

Synthese des Proteinphosphatase-2A-Inhibitoren (4S,5S,6S,10S,11S,12S)-Cytostatin**

Laurent Bialy und Herbert Waldmann*

Professor Lutz F. Tietze zum 60. Geburtstag gewidmet

- Manzer, T. J. Marks, K. Morokuma, K. M. Nicholas, R. Periana, L. Que, J. Rostrup-Nielsen, W. M. H. Sachtler, L. D. Schmidt, A. Sen, G. A. Somorjai, P. C. Stair, B. R. Stults, W. Tumas, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 953–996.
- [5] H.-U. Wüstefeld, F. Schüth, W. C. Kaska, G. D. Stucky, B. Krebs, GdCh-Jahrestagung, Würzburg, **2001**.
- [6] G.-J. ten Brink, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Science* **2000**, 287, 1636–1639.
- [7] S. Stahl, J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2298–2311; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2181–2192.
- [8] D. Wolf, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3545–3547; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 38, 3351–3353.
- [9] R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 987–1007.
- [10] R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2599.
- [11] K. Nakata, Y. Yamaoka, T. Miyata, Y. Taniguchi, K. Takaki, Y. Fujiwara, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 473, 329–334.
- [12] M. Kurioka, K. Nakata, T. Jintoku, Y. Taniguchi, K. Takaki, Y. Fujiwara, *Chem. Lett.* **1995**, 244.
- [13] Y. Taniguchi, T. Hayashida, H. Shibasaki, D. Piao, T. Kitamura, T. Yamaji, Y. Fujiwara, *Org. Lett.* **1999**, 1, 557–559.
- [14] M. Asadullah, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Angew. Chem.* **2000**, 111, 2609–2612; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2475–2478.
- [15] M. Lin, A. Sen, *Nature* **1994**, 368, 613–615.
- [16] M. Lin, T. E. Hogan, A. Sen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4574–4580.
- [17] J. Schwarz, V. P. W. Böhm, M. G. Gardiner, M. Grosche, W. A. Herrmann, W. Heringer, G. Raudaschl-Sieber, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1773–1780.
- [18] T. Strassner, M. Muehlhofer, W. A. Herrmann, unveröffentlichte Ergebnisse, **2001**.
- [19] T. Strassner, unveröffentlichte Ergebnisse, **2001**.
- [20] A. L. Spek, PLUTON, Utrecht University, The Netherlands, **2001**.
- [21] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785–789.
- [22] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1992**, 97, 9173–9177.
- [23] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648–5652.
- [24] Gaussian 98 (Revision A.7), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1998**.
- [25] T. Weskamp, W. C. Schattenmann, M. Spiegler, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2631–2633; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2490–2493.
- [26] T. Weskamp, F. J. Kohl, W. Heringer, D. Gleich, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2573–2576; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2416–2419.
- [27] M. S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6543–6554.
- [28] A. Fürstner, O. R. Thiel, L. Ackermann, H.-J. Schanz, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2204–2207.
- [29] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, 1, 953–956.
- [30] W. A. Herrmann, C. W. Kohlpaintner, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1588–1609; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1524–1544.
- [31] W. A. Herrmann, J. A. Kulpe, W. Konkol, H. Bahrmann, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 389, 85–101.
- [32] V. P. W. Böhm, T. Weskamp, C. W. K. Gstötmayr, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1672–1674; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1602–1604.
- [33] W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2602–2605; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2371–2374.
- [34] S. Caddick, F. G. N. Cloke, G. K. B. Clentsmith, P. B. Hitchcock, D. McKerrecher, L. R. Titcomb, M. R. V. Williams, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617–618, 635–639.

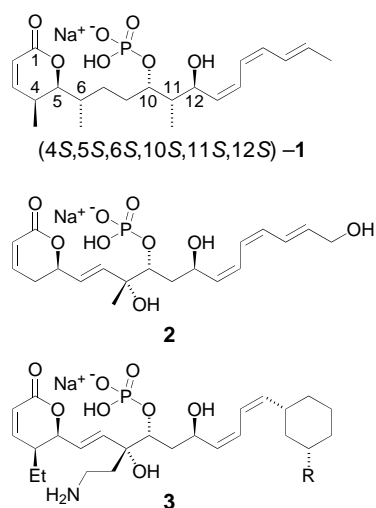
Die reversible Phosphorylierung von Proteinen wird von lebenden Organismen als zentraler Mechanismus zur Regulierung von zellulären Prozessen verwendet, und die fehlerhafte Phosphorylierung von Proteinen ist an vielen Krankheiten wie Krebs oder Diabetes beteiligt.^[1] Die Proteine werden durch Proteinkinasen (PK) phosphoryliert und durch Proteinphosphatasen (PP) dephosphoryliert. PKs sind etablierte Objekte der Wirkstoffforschung.^[2] Dagegen ist die Entwicklung niedermolekularer Inhibitoren der PP's erst seit Kurzem^[3] ein schnell wachsendes Forschungsgebiet der klinischen Biologie und der medizinischen Chemie.^[4] In der Natur vorkommende PP-Inhibitoren wurden intensiv zur PP-Inhibition in biologischen Experimenten genutzt.^[5] Daher können Naturstoffe mit PP-inhibitorischer Wirkung als wertvolle „Startpunkte“ im Strukturraum zur Entwicklung wirkungsvoller und selektiver PP-Inhibitoren angesehen werden. Dies wurde kürzlich durch die Festphasensynthese und biologische Untersuchung von Analoga des Cdc25-Phosphatase-Inhibitors Dysidiolide belegt.^[6]

Der in der Natur vorkommende PP2A-Inhibitor Cytostatin **1** (IC₅₀ = 210 nM^[7a]), der von Ishizuka et al. aus einem *Streptomyces*-Stamm isoliert wurde,^[7b] inhibiert die Adhäsion von B16-Melanomzellen an Laminin und Kollagen, zeigt antimetastatische sowie cytotoxische Eigenschaften^[7c] und induziert in B16-Melanomzellen^[7d] in submikromolaren Konzentrationen Apoptose. Hier stellen wir die Synthese des (4S,5S,6S,10S,11S,12S)-Isomers von Cytostatin vor.

Ishizuka et al. klärten die Konstitution von Cytostatin auf, nicht jedoch dessen relative und absolute Konfiguration.^[7e] Bei der Syntheseplanung zogen wir deshalb Rückschlüsse aus den strukturverwandten Naturstoffen Fostriecin **2**^[8] und den Phoslactomycinen **3**.^[9] Die Konfiguration der Stereozentren 4 und 5 sowie 10–12 wurde analog gewählt, da die Biosynthesen der Naturstoffe möglicherweise ähnlich sind und gleiche Edukte oder Biokatalysatoren bei den Synthesen zum Einsatz kommen. Das Stereozentrum 6 wurde willkürlich festgelegt. Wegen der unbekannten Konfiguration des Naturstoffs wurde bei der Syntheseplanung besonderer Wert auf eine größtmögliche stereochemische Flexibilität gelegt, so dass die Konfiguration schnell und zuverlässig variiert werden kann (wenn nötig). Dies wurde durch die Durchführung der Aldoladdition nach Evans (die den Zugang zu *syn*- und *anti*-

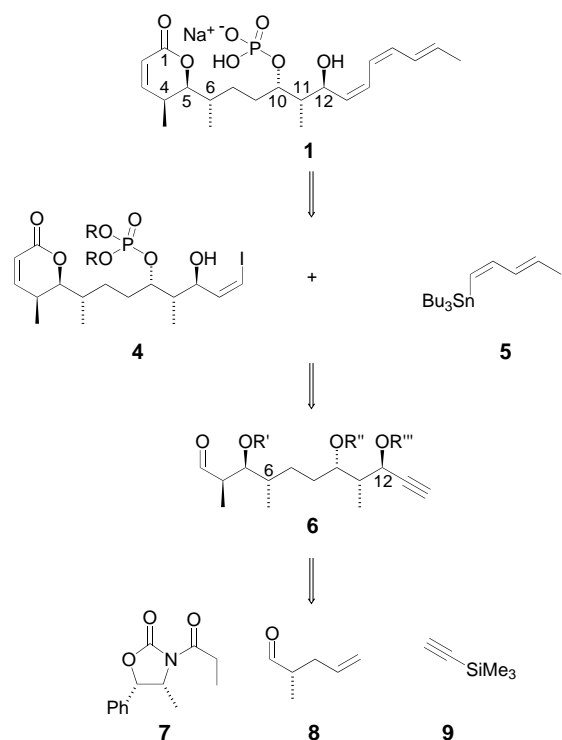
[*] Prof. Dr. H. Waldmann, Dipl.-Chem. L. Bialy
Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie
Abteilung Chemische Biologie
Otto-Hahn-Straße 11, 44227 Dortmund (Deutschland)
Fax: (+49)231-133-2499
und
Universität Dortmund
Fachbereich 3, Organische Chemie
44221 Dortmund (Deutschland)
E-mail: herbert.waldmann@mpi-dortmund.mpg.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.



Aldolprodukten in beiden enantiomeren Formen gestattet^[10], der asymmetrischen Evans-Alkylierung sowie der stereoselektiven Reduktion eines Alkinons sichergestellt.^[11] Für Letztere sind effiziente, zu beiden Isomeren führende, reagenkontrollierte Methoden bekannt.

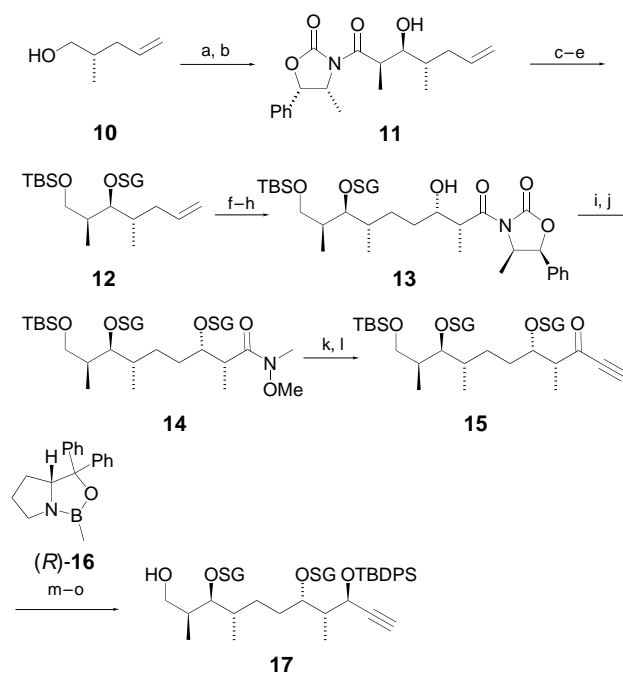
Um die labile Trien-Einheit in einem späten Syntheseschritt einzuführen und eine Synthese zu entwickeln, die einen bequemen Zugang zu stabileren Analoga des Naturstoffs eröffnet, wurde **1** retrosynthetisch in das Vinylidiod **4** und das Dienylstannan **5** zerlegt. **4** und **5** sollten über eine Stille-Kupplung miteinander verknüpft werden (Schema 1).^[12] Die in **4** enthaltene α,β -ungesättigte Lacton-Einheit wurde auf den β -Hydroxyaldehyd **6** zurückgeführt, der durch eine Still-Gennari-Olefinierung^[13] und eine anschließende Umsetzung zum Lacton erhältlich sein sollte. Es war vorgesehen, die



Schema 1. Retrosynthese von (4S,5S,6S,10S,11S,12S)-Cytostatin.

beiden *syn*-Diol-Einheiten in C5/C6- und C10/C11-Stellung von **1** durch asymmetrische Aldoladdition mit dem *N*-Propionyloxazolidinon **7** als Nucleophil aufzubauen.^[14] Der chirale Aldehyd **8**, der durch asymmetrische Alkylierung^[15] des gleichen Oxazolidinons **7** erhältlich ist, sollte in einer ersten Aldoladdition als Elektrophil fungieren. Eine zweite Aldoladdition war nach Überführung der Doppelbindung in eine Formylgruppe geplant. Die hierbei entstehende *N*-Acylverbindung sollte mit Trimethylsilylacetylen **9** als Nucleophil in ein Alkynylketon umgewandelt, und **6** in einer anschließenden Reduktion als Vorstufe von **4** erhalten werden.

Der chirale Alkohol **10** wurde wie von Evans et al. beschrieben synthetisiert^[15] und durch Swern-Oxidation in den entsprechenden Aldehyd überführt. Das flüchtige Produkt wurde in einer asymmetrischen Aldoladdition mit dem aus **7** erhaltenen Dibutylborenolat umgesetzt. Das kristalline Aldoladdukt **11** entstand hoch stereoselektiv und in hoher Ausbeute (Schema 2). Die in Spuren nachgewiesenen, unerwünschten Diastereomere konnten bequem durch Umkristallisieren abgetrennt werden. Nach dem Schützen der Hydroxyfunktion als Methoxymethyl(MOM)-ether, dem Entfernen des chiralen Auxiliars durch Reduktion mit *in situ*



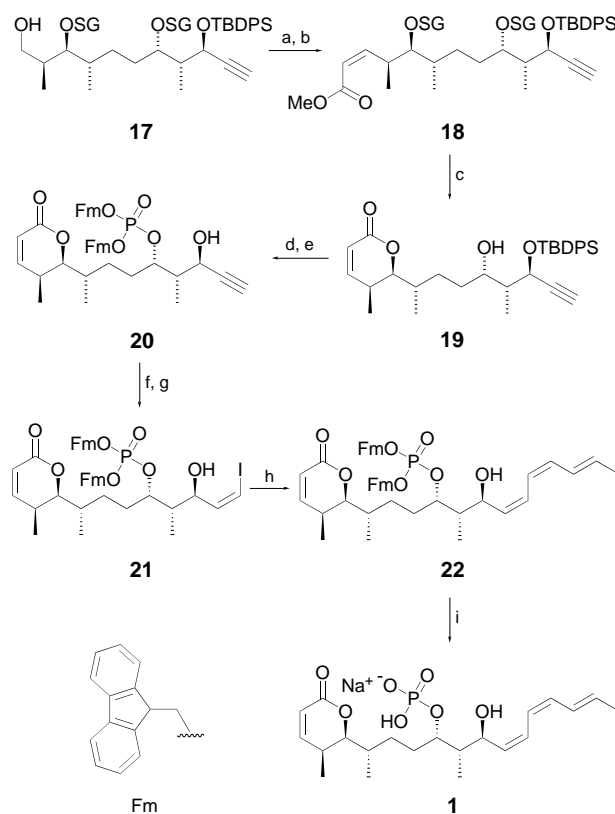
Schema 2. Synthese des Intermediats **17**, das alle Stereozentren enthält. a) $(\text{COCl})_2$, DMSO, NEt_3 , CH_2Cl_2 , -78°C bis RT; b) **7**, Bu_2BOTf , DIPEA, CH_2Cl_2 , -78°C bis RT; dann H_2O_2 , pH 7, 0°C bis RT; 68% (2 Stufen); c) MOMCl, DIPEA, CH_2Cl_2 , RT, 97%; d) LiBH_4 , H_2O , Et_3O , 0°C bis RT, 78%; e) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 97%; f) 9-BBN, THF, RT, dann H_2O_2 , NaOH, 83%; g) $(\text{COCl})_2$, DMSO, NEt_3 , CH_2Cl_2 , -78°C bis RT; h) **7**, Bu_2BOTf , DIPEA, CH_2Cl_2 , -78°C bis RT, dann H_2O_2 , pH = 7, 0°C bis RT; TBSCl, NEt_3 , DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 86% (2 Stufen); i) Me_3Al , $[\text{H}_2\text{NMeOMe}]^+\text{Cl}^-$, THF, -10°C bis 0°C , 84%; j) MOMCl, DIPEA, CH_2Cl_2 , RT, 92%; k) **9**, BuLi , -78°C , THF, -78°C bis -10°C ; l) Borax, Methanol, H_2O , -10°C bis RT, 95% (2 Stufen); m) (*R*)-**16**, $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, THF, -30°C , 96%; n) TBDPSCl, Imidazol, DMF, RT; o) HF/Pyridin, THF, RT, 40 min, 88% (2 Stufen). DIPEA = Diisopropylethylamin, 9-BBN = Borabicyclo[3.3.1]nonan, Tf = Trifluormethansulfonyl, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, SG = MOM = Methoxymethyl.

hergestelltem „LiBH₃OH“^[16] und dem Derivatisieren des primären Alkohols zum *tert*-Butyldimethylsilyl(TBS)-ether wurde das Olefin **12** in einer hohen Gesamtausbeute isoliert. Nach Hydroborierung der Doppelbindung durch 9-BBN und oxidativer Aufarbeitung sowie anschließender Swern-Oxidation des primären Alkohols wurde das gewünschte Aldehyd-Intermediat erhalten. Wie erwartet ergab eine zweite *syn*-Aldoladdition mit dem aus dem Acyloxazolidinon **7** hergestellten Borenolat das β -Hydroxyamid **13** in hoher Ausbeute und mit hoher Stereoselektivität (nur ein einziges Diastereomer konnte durch ¹H-NMR-Spektroskopie detektiert werden). Die absolute Konfiguration des Aldoladdukts **13** wurde unter der Annahme bestimmt, dass die Reaktion reagenskontrolliert mit *syn*-Selektivität abläuft, wie es für viele andere Reaktionen beschrieben wurde.^[14] Die im Verlauf der Aldoladdition abgespaltene TBS-Schutzgruppe konnte problemlos wieder selektiv eingeführt werden.

Zum Aufbau des letzten Stereozentrums wurde ein Alkynylketon benötigt. Dafür wurde das Acyloxazolidinon **13** in das vollständig geschützte Weinreb-Amid **14** umgewandelt und anschließend mit Lithiumtrimethylsilylacetylid umgesetzt. Nach der Abspaltung der TMS-Schutzgruppe durch katalytische Mengen Borax in Methanol wurde **15** in hoher Ausbeute erhalten. Die stereoselektive Reduktion der Keto-Funktion wurde mit verschiedenen Reagentien untersucht, darunter Alpin-Boran^[11a] und Boran in Gegenwart eines von Phenylglycin abgeleiteten Oxazaborolidins.^[11e] Die höchsten Ausbeuten wurden mit Boran und zwei Äquivalenten des Oxazaborolidins (*R*)-**16** erzielt.^[11c,d] Der gewünschte sekundäre Alkohol entstand nahezu quantitativ, ein zweites Diastereomer konnte durch ¹H-NMR-Spektroskopie nicht nachgewiesen werden. Für den Schutz der propargylischen Alkoholfunktion war nun eine Schutzgruppe nötig, die unter den Bedingungen der geplanten Still-Gennari-Olefinierung und der anschließenden sauer vermittelten Lactonbildung nicht abgespalten wird. Zusätzlich sollte sie auch bei der Entfernung der TBS-Schutzgruppe stabil sein. Nach umfangreichen Untersuchungen wählten wir die *tert*-Butyldiphenylsilyl-(TBDPS)-Schutzgruppe aus, die alle diese Kriterien erfüllt. Nach Einführung der TBDPS-Gruppe gelang die selektive Entschützung der TBS-Gruppe zum primären Alkohol **17** am besten mit HF/Pyridin.

Nach Oxidation des Alkohols **17** mit dem Dess-Martin-Periodinan (DMP)^[17] wurde der erhaltene Aldehyd unter Still-Gennari-Bedingungen in das (*Z*)-Olefin **18** überführt (Schema 3). Bei der nachfolgenden Entfernung der MOM-Schutzgruppen mit CBr₄ in 2-Propanol (wobei vermutlich HBr *in situ* entsteht)^[18] wurde gleichzeitig das Lacton **19** gebildet.

Die Phosphatgruppe wurde an diesem Punkt der Synthese eingeführt, um einen flexiblen Zugang zu unterschiedlichen, phosphorylierten Analoga des Naturstoffs entwickeln zu können. Die richtige Wahl der Phosphatschutzgruppe war hier entscheidend. Erste Experimente mit der Methoxybenzylschutzgruppe, die bei der Synthese des Fostriecins erfolgreich angewandt wurde,^[8b] führten nicht zum Erfolg. Auch die Wahl des Cyanethylesters erwies sich als falsch, da im letzten Syntheseschritt nur eine Cyanethylschutzgruppe abgepalten werden konnte, ohne dabei das Molekül zu zerstören.



Schema 3. Abschluss der Synthese. a) DMP, CH₂Cl₂, NaHCO₃, 93%; b) (CF₃CH₂O)₂P(O)CH₂C(O)OMe, [18]Krone-6, KHMDS, THF, –78 °C, 92%; c) CBr₄, 2-Propanol, 82 °C, 83%; d) (FmO)₂PNiPr₂, Tetrazol, CH₂Cl₂/CH₃CN, 0 °C bis RT; dann I₂, Pyridin, H₂O, THF, 95%; e) HF/Pyridin, THF, RT, 28 h, 82%; f) NIS, AgNO₃, DMF, RT, quant.; g) K⁺–OOC–N=N–COO[–]–K⁺, HOAc, 2-Propanol/Dioxan, 63%; h) **5**, [PdCl₂(CH₃CN)₂], DMF/THF, 62%; i) NET₃/CH₃CN = 1/5, RT, dann Na⁺-Dowex-Harz, 85%. DMP = Dess-Martin-Periodinan, KHMDS = Kaliumbis(trimethylsilyl)azid, NIS = *N*-Iodsuccinimid, SG = MOM.

Letztlich ermöglichte die Verwendung des Fluorenylmethylesters^[19] die erfolgreiche Abspaltung der Schutzgruppen.

Die Phosphatgruppe wurde durch Phosphitylierung mit anschließender Oxidation eingeführt, und nach selektiver Abspaltung der TBDPS-Gruppe wurde das gewünschte Alkin **20** in hoher Ausbeute erhalten. Die Überführung von **20** in das (*Z*)-Vinyljodid **21** erwies sich als problematisch. Nach umfangreichen Untersuchungen gelang die Umsetzung des Alkins zum Alkinyliodid durch Silbernitrat-katalysierte Iodierung und nachfolgende Reduktion der Dreifachbindung mit Diimin.^[20] Bei allen untersuchten Reaktionsbedingungen traten unerwünschte Nebenreaktionen auf, vor allem die Reduktion und Ringöffnung des α,β -ungesättigten Lactons. Diese Nebenreaktionen konnten jedoch durch Herstellung des Diimins *in situ* in 2-Propanol weitgehend unterdrückt werden. **21** wurde in 63% Ausbeute erhalten (Schema 3). Dieses Intermediat wurde für die Stille-Kupplung mit dem (*Z,E*)-Dienylstannan **5** mit [PdCl₂(CH₃CN)₂] als Katalysator und ohne weitere Phosphanliganden eingesetzt.^[12] Unter diesen Bedingungen entstand das empfindliche (*Z,Z,E*)-Trien **22** in zufriedenstellender (62%) Ausbeute. Das Dienylstannan **5** wurde ausgehend von Crotonaldehyd durch Überführung in das Dibromolefin mit CBr₄ und PPh₃, Behandlung mit

BuLi und Bu_3SnCl zum Eninstannan sowie anschließende Hydrozirconierung synthetisiert (nicht gezeigt). Danach wurde die Phosphatschutzgruppe entfernt. Bei der Behandlung des Phosphorsäuretriesters **22** mit einem Überschuss Triethylamin wurden beide Fluorenylmethylgruppen in einer β -Eliminierung abgespalten, und **1** wurde in 85 % Aubeute isoliert.

Synthetisches **1** zeigt einen spezifischen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = +50$ ($c = 0.114$ in $[\text{D}_4]\text{MeOH}$). Leider kann dieser Wert nicht zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des Naturstoffs herangezogen werden, da Ishizuka et al. keine Angaben zum spezifischem Drehwert ihrer isolierten Verbindung machten.^[7e]

Die PP2A-inhibierende Wirkung von synthetischem **1** wurde mit *p*-Nitrophenylphosphat als Substrat untersucht.^[7a] Der IC_{50} -Wert für **1** beträgt 33 nM. Dieser Wert ist um eine Größenordnung niedriger als der des Naturstoffs. Unsere Annahme hinsichtlich der absoluten Konfiguration des Naturstoffs sollte demnach zumindest für die meisten Stereozentren zutreffend sein.

Wir haben eine asymmetrische Synthese des (4*S*,5*S*,6*S*,10*S*,11*S*,12*S*)-Isomers des PP2A-Inhibitors Cytostatin entwickelt. Die Synthese nutzt ausschließlich reagenskontrollierte Reaktionen und ist damit stereochemisch flexibel. Sie ermöglicht den zuverlässigen und effizienten Zugang zu jedem gewünschten Cytostatin-Isomer. Die erfolgreich etablierte Synthese eröffnet Möglichkeiten für weitergehende biologische Untersuchungen und neue Anti-Tumorstoffe.

Eingegangen am 31. Januar 2002 [Z18620]

- [1] T. Hunter, *Cell* **2000**, 100, 113–127.
- [2] Übersichtsartikel: A. J. Bridges, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2541–2572.
- [3] Z.-Y. Zhang, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, 5, 416–423.
- [4] Siehe zum Beispiel: J. S. Lazo, D. C. Aslan, E. C. Southwick, K. A. Cooley, A. P. Ducruet, B. Joo, A. Vogt, P. Wipf, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 4042–4049; R. A. Urbanek, S. J. Suchard, G. B. Steelman, K. S. Knappenberger, L. A. Sygowski, C. A. Veale, M. J. Chapdelaine, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1777–1793.
- [5] a) K. Hinterding, D. Alonzo-Díaz, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 716–780; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 668–749; b) J. E. Sheppeck II, C.-M. Gauss, A. R. Chamberlin, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, 5, 1739–1750.
- [6] a) D. Brohm, S. Metzger, A. Bhargava, O. Müller, F. Lieb, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 319–323; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 307–311; b) J. L. Blanchard, D. M. Epstein, M. D. Boisclair, J. Rudolph, K. Pal, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 2537–2538; c) M. Takahashi, K. Dodo, Y. Sugimoto, Y. Aoyagi, Y. Yamada, Y. Hashimoto, R. Shirai, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 2571–2574.
- [7] a) M. Kawada, M. Amemiya, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *Biochim. Biophys. Acta* **1999**, 1452, 209–217; b) M. Amemiya, M. Ueno, M. Osono, T. Masuda, N. Kinoshita, C. Nishida, M. Hamada, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 536–540; c) T. Masuda, S.-I. Watanabe, M. Amemiya, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1995**, 48, 528–529; d) M. Kawada, M. Amemiya, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *Jpn. J. Cancer Res.* **1999**, 90, 219–225; e) M. Amemiya, T. Someno, R. Sawa, H. Naganawa, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 541–544.
- [8] a) Strukturaufklärung: G. C. Hokanson, J. C. French, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 462–466; D. L. Boger, M. Hikota, B. M. Lewis, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1748–1753; b) Synthese: D. L. Boger, S. Ichikawa, W. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4161–4167; D. E. Chavez, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3779–3782; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3667–3670.

- [9] Strukturaufklärung: T. Kohama, T. Nakamura, T. Kinoshita, I. Kaneko, A. Shiraishi, *J. Antibiot.* **1993**, 46, 1512–1519; T. Shibata, S. Kurihara, K. Yoda, H. Haruyama, *Tetrahedron* **1995**, 51, 11999–12012.
- [10] M. Braun, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl) 4th Ed.* 1952–, Vol. E21b, **1995**, S. 1612–1712.
- [11] a) M. M. Midland, D. C. McDowell, R. L. Hatch, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 867–869; b) P. V. Ramachandran, A. V. Teodorovic, M. V. Rangaishenvi, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2379–2386; c) K. A. Parker, M. W. Ledebor, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3214–3217; d) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551–5553; e) J. Bach, R. Berenguer, J. Garcia, T. Loscertales, J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9021–9025; f) K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8738–8739.
- [12] J. K. Stille, B. L. Groh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 813–817.
- [13] W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405–4408.
- [14] D. A. Evans, J. A. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127–2129.
- [15] D. A. Evans, S. L. Bender, J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2506–2526.
- [16] T. D. Penning, S. D. Djuric, R. A. Haack, V. J. Kalish, J. M. Myashiro, B. W. Rowell, S. S. Yu, *Synth. Commun.* **1990**, 20, 307–312.
- [17] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277–7287.
- [18] A. S.-Y. Lee, Y.-J. Hu, S.-F. Chu, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2121–2126.
- [19] Y. Watanabe, T. Nakamura, H. Mitsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7407–7410.
- [20] Siehe z. B.: J.-M. Duffault, J. Einhorn, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3701–3704.

Ein effizienter nucleophiler Carben-Katalysator für die asymmetrische Benzoinkondensation**

Dieter Enders* und Ulrike Kallfass

Seit den frühen Arbeiten von Ugai et al.^[1] und Breslow et al.^[2] ist bekannt, dass Thiazoliumsalze wie 3-Ethylthiazoliumbromid oder das natürliche Thiamin (Vitamin B₁) die Kondensation von Benzaldehyd zu Benzoin unter basischen Bedingungen katalysieren. Die ersten Untersuchungen einer asymmetrischen Variante der Benzoinkondensation gehen auf Sheehan et al.^[3,4] im Jahr 1966 zurück, die mit (*S*)-4-Methyl-3-(1-naphthyl)-ethylthiazoliumbromid^[4] als Präkatalysator einen damals beachtlichen Enantiomerenüberschuss von 52 % erzielten. In der Folgezeit wurde eine Vielzahl an unterschiedlich substituierten chiralen Thiazoliumsalzen synthetisiert und in der asymmetrischen Benzoinkondensation getestet.^[5–10] Die Enantiomerenüberschüsse (1–57 %) konnten dabei jedoch kaum gesteigert werden.

Ein entscheidender Durchbruch gelang mit der Verwendung von 1,2,4-Triazoliumsalzen,^[11–12] die 1995 von uns in

[*] Prof. Dr. D. Enders, Dipl.-Chem. U. Kallfass
Institut für Organische Chemie der RWTH Aachen
Professor-Pirlet-Straße 1, 52074 Aachen (Deutschland)
Fax: (+49) 241-8092-127
E-mail: enders@rwth-aachen.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken den Firmen Degussa, BASF und Bayer für Chemikalienspenden.