

- [7] H. Schumann, P. R. Lee, J. Loebel, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1073–1074; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1033–1035.
- [8] a) W. J. Geary, *Coord. Chem. Rev.* **1971**, *7*, 81–122; b) G. B. Deacon, T. Feng, P. C. Junk, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 1181–1186.
- [9] Kristallstrukturdaten von **1**: rosafarbene Kristalle,  $0.25 \times 0.15 \times 0.15$  mm, monoklin, Raumgruppe  $P2_1/c$ ,  $a = 20.7775(10)$ ,  $b = 12.3035(6)$ ,  $c = 18.8274(6)$  Å,  $\beta = 90.527(1)^\circ$ ,  $V = 4812.8(17)$  Å<sup>3</sup>,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.275$  g cm<sup>-3</sup>,  $2\theta_{\text{max}} = 56.5^\circ$ ,  $N = 11516$  ( $R_{\text{int}} = 0.072$ ),  $N_o = 7754$ ,  $R = 0.063$ ,  $R_w = 0.132$  (alle Daten:  $R = 0.112$ ,  $R_w = 0.147$ ). Kristallstrukturdaten von **2**: rosafarbene Kristalle,  $0.25 \times 0.13 \times 0.13$  mm, monoklin, Raumgruppe  $P2_1/c$ ,  $a = 13.6803(2)$ ,  $b = 21.6001(2)$ ,  $c = 25.4376(4)$  Å,  $\beta = 99.445(1)^\circ$ ,  $V = 7414.8(3)$  Å<sup>3</sup>,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.227$  g cm<sup>-3</sup>,  $2\theta_{\text{max}} = 60.1^\circ$ ,  $N = 20450$  ( $R_{\text{int}} = 0.055$ ),  $N_o = 14904$ ,  $R = 0.051$ ,  $R_w = 0.108$  (alle Daten:  $R = 0.088$ ,  $R_w = 0.129$ ). Insgesamt wurden  $N$  unabhängige Reflexe ( $N_o$  mit  $(I) > 2\sigma(I)$  beobachtet) gesammelt (Enraf-Nonius-CCD, monochromatisierte MoK $\alpha$ -Strahlung,  $\lambda = 0.71073$  Å,  $T \approx 123$  K) und in der Kleinste-Fehlerquadrate-Verfeinerung (anisotropes  $U$  für Nichtwasserstoffatome, Wasserstoffatome mit Constraints ( $x$ ,  $y$ ,  $z$ ,  $U_{\text{iso}}$ ) einbezogen) nach Lösung der Struktur und Erweiterung durch Patterson- und Fourier-Techniken verwendet. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-112942 (**1**) und -112941 (**2**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [10] G. Solari, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *Organometallics* **1997**, *16*, 508–510.
- [11] D. L. Clark, J. C. Gordon, J. C. Huffman, R. L. Vincent-Hollis, J. G. Watkin, B. D. Zwick, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 5903–5911.
- [12] C. Schade, P. von R. Schleyer, *Adv. Organomet. Chem.* **1987**, *27*, 169–278.
- [13] L. R. Falvello, J. Forníes, A. Martín, R. Navarro, V. Sicilia, P. Villarroya, *Chem. Commun.* **1998**, 2429–2430.

## Ein kohlenhydratgebundenes Cisplatin-Analogon mit Antitumorwirkung\*\*

Yongsheng Chen, Mary J. Heeg, Paul G. Braunschweiger, Wenhua Xie und Peng G. Wang\*

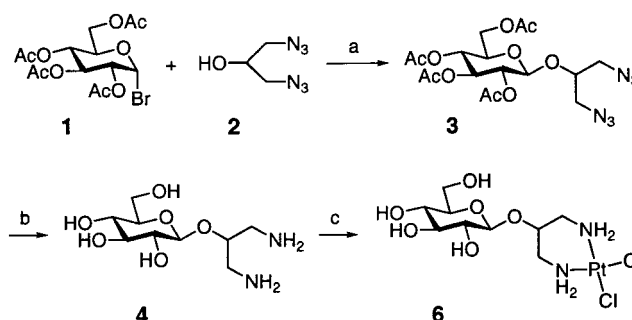
Seit der Entdeckung der Antitumorwirkung von Cisplatin von Rosenberg et al.<sup>[1]</sup> wurden viele Anstrengungen darauf verwandt, die Wechselwirkung zwischen Platinverbindungen und ihren zellulären Targets (vor allem DNA)<sup>[2]</sup> aufzuklären und wirksamere Cisplatin-Derivate mit verbesserten pharmakologischen Eigenschaften zu entwickeln.<sup>[3]</sup> Von besonderem Interesse ist wegen der geringeren Toxizität die Synthese von Platin(II)-Komplexen mit biologisch relevanten Liganden.<sup>[4]</sup>

[\*] Prof. Dr. P. G. Wang, Y. Chen, Dr. M. J. Heeg, Dr. W. Xie  
Department of Chemistry  
Wayne State University  
Detroit, MI 48202 (USA)  
Fax: (+1) 313-577-5831  
E-mail: pwang@chem.wayne.edu  
Prof. Dr. P. G. Braunschweiger  
Department of Radiation Oncology, University of Miami  
Miami, FL 33136 (USA)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Herman Frasch Foundation und der Hercules Incorporation unterstützt.

Obwohl Kohlenhydrate in verschiedenen biologischen Prozessen eine Schlüsselrolle spielen,<sup>[5]</sup> ist ihr Einsatz in der Krebschemotherapie mit Platinverbindungen weitgehend unbearbeitet geblieben. Dies gilt vor allem für Komplexe, in denen ein vollständiger Kohlenhydratrest über einen geeigneten Linker an Platin gebunden ist.<sup>[6]</sup> Wir berichten hier über die Synthese, die Charakterisierung und die Cytotoxizität des neuen Kohlenhydrat-modifizierten Cisplatin-Analogons *cis*-Dichlor[(2- $\beta$ -D-glucopyranosidyl)propan-1,3-diamin]platin **6**.

Die durch HgO/HgBr<sub>2</sub> katalysierte Glycosylierung von 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid **1** mit 1,3-Diazidopropan-2-ol **2**<sup>[7]</sup> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> lieferte das Glycosid **3** (Schema 1). Durch Desacetylierung von **3** und anschließende



Schema 1. Synthese von **6**. a) **1** (1.0 Äquiv.), **2** (1.5 Äquiv.), HgBr<sub>2</sub> (0.2 Äquiv.), HgO (1.0 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 2 d im Dunkeln, 63% an **3**; b) NaOMe (kat.), MeOH, RT, 6 h, dann Pd/C (12 Gew.-%), H<sub>2</sub> (1810 Torr), RT, 8 h, 96% an **4**; c) K<sub>2</sub>[PtCl<sub>4</sub>] **5** (1.0 Äquiv.), H<sub>2</sub>O, RT, 2 d, 75% an **6**.

Hydrierung entstand der Diaminoligand **4** mit einem ungeschützten Glucoserest. Verbindung **4** wurde mit einer stöchiometrischen Menge K<sub>2</sub>[PtCl<sub>4</sub>] **5** in Wasser umgesetzt, wobei innerhalb von zwei Tagen **6** entstand. Nach Ende der Koordinierungsreaktion blieb das kohlenhydratgebundene Cisplatin-Analogon allerdings zusammen mit dem entstandenen KCl in Lösung. Die Isolierung gelang durch Gelfiltration der Mischung an Biogel-P2-Harz (75% Ausbeute). Farblose Einkristalle ließen sich aus Lösungen des gereinigten Komplexes **6** in D<sub>2</sub>O bei Raumtemperatur züchten.

Der Komplex wurde <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopisch charakterisiert<sup>[8]</sup> und so die Komplexbildung in Wasser bestätigt. In den NMR-Spektren von **6** traten gegenüber denen des nichtkoordinierten Liganden **4** neue Signale bei  $\delta = 4.23$ , 2.86 und 2.68 (<sup>1</sup>H-NMR) sowie bei  $\delta = 46.2$  und 45.1 (<sup>13</sup>C-NMR) auf.

Die Röntgenstrukturanalyse von **6**<sup>[9]</sup> (Abbildung 1) ergab, daß es im Kristall zwei unabhängige Molekültypen gibt. In beiden ist der intakte und ungeschützte  $\beta$ -D-Glucopyranose-ester über den 2-Propan-1,3-diamin-Linker, welcher als neutraler, zweizähliger, über die beiden Aminogruppen koordinierender Ligand fungiert, an das Platinzentrum gebunden. Die Liganden um das Platinzentrum sind, wie zu erwarten war, nahezu quadratisch-planar angeordnet, und der sechsgliedrige Chelatring liegt wie der Glucopyranosering in Sesselkonformation vor. Die mittleren Pt-Cl- und Pt-N-Abstände (231 bzw. 202 pm) stimmen mit denen überein, die man in PtCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Systemen findet.<sup>[10]</sup> Die Cl-Pt-Cl- und N-Pt-N-Winkel (92.7° bzw. 93.3°) unterscheiden sich jedoch deutlich von den

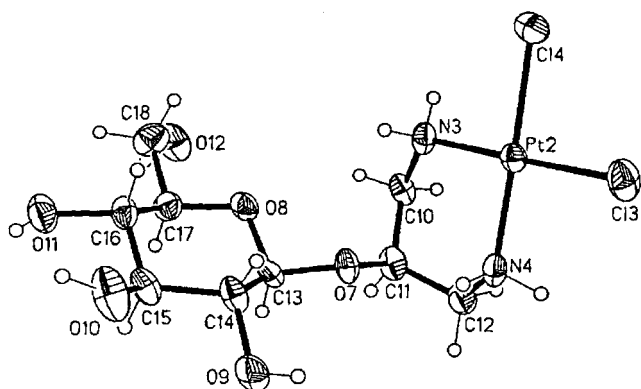


Abbildung 1. Molekülstruktur eines der beiden Moleküle von **6** im Kristall. Ausgewählte Bindungslängen [pm] und Winkel [°]: Pt2-N3 202.3(7), Pt2-N4 202.6(8), Pt2-Cl3 230.2(2), Pt2-Cl4 232.0(2), N3-C10 148.2(12), N4-C12 148.1(12), C10-C11 152.2(13), C11-C12 149.5(14); N3-Pt2-N4 93.3(3), N3-Pt2-Cl3 175.4(2), N4-Pt2-Cl3 87.4(2), N3-Pt2-Cl4 86.3(2), N4-Pt2-Cl4 177.9(2), Cl3-Pt2-Cl4 92.72(9), C10-N3-Pt2 120.9(6), C12-N4-Pt2 118.8(6), N3-C10-C11 111.9(7), C12-C11-C10 113.7(8), N4-C12-C11 111.8(8).

Winkeln in fünfgliedrigen Chelatringen,<sup>[11]</sup> in denen der N-Pt-N-Winkel durch den „Biß“ des Diaminliganden auf unter 90° verkleinert und gleichzeitig der Cl-Pt-Cl-Winkel auf über 90° aufgeweitet wird. Die beiden unabhängigen Moleküle haben – mit Ausnahme der Konformation des CH<sub>2</sub>OH-Restes des Glucoserings, die sich sehr wahrscheinlich aus der durch die intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen kontrollierten molekularen Packung ergibt – sehr ähnliche Strukturen. Aus der Kristallstruktur können zwei Typen von Wasserstoffbrückenbindungen identifiziert werden: direkte Wasserstoffbrückenbindungen zwischen zwei Liganden-Hydroxygruppen und Wasserstoffbrückenbindungen, die bei der Verbrückung von zwei Hydroxygruppen über ein Wassermolekül auftreten.

Der Komplex **6** ist in vitro gegenüber der humanen Eierstock-Tumorzelllinie A2780S und der humanen Melanom-Tumorzelllinie MeWo etwa so aktiv wie Cisplatin, aber weniger aktiv gegenüber der humanen Eierstock-Tumorzelllinie A2780cP (Tabelle 1). Das einen intakten, ungeschützten Kohlenhydratrest enthaltende **6** weist also eine ähnliche Cytotoxizität wie die Ausgangsverbindung auf. Detailliertere pharmakokinetische Untersuchungen über das In-vivo-Verhalten der Verbindung sind zwar noch im Gange, doch deuten sich mit der Erhaltung der Aktivität in **6** und der verbesserten Wasserlöslichkeit<sup>[13]</sup> neue Wege zur Erforschung dieses wichtigen Feldes der Krebschemotherapie an.

Tabelle 1. In-vitro-Antitumoraktivität<sup>[a]</sup> von **6**.

Zelllinie	Herkunft des Tumors	MED <sup>[b]</sup> [μM]	
		<b>6</b>	Cisplatin
A2780 <sup>[c]</sup>	Eierstock	2.5	3.3
A2780cP <sup>[c]</sup>	Eierstock	112	36
MeWo <sup>[d]</sup>	Melanom	11.2	8

[a] Die Cytotoxizität wurde im klonalen Überlebensstest wie in Lit. [12] beschrieben bestimmt. [b] MED = Mittlere Wirkungs-dosis. [c] A2780S und die Cisplatin-resistente Variante A2780cP wurden von Dr. Marshal Sklar (University of Miami) zur Verfügung gestellt und im Labor von P. G. Braunschweiger kultiviert. [d] MeWo wurde von Dr. Jorgen Fogh zur Verfügung gestellt und im Labor von P. G. Braunschweiger kultiviert.

Der Komplex **6** ist unseres Wissens der erste kohlenhydrathaltige Übergangsmetallkomplex, in dem der Kohlenhydratrest nicht nur ungeschützt ist, sondern darüber hinaus nicht am Metallzentrum gebunden ist.<sup>[6, 14]</sup> Derartige Komplexe mit intakten und ungeschützten Kohlenhydratliganden sollten in der Regel als Einkristalle erhältlich sein, so daß die Festkörperstrukturen bestimmt werden können.

### Experimentelles

**6:** Eine Mischung aus 2.2 g (5.36 mmol) **1**, 1.14 g (8.0 mmol) **2** und 3.5 g 4-Å-Molekularsieb wurde 1 h bei Raumtemperatur unter Argon in 50 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gerührt, bevor 0.39 g (1.07 mmol) HgBr<sub>2</sub> und 1.16 g (5.36 mmol) HgO zugegeben wurden. Nach 2 d Rühren im Dunkeln wurde die Mischung durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde mit wäßriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Nach Chromatographie des Rückstands mit Hexan/Ethylacetat (1/1) an Kieselgel erhielt man 1.59 g **3** (63%). 0.78 g (2.56 mmol) dieser Verbindung und eine katalytische Menge NaOMe wurden 6 h bei Raumtemperatur in 30 mL MeOH gerührt. Die Mischung wurde mit Dowex-Ionenaustauscherharz in der H<sup>+</sup>-Form neutralisiert, filtriert und mit 60 mg Pd/C versetzt. Nachdem das Filtrat 8 h bei 35 psi Wasserstoffdruck gerührt worden war, wurde es durch Celite filtriert und dann eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und lyophilisiert; es wurden 0.4 g **4** erhalten (96%). Eine Lösung von 0.18 g (0.71 mmol) **4** und 0.3 g (0.71 mmol) **5** in 10 mL Wasser wurde 2 d bei Raumtemperatur gerührt und dann eingeeengt. Nach Gelchromatographie des Rückstands auf einer Biogel-P2-Säule erhielt man 0.28 g **6** (75%).

Eingegangen am 13. Januar 1999 [Z12900]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1768–1769

**Stichwörter:** Bioanorganische Chemie • Cytostatica • Kohlenhydrate • N-Liganden • Platin

- [1] B. Rosenberg, L. VanCamp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature (London)* **1969**, 222, 385–386.
- [2] a) *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy* (Hrsg.: B. K. Keppler), VCH, Weinheim, **1993**; b) *Molecular Aspects of Anticancer Drug–DNA Interactions, Vol. 1* (Hrsg.: S. Neidle, M. Waring), Macmillan, Basingstoke, **1993**; c) J. Reedijk, *Chem. Commun.* **1996**, 801–806.
- [3] Übersichtsartikel: a) A. Pasini, F. Zunino, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 632–642; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 615–624; b) R. B. Weiss, M. C. Christian, *Drugs* **1993**, 46, 360–377.
- [4] a) J. Reedijk, *Inorg. Chim. Acta* **1992**, 198–200, 873–881 und zit. Lit.; b) A. Iakovidis, N. Hadjiliadis, *Coord. Chem. Rev.* **1994**, 135/136, 17–63, zit. Lit.; c) K. F. Morris, L. E. Erickson, B. V. Panajotova, D. W. Jiang, F. Ding, *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 601–607.
- [5] a) S. Hakamori, *Annu. Rev. Biochem.* **1981**, 50, 733–764; b) Y.-T. Li, S.-C. Li, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1982**, 40, 235.
- [6] Beispiele für Platin(II)-Komplexe mit Diaminodideoxy-Kohlenhydraten (koordiniert über die Aminogruppen) als Cisplatin-Analoga siehe: a) T. Tsubomura, M. Ogawa, S. Yano, K. Kobayashi, T. Sakurai, S. Yoshikawa, *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 2622–2626; b) S. Hanessian, J. Y. Gauthier, K. Okamoto, A. L. Beauchamp, T. Theophanides, *Can. J. Chem.* **1993**, 71, 880–885; c) S. Hanessian, J.-G. Wang, *Can. J. Chem.* **1993**, 71, 886–895.
- [7] Verbindung **2** wurde aus 1,3-Dibrom-2-propanol durch Umsetzung mit NaN<sub>3</sub> in DMF hergestellt.
- [8] **6:** <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 4.39 (d, J(H1,H2) = 8.0 Hz, 1H; H1), 4.23 (m, 1H; CH(CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.70 (dd, J(H6a,H6b) = 12.5, J(H5,H6a) = 2.0 Hz, 1H; H6a), 3.55 (dd, J(H6a,H6b) = 12.5, J(H5,H6b) = 5.0 Hz, 1H; H6b), 3.34–3.23 (m, 3H; H3, H4, H5), 3.17 (dd, J(H2,H3) = 9.5, J(H1,H2) = 8.0 Hz, 1H; H2), 2.89–2.84, 2.72–2.65 (2m, 2 × 2H; CH(CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 102.2 (C1), 76.5, 76.2 (C3, C5), 74.1 (CH(CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 73.7 (C2), 70.1 (C4), 61.2 (C6), 46.2, 45.1 (CH(CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).
- [9] Kristallstrukturanalyse von **6** · 1.5H<sub>2</sub>O (Bruker-P4/CCD-Diffraktometer): C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7.5</sub>Pt, M<sub>r</sub> = 545.28, Kristallabmessungen 0.32 × 0.22 × 0.06 mm<sup>3</sup>, T = 295(2) K, monoklin, Raumgruppe P2<sub>1</sub>, a =

690.390(10),  $b = 3174.58(6)$ ,  $c = 809.74(2)$  pm,  $\beta = 115.0650(10)^\circ$ ,  $Z = 4$ ,  $V = 1.60758(6)$  nm<sup>3</sup>,  $\rho_{\text{ber.}} = 2.253$  g cm<sup>-3</sup>, MoK $\alpha$ -Strahlung ( $\lambda_0 = 0.71073$  Å),  $\mu = 9.096$  mm<sup>-1</sup>,  $2\theta = 2.56 - 56.68^\circ$ ; 9952 gemessene Reflexe, davon 6498 unabhängig ( $R_{\text{int}} = 0.031$ ); Verfeinerung gegen  $F^2$ , 397 Parameter, empirische Absorptionskorrektur (SADABS-Software,  $T_{\text{min}}$  und  $T_{\text{max}}$  nicht definiert), GOF = 1.008 (basierend auf  $F^2$ ),  $R1 = 0.0383$ ,  $\omega R2 = 0.0915$  ( $\sigma > 2\sigma(I)$ ), absoluter Strukturparameter 0.007(8), min./max. Restelektronendichte  $-2.559/3.782$  e Å<sup>-3</sup>. Die Struktur wurde mit den Programmen SHELXS-93 und SHELXTL erstellt und verfeinert. Die Wasserstoffatome wurden in ihre geometrischen Positionen plziert (Reitermodell), nur in die Lösungsmittelmoleküle wurden keine Wasserstoffatome eingefügt. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication No. CCDC-113805“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

[10] Beispiele finden sich in Lit. [6].

[11] J. Wang, Y. L. Bennani, F. Belanger-Gariepy, S. Hanessian, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1991**, 47, 1067–1069, zit. Lit.; siehe auch Lit. [6].

[12] P. G. Braunschweiger, V. S. Basur, O. Santos, J. P. Perras, A. M. Markoe, P. Houdek, J. G. Schwade, *Biotherapy* **1997**, 10, 129–137.

[13] Löslichkeit von **6** in Wasser:  $> 20$  mg mL<sup>-1</sup> bei 25 °C.

[14] Es wurden zwar bereits Kristallstrukturen von Platin(II)-Komplexen mit ungeschützten Kohlenhydratdiolen publiziert, die Kohlenhydratreste sind allerdings in diesen Fällen direkt an das Platinzentrum gebunden, und die Komplexe wurden nicht für biologische Untersuchungen eingesetzt. Beispiele: a) A. Appelt, A. C. Willis, S. B. Wild, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 938–940; b) M. A. Andrews, G. L. Gould, *Organometallics* **1991**, 10, 387–389; c) M. A. Andrews, E. J. Voss, G. L. Gould, W. T. Klooster, T. F. Koetzle, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5730–5740.

## Gemischte Aldol-Kreuzkondensation zwischen konjugierten Estern und Aldehyden mit Aluminiumtris(2,6-diphenylphenoxid)

Susumu Saito, Masahito Shiozawa und Hisashi Yamamoto\*

Die Aldol-Kreuzkondensation zwischen zwei verschiedenen Carbonylverbindungen ist eine der frühesten und synthetisch bedeutendsten Reaktionen zur effizienten C-C-Verknüpfung.<sup>[1]</sup> Unserer kürzlich veröffentlichten Entdeckung<sup>[2]</sup> zufolge vermitteln Aluminiumtris(2,6-diphenylphenoxid) (ATPH)<sup>[3,4]</sup> (Abbildung 1) und Lithiumdiisopropylamid (LDA) die gemischte Aldol-Kreuzkondensation konjugierter Aldehyde oder Ketone mit Aldehyden. Dies ermutigte uns, diese vielversprechende Reaktion mit Blick auf präparative Anwendungen zu verbessern. Wir beschreiben hier die gemischte Aldolkondensation zwischen konjugierten Estern

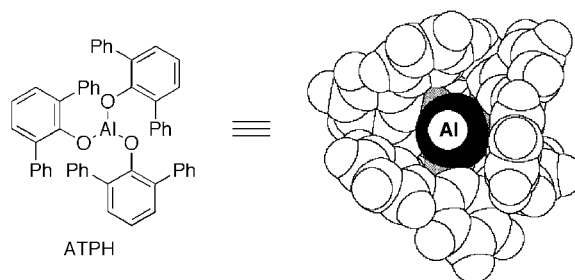
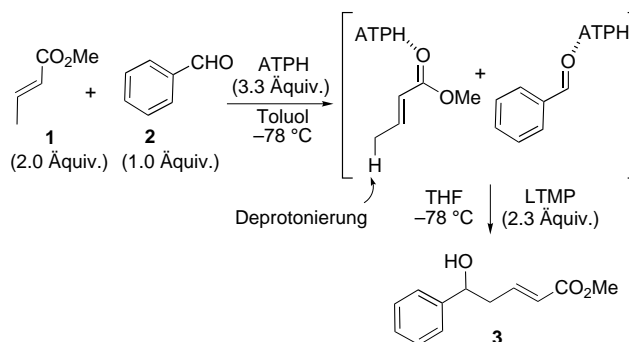


Abbildung 1. Molekülstruktur (links) und Kalottenmodell (rechts) von ATPH.

und Aldehyden<sup>[5]</sup> in Gegenwart von ATPH. Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid (LTMP) war hierbei günstiger als LDA.

Nach der Vorkomplexierung von Methylcrotonat **1** (2.0 Äquiv.) und Benzaldehyd **2** (1.0 Äquiv.) mit ATPH (3.3 Äquiv.) wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  unter Argon eine THF-Lösung von LTMP (2.3 Äquiv.) zugegeben (Schema 1). Nach 30 min



Schema 1. Aldol-Kreuzkondensation von Crotonsäuremethylester **1** und Benzaldehyd **2** mit ATPH und LTMP.

Rühren bei dieser Temperatur wurde die Umsetzung durch Zugabe von wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung abgebrochen. Nach der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel wurde unter Retention der *E*-Konfiguration das Aldoladdukt **3** in 97 % Ausbeute erhalten (siehe Nr. 1 in Tabelle 1). Das *Z*-Isomer war weder <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch noch GC-MS-analytisch nachweisbar.

Ähnlich wie im Fall des Aldolsystems aus einem konjugierten Aldehyd und einem Aldehyd<sup>[2]</sup> fanden die Deprotonierung und die anschließende Alkylierung ausschließlich am Allylterminus des ungesättigten Esters und nicht am  $\alpha$ -C-Atom statt. Der Einsatz des Esters im Unterschuß gegenüber ATPH und LTMP (1.0:2.2:1.2) war nicht vorteilhaft (**3**: 57 %). Unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen verlief die Umsetzung mit anderen Lithiumamiden wie LDA, Lithiumhexamethyldisilazanid (LHMDS) oder Lithiumdicyclohexylamid weniger effizient als mit LTMP und lieferte **3** in deutlich schlechteren Ausbeuten von 33, 23 bzw. 42 %. Zu betonen ist, daß Ester und Aldehyd unbedingt vorzukomplexieren sind: Wurde Benzaldehyd **2** vor der Einwirkung von LTMP mit dem ATPH-Komplex umgesetzt ( $-78^\circ\text{C}$ , 5 min), verlief die erwünschte Aldolisierung ähnlich erfolglos mit nur 10 % an **3** und unter Rückgewinnung von **2** zu 90 %.

Daher bevorzugten wir die Verwendung von LTMP. Einige Ester/Aldehyd-Kombinationen sind in Tabelle 1 und 2 auf-

[\*] Prof. Dr. H. Yamamoto, Dr. S. Saito, M. Shiozawa  
Graduate School of Engineering, Nagoya University  
CREST, Japan Science  
und  
Technology Corporation (JST)  
Furo-cho, Chikusa  
Nagoya 464-8603 (Japan)  
Fax: (+81) 52-789-3222  
E-mail: j45988a@nucc.cc.nagoya-u.ac.jp