

## Eine neuartige Aldolkondensation mit 2-Methyl-4-pentenal und ihr Einsatz in einer verbesserten Totalsynthese von Epothilon B\*\*

Aaron Balog, Christina Harris, Kenneth Savin, Xiu-Guo Zhang, Ting-Chao Chou und Samuel J. Danishefsky\*

Professor Ryoji Noyori gewidmet

Die Erkenntnis, daß die bakteriellen Metaboliten Epothilon A und B (**1** bzw. **2**) eine hohe Antitumoraktivität in vitro aufweisen und als Inhibitoren der Tubulin-Depolymerisation einen ähnlichen Wirkmechanismus wie Paclitaxel (Taxol) haben, führte zu umfangreichen multidisziplinären Untersuchungen.<sup>[1, 2]</sup> In Anbetracht der äußerst interessanten biologischen Eigenschaften der Epothilone zählen hierzu auch die Bemühungen um die Totalsynthese dieser Verbindungen. Tatsächlich ist die chemische Synthese für diejenigen Arbeitsgruppen (z.B. für unsere), die die Epothilone nicht durch Fermentation erhalten können, der einzige Zugang zu dieser Substanzklasse.

Totalsynthesen von Epothilon A und B wurden von unserer Arbeitsgruppe<sup>[3]</sup> und kurz darauf von Nicolaou et al.<sup>[4a-e]</sup> sowie von Schinzer et al.<sup>[5]</sup> beschrieben. Anhand einer Serie synthetischer Epothilone aus unserem Labor<sup>[6]</sup> und einer noch umfangreicher von Nicolaou et al.<sup>[7]</sup> gelang es, Bereiche der Moleküle zu identifizieren, in denen sie unter Erhaltung der biologischen Aktivität (zumindest in vitro) modifiziert werden können. Die von den beiden Arbeitsgruppen bei der Analyse der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen erhaltenen Ergebnisse waren sehr ähnlich. Interessanterweise waren die 12,13-Desoxy-Derivate der Epothilone A und B (**3** bzw. **4**) in den In-vitro-Assays recht aktiv, wie zuerst von uns<sup>[6]</sup> und kurz danach auch von Nicolaou et al.<sup>[7]</sup> berichtet wurde. Dies läßt vermuten, daß die Epoxidfunktion, die im Hinblick auf toxische Nebenwirkungen vermutlich von Nachteil ist, für die eigentliche klinische Wirkung nicht unbedingt notwendig ist.

Unsere ursprüngliche Synthese der Epothilone zeichnete sich trotz ihrer Länge durch die hohe Stereoselektivität aus, die in jedem Kupplungsschritt erzielt wurde.<sup>[3]</sup> Obwohl eine

hohe Stereoselektivität nicht unbedingt vorteilhaft für den Aufbau molekularer Bibliotheken ist,<sup>[4d,e, 7a]</sup> so ermöglichte sie es uns doch, beträchtliche Mengen synthetischer Epothilone herzustellen. Die Synthese ähnlich großer Mengen durch nichtselektive Olefinmetathese-Reaktionen, wie sie von anderen Arbeitsgruppen<sup>[4, 5]</sup> und von uns<sup>[6a]</sup> beschrieben wurde, wäre keinesfalls praktikabel. Trotz ihrer Länge lieferte unsere erste Totalsynthese, die sich durch hochstereoselektive Kupplungsschritte wie eine Lewis-Säure-katalysierte Dien-Aldehyd-Kondensation unter Cyclisierung (LACDAC, Lewis acid catalyzed diene-aldehyde cyclocondensation) und eine Boralkyl-Suzuki-Kupplung auszeichnet, beträchtliche Mengen an Epothilonen. Tatsächlich wurden alle zur Zeit publizierten Daten zur In-vivo-Aktivität der Epothilone mit unserem synthetischen Material erhalten.<sup>[6c]</sup> Diese frühen Untersuchungen mit xenotransplantierten Mäusen offenbarten jedoch signifikante Probleme mit der Toxizität des hochaktiven Epothilons B **2**. Dagegen ergaben Studien, die mit intraperitonealer Injektion der Epothilone durchgeführt wurden, daß das weniger wirksame 12,13-Desoxyepothilon B **4** gut toleriert wird und zur nahezu vollständigen Rückbildung einer Reihe von implantierten humanen Mammakarzinomen führt.<sup>[8]</sup> Die Leitverbindung **4** weist bei intraperitonealer Verabreichung gegen Mehrfachresistenz(multiple drug resistance, MDR)-Tumoren einige offensichtliche Vorteile bezüglich der Wirkung im Vergleich zu Paclitaxel auf. Wir werden weiter unten auf die Frage der Bioaktivität näher eingehen.

Diese interessanten frühen Ergebnisse<sup>[8]</sup> betonen die Notwendigkeit einer stark verbesserten Totalsynthese, die ein breitangelegtes Screening- und Evaluierungssprogramm zur Identifizierung von Strukturen ermöglichen würde, die bei Nagetieren und auch bei höheren Säugetieren wirksam sind. Wir berichten hier über unsere Fortschritte in dieser Richtung. Unser neuer Syntheseweg, der nach wie vor hochstereoselektiv ist, wurde bezüglich des einst schwierig zu synthetisierenden C1-C11-Fragments stark überarbeitet. Schema 1 liefert eine Übersicht über die Problemstellung.

Die neue Syntheseroute basiert auf vier Befunden, deren Bedeutung über das Epothilon-Problem hinausgeht. Der erste ist die einfache Bildung des (*Z*)-Lithium-Enolats **10**, welches direkt aus **8** hergestellt werden kann, und sein Nutzen für die Synthese (Schema 2). Die Ethylketon-Einheit, aus der das Enolat gebildet wird, ist dabei Teil eines  $\beta,\delta$ -Diketoesters, der die Kohlenstoffatome 1–6 des Zielmoleküls umfaßt (siehe **6**).

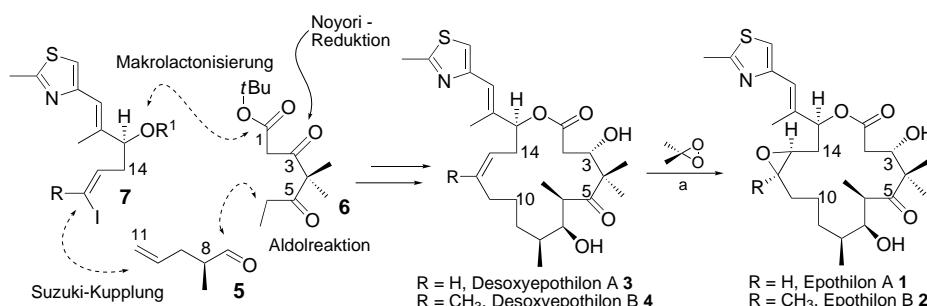
Die zweite und vielleicht überraschendste Erkenntnis war die, daß die *like*-Addition<sup>[10]</sup> des Enolats **10** an den leicht zugänglichen (*S*)-Aldehyd **5**<sup>[9]</sup> mit guter diastereofacialer Selektivität das Diastereomer mit C7-C8-*anti*- und C6-C7-*syn*-Konfiguration liefert (siehe Verbindung **11** und ihr Stereoisomeric).<sup>[11]</sup> Bei näherer Betrachtung fällt auf, daß die diastereofaciale Selektivität von 5.5:1 für diese Aldolreaktion den Vorhersagen der Modelle von Cram und Felkin widerspricht.<sup>[12]</sup> Diese häufig verwendeten Regeln, die sich in ihren Annahmen über die Reaktivkonformation grundlegend unterscheiden, führen gewöhnlich zum gleichen vorhergesagten Ergebnis.

Die hohe Diastereoselektivität resultiert aus einer Besonderheit des Aldehyds **5** und scheint mit der Beziehung zwischen seiner Vinyl- und Formylgruppe zusammenzuhängen. Zumindest in erster Näherung kann sie nicht mit einer

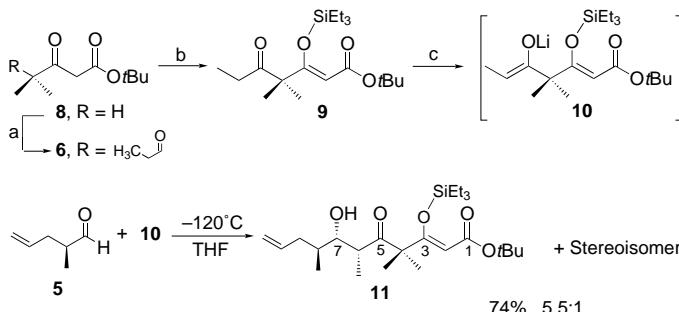
[\*] Prof. S. J. Danishefsky,<sup>[+]</sup> Dr. A. Balog, Dr. C. Harris, Dr. K. Savin  
Laboratory for Bioorganic Chemistry  
Sloan-Kettering Institute for Cancer Research  
1275 York Avenue, Box 106, New York, NY 10021 (USA)  
X.-G. Zhang, Dr. T.-C. Chou  
Laboratory for Molecular Pharmacology and Therapeutics Program  
Sloan-Kettering Institute for Cancer Research

[+] Weitere Adresse:  
Havemeyer Hall, Department of Chemistry, Columbia University  
New York, NY 10027 (USA)

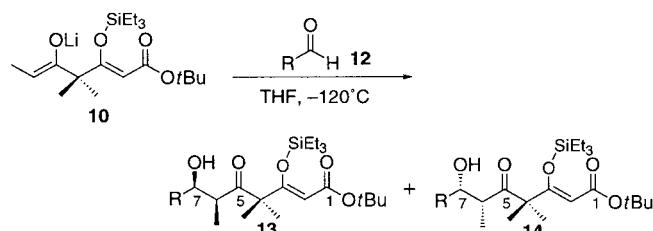
[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (NIH) gefördert (Grant CA-28824 und CA-08748). A.B. (NIH, CA-GM 72231), C.H. (American Cancer Society, PF-98-173-001) und K.S. (NIH, GM-18248) danken für Postdoktorandenstipendien. Wir danken Dr. George Sukenick (NMR Core Facility, Sloan-Kettering Institute) für die NMR-spektroskopischen und massenspektrometrischen Analysen, Prof. Dr. G. Höfle von der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig, für authentische Proben von Epothilon A und B sowie Prof. Gunda Georg von der University of Kansas, der uns auf die Epothilon-Problematik aufmerksam machte.



Schema 1. Überblick über die neue Syntheseroute zu den Epothilonen A und B (1 bzw. 2). a) Siehe Lit. [3a–c].

Schema 2. Synthese von 10 und dessen Aldolkondensation mit 5. a) NaH, THF, 25 °C, dann *n*BuLi, 0°C, dann Propionylchlorid, -50 °C, 71%; b) NaH, THF, 0°C, dann TESOTf, -50 °C, 78%; c) LDA, THF, -33 °C, 5 min. – LDA = Lithiumdiisopropylamid, TES = Triethylsilyl, Tf = Tri-fluoromethansulfonyl.

Eigenschaft des neuartigen Enolats **10** erklärt werden. Tatsächlich liefert dasselbe Enolat bei Addition an Phenylpropanal **12a** das zu erwartende Ergebnis,<sup>[10]</sup> eine 11:1-Mischung aus **13a** und **14a** (Tabelle 1). Mit dem Aldehyd **12b**, dem Dihydroderivat von **5**, fällt das Verhältnis von *syn*- zu

Tabelle 1. Aldolkondensation des Enolats **10** mit verschiedenen Aldehyden **12**.

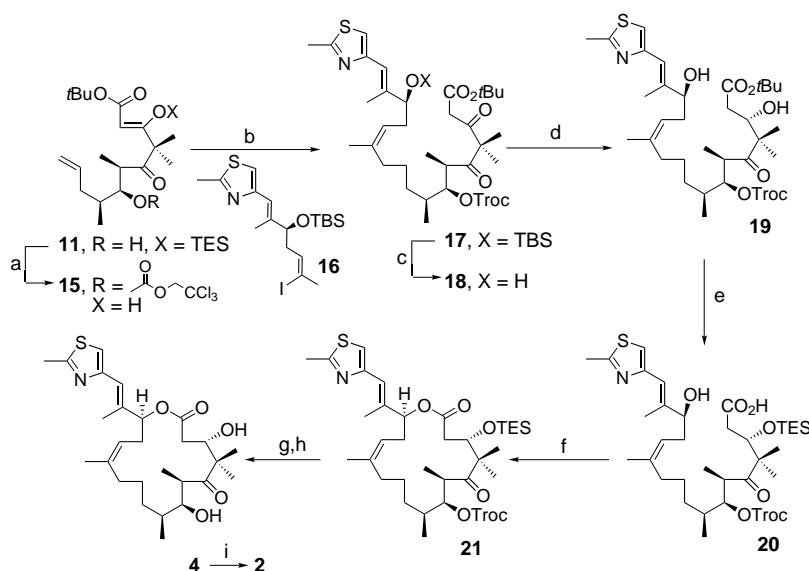
<b>12</b>	<b>R</b>	Ausb. [%]	<b>13:14</b>
a		64	11:1.0
b		80	1:1.3
c		68	1:2.0
d		63	1:5.0
e		71	1:4.5
f		61	1:4.0

*anti*-Diastereomer bezüglich der Gruppen an C7 und C8 auf 1:1.3 ab. Darüber hinaus nimmt die Selektivität auch ab, wenn der Abstand zwischen der Vinyl- und der Formylgruppe zunimmt wie in **12c**. Dagegen werden für die Phenyl- und Dimethylallyl-Analoga von **5** (**12d** bzw. **12e**), deren ungesättigte Gruppen dieselbe Beziehung zueinander haben, gute *anti*-Selektivitäten erhalten (siehe Produkte **13d** und **14d** bzw. **13e** und **14e**). Außerdem gibt der Aldehyd **12f**, der aufgrund von Chelat-Kontrolle bevorzugt zum *anti*-Diastereomer reagiert,<sup>[13]</sup> mit dem Enolat **10** in üblicher Weise ein 1:4-Gemisch aus **13f** und **14f**. Wir werden weiter unten auf diese interessanten Daten zurückkommen. Zunächst beschäftigen wir uns mit den Folgen der hohen diastereofacialen Selektivität (*anti* > *syn*) der Aldolreaktion von **5** mit **10** für eine deutlich verbesserte Synthese von Epothilon B.<sup>[11]</sup>

Das günstige Resultat bei der Knüpfung der C7-C8-Bindung bot uns die Möglichkeit, das C1-C7-Fragment als achirale Baugruppe einzuführen. Zur erfolgreichen Verwirklichung dieses Konzepts war es aber außerdem nötig, die Konfiguration an C3 zu kontrollieren. Hierfür wollten wir die asymmetrische, reagenskontrollierte Noyori-Reduktion verwenden (siehe unten).<sup>[14]</sup>

Das dritte entscheidende Element unserer Synthese war die Erkenntnis, daß die Boralkyl-Suzuki-Kupplung, bei der die Geometrie an der trisubstituierten Doppelbindung festlegt wird, auch mit einem so ausgefeilten Substrat wie **15**, das aus **11** erhalten wurde, durchgeführt werden konnte. Das entsprechende Substrat für die Suzuki-Reaktion war das bereits beschriebene<sup>[3b]</sup> Vinyliodid **16**. Dieser bemerkenswerte Kupplungsschritt lieferte zunächst das (*Z*)-Olefin **17**, aus dem nach Entfernen der Silylschutzgruppe an C15 die Verbindung **18** erhalten wurde. (Schema 3). Der  $\beta,\delta$ -Diketoester **18** ließ sich mit einer modifizierten Noyori-Reduktion<sup>[14b]</sup> selektiv zum Diol **19** reduzieren (88 %, d.r. >95:5). Eine strenge Kontrolle über die Regioselektivität und die diastereofaciale Selektivität konnte allerdings erst nach umfangreichen systematischen Untersuchungen erzielt werden, die an anderer Stelle beschrieben werden.<sup>[15]</sup> Nachdem diese Reduktion erfolgreich durchgeführt worden war, waren für die Totalsynthese keine besonderen Schwierigkeiten mehr zu überwinden. Die Umwandlung von **19** zu Desoxyepothilon B **4** und dann zu Epothilon B **2** wurde mit Methoden durchgeführt, die in unseren früheren Synthesen<sup>[3]</sup> und auch in denen von Nicolaou et al.<sup>[4]</sup> beschrieben worden sind.

Die Frage nach der Erklärung für die Stereoselektivität der Aldolreaktion zwischen **5** und **10** kann am besten mit Argumenten angegangen werden, die von Roush zur Erklärung der diastereofacialen Selektivität bei Reaktionen von (*Z*)-Enolaten geliefert wurden.<sup>[16b]</sup> Roush nahm an, daß mit einem Enolat wie **10** die nach dem Curtin-Hammett-Prinzip<sup>[17]</sup> reaktive Konformation des chiralen Aldehyds diejenige ist, bei der der Substituent R des Aldehyds von der Methyl-



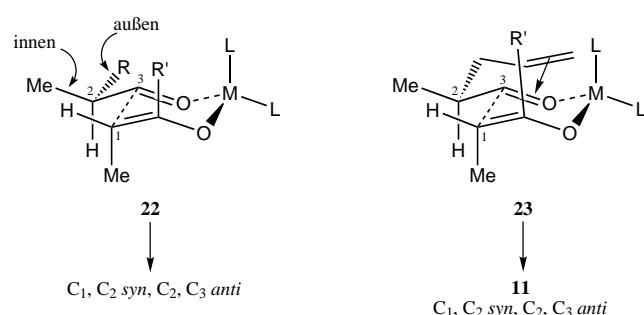
Schema 3. Synthese von Desoxyepothilon B **4** und Epothilon B **2** aus dem Produkt der Aldolreaktion (**11**). a)  $\text{TrocCl}$ , Pyridin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{--}25^\circ\text{C}$ , dann  $0.5\text{ N HCl}$  in  $\text{MeOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 87%; b) 9-BBN,  $\text{THF}$ , **15**, dann **16**,  $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$ ,  $\text{Ph}_3\text{As}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{DMF}$ ; c)  $0.4\text{ N HCl}$  in  $\text{MeOH}$ , 50% (über zwei Stufen); d)  $[(R)\text{-}(binap)}\text{RuCl}_2]$ ,  $\text{H}_2$  (83 bar),  $\text{MeOH}$ ,  $\text{HCl}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 7 h, 88% (d.r. > 95:5); e)  $\text{TESOTf}$ , 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{--}25^\circ\text{C}$ , dann  $\text{HCl}/\text{MeOH}$ , 77%; f) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, TEA, 4-DMAP,  $\text{PhCH}_3$ , 78%; g)  $\text{SmI}_2$ , kat.  $\text{NiI}_2$ ,  $\text{THF}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 95%; h)  $\text{HF}$  · Pyridin,  $\text{THF}$ , 98%; i) 2,2-Dimethyldioxiran,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-50^\circ\text{C}$ , 98% (d.r. > 20:1). – 9-BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl, 4-DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)frocen, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TEA = Triethylamin, Troc = Trichlorethoxycarbonyl.

und der R'-Gruppe des Enolats weggedreht ist.<sup>[16b]</sup> Die Methylgruppe des „ $\alpha$ -Methylaldehyds“ (und nicht die R-Gruppe) befindet sich dann im Inneren des Übergangszustandskomplexes **22**, und die Aldolreaktion führt zum *anti*-

dungsknüpfung durch fein abgestimmte sekundäre Wechselwirkungen eine bedeutende Rolle für die Erhöhung der Stereoselektivität spielt.

Abgesehen von der möglichen Entdeckung eines wichtigen Prinzips der diastereofacialen Selektivität bildet unsere hier vorgestellte Synthese die Basis für ein umfassendes Screeningprogramm, das zur Identifizierung potentieller Epothilon-Analoga und ihrer Herstellung in solchen Mengen dienen soll, die für In-vivo-Studien benötigt werden. Dieser deutlich verbesserte Zugang bietet die Möglichkeit zur Durchführung präklinischer Studien. So fanden wir kürzlich, daß die synthetische Verbindung **4** bei intraperitonealer Verabreichung eine weit höhere Wirksamkeit und eine weit höhere maximal tolerierbare Dosis (MTD) aufweist als Paclitaxel, Adriamycin, Camptothecin oder Epothilon B.<sup>[8]</sup> Natürlich ist die optimale Applikation für Paclitaxel die intravenöse Injektion. Dementsprechend verglichen wir **4** mit Paclitaxel bei intravenöser Verabreichung an xenotransplantierten Mäusen. Die zuvor festgestellte Toxizität<sup>[8]</sup> von **4** bei intravenöser Anwendung konnte durch langsame Infusion über einen Zeitraum von 4 h überwunden werden. Dies ermöglichte es uns, die therapeutischen Profile von **4** und Paclitaxel nun auch bei intravenöser Applikation zu vergleichen. Die Vergleichsstudien wurden mit Nacktmäusen durchgeführt, die das Xenotransplantat MX-1 erhalten hatten. Selbst unter den für Paclitaxel nach umfangreichen Untersuchungen optimierten Applikationsbedingungen (Cremophor-EtOH) erwies sich **4** als ebenso wirksam (**4**: 99% Tumor-Reduktion bei einer Dosis von  $30\text{ mg kg}^{-1}$ ; Paclitaxel: ca. 99% Tumor-Reduktion bei einer Dosis von  $24\text{ mg kg}^{-1}$ ).

und der R'-Gruppe des Enolats weggedreht ist.<sup>[16b]</sup> Die Methylgruppe des „ $\alpha$ -Methylaldehyds“ (und nicht die R-Gruppe) befindet sich dann im Inneren des Übergangszustandskomplexes **22**, und die Aldolreaktion führt zum *anti*-



Produkt. Falls R einen ähnlich großen A-Wert (Konformationsenergie) wie die Methylgruppe hat, muß die *anti*-Selektivität entsprechend abnehmen. Um zu erklären, warum die maximale *anti*-Selektivität mit dem Aldehyd **5** oder den verwandten Verbindungen **12d** und **e** erhalten wurde, kann man anführen, daß das Vorhandensein einer C4-C5-Doppelbindung im Aldehyd eine günstige nichtbindende Wechselwirkung zwischen ihr und der Carbonylgruppe des Enolats ermöglicht. Diese Wechselwirkung scheint den Übergangszustand zu stabilisieren, der zum hauptsächlich gebildeten Diastereomer führt (siehe **23**). Es sei hier angemerkt, daß die Möglichkeit zur gezielten Beeinflussung der Struktur von Curtin-Hammett-Konformeren bei Reaktionen zur C-C-Bin-

Eingegangen am 15. Juni 1998 [Z11982]

**Stichwörter:** Aldol-Reaktionen · Epothilone · Naturstoffe · Suzuki-Kupplung · Totalsynthesen

- [1] a) D. M. Bollag, P. A. McQuency, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2325; b) G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1567; c) K. Gerth, N. Bedorf, G. Höfle, H. Irschik, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 560.
- [2] P. B. Schiff, J. Fant, S. B. Horwitz, *Nature* **1979**, *277*, 665.
- [3] a) A. Balog, D. Meng, T. Kamenecka, P. Bertinato, D.-S. Su, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2976; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2801; b) D.-S. Su, D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, L. He, S. B. Horwitz, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 775; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 757; c) D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, D.-S. Su, T. Kamenecka, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073.
- [4] a) Z. Yang, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 166;

- b) K. C. Nicolaou, F. Sarabia, S. Ninkovic, Z. Yang, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 539; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 525; c) K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. A. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel, *Nature* **1997**, *387*, 268; d) K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, F. Roschangar, F. Sarabia, S. Ninkovic, Z. Yang, J. I. Trujillo, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7960; e) K. C. Nicolaou, S. Ninkovic, F. Sarabia, D. Vourloumis, Y. He, H. Vallberg, M. R. V. Finlay, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7974; f) K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, Z. Yang, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2554; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2399.
- [5] D. Schinzer, A. Limberg, A. Bauer, O. M. Böhm, M. Cordes, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 543; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 523.
- [6] a) D. Meng, D.-S. Su, A. Balog, P. Bertinato, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, L. He, S. B. Horwitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2733; b) A. Balog, P. Bertinato, D.-S. Su, D. Meng, S. J. Danishefsky, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, L. He, S. B. Horwitz, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4529; c) D.-S. Su, A. Balog, D. Meng, P. Bertinato, S. J. Danishefsky, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, L. He, S. B. Horwitz, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2178; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2093.
- [7] a) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, T. Li, J. Pastor, N. Winssinger, Y. He, S. Ninkovic, F. Sarabia, H. Vallberg, F. Roschangar, N. P. King, M. R. V. Finlay, P. Giannakakou, P. V. Pinard, E. Hamel, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2181; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2097; b) K. C. Nicolaou, F. Sarabia, S. Ninkovic, M. R. V. Finlay, C. N. C. Boddy, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 85; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 81; c) K. C. Nicolaou, S. Ninkovic, M. R. V. Finlay, F. Sarabia, T. Li, *Chem. Commun.* **1997**, 2343; d) K. C. Nicolaou, H. Vallberg, N. P. King, F. Roschangar, Y. He, D. Vourloumis, C. G. Nicolaou, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1957; e) K. C. Nicolaou, M. R. V. Finlay, S. Ninkovic, N. P. King, D. Vourloumis, Y. He, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1971.
- [8] T.-C. Chou, Z.-G. Zhang, A. Balog, D.-S. Su, D. Meng, K. Savin, J. R. Bertino, S. J. Danishefsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, im Druck.
- [9] Der Aldehyd **5** war nach folgender Synthesemethode leicht zugänglich: N.-H. Lin, L. E. Overman, M. H. Rabinowitz, L. A. Robinson, M. J. Sharp, J. Zablocki, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9062. Die Alkoholvorstufe des Aldehyds konnte auch durch Reduktion des entsprechenden Allylalkohols mit Hefe erhalten werden, womit die Synthese (24 Stufen) um drei Stufen verkürzt wurde.
- [10] C. H. Heathcock in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1984**, S. 111.
- [11] Das zum geringeren Anteil vorliegende Diastereomer hat bezüglich der Gruppen an C7 und C8 vermutlich die *syn*-Konfiguration, was aber nicht eindeutig bewiesen wurde. Unsere Zuordnung beruht auf bekannten Beispielen,<sup>[16a]</sup> wobei angenommen wurde, daß dieses Isomer aus der diastereofacialen Selektivität bei der Aldolreaktion resultiert und nicht aus dem Vorliegen der Enolatgruppe von **10** in der (*E*)-Konfiguration. Ebenso wurde die Konfiguration der als solche bezeichneten *syn,syn*-Produkte **14** nicht in jedem einzelnen Fall eindeutig bestimmt. Diese Zuordnungen beruhen ebenfalls auf den in Lit. [16a] angegebenen Beispielen.
- [12] Für Übergangszustands-Modelle bei diastereoselektiven Additionen an Carbonylgruppen siehe: a) D. J. Cram, F. A. Elhafey, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828; b) D. J. Cram, K. R. Kopecky, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748; c) J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, K. K. Mathew, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 112; d) G. J. Karabatos, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1367; e) M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199; f) N. T. Ahn, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chem.* **1977**, *1*, 61; g) A. S. Cieplak, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540, h) E. P. Lodge, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2819.
- [13] M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 542; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 556.
- [14] a) R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856; b) D. F. Taber, L. J. Silverberg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4227; c) Übersichtsartikel: D. J. Ager, S. A. Laneman, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 3327.
- [15] Die Noyori-Reduktion diverser Diketoester war stark abhängig von der Säuremenge, die im Reaktionsgemisch vorhanden war. Ohne die Gegenwart stöchiometrischer Mengen an Säure verringerte sich sowohl die Geschwindigkeit als auch die Selektivität der Reduktion. Darüber hinaus wurde die Carbonylfunktion an C5 unter diesen Bedingungen nie reduziert; ihr Vorhandensein war aber unbedingt notwendig für die Reduktion der Carbonylgruppe am Atom C3: Wenn an C5 eine Alkoholfunktion vorlag, fand keine Reduktion der C3-Carbonylgruppe statt. A. Balog, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [16] a) I. Mori, K. Ishihara, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1114; b) W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4151.
- [17] Für eine Formulierung des Curtin-Hammett-Prinzips für die Vorhersage und Begründung von Stereoselektivitäten siehe: E. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 649.

## Strukturen von lösungsmittelfreiem, monomerem LiCCH, NaCCH und KCCH\*\*

Douglas B. Grotjahn,\* Aldo J. Apponi,  
Matthew A. Brewster, Ju Xin und Lucy M. Ziurys\*

Organoalkalimetallverbindungen sind wichtige Reagenzien, die verwendet werden, um organische Gruppen durch Substitutions- oder Additionsreaktionen in organische oder andere metallorganische Verbindungen einzuführen.<sup>[1]</sup> Beispielsweise enthalten gängige orale Kontrazeptiva Alkinylgruppen, die durch Addition von Alkalimetallacetyliden an Steroidketone eingebaut wurden.<sup>[2]</sup> Organoalkalimetallverbindungen neigen zur Aggregatbildung;<sup>[3]</sup> dies gilt auch für Alkalimetallacetylide.<sup>[4, 5]</sup> Der organische Teil und der/die Coligand(en) (einschließlich des Lösungsmittels) beeinflussen sowohl in Lösung als auch im festen Zustand die Reaktivität und Struktur der Organoalkalimetallverbindung.

Ein Beispiel für strukturelle Änderungen durch Variation der Coliganden ist, daß PhCCLI in Gegenwart von Tetramethylpropylenediamin in Form dimerer Einheiten kristallisiert,<sup>[5e]</sup> in Gegenwart des homologen Tetramethylhexylenediamins hingegen in Form tetramerer Einheiten.<sup>[5d]</sup> Solche aggregierten Strukturen lieferten bis heute die einzigen experimentell erhaltenen Informationen über Bindungslängen in solchen Verbindungen, aber mit einer Ausnahme<sup>[4d]</sup> werden Alkalimetallacetylide bei theoretischen Rechnungen als monomer und lösungsmittelfrei behandelt.<sup>[6]</sup> Da es bei stärkerer Solvatisierung oder Oligomerisierung eine deutliche

[\*] Prof. D. B. Grotjahn

Department of Chemistry, San Diego State University  
5500 Campanile Drive, San Diego, CA 92182-1030 (USA)  
Fax: (+1) 619-594-4634

E-mail: grotjahn@chemistry.sdsu.edu

Prof. L. M. Ziurys, Dr. A. J. Apponi, M. A. Brewster, Dr. J. Xin  
Department of Chemistry, Department of Astronomy

Steward Observatory, University of Arizona

Tucson, AZ 85721 (USA)

Fax: (+1) 520-621-1532

E-mail: lziurys@as.arizona.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch die National Science Foundation (Förder-Nr. CHE 9531244, D.B.G. und L.M.Z., und AST 95-03274) und die NASA unterstützt (Förder-Nr. NAGW 2989, L.M.Z.).

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.