

Die Eroberung von Taxol

Kyriacos C. Nicolaou* und Rodney K. Guy

Über Taxol, eine der neuesten, viel gepriesenen Wunderwaffen zur Bekämpfung von Krebs, sowie über die Pazifische Eibe (*Taxus brevifolia*), aus der es gewonnen werden kann, ist viel geschrieben worden^[1]. In diesem Aufsatz gewähren die Autoren einen Blick hinter die Kulissen und berichten offen über

ihre „Begegnung“ mit dieser berühmten Verbindung und insbesondere über ihre Totalsynthese, die eine besondere Herausforderung bedeutete^[2–6]. Einmal mehr zeigte sich, daß Totalsynthesen hervorragende Gelegenheiten bieten, neue Synthesestrategien zu entwickeln und neue Reaktionen auszuarbeiten.

Auch die Schilderung von persönlichen Tugenden, die zur Meisterung der Totalsynthese komplexer Verbindungen gefordert sind, kommt nicht zu kurz.

Stichworte: Naturstoffe · Taxol · Totalsynthesen

1. Einleitung

Kaum eine chemische Verbindung hat je soviel Beachtung in den Medien gefunden wie in den vergangenen Jahren Taxol 1 (Abb. 1). Taxol und die Pazifische Eibe, aus der es gewonnen werden kann, haben diesen besonderen Stellenwert in der Öffentlichkeit erlangt, nachdem schon vorher eine lange Verbindung zwischen Eibe und Mensch bestand. Der kometenhafte Aufstieg von Taxol hat 1991 seinen Höhepunkt erreicht; es wird seitdem als Wundermittel gegen Krebs gepriesen, das lange allerdings nur in hoffnungslos geringen Mengen verfügbar war^[7,8]. Das Medienspektakel rund um Taxol richtete täglich das Interesse auf Fälle von Leben und Tod, in denen Krebspatienten den Wirkstoff verzweifelt benötigten, auf die Pazifische Eibe, lange die einzige Quelle für Taxol, was ein sicheres Aussterben des Baums bedeutet hätte, sowie auf eine Eulenart, deren natürlicher Lebensraum durch Abholzen der Wälder, die die Eibe beherbergen, systematisch zerstört wurde. Das ethische und pragmatische Dilemma, das die Entdeckung von Taxol mit sich gebracht hatte, führte zu heftigen Auseinandersetzungen zwischen Ärzten, Umweltschützern und Politikern. Ein von allen Seiten akzeptierter Ausweg aus diesem Dilemma bot sich in alternativen Quellen für Taxol, nach denen nun fieberhaft gesucht wurde: Chemiker und Biologen waren herausgefordert, eine Lösung für dieses Problem zu finden. Heute wird Taxol halbsynthetisch aus Baccatin III in ausreichender Menge gewonnen.

Einige Chemiker hatten sich schon früh für diese Verbindung interessiert, doch nie zuvor mit so großer Dringlichkeit. Die

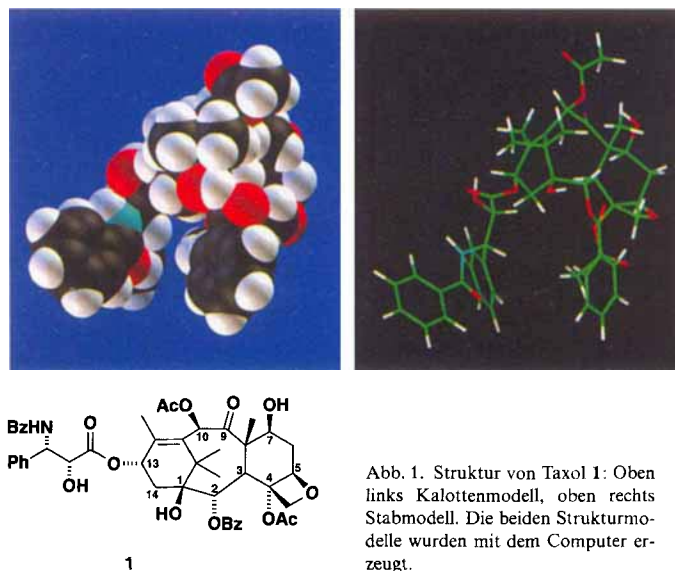


Abb. 1. Struktur von Taxol 1: Oben links Kalottenmodell, oben rechts Stabmodell. Die beiden Strukturmodelle wurden mit dem Computer erzeugt.

Aussicht auf eine Zulassung des Wirkstoffs bei der Food and Drug Administration (FDA) beschleunigte das Tempo, mit dem mehr als dreißig Arbeitsgruppen in aller Welt an der Totalsynthese des Taxols arbeiteten. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Synthese von Taxol auch für uns zur Herausforderung. Obwohl uns die komplizierte Struktur des Moleküls sehr reizte, standen wir der Aufgabe zunächst mit gemischten Gefühlen gegenüber. Wir waren uns bewußt, daß wir als eine der letzten Arbeitsgruppen in den bereits heiß umkämpften Wettstreit um synthetisches Taxol einsteigen würden; ein Wettstreit, zu dem einige Arbeitsgruppen schon kurz nach der Entdeckung von Taxol 1971 angetreten waren.

Bevor wir unsere aufregende Eroberungsreise beschreiben, wollen wir zunächst den Spuren der Eibe und des Taxols durch die menschliche Entwicklungsgeschichte folgen. Die Geschichte

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou^[+], R. K. Guy
Department of Chemistry
The Scripps Research Institute
10666 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)

[+] Alternative Adresse:
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

der Eibe ist so alt wie die der westlichen Zivilisation^[9]. Es liegt fast drei Jahrtausende zurück, daß Homer in der Ilias zum ersten Mal die Verwendung der Eibe zur Herstellung von Bogen erwähnt. In der englischen Übersetzung der Ilias von Alexander Pope steht geschrieben:

Atrides, watchful of th' unwary Foe,
Pierc'd with his Lance the Hand that grasp'd the Bow,
And nail'd it to the Eugh.

Bis in die heutige Zeit hat die Eibe ihre Vorrangstellung unter den Hölzern zur Herstellung von Bogen behaupten können. Sowohl die Griechen als auch die Römer und Engländer wußten die Vorzüge der Eibe zu schätzen und benutzten sie während ihrer Epoche. Bogen aus Eibe haben in kriegerischen Auseinandersetzungen über die Jahre eine wichtige und entscheidende Rolle gespielt. So wurde beispielsweise König Harald der Sachse in der Schlacht von Hastings im Jahr 1066 durch einen Pfeil getötet, der von einem Eibenbogen abgeschossen wurde. Dieses Ereignis trug dazu bei, daß sich das Schicksal in der Schlacht zugunsten von Wilhelm dem Eroberer wendete.

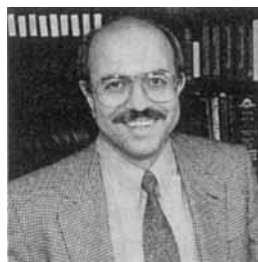
Ein Anhaltspunkt für die cytotoxischen Eigenschaften der Eibe ist deren weit zurückreichende Geschichte als Giftlieferant. Julius Caesar berichtete in einem seiner Bücher über den Tod von Cativolcus, dem Häuptling eines gälischen Stamms, der nach seiner Niederlage durch die römischen Legionen Selbstmord beging, indem er einen aus Eibenrinde gebrauten Tee trank. Tatsächlich geht der lateinische Name der Gattung Eibe, *Taxus*, vermutlich auf eines (oder sogar auf beide) der griechischen Worte *toxos* für Bogen und *toxicon* für Gift zurück. Es erscheint durchaus passend, daß ein Baum, der für den Menschen über lange Zeit den Tod darstellte, nun eine der stärksten Waffen im Kampf gegen den Krebs liefern könnte.

In den ältesten Wäldern am Pazifik im Nordwesten von Nordamerika wächst eine der sieben Hauptarten der Eibe, *Taxus brevifolia*, die allgemein als die Pazifische Eibe bezeichnet wird^[9,10]. Vor langer Zeit entdeckten amerikanische Eingeborene, wie die Quinalt-, Tualitan- und Nez-Percé-Stämme, die einzigartigen Eigenschaften dieser Eibe und verwendeten ihre Rinde als Desinfektions- und Abtreibungsmittel und sogar als Heilmittel gegen Hautkrebs. Das Holz dieser Eibe war ebenfalls sehr begehrt und wurde – in gleicher Weise wie das Holz verwandter Eibenarten in Europa und Asien – zur Herstellung von Bogen und zum Schnitzen benutzt. Es geschah in diesen Wäldern, daß der Botaniker Arthur Barclay 1962 auf die Pazifische Eibe stieß und eine Probe ihrer Rinde für chemische und biologische Untersuchungen mitnahm. Er konnte kaum ahnen, daß sich gerade diese Probe von allen anderen unterscheiden sollte und schließlich die weltweite Aufmerksamkeit von Wissenschaftlern, Ärzten, Politikern, Umweltschützern und Journalisten auf sich lenken sollte.

Die Eibenproben fanden über die National Institutes of Health (NIH) ihren Weg in chemische, biologische und kristallographische Laboratorien, wo schließlich die Struktur einer Verbindung aufgeklärt wurde, die eine Aktivität gegen Leukämiezellen aufwies. Diese neuartige Verbindung, die von ihren Entdeckern Wani, Taylor, Wall, Coggen und McPhail den Namen Taxol erhielt, wurde erstmals 1971 im *Journal of the American Chemical Society* beschrieben^[11]. Trotz seiner anfänglich vielversprechenden Eigenschaften und seines neuartigen Molekulaufbaus wurde Taxol jedoch zunächst nur wenig beachtet. Stark eingeschränkte Verfügbarkeit, Unlöslichkeit und mangelnde Kenntnis über den Wirkungsmechanismus trugen zu diesem unglücklichen Zeitverlust bei. 1979 änderte sich diese Situation hingegen schlagartig, als S. Horwitz und ihre Kollegen entdeckten, daß Taxol die Tubulinpolymerisation katalysiert und eine

K. C. Nicolaou wurde auf Zypern geboren und studierte an der University of London bei F. Sondheimer und P. Garratt. Nach Postdoc-Aufenthalten 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 Jolla, um als Professor an der University of California in San Diego und als Darlene Shiley Professor of Chemistry und Vorsitzender der Abteilung für Chemie am Scripps Research Institute tätig zu werden. Nicolaou, der zahlreiche Auszeichnungen, darunter ein Guggenheim-Stipendium, einen Humboldt Senior American Scientist Award, den American Chemical Society Award for Creative Work in Synthetic Organic Chemistry und den Dr.-Paul-Janssen-Preis für Kreativität in der Organischen Synthese erhalten hat, ist Ehrendoktor der University of Pennsylvania, der University of London und der Universität Athen. Er beschäftigt sich mit der Entwicklung neuer Syntheseverfahren, dem Moleküldesign, der molekularen Erkennung und den biologischen Wirkungen von Molekülen. Er ist Autor von 330 Publikationen, 45 Patenten und zwei Büchern. Im Spätherbst erscheint das Lehrbuch „Classics in Total Syntheses“ (Coautor: E. J. Sorensen) bei VCH.

R. K. Guy, geboren 1968 in Fort Rucker, Alabama, USA, erhielt 1990 seinen BA in Chemie vom Reed College, Portland, Oregon. Danach arbeitete er bis Herbst 1991 im Synthetic Development Laboratory des Almaden Research Center von IBM in San Jose, Kalifornien. Seither ist er als Doktorand am Scripps Research Institute in Nicolaous Gruppe tätig und am Taxolprojekt beteiligt. Er erhielt Doktorandenstipendien des Office of Naval Research und der American Chemical Society/Division of Organic Chemistry. Seine wissenschaftlichen Interessen gelten Naturstoffsynthesen und der Verwendung von Naturstoffen zur Untersuchung zellulärer Prozesse.



K. C. Nicolaou



R. K. Guy

Stabilisierung der Mikrotubuli, wichtiger Fasern des Cytoskeletts, bewirkt^[1,2]. Die anfängliche Lethargie verwandelte sich rasch in eine Kampagne zur schnellen Entwicklung des Wirkstoffs als Arzneimittel. Als wir mit unseren Anstrengungen zur Totalsynthese begannen, stand Taxol kurz vor der Zulassung durch die US-amerikanische Food and Drug Administration für die klinische Anwendung gegen Eierstockkrebs^[1,3].

2. Unser Einstieg in das Taxolprojekt: erster Antrag an die NIH

2.1. Die Synthesearbeiten^[*,1]

1991 waren Erik Sorensen, Chris Claiborne und Kip Guy, drei meiner Graduate Students an der University of California, San Diego (ES) und am Scripps Research Institute (CC, KG), auf der Suche nach Themen für ihre Doktorarbeit. Gefesselt von der reizvollen Struktur und dem therapeutischen Potential von Taxol äußerten sie mir gegenüber den Wunsch, an der Totalsynthese von Taxol zu arbeiten. Da ich von ihrem Mut und ihrem Weitblick beeindruckt war und diese Herausforderung mich selbst ebenfalls reizte, teilte ich ihnen meine Absicht mit, eine Arbeitsgruppe für das Taxolprojekt zu gründen und sie als erste Mitarbeiter daran zu beteiligen. Im Herbst 1991 begannen wir, uns ernsthaft Gedanken zu machen, wie man Taxol im Labor synthetisieren könnte. Eines der schwierigsten Probleme war es, einen Syntheseweg zu finden, der nicht eine Kopie von Bekanntem war.

Kurz vor dem 1. Februar 1992 haben wir unseren ersten Antrag auf finanzielle Unterstützung der Totalsynthese von Taxol an die NIH eingereicht. Die zentralen Punkte dieses Vorhabens waren: a) eine konvergente Strategie (Abb. 2), b) die Anwen-

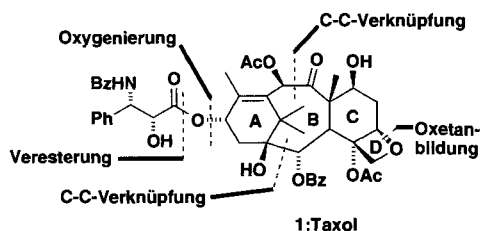


Abb. 2. Allgemeine konvergente Strategie zur Totalsynthese von Taxol (Oktober 1991).

dung von zwei Metall-unterstützten C-C-Verknüpfungen zum Aufbau des achtgliedrigen Rings (Abb. 3, Ring B), c) die Nutzung der Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau der Ringe A und C und d) eine alternative Modelluntersuchung, die eine Oxy-Cope-Strategie als Zugang zum tricyclischen ABC-Ringsystem des Taxols vorsah (Abb. 4). Entgegen unseren Erwartungen konnte

[*] Abkürzungen in den Formelschemata: Ac, Acetyl; acac, Acetylacetonat; AIBN, Azobisisobutyronitril; Bn, Benzyl; Bz, Benzoyl; CDI, Carbonyldiimidazol; CSA, Camphersulfonsäure; DMAP, 4-Dimethylaminopyridin; HMPA, Hexamethylphosphorsäuretriäthyläther; LDA, Lithiumdiisopropylamid; MEM, Methoxyethoxymethyl; Ms, Methansulfonyl; NMO, *N*-Methylmorpholin-*N*-oxidmonohydrat; P, undefinierte Schutzgruppe; PCC, Pyridiniumchlorochromat; Piv, Pivaloyl; pMB, *p*-Methoxybenzyl; TBAF, Tetra-*n*-butylammoniumfluorid; TBS, *tert*-Butyldimethylsilyl; TES, Triethylsilyl; Tf, Trifluormethansulfonyl; TMS, Trimethylsilyl; TPAP, Tetra-*n*-propylammoniumperfluorooctansulfonat; TPA, Triphenylamin; TPS, 2,4,6-Triisopropylsilyl; Ts, *p*-Toluolsulfonyl; X, undefinierte Abgangsgruppe.

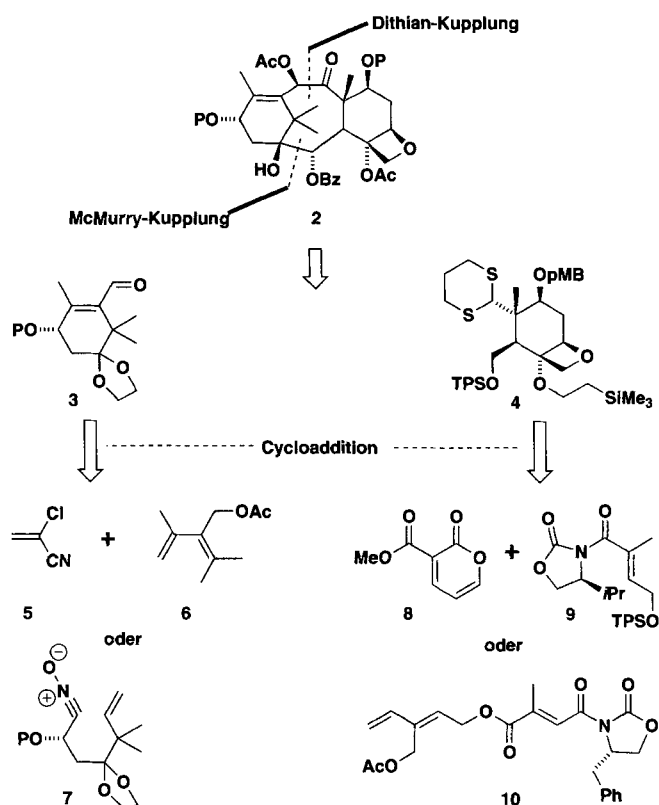


Abb. 3. Erster Plan zur konvergenten Synthese von Taxol (Januar 1992).

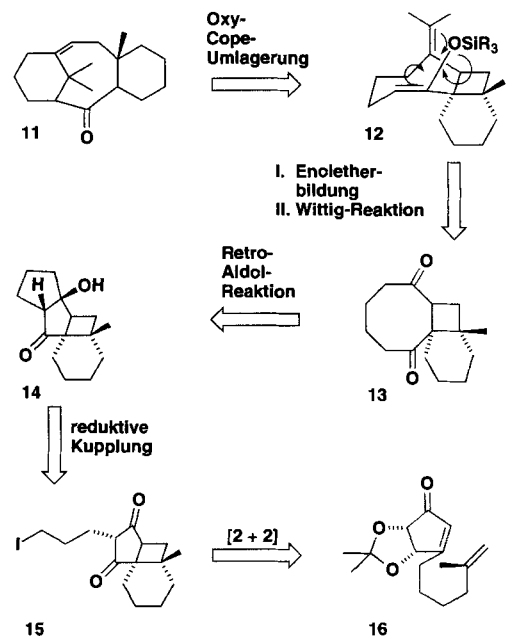


Abb. 4. Vorschlag für eine Modelluntersuchung zur Oxy-Cope-Strategie (Januar 1992).

dieser erste Antrag die Gutachter nicht überzeugen, und sie sandten uns die deprimierende Nachricht einer Bewertungszahl von 1.65 (39%) [beste Bewertung: 1 (niedrigster Prozentsatz); schlechteste Bewertung: 5 (höchster Prozentsatz)]. Unser Arbeitsteam ließ sich von dieser Beurteilung jedoch nicht abschrecken, sondern machte sich unverzüglich, mit noch größerer Entschlossenheit, an die Ausarbeitung und Einreichung eines neuen Antrags an die NIH.

2.2. Die Diels-Alder-Route zum A-Ring

Mittlerweile hatte unser erster Ansturm auf Taxol begonnen. Unser vorrangiges Ziel war die Untersuchung der in Abbildung 3 dargestellten Diels-Alder-Chemie zum Aufbau der Ringe A und C. Erik, Chris und C.-H. (Jack) Hwang, ein wissenschaftlicher Mitarbeiter, wandten sich dem A-Ring zu, während sich die wissenschaftlichen Mitarbeiter Jin-Jun Liu, Wei-Min Dai und Jack sowie der Graduate Student Kip Guy auf den C-Ring konzentrierten. Der angestrebte Weg zum A-Ring verlief glatt (Abb. 5) und verschaffte uns Zugang zu einer Vielzahl

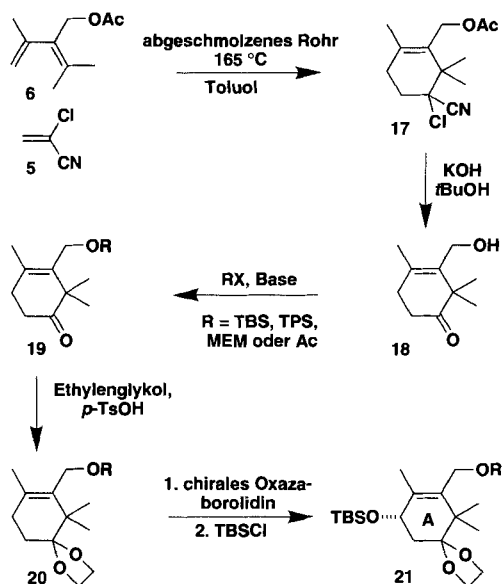


Abb. 5. Die Synthese des A-Ring-Bausteins verläuft nach Plan (Frühjahr 1992).

ähnlicher Verbindungen, die für die Totalsynthese des Taxols von Nutzen sein konnten (z.B. 19–21). Da die Diels-Alder-Route zum Erfolg führte, haben wir den alternativen Zugang zum A-Ring über eine intramolekulare Nitriloxid/Olefin-Cycloaddition (siehe Abb. 3) nie versucht. Wegen der besonderen Bedeutung des Taxolprojekts und wegen der starken Konkurrenz auf diesem Gebiet haben wir sofort eine Kurzmittelung über die A-Ring-Synthese publiziert^[14]. Beiläufig sei angemerkt, daß diese frühe Zuschrift von der *Angewandten Chemie* abgelehnt wurde.

2.3. Die Diels-Alder-Route zum C-Ring

Im Gegensatz zu unseren Erfahrungen mit dem A-Ring waren unsere ersten Versuche zum Aufbau des C-Rings von frustrierenden Fehlschlägen gekennzeichnet (Abb. 6). Während 2-Methoxycarbonylpyron **8** mit dem chiralen Dienophil **9** nicht reagierte, verlief die Verknüpfung von **8** mit **22** in siedendem Benzol in sehr guten Ausbeuten. Zu unserer größten Enttäuschung mußten wir bei der Identifizierung des Produkts jedoch feststellen, daß die Umsetzung ausschließlich zum unerwünschten Regioisomer **23** geführt hatte. Angesichts dieser nicht gerade vielversprechenden Ergebnisse machten wir uns auf die Suche nach neuen Wegen.

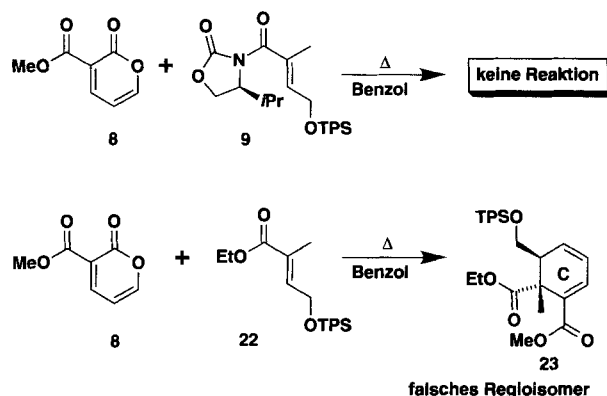


Abb. 6. Mißlungene erste Versuche zur Darstellung des C-Rings von Taxol über Diels-Alder-Reaktionen.

Kurze Zeit später schlug ich eines morgens in meinem Büro das neueste Heft von *Synthesis* auf, und es fiel mir sofort eine Arbeit von Koichi Narasaka et al. von der Universität Tokio^[15] ins Auge. Zunächst wandte ich mich dieser Arbeit wegen meiner schon lange währenden Freundschaft mit Koichi zu, die bis in die siebziger Jahre zurückreicht, als wir beide im Arbeitskreis von E. J. Corey an der Harvard University gearbeitet haben. Die Bedeutung ihrer Ergebnisse für unser Problem war unverkennbar! Wie Abbildung 7 zeigt, verwendet die Narasaka-Reaktion

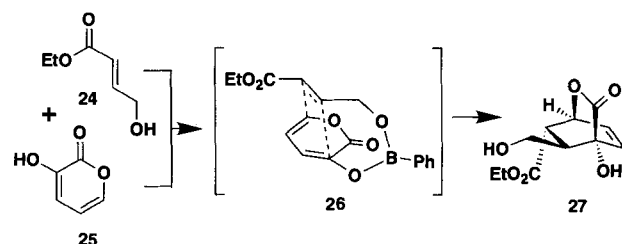


Abb. 7. Ein äußerst günstiger, von der Narasaka-Arbeitsgruppe entwickelter Präzedenzfall (Dezember 1991).

in geschickter Weise ein Boratom als Templat, mit dessen Hilfe ein Dien und ein Dienophil in einer bestimmten Ausrichtung zusammengebracht werden, so daß nur ein spezifisches Diels-Alder-Regioisomer entsteht, und zwar genau das für unsere Taxolsynthese benötigte! Es fehlte nur eine einzige Methylgruppe und eine einfache Umlagerung würde uns dann zu dem gewünschten C-Ring verhelfen.

Innerhalb weniger Tage war der Widerstand des C-Rings gegen den Diels-Alder-Ansatz gebrochen, und mit Hilfe von Narasakas brilliantem Trick der Anbindung an Bor konnte somit ein wichtiger Stützpunkt eingenommen werden (Abb. 8). Diese einfache Umsetzung ermöglichte den Aufbau der hochfunktionalisierten C-Ring-Verbindung **31** in nur wenigen Stufen. Nicht nur die Diels-Alder-Reaktion verlief in hervorragender Ausbeute und mit der erforderlichen Regiochemie, auch die gewünschte Gerüstumlagerung **30** → **31** fand unter den gegebenen Reaktionsbedingungen – vermutlich infolge der durch die zusätzliche Methylgruppe verursachten Spannung – spontan statt. Das Zwischenprodukt **31** konnte dann schnell in eine Reihe von weiter fortgeschrittenen Bausteinen umgewandelt werden, von

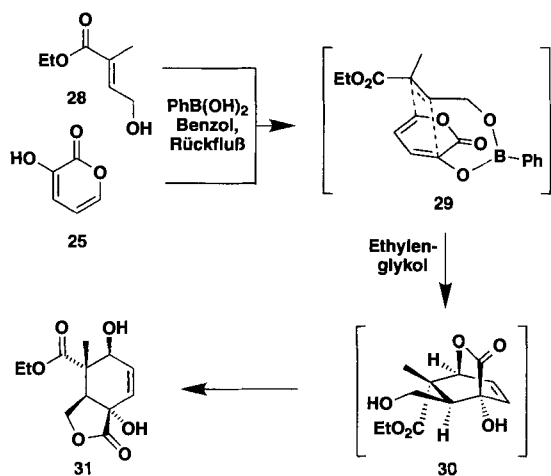


Abb. 8. Die Anwendung der Narasaka-Chemie führt zu einer unerwarteten, aber vorteilhaften Umlagerung (Dezember 1991).

denen einige in Abbildung 9 dargestellt sind. Zu diesen Verbindungen gehörte auch das CD-Ringsystem **36**, bei dem der Taxol-Oxetanring bereits vorhanden ist. Wegen des Konkurrenzkampfes auf dem Taxolgebiet haben wir auch über diese Ergebnisse

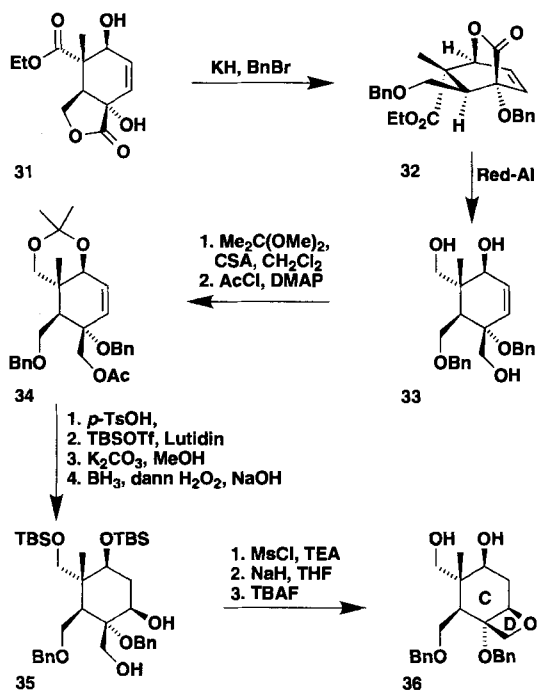


Abb. 9. Die Originalsynthese des CD-Ringsystems von Taxol gemäß der Veröffentlichung in *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (Frühjahr 1992).

eine Kurzmittelung geschrieben^[16], die – zusammen mit dem Manuskript über die A-Ring-Synthese – im *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* erschienen ist. Es ist erstaunlich, daß man beim Abschluß eines Teilstücks der Arbeit immer wieder von der Angst besessen ist, daß die ganze Welt an derselben Idee arbeitet und daß eine frühere Veröffentlichung durch eine Konkurrenzgruppe droht. Obwohl dieses Gefühl in den meisten Fällen trügt, ist es nicht zu vermeiden.

2.4. Erste erfolglose Kupplungsversuche nach dem Prinzip „erst oben, dann unten“

Nachdem die beiden erforderlichen Teilstücke des Taxols ohne Schwierigkeiten zugänglich waren, haben wir unsere Aufmerksamkeit der Kupplung dieser Fragmente zugewandt. Mit funktionalisierten Zwischenprodukten wie **37** und **38** (Abb. 10) in den Händen, könnte man vermuten, daß das endgültige Ziel schon in greifbarer Nähe war. Zur großen Überraschung der weniger erfahrenen Mitarbeiter (und von denen gab es damals einige im Team!) sollte dies jedoch nicht der Fall sein. In unserem ersten Ansatz haben wir versucht, die beiden Fragmente zunächst „oben“ zu koppeln und anschließend durch Cyclisierung am „unteren“ Ende den achtgliedrigen Ring aufzubauen.

Wie Abbildung 10 zeigt, reagierte der Aldehyd **38** weder mit dem lithiierten Dithian **37** zum Kupplungsprodukt **40**, noch mit 1,3-Propandithiol **39** zum Dithian **41**. Zur selben Zeit konnte in

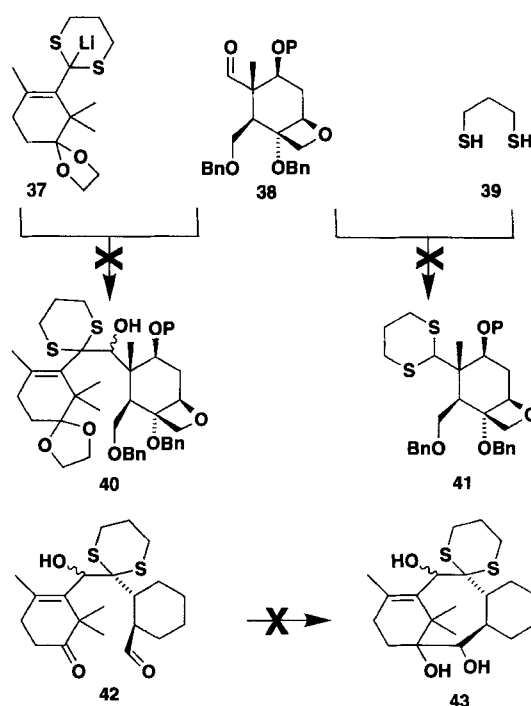


Abb. 10. Kupplungsversuche nach dem Prinzip „erst oben, dann unten“ schlagen fehl (Frühjahr 1992).

einer Modelluntersuchung Verbindung **42** dargestellt werden, deren intramolekulare McMurry-Kupplung zu Verbindung **43** mißlang. Wir haben das Scheitern der Reaktionen auf die starke sterische Hinderung zurückgeführt und uns infolgedessen entschlossen, die Strategie umzukehren, d. h. erst eine Kupplung am „unteren“ Ende zu versuchen und anschließend den B-Ring über eine Cyclisierungssequenz im „oberen“ Teil zu schließen. Was den Ringschluß zum B-Ring betrifft, ließen uns die Ergebnisse der Arbeitsgruppen von Pattenden^[17] und Kende^[18] auf die McMurry-Reaktion vertrauen, so daß wir uns mit oberster Priorität der Suche nach Wegen und Methoden zur Kupplung der beiden Fragmente im „unteren“ Teil zuwandten.

2.5. Eine entscheidende Beobachtung und eine wichtige Erkenntnis weisen den Weg

Zu diesem Zeitpunkt machte Erik Sorensen eine entscheidende Beobachtung. Bei dem Versuch, das Hydroxyketon **18** (Abb. 11) unter den üblichen basischen Bedingungen zu benzylieren, fand eine doppelte C-Alkylierung in Nachbarschaft zur Carbonyl-

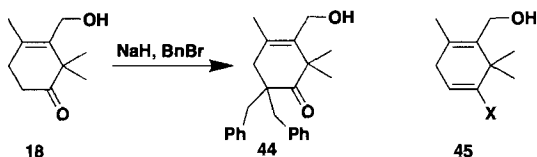


Abb. 11. Die ungewöhnliche Bevorzugung der C-Alkylierung deutet darauf hin, daß für den A-Ring eine zusätzliche Doppelbindung günstig ist (Juni 1992).

gruppe zu Verbindung **44** statt. Dieser Befund zeigte das Bestreben von Verbindung **18**, ihre transanuläre Spannung durch eine zweite Doppelbindung zu verringern. Obwohl diese Reaktion in Hinblick auf die Benzylierung der Hydroxygruppe von **18** nutzlos war, war sie doch wegweisend für unsere nächste Generation von Kupplungsversuchen mit den Fragmenten A und C, bei der jetzt Intermediate wie **45** genutzt werden konnten. Als erstes untersuchten wir eine Kupplung nach Art der Stille-Reaktion zwischen einem Enoltriflat und einem Säurechlorid (Abb. 12). Diese Reaktionsfolge funktionierte zwar bei einer Modellverbindung recht gut, doch erwiesen sich realistischere Zwischenprodukte als schlechte Substrate. Hektisch wurde nach einer neuen Alternative gesucht.

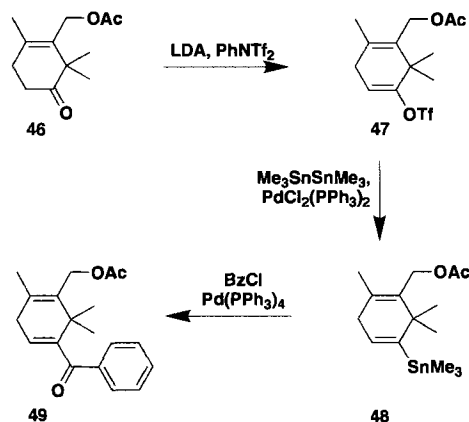


Abb. 12. Den Hang zur Enolisierung nutzend, wird die Stille-Chemie angewendet. Diese funktioniert an einfachen Modellsystemen gut, erweist sich jedoch mit komplexeren Systemen als unbrauchbar (Sommer 1992).

2.6. Eine Modelluntersuchung sollte das vor uns liegende Territorium auskundschaften

Der nächste Fortschritt ging von Zhen Yang aus, der – trotz der Mißerfolge einiger seiner Teamkollegen und trotz fehlender Präzedenzfälle für eine derartige Chemie an komplizierten Systemen – auf die Shapiro-Reaktion zur Verknüpfung der Fragmente A und C setzte. Der Shapiro-Ansatz wurde zunächst mit

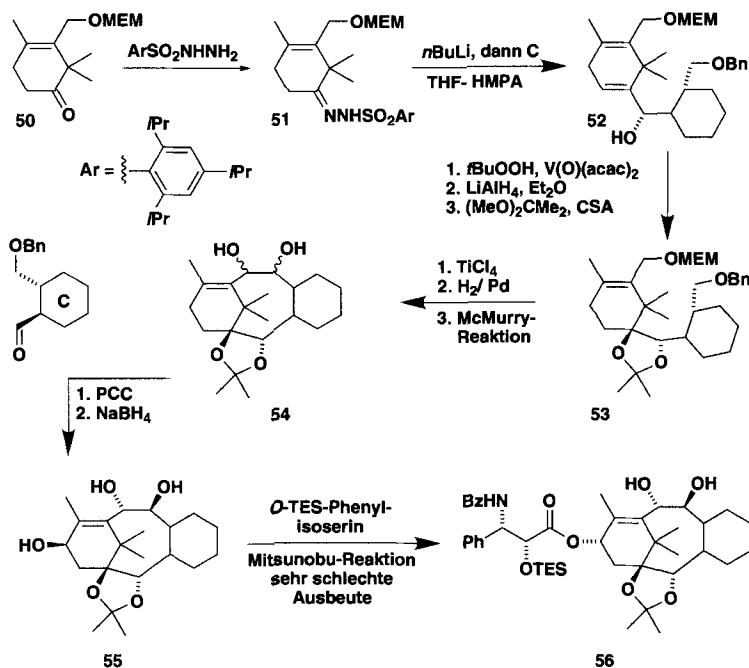


Abb. 13. Erster erfolgreicher Ringschluß zum B-Ring: Bestätigung des Shapiro-McMurry-Ansatzes (Sommer/Herbst 1992).

den in Abbildung 13 präsentierten Modellsystemen versucht und führte zu spektakulären Ergebnissen: Das Kupplungsprodukt **52** konnte in Ausbeuten von über 80% erhalten werden. Die Begeisterung über diese Entdeckung wurde noch durch die Aussicht auf eine stereochemische Kontrolle der Reaktion im Falle der Anwendung auf die Taxolsynthese gesteigert. Mit dieser ersten Modelluntersuchung, die von Zhen, Erik und Masahisa Nakada, einem Gastprofessor von der Universität Tokio, durchgeführt wurde, gelang die Darstellung des Taxoids **56**, und wir konnten auf diese Weise das vor uns liegende Territorium auskundschaften. Die wichtigsten Erkenntnisse dieser Untersuchung waren: a) Die Shapiro-Reaktion (erste Kupplung „unten“) und die McMurry-Reaktion (zweite Kupplung „oben“) boten einen Weg zum Aufbau des ABC-Taxoidgerüsts; b) unglücklicherweise konnte die Acetonidfunktion am Ende der Synthese nicht ohne Zerstörung des Moleküls entfernt werden^[19]. Um auch die verbleibenden Probleme in den Griff zu bekommen, haben wir ein weiteres Modell entwickelt und untersucht.

2.7. Eine zweite Modellstudie mit dem Ziel, mehr Informationen über das vor uns liegende Gebiet zu sammeln

Bei der neuen Modelluntersuchung mit Chris an vorderster Front, wurde ein Benzolderivat stellvertretend für das CD-Ringsystem des Taxols eingesetzt und ein cyclisches Carbonat verwendet, mit dem Ziel, die Konformation der 1,2-Diol-Einheit für die McMurry-Reaktion festzulegen (Abb. 14). Der einfache Zugang zum benzolischen CD-Äquivalent, die Stereoselektivität der Shapiro-Kupplung und die in hohen Ausbeuten verlaufende McMurry-Kupplung, die in dieser Studie beobachtet wurden, trugen gemeinsam dazu bei, eine schnelle und effiziente Synthese für das benzolische Taxoidsystem **63** zu entwickeln^[20].

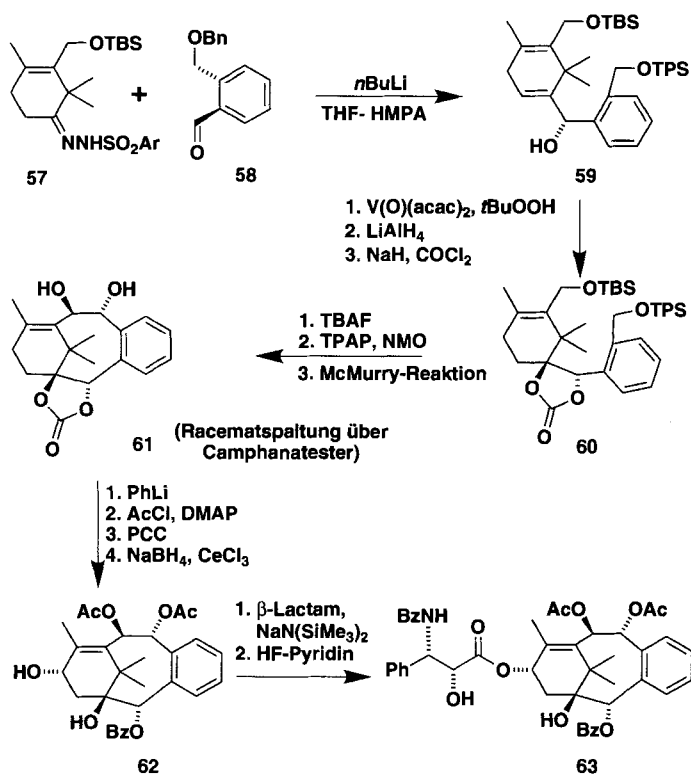


Abb. 14. Ein zweites Modellsystem trägt zur Absicherung der geplanten letzten Stufen der Totalsynthese bei (Sommer/Herbst 1992).

Ein wichtiger Schritt dieser Synthese war die effiziente und regio-spezifisch verlaufende Öffnung des Carbonattrings in **61**, die das gewünschte Benzoat **62** lieferte. Diese Reaktion war ursprünglich bei retrosynthetischen Untersuchungen an natürlich vorkommenden Taxoiden entwickelt worden (siehe Abschnitt 2.9).

2.8 Zweiter Antrag an die NIH

In der Zwischenzeit war ein zweites Forschungsvorhaben formuliert und vor dem 1. Oktober 1992 bei den NIH eingereicht worden. Diese Version enthielt die Beschreibung der beiden Modelluntersuchungen (Abb. 13 und 14) und einen vollständigen Plan für die Totalsynthese des Taxols. Zusätzlich wurden Vorschläge für die Synthese einer Reihe von Taxoiden eingereicht.

Es dauerte jedoch nicht lange, bis wir erfahren mußten, daß unser überarbeitetes Vorhaben dasselbe Schicksal ereilt hatte, wie unser erster Antrag: Eine Bewertungszahl von 37% schickte uns zurück zum Schmieden neuer Pläne; derweil bemühten wir uns anderweitig um Fördermittel, um unseren Schwung nicht erlahmen zu lassen. Ein dritter Antrag mußte in den darauffolgenden Monaten vorbereitet und an die NIH gesandt werden, während unser Ansturm auf das Zielmolekül mit unverminderter Kraft weitergeführt wurde.

Mit Beginn des Jahres 1993 trat das Rennen um Taxol in eine entscheidende Phase. Gerüchte über nahe bevorstehende Veröffentlichungen der Taxolsynthese kamen und gingen, ohne jemals bestätigt zu werden. Die Fortschritte in unserem Labor erschienen uns recht langsam, hinter jedem gelösten Problem verbarg sich bereits ein neues.

2.9. Retrosynthese-Untersuchungen

Schon in einem relativ frühen Stadium unserer Arbeit war klar erkennbar, daß Studien zum Abbau von Taxol eine wesentliche Rolle spielen würden, um Fragen über die letzten Stufen der Synthese zu beantworten. Es gab da allerdings ein Problem: die Beschaffung des Taxols. Trotz wiederholter Anfragen war kein Unternehmen bereit, uns für unsere Untersuchungen Taxol zur Verfügung zu stellen. Wir haben eine geringe Menge Taxol zu einem unerhörten Preis gekauft, aber es reichte nicht aus, und wenn wir nicht unseren Ruin riskieren wollten, mußte irgend etwas geschehen! Es ist der Großzügigkeit von Dr. Ezio Bombardelli von der Indena Company zu verdanken, daß wir schließlich einige Gramm 10-Desacetylbaccatin III **64** (Abb. 15) geschenkt bekommen haben. Der wissenschaftliche Mitarbeiter Philippe Nantermet und Kip Guy, zu denen sich schon bald Hiroaki Ueno, ein Gastwissenschaftler, gesellte, begannen mit einer systematischen Untersuchung der Taxolchemie. Da wir in unserer Totalsynthese ein 13-Desoxy-1,2-carbonat-Zwischenprodukt wie **68** als Schlüsselverbindung anstrebten, wurde diese Verbindung zum Zielmolekül unserer retrosynthetischen Untersuchungen. Zu diesem Zweck wurde 10-Desacetylbaccatin III **64** durch Silylierung und Acetylierung zunächst in Verbindung **65** überführt, die weiteren Umsetzungen unterworfen wurde (Abb. 15). Nach vielen Versuchen konnte schließlich eine Reak-

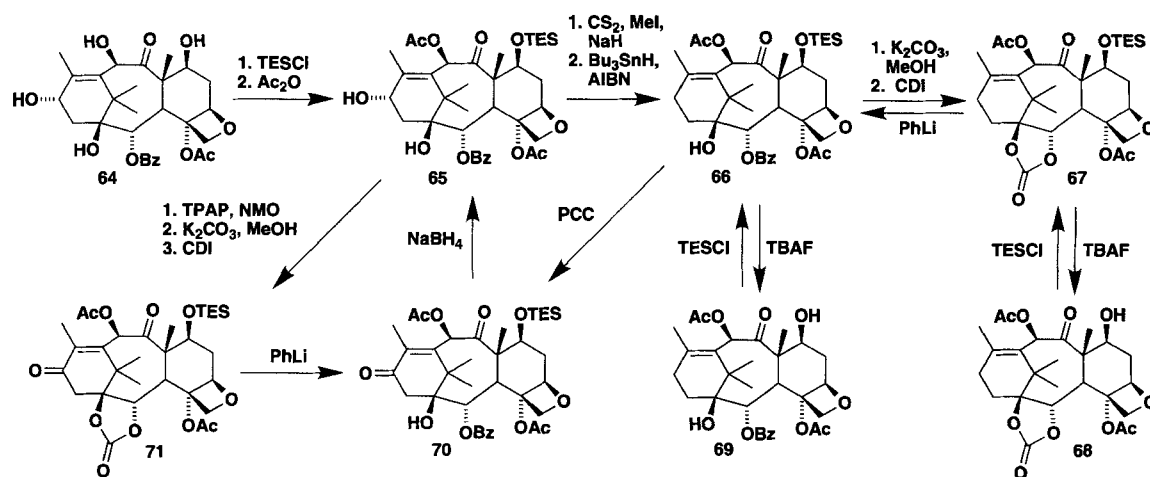


Abb. 15. Abbaustudien ermöglichen die Planung der letzten Stufen der Totalsynthese (Sommer 1992 bis Sommer 1993).

tionssequenz von **65** nach **68** gefunden werden, und – was das Wichtigste war – auch der umgekehrte Reaktionsweg von **68** zurück nach **65** über die Verbindungen **67**, **66** und **70** konnte erarbeitet werden. Ein derartiges Vorgehen, ein angestrebtes Synthesezwischenprodukt vorab aus dem Naturstoff herzustellen und dieses Zwischenprodukt anschließend wieder in den Naturstoff zurückzuverwandeln, ist für Totalsynthesen sehr wertvoll. Im konkreten Fall erlaubten uns diese Resultate – zusammen mit der schon vorher bekannten Umwandlung von **65** in Taxol –, Verbindung **68** mit absoluter Gewißheit als fortgeschrittenes Zwischenprodukt für unsere Totalsynthese zu definieren. Wir wußten nun, daß nur sechs völlig abgesicherte Stufen das Zwischenprodukt **68** von Taxol trennten^[21]. Gestärkt durch dieses Wissen wandten wir uns wieder der Synthese zu, mit dem Ziel, **68** aus unseren A- und C-Ring-Zwischenprodukten darzustellen. Dieses Ziel zu erreichen bedeutete noch immer eine Gratwanderung. Ein besonders wichtiger Fortschritt war die Anwendung einer regioselektiven Öffnung der Carbonatgruppe, um das C-2-Benzoatsystem des Taxols einzuführen.

2.10. Erste Versuche zum Aufbau des achthgliedrigen Rings im Taxol

Unsere ersten Bemühungen ein ABC-Taxoidsystem aufzubauen sind in Abbildung 16 zusammengefaßt. Die Shapiro-Kupplung der Fragmente **72** und **57** verlief in hoher Ausbeute und lieferte das Produkt **73** als ein Diastereomer. Erste Versuche, die Aldehydfunktion in **73** freizusetzen, führten jedoch zum gemischten Acetal **74**, welches sich weiteren sinnvollen Umwandlungen widersetzte. Daraufhin richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf das Siebenringcarbonat **75** als möglichen Kan-

didaten für das weitere Vorgehen. Diese Verbindung erwies sich jedoch als nicht zugänglich; bei den Darstellungsversuchen durch Umsetzung des Diols mit Phosgen bildete sich statt dessen das Tetrahydrofuran **76**. Offensichtlich ist Verbindung **77**, ein vermutetes Zwischenprodukt dieser Reaktion, einem intramolekularen Angriff durch die C-2-Hydroxygruppe am primären Kohlenstoffatom ausgesetzt, so daß unter Abspaltung von CO₂ und HCl **76** entsteht. Unser nächster Versuch zielte auf den γ -Lactondialdehyd **79**, ein mögliches Substrat für den Ringschluß durch McMurry-Reaktion. Die Darstellung von **79** verlief planmäßig, doch blieben leider alle Versuche, durch McMurry-Reaktion zum Produkt **80** zu gelangen erfolglos, und es entstand statt dessen ausschließlich das Diol **81**. An dieser Stelle wurde deutlich, daß bei diesem speziellen Syntheseplan der erforderliche Ringschluß nicht begünstigt war und daß eine neue Taktik angewendet werden mußte.

2.11. Die endgültige Ausarbeitung der Shapiro-Reaktion und die Präorganisation der Cyclisierungsvorstufe

Die durch die Retrosynthesestudien gewonnenen, wichtigen Erkenntnisse über die Carbonatöffnung (siehe Abschnitt 2.9) konnten zu keinem besseren Zeitpunkt kommen. Mit Hilfe dieser Information legten wir eine genauere Strategie fest. Diesem neuen Plan folgend wurden das Hydrazon **57** (A-Ring) und der Aldehyd **86** (C-Ring-Baustein; Synthese siehe Abb. 17) als Kupplungspartner in der Shapiro-Reaktion eingesetzt. Ausgehend von der Doppelbindung in dem dabei entstehenden Zwischenprodukt **87** (Abb. 18) könnte später eventuell der Oxetanring aufgebaut werden. Wegen der Empfindlichkeit des Oxetanrings wurde dessen Aufbau zurückgestellt und erst die Darstellung des ABC-Gerüsts vollendet.

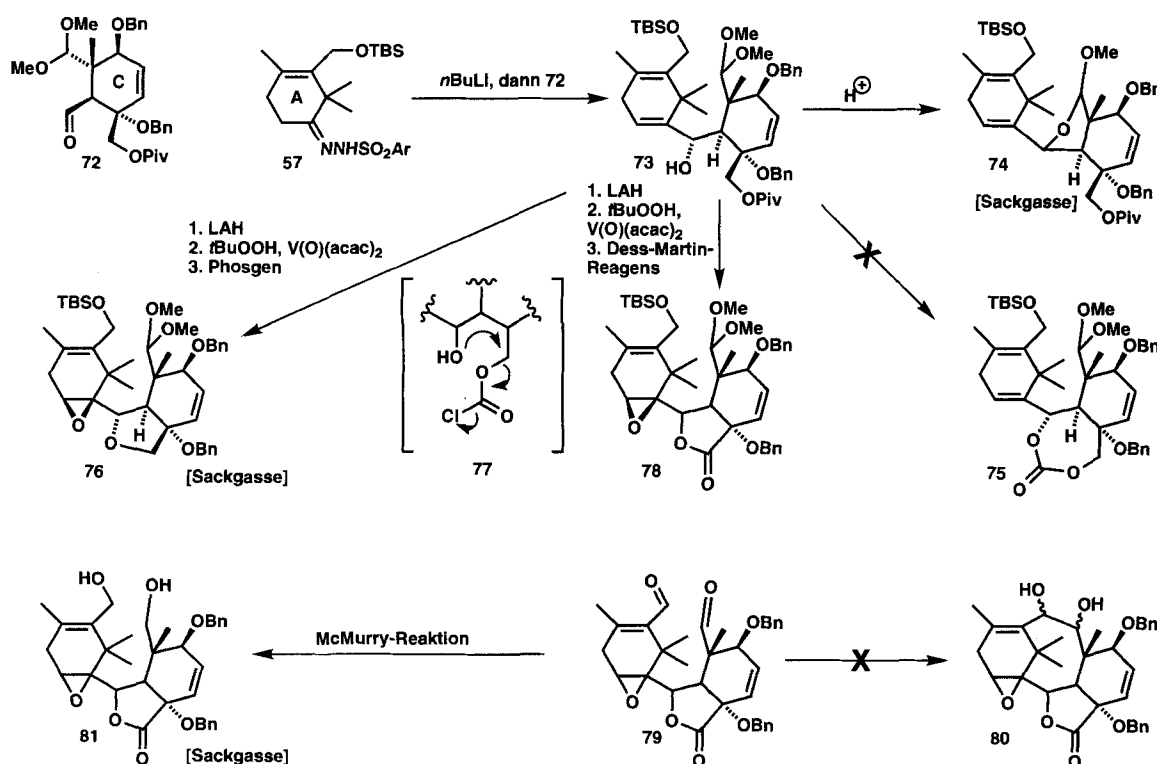


Abb. 16. Erste Versuche, den achthgliedrigen B-Ring von Taxol aufzubauen, schlugen fehl (Herbst 1992).

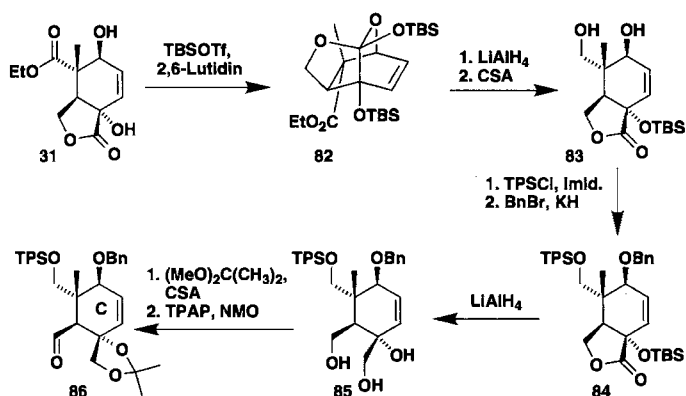


Abb. 17. Aufbau des vollständig funktionalisierten und geschützten C-Ring-Aldehyds **86** (Frühjahr 1993).

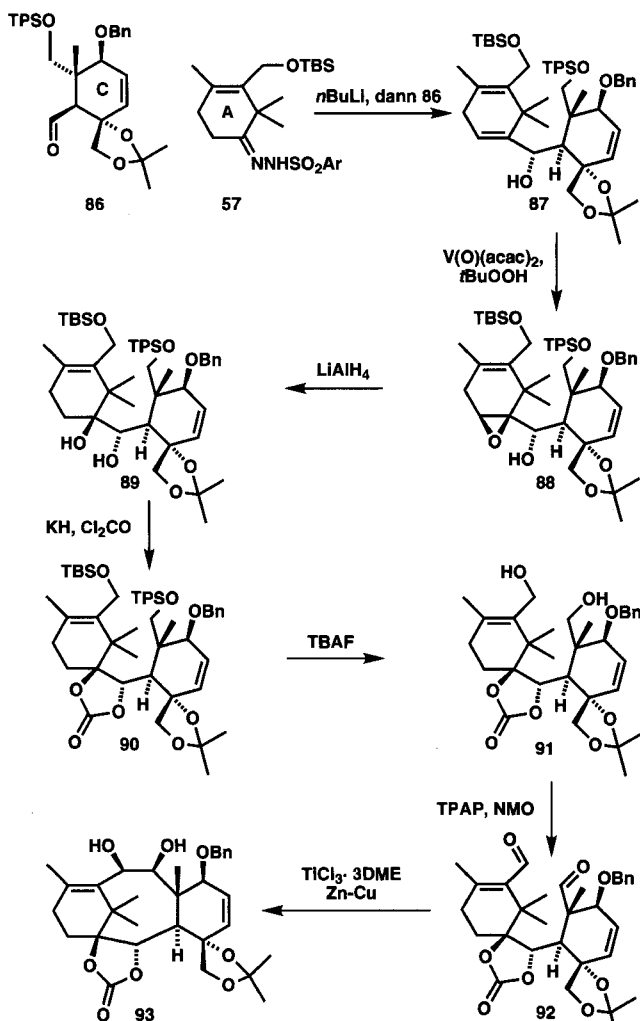


Abb. 18. Aufbau des Substrats **92** für die entscheidende McMurry-Reaktion und Knüpfung des achtgliedrigen Rings des Taxolgerüsts (Frühjahr/Sommer 1993).

Die Shapiro-Kupplung von **86** mit **57** verlief sowohl hinsichtlich der Effizienz (80 % Ausbeute) als auch hinsichtlich der Stereoselektivität (es entstand nur ein Isomer, dessen Konfiguration später durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden konnte) bemerkenswert gut. In Abbildung 19 ist dargestellt, wie die Stereoselektivität mechanistisch zu erklären ist. Nach vielen Fehlritten entlang des Weges wurde schließlich der Dialdehyd **92** erhalten (Abb. 18).

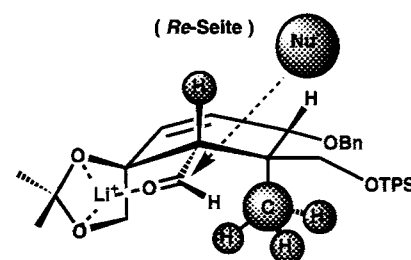


Abb. 19. Eine mechanistische Erklärung für den stereochemischen Verlauf der Shapiro-Reaktion. Das Li^+ -Ion komplexiert die Acetonid- und die Aldehyd-Sauerstoffatome, wodurch die Stellung der Carbonylgruppe fixiert wird. Der nucleophile Angriff erfolgt dann von der besser zugänglichen Seite, bei der die Methylgruppe nicht „im Wege“ ist.

2.12. Die McMurry-Cyclisierung zum ABC-Taxoidgerüst

Dann standen wir einem der gefürchtetsten Probleme des gesamten Projekts gegenüber: dem Ringschluß des Taxol-B-Rings. Durch seine optimale Präorganisation erschien uns der Dialdehyd **92** als die beste Vorstufe, die wir bis dahin synthetisiert hatten. Zhen Yang wurde ausgewählt, die Weichen zu stellen und die entscheidende McMurry-Cyclisierung zu versuchen – und es klappte! Die Reaktion lieferte tatsächlich das cyclisierte Diol **93** (dessen Struktur spektroskopisch und durch eine Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen wurde), allerdings in mäßiger Ausbeute. Neben dem gewünschten Produkt **93** bildeten sich die Verbindungen **94–96** (Abb. 20). Trotz vieler Versuche ist es uns

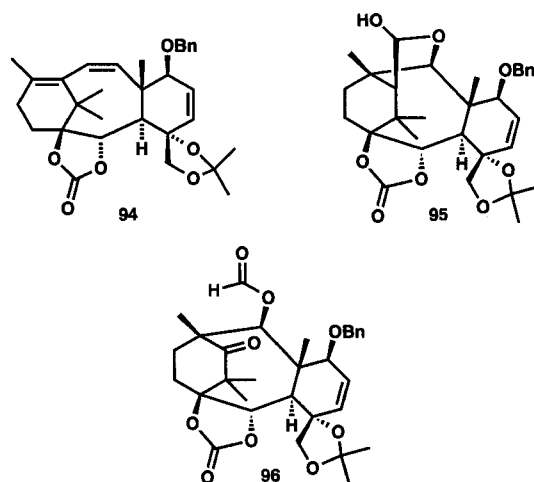


Abb. 20. Die unerwünschten Nebenprodukte **94–96** der McMurry-Reaktion von **92** (siehe Abb. 19).

nicht gelungen, unter dem Zeitdruck, dem wir uns ausgesetzt glaubten, die Ausbeute an **93** zu verbessern. Wir waren in einem schweren Dilemma: Sollten wir weiter nach Verbesserungsmöglichkeiten für diese Cyclisierung suchen, oder sollten wir sie aufgeben und statt dessen nach einer neuen, effizienteren Cyclisierung forschen? Zhen Yang erklärte sich schließlich freiwillig bereit, für uns als „McMurry-Maschine“ zu arbeiten. Doch auch nach diesem Entschluß gab es noch Schwierigkeiten, denn die McMurry-Reaktion ließ sich nicht ohne Effizienzverluste über einen Maßstab von wesentlich mehr als fünfzig Milligramm hinaus durchführen. Dennoch gelang es Dr. Yang, den

Rest des Teams, dessen Aufgabe darin bestand, das Diol **93** über den geplanten Reaktionsweg weiter zum Taxol zu bringen, konstant mit **93** zu versorgen.

An dieser Stelle haben wir die Enantiomere von **93** über eine klassische Racematspaltung getrennt, um zum natürlich vorkommenden Taxol zu gelangen. Abbildung 21 zeigt diese Racematspaltung, die auf der chromatographischen Trennung der diastereomeren Camphansäureester **97a** und **97b** beruht. Glücklicherweise kristallisierte eines der beiden Diastereomere – wie sich später zeigte, das falsche – sehr gut, so daß eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt werden konnte, um die absolute Konfiguration (**97b**, siehe ORTEP-Zeichnung in Abb. 21) zu ermitteln. Wir konnten nun mit dem gewünschten Isomer **93a** die nächste Umsetzung in Angriff nehmen.

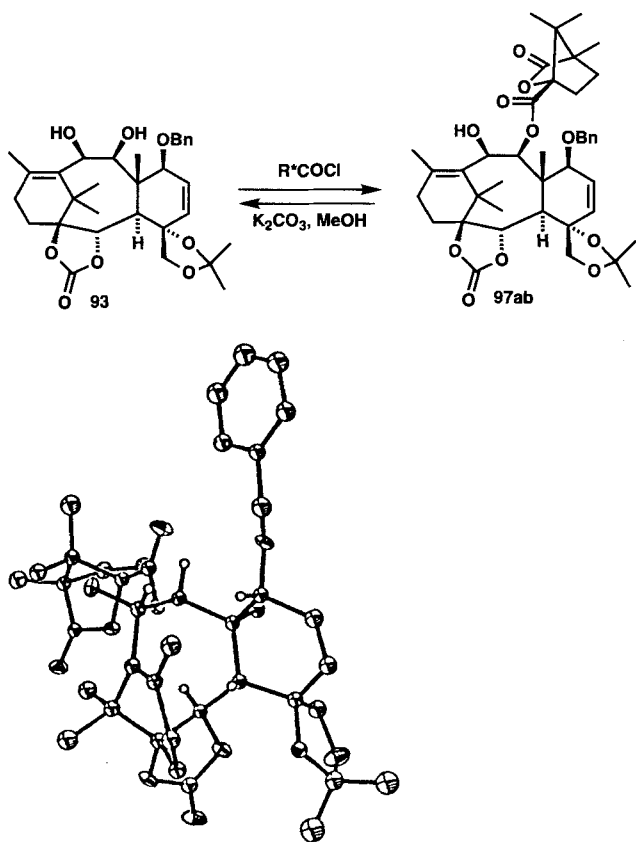


Abb. 21. Oben: Die Racematspaltung des Diols (\pm)-**93** über die entsprechenden Camphansäureester liefert (+)-**93** (Herbst 1993). R^*COCl = (1S)-Camphansäurechlorid. Unten: Struktur von **97b** im Kristall.

2.13. Dritter Antrag an die NIH

Im Juni 1993, inmitten der „Kriegswirren“ der letzten Synthesestufen, reichten wir unseren dritten Antrag bei den NIH ein. Wir präsentierten mehr als zehn Wege zum achtegliedrigen Ring des Taxols und einer Reihe von Taxolmimetica. Es grenzt schon an Ironie, daß die Nachricht über die Bewilligung des Antrags und eine mögliche finanzielle Unterstützung zu einem Zeitpunkt eintraf, als die Totalsynthese von Taxol bereits abgeschlossen war. Der positive Bescheid der NIH erreichte uns durch ein Fax am Samstagmorgen, den 19. Februar 1994, und lehrte uns die tiefere Bedeutung des Ausspruchs: besser spät als nie!

2.14. Die günstige C-9-C-10-faciale Anordnung

Mit dem enantiomerenreinen Diol **93** in Händen konnten wir uns als nächstes der Aufgabe widmen, die regio- und stereochemische Anordnung im C-9-C-10-Bereich des Moleküls festzulegen. Zu unserer großen Freude verliefen sowohl die Monoacetylierung von **93** (Abb. 22 oben) als auch die anschließende

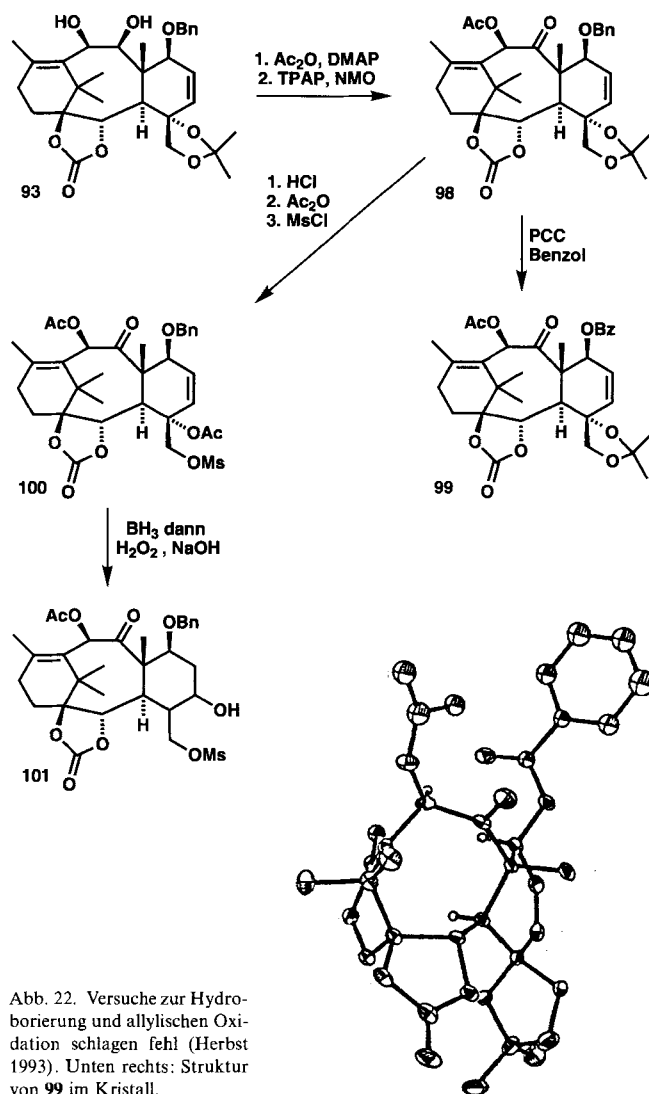


Abb. 22. Versuche zur Hydroborierung und allylischen Oxidation schlugen fehl (Herbst 1993). Unten rechts: Struktur von **99** im Kristall.

NMO-TPAP-Oxidation der verbleibenden freien Hydroxygruppe problemlos. Anschließend wurde heftig über den regio- und stereochemischen Verlauf dieser Reaktionssequenz debattiert. Die NMR-Daten deuteten auf die gewünschte Struktur **98** hin, lieferten jedoch keinen überzeugenden Beweis. Angesichts der Röntgenstrukturanalyse des oben erwähnten Camphansäureesters **97b** schien die Regiochemie von **98** ungewöhnlich zu sein, da sie einer Acetylierung an der anderen Hydroxygruppe entsprach, eine Tatsache, die zunächst nicht von allen Mitarbeitern des Teams akzeptiert wurde. Warum sollte die Veresterung mit Camphansäurechlorid an einer anderen OH-Gruppe stattfinden als die Veresterung mit Essigsäureanhydrid? Kurze Zeit

später konnte – hauptsächlich per Zufall – ein eindeutiger Beweis für die Struktur von **98** erbracht werden. Die PCC-Oxidation von **98**, die an C-13 erfolgen sollte, führte unerwartet zum kristallinen Benzoat **99**, dessen Röntgenstrukturanalyse (Abb. 22 unten) die Regio- und Stereochemie des C-9-Acetats ohne jeden Zweifel bewies. Diese Neuigkeit schaffte uns zwar Erleichterung hinsichtlich des C-9-C-10-Bereichs des Moleküls, machte uns jedoch Sorgen über die Notwendigkeit, die Schutzgruppe an C-7 gegen eine zu ersetzen, die einer allylischen Oxidation standhalten würde. Konnte es sein, daß die allylische Hydroxygruppe an C-10 erheblich reaktiver war als die Hydroxygruppe an C-9, aber für eine sterisch anspruchsvolle Gruppe wie den Camphansäureester sehr viel schwerer zugänglich? Bei der Betrachtung von Molekülmodellen lassen sich nur geringe sterische Unterschiede zwischen beiden Positionen erkennen.

2.15. Vorbereitung für den Einbau des Oxetanrings: Einführung des C-5-Sauerstoffatoms

Zu diesem Zeitpunkt begannen wir, uns um die Einführung der Hydroxygruppe an C-5 zu bemühen. Die Aussicht, daß die beiden Hydroxygruppen an C-4 und C-20 die Reaktion steuern könnten, ließ es vorteilhaft erscheinen, ein derartiges Substrat einzusetzen. Somit wurde die Acetonidgruppe vom Substrat **98** abgespalten und das entsprechende Diol (Abb. 22 oben) freigesetzt. Alle Versuche, dieses und eine Reihe davon abgeleiteter Derivate zu hydroborieren, gingen jedoch mit einer lästigen Nebenreaktion einher: der Spaltung der allylischen C-O-Bindung unter Bildung von C-4-Desoxyderivaten (Abb. 22, **100** → **101**).

Angesichts dieses neuen und schwerwiegenden Problems entschlossen wir uns – die Konfiguration dem C-Atom, das die einzuführende Hydroxygruppe trägt, zunächst außer acht lassend –, die Hydroborierung direkt am Acetonid **98** zu versuchen, in der Hoffnung, die unerwünschte C-O-Bindungsspaltung so zu vermeiden. Erfreulicherweise verlief die Reaktion recht gut und führte zu einem Hauptisomer, dessen Konfigura-

tionszuordnung Anlaß für eine längere Beweisführung war (Abb. 23). Da die Orientierung der neu eingeführten Hydroxygruppe an C-5 in Verbindung **102** anhand der NMR-Spektren nicht einfach ermittelt werden konnte, haben wir den Nachweis für das Vorliegen des α -Isomers schließlich durch chemischen Vergleich mit authentischem Material erbracht, das wir durch eine Abbausequenz aus natürlicher Substanz erhalten hatten (Abb. 24)^[3].

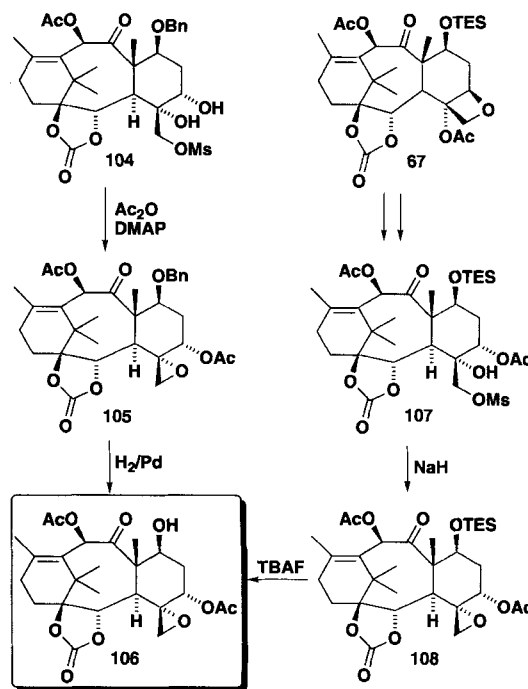


Abb. 24. Beweis der Konfiguration an C-5 durch Vergleich des aus **67** erhaltenen Abbauprodukts **106** mit dem aus **104** synthetisierten Derivat **106** (Winter 1993).

2.16. Der Einbau des Oxetanrings

Die nächste Aufgabe auf dem Weg zum Taxol war die Einführung des Oxetanrings. In Kenntnis der Arbeiten von P. Potier, der mit seinen Mitarbeitern in Gif sur Yvette die Bildung des Oxetanrings an einem von natürlichem Material abgeleiteten Triol, das unserer Verbindung **102** (Abb. 23) ähnelt, gezeigt hatte, hätte dieses Problem innerhalb weniger Tage gelöst sein sollen – dachten wir. Tatsächlich kostete diese Transformation unser Team mehr als zwei Monate! Erstens, und das ist unverzeihlich, hatten wir Potiers wichtige Veröffentlichung in *Tetrahedron*^[22] übersehen; sie war demzufolge auch in unserem im Januar 1994 in der *Angewandten Chemie*^[1] erschienenen Übersichtsartikel über die Chemie und Biologie des Taxols nicht erwähnt. Zweitens boten die vier OH-Gruppen im C-Ring eine ernste Herausforderung hinsichtlich der Schutzgruppentechnik. Das Problem wurde schließlich – wie in Abbildung 23 dargestellt – gelöst, indem eine Triflat-Schutzgruppe an C-5 verwendet wurde und diese intramolekular in einer S_N2 -artigen Reaktion durch die nucleophile Hydroxygruppe an C-20 ausgetauscht wurde. Diese Reaktion ist von Danishefsky et al. in einem Modellsystem^[*] verwendet worden^[23]. Die Potiersche

[*] Siehe auch Fußnote auf S. 2058.

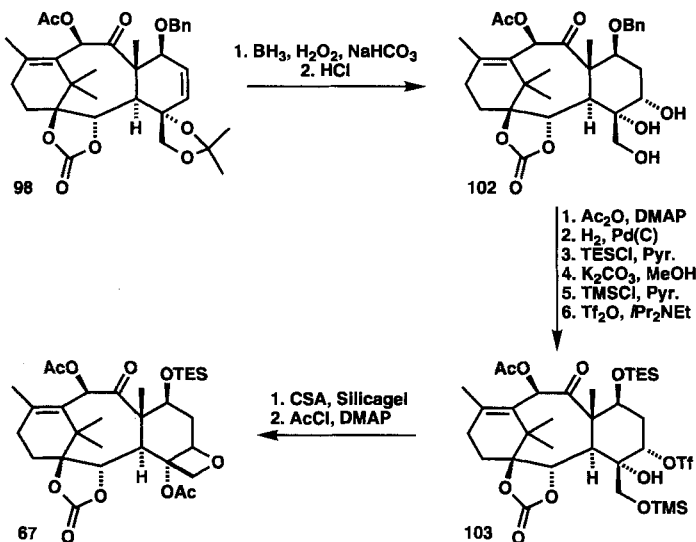


Abb. 23. Aufbau des Oxetansystems und Erreichen des gewünschten tetracyclischen Zwischenprodukts **67** (Herbst/Winter 1993).

Mesylat-Vorschrift, auf die wir schließlich doch noch aufmerksam wurden, funktionierte sogar noch besser. Die letzte Bastion der Festung Taxol fiel am 19. Januar 1994. Verbindung **67** entsprach nach allen gebräuchlichen Kriterien einer authentischen Probe und konnte gemäß Abbildung 25 in Taxol überführt werden. Am 17. Februar wurde unsere Taxol-Totalsynthese in *Nature* veröffentlicht – kurz nachdem *Science* Taxol zum zweiten Sieger als „Molekül des Jahres 1993“ gekürt hatte^[24] und praktisch gleichzeitig mit der Veröffentlichung einer anderen Totalsynthese durch die Arbeitsgruppe von Holton^[25, 26]. Beide Totalsynthesen fanden viel Echo^[27–29]. Jene Tage zu Beginn des Jahres 1994 waren äußerst dramatisch und sind es wert, auf diesen Seiten festgehalten zu werden.

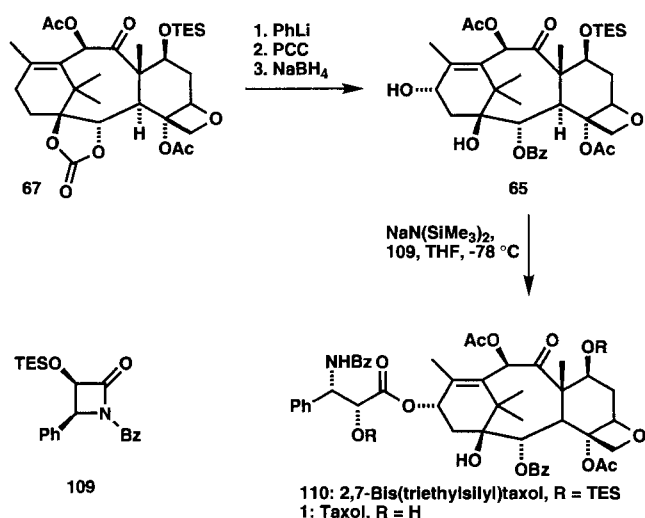


Abb. 25. Letzte Stufen der Totalsynthese von Taxol (Januar/Februar 1994).

3. Die Eroberung

3.1. Die angenehmen Augenblicke des Triumphs

Am 19. Januar 1994, um 11 Uhr abends, klingelte unser Telefon. Meine Frau Georgette weckte mich mit den Worten: „Ein Mann mit Akzent wünscht dich zu sprechen.“ Widerwillig und ziemlich verschlafen nahm ich den Hörer und sagte „Hallo?“. Es war Hiroaki Ueno, der mich bat, sofort ins Labor zu kommen, weil er mich sprechen wollte. „Was ist los?“ fragte ich, „können wir das nicht morgen besprechen?“ Ich dachte schon, im Labor könnte etwas Schlimmes passiert sein. „Nein“, sagte er, „Sie müssen jetzt gleich kommen, es ist sehr wichtig, wir haben ein paar Neuigkeiten.“ Um mich dazu zu bewegen ins Labor zu kommen, holte er Jin-Jun ans Telefon, der seine Aufforderung zu kommen durch die Worte bekräftigte: „Wir haben die Verbindung, wir haben Taxol synthetisiert!“ „Ich bin in fünf Minuten da!“ rief ich, knallte den Hörer auf und sprang aus dem Bett. Ich zog meinen Jogginganzug an und – schon auf dem Weg zum Auto – rief ich Georgette zu: „Ich muß fort, sie haben gute Neuigkeiten, sie haben Taxol synthetisiert. Ich bin bald zurück!“ Innerhalb von fünf Minuten war ich in meinem Büro und warf einen Blick auf die Spektren. Die NMR-Spektren des synthetischen und des authentischen, durch Abbau aus dem Naturstoff erhaltenen Zwischenprodukts **67** waren exakt

gleich. Die Synthesesequenz und die Retrosynthesesequenz waren zusammengebracht! Es trennten uns nur noch fünf, bereits abgesicherte Stufen vom Ziel, ein Zeitraum von Tagen, wenn nicht von Stunden. Zufrieden mit dem, was ich gesehen hatte, verabschiedete ich mich mit den Worten: „Wir treffen uns morgen früh, um zu diskutieren, was noch getan werden muß, um die Arbeit abzurunden und die Veröffentlichung zu schreiben.“

Am nächsten Morgen war ich schon früh in meinem Büro und lief ungeduldig hin und her, bis sich endlich alle, die an dem Projekt beteiligt waren, eingefunden hatten. Als ich eintraf, war Hiroaki noch immer im Labor; er hatte die ganze Nacht damit zugebracht, Nachsubstanz für eine Wiederholung der letzten Stufen zu synthetisieren. Jin-Jun und Philippe waren beide unterwegs zu Vorstellungsgesprächen. Der Rest des Teams, bestehend aus Gastprofessor Elias Couloudouros von der Universität Athen, den wissenschaftlichen Mitarbeitern Johanne Renaud, K. Paulvannan und Zhen Yang sowie den Graduate Students Kip Guy, Chris Claiborne und Erik Sorensen, traf kurz darauf ein, und wir beschlossen, daß das Team rund um die Uhr arbeiten sollte, um alle Zwischenprodukte zum Taxol vollständig zu charakterisieren und die endgültige Reaktionsfolge noch einmal zu wiederholen, und daß ich mich sofort an die Arbeit machen sollte, um die Veröffentlichung vorzubereiten. Am 21. Januar 1994, einem Freitagnachmittag, wurde das Manuskript über die Totalsynthese von Taxol an *Nature* geschickt. Die Zeitschrift nahm das Manuskript, nach Begutachtung, am Montag, den 31. Januar 1994, an und publizierte die Arbeit Donnerstag, den 17. Februar 1994.

3.2. Die Konkurrenz

Diese Geschichte soll nicht abgeschlossen werden, ohne all jenen Wissenschaftlern Hochachtung ausgedrückt zu haben, deren Arbeiten die Taxolchemie so ergiebig, aufregend und erfolgreich gestaltet haben. In Europa haben die Arbeitsgruppen von Potier, Greene, Commerçon, Blechert, Fetizon und Jenkins hervorragende Beiträge auf diesem Gebiet geleistet. Nicht weniger brilliant waren die Arbeiten von Kuwajima, Kitagawa, Yamada, Ohtsuka, Takahashi und Mukaiyama in Japan. In den USA haben die Arbeitsgruppen von Wender, Trost, Danishefsky, Kende, Paquette, Swindell, Shea, Ojima und Holton die Taxolforschung bereichert und die letzten beiden Jahrzehnte für Aufregung und Dramatik gesorgt. Darüber hinaus hat sich noch eine Reihe weiterer Arbeitsgruppen mit unterschiedlichen Aspekten der Chemie und Biologie des Taxols beschäftigt^[1].

Besonders beeindruckend waren die beiden Veröffentlichungen^[25, 26] der Arbeitsgruppe von Holton an der Florida State University. Ihr gelang nicht nur die Totalsynthese von Taxol, sondern auch die seines Enantiomers. Man muß den Mut dieser Gruppe bewundern, die offensichtlich all den Ruhm der Erstveröffentlichung riskierte, indem sie mit der Veröffentlichung ihrer Arbeiten so lange wartete, bis beide Synthesen abgeschlossen waren[*].

[*] Anmerkung der Reaktion: Jüngst wurde eine dritte – nicht minder lehrreiche – Totalsynthese beschrieben: J. J. Masters, J. T. Link, L. B. Snyder, W. B. Young, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1883; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723.

4. Schluß

Die Eroberung von Taxol durch die Totalsynthese war ein intensives und aufregendes Erlebnis. Angetrieben durch den Wunsch nach Erfolg hielt das Team (Abb. 26) fest zusammen und zeigte sich der vor ihm liegenden Herausforderung gewachsen. Dies war für jeden von uns eine hervorragende Gelegenheit, neue Strategien für Totalsynthesen zu entwickeln und Reaktionen auszuarbeiten, die die Synthese von Taxol und einer Reihe von Analoga möglich machte. Das Team ging aus diesem Projekt nicht nur stolz auf den Erfolg hervor, sondern auch abgehärtet, erfahren und bereit, sich jeder neuen Synthese-Herausforderung zu stellen. Das ist der größte Lohn, den man bei der Totalsynthese von komplexen Verbindungen erntet^[30].



Abb. 26. Das erfolgreiche Taxol-Team. Sitzend (von links nach rechts): Dr. Johanne Renaud (Postdoc), R. Kip Guy (Graduate Student), K. C. Nicolaou, Chris Claiborne (Graduate Student); stehend (von links nach rechts): Dr. Elias Couladouros (Gastwissenschaftler), Dr. Jin-Jin Liu (Postdoc), Dr. K. Paulvannan (Postdoc), Dr. Zhen Yang (Postdoc), Erik Sorensen (Graduate Student), Dr. Philippe Nantermet (Postdoc), Dr. Hiroaki Ueno (Gastwissenschaftler).

Ich bin all meinen begabten Mitarbeitern, die mit äußerster Begeisterung, Hingabe und Beharrlichkeit an dem Taxolprojekt gearbeitet haben, zu Dank verpflichtet. Ihre Namen sind in alphabetischer Reihenfolge: C. F. Claiborne, E. A. Couladouros, W.-M. Dai, C.-K. Hwang, J.-J. Liu, M. Nakada, P. G. Nantermet, K. Paulvannan, J. Renaud, K. Shibayama, E. J. Sorensen, H. Ueno und Z. Yang. Unser Dank gilt auch Raj Chadha, Gary Siuzdak und Dee-Hua Huang für ihre wertvolle Unterstützung durch Röntgenstrukturanalysen sowie die Aufnahme von Massenspektren bzw. NMR-Spektren. Diese Arbeit wurde am Scripps Research Institute ausgeführt und finanziell unterstützt durch die National Institutes of Health, Merck Sharp & Dohme, Schering Plough, Pfizer, Hoffmann-La Roche, Glaxo und Rhône-Poulenc Rorer sowie durch Stipendien von der Agricultural University of Athens (E. A. C.), Glaxo (C. F. C.), Mitsubishi Kasei Corporation

(H. U.), NSERC (J. R.), The Office of Naval Research (R. K. G.), Rhône-Poulenc Rorer (P. G. N.), R. W. Johnson-ACS Division of Organic Chemistry (E. J. S.) und Mr. Richard Staley (C. F. C.).

Eingegangen am 10. Februar 1995 [A 105]
Übersetzt von Sabine Töteberg-Kaulen, Odenthal

- [1] K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38–69; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15–44.
- [2] K. C. Nicolaou, Z. Yang, J.-J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature (London)* **1994**, *367*, 630–634.
- [3] K. C. Nicolaou, J.-J. Liu, Z. Yang, H. Ueno, R. K. Guy, E. A. Couladouros, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 624–633.
- [4] K. C. Nicolaou, J.-J. Liu, Z. Yang, H. Ueno, E. J. Sorensen, C. F. Claiborne, R. K. Guy, C.-K. Hwang, M. Nakada, P. G. Nantermet, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 634–644.
- [5] K. C. Nicolaou, Z. Yang, J.-J. Liu, P. G. Nantermet, C. F. Claiborne, J. Renaud, R. K. Guy, K. Shibayama, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 645–652.
- [6] K. C. Nicolaou, H. Ueno, J.-J. Liu, P. G. Nantermet, Z. Yang, J. Renaud, K. Paulvannan, R. Chadha, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 653–659.
- [7] T. Junad, *Life* **1992** (5), 71.
- [8] S. Borman, *Chem. Eng. News* **1991**, *69*(35), 11–18.
- [9] H. Hartzell, Jr., *The Yew Tree. A Thousand Whispers*, Hugolosi, Eugene, OR, USA, **1991**.
- [10] C. L. Bolsinger, A. E. Jaramillo in *Silvics of North American: Vol. 1, Conifers* (Hrsg.: R. M. Burns, B. H. Honkala), USDA Forest Service, Washington, DC, USA, **1990**, S. 573–579.
- [11] M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggen, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325–2327.
- [12] S. B. Horwitz, J. Fant, P. B. Schiff, *Nature (London)* **1979**, *277*, 665–667.
- [13] Für eine Übersicht siehe Sonderheft *Ann. Pharmacol.* **1994**, *28*(5) (Hrsg.: J. M. Koeller, R. T. Dorr).
- [14] K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, E. Sorensen, C. Claiborne, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1117–1118.
- [15] K. Narasaka, S. Shimada, K. Osada, N. Iwasawa, *Synthesis* **1991**, 1171–1173.
- [16] K. C. Nicolaou, J.-J. Liu, C.-K. Hwang, W.-M. Dai, R. K. Guy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1118–1120.
- [17] 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.
- [18] A. S. Kende, S. Johnson, P. Sanfilippo, J. C. Hodges, L. N. Jungheim, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3513–3515.
- [19] K. C. Nicolaou, Z. Yang, E. J. Sorensen, M. Nakada, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1024–1026.
- [20] K. C. Nicolaou, C. F. Claiborne, P. G. Nantermet, E. A. Couladouros, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1591–1592.
- [21] K. C. Nicolaou, P. G. Nantermet, H. Ueno, R. K. Guy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 295–296.
- [22] L. Ettovati, A. Ahond, C. Poupar, P. Potier, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9823–9831.
- [23] T. V. Magee, W. G. Bornman, R. C. Isaacs, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3274–3276.
- [24] E. Culotta, D. E. Koshland, Jr., *Science* **1993**, *262*, 1958–1961.
- [25] R. A. Holton, C. Somoza, H.-B. Kim, F. F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murchi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597–1598.
- [26] R. A. Holton, H.-B. Kim, C. Somoza, F. F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murchi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599–1600.
- [27] S. Borman, *Chem. Eng. News* **1994**, *72*(8), 32–34.
- [28] S. B. Horwitz, J. Mann, *Nature (London)* **1994**, *367*, 593–594.
- [29] L. Wessjohann, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1011; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 959.
- [30] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1995**.