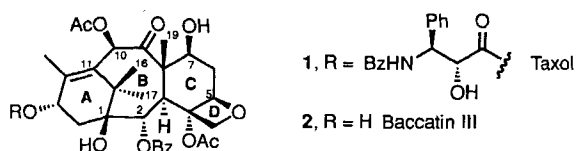


Eine neuartige, intramolekulare Heck-Reaktion: Synthese eines Cholesterin-Baccatin-III- Hybrids**

John J. Masters*, David K. Jung,
Samuel J. Danishefsky*, Lawrence B. Snyder,
Tae Kyo Park, Richard C. A. Isaacs, Cheryl A. Alaimo
und Wendy B. Young

Taxol **1** hat seine Nützlichkeit in der Chemotherapie von Krebserkrankungen bereits erwiesen^[1], und obwohl die Grenzen der Anwendbarkeit von Taxol und verwandten Verbindungen noch klar definiert werden müssen, werden diese Substanzen ihren Platz als Chemotherapeutica finden. Vom chemischen

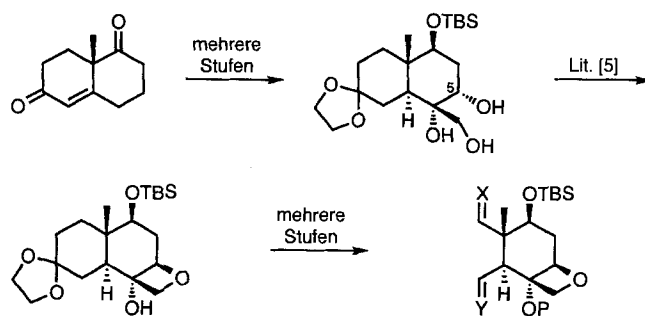


Standpunkt aus betrachtet verdient diese Verbindungsklasse besondere Aufmerksamkeit^[2]. Es war und ist nicht wahrscheinlich, daß eine Totalsynthese einen praktikablen Zugang zum Grundgerüst, Baccatin III **2**, oder zu Taxol **1** selbst ermöglicht. Es gibt keine geeigneten Kombinationen von Ausgangsverbindungen, die Baccatin III in allen Details ähnlich genug sind, um an etwas anderes als eine vielstufige Synthese dieses Naturstoffes zu denken. Aus diesem Grund kann eine Totalsynthese mit den phytochemischen Wegen nicht konkurrieren.

Trotzdem hatte und hat die intellektuelle und experimentelle Herausforderung, die die Totalsynthese von Baccatin III und Taxol bietet, für Chemiker eine spezielle Faszination – auch wenn sie kürzlich von den Arbeitsgruppen von Holton^[3] und Nicolaou^[4] in bewundernswerter Weise und gleichzeitig gemeistert werden konnte. Zudem führte das Baccatin-III-Problem bereits zu konzeptionellen und methodischen Neuerungen in der organischen Synthese^[2]. Das anhaltende Interesse an diesem Gebiet wird auch durch die berechtigte Hoffnung genährt, daß eine Beherrschung des Taxol-Problems einen Zugang zu Verbindungen ermöglicht, die bisher aus dem Baccatin III selbst nicht abgeleitet werden konnten.

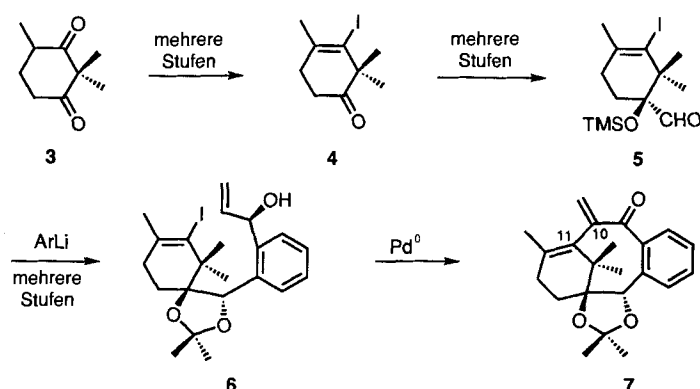
Unsere Forschungen im Taxol-Bereich sind vielfältig: So entwickelten wir einen enantiospezifischen (katalytischen) Weg zur CD-Teilstruktur von Baccatin, mit Anknüpfungsmöglichkeiten für die Ring-A-Teilstruktur^[5, 6]. Im Verlauf dieser Untersu-

chungen gelang es zum ersten Mal, den Oxetanring durch Inversion an C-5 im vollständig funktionalisierten System zu schließen (Schema 1). Bei den Totalsynthesen von Nicolaou et al. und Holton et al. wurde diese Methode verwendet^[7].



Schema 1. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Das Ausgangsmaterial zur Konstruktion von Ring A war das leicht verfügbare 2,2,4-Trimethylcyclohexan-1,3-dion **3**^[8]. Daraus kann man zunächst das Vinylidiod **4**^[9] und anschließend den Aldehyd **5** erhalten. Dieser wird zum Iodid **6** umgesetzt, das in einer intramolekularen Heck-Reaktion **7** ergibt (Schema 2)^[10].



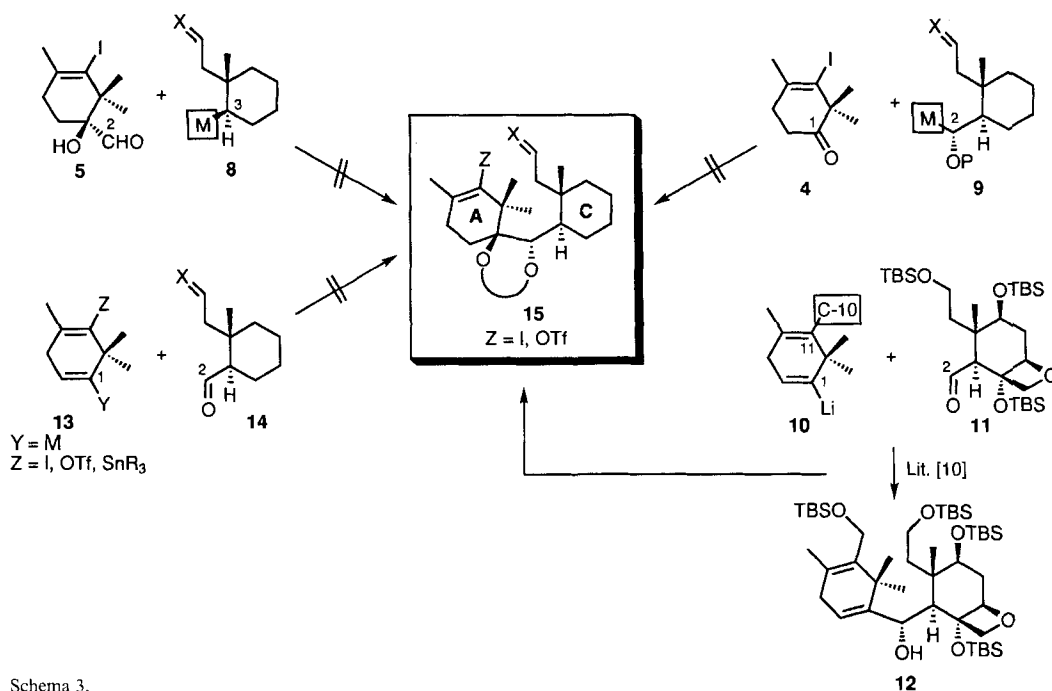
Schema 2. Ar = Aryl.

An diesem Punkt war es nötig zu prüfen, ob sich die intramolekulare Heck-Reaktion auch anwenden läßt, wenn ein C-Ring-Derivat mit C-19-Methylgruppe vorliegt. Denn wie das Studium der Taxol-Literatur^[2] zeigt, können Methoden, die an einfachen Systemen erfolgreich sind, bei komplexeren Modellen versagen, wenn der Ringschluß eine starke C-17-C-19 Methyl-Methyl-Abstoßung nach sich zieht. In den im folgenden beschriebenen Versuchen untersuchten wir die Anwendbarkeit des C-10/C-11-Ringschlusses durch die intramolekulare Heck-Reaktion gerade unter diesen Bedingungen. Um diese entscheidende Frage beantworten zu können, mußten wir, im Vergleich zur Synthese von **6**, ganz neue Wege beschreiten, um eine Verbindung des Typs **15** zu erhalten. Es ist aufschlußreich, die Schwierigkeiten zu betrachten, die sich bei der Verfolgung dieses Zieles ergaben (siehe Schema 3).

[*] Prof. S. J. Danishefsky^[+], Dr. J. J. Masters, Dr. D. K. Jung,
Dr. L. B. Snyder, Dr. T. K. Park, Dr. R. C. A. Isaacs, Dr. C. A. Alaimo,
Dr. W. B. Young
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
1275 York Avenue, New York, NY 10021 (USA)
Telefax: Int. + 212/772-8691

[+] Alternative Adresse:
Department of Chemistry, Havemeyer Hall
Columbia University, New York, NY 10027 (USA)
Telefax: Int. + 212/854-7142

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (NIH, Grant No. AI 16943) gefördert. J. J. M. dankt dem Damon Runyon-Walter Winchell Cancer Fund und W. B. Y. der American Cancer Society für ein Postdoktorandenstipendium. Wir danken Dr. G. Sukenick, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, für Massenspektren.



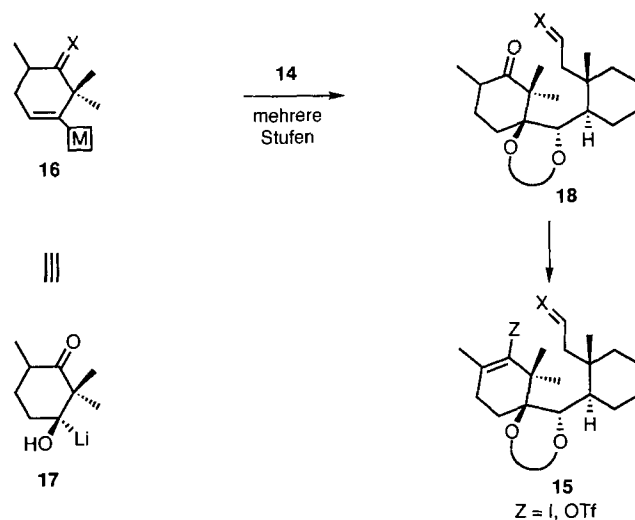
Schema 3.

Die Aussicht, das gewünschte Produkt durch Verknüpfung eines konfigurativen definierten, sekundären sp^3 -hybridisierten C-3-Nucleophils (wie **8**) mit einem Aldehyd vom Typ **5** zu erhalten, erschien recht düster. Die Alternative, ein hochentwickeltes C-2-Nucleophil (wie **9**) mit dem sterisch gehinderten Keton **4** an C-1 umzusetzen, war auch nicht vielversprechender. Aussichtsreicher war die Möglichkeit, ein C-1-Vinyl-Nucleophil an einen hypothetischen C-2-Aldehyd zu addieren. Die prinzipielle Durchführbarkeit einer solchen C-1/C-2-Verknüpfung mit einem voll funktionalisierten CD-System konnten wir bereits zeigen (**10** + **11** → **12**)^[10]. Die Verwendung eines Aldehydes, der keinen Oxetanring enthält, war ein Schlüsselschritt in der Totalsynthese des Taxols von Nicolaou et al., die den Ringschluß an der C-9/C-10-Bindung durchführten^[4, 11]. Da wir uns auf den Ringschluß an der C-10/C-11-Bindung konzentrieren, würde eine strikte Übertragung unseres ersten Weges die Abspaltung eines C_1 -Fragmentes erfordern, das an C-11 gebunden ist (TBSOCH₂ in **12**).

Die Verwendung eines A-Ring-Segmentes (wie **13**), welches gleichzeitig das C-1- sp^2 -Nucleophil enthält und bei dem die C-12/C-11-Doppelbindung so funktionalisiert ist, daß eine Heck-Reaktion oder eine ähnliche Ringschlußreaktion möglich ist, schien zunächst eine gute Alternative zu sein. Tatsächlich probierten wir einige Varianten aus, die als **13** + **14** zusammengefaßt sind, wobei **14** durch Abbau aus cyclischen Vorstufen erhalten wurde. Die Untersuchungen wurden beendet, da wir keine brauchbare Version von **13** fanden.

Deshalb mußten wir untersuchen, wie die „Prä-Heck-Funktionalität“ an C-11 eingeführt werden kann, nachdem die Verknüpfung von C-1 und C-2 stattgefunden hat (vgl. **15** in Schema 3). Dabei würde die für die Heck-Reaktion nötige Funktionalität zu einem späten Zeitpunkt entstehen, möglicherweise aus einem Keton wie **18**. Es würde auch nötig sein, die Doppelbindung C-14/C-1 zumindest formal zu hydrieren und eventuell die Sauerstoffatome an C-1 und C-2 in eine Ringanordnung zu zwingen, um den Ringschluß an C-10/C-11 zu begünstigen. Zur Herstellung des gewünschten Ring-A-Bausteins benötigt man deshalb ein C-1- sp^2 -Nucleophil wie **16** (X ist nicht spezifiziert),

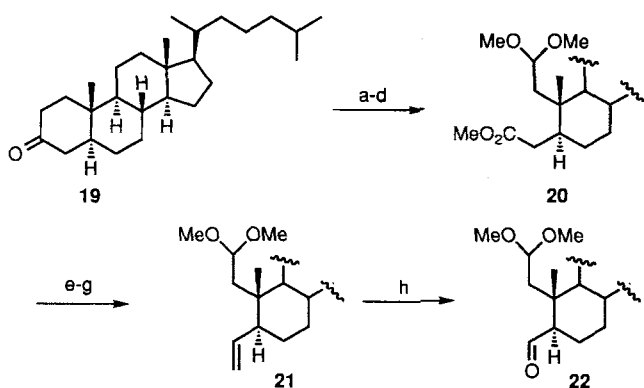
das die Funktionalität des hypothetischen Nucleophils **17** aufweist (Schema 4).



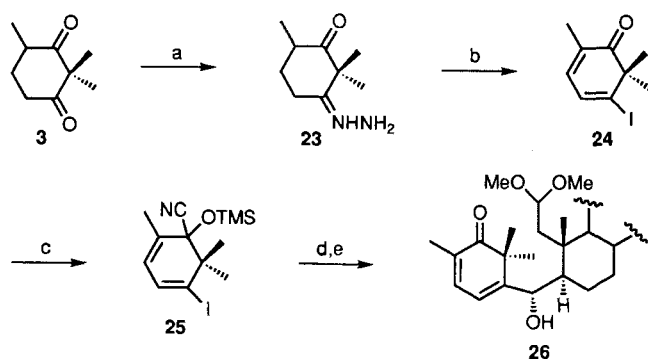
Schema 4.

5α -Cholestan-3-on **19** kann als ausreichend funktionalisiertes Ring-C-System zum Test dieser Überlegungen dienen (Schema 5)^[12]. Das käufliche Steroid wurde zunächst zum Acetal-ester **20** abgebaut. Der C-2-Ester wurde durch Reduktion und anschließende Grieco-Reaktion zur Vinylverbindung **21** umgesetzt^[13], deren Ozonolyse den gewünschten C-2-Aldehyd **22** ergab.

Um eine **16** analoge Verbindung zu erhalten, gingen wir vom Ioddien **25** aus, das man in einer dreistufigen Synthese aus **3** erhalten kann (Schema 6). Der erste Schritt ist die Bildung des Monohydrazons **23** an der sterisch weniger gehinderten Position. Behandelt man **23** mit Iod und Diazabicyclononan (DBN) in THF unter Rückfluß, erhält man das Ioddienon **24**, das zum gewünschten Produkt **25** cyanidiert wurde. Bemerkenswert ist,



Schema 5. a) $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$, THF, TBSCl, -78°C ; 92%; b) Dimethyldioxiran, CH_2Cl_2 , 0°C , dann Amberlyst 15; 88%; c) $\text{Pb}(\text{OAc})_2$, 1:1 $\text{MeOH}/\text{C}_6\text{H}_6$, 0°C , quant.; d) MeOH , Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS), 70°C ; 89%; e) LiAlH_4 , THF, 0°C , quant.; f) $o\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SeCN}$, Bu_3P , THF, RT, 86%; g) H_2O_2 , THF, RT, 90%; h) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , dann PPh_3 , 91%.

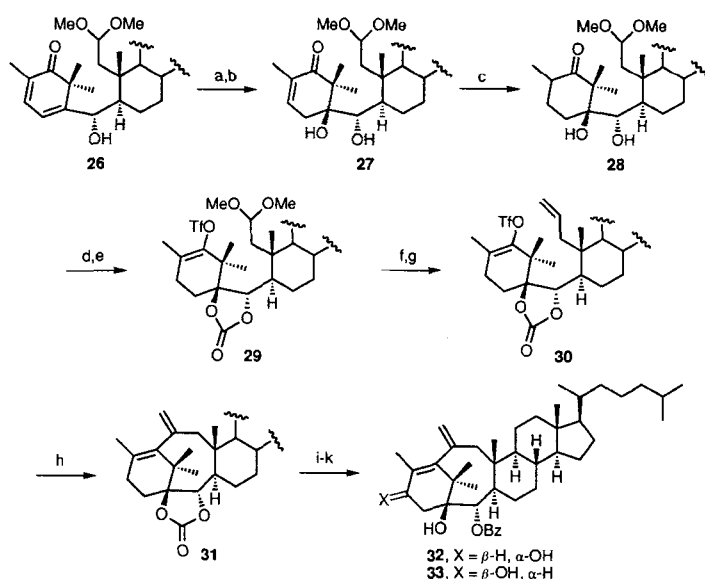


Schema 6. a) H_2NNH_2 , Et_3N , EtOH, RT, 71%; b) I_2 , DBN, THF, Rückfluß, 40%; c) TMSCN , KCN (cat), $[\text{18}]\text{Krone-6}$ (cat), CH_2Cl_2 , RT, 97%; d) $t\text{BuLi}$, THF, -78°C , dann **22**, 90%; e) $n\text{Bu}_4\text{NF}$, THF, 0°C , quant.

daß es möglich war, das Vinylidiod **25** zu lithieren; die Lithiumverbindung reagierte mit dem Aldehyd **22** und ergab durch Abspaltung der Cyangruppe das Dienon **26** als ein Stereoisomer bezüglich C-2^[14].

Mit **26** lag eine maskierte Vorstufe des Typs **15** für eine Heck-Reaktion vor (Schema 7). Entscheidend war nun die Epoxidierung von **26** mit Vanadylacetylacetonat, die das gewünschte β -Epoxid erzeugt^[11, 15]. Eine Lösung dieses Enonepoxids reagierte in Ethanol mit Wasserstoff unter der Katalyse von 10% Palladium auf Aktivkohle zum γ -Hydroxyenon **27**. Auf diese Weise konnten die kritischen Hydroxygruppen an C-1 und C-2 eingeführt werden. Die Hydroxygruppe an C-1 wurde durch die anschließende Reduktion des Enons stabilisiert. Beim Diol **28** wurden die Hydroxygruppen an C-1 und C-2 als cyclisches Carbonat geschützt^[16]. Die Einführung der kritischen Enolfunktion (siehe **29**) gelang durch Deprotonierung des Ketons mittels Kalium(bis(trimethylsilyl)amid in Gegenwart von *N*-Phenyltri-fluoromethansulfonimid^[17]. Die Spaltung des Acetals setzte den entsprechenden Aldehyd frei, der über Methylenierung zum gewünschten Produkt **30** führte (Gesamtausbeute ausgehend von 5α -Cholestan-3-on **19**: 16%). Damit waren die Vorbereitungen für die intramolekulare Heck-Reaktion abgeschlossen.

Durch Behandlung von **30** mit Tetrakis(triphenylphosphan)-palladium(0) und Kaliumcarbonat ließ sich bei 85°C in Acetonitril tatsächlich das Zielsystem **31** in 50% Ausbeute erhalten^[18]. **31** wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse charakterisiert. Die Ringöffnung des Carbonates mit Phenyllithium^[3, 4] ergab das C-2-Benzooat. Über allylische Oxidation und anschließende



Schema 7. a) $\text{VO}(\text{acac})_3$, $t\text{BuOOH}$, CH_2Cl_2 , 0°C , 91%; b) H_2 , 10% Pd/C , EtOH, 0°C , 90%; c) b dann HOAc , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 56% (ausgehend vom Epoxid); d) Cl_2CO , Pyridin, CH_2Cl_2 , 0°C , quant.; e) $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$, PhNTf_2 , THF, -78°C , 90%; f) *p*-TsOH, 4:1 Aceton/ H_2O , 75°C , 80%; g) $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$, $t\text{BuOK}$, THF, 0°C , 95%; h) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (1.15 Äquiv.), K_2CO_3 , CH_3CN , 85°C , 5 h, 50%; i) PhLi , THF, -78°C , 75%; j) Pyridiniumchromat (PDC), $t\text{BuOOH}$, C_6H_6 , RT, 39%; k) NaBH_4 , CeCl_3 , $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0°C , 52% **32** und 39% **33**.

Reduktion konnte die steriode Baccatin-III-Struktur **32** zusammen mit dem C-13-Epimer **33** erhalten werden^[19]. Auf dem hier vorgestellten relativ kurzen Weg sollten sich auch andere funktionalisierte ABC-Baccatin-III-Hybridsysteme synthetisieren lassen.

Experimentelles

Alle Verbindungen ergaben befriedigende ^1H -NMR-, IR- und Massenspektren.

31: In einen 15 mL-Kolben wurden **30** (94.7 mg, 0.135 mmol), K_2CO_3 (37.0 mg, 0.270 mmol) und 4 Å-Molekularsieb gegeben. Diese Mischung wurde in 5 mL Acetonitril aufgenommen, und der Kolben in ein 85°C heißes Ölbad gesetzt. $[(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}]$ (179 mg, 0.155 mmol) wurde innerhalb 4.5 h portionsweise zugegeben (je 5–10 mg), so daß die Lösung immer bernsteinfarben blieb. Um die Reaktion zu vervollständigen, wurde die Mischung noch eine weitere halbe Stunde gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann abgekühlt, mit Diethylether verdünnt, durch Celite gefiltert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde in Diethylether aufgenommen, zweimal mit gesättigter NH_4Cl -Lösung gewaschen und über K_2CO_3 getrocknet. Einengen im Vakuum und Reinigung des Rückstandes durch Flashchromatographie (SiO_2 , 92:8 Petrolether/Diethylether) ergibt 37.2 mg (50%) **31** als farblores Pulver. – Schmp. $204\text{--}205^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} = 34.0$ ($c = 0.47$; CH_2Cl_2); IR (Film): $\nu = 2950, 2934, 2867, 1806, 1623, 1457, 1443, 1375, 1034\text{ cm}^{-1}$; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.10$ (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.51 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz), 2.81–2.70 (m, 1H), 2.45 (d, 1H, $J = 16.7$ Hz), 2.20–2.11 (m, 1H), 2.14 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 2.06–1.87 (m, 4H), 1.85–1.70 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.68–1.60 (m, 1H), 1.57–1.45 (m, 3H), 1.40–0.70 (m, 16H), 1.32 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.89 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 0.87 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.81 (s, 3H), 0.64 (s, 3H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.8, 143.6, 140.1, 134.4, 116.4, 93.6, 81.3, 56.8, 56.1, 49.4, 44.9, 43.3, 42.5, 41.5, 40.2, 39.9, 39.5, 36.1, 35.7, 35.6, 32.1, 30.1, 28.2, 28.0, 25.7, 24.1, 23.9, 23.7, 23.1, 23.0, 22.8, 22.5, 21.8, 20.5, 18.6, 18.2, 12.1$; MS (MH_3^+): ber. für $\text{C}_{37}\text{H}_{58}\text{O}_3$ (M^+) 550, gef. für: ($M + 1$)⁺ 551, ($M + \text{NH}_4$)⁺ 568.

32- α -OH: farblores Pulver; Schmp. $101\text{--}102^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} = 8.5$ ($c = 0.20$; CHCl_3). IR (Film): $\nu = 3662$ (br), 2931, 1711, 1277 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.97$ (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.51–7.48 (m, 1H), 7.40–7.36 (m, 2H), 5.36 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 5.04 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 4.90–4.86 (m, 1H), 4.60 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 2.60–2.58 (m, 1H), 2.41 (dd, 1H, $J = 10.0, 15.1$ Hz), 2.35 (s, 2H), 2.12 (dd, 1H, $J = 4.8, 15.1$ Hz), 1.98 (s, 1H), 1.93–1.90 (m, 1H), 1.88 (d, 3H, $J = 1.1$ Hz), 1.78–1.74 (m, 1H), 1.69–1.67 (m, 3H), 1.57–1.55 (m, 3H), 1.46–1.40 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.26–1.24 (m, 5H), 1.00–0.87 (m, 5H), 1.04 (s, 3H), 0.99–0.96 (m, 4H), 0.82 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 0.79 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.78 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.76 (s, 3H), 0.53 (s, 3H); MS (NH_3): ber. für $\text{C}_{43}\text{H}_{66}\text{O}_4$ (M^+) 644, gef. für ($M - \text{H}_2\text{O} + 1$)⁺ 627.

33- β -OH: farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$ = 28.0 (c = 0.20; CHCl_3). IR (Film): ν = 3625 (br), 2932, 1715, 1278 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.97 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.52–7.49 (m, 1 H), 7.40–7.37 (m, 2 H), 5.37 (d, 1 H, J = 5.9 Hz), 5.05 (s, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 4.01–4.00 (m, 1 H), 2.65 (dd, 1 H, J = 9.6, 14.7 Hz), 2.41 (d, 1 H, J = 16.2 Hz), 2.30 (d, 1 H, J = 16.2 Hz), 2.10–1.98 (m, 1 H), 2.01 (s, 1 H), 1.95–1.91 (m, 5 H), 1.72 (s, 3 H), 1.64–1.21 (m, 3 H), 1.47–1.43 (m, 5 H), 1.31 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.24–1.22 (m, 2 H), 1.10–0.89 (m, 8 H), 0.89–0.82 (m, 3 H), 0.82 (d, 3 H, J = 6.5 Hz), 0.79 (d, 3 H, J = 6.5 Hz), 0.78 (d, 3 H, J = 6.6 Hz), 0.77 (s, 3 H), 0.53 (s, 3 H); MS (NH_3): ber. für $\text{C}_{43}\text{H}_{64}\text{O}_4$ (M^+) 644, gef. für $(M - \text{H}_2\text{O} + 1)^+$ 627.

Eingegangen am 1. Oktober 1994 [Z 7372]

Stichworte: Baccatin III · Heck-Reaktion · Naturstoffsynthesen · Taxol

Photoelektronentransfer-induzierte Makrocyclisierung von *N*-Phthaloyl- ω -aminocarbonsäuren**

Axel G. Griesbeck*, Andreas Henz, Karl Peters, Eva-Maria Peters und Hans Georg von Schnering

In Gegenwart starker Elektronenacceptoren wie Arenacarbonitrilen^[1], Heteroarenen^[2] und Iminium-Ionen^[3] können aliphatische Carbonsäuren oder deren Anionen photodecarboxyliert werden. Die dabei entstehenden C-Radikale fragmentieren oder (re)kombinieren. Durch intramolekulare Varianten dieser Reaktionen sind so z.B. spiroanellierte Heterocyclen zugänglich^[4]. Bei Untersuchungen zur Photochemie von *N*-Phthaloylaminosäuren^[5] fanden wir eine überraschend effektive Synthese mittelgroßer und großer Ringe.

Für die photochemische Synthese von Makrocyclen ist ein starker Elektronendonator-Substituent (Thioether oder Enamin) in der Seitenkette von *N*-Alkylphthalimiden (dem Elektronenacceptor) nötig („remote photocyclization“)^[6]. Der Nachteil dieser Methode ist in allen Fällen der Einbau des Elektronendonors in den sich bildenden Ring. Vielsprechend wäre ein Konzept, welches die Bildung der neuen C-C-Einfachbindung mit der Extrusion des ursprünglichen Elektronendonors verknüpft^[7]. ω -Aminocarbonsäuren könnten hierzu die geeigneten Ausgangsverbindungen sein. Allerdings wurde bislang nur über die photochemische Reaktivität von α -Aminocarbonsäuren berichtet^[8]. Deren *N*-Phthaloylderivate können durch Belichtung bei 300 nm zu den entsprechenden *N*-Alkylphthalimiden decarboxyliert werden. Diese Reaktion gelingt hochselektiv in Gegenwart von weiteren Carboxygruppen in β - oder γ -Position, die dabei auch nach längerer Photolyse nicht abgespalten werden. Dieses Verhalten haben wir zur Synthese von deuteriummarkierten β - bzw. γ -Aminocarbonsäuren ausgenutzt^[9]. Für die Effizienz dieser Decarboxylierung aus der α -Position spielt wahrscheinlich eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zum Phthalimid-Chromophor die entscheidende Rolle. Vermutlich verläuft diese Reaktion über eine primäre Protonenübertragung^[10] auf die elektronisch angeregte Phthalimidgruppe (Excited State Proton Transfer, ESPT^[11]), der ein Elektronentransfer schnitt angekoppelt ist. Weiter entfernte Carbonsäuregruppen, denen diese Wasserstoffbindung fehlt, gehen den Primärschritt der Protonenübertragung nicht mehr ein.

Durch Einsatz der Carbonsäureanionen kann nun dieser Schritt umgangen werden, womit der Elektronentransfer auch von weiter entfernten Positionen möglich wird. So bildet sich z.B. bei der Bestrahlung von *N*-Pht-asparaginsäure **1** (Pht = Phthaloyl) in Aceton quantitativ *N*-Pht- β -aminopropionsäure **2**. In Gegenwart von zehn Moläquivalenten Kaliumcarbonat wird hingegen eine 9:1-Mischung aus *N*-Ethylphthalimid **3** und dem Cyclisierungsprodukt **4** isoliert (Schema 1). Immer noch verläuft dabei die Decarboxylierung von der α -Position wesentlich schneller, wie am Beispiel des Glutaminsäurederivates **5a**

- [1] Übersichten: a) M. Rothenburg, *Curr. Opin. Invest. Drugs*, **1993**, 2, 1269; b) G. I. Georg, S. M. Ali, Z. Zygmunt, L. R. Jayasinghe *Curr. Opin. Ther. Pat.* **1994**, 4, 109; c) D. Guénard, F. Guéritte-Voegelein, P. Potier, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 160; siehe auch Lit. [2].
- [2] Übersichten: a) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 38; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 15; b) D. G. I. Kingston, A. A. Molinero, J. M. Rimoldi, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1993**, 61, 1; c) C. S. Swindell, *Org. Prep. Proc. Int.* **1991**, 23, 465; d) D. G. I. Kingston, *Pharmac. Ther.* **1991**, 52, 1.
- [3] R. A. Holton, C. Somoza, H.-B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1597. R. A. Holton, H.-B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *ibid.* **1994**, 116, 1599.
- [4] K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, 367, 630.
- [5] T. V. Magee, W. G. Bornmann, R. C. A. Isaacs, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3274.
- [6] M. J. Di Grandi, C. A. Coburn, R. C. A. Isaacs, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7728.
- [7] Zu einer Oxetan-Synthese an einem Taxicin-Substrat mit Inversion an C-5 aber ohne Oxygenierung an C-7 siehe: L. Ettouati, A. Ahond, C. Poupat, P. Potier, *Tetrahedron* **1991**, 47, 9823.
- [8] Y. Queneau, W. J. Krol, W. G. Bornmann, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4043.
- [9] M. J. Di Grandi, D. K. Jung, W. J. Krol, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4989.
- [10] J. J. Masters, D. K. Jung, W. G. Bornmann, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7253.
- [11] K. C. Nicolaou, Z. Yang, E. J. Sorensen, M. Nakada, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1024.
- [12] Über die Verwendung von 5 α -Cholestan-3-on als C-Ring Baustein bei intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen zur Synthese von steroiden Baccatin-III-Hybriden: C. A. Alaimo, C. A. Coburn, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6603.
- [13] P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1485.
- [14] Die Konfiguration des C-2-Carbinolzentrums, das ursprünglich durch Analogieschluss als *S*-konfiguriert angenommen wurde (vgl. Lit. [4, 11, 15]), konnte kristallographisch bestätigt werden, vgl. Verbindung **31**.
- [15] M. H. Kress, R. Ruel, W. H. Miller, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5999, 6003.
- [16] Die Reduktion der Enon-Funktionalität in Verbindung **27** war auch notwendig, um das C-1/C2-Diol effektiver zu schützen.
- [17] J. E. McMurray, W. J. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 979.
- [18] Die Umsetzung war besonders langsam und mit der Ausfällung von schwarzen Palladium(0) verbunden. Die Verwendung von stöchiometrischen Mengen $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ war nötig, um gute Ausbeuten von **31** zu erhalten.
- [19] Die Konfiguration von C-13 wurde durch NOE-Experimente geklärt.

[*] Prof. Dr. A. G. Griesbeck^[+], Dipl.-Chem. A. Henz
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-97074 Würzburg

Dr. K. Peters, E.-M. Peters, Prof. Dr. H. G. von Schnering
Max-Planck-Institut für Festkörperforschung
Heisenbergstraße 1, D-70569 Stuttgart

[+] Neue Adresse:
Institut für Organische Chemie der Universität
Greinstraße 4, D-50939 Köln
Telefax: Int. + 221/470 5102

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG Gr 881/7-1) und von der Degussa AG gefördert.