von Taxol eine wichtige Rolle in der biologischen Funktion dieses

Antitumormittels. Bereits in Abschnitt 4.1 war darauf hingewiesen worden, daß eine Derivatisierung an der C2'-Hydroxygruppe eine starke Abnahme der Wirksamkeit bewirkt, daß aber Derivate mit labilen funktionellen Gruppen in dieser Position die biologischen Wirkungsprofile von Prodrugs aufweisen. Strukturelle Veränderungen der Taxolseitenkette sind von den Arbeitsgruppen von Potier und Swindell beschrieben worden^[215]. Diese Untersuchungen offenbarten eine Reihe interessanter Zusammenhänge, die in Abbildung 10 zusammengefaßt sind. Die wich-

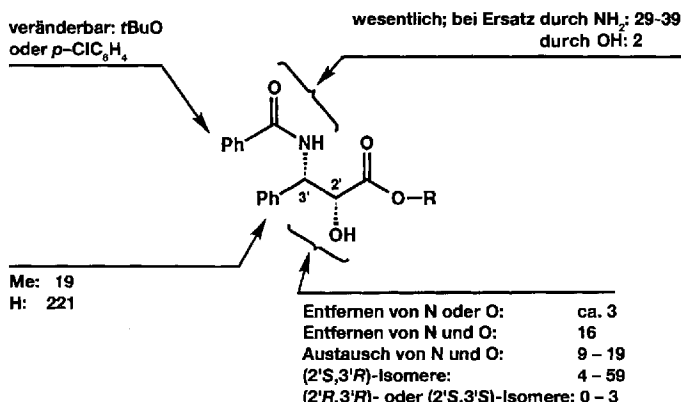


Abb. 10. Die Auswirkungen struktureller Modifikationen der Taxolseitenkette; Potier (1991), Swindell (1991). Die Zahlen geben an, um wieviel die Wirksamkeit durch die jeweilige Modifikation verringert wird.

tigsten Ergebnisse sind folgende: a) Der C3'-Acylsubstituent ist wesentlich, seine Phenylgruppe kann jedoch durch andere Aryl- oder Alkylgruppen ersetzt werden; b) der C3'- Arylsubstituent ist notwendig, beim Ersatz durch eine Methylgruppe reduziert sich die Wirksamkeit auf ein Neunzehntel; c) das C3'-gebundene Stickstoffatom kann ohne einen nennenswerten Verlust an Wirksamkeit durch ein Sauerstoffatom ersetzt werden; d) eine der polaren Funktionalitäten an C2' und C3' kann ohne größere Auswirkungen entfernt werden, aber die Abspaltung beider Funktionalitäten oder auch ein Austausch ihrer Positionen hat einen drastischen Rückgang der Wirksamkeit zur Folge; e) das (2'S,3'R)-Isomer ist viel weniger wirksam als das natürlich vorkommende (2'R, 3'S)-Isomer, während die (2'S,3'S)- und (2'R,3'R)-Isomere eine ähnliche Aktivität wie der Naturstoff aufweisen.

Die Bedeutung der Taxolseitenkette für die biologische Wirksamkeit ist bisher noch nicht vollständig aufgeklärt. Die bei den oben beschriebenen Untersuchungen ermittelten Struktur-Wirkungs-Beziehungen enthüllen jedoch einige wesentliche Merkmale des Wirkungsmechanismus von Taxol. Die Tatsache, daß die Seitenkette selbst inaktiv, aber für die Wirksamkeit des Gesamtmoleküls notwendig ist, läßt vermuten, daß der Haupterkennungspartner das Taxangerüst ist. Die Taxolseitenkette ist möglicherweise über Wasserstoffbrückenbindungen vororganisiert und paßt in eine hydrophobe Spalte an der Taxan-Bindungsstelle, wodurch die Wirkstoff-Tubulin-Wechselwirkung stabilisiert wird. Die Einzelheiten dieses Mechanismus müssen noch weiter erforscht werden. Außerdem sind weitere Untersuchungen erforderlich, um die molekularen Grundlagen des Wirkungsmechanismus von Taxol zu verstehen.

4.3. Modifikationen am Taxolgerüst

Kingston et al. haben eine Vielzahl von Taxolderivaten mit modifiziertem Taxangerüst synthetisiert^[216]. In Abbildung 11 sind die Auswirkungen von Strukturveränderungen auf die Wirksamkeit der Substanz an Mikrotubuli zusammengefaßt. Insbesondere hat diese Arbeitsgruppe festgestellt, daß Modifikationen an den Positionen C2, C7 und C10 die Wirksamkeit kaum beeinflussen: Es treten Effekte zwischen Verdoppelung und Halbierung der Wirksamkeit auf. Der Oxetanring ist dagegen für die Wirksamkeit entscheidend: Eine Ringöffnung bewirkte eine drastische Abnahme sowohl der Tubulindepolymerisation (20mal weniger wirksam) als auch der Cytotoxizität gegen KB-Zellen (Abnahme der IC_{50} -Werte $> 10^5$).

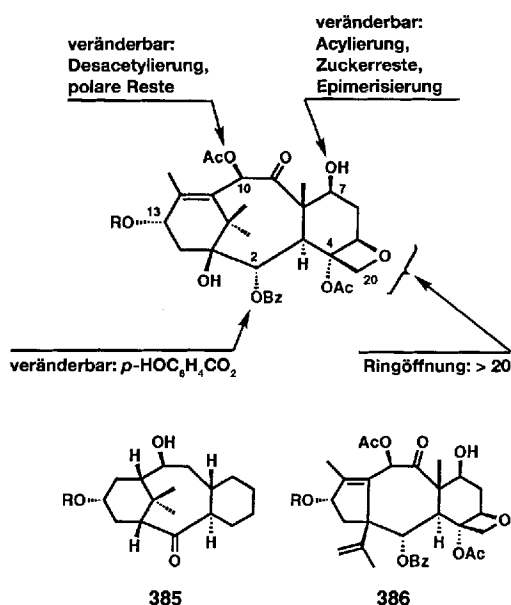


Abb. 11. Taxolderivate und -analoge mit modifizierten oder umgelagerten Kohlenstoffgerüst (Kingston, 1991). Siehe auch Text.

Interessanterweise hemmen das strukturell vereinfachte Taxan **385**, R = Taxolseitenkette^[1], und das ringverengte Taxanalog **386**, R = Taxolseitenkette^[216], die Tubulindepolymerisation. Weitere Arbeiten auf diesem Gebiet könnten neue Wege für das Design und die Synthese taxolähnlicher Verbindungen aufzeigen. Die Modifizierung des Taxolgerüsts ist derzeit ein hochaktuelles Forschungsthema, und in einigen neueren Arbeiten sind weitere von Baccatin III **4** abgeleitete Taxangerüste synthetisiert worden^[217]. Chens Arbeitsgruppe hat vor kurzem einige Untersuchungen veröffentlicht, in deren Mittelpunkt das Weglassen von Substituenten am Taxolgerüst stand^[218]. Es konnte gezeigt werden, daß das Fehlen der *O*-Acetylgruppe an C10 die Wirksamkeit nur geringfügig oder gar nicht beeinflusst. Fehlt hingegen die *O*-Benzoylgruppe an C2, so geht die biologische Wirksamkeit drastisch zurück.

Man sollte nicht außer acht lassen, daß die unterschiedlichen Testsysteme der einzelnen Gruppen unterschiedliche Daten liefern können. Relative Werte bezogen auf Taxol bieten die besten Vergleichsmöglichkeiten. Der Zusammenhang zwischen Cytotoxizität und antimikrotubulärer Wirkung konnte ziemlich si-

cher nachgewiesen werden, und die Versuchsergebnisse ähneln sich bis auf wenige Ausnahmen.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die Zellmechanismen, in die Taxol eingreift, werden allmählich sichtbar. Studien dazu sowie zu den suprazellulären Effekten von Taxol sollten auch in den kommenden Jahren aktiv betrieben werden. Nachdem die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Taxol und Taxotere in der klinischen Prüfung nachgewiesen wurden, ist der Weg für eine in größerem Maßstab durchgeführte Bewertung der klinischen Anwendbarkeit und Wirksamkeit von Taxol bei der Behandlung spezifischer Neoplasmen geebnet. Weiterhin könnten Untersuchungen zu Synergieeffekten bei Kombinationen aus Taxol und anderen Wirkstoffen noch weit aufregendere Befunde liefern. Zur Zeit sind diese Untersuchungen noch durch das Fehlen einer dauerhaften und ausreichenden Versorgung mit Taxol gehemmt. Mit einer starken Zunahme der Forschungsaktivitäten auf medizinischem Gebiet kann also dann gerechnet werden, wenn ein effizientes und preiswertes Verfahren zur Herstellung von Taxol gefunden ist.

Es gibt nur wenige Naturstoffe, die in solchem Maße wie Taxol die Synthesechemiker auf den Plan gerufen haben. Auch wenn es relativ unwahrscheinlich ist, daß ein einfacher Weg für die Totalsynthese von Taxol gefunden wird, so liefern diese Untersuchungen doch in jedem Fall eine Fülle von Informationen über dessen Struktur-Wirkungs-Beziehungen und kurbeln die Synthesechemie insgesamt an. Ein weiterer zukunftsweisender Aspekt auf diesem Gebiet ist das Design und die Synthese vereinfachter, biologisch wirksamer Taxolanaloga. Bei der Vielzahl der Forschungsgruppen, die dieses Gebiet intensiv bearbeiten, ist es wohl nur eine Frage der Zeit, wann die Totalsynthese von Taxol gelingt.

Mit Taxol und seinen Verwandten ist eine weitere Klasse natürlich vorkommender Verbindungen entdeckt worden, die, wie die Endiin-Cytostatica/Antibiotica^[219] und die makrocyclischen Immunophilinliganden^[220], einen neuartigen Molekulaufbau, eine bedeutende biologische Wirkung und eine faszinierende Wirkungsweise miteinander verbinden. Daher wird Taxol auch weiterhin ein wichtiges Stimulans für Synthesechemiker, Moleküldesigner, Molekular- und Zellbiologen sowie Mediziner sein. Dieses Zusammenführen von Chemie und Biologie läßt auf weitere aufregende Studien und Entdeckungen hoffen.

*Wir möchten uns bei unseren talentierten Mitarbeitern C. Clai-borne, H. Ueno, C. K. Hwang, M. Kerr, J. J. Liu, Y. Mizuno, M. Nakada, C. Riemeier, K. Shibayama, E. Sorensen und Z. Yang für ihre Beiträge und anregenden Diskussionen bedanken. J. Hightower und K. Boyd danken wir für das Anfertigen der Zeichnungen und M. Egan und S. Conley für das Korrekturlesen des Manuskripts und die Überprüfung der Literaturstellen. S. Reed hat sich durch seine anspruchsvollen, informativen und lehrreichen Anmerkungen zu den biologischen Abschnitten dieser Übersicht verdient gemacht. Außerdem danken wir R. Kelsey vom National Forest Service für ein hilfreiches Gespräch über die Biologie von *T. brevifolia*. Den National Institutes of Health, USA, und dem Office of Naval Research, USA, danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeiten.*

Eingegangen am 4. März 1993 [A 928]
Übersetzt von Dr. Sabine Töteberg-Kaulen, Odenthal

Addendum

Seit dem Einreichen der endgültigen Fassung dieser Übersicht im Juni 1993 sind mehr als 100 weitere Arbeiten über Taxol veröffentlicht worden. Für dieses Addendum wurden diejenigen Publikationen ausgewertet, die in Chemical Abstracts Online oder in Medline bis zum 15. November erfaßt wurden. Im folgenden haben wir die Veröffentlichungen zusammengefaßt, die nach unserer Ansicht thematisch zu dieser Übersicht gehören und besonders wichtig sind.

Zu Mikrotubuli: a) K. E. Sawin, S. A. Endow, *Bioessays*, **1993**, *15*, 399–407; b) R. F. Luduena, *Mol. Biol. Cell* **1993**, *4*, 455–457; zu dem die Mikrotubuli organisierenden Zentrum: M. D. Rose, S. Biggion, L. L. Satterwhite, *Cur. Op. Cell Biol.* **1993**, *5*, 105–115.

Zu den biologischen Wirkungen von Taxol auf den Zellzyklus: N. M. Lopes, E. G. Adams, T. W. Pitts, B. K. Bhoyan, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1993**, *32*, 235–242; auf die Metastasierung: M. L. Stracke, M. Sorough, L. A. Liotta, E. Schiffmann, *Kidney Int.* **1993**, *43*, 151–157; zur Strahlenempfindlichkeit: P. B. Schiff, *PCT Int. Appl.* WO 9314787 A1 (5. August 1993); H. Choy, F. F. Rodriguez, S. Koester, S. Hilsenbeck, D. D. Van Hoff, *Cancer* **1993**, *71*, 3774–3778; A. Steren, B. U. Sevin, J. Perras, R. Ramus, R. Angioli, H. Nguyen, O. Koehli, H. E. Auerette, *Gynecol. Oncol.* **1993**, *50*, 89–93; zur Lipopolysaccharid-Nachahmung: C. L. Manthey, N. Qureshi, P. L. Stuetz, S. N. Vogel, *J. Exp. Med.* **1993**, *178*, 695–702; zur Pharmakologie von Taxol: G. N. Kumar, K. V. Walle, K. N. Bhalla, T. Walle, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **1993**, *80*, 337–344; zum Stand der klinischen Tests: D. Bissit, S. B. Kaye, *Eur. J. Cancer A* **1993**, *29*, 1228–1231; Paclitaxel (taxol) Investigators Workshop, *Semin. Oncol.* **1993**, *20*(4 Suppl. 3), 1–60.

Zur Produktion von Taxol in Zellkulturen: a) A. G. Fett-Neto, S. J. Melanson, K. Sakata, F. Dicosmo, *Bio/Technology* **1993**, *11*, 731–734; b) R. J. Smith, T. L. Addams, C. R. Burton, R. W. Stahlhut, *PCT Int. Appl.* WO 9310253 A1 (27. Mai 1993).

Zur Synthese von Taxoiden als Photoaffinitätsmarker: G. I. Georg, G. C. Hattiman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 735–738; A. Chatterjee, J. S. Williamson, J. K. Zjawiony, J. R. Peterson, *ibid.* **1992**, *2*, 91–94; von Taxol-Produgs: D. G. I. Kingston, Z. Y. Zhao, *EP-A 537 905* (21. April 1993); vom Taxol-CD-Ringsystem: R. C. A. Isaacs, M. J. DiGrandi, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3938–3941.

Untersuchungen zur Struktur-Wirkungs-Beziehung von Taxol: Entfernen der C7-OH-Gruppe: A. G. Chaudhory, J. M. Rimoldi, D. G. I. Kingston, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3798–3799; Einbau einer C9-OH-Gruppe: L. L. Klein, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2047–2050; Synthese von Seitenkettenanaloga: G. I. Georg, Z. S. Cheruvallah, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 295–298.

- [1] D. M. Parkin, E. Läärä, C. S. Muir, *Int. J. Cancer* **1988**, *41*, 184–197.
- [2] U. S. Bureau of the Census, *Statistical Abstract of the United States: 1991* (111. Ausgabe) Washington, DC, USA, **1991**, S. 81 (Nr. 118).
- [3] C. Vanchieri, *J. Natl. Cancer Inst.* **1990**, *82*, 1872–1875.
- [4] a) W. W. Shingleton, *Arch. Surg. (Chicago)* **1989**, *124*, 43–45; b) P. Reizenstein, J. Ponten, *Biomed. Pharmacother.* **1984**, *38*, 282–284.
- [5] R. Doll, *Eur. J. Cancer* **1990**, *26*, 500–508.
- [6] A. I. Holleb, *Ca-Cancer J. Clin.* **1991**, *41*, 69–70.
- [7] K. J. Smigel, *J. Natl. Cancer Inst.* **1992**, *84*, 10–11.
- [8] C. S. Muir, *Cancer Res.* **1990**, *50*, 6441–6448.
- [9] B. N. Ames, L. S. Gold, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1233–1246; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1197–1208.
- [10] Siehe den Ergänzungsband 16 G des *J. Cell. Biochem.* **1992** mit dem Thema „Intermediate Biomarkers of Precancer and Their Application in Chemoprevention“.
- [11] J. M. Bishop, *Science* **1987**, *235*, 305–311.
- [12] H. M. Schüller, *Biochem. Pharmacol.* **1991**, *42*, 1511–1523.
- [13] a) I. R. Hart, A. Saini, *Lancet* **1992**, *339*, 1453–1457; b) D. G. Brodland, J. A. Zitelli, *J. Am. Acad. Dermatol.* **1992**, *27*, 1–8.
- [14] *Cancer Chemother. Rep.* **1962**, *25*, 1–66.
- [15] a) M. R. Grever, S. A. Schepartz, B. A. Chabner, *Semin. Oncol.* **1992**, *19*, 622–638; b) J. S. Driscoll, *Cancer Treat. Rep.* **1984**, *68*, 63–76; c) S. Marsoni, R. Wittes, *ibid.* **1984**, *68*, 77–85.
- [16] T. Junod, *Life* **1992**, *15* (Mai), 71–76.
- [17] M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325–2327.

- [18] S. Borman, *Chem. Eng. News* **1991**, *69*, 11–18.
- [19] D. A. Fuchs, R. K. Johnson, *Cancer Treat. Rep.* **1978**, *62*, 1219–1222.
- [20] S. B. Horwitz, J. Fant, P. B. Schiff, *Nature* **1979**, *277*, 665–667.
- [21] B. R. Brinkley, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **1982**, *46*, 1029–1040.
- [22] E. H. Ball, J. J. Singer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1982**, *79*, 123–126.
- [23] M. M. Rasenick, N. Wang, K. Yan, *Adv. Second Messenger Phosphoprotein Res.* **1990**, *24*, 381–386.
- [24] M. S. Cooper, A. H. Cornell-Bell, A. Chernjowsky, J. W. Dani, S. J. Smith, *Cell* **1990**, *61*, 135–145.
- [25] J. M. Scholey, *Nature* **1990**, *343*, 118–120.
- [26] E. K. Rowinsky, R. C. Donehower, *Pharmacol. Ther.* **1991**, *52*, 35–84.
- [27] K. F. Sullivan, *Annu. Rev. Cell Biol.* **1988**, *4*, 687–716.
- [28] a) R. G. Burns, C. Surridge, *FEBS Lett.* **1990**, *271*, 1–8; b) D. W. Cleveland, K. F. Sullivan, *Annu. Rev. Biochem.* **1985**, *54*, 141–150; c) E. C. Raff, *J. Cell. Biol.* **1984**, *99*, 1–10.
- [29] M. Little, T. Sechaus, *Comp. Biochem. Physiol. B* **1988**, *90*, 655–670.
- [30] R. F. Luduena, A. Banerjee, I. A. Khan, *Curr. Opin. Cell Biol.* **1992**, *4*, 53–57.
- [31] a) R. L. Geahlen, B. E. Haley, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1977**, *74*, 4375–4377; b) *J. Biol. Chem.* **1979**, *254*, 11982–11987.
- [32] a) R. C. Weisenberg, G. G. Borisy, E. W. Taylor, *Biochemistry* **1968**, *7*, 4466–4479; b) B. M. Spiegelman, S. M. Penningroth, M. W. Kirshner, *Cell* **1977**, *12*, 587–600.
- [33] a) J. B. Olmsted, *Annu. Rev. Cell Biol.* **1986**, *2*, 421–457; b) A. Matus, *Curr. Opin. Cell Biol.* **1990**, *2*, 10–14; c) G. Wiche, C. Oberkanins, A. Himmler, *Int. Rev. Cytol.* **1991**, *124*, 217–273; d) J. B. Olmsted, *Curr. Opin. Cell Biol.* **1991**, *3*, 52–58.
- [34] V. D. Lee, B. Huang, *Plant Cell* **1990**, *2*, 1051–1057.
- [35] L. Wilson, *Life Sci.* **1975**, *17*, 303–309.
- [36] R. Bai, G. R. Pettit, E. Hamel, *J. Biol. Chem.* **1990**, *17141*–17149.
- [37] A. D. Bershadsky, J. M. Vasiliev, *Cytoskeleton*, Plenum, New York, **1989**, S. 100–107.
- [38] D. L. Purich, D. Kristofferson, *Adv. Protein Chem.* **1984**, *36*, 133–212.
- [39] L. A. Amos in *Microtubules* (Hrsg.: K. Roberts, J. Hyams), Academic Press, New York, **1979**, S. 2–64.
- [40] H. P. Erickson, *J. Cell Biol.* **1974**, *60*, 153–167.
- [41] a) L. T. Haimo, *Methods Cell Biol.* **1982**, *24*, 189–206; b) P. R. Burton, R. H. Himes, *J. Cell Biol.* **1978**, *77*, 120–133; c) E.-M. Mandelkow, E. Mandelkow, *J. Mol. Biol.* **1979**, *129*, 135–148.
- [42] D. L. Purich, D. Kristofferson, *Adv. Protein Chem.* **1984**, *36*, 133–212.
- [43] L. U. Cassimeris, R. A. Walker, N. K. Pryer, E. D. Salmon, *Bioessays* **1987**, *7*, 149–154.
- [44] a) H. P. Erickson, E. T. O'Brien, *Annu. Rev. Biophys. Chem.* **1992**, *21*, 145–146; b) V. I. Gelfand, A. D. Bershadsky, *Annu. Rev. Cell Biol.* **1991**, *7*, 93–116; c) E. D. Salzman in *Mitosis* (Hrsg.: J. Hyams, B. R. Brinkley), Academic Press, New York, **1989**, S. 119–181.
- [45] M. Caplow, *Curr. Opin. Cell Biol.* **1992**, *4*, 58–65.
- [46] C. A. Collins, R. B. Vallee, *J. Cell Biol.* **1987**, *105*, 2847–2854.
- [47] I. Ringel, S. B. Horwitz, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1991**, *259*, 855–860.
- [48] I. Ringel, S. B. Horwitz, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1987**, *242*, 692–698.
- [49] a) P. B. Schiff, S. B. Horwitz, *Biochemistry* **1981**, *20*, 3247–32542; b) *Bristol-Myers Cancer Symp.* **1984**, *2*, 483–501.
- [50] J. Parness, S. B. Horwitz, *J. Cell Biol.* **1981**, *91*, 479–487.
- [51] N. Humar, *J. Biol. Chem.* **1981**, *256*, 10435–10441.
- [52] a) R. B. Vallee, *J. Cell Biol.* **1982**, *435*–442; b) R. B. Vallee, C. A. Collins, *Methods Enzymol.* **1986**, *134*, 116–127.
- [53] W. D. Howard, S. N. Timasheff, *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 1342–1346.
- [54] M.-F. Carlier, D. Pantaloni, *Biochemistry* **1981**, *20*, 1918–1922.
- [55] S. Rao, S. B. Horwitz, I. Ringel, *J. Natl. Cancer Inst.* **1992**, *84*, 785–788.
- [56] a) M. J. Schibler, B. Huang, *J. Cell. Biol.* **1991**, *113*, 605–614; b) F. R. Cabral, R. C. Brady, M. J. Schibler, *Ann. NY Acad. Sci.* **1986**, *466*, 745–756; c) M. J. Schibler, F. R. Cabral, *Can. J. Biochem. Cell Biol.* **1985**, *63*, 503–510; d) *J. Cell Biol.* **1986**, *102*, 1522–1531.
- [57] J. M. Carboni, V. Farina, S. Rao, S. I. Hauck, S. B. Horwitz, I. Ringel, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 513–515.
- [58] J. M. Andreu, J. Bordas, J. F. Diaz, J. G. de Ancos, R. Gil, F. J. Medrano, E. Nogales, E. Pantos, E. Towns-Andrews, *J. Mol. Biol.* **1992**, *226*, 169–184.
- [59] R. C. Williams, Jr., L. A. Rone, *J. Biol. Chem.* **1987**, *264*, 1663–1670.
- [60] a) J. N. Denis, A. E. Greene, D. Guénard, F. Gueritte-Voegelein, L. Mangatal, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5917–5919; b) L. Mangatal, M. T. Adeline, D. Guénard, F. Gueritte-Voegelein, P. Potier, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4177–4190.
- [61] a) I. Barasoain, C. De Ines, F. Diaz, J. M. Andreu, V. Peyrot, D. Leynadier, P. Garcia, B. Briand, G. De Suusa, R. Rahmani, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1991**, *32*, 329 (AO: 1952); b) I. Ringel, S. B. Horwitz, *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 288–291.
- [62] J. F. Diaz, J. M. Andreu, *Biochemistry* **1993**, *32*, 2747–2755.
- [63] V. Fromes, P. Guonon, M. C. Bissery, A. Fellous, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1992**, *33*, 511 (Abstract 3055).
- [64] A. B. Pardee, *Science*, **1989**, *249*, 603–609.
- [65] a) T. F. Deuel, *Annu. Rev. Cell Biol.* **1987**, *3*, 443–492; b) F. Cross, H. Weintraub, J. Roberts, *ibid.* **1989**, *5*, 341–396.

- [66] A. B. Pardee, *Cancer Res.* **1987**, *47*, 1488–1491.
- [67] a) D. O. Morgan, *Curr. Opin. Genet. Dev.* **1992**, *2*, 33–37; b) C. Norbury, P. Nurse, *Annu. Rev. Biochem.* **1992**, *61*, 441–470; c) L. H. Hartwell, *Genetics* **1991**, *129*, 975–980; d) A. W. Murray, M. W. Kirschner, *Science* **1989**, *246*, 614–621.
- [68] R. A. Laskey, M. P. Fairman, J. J. Blow, *Science* **1989**, *249*, 609–614.
- [69] A. B. Pardee, R. Dubrow, J. L. Hamlin, R. F. Kletzien, *Annu. Rev. Biochem.* **1978**, *47*, 715–750.
- [70] J. A. Snyder, J. R. McIntosh, *Annu. Rev. Biochem.* **1976**, *45*, 699–720.
- [71] a) J. R. McIntosh, *Trends Biochem. Sci.* **1984**, *9*, 195–198; b) C. Mazia in *The Cell*, Vol. III (Hrsg.: J. Brachet, A. E. Mirsky), Academic Press, London, **1961**, S. 77–412.
- [72] a) J. R. McIntosh, M. P. Koonce, *Science* **1989**, *249*, 622–628; b) R. Kuriyama, C. Nislow, *Bioessays* **1992**, *14*, 81–88.
- [73] a) M. Kirschner, T. Mitchison, *Cell* **1986**, *329*–342; b) W. M. Saxton, *J. Cell Biol.* **1984**, *99*, 2175–2186.
- [74] J. R. McIntosh, C. M. Pfarr, *J. Cell Biol.* **1991**, *115*, 577–585.
- [75] G. Gorbisky, *Bioessays* **1992**, *14*, 73–80.
- [76] L. H. Hartwell, T. A. Weinert, *Science* **1989**, *249*, 629–634.
- [77] C. L. Rieder, S. P. Alexander in *Aneuploidy, Mechanisms of Origin* (Hrsg.: M. A. Resnick), Liss, New York, **1989**.
- [78] Wie die meisten Stämme von Krebszellen sind HeLa-Zellen das Ergebnis der Kultivierung von Zellen, die Menschen entnommen wurden. Der HeLa-Zellstamm entstand, als am 9. Februar 1951 in Baltimore dem Gebärmutterhals von Henrietta Lacks Krebszellen entnommen wurden. Henrietta Lacks starb im Oktober desselben Jahres. L. Oliwenstein, *Discover* **1992** (Dezember), 34–35.
- [79] P. B. Schiff, S. B. Horwitz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1980**, *77*, 1561–1565.
- [80] a) M. De Brabander, G. Geuens, R. Nuydens, R. Willebroods, J. De May, *Cell Biol. Int. Rep.* **1981**, *5*, 913–920; b) *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **1982**, *46*, 219–226; c) J. J. Manfredi, J. Parness, S. B. Horwitz, *J. Cell Biol.* **1982**, *94*, 688–696; d) G. Schatten, H. Schatten, T. H. Bestor, R. J. Balczon, *ibid.* **1982**, *94*, 455–465; e) B. Herman, M. A. Langerin, *Eur. J. Cell Biol.* **1983**, *31*, 034–045; f) J. Mole-Bajer, A. S. Bajer, *J. Cell Biol.* **1983**, *96*, 527–540; g) J. J. Manfredi, S. B. Horwitz, *Pharmacol. Ther.* **1984**, *25*, 83–125.
- [81] M. De Brabander, G. Geuens, R. Nuydens, R. Willebroods, J. De May, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, *78*, 5608–5612.
- [82] a) K. Hausmann, M. Linnenbach, D. J. Patterson, *J. Ultrastruct. Res.* **1983**, *82*, 212–220; b) D. F. Albertini, B. Herman, P. Sherline, *Eur. J. Cell Biol.* **1984**, *82*, 212–220; c) P. F. Turner, R. L. Margolis, *J. Cell Biol.* **1984**, *99*, 940–946; d) J. J. Manfredi, J. Fant, S. B. Horwitz, *Eur. J. Cell Biol.* **1986**, *42*, 126–134.
- [83] a) K. L. Crossin, D. H. Carney, *Cell* **1981**, *27*, 341–350; b) R. L. Ball, D. H. Carney, T. Albrecht, *Exp. Cell Res.* **1990**, *191*, 37–44.
- [84] E. K. Rowinsky, R. C. Donehower, R. J. Jones, R. W. Tucker, *Cancer Res.* **1988**, *48*, 4093–4100.
- [85] D. H. Young, E. L. Michelotti, C. S. Swindell, N. E. Krauss, *Experientia* **1992**, *48*, 882–885.
- [86] H. U. Keller, A. Zimmerman, *Invasion Metastasis* **1986**, *6*, 33–43.
- [87] Y. Komiya, T. Tashiro, *Cell Motil. Cytoskeleton* **1988**, *11*, 151–156.
- [88] W. E. Rainey, R. E. Kramer, J. I. Mason, J. W. Shay, *J. Cell Physiol.* **1985**, *123*, 17–24.
- [89] M. P. Mattson, *Brain Res.* **1992**, *582*, 107–118.
- [90] P. F. Hall in *Cellular Regulation of Secretion and Release* (Hrsg.: M. P. Conn), Academic Press, New York, **1982**, S. 194–227.
- [91] S. L. Howell, C. S. Hui, S. Shaikh, M. Thyhurst, *Biosci. Rep.* **1982**, *2*, 795–801.
- [92] a) D. B. McKay, A. S. Schneider, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1984**, *231*, 102–108; b) D. B. McKay, R. S. Aronstam, A. S. Schneider, *Mol. Pharmacol.* **1985**, *28*, 10–16; c) J. Thuret-Carnahan, J.-L. Bossu, A. Feltz, K. Langly, D. Aunis, *J. Cell Biol.* **1985**, *100*, 1863–1874; d) D. B. McKay, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1989**, *248*, 1302–1307.
- [93] a) K. Oda, Y. Ikehara, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1982**, *107*, 561–567; b) S. S. Kaufman, D. J. Tuma, J. A. Vanderhoof, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1986**, *82*, 233–238.
- [94] M. Crook, *Biochem. Soc. Trans.* **1991**, *19*, 47S.
- [95] a) A. H. Ding, F. Porteu, E. Sanchez, C. F. Nathan, *Science* **1990**, *248*, 370–372; b) C. Bogdan, A. H. Ding, *J. Leukocyte Biol.* **1992**, *52*, 119–121; c) S. Williams, D. G. Mutch, L. Xu, J. L. Collins, *Am. J. Obstet. Gynecol.* **1992**, *1870*–1876.
- [96] A. Ding, E. Sanchez, M. Tancinco, C. J. Nathan, *J. Immunol.* **1992**, *148*, 2853–2858.
- [97] M. D. Stearns, M. Wang, *Cancer Res.* **1992**, *52*, 3776–3781.
- [98] a) M. Aapro, B. Braakhuis, M. Dietel, A. Hanauske, B. Hill, L. Kelland, P. Lieveld, R. Silvestrini, W. Zoli, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1992**, *33*, 516 (Abstract 3086); b) S. D. Harrison, Jr., D. J. Dykes, R. V. Shephard, D. P. Griswold, Jr., M. C. Bissery, *ibid.* **1992**, *33*, 526 (Abstract 3144); c) M. C. Bissery, D. Guénard, F. Gueritte-Voegelein, F. Lavelle, *Cancer Res.* **1991**, *51*, 4845–4852; d) M. C. Bissery, M. Bayssas, F. Lavelle, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1991**, *32*, 417 (2475); e) F. Lavelle, C. Fizames, F. Gueritte-Voegelein, D. Guénard, P. Potier, *ibid.* **1989**, *30*, 566 (2254).
- [99] a) E. K. Rowinsky, L. A. Cazenave, R. C. Donehower, *J. Natl. Cancer Inst.* **1990**, *82*, 1247–1259; b) E. K. Rowinsky, R. C. Donehower, *ibid.* **1991**, *83*, 1778–1781; c) E. K. Rowinsky, N. Onetto, R. M. Canetta, S. G. Arbuck, *Semin. Oncol.* **1992**, *19*, 646–662.
- [100] *National Cancer Institute Clinical Brochure: Taxol (NSC1259973)*, NCI, Division of Cancer Treatment, Bethesda, MD, USA **1983**, 6–12.
- [101] a) J. Riondel, M. Jacrot, F. Picot, H. Beriel, C. Mouriquand, P. Potier, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1986**, *17*, 137–142; b) M. Jacrot, J. Riondel, F. Picot, D. Leroux, C. Mouriquand, H. Beriel, P. Potier, *C.R. Seances Acad. Sci. Ser. 3* **1983**, *247*, 597–600.
- [102] a) R. B. Tishler, P. B. Schiff, C. R. Geard, E. J. Hall, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **1992**, *22*, 613–617; b) R. B. Tishler, C. R. Geard, E. J. Hall, P. B. Schiff, *Cancer Res.* **1992**, *52*, 3495–3497; c) T. K. Hei, E. J. Hall, *ibid.* **1993**, *53*, 1368–1372.
- [103] W. K. Sinclair, *Radiat. Res.* **1968**, *33*, 620–643.
- [104] R. B. Weiss, R. C. Donehower, P. H. Wiernik, T. Ohnuma, R. J. Gralla, D. L. Trump, J. R. Baker, Jr., D. A. Van Echo, D. D. Von Hoff, B. Leyland-Jones, *J. Clin. Oncol.* **1990**, *8*, 1263–1268.
- [105] T. Brown, K. Havlin, G. Weiss, J. Cagnola, J. Koeller, J. Kuhn, J. Rizzo, J. Craig, J. Phillips, D. Von Hoff, *J. Clin. Oncol.* **1991**, *9*, 1261–1267.
- [106] E. K. Rowinsky, W. P. McGuire, T. Guarnieri, J. S. Fisherman, M. C. Christian, R. C. Donehower, *J. Clin. Oncol.* **1991**, *9*, 1704–1712.
- [107] a) J.-G. Leu, B.-X. Chen, P. B. Schiff, B. F. Erlanger, *Cancer Res.* **1993**, *53*, 1388–1391; b) P. G. Grothaus, T. J. G. Raybould, G. S. Bignami, C. B. Lazo, J. B. Byrnes, *J. Immunol. Methods* **1993**, *158*, 5–15.
- [108] E. K. Rowinsky, M. R. Gilbert, W. G. McGuire, D. A. Noe, L. B. Grochow, A. A. Forastiere, D. S. Ettinger, B. G. Lubejko, B. Clark, S. E. Sartorius, D. R. Cornblath, C. B. Hendricks, R. C. Donehower, *J. Clin. Oncol.* **1991**, *9*, 1692–1703.
- [109] a) L. Levin, W. Hryniuk, *Semin. Oncol.* **1987**, *15*, 756–767; b) W. Hryniuk, M. N. Levine, *J. Clin. Oncol.* **1986**, *4*, 1162–1170.
- [110] G. Sarosy, E. Kohn, D. A. Stone, M. Rothenberg, J. Jacob, D. O. Adamo, F. P. Ognibene, R. E. Cunnion, E. Reed, *J. Clin. Oncol.* **1992**, *10*, 1165–1170.
- [111] a) R. Pazdur, R. A. Newman, B. M. Newman, A. Fuentes, J. Benvenuto, B. Bready, D. Moore, Jr., I. Jaiesimi, F. Vreeland, M. M. G. Bayssas, M. N. Raber, *J. Natl. Cancer Inst.* **1992**, *84*, 1781–1788; b) R. Pazdur, D. H. Ho, Y. Lassere, B. Bready, I. H. Kvakoff, M. N. Raber, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **1992**, *11*, 111 (Abstract 265); c) H. Burris, R. Irvin, J. Kuhn, S. Kalter, L. Smith, D. Shaffer, G. Rodriguez, G. Weiss, J. Eckardt, F. Vreeland, M. M. G. Bayssas, D. Von Hoff, *ibid.* **1992**, *11*, 137 (Abstract 369); d) D. Bissett, J. Cassidy, A. Setanoians, G. A. Chadwick, P. Wilson, S. B. Kaye, D. J. Kerr, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1992**, *33*, 526 (Abstract 3145); e) R. Bruno, J. C. Vergniol, G. Montay, N. Le Bail, A. Frydman, M. Clavel, M. Marty, *ibid.* **1992**, *33*, 261 (Abstract 1561); f) D. de Valeriola, C. Brassinne, M. Piccart, E. Tomiak, J. Kerger, A. Awada, C. Ravoet, S. Lips, V. Auzannet, N. Le Bail, R. Bruno, J. Klastersky, *ibid.* **1992**, *33*, 261 (Abstract 1561).
- [112] a) W. P. McGuire, E. K. Rowinsky, N. B. Rosensheim, F. C. Grumbine, D. S. Ettinger, D. K. Armstrong, R. C. Donehower, *Ann. Intern. Med.* **1989**, *111*, 273–279; b) T. Thigpen, J. Blessing, H. Ball, S. Hummel, R. Barret, *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.* **1990**, *9*, (Abstract 604).
- [113] R. F. Ozols, *Curr. Probl. Cancer* **1992**, *16*, 63–126.
- [114] F. A. Holmes, R. S. Walters, R. L. Theriault, A. D. Forman, L. K. Newton, M. N. Raber, A. U. Buzdar, D. H. Frye, G. N. Hortobagyi, *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 1797–1805.
- [115] a) W. K. Murphy, R. J. Winn, F. V. Fossella, D. M. Shin, H. E. Hynes, H. M. Gross, E. Davila, I. T. Leimert, H. M. Dhingra, M. N. Raber, I. H. Krakoff, W. K. Hong, *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.* **1992**, *11*, 294 (Abstract 985); b) A. Chang, K. Kim, J. Glick, T. Anderson, D. Karp, D. Johnson, *ibid.* **1992**, *11*, 293 (Abstract 981).
- [116] G. Sarosy, E. Kohn, C. Link, D. Adamo, P. Davis, F. Ognibene, B. Goldspiel, M. Cristian, E. Reed, *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.* **1992**, *11*, 226 (Abstract 716).
- [117] a) *Chem. Eng. News* **1992**, *70* (47), 17; b) *Science* **1993**, *259*, 181.
- [118] E. Blume, *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 1054–1056.
- [119] G. M. Cragg, K. M. Snader, *Cancer Cells* **1991**, *3*, 233–235.
- [120] a) H. Hartzell, Jr., *The Yew Tree A Thousand Whispers*, Hologosi, Eugene, OR, USA, **1991**; b) C. L. Bolsinger, A. E. Jaramillo in *Silvics of North America: Vol. 1., Conifers*, (Hrsg.: R. M. Burns, B. H. Honkala), USDA (United States Department of Agriculture): Forest Service, Washington, DC, USA, S. 573–579.
- [121] N. Vidensek, P. Lim, A. Campbell, C. Carlson, *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 1609–1610.
- [122] R. G. Kelsey, N. C. Vance, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 912–917.
- [123] N. C. Wheeler, K. Jech, S. Masters, S. W. Brobst, A. B. Alvarado, A. J. Hoover, K. M. Sader, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 432–440.
- [124] S. Bormann, *Chem. Eng. News* **1992**, *70* (41), 30–32.
- [125] a) D. McCormick, *Bio/Technology* **1993**, *11*, 26; b) R. A. Holton, *Workshop on Taxol and Taxus: Current and Future Perspectives*, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA, 26. Juni 1990.
- [126] M. Colin, D. Guénard, F. Gueritte-Voegelein, P. Poiter, *US-A 4924012*, **1991**.
- [127] G. A. Strobel, A. Stierle, F. J. G. M. van Kuijk, *Plant Sci.* **1992**, *84*, 65–74.

- [128] A. A. Christen, D. M. Gibson, J. Bland, *US-A 5019504*, 1992.
- [129] S. M. Edgington, *Bio/Technology* **1991**, 9, 933–938.
- [130] E. Blume, *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, 83, 1054–1056.
- [131] A. G. Fett-Neto, F. DiCosmo, W. F. Reynolds, K. Sakata, *Bio/Technology* **1992**, 10, 1572–1575.
- [132] a) A. Stierle, G. Strobel, D. Stierle, *Science* **1993**, 260, 214–216; b) R. Stone, *ibid.* **1993**, 260, 154–155.
- [133] C. S. Swindell, *Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, 23, 465–543.
- [134] a) I. Kitagawa, S. Tsujii, H. Fujioka, A. Kajiura, Y. Yamamoto, H. Shibuya, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 1294–1302; b) I. Kitagawa, H. Shibuya, H. Fujioka, A. Kajiura, S. Tsujii, Y. Yamamoto, A. Takagi, *Chem. Lett.* **1980**, 1001–1004; c) I. Kitagawa, H. Shibuya, H. Fujioka, Y. Yamamoto, A. Kajiura, K. Kitamura, A. Miyao, T. Hakoshima, K. Tomita, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1963–1966.
- [135] L. Pettersson, T. Frejd, G. Magnusson, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2753–2756.
- [136] J. Lin, M. M. Nikaido, G. Clark, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3745–3752.
- [137] K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, F. J. Sorensen, C. F. Clairborne, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1117–1118.
- [138] a) Y. Queneau, W. J. Krol, W. G. Bornmann, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4043–4047; b) *ibid.* **1993**, 58, 798.
- [139] H. Shibuya, S. Tsujii, Y. Yamamoto, H. Miura, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 3417–3427.
- [140] R. Z. Andriamialisoa, M. Fetizon, I. Hanna, C. Pascard, T. Prange, *Tetrahedron* **1984**, 40, 4285–4295.
- [141] a) W. F. Berkowitz, A. S. Amarasekara, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3663; b) W. F. Berkowitz, A. S. Amarasekara, J. J. Perumattam, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1119–1124.
- [142] T. V. Magee, W. G. Bornmann, R. C. A. Isaacs, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3274–3276.
- [143] K. C. Nicolaou, J. J. Liu, C.-K. Hwang, W.-M. Dai, R. K. Guy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1118–1120.
- [144] K. Narasaka, S. Shimada, K. Osoda, N. Iwasawa, *Synthesis* **1991**, 1171–1172.
- [145] P. A. Wender, D. B. Rawlins, *Tetrahedron* **1992**, 48, 7033–7048.
- [146] a) R. V. Bonnett, J. Howarth, P. R. Jenkins, N. J. Lawrence, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1225–1228; b) R. V. Bonnett, M. J. Davis, J. Howarth, P. R. Jenkins, N. J. Lawrence, *ibid.* **1992**, 27–30; c) A. N. Boa, J. Clark, P. R. Jenkins, N. J. Lawrence, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 151–152.
- [147] K. Sakan, B. M. Craven, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 3732–3734.
- [148] a) K. J. Shea, P. D. Davis, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 422–423; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 419–420; *Angew. Chem. Suppl.* **1983**, 564–570; b) K. J. Shea, J. W. Gilman, C. D. Haffner, T. K. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4953–4956; c) K. J. Shea, C. D. Haffner, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1367–1370; d) K. J. Shea, S. T. Sakata, *ibid.* **1992**, 33, 4264–4264.
- [149] R. W. Jackson, R. G. Higby, J. W. Gilman, K. J. Shea, *Tetrahedron* **1992**, 48, 7013–7032.
- [150] a) P. A. Brown, P. R. Jenkins, J. Fawcett, D. R. Russel, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 253–255; b) P. A. Brown, P. R. Jenkins, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 1303–1309; c) R. V. Bonnett, P. R. Jenkins, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1540–1541; d) R. V. Bonnett, P. R. Jenkins, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 413–418.
- [151] a) P. A. Wender, M. J. Tebbe, *Synthesis* **1991**, 1089–1094; b) P. A. Wender, M. L. Snapper, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2221–2224; c) P. A. Wender, N. C. Ihle, *ibid.* **1987**, 28, 2451–2454; siehe auch: P. A. Wender, N. C. Ihle, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4678–4679.
- [152] B. M. Trost, H. Hiemstra, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 886–887.
- [153] B. M. Trost, M. J. Fray, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4605–4608.
- [154] M. J. Begley, M. Mellor, G. Pattenden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 1905–1912.
- [155] a) H. Neh, S. Blechert, W. Schnick, M. Jansen, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 903–904; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 905–906; b) S. Blechert, A. Klein-Klaus, *ibid.* **1991**, 103, 428–430 bzw. **1991**, 30, 412–414.
- [156] R. Kaczmarek, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2845–2848.
- [157] S. Blechert, R. Muller, M. Beitzel, *Tetrahedron* **1992**, 48, 6953–6964.
- [158] W. F. Berkowitz, J. Perumattam, A. Amarasekara, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3665–3668.
- [159] T. Kojima, Y. Inouye, H. Kakisawa, *Chem. Lett.* **1985**, 323–326.
- [160] J. D. Winkler, J. P. Hey, P. G. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6425–6427.
- [161] a) J. D. Winkler, D. Subrahmanyam, R. P. Hsung, (als Berichtigung auch: *Tetrahedron* **1993**, 49, 291) *ibid.* **1992**, 48, 7049–7056; b) J. D. Winkler, C.-S. Lee, L. Rubo, C. L. Muller, P. J. Squattrito, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4491–4493; siehe auch: J. D. Winkler, J. P. Hey, S. D. Darling, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5959–5962.
- [162] M. Benchikh le-Hocine, D. Do Khac, M. Fetizon, I. Hanna, R. Zeghdoudi, *Synth. Commun.* **1987**, 17, 913–918; für ein Fünfringsubstrat siehe M. Benchikh le-Hocine, D. Do Khac, M. Fetizon, *ibid.* **1992**, 22, 245–255; siehe auch M. Fetizon, I. Hanna, R. Zeghdoudi, *ibid.* **1986**, 16, 1–9; G. Aranda, J.-M. Bernassau, M. Fetizon, I. Hanna, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1156–1161.
- [163] M. Benchikh le-Hocine, D. Do Khac, M. Fetizon, *Synth. Commun.* **1992**, 22, 1871–1882.
- [164] M. Benchikh le-Hocine, D. Do Khac, M. Fetizon, F. Guir, Y. Guo, T. Prange, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1443–1446.
- [165] G. A. Kraus, P. J. Thomas, Y.-S. Hon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1849–1850.
- [166] G. A. Kraus, D. Zheng, *Synlett* **1993**, 71–72.
- [167] a) C. S. Swindell, S. J. deSolms, J. P. Springer, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3797–3800; b) C. S. Swindell, S. J. deSolms, *ibid.* **1984**, 25, 3801–3804; c) C. S. Swindell, B. P. Patel, S. J. deSolms, J. P. Springer, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2346–2355; siehe auch: F. M. Schell, P. M. Cook, S. W. Hawkinson, R. E. Cassady, W. E. Thiessen, *ibid.* **1979**, 44, 1380–1382.
- [168] C. S. Swindell, B. P. Patel, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5275–5278.
- [169] C. S. Swindell, B. P. Patel, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3–5.
- [170] G. Saha, A. Bhattacharya, S. S. Roy, S. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1483–1484.
- [171] H. Nagaoka, K. Ohsawa, T. Takata, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5389–5392.
- [172] R. A. Holton, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5731–5732.
- [173] R. A. Holton, R. R. Juo, H. B. Kim, A. D. Williams, S. Harusawa, R. E. Lowenthal, S. Yogai, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6558–6560.
- [174] a) Y. Ohtsuka, T. Oishi, *Heterocycles* **1984**, 21, 371; b) *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 203–206; c) *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 4711–4721, 4722–4736.
- [175] S. F. Martin, J. B. White, R. Wagner, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3190–3192.
- [176] B. B. Snider, A. J. Allentoff, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 321–328; siehe auch: P. A. Zucker, J. A. Lupia, *Synlett* **1990**, 729–730.
- [177] a) L. A. Paquette, K. D. Combrink, S. W. Elmore, R. D. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1335–1344; b) S. W. Elmore, K. D. Combrink, L. A. Paquette, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6679–6682; c) siehe auch: L. A. Paquette, D. T. DeRussy, N. A. Pegg, R. T. Taylor, T. M. Zydowsky, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4576–4581; L. A. Paquette, C. A. Teleha, R. T. Taylor, G. D. Maynard, R. D. Rogers, J. C. Gallucci, J. P. Springer, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 265–277; L. A. Paquette, N. A. Pegg, D. Toops, G. D. Maynard, R. D. Rogers, *ibid.* **1990**, 112, 277–283; N. A. Pegg, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2461–2468.
- [178] a) L. A. Paquette, S. W. Elmore, K. D. Combrink, E. R. Hickey, R. D. Rogers, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 1755–1771; b) L. A. Paquette, K. D. Combrink, S. W. Elmore, M. Zhao, *ibid.* **1992**, 75, 1772–1791.
- [179] R. L. Funk, W. J. Daily, M. Parvez, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4141–4143.
- [180] J. S. Yadav, R. Ravishankar, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2629–2632.
- [181] P. A. Wender, T. P. Mucciari, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5878–5879.
- [182] a) T. Kumagai, F. Tse, T. Ueyehara, T. Kato, *Chem. Lett.* **1981**, 25–27; b) T. Kato, H. Takayanagi, T. Suzuki, T. Ueyehara, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1201–1204.
- [183] M. J. Begley, C. B. Jackson, G. Pattenden, *Tetrahedron* **1990**, 46, 4907–4924; siehe auch: C. B. Jackson, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3393–3396.
- [184] A. S. Kende, S. Johnson, P. Sanfilippo, J. C. Hodges, L. N. Jungheim, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3513–3515.
- [185] K. C. Nicolaou, Z. Yang, E. Sorensen, M. Nakada, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1024–1026.
- [186] a) Y. Horiguchi, T. Furukawa, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8277–8279; b) T. Furukawa, K. Morihira, Y. Horiguchi, I. Kuwajima, *Tetrahedron* **1992**, 48, 6975–6984; c) Y. Kataoka, Y. Nakamura, K. Morihira, H. Arai, Y. Horiguchi, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6979–6982.
- [187] J. D. Winkler, V. Sridar, M. G. Siegel, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4943–4946.
- [188] S. A. Hitchcock, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4843–4846; Berichtigung: *ibid.* **1992**, 33, 7448.
- [189] J. Oh, J.-R. Choi, J. K. Cha, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6664–6667.
- [190] Z. Wang, S. E. Warder, H. Perrier, E. L. Grimm, M. A. Bernstein, R. G. Ball, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2931–2932.
- [191] J. N. Denis, A. E. Greene, A. A. Serra, M.-J. Luche, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 46–50.
- [192] J.-N. Denis, A. A. Correa, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1957–1959.
- [193] K. B. Sharpless, H. C. Kolb, *US-Patent*, beantragt.
- [194] L. Deng, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4320–4323.
- [195] A. Commerçon, D. Bezar, F. Bernard, J. D. Bourzat, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5185–5188.
- [196] a) J.-N. Denis, A. Correa, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6939–6942; b) A. M. Kanazawa, A. Correa, J.-N. Denis, M.-J. Luche, A. E. Greene, *ibid.* **1993**, 58, 255–257.
- [197] C. Mukai, I. J. Kim, M. Hanaoka, *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, 3, 1007–1010.
- [198] a) I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, G. Georg, L. R. Jayasinghe, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1681–1683; b) I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, M. Zucco, Y. H. Park, C. M. Sun, T. Brigaud, *Tetrahedron* **1992**, 48, 6985–7012.
- [199] G. I. George, P. M. Mashava, E. Akgun, M. W. Milstead, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3151–3154; siehe auch [207].
- [200] V. Farina, S. I. Hauck, D. G. Walker, *Synlett* **1992**, 761–763.
- [201] a) C. Palomo, J. M. Aizpuru, M. C. Lopez, N. Aurrekoetxea, M. Oiarbide, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6425–6428; b) C. Palomo, A. Arrieta, F. P. Cosio, J. M. Aizpuru, A. Mielgo, N. Aurrekoetxea, *ibid.* **1990**, 31, 6429–6432.
- [202] D.-M. Gou, Y.-C. Liu, C.-S. Chen, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1287–1289.

- [203] H. Honig, P. Seuffer-Wasserthal, H. Weber, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3841–3850.
- [204] K. Hattori, M. Miyata, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1151–1152.
- [205] a) V. Senilh, F. Gueritte, D. Guénard, M. Colin, P. Potier, C. R. *Seances Acad. Sci. Ser. 2* **1984**, *299*, 1039–1045; b) F. Gueritte-Voegelein, V. Senilh, B. David, D. Guénard, P. Potier, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4451–4460.
- [206] R. A. Holton, *EP-A 400971*, **1990**.
- [207] G. I. Georg, Z. S. Cheruvallavth, R. H. Himes, M. R. Mejillano, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 295–298.
- [208] C. S. Swindell, N. E. Krauss, S. B. Horwitz, I. Ringel, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1176–1184. Es sind Werte im Bereich von $0.7 \mu\text{mM}^{-1}$ bis zu $<0.05 \text{mgmL}^{-1}$ ermittelt worden.
- [209] a) D. G. I. Kingston, G. Samaranayake, C. A. Ivey, *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 1–12; b) D. G. I. Kingston, *Pharmacol. Ther.* **1991**, *52*, 1–34.
- [210] a) P. Potier, *Chem. Soc. Rev.* **1992**, *113*, 119; b) D. Guénard, F. Gueritte-Voegelein, P. Potier, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 160–167.
- [211] H. M. Deutsch, J. A. Glinski, M. Hernandez, R. D. Haugwitz, V. L. Narayanan, M. Suffness, L. H. Zalkow, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 788–792.
- [212] A. E. Mathew, M. R. Mejillano, J. P. Nath, R. H. Himes, V. J. Stella, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 145–151.
- [213] K. C. Nicolaou, C. Riemer, M. Kerr, D. Rideout, W. Wrasidlo, *Nature* **1993**, *364*, 464–466.
- [214] H. G. Keizer, H. Joenje, *J. Natl. Cancer Inst.* **1989**, *81*, 706–709.
- [215] a) F. Gueritte-Voegelein, D. Guénard, F. Lavelle, M.-T. Le Goff, L. Mangatal, P. Potier, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 992–998; b) C. S. Swindell, N. E. Krauss, S. B. Horwitz, I. Ringel, *ibid.* **1991**, *34*, 1176–1184.
- [216] G. Samaranayake, N. F. Magri, C. Jitrangsi, D. G. I. Kingston, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5114–5119.
- [217] a) A. Wahl, F. Gueritte-Voegelein, D. Guénard, M.-T. Le Goff, P. Potier, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6965–6974; b) V. Farina, S. Huang, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3979–3981.
- [218] a) S. H. Chen, J.-M. Wei, V. Farina, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3205–3206; b) S.-H. Chen, C. Fairchild, S. W. Mamber, V. Farina, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2927–2928.
- [219] K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1453–1506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1387–1430.
- [220] a) S. L. Schreiber, *Chem. Eng. News* **1992**, *70* (43), 22–32; b) M. K. Rosen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 413–429; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 384–400.
- [221] a) J. Detering, H.-D. Martin, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 714–716; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 695–698; b) J. R. Hargreaves, P. W. Hickmott, B. I. Hopkins, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 2599–2603.

Was leistet ein Gutachtersystem?

Regelmäßige Leser der „Angewandten“ wissen es längst: Dr. Hans-Dieter Daniel hat sich mit dieser Frage am Beispiel der *Angewandten Chemie* auseinandergesetzt. Nachdem erste Ergebnisse in der Rubrik „Techniken, Tips und Trends“ vorgestellt worden waren (siehe Heft 9/90 und Heft 4/91) und inzwischen eine Zuschrift zum gleichen Thema erschienen ist (Heft 2/93), gibt es nun die vollständige Auswertung der Daniel-Analyse in Buchform: „The Guardians of Science: Fairness and Reliability in Peer Review“ von H.-D. Daniel mit einem Vorwort von H. Nöth (VCH, Weinheim, 1993, ISBN 3-527-29041-9, DM 78.–).