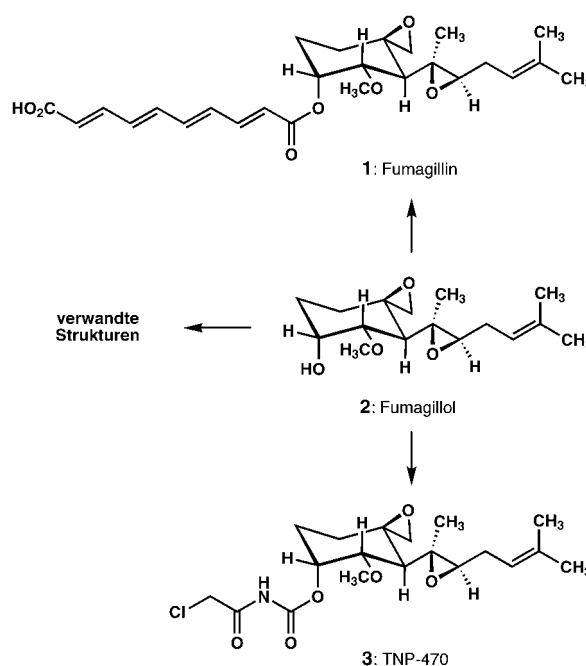


- [3] E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, 1989, Kap. 4, S. 47–57.
- [4] Zum Einsatz von Dominoreaktionen in der organischen Synthese siehe: a) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115–136; b) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131–170; c) T. L. Ho, *Tandem Organic Reactions*, Wiley, New York, 1992; d) H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1361–1363; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1332–1334.
- [5] Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von (\pm)-**3**: Zu einer Lösung von 6.4 mg (7×10^{-3} mmol, 0.7 Mol-%) $[\text{Rh}(\text{H}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ in Toluol (3 mL) wurden bei 20 °C (unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß) zunächst 402 mg (1.0 mmol) (\pm)-**1** und nachfolgend 399 mg (1.1 mmol) des Ylids **2** gegeben. Die Lösung wurde 5 min gerührt. Mit einer Kanüle wurde die Reaktionslösung in einen ausgeheizten und mit Argon befüllten Edelstahlautoklaven überführt; es wurde mit 2 mL Toluol nachgespült. Der Autoklav wurde im Ölbad auf 90 °C aufgeheizt und nachfolgend mit Synthesegas befüllt (20 bar H_2/CO (1/1)). Nach einer Reaktionszeit von 48 h bei dieser Temperatur und unter ständigem Rühren wurde der Autoklav auf 20 °C abgekühlt und entspannt. Die Reaktionslösung wurde mit 50 mL *tert*-Butylmethylether durch Kieselgel filtriert. Das nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhaltene Rohprodukt wurde zur Feststellung des Diastereomerenverhältnisses NMR-spektroskopisch untersucht (96:4). Nachfolgende Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Petrolether/*tert*-Butylmethylether, 9/1) lieferte 391 mg (0.75 mmol) des ungesättigten Esters (\pm)-**3** als hochviskoses Öl.
- [6] Alle Verbindungen wurden ^1H -, ^{13}C - sowie ^{31}P -NMR-spektroskopisch und durch Elementaranalyse charakterisiert. Ausgewählte physikalische Daten von **3**: ^1H -NMR (300.133 MHz, CDCl_3): δ = 0.66–0.75 (m, 9H, 3 CH_3), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.61 (s, 3H, CH_3), 1.73–2.01 (m, 4H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH_2), 4.72 (dd, J = 7.6 Hz, 3.7 Hz, 1H), 6.58 (m_c, 1H, CH-Olefin), 6.79 (m_c, 1H, ArH), 7.11–7.16 (m, 11H, ArH), 7.23 (m_c, 1H, ArH), 7.99 (m_c, 1H, ArH); ^{13}C -NMR (75.469 MHz, CDCl_3): δ = 12.21, 13.34, 13.91, 17.93, 18.84, 29.38, 32.71, 34.28, 59.96, 81.87, 127.76, 128.01 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 7.1 Hz, 2C), 128.08 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 7.2 Hz, 2C), 128.25 (2C), 128.52, 130.10, 130.81 (2C), 133.53 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 20.8 Hz, 2C), 133.66 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 21.0 Hz, 2C), 133.93, 137.78 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 12.5 Hz), 137.81 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 11.9 Hz), 139.75, 140.88 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 28.2 Hz), 165.92, 167.60; ^{31}P -NMR (81.015 MHz, CDCl_3): δ = –2.9; Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{P}$ (516.62): C 74.49, H 7.22; gef.: C 74.61, H 7.34. – Ausgewählte physikalische Daten von **9**: ^1H -NMR (300.133 MHz, CDCl_3): δ = 0.67–0.78 (m, 9H, 3 CH_3), 0.97 (m, 1H, CH), 1.08 (m, 1H, CH), 1.43 (m, 2H, CH_2), 1.65 (m, 1H, CH), 1.80 (m, 1H, CH), 1.97 (s, 3H, CH_3), 2.10–2.20 (m, 2H, CH_2), 4.72 (dd, J = 7.8 Hz, 4.1 Hz, 1H), 6.82 (m_c, 1H, ArH), 7.10–7.20 (m, 11H, ArH), 7.26 (m_c, 1H, ArH), 8.01 (m_c, 1H, ArH); ^{13}C -NMR (75.469 MHz, CDCl_3): δ = 13.40, 18.08, 18.88, 21.04, 26.61, 29.20, 32.84, 34.01, 43.42, 81.55, 124.91, 127.76, 128.04 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 6.8 Hz, 2C), 128.12 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 5.7 Hz, 2C), 128.62, 130.08, 131.47 (2C), 133.52 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 20.8 Hz, 2C), 133.68 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 21.0 Hz, 2C), 133.88, 137.63 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 10.3 Hz), 137.96 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 11.8 Hz), 140.77 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 27.9 Hz), 165.97, 208.44; ^{31}P -NMR (81.015 MHz, CDCl_3): δ = –2.9; Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{P}$ (474.58): C 75.93, H 7.43; gef.: C 75.77, H 7.57.
- [7] Die relative Konfiguration der Dominoreaktionsprodukte ist durch die Stereoselektivität der Hydroformylierung festgelegt.^[8, 9, 11] Wittig-Olefinierung und Hydrierung haben keinen Einfluß auf die Stereoselektivität. Dies konnte durch die schrittweise Überführung des aus (\pm)-**1** hervorgehenden bekannten Aldehyds (\pm)-**19**^[8] in das Enon (\pm)-**20** ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, CH_2Cl_2 , RT, 2 d, 80 %) sowie dessen Hydrierung zum gesättigten Keton (\pm)-**9** (0.7 Mol-% $[\text{Rh}(\text{H}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, H_2 (20 bar), Toluol, 60 °C, 24 h, 62 %) gezeigt werden.
- [8] a) B. Breit, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 3021–3023; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2835–2837; b) B. Breit, *Liebigs Ann.* **1997**, 1841–1851.
- [9] a) B. Breit, *Chem. Commun.* **1997**, 591–592; b) B. Breit, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1123–1134.
- [10] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 503–517; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 489–503.
- [11] B. Breit, S. K. Zahn, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1901–1904.

Eine kurze Synthese von Fumagillol**

David A. Vosburg, Sven Weiler und Erik J. Sorensen*

Vor 50 Jahren berichteten Hanson und Eble, daß Kulturen des Pilzes *Aspergillus fumigatus* in der Lage sind, das Wachstum von *Staphylococcus-aureus*-209-Bakteriophagen zu inhibieren.^[1] Der aktive Bestandteil wurde Fumagillin genannt und bald wegen seiner potenten antiparasitären Eigenschaften geschätzt.^[2] Die verdienstvollen Untersuchungen von Tarbell und seinen Mitarbeitern lieferten Einsichten in das chemische Verhalten von Fumagillin sowie eine Hypothese über dessen Konstitution.^[3] Eine Röntgenstrukturanalyse bestätigte schließlich das Ergebnis des chemischen Abbaus und somit die Struktur von Fumagillin **1** und die



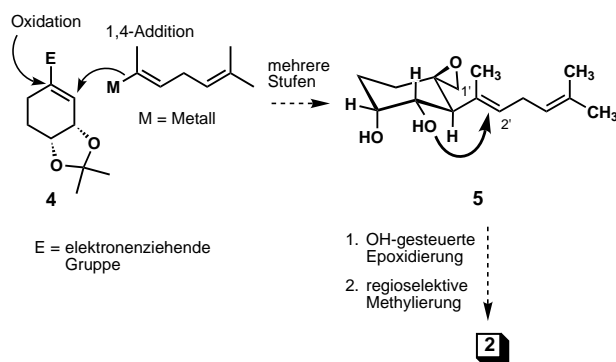
seines Verseifungsprodukts, Fumagillol **2**.^[4] Diese Substanzen zeichnen sich durch zwei Epoxidfunktionen aus, von denen eine hochreaktiv ist, und sie weisen sechs benachbarte Stereozentren auf. Wegen seiner neuartigen Struktur und seiner Brauchbarkeit als Amöbizid war Fumagillin ein erstrebenswertes Ziel für Forschungsarbeiten in der organischen Synthese.^[5] In einer bahnbrechenden Veröffentlichung beschrieben Corey und Snider 1972 ihre eleganten Untersuchungen, die schließlich in der ersten chemischen Synthese dieses Naturstoffs gipfelten.^[6, 7]

[*] Prof. Dr. E. J. Sorensen, D. A. Vosburg, Dr. S. Weiler
The Skaggs Institute for Chemical Biology and
Department of Chemistry
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Fax: (+1) 619-784-2798
E-mail: sorensen@scripps.edu

[**] Wir danken Dr. D. H. Huang und Dr. L. B. Pasternack für ihre Hilfe bei der NMR-Spektroskopie und Dr. G. Siuzdak für die Massenspektren. Diese Arbeit wurde durch das Skaggs-Institut sowie durch ein Doktorandenstipendium der National Science Foundation für D.A.V. gefördert.

Das Interesse an den biologischen Eigenschaften von Fumagillin erfuhr eine Renaissance, als Folkman und seine Arbeitsgruppe entdeckten, daß **1** und sein semisynthetisches Derivat TNP-470 **3** die bemerkenswerte Fähigkeit haben, in vitro die Proliferation von Endothelzellen und in vivo die tumorinduzierte Angiogenese zu inhibieren.^[8] Da eine unkontrollierte Angiogenese das Wachstum und die Metastasierung von bösartigen Tumoren und entzündlichen Krankheiten auslösen kann, sind Inhibitoren für solche Prozesse von beträchtlichem Interesse als potentielle Chemotherapeutika.^[9] TNP-470 **3** ist gegenwärtig einer der vielversprechendsten niedermolekularen Inhibitoren der Angiogenese und wird in klinischen Phase-III-Untersuchungen als potentielles Antikrebsmittel getestet. In neueren Arbeiten ermöglichten aus Fumagillin erhaltene Affinitätsreagentien die Identifizierung der Methioninaminopeptidase-2 (MetAP-2) als molekularer Angriffspunkt für die Wirkung von Fumagillin.^[10–12] Indem MetAP-2 (eine cobalthaltige Metalloprotease, die in einem kritischen cotranslationalen Verarbeitungsschritt N-terminale Methioninreste aus Proteinen abspalzt^[13]) irreversibel gehemmt wird, könnte Fumagillin die Myristoylierung eines wichtigen regulierenden Proteins in Endothelzellen verhindern.^[9e, 14] Unsere Untersuchungen hatten eine kurze und knappe Lösung des durch eine Struktur wie der des Fumagillins aufgeworfenen Syntheseproblems zum Ziel. Wir beschreiben hier eine 13stufige Synthese von (±)-Fumagillol **2**, der direkten Vorstufe von Fumagillin **1** und von TNP-470 **3**, aus gut verfügbaren und preiswerten Ausgangsstoffen.

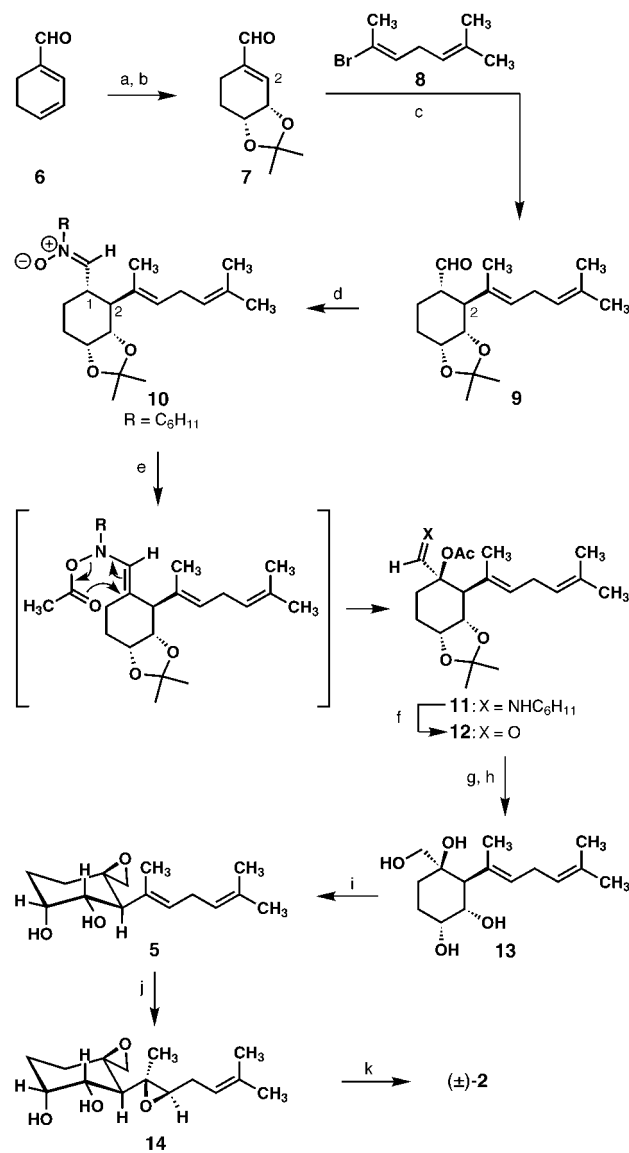
Der wesentliche Schritt unserer Strategie ist eine vicinale Difunktionalisierung der elektronenarmen Doppelbindung einer Verbindung vom Typ **4**, an die sich eine kurze Reaktionssequenz anschließt und den Zugang zum Diol **5** ermöglicht (Schema 1). **5** enthält zwei trisubstituierte Alkeneinheiten, doch unterscheidet sich die C1'-C2'-Doppelbindung



Schema 1. Ein möglicher Syntheseweg für Fumagillol **2** über eine vicinale Difunktionalisierung von **4**.

von der anderen durch ihre Nähe zu einer freien Hydroxygruppe. Unsere Absicht war, die Durchführbarkeit einer regio- und stereoselektiven Hydroxygruppen-gesteuerten Epoxidierung der C1'-C2'-Doppelbindung zu untersuchen.^[15] Eine selektive Methylierung der äquatorialen C-3-Hydroxygruppe – die Durchführbarkeit dieser Reaktion zeigten bereits Corey und Snider^[6] – würde dann die Synthese von Fumagillol **2** vollenden.

Geleitet durch diese allgemeine Analyse des Problems erreichten wir unsere Synthese von (±)-Fumagillol **2** über den in Schema 2 gezeigten Weg. Upjohn-Dihydroxylierung^[16] der elektronenreicheren γ,δ -Doppelbindung von 1,3-Cyclohexadien-1-carbaldehyd **6**, einer bekannten,^[17] aus Acrolein und 1-Diethylamino-1,3-butadien zugänglichen Verbindung,^[18] führte zu einem Diol (73 % Ausbeute), das sehr effizient als



Schema 2. Synthese von (±)-Fumagillol **2**: a) OsO₄ (0.5 Mol-%), NMO·H₂O (2.5 Äquiv.), 2-Propanol, RT (Raumtemperatur), 1 h, 73 %; b) (CH₃)₂CO, *p*-TsOH (0.05 Äquiv.), RT, 1 h, 87 %; c) **8**, *t*BuLi (2.1 Äquiv.), Et₂O, -78 °C, 1 h, dann Li(2-thienyl)CuCN (1.2 Äquiv.), 1 h, dann **7**, BF₃·OEt₂ (1.0 Äquiv.), Et₂O, 5 min, 46 %; d) C₆H₁₁NOH (2.0 Äquiv.), EtOH, NaHCO₃ (5.0 Äquiv.), RT, 1 h; e) AcCl (1.0 Äquiv.), Et₃N (1.0 Äquiv.), Et₂O, 0 °C → RT, 0.5 h; f) AcOH, NaOAc, RT, 1 h, 51 % ausgehend von **9**; g) LiAlH₄ (6.0 Äquiv.), Et₂O, 0 °C → RT, 1 h, 71 %; h) 2.0 N HCl/THF (4:1), RT, 1 h, 81 %; i) MsCl (2.0 Äquiv.), 4-DMAP (0.2 Äquiv.), Et₃N (5.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, -30 °C, 0.2 h; j) dann 6.0 N NaOH (10.0 Äquiv.), MeOH, RT, 0.5 h, 97 %; k) [VO(acac)₂] (0.2 Äquiv.), *t*BuOOH (3.0 Äquiv.), Benzol, RT, 5 min, 75 % (Epoxid diastereomere im Verhältnis 4.3:1 zugunsten von **14**); l) *t*BuONa (1.4 Äquiv.), MeI (3.0 Äquiv.), THF, [15]Krone-5, RT, 2 h, 40 % (±)-**2** sowie 40 % zurückerhaltenes **14**. NMO = 4-Methylmorpholin-*N*-oxid; *p*-TsOH = *p*-Toluolsulfonsäure; MsCl = Methansulfonylchlorid; DMAP = 4-Dimethylaminopyridin; [VO(acac)₂] = Vanadylacetylacetonat.

Isopropylidenketal **7** geschützt werden konnte (87 % Ausbeute). Mit dieser Sequenz konnten wir das Enal **7** in Multigramm-Mengen herstellen.

Unsere Hoffnung war nun, daß die *cis*-Ringverknüpfung von **7** eine diastereokontrollierte Bindungsbildung an C-2 ermöglichen würde.^[19] Trotz des Vorliegens zweier elektrrophiler Positionen im Enal **7** reagierte das aus dem Vinylbromid **8** erhaltene Organocuprat^[20–22] mit **7** hochregio- und diastereoselektiv in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ unter Bildung eines 3:1-Gemischs der C-1-Epimere, wobei der Aldehyd **9** das Hauptprodukt war (spektroskopische Daten siehe Tabelle 1).^[23] Während das in geringerer Menge gebildete

Tabelle 1. Ausgewählte Daten von **9**, **12** und **2**.

9: DC: $R_f = 0.50$ (Kieselgel, Hexan:EtOAc (5:1)); IR (Film): $\tilde{\nu} = 1726 \text{ cm}^{-1}$ (C=O); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.43$ (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H; CHO), 5.30–5.26 (m, 1H; H-2'), 5.07–5.03 (m, 1H; H-4'), 4.28–4.26 (m, 1H; H-4), 3.98 (dd, $J = 4.8, 9.2 \text{ Hz}$, 1H; H-3), 2.73–2.70 (m, 2H; H-3'), 2.41 (dd, $J = 9.3, 11.9 \text{ Hz}$, 1H; H-2), 2.27–2.19 (m, 2H), 1.77–1.71 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 203.2, 132.0, 128.8, 122.5, 108.4, 76.4, 72.8, 50.1, 49.8, 28.6, 28.5, 26.9, 26.2, 25.6, 25.5, 20.5, 17.7, 13.6$; HR-MS (FAB): m/z ber. für $[M^+ + \text{Na}]$: 315.1936, gef.: 315.1927

12: DC: $R_f = 0.26$ (Kieselgel, Hexan:EtOAc (5:1)); IR (Film): $\tilde{\nu} = 1735 \text{ cm}^{-1}$ (C=O); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.33$ (s, 1H; CHO), 5.31–5.28 (m, 1H; H-2'), 5.06–5.02 (m, 1H; H-4'), 4.39 (dd, $J = 4.8, 9.9 \text{ Hz}$, 1H; H-3), 4.33–4.31 (m, 1H; H-4), 2.73–2.70 (m, 2H; H-3'), 2.29 (d, $J = 9.9 \text{ Hz}$, 1H; H-2), 2.27–1.25 (m, 4H), 2.16 (s, 3H; C(O)CH₃), 1.77 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 199.0, 170.0, 132.3, 128.7, 122.1, 108.5, 87.3, 74.8, 72.4, 53.4, 50.2, 28.5, 27.1, 26.3, 25.6, 23.2, 21.8, 20.9, 17.8, 15.4$; HR-MS (FAB): m/z ber. für $[M^+ + \text{H}]$: 351.2171, gef.: 351.2181

(±)-Fumagillol **2**: DC: $R_f = 0.41$ (Kieselgel, CH_2Cl_2 :Aceton (3:1)); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3430 \text{ cm}^{-1}$ (OH); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.21$ –5.17 (m, 1H; H-4'), 4.37–4.35 (m, 1H; H-4), 3.61 (dd, $J = 3.0, 11.4 \text{ Hz}$, 1H; H-3), 3.48 (s, 3H; OCH₃), 2.92 (d, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 1H; Exomethylenoxid-H), 2.57 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 1H; H-2'), 2.52 (d, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 1H; Exomethylenoxid-H), 2.39–2.33 (m, 2H; H-3'), 2.3–1.3 (m, 5H), 1.91 (d, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1H; H-2), 1.73 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.20 (s, 3H; CH₃-1'); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 134.9, 118.5, 80.9, 64.0, 61.2, 59.8, 58.5, 56.5, 50.7, 47.0, 28.5, 27.4, 26.5, 25.7, 18.0, 13.9$; HR-MS (FAB): m/z ber. für $[M^+ + \text{Na}]$: 305.1729, gef.: 305.1734

Epimer durch Behandeln mit *t*BuOK in *t*BuOH in **9** überführt werden konnte, konnte man auch beide Stereoisomere in den α -Acetoxyaldehyd **12** umwandeln (siehe unten). Glücklicherweise entstand das C-2-Epimer von **9** nicht. Die cyclische Schutzgruppe des Enals **7** steuerte also den stereochemischen Verlauf dieser entscheidenden C-C-Bindungsknüpfung.

Unsere Bemühungen, das an C-1 benötigte Sauerstoffatom über das Enolat des Aldehyds **9** einzuführen, stießen dagegen auf beachtlichen Widerstand. Wir fanden aber schließlich, daß die Umsetzung des *N*-Cyclohexylnitrons **10**, das in einem Schritt aus **9** zugänglich ist, mit Acetylchlorid und Triethylamin das α -Acetoxy-*N*-cyclohexylimin **11** liefert, vermutlich über eine sigmatrope [3,3]-Isomerisierung einer *N*-Vinyl-*O*-Acetylhydroxylamin-Zwischenstufe.^[24] Zwar konnte das Imin **11** auch isoliert werden, doch war es einfacher, das Rohprodukt von **11** durch Hydrolyse unter schwach wäßrig-sauren Bedingungen in den Aldehyd **12** zu überführen. Diese von Cummins und Coates entwickelte und selten genutzte Methode^[24] zur Bildung von α -Acetoxycarbonylverbindungen

bot eine einfache Lösung für das nicht triviale Problem, das an C-1 benötigte Sauerstoffatom diastereokontrolliert einzuführen. Mit dieser Methode konnten wir **12** in guter Ausbeute und Diastereoselektivität (51 % über drei Stufen, weniger als 5 % des C-1-Epimers wurden isoliert) herstellen. Allerdings ist es schwierig, ein zwingendes Argument zur Erklärung der beobachteten Diastereoselektivität zu finden; wir weisen aber darauf hin, daß sich die Acetoxygruppe in **12** auf der konvexen Seite des bicyclischen Gerüsts befindet.

Vom Aldehyd **12** aus war Fumagillol **2** zügig erreichbar. Nach Reduktion von **12** mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte eine säurekatalysierte Hydrolyse des Isopropylidenketals das Tetraol **13**. Obwohl der primären Hydroxygruppe von **13** ein tetrasubstituiertes Kohlenstoffatom benachbart ist, konnte sie selektiv in die Methylsulfonylgruppe überführt werden. Die direkte Umsetzung des Reaktionsgemischs mit Natriumhydroxid in Methanol lieferte dann das Spiroepoxid **5**. Um die Einführung der noch fehlenden Epoxidfunktion zu erreichen, hofften wir, eine bekannte Vorzugskonformation der Seitenkette^[6] und die enge räumliche Beziehung zwischen der freien Hydroxygruppe an C-3 und der inneren Doppelbindung der Seitenkette nutzen zu können. Behandelte man **5** entsprechend der Vorschrift für eine Vanadium-vermittelte Epoxidierung nach Sharpless et al.,^[25] wurde **14** in 61 % Ausbeute isoliert (75 % eines 4.3:1-Gemischs der Diastereomere mit **14** als Hauptprodukt).^[26] Die abschließende Behandlung mit *t*BuONa und Iodmethan^[27] führte zu (±)-Fumagillol **2**, das mit Ausnahme des optischen Drehwerts in jeder Hinsicht einer Probe entsprach, die aus natürlichem Fumagillin **1** erhalten worden war.

Wir haben damit eine chemische Synthese von Fumagillol **2** – einer direkten Vorstufe der vielversprechenden Angiogenese-Inhibitoren Fumagillin **1** und TNP-470 **3** – über eine Route beschrieben, die sich durch ihre Kürze und die Verwendung relativ einfacher Ausgangsstoffe und Reagentien auszeichnet. Gegenwärtig arbeiten wir an einer enantioselektiven Variante der Synthese. Es sei daher angemerkt, daß eine Verbindung des Typs **4** mit $\text{E} = \text{CO}_2\text{Me}$ (Schema 1) in optisch aktiver Form verfügbar ist^[28] und über eine zweistufige Reduktions/Oxidations-Sequenz in das Enal **7** (Schema 2) umgewandelt werden kann. Die hier beschriebene, konvergente Synthesestrategie könnte die Synthese einer Vielzahl Fumagillin-ähnlicher Substanzen erleichtern, die ebenfalls als Inhibitoren der Angiogenese verwendbar sein könnten.

Eingegangen am 17. November 1998 [Z12676]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 971–974

Stichwörter: Angiogenese • Chemotherapeutika • Fumagillin • Naturstoffe • Totalsynthesen

[1] F. R. Hanson, E. Eble, *J. Bact.* **1949**, 58, 527–529.

[2] a) M. C. McCowen, M. E. Callender, J. F. Lawlis, Jr., *Science* **1951**, 112, 202–203; b) H. Katznelson, C. A. Jamieson, *Science* **1952**, 115, 70–71; c) J. H. Killough, G. B. Magill, R. C. Smith, *Science* **1952**, 115, 71–72.

[3] a) D. S. Tarbell, R. M. Carman, D. D. Chapman, S. E. Cremer, A. D. Cross, K. R. Huffman, M. Kunstmann, N. J. McCorkindale, J. G. McNally, Jr., A. Rosowsky, F. H. L. Varino, R. L. West, *J. Am. Chem.*

- Soc.* **1961**, 83, 3096–3113, zit. Lit.; b) J. R. Turner, D. S. Tarbell, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1962**, 48, 733–735.
- [4] N. J. McCorkindale, J. G. Sime, *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 331.
- [5] Frühe Versuche zur Synthese von Fumagillin: a) S. T. Young, J. R. Turner, D. S. Tarbell, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 928–932; b) G. Büchi, J. E. Powell, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 3126–3133.
- [6] a) E. J. Corey, B. B. Snider, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2549–2550; b) B. B. Snider, Dissertation, Harvard University, **1973**.
- [7] Eine 26stufige Synthese von (–)-Fumagillol: D. Kim, S. K. Ahn, H. Bae, W. J. Choi, H. S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4437–4440.
- [8] D. Ingber, T. Fujita, S. Kishimoto, K. Sudo, T. Kanamaru, H. Brem, J. Folkman, *Nature* **1990**, 348, 555–557.
- [9] a) J. Folkman, *New Engl. J. Med.* **1971**, 285, 1182–1186; b) J. Folkman, *New Engl. J. Med.* **1995**, 333, 1757–1763; c) J. Folkman, *Nat. Med.* **1995**, 1, 27–31; d) A. Giannis, F. Rübsam, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 606–609; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 588–590; e) J. Taunton, *Chem. Biol.* **1997**, 4, 493–496.
- [10] N. Sin, L. Meng, M. Q. W. Wang, J. J. Wen, W. G. Bornmann, C. M. Crews, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 6099–6103.
- [11] E. C. Griffith, Z. Su, B. E. Turk, S. Chen, Y.-H. Chang, Z. Wu, K. Biemann, J. O. Liu, *Chem. Biol.* **1997**, 4, 461–471.
- [12] Erst kürzlich berichteten Clardy und Mitarbeiter über eine Röntgenstrukturanalyse von Fumagillin, das kovalent an humanes MetAP-2 gebunden war: S. Liu, J. Widom, C. W. Kemp, C. M. Crews, J. Clardy, *Science* **1998**, 282, 1324–1327; siehe auch: W. T. Lowther, D. A. McMillen, A. M. Orville, B. W. Matthews, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, 95, 12153–12157.
- [13] T. Yoshida, Y. Kaneko, A. Tsukamoto, K. Han, M. Ichinose, S. Kimura, *Cancer Res.* **1998**, 58, 3751–3756.
- [14] Neuere Übersicht zur Myristoylierung von Proteinen: J. A. Boutin, *Cell Signalling* **1997**, 9, 15–25.
- [15] Übersicht über substratsteuerbare chemische Reaktionen: A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307–1370.
- [16] V. Van Rhee, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1973–1976.
- [17] W. Langenbeck, O. Godde, L. Weschky, R. Schaller, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1942**, 75, 232–236.
- [18] 1-Diethylamino-1,3-butadien kann in großen Mengen und in einem Schritt aus Diethylamin und Crotonaldehyd hergestellt werden: S. Hünig, H. Kahanek, *Chem. Ber.* **1957**, 90, 238–245.
- [19] Woodward bahnbrechende Synthese von Reserpin (R. B. Woodward, F. E. Bader, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *Tetrahedron* **1958**, 2, 1–57) bietet instruktive, frühe Beispiele dieser Taktik.
- [20] Das Vinylbromid **8** wurde mit einer leicht modifizierten Eintopfmethode von Corey et al. hergestellt: E. J. Corey, J. Lee, B. E. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8915–8918; siehe auch: E. J. Corey, J. P. Dittami, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 256–257.
- [21] Über die Verwendung von Li(2-thienyl)CuCN siehe: B. H. Lipshutz, M. Koerner, D. A. Parker, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 945–948.
- [22] Übersichten über 1,4-Additionen von Organocupraten: a) B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.* **1992**, 41, 135–631; b) J. A. Kozlowski in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, S. L. Schreiber), Pergamon, New York, **1991**, S. 169–198.
- [23] Ähnliche Ergebnisse wurden mit Chlortrimethylsilan anstelle von BF₃·OEt₂ und eine anschließende fluorinduzierte Spaltung der nicht gereinigten Silylenolether erhalten.
- [24] a) C. H. Cummins, R. M. Coates, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2070–2076; b) R. M. Coates, C. H. Cummins, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1383–1389.
- [25] K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6136–6137.
- [26] Noch während unserer Untersuchungen wurde eine sehr ähnliche Umwandlung beschrieben: S. Amano, N. Ogawa, M. Ohtsuka, S. Ogawa, N. Chida, *Chem. Commun.* **1998**, 1263–1264.
- [27] Dies ist eine geringfügige Modifizierung der von Corey und Snider genutzten Reaktion in ihrer Synthese von Fumagillin (siehe Lit. [6]).
- [28] Struktur **4** (E=CO₂Me) ist in optisch aktiver Form aus (–)-Chinasäure zugänglich (D. F. McComsey, B. E. Maryanoff, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2652–2654) oder durch asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung und anschließende Bildung des Isopropylidenketals (Z.-M. Wang, K. Kakiuchi, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6895–6897).

Nachweis der Liganden-induzierten Bewegung der beiden Domänen von Glucoamylase G1 aus *Aspergillus niger* durch dynamische Lichtstreuung unter Verwendung heterobifunktioneller Substratanaloga**

Nathalie Payre, Sylvain Cottaz, Claire Boisset, Redouane Borsali, Birte Svensson, Bernard Henrissat und Hugues Driguez*

Glucoamylasen (GAs) katalysieren die hydrolytische Abspaltung von β -D-Glucose am nichtreduzierenden Ende einer Stärkekette sowie aus verwandten Oligo- und Polysacchariden. Die meisten GAs haben eine Stärkebindungsdomäne (SBD), die von der Katalysedomäne (CD) durch ein glycosyliertes Linkerpeptid variabler Länge getrennt ist.^[1] Das Entfernen der SBD verringert die Aktivität der GA aus *Aspergillus niger* gegenüber unlöslicher Stärke, nicht aber gegenüber löslichen Substraten.^[2] Wir haben gezeigt, daß 6^{II}-Thiopropanose und ihre höheren Oligomere an die SBD binden und die Aktivität der GA gegenüber Stärke beeinflussen.^[3] Dies deutet auf eine Wechselwirkung zwischen der CD und der SBD von GA hin, und aufgrund dieser Befunde wurde vorgeschlagen, daß ein kooperatives Verhalten zwischen beiden Domänen für eine optimale Aktivität von ausschlaggebender Bedeutung ist.^[4] Die einzigen, niedrigaufgelösten Daten zur Struktur der gesamten GA wurden durch Raster-tunnelmikroskopie erhalten,^[5] aber eine mögliche Bewegung beider Domänen bei der Substratbindung kann mit dieser Methode nicht nachgewiesen werden. Die Struktur der CD von GA aus *Aspergillus awamori* X100 im Kristall wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse,^[6] die der SBD von GA aus *Aspergillus niger* in Lösung NMR-spektroskopisch^[7] aufgeklärt. Die vollständige GA konnte bislang nicht kristallisiert werden, was auf die inhärente Beweglichkeit des Linkerpeptids zurückgeführt wird, das die beiden Domänen verbindet. Die Cokristallisation in Gegenwart eines Liganden, der sowohl an die CD als auch an die SBD bindet, könnte ein Konformer stabilisieren. Kürzlich ermöglichte die Verwendung eines Substratanalogons, an das eine bewegliche Schleife des Proteins band, die Kristallisation einer Cellulase.^[8]

Wir berichten hier über die Synthese von Verbindungen, die gleichzeitig mit hoher Affinität an die CD und die SBD

[*] Dr. H. Driguez, Dr. N. Payre, Dr. S. Cottaz, Dr. C. Boisset, Dr. R. Borsali
Centre de Recherches sur les Macromolécules Végétales (CERMAV-CNRS)
Angeschlossen an die Université Joseph Fourier, Grenoble
B.P. 53, F-38041 Grenoble cedex 9 (Frankreich)
Fax: (+33) 476-037-664
E-mail: hdriguez@cermav.cnrs.fr
Dr. B. Svensson
Department of Chemistry, Carlsberg Laboratory
Gamle Carlsberg Vej 10, DK-2500 Valby (Dänemark)
Dr. B. Henrissat
Architecture et Fonction des Macromolécules Biologiques, CNRS-IFR1, 31 Chemin Joseph Aiguier
F-13402 Marseille cedex 20 (Frankreich)

[**] Diese Arbeit wurde durch das Biotechnologie-Programm der Europäischen Union unterstützt (Fördernummer BIO4-CT98-0022).