

Abb. 4. IR-Spektren von *cis*-Na<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Oben (diese Arbeit):  $\tilde{\nu}$  = 860/885, 1065/1097, 1320/1329 cm<sup>-1</sup>; unten (nach Lit. [14]):  $\tilde{\nu}$  = 839, 1053, 1316 cm<sup>-1</sup>.

verschiedenen Zersetzungreaktionen und die deutlich voneinander abweichenden Schwingungsspektren haben uns anfangs irritiert, und wir gingen davon aus, daß unterschiedliche Spezies vorliegen. Die Unterschiede sind aber offensichtlich auf das Fehlen von struktureller Ordnung in lokalen Dimensionen und gut ausgebildeter langreichweitiger kristalliner Ordnung in dem durch Festkörperreaktion hergestellten *cis*-Na<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zurückzuführen. Nur so ist zu verstehen, daß eine lokal ansprechende Sonde wie die Schwingungsspektroskopie im Falle des amorphen *cis*-Na<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> keine Lagegruppenaufspaltung zeigt. Dies ist ein eindrucksvolles Beispiel für unterschiedliches chemisches und physikalisches Verhalten bei gleich zusammengesetzten, aber verschiedenen konditionierten Feststoffen.

#### Experimentelles

*cis*-Na<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> wurde durch Gas-Festkörper-Reaktion von Na<sub>2</sub>O (0.3 g, 4.8 mmol) und N<sub>2</sub>O im Überschuß ( $0.77 \times 10^5$  Pa vor Beginn der Reaktion) in einem geschlossenen Duranglaskolben ( $l = 425$  mm,  $\varnothing = 45$  mm) hergestellt. Der Kolben wurde in einem Röhrenofen 2 h auf 360 °C erhitzt. Der Reaktionsverlauf (vollständige Umsetzung, beginnende Zersetzung) ist äußerst sensitiv bezüglich der Parameter Reaktionstemperatur und -zeit sowie N<sub>2</sub>O-Druck. Die angegebenen Bedingungen sind das Ergebnis einer sorgfältigen Optimierung. Die Herstellung von Na<sub>2</sub><sup>15</sup>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gelang analog ausgehend von Na<sub>2</sub>O und <sup>15</sup>N<sub>2</sub>O (99 % <sup>15</sup>N, Chemotrade, Düsseldorf).

Eingegangen am 19. März,  
veränderte Fassung am 6. Mai 1996 [Z 8948]

**Stichworte:** Natriumverbindungen · Stickstoffverbindungen · Strukturaufklärung

- [1] T. M. Klapötke, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1651; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1575; H.-G. von Schnering, M. Somer, M. Hartweg, K. Peters, *ibid.* **1990**, *102*, 63 bzw. **1990**, *29*, 65; P. Pykkö, Y. Zhao, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 7753.
- [2] A. F. Holleman, E. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, 101. Aufl., de Gruyter, Berlin, **1995**, S. 859 und 871; U. Henseler, M. Jansen, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1993**, *619*, 1203.
- [3] Quantitative Analyse von *cis*-Na<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Na 43.4 (ber. 43.4), N 24.9 (ber. 26.4), O 28.9 (ber. 30.2) Gew.-%. Natrium wird flammenphotometrisch, Sauerstoff acidimetrisch nach Hydrolyse, N gravimetrisch nach dem thermischen Abbau von *cis*-Na<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zu Na<sub>2</sub>O(NO<sub>2</sub>) bestimmt.
- [4] M. Jansen, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 410; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 376; *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1977**, *435*, 13.
- [5] L. G. Akselrud, J. N. Grin, P. Y. Zavalii, V. K. Pecharskii, V. S. Fundamenskii, *CSD – Universal Program Package for Single Crystal and/or Powder Structure Data Treatment*, 12. European Crystallographic Meeting, Collected Abstracts, Moskau, **1989**, *3*, 155.
- [6] Röntgenstrukturanalyse von *cis*-Na<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Raumgruppe *P*2<sub>1</sub>/c;  $a = 5.11(1)$ ,  $b = 9.21(2)$ ,  $c = 6.16(1)$  Å,  $\beta = 97.9(1)$ °,  $V = 286(2)$  Å<sup>3</sup>;  $Z = 4$ ;  $F(000) = 208$ ;  $\rho_{\text{ber.}} = 2.45(1)$  g cm<sup>-3</sup>. Röntgenbeugungsuntersuchungen an Pulvern wurden

mit einem Stoe-Stadi-P-Diffraktometer durchgeführt: Cu<sub>Kα1</sub>, Ge-Monochromator, kleiner PSD,  $2\theta = 5$  bis 100°. Die Kristallstruktur wurde unter Verwendung des Programmpaketes CSD [5] mit Direkten Methoden gelöst und nach der Rietveld-Methode verfeinert: 270 beobachtete Reflexe, 57 freie Parameter, Na, N, O auf 4c;  $R_{\text{intensität}} = 0.07$ ,  $R_{\text{profil}} = 0.13$ . Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter der Hinterlegungsnummer CSD-405055 angefordert werden.

- [7] J. E. Huheey, E. A. Keiter, R. C. Keiter, *Anorganische Chemie*, 2. Aufl., de Gruyter, Berlin, **1995**, S. 1165.
- [8] R. J. Gillespie, E. A. Robinson, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 539; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 477.
- [9] U. Fleischer, F. Frick, A. R. Grimmer, W. Hoffbauer, M. Jansen, W. Kutzelnigg, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1995**, *621*, 2012.
- [10] C. J. de Pater, *Physica B* **1979**, *96*, 89.
- [11] B. F. Hoskins, F. D. Whillans, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1969**, *69*; S. Bhaduri, B. F. G. Johnson, A. Pickard, P. R. Raithby, G. M. Sheldrick, C. I. Zuccaro, *ibid.* **1977**, 354.
- [12] C. C. Addison, G. A. Gamelen, R. Thompson, *J. Chem. Soc.* **1952**, 338; M. N. Hughes, *Quart. Rev.* **1968**, *22*, 1.
- [13] E. Zintl, A. Harder, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, *66*, 760.
- [14] J. Goubeau, K. Laitenberger, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1963**, *320*, 78.
- [15] R. H. Sanborn, *J. Chem. Phys.* **1960**, *33*, 1855; F. Seel, R. Budenz, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 251.

## Semisynthese von Taxol: eine hochenantio- und -diastereoselektive Synthese der Seitenkette und eine neue Methode zur Esterbildung an C13 unter Verwendung von Thioestern\*\*

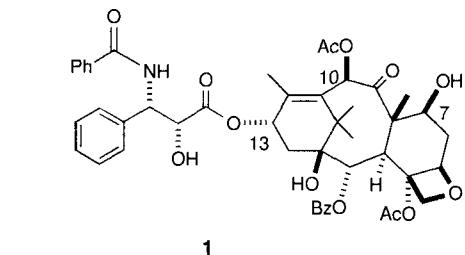
Cesare Gennari\*, Anna Vulpetti, Monica Donghi, Nicola Mongelli und Ermes Vanotti

Das aus der Rinde der pazifischen Eibe *Taxus brevifolia* isolierte Paclitaxel (Taxol) **1** wird als das vielversprechendste Krebs-Chemotherapeuticum angesehen und wurde vor kurzem zur Behandlung von metastatischem Eierstock- und Brustkrebs zugelassen<sup>[11]</sup>. Es werden zur Zeit auch klinische Studien bei nicht-kleinzeligem Bronchialkarzinom, bei Karzinomen der Kopf- und Halsregion, beim Glioblastom und beim Ösophaguskarzinom durchgeführt. Der Mangel an **1** und seine außerst anspruchsvolle Struktur haben zu einem verstärkten Interesse an seiner Synthese geführt. Im Mittelpunkt aller Synthesestrategien steht die Verknüpfung der C13-Seitenkette mit dem Baccatin-III-Gerüst, da sich herausgestellt hat, daß diese Seitenkette für die biologische Aktivität von **1** wesentlich ist<sup>[11]</sup>. Wegen der chemischen Komplexität von **1** ist die Totalsynthese im technischen Maßstab voraussichtlich nicht wirtschaftlich, wohingegen das in der Natur vorkommende 10-Desacetylbaccatin III **2a** (Schema 1) aus den Nadeln der europäischen Eibe *T. baccata* in relativ hoher Ausbeute leicht erhältlich ist. Die wirtschaftliche, semisynthetische Herstellung von **1** durch Kondensation eines geeignet geschützten 10-Desacetylbaccatins **III** wie **2b**, **c** mit einem geeignet geschützten *N*-Benzoyl-(2*R*,3*S*)-3-phenylisole-

[\*] Prof. Dr. C. Gennari, Dr. A. Vulpetti<sup>††</sup>, M. Donghi  
Dipartimento di Chimica Organica e Industriale, Università di Milano  
Centro CNR per lo Studio delle Sostanze Organiche Naturali  
via G. Venezian 21, I-20133 Milano (Italien)  
Telefax: Int. + 2/236-4369;  
E-mail: Cesare@iumchx.chimorg.unimi.it  
Dr. N. Mongelli, Dr. E. Vanotti  
Pharmacia & Upjohn, Milano (Italien)

[†] Neue Adresse: Pharmacia & Upjohn, Milano (Italien)

[\*\*] Pharmacia & Upjohn wird für ein Postdoktorandenstipendium an A. V. und ein Postgraduiertenstipendium an M. D. gedankt.



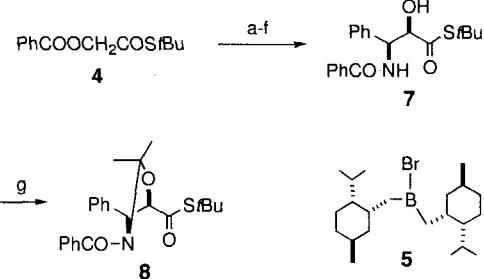
Schema 1. Paclitaxel **1**, freies und geschütztes 10-Desacetyl baccatin **III 2a** bzw. **2b**, **c** sowie *N*-Benzoyl-(2*R*,3*S*)-3-phenylisoserin **3**.

rin **3** ist daher eine weitere Quelle für diesen wichtigen Naturstoff und ermöglicht darüber hinaus den Zugang zu halbsynthetischen Analoga. Aus diesem Grund wurde die Entwicklung sowohl von kurzen, praktikablen Synthesewegen zu Phenylisoserin-Derivaten als auch von Verfahren zur Verknüpfung der Seitenkette an C13 mit dem Baccatin-III-Gerüst, die auch jeweils für den Industriemaßstab geeignet sind, sehr wichtig.

Die zahlreichen Veröffentlichungen zur Synthese von enantiomerenangereichertem **3** umfassen Entwicklungen auf dem Gebiet der Semisynthese ausgehend von Verbindungen aus dem chiralen Pool, der enzymatischen und/oder mikrobiellen Prozesse, der diastereoselektiven Reaktionen mit kovalent gebundenen chiralen Auxiliaren sowie mit chiralen Substraten, der asymmetrischen Katalyse und der Racematspaltung von chiralen Säuren<sup>[1]</sup>.

Hingegen wurden bisher nur wenige Reaktionen entwickelt, um den Seitenkettenbaustein mit der freien OH-Gruppe an C13 von Baccatin-Derivaten zu verknüpfen. Diese Veresterung scheint durch die erhebliche sterische Hinderung im Bereich der OH-Gruppe an C13 erschwert zu werden. Im wesentlichen wurden bisher nur zwei allgemeine Methoden entwickelt, um dieses Problem zu lösen: Die erste Methode beruht auf dem Dicyclohexylcarbodiimid-Verfahren von Rhône-Poulenc/Gif/Grenoble<sup>[2,3]</sup> und die zweite auf dem  $\beta$ -Lactam-Verfahren von Holton et al. sowie Ojima et al.<sup>[4]</sup>.

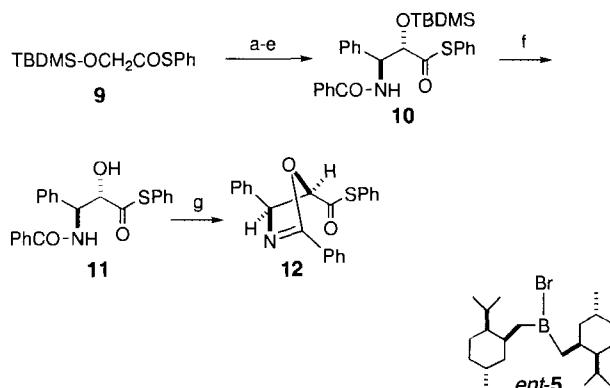
Wir haben einen sehr einfachen, neuen und direkten Zugang zur Paclitaxel-Seitenkette entwickelt, wobei die Addition von Thioester-Borenolaten mit chiralen Liganden<sup>[5–7]</sup> an Imine genutzt wird. In nur einem Schritt wird dabei die Seitenkette mit der richtigen relativen (*syn*) und absoluten Konfiguration (2*R*,3*S*) aufgebaut: Das leicht erhältliche *tert*-Butyl(benzoyloxy)thioacetat **4**<sup>[8]</sup> wurde mit Triethylamin und dem chiralen, von (+)-Menthon abgeleiteten Bor-Reagens **5**<sup>[6]</sup> enolisiert und anschließend mit *N*-(Trimethylsilyl)benzaldiminen **6**<sup>[9]</sup> umgesetzt (Schema 2). Nach dem Quenching und Extrahieren wurde das Rohprodukt in das Aminhydrochlorid überführt und so der Borsubstituent abgespalten. Die Nebenprodukte ließen sich durch Waschen des erhaltenen weißen Feststoffs mit Ether leicht entfernen. Mit gepuffertem MeOH/H<sub>2</sub>O bei pH 8.0 wurde unter glatter intramolekularer COPh-Wanderung vom Sauerstoff-



Schema 2. a) **5** [6], Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, -25 °C, 7 h; b) PhCH=NSiMe<sub>3</sub>, **6**, -78 °C → -5 °C; c) Quenching with Phosphatpuffer (pH = 6); Extraction with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Einengen zur Trockne; d) MeOH/1 n wäßrige HCl (1/1, v/v), Raumtemperatur, Einengen zur Trockne; e) Waschen mit Et<sub>2</sub>O; f) wäßriger Phosphatpuffer (pH = 8), MeOH, Raumtemperatur, Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60% Ausbeute über die Stufen a–f); g) CH<sub>2</sub>=C(OMe)Me, PPTS, Toluol, 80 °C, ≥90%.

zum Stickstoffatom<sup>[10]</sup> die gewünschte Verbindung **7** erhalten, die durch einfache Extraktion und ohne Anwendung chromatographischer Methoden rein isoliert wurde. Die Gesamtausbeute beträgt ausgehend von **4** ca. 60 %, und die stereochemische Kontrolle ist hoch (*syn:anti* ≥ 96:4; *ee* ≥ 96 %)<sup>[11]</sup>. Die Umsetzung von **7** mit 2-Methoxypropen und Pyridiniumtoluol-4-sulfonat (PPTS) in Toluol liefert ohne Schwierigkeiten das Oxazolidin **8** (≥ 90 %). Die geringe Menge an unerwünschtem *anti*-Diastereomer konnte nach diesem Schritt leicht chromatographisch entfernt werden, da dieses unter diesen Bedingungen nicht cyclisiert. Die absolute Konfiguration von **7** wurde durch chemische Korrelation mit bekannten Zwischenverbindungen<sup>[12]</sup> und der Enantiomerenüberschuß nach Derivatisierung zum Mosher-Ester <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmt<sup>[13]</sup>.

Auf einem anderen Weg wird das leicht erhältliche Phenyl(*tert*-butyldimethylsilyloxy)thioacetat **9**<sup>[14]</sup> mit Triethylamin und dem von (-)-Menthon abgeleiteten, chiralen Bor-Reagens *ent*-**5**<sup>[6]</sup> enolisiert und anschließend mit **6** umgesetzt (Schema 3).

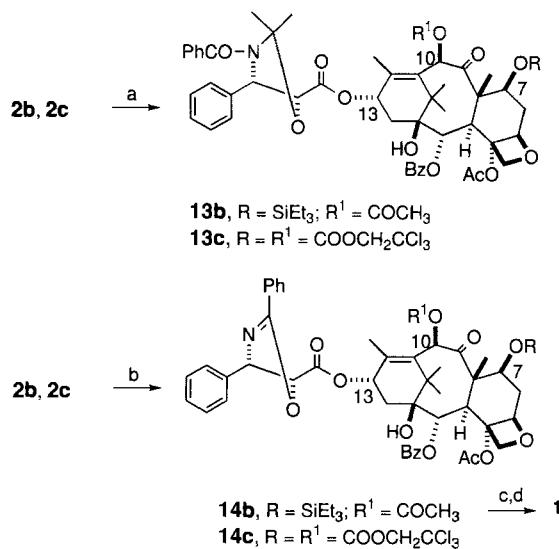


Schema 3. a) *ent*-**5** [6]; Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0 °C → Raumtemperatur, 5 h; b) 6, -78 °C → -5 °C; c) Quenching with Phosphatpuffer (pH = 7), Extraction with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Einengen zur Trockne; d) 0.25 n HCl in MeOH/H<sub>2</sub>O (1/1, v/v), Raumtemperatur; Einengen zur Trockne; e) PhCOCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4-(Dimethylamino)pyridin, 0 °C; Aufarbeitung und Chromatographie (71% Ausbeute über die Stufen a–e); f) HF, CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O, 100%; g) SOCl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 45 °C; 1,2-Dichlor Ethan, 100 °C, 65%.

Nach dem Quenching und Extrahieren wird das Rohprodukt in das Aminhydrochlorid überführt, um das Reaktionsprodukt von Bor zu befreien. Das weiße, feste Salz wurde anschließend mit PhCOCl, Et<sub>3</sub>N und katalytischen Mengen an 4-(Dimethylamino)pyridin umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt durch Kieselgelfiltration gereinigt, wobei die *anti*-Verbindung **10** und

Spuren der *syn*-Verbindung erhalten wurde<sup>[11]</sup>. Die Gesamtausbeute beträgt 71 % (ausgehend von **9**), das *anti:syn*-Verhältnis 97:3 und die Enantiomerenreinheit der *anti*-Verbindung **10** ≥ 95 %. Das Gemisch aus *anti*- und *syn*-Verbindung wurde mit wäßrigem HF in Acetonitril behandelt. Das erhaltene Rohprodukt **11** (100 %, *anti:syn* 97:3)<sup>[11]</sup> wurde mit Thionylchlorid in siedendem 1,2-Dichlorethan cyclisiert. Das Dihydrooxazol **12** entstand dabei unter vollständiger Inversion der Konfiguration an C2<sup>[10a, 15]</sup> in 65 % Ausbeute. Die Spuren des unerwünschten *syn*-Diastereomers konnten nach diesem Schritt chromatographisch entfernt werden, da die *syn*-Verbindung unter diesen Bedingungen nicht cyclisiert. Die absolute Konfiguration wurde durch chemische Korrelation mit bekannten Zwischenprodukten<sup>[16]</sup> und der Enantiomerenüberschüß nach Umsetzung der *anti*-Verbindung **11** zum entsprechenden Mosher-Ester <sup>1H</sup>-NMR-spektroskopisch bestimmt. **12** wird ausgehend von **9** in 46 % Gesamtausbeute erhalten, wobei nur zwei chromatographische Reinigungsschritte benötigt werden.

Die Thioester **8** und **12** werden direkt mit dem Baccatin-Gerüst verknüpft: Durch Reaktion einer Mischung aus **2b**<sup>[2a]</sup> oder **2c**<sup>[17]</sup> und **8** oder **12** mit LiN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> werden die 13-O-acylierten Verbindungen **13** bzw. **14** bei hohem Umsatz in guter Ausbeute erhalten (74–75 bzw. 89–90 % Schema 4)<sup>[5]</sup>. Der Einsatz

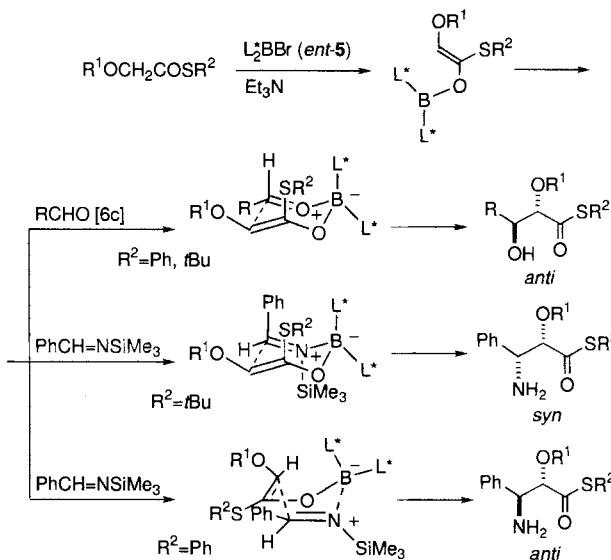


Schema 4. a) **8** (3.5 Mol.-Äquiv.), LiN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (2.0 Mol.-Äquiv.), THF, 24 h, 0 °C, 74–75%; b) **12** (3.5 Mol.-Äquiv.), LiN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (4.5 Mol.-Äquiv.), THF, 15 min, 0 °C, 89–90%; c) 0.04 N HCl in MeOH/H<sub>2</sub>O (1.5/1, v/v), 60–80 °C; d) NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, pH = 7.5, 16 h, Raumtemperatur (80% Ausbeute über die Stufen c, d).

von Lithiumamiden für die Metallierung der OH-Gruppe an C13 von geschütztem Baccatin III ist gut bekannt<sup>[4a–e]</sup>. Der überraschendste und zudem erfreulichste Aspekt dieser neuen Kupplungsreaktion ist die hohe Reaktivität der Thioester, insbesondere, da es nicht viele Methoden für diese wichtige, bekanntmaßen schwierige Umsetzung gibt. Seit der Entdeckung, daß Thioester in der Natur in enzymatischen Acylierungen verwendet werden, haben sie das Interesse von Chemikern geweckt<sup>[18]</sup>. Die Konjugation der freien Elektronenpaare mit der Carbonylgruppe ist beim Schwefelatom viel schwächer als beim Sauerstoffatom, so daß eine Thioestercarbonylgruppe durch Resonanz viel weniger stabilisiert wird als die Carbonylgruppe eines Esters und deshalb sehr viel reaktiver ist<sup>[18]</sup>. Darüber hinaus sind die Thioester **8** und **12** wegen der elektronenziehenden Substituenten sowohl in der  $\alpha$ - als auch in der  $\beta$ -Position besonders elektrophil.

Die Verbindungen **13**<sup>[2b–d]</sup> und **14**<sup>[3]</sup> wurden unter Freisetzung von **1** in hoher Ausbeute entschützt. Wir bevorzugen hierbei die Hydrolyse von **14b**, die **1** in 80 % Ausbeute liefert. Dieser neuartige Weg ist somit neben den beiden in der Einleitung beschriebenen<sup>[2–4]</sup> das dritte Verfahren zur Anknüpfung der Paclitaxel-Seitenkette.

Mechanistisch betrachtet ist der unterschiedliche stereochemische Verlauf der Reaktionen mit Aldehyden<sup>[16c]</sup> und Iminen plausibel: Aldehyde und *trans*-Imine weisen im sesselförmigen Übergangszustand unterschiedliche Koordinationen zum Bor-atom auf (Schema 5). Hingegen ist die Stereodivergenz, die



Schema 5. Modelle der Übergangszustände der Bor-Aldoladdition an Aldehyde und Imine. Die *anti*-konfigurierten Produkte entstehen durch den Angriff auf der *Re*-Seite des Aldehyds bzw. Imins, die *syn*-konfigurierten durch einen Angriff auf der *Si*-Seite.

durch den Thioester-Typ (COSPh, COS*t*Bu) bei der Addition an Imine hervorgerufen wird, recht überraschend. Sie läßt sich anhand der entsprechenden Sessel- und Boot-Übergangszustandsstrukturen veranschaulichen (Schema 5)<sup>[19]</sup>, doch ist nicht klar, weshalb diese starke Stereokontrolle von R<sup>2</sup> abhängt. In weiteren Versuchen haben wir gezeigt, daß die Schutzgruppe R<sup>1</sup> hierbei eine relativ geringe Rolle spielt.

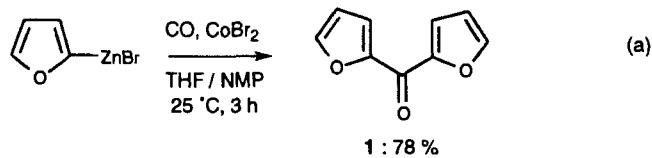
Eingegangen am 28. Februar 1996 [Z 8880]

**Stichworte:** Asymmetrische Synthesen · Enolate · Imine · Taxol · Thioester

- [1] Taxol ist das eingetragene Warenzeichen der Bristol-Myers Squibb Company für Paclitaxel. Übersichtsartikel: K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38–67; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15–44.
- [2] a) J.-N. Denis, A. E. Greene, D. Guenard, F. Gueritte-Voegelein, L. Mangatal, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5917–5919; b) A. Commercon, D. Bezard, F. Bernard, J. D. Bouzard, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5185–5188; c) J. N. Denis, A. M. Kanazawa, A. E. Greene, *ibid.* **1994**, *35*, 105–108; (Rhône-Poulenc Rorer S.A.), WO 94/10169, **1994**, FR-A 92/13000, **1992**; d) A. M. Kanazawa, J. N. Denis, A. E. Greene, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2591–2592.
- [3] D. G. I. Kingston, A. G. Chaudhary, A. A. L. Gunatilaka, M. L. Middleton, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4483–4484.
- [4] a) R. A. Holton, EP-A 400971, **1990** [*Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 164 568q]; US 5015744, **1991**; US 5136060, **1992**; US 5175315, **1992**; WO 93/06079, **1993**; US 5229526, **1993**; b) I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, M. Zucco, Y. H. Park, C. M. Sun, T. Brigaud, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6985–7012; c) I. Ojima, C. M. Sun, M. Zucco, Y. H. Park, O. Duclos, S. Kudra, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4149–4152; d) I. Ojima, WO 94/18164, **1994**; US Serial N. 93/11922, **1993**; e) R. A. Holton, K. Rengan, H. Nadizadeh, US 5283253, **1994**.

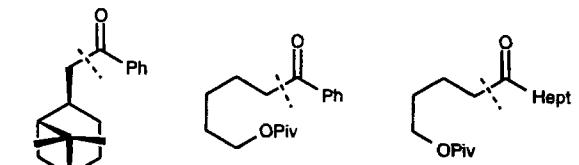
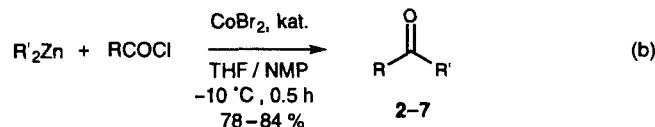
- [5] C. Gennari, N. Mongelli, E. Vanotti, A. Vulpetti (Pharmacia), GB-A 9512471.5, 1995.
- [6] a) C. Gennari, C. T. Hewkin, F. Molinari, A. Bernardi, A. Comotti, J. M. Goodman, I. Paterson, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5173–5177; b) C. Gennari, D. Moresca, S. Vieth, A. Vulpetti, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1717–1719; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1618–1621; c) C. Gennari, A. Vulpetti, D. Moresca, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4857–4860; d) A. Bernardi, C. Gennari, J. M. Goodman, I. Paterson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2613–2636; e) C. Gennari, G. Pain, D. Moresca *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6248–6249.
- [7] Zu verwandten Reaktionen (einschließlich Silylketenacetal-Additionen an chirale Imine), die durch eine chirale borhaltige Lewis-Säure vermittelt werden, siehe: a) K. Hattori, M. Miyata, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1151–1152; b) K. Hattori, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2785–2792.
- [8] Hergestellt aus Methylglycolat in zwei Schritten: a) *t*BuSH, AlMe<sub>3</sub>, Hexan, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 53%; b) PhCOCl, Et<sub>3</sub>N, 4-(Dimethylamino)pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 89%.
- [9] D. J. Hart, K. Kanai, D. G. Thomas, T. K. Yang, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 289–294.
- [10] a) M. E. Bunnage, S. G. Davies, C. J. Goodwin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1375–1376; b) *ibid.* **1994**, 2385–2391; c) J.-N. Denis, A. E. Greene, A. A. Serra, M.-J. Luche, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 46–50.
- [11] In den nächsten Syntheseschritt wurde die *syn:anti*-Mischung eingesetzt. Die *syn*- und *anti*-Verbindungen wurden nur für analytische Zwecke getrennt und isoliert.
- [12] Verbindung 7 wurde zu (–)-Methyl-(2*R*,3*S*)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionat über folgende Schritte umgesetzt. a) 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (4 Äquiv.), LiOH aq. (8 Äquiv.), THF, 0 °C, 15 h; Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>; b) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, MeOH. Drehwerte: a) M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggan, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325–2326; b) J.-N. Denis, A. Correa, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1957–1959; c) Lit. [10b, c].
- [13] Das Ergebnis der Bestimmung der absoluten Konfiguration mit der Methode nach Mosher (a) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092–4096; b) S. Izumi, H. Moriyoshi, T. Hirata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2600–2602) stimmte mit dem der chemischen Korrelation überein.
- [14] Hergestellt aus Methylglycolat in zwei Schritten: a) TBDMS-Cl, Imidazol, DMF, 0 °C → Raumtemperatur, 100%; b) PhSH, AlMe<sub>3</sub>, Hexan, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → Raumtemperatur, 79%.
- [15] D.-M. Gou, Y.-C. Liu, C.-S. Chen, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1287–1289.
- [16] Verbindung 11 wurde zu (+)-Methyl-(2*S*,3*S*)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionat über folgende Schritte umgesetzt: a) 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (4 Äquiv.), LiOH aq. (2 Äquiv.), THF, 0 °C, 15 h; Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>; b) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, MeOH. Drehwerte: a) F. A. Davis, R. T. Reddy, R. E. Reddy, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6387–6389; b) Lit. [10b].
- [17] F. Guérinne-Voegelein, V. Sénih, B. David, D. Guénard, P. Potier, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4451–4460.
- [18] T. C. Bruice, S. J. Benkovic, *Bioorganic Mechanisms*, Vol. 1, Benjamin, New York, 1966, Kapitel 3.
- [19] Ab-initio-MO-Rechnungen (3-21G-Basisatz) zur Addition des vom Acetaldehyd abgeleiteten BH<sub>2</sub>-Enolborinats an Formaldehydimin haben ergeben, daß ein Sessel- und ein Boot-förmiger cyclischer Übergangszustand miteinander konkurrieren: A. Bernardi, C. Gennari, L. Raimondi, M. Villa, unveröffentlichte Ergebnisse.

tät dieser Organometallreagentien kann durch Alkylgruppen erhöht werden, die keine Wasserstoffatome in  $\beta$ -Position zum Metall aufweisen oder sterisch anspruchsvoll sind<sup>[3]</sup>. Kürzlich haben wir festgestellt, daß auch die Organometallverbindung, die zur Herstellung der Übergangsmetallalkylspezies benötigt wird, für deren Stabilität entscheidend ist: Die Umsetzung von Co<sup>II</sup>Br<sub>2</sub> mit hochreaktiven Organolithium- oder Grignard-Reagentien führt schon bei sehr tiefer Temperatur zu Zersetzungsprodukten<sup>[2, 4, 5]</sup>, wohingegen die gleiche Reaktion mit Organozinkhalogeniden (RZnX) oder Diorganozinkverbindungen (R<sub>2</sub>Zn) in Tetrahydrofuran(THF)/1-Methyl-2-pyrrolidon(NMP)-Gemischen tiefblaue Lösungen von RCoBr·RZnX liefert, die noch bei 0 °C stabil sind<sup>[6]</sup>. Durch Einleiten von CO in diese Lösungen (0–25 °C, 3 h) werden symmetrische Ketone wie **1** in sehr guten Ausbeuten erhalten [Gl. (a)]<sup>[7]</sup>. Hier berich-

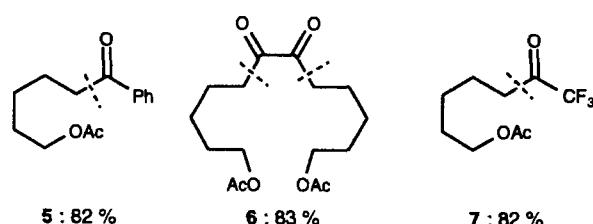


ten wir über einige neue Co<sup>II</sup>- und Fe<sup>III</sup>-katalysierte Reaktionen von Organozinkreagentien: Da die direkte Acylierung von Diorganozinkverbindungen nur mäßige Ausbeuten liefert, wurden Palladium- und Kupfer-katalysierte Varianten dieser Reaktion entwickelt<sup>[8]</sup>. Die Nachteile dieser Methoden bestehen in der geringen allgemeinen Anwendbarkeit der Palladiumkatalyse bzw. im stöchiometrischen Gebrauch von Kupfersalzen (CuCN·2LiCl)<sup>[9–11]</sup>.

Nach unseren Ergebnissen ist Co<sup>II</sup>Br<sub>2</sub> ein sehr effizienter Katalysator in der Acylierung von Diorganozinkverbindungen in einem Lösungsmittelgemisch aus THF und NMP. Die Reaktion unterschiedlichster funktionalisierter Diorganozinkverbindungen mit Säurechloriden in Gegenwart von CoBr<sub>2</sub> (10 Mol-%) in THF/NMP (1/1) bei –10 °C liefert hochfunktionalisierte Ketone **2–7** in 78–84 % Ausbeute [Gl. (b), Schema 1]. Die Reaktions-



**2 : 84 % (80 %)**      **3 : 84 % (82 %)**      **4 : 78 % (74 %)**



**5 : 82 %**      **6 : 83 %**      **7 : 82 %**

Schema 1. Produkte aus Cobalt(II)- (sowie Eisen(III)-) katalysierten Acylierungen.

## Neue Cobalt- und Eisen-katalysierte Reaktionen mit Organozinkverbindungen\*\*

C. Kishan Reddy und Paul Knochel\*

$\sigma$ -Alkylübergangsmetallkomplexe sind wichtige Zwischenstufen in vielen Übergangsmetallvermittelten organischen Reaktionen<sup>[1]</sup>. Die meisten dieser Intermediate sind äußerst instabil und zersetzen sich schon bei tiefer Temperatur<sup>[1, 2]</sup>. Die Stabi-

[\*] Prof. Dr. P. Knochel, Dr. C. K. Reddy  
Fachbereich Chemie der Universität  
Hans-Meerwein-Straße, D-35032 Marburg  
Telefax: Int. + 6421/282189  
E-mail: Knochel@ps1515.uni-marburg.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert (SFB 260). C. K. R. dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Stipendium. Des weiteren danken wir der BASF AG, der Witco AG, der Bayer AG, der Schering AG, den Firmen Callyery und Sipsy sowie der Chemetall GmbH für großzügige Chemikalienspenden.