

Anion $[H_8(VO_2)_6(C_2H_5PO_3)_8]^{8-}$. Die Phenylverbindung bildet schwarze hexagonal-prismatische Kristalle der Raumgruppe $C2/c$ und enthält das strukturell ähnliche $[H_4(VO_2)_{16}(C_6H_5PO_3)_8]^{9-}$ -Anion. Vorläufige Ergebnisse weisen darauf hin, daß die Wasserlöslichkeit mit zunehmender Größe der organischen Gruppe schlechter wird und daß sich die Oxidationsstufe des Vanadiums durch Variation der Reaktionsbedingungen steuern läßt.

Experimentelles

1.152 g (12 mmol) $CH_3PO_3H_2$ (Alfa), 0.300 g (2 mmol) V_2O_3 (Alfa) und 0.364 g (2 mmol) V_2O_5 (Alfa) wurden mit ca. 2 ml destilliertem Wasser und 6.4 g Me_2NOH (25 proz. in Wasser, Aldrich) in einen mit Teflon ausgekleideten Autoklaven gegeben. Mit destilliertem Wasser wurde dann der Autoklav zu 80% gefüllt. Es wurde 2 d auf 200 °C erwärmt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Die schwarzen prismatischen Kristalle von 1 (Ausbeute 0.60 g, ca. 42 % bezogen auf Vanadium) wurden abgesaugt, mehrere Male gewaschen und an Luft getrocknet. Zufriedenstellende Elementaranalyse. Die stärksten Absorptionsbanden im IR-Spektrum (KBr-Preßling): $\bar{\nu} [cm^{-1}] = 3399(s), 3010(m), 1625(m), 1480(s), 1410(m), 1300(s), 1110(s), 1050(s), 1000(vs), 970(vs), 935(vs), 770(m), 720(s), 700(s), 615(s), 570(s), 530(s), 485(s), 435(m)$.

Eingegangen am 20. August 1990,
veränderte Fassung am 2. Januar 1991 [Z 4141]

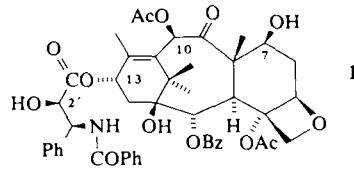
- [1] M. T. Pope, A. Müller *Angew. Chem. 103* (1991) 56; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 30* (1991) 49.
- [2] M. Tachez, F. Theobald, *Acta Crystallogr. Sect. B36* (1980) 2873.
- [3] a) Q. Chen, S. Liu, J. Zubietta, *Inorg. Chem. 28* (1989) 4433; b) V. W. Day, W. G. Klemperer, O. M. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc. 111* (1989) 5959.
- [4] A. Müller, E. Krickemeyer, H. Penk, H.-J. Walberg, M. Böggel, *Angew. Chem. 99* (1987) 1060; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 26* (1987) 1045.
- [5] G. K. Johnson, E. O. Schlemp, *J. Am. Chem. Soc. 100* (1978) 3645.
- [6] A. Müller, J. Döring, H. Böggel, E. Krickemeyer, *Chimia 42* (1988) 300.
- [7] A. Müller, M. Penk, R. Rohlfing, E. Krickemeyer, J. Döring, *Angew. Chem. 102* (1990) 927; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 29* (1990) 926.
- [8] D. Rehder, W. Priebisch, M. von Oeynhausen, *Angew. Chem. 101* (1989) 1295; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 28* (1989) 1221.
- [9] 1: tetragonal, Raumgruppe $P4/ncc$ (Nr. 130) mit $a = 23.660(3)$, $c = 22.708(3)$, $V = 12.711(3) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$ ($\rho_{\text{w}} = 1.399 \text{ g cm}^{-3}$; $\mu_s(Mo_K) = 1.25 \text{ mm}^{-1}$), $R = 0.041$ bei 3130 unabhängigen Reflexen mit $2\theta < 48.3^\circ$ und $I > 3\sigma(I)$. Es wurden ein automatisches Diffraktometer (Nicolet P1) und Graphit-monochromatisierte Mo_K -Strahlung verwendet. Die Struktur wurde bei der Firma Crystalytics mit direkten Methoden und dem Siemens-Nicolet-SHELXTL-Plus-Softwarepaket gelöst. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturerorschung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-54969, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [10] Die Vanadium-Oxidationsstufen von 1 wurden durch Redoxtitration bestimmt. Die Proben wurden in 1 M Schwefelsäure gelöst. Zu der Lösung wurde ein bekannter Überschuß an Cer(IV)-ammoniumnitrat gegeben, um das gesamte Vanadium zu V^{IV} zu oxidieren. Der gesamte Vanadiumgehalt und die durchschnittliche Vanadium-Oxidationsstufe wurden durch potentiometrische Titration mit einer Standardlösung aus Eisenammoniumsulfat bestimmt. Die Redoxtitrationen von 1 ergaben für das Vanadium eine durchschnittliche Oxidationsstufe von 4.10 ± 0.02 .

Synthese eines biologisch aktiven Taxol-Analogons **

Von Siegfried Blechert* und Andrea Kleine-Klausing

Die aus der Pflanzenfamilie Taxaceae stammenden Taxane bilden eine Gruppe sehr ungewöhnlicher tricyclischer Diterpene^[1]. Ein Achtring mit zwei geminalen Methylgruppen,

einem anellierten Sechsring sowie einer C_3 -Brücke verursacht ein stark gespanntes, halbkugelförmiges Ringsystem, das viele Sauerstofffunktionalitäten aufweist. Einer der interessantesten Vertreter ist Taxol 1^[2], das derzeit als vielversprechendes Chemotherapeutikum gegen verschiedene Tumormarken intensiv untersucht wird^[3]. Es ist der bisher einzige bekannte Naturstoff, der die Polymerisation des Tubulins beschleunigt und dessen Depolymerisation hemmt. Aufgrund dieses neuartigen Wirkungsmechanismus ist es darüber hinaus auch zu einem wichtigen Hilfsmittel in der Zellforschung geworden.



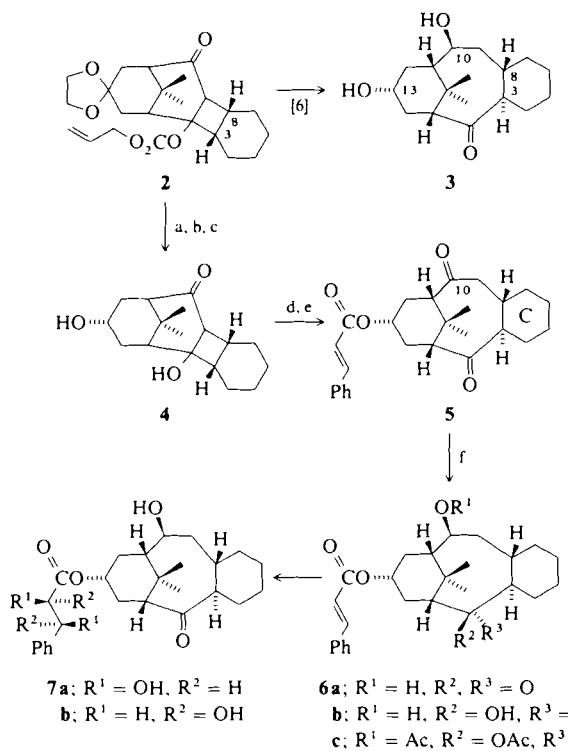
Die begrenzte Zugänglichkeit zu diesem Naturstoff (Taxaceen gehören zu den am langsamsten wachsenden Bäumen, und der Taxolgehalt in der Rinde ist sehr gering), seine Schwerlöslichkeit sowie der Aufbau solcher komplizierten Naturstoffstrukturen sind eine große Motivation zur synthetischen Bearbeitung dieser Substanzklasse. Bisher gelang jedoch nur wenigen Gruppen der Zugang zu entsprechend funktionalisierten Taxangerüsten^[4], mit denen Analoga von 1 hergestellt werden könnten. Wir berichten hier über die erste Synthese eines weniger hochfunktionalisierten Taxol-Analogons, das ebenfalls die Depolymerisation des Tubulins hemmt.

Biologische Tests von Taxol und daraus erhältlicher Derivate haben die Bedeutung der C-13-Esterseitenkette und hier insbesondere der C-2'-Hydroxygruppe aufgezeigt^[5]. Wir konzipierten deshalb die Synthese eines tricyclischen C-13-hydroxylierten Taxangerüsts, das die räumliche Gestalt des Naturstoffs aufweisen sollte. Die für den halbkugelförmigen Bau des Tricyclus erforderliche C-8- α -Ringverknüpfung wurde durch eine stereoselektive de-Mayo-Reaktion von Cyclohexan an ein geeignet funktionalisiertes 1,3-Diketon erreicht. Der durch das Ketal erzwungene β -exo-Angriff lieferte das Photoaddukt 2. Die Pd^0 -katalysierte Abspaltung der Schutzgruppe, Retroaldolreaktion, stereoselektive Reduktion der C-10-Carbonylgruppe, basenkatalysierte Epimerisierung an C-3 und Überführung des Ketals in den C-13- α -Alkohol führte zum gewünschten Tricyclus 3^[3]. Die geplante regioselektive Veresterung an C-13 ließ sich jedoch nicht verwirklichen. Der Umweg über einen geschützten C-10-Alkohol erwies sich als wenig effizient. Eine Lösung des Problems wurde mit der in Schema 1 gezeigten Reaktionsfolge gefunden.

Nach Freisetzen des Aldols und Deketalisierung mit wässriger Säure erhält man ein Diketon, das mit Li-Selectrid als Rohprodukt in THF bei $-70^\circ C$ stereoselektiv an der sterisch besser zugänglichen Carbonylgruppe zum Diol 4 reduziert wird. Die Retroaldolreaktion führt zum Achtring, wobei unter den basischen Reaktionsbedingungen die vollständige Isomerisierung zur thermodynamisch begünstigten trans-Anordnung des Ringes C erfolgt. Diese leichte C-3-Epimerisierung in diesem Reaktionsschritt ist besonders erwähnenswert. Vergleichbare Retroaldolreaktionen in CD_3OD mit einem C-13-Ketal zeigen durch den H/D-Austausch, daß aufgrund einer stärker fixierten, für eine Enolatbildung ungünstigen Konformation keine Deprotonierung an C-3 erfolgt. Erst durch Reduktion der C-10-Carbonylgruppe oder durch Bildung des C-13- α -Alkohols erhöht sich die konformativale Beweglichkeit des Achtrings und ermöglicht damit

[*] Prof. Dr. S. Blechert, A. Kleine-Klausing
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität
Straße des 17. Juni 135, W-1000 Berlin 12

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.



Schema 1. a) kat. Pd(PPh₃)₄, THF, Morpholin (98%). b) THF, 2 N HCl (1:1). c) THF, Li-Selectrid, -70 °C (78%). d) *t*BuOH, KO*t*Bu, 70 °C, 2 h (86%). e) Zimtsäure, Dicyclohexylcarbodiimid, 4-Dimethylaminopyridin, Toluol, 80 °C (70%). f) NaBH₄, Citronensäure, CH₂OH, 3 min (72%); **6b**: 30 min Reaktionszeit; **6c**: Acetanhydrid, Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin. g) OsO₄, *N*-Methylmorpholin-N-oxid, Pyridin, 1 h (70%). Spektroskopische und physikalische Daten der Verbindungen **6a**, **c** und **7** siehe Tabelle 1.

die Isomerisierung über eine Enolatbildung. Der C-13- α -Alkohol lässt sich problemlos in den Zimtsäureester **5** überführen. Die regio- und stereoselektive Reduktion des sterisch besser zugänglichen C-10-Ketons gegenüber dem C-2-Keton gelingt mit Natriumborhydrid/Citronensäure, wobei nach kurzer Zeit ausschließlich der gewünschte α -Alkohol **6a** gebildet wird. Bei längeren Reaktionszeiten erhält man neben **6a** das Diol **6b**, dessen stereochemische Zuweisung durch NMR-Experimente auf der Stufe des Diacetats **6c** eindeutig möglich ist. Durch $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -korrelierte 2D-NMR-Spektren konnte die chemische Verschiebung aller relevanten Protonen zweifelsfrei festgelegt werden. Die NOE-Differenzspektren belegen die räumliche Nähe von H-3 und H-10, H-13 und CH₃-15, H-2 und H-4 sowie von H-2 und H-14. Die Kopplungskonstanten von H-2, H-3, H-10 und H-13 entsprechen den nach der Karplus-Gleichung aus den Diederwinkeln ermittelten Werten. Die isolierte Verbindung **6a** ist hingegen unter den gleichen Reaktionsbedingungen nicht in das Diol überführbar. Dieser Befund lässt sich mit einer transannularen Reduktion des C-2-Ketons durch einen C-10-Alkoxyborhydrid erklären. Die *cis*-Hydroxylierung von **6a** mit Osmiumtetroxid liefert ein 1:1-Gemisch zweier leicht trennbarer Diastereomere **7**. Die relative Anordnung der Stereozentren zwischen der Esterseitenkette und dem Tricyclus ließ sich nicht festlegen; eine Kristallstrukturanalyse war bisher nicht möglich.

Beide Diastereomere 7 wurden einem in-vitro-Tubulintest unterzogen^[7]. Das im Laufmittelsystem Dichlormethan/Methanol auf Kieselgel unpolare Diastereomer hemmt die Depolymerisation des Tubulins und ist damit unseres Wissens das erste Syntheseprodukt mit einer taxolanalogen Wirkung. Dieses Resultat belegt, daß auch weniger hochfunktionalisierte Taxolderivate von Interesse sein könnten. Eine

Tabelle 1. Ausgewählte Daten von 6a, 6c, 7.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.13 (s, CH₃), 1.23 (s, CH₃), 1.34 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.59 (m, 9-H, 2H), 1.71 (m, 5H), 1.86 (m, 11-H, 12-Ha, 2H), 1.98 (ddd, *J* = 16.5, *J* = 4.0, *J* = 2.0 Hz, 14-H, 1H), 2.32 (d, breit, *J* = 9.0 Hz, 1-H, 1H), 2.42 (ddd, *J* = 11.0, *J* = 11.0, *J* = 5.5 Hz, 9-H, 1 H), 2.45 (dt, *J* = 16.5, *J* = 8.5 Hz, 14-H, 1H), 2.62 (ddd, *J* = 16.5, *J* = 10.0, *J* = 8.0 Hz, 12-HB, 1H), 3.16 (td, *J* = 11.0, *J* = 3.5 Hz, 3-H, 1H), 4.11 (ddd, *J* = 10.5, *J* = 4.0, *J* = 2.0 Hz, 10-H, 1H), 5.51 (m, 13-H, 1H), 6.45 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.51 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.4 (CH₂), 26.4 (CH₃), 27.1 (CH₃), 28.0 (CH₃), 30.1 (CH₃), 32.0 (CH₂), 34.8 (C), 35.4 (CH₃), 38.5 (CH), 40.3 (CH₂), 48.7 (CH), 49.1 (CH), 57.6 (CH), 66.9 (CH), 74.3 (CH), 118.2 (CH), 128.1 (CH), 129.0 (CH), 130.6 (CH), 134.2 (C), 145.3 (CH), 166.2 (C), 218.4 (C).

6c: $F_p = 150\text{--}152^\circ C$; $^1H\text{-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.06$ (s, CH_3), 1.07–1.22 (m, 3 H), 1.35 (m, $H\text{-9}\alpha$, 1 H), 1.40 (s, CH_3), 1.45–1.60 (m, 5 H), 1.61–1.71 (m, $H\text{-12}x$, $H\text{-14}x$, $H\text{-8}$, $H\text{-11}$, 4 H), 2.02 (m, $H\text{-1}$, 1 H), 2.04 (s, $COCH_3$), 2.05 (s, $COCH_3$), 2.22 (t, breit, $J = 9.6$ Hz, $H\text{-3}$, 1 H), 2.33 (dt, $J = 16.0$, $J = 6.8$ Hz, $H\text{-12}p$, 1 H), 2.45 (ddd, $J = 16.0$, $J = 9.6$, $J = 7.2$ Hz, $H\text{-14B}$, 1 H), 2.80 (breit, $H\text{-9}\beta$, 1 H), 4.80 (d, $J = 5.0$ Hz, $H\text{-2}$, 1 H), 5.30 (m, $H\text{-13}$, 1 H), 5.43 (dd, breit, $J = 9.6$, $J = 6.4$ Hz, $H\text{-10}$, 1 H), 6.44 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 7.38 (m, 3 H), 7.59 (m, 2 H), 7.85 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H). Die stereochemische Zuweisung erfolgte durch NOE-Experimente.

7 (biologisch aktiv): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.07$ (s, CH_3), 1.12 (m, 1 H), 1.18 (s, CH_3), 1.25 - 1.80 (m, 11 H), 1.91 (d, breit, $J = 16.0$ Hz, H-14, 1 H), 2.31 (d, $J = 9.0$ Hz, H-1, 1 H), 2.36 - 2.47 (m, H-9, H-14, H-12 β , 3 H), 2.63 (breit, OH, 3 H), 2.97 (td, $J = 11.0$, $J = 4.0$ Hz, H-3, 1 H), 3.98 (ddd, $J = 10.5$, $J = 4.0$, $J = 2.0$ Hz, H-10, 1 H), 4.38 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 5.04 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 5.51 (m, H-13, 1 H), 7.35 (m, 5 H); IR (CHCl_3): $\nu [\text{cm}^{-1}] = 3500$ (breit, OH), 1725 (C=O), 1680 (C=O).

weitere Vereinfachung der Struktur und der Einfluß auf die Wirksamkeit werden von uns derzeit untersucht.

Eingegangen am 30. Oktober 1990 [Z 4260]

CAS-Registry-Nummern:

1. 33069-62-4; 2, 132203-65-7; **2** (OH statt O-CO-O-CH₂-CH=CH₂), 92695-03-9; **4**, 132157-41-6; **4** (Carbonyl- statt Hydroxygruppe), 132178-08-6;
- 5, 132757-42-7; **5** (OH statt Ph-CH=CH-CO-O-), 123483-62-5; **6a**, 132157-43-8; **6b**, 132157-45-0; **6c**, 132157-46-1; **7a**, 132157-44-9; **7b**, 132203-66-8.

- [1] a) B. Lythgoe, *Alkaloids (Academic Press)* 12 (1968) 597; b) R. W. Miller, *J. Nat. Prod.* 43 (1980) 425; c) S. Blechert, D. Guénard, *Alkaloids (Academic Press)* 39 (1990) 195.
 - [2] M. C. Wan, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 2325.
 - [3] M. Suffness, G. A. Cordell, *Alkaloids (Academic Press)* 25 (1985) 6.
 - [4] Synthesen tricyclischer Taxangerüste mit Sauerstoff an C-13: C. S. Swindell, B. P. Patel, *J. Org. Chem.* 55 (1990) 3; R. A. Holton, R. R. Juo, H. B. Kim, A. D. Williams, S. Harusawa, R. E. Lowenthal, S. Yogai, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 6558; A. S. Kende, S. Johnson, P. Sanfilippo, J. C. Hodges, L. N. Jungheim, *ibid.* 108 (1986) 3513.
 - [5] a) V. Senilh, F. Gueritte, D. Guénard, M. Colin, P. Potier, *C.R. Acad. Sci. Ser. 2* 299 (1984) 1039; b) D. G. I. Kingston, D. R. Hawkins, L. Ovington, *J. Nat. Prod.* 45 (1982) 466.
 - [6] H. Neh, A. Kühlung, S. Blechert, *Helv. Chim. Acta* 72 (1989) 101.
 - [7] Der Test erfolgte nach F. Gaskin, C. R. Cantor, M. J. Shelanski, *J. Mol. Biol.* 89 (1974) 73; wir danken Dr. D. Guénard, Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-Sur-Yvette, Frankreich, für die Durchführung der Tests.

Bolaamphiphile Polyole, eine neue Klasse amphotroper Flüssigkristalle

Von Frank Henrich, Carsten Tschierske*
und Horst Zaschke

Amphiphile Moleküle können zu supramolekularen Systemen aggregieren. Eine wichtige Form dieser molekularen Selbstorganisation ist die Bildung flüssigkristalliner Pha-

[*] Dr. C. Tschierske, Dipl.-Chem. F. Henrich, Prof. Dr. H. Zaschke
Sektion Chemie, WB Organische Chemie der Universität Halle-Wittenberg
Weinbergweg 16, D-4050 Halle