

ist. Der Ligand ist im Gegenteil maßgeschneidert, um drei Silber-Ionen zu komplexieren, und als Konsequenz dieser Koordination entsteht ein einheitlich chirales Polymer. Eine offenbar durch ein einziges stereogenes Kohlenstoffzentrum induzierte hoch enantioselektive Polymerisation war unseres Wissens bisher nicht bekannt. Momentan untersuchen wir die Bedeutung der  $^{109}\text{Ag}$ -NMR-Verschiebung dieses 1:1-Komplexes aus  $\text{AgO}_3\text{SCF}_3$  und **1** ( $\delta = 581$ )<sup>[13]</sup>. Ferner planen wir, den entsprechenden  $\text{Cu}^1$ -Komplex zu synthetisieren sowie im Ligandensystem (mit dem Ziel der Synthese eines reinen  $\text{N}_2\text{S}_2$ -koordinierten Metallzentrums) die Thiopheneinheit durch einen Schwefeldonor mit besseren Koordinationsseigenschaften zu ersetzen.

### Experimentelles

**1:** Zum Schutz der Aminogruppe wird L-Methionin (H-Met-OH) vollständig in Boc-Met-OH überführt (295 K, kommerzielles 2-tert-Butoxycarbonyloxyimino-2-phenylacetotritil) und danach zur Aktivierung der Säurefunktion in den Succinimidester umgewandelt (273 K, Dicyclohexylcarbodiimid). Anschließend wird die Histamineinheit (Histam) über eine Amidbindung angeknüpft. Die Entfernung der Aminoschutzgruppe mit Trifluoressigsäure (TFA) liefert das Salz H-Met-Histam  $\cdot 2\text{TFA}$ . Das daraus in situ freigesetzte Amin wird mit 5-Methyl-2-thiophencarbaldehyd in der Siedehitze in Ethylacetat über mehr als 3 Äquivalenten  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  kondensiert. Gesamtausbeute: 40%; zufriedenstellende Elementaranalysen<sup>[14]</sup>.

$[\text{Ag}(\text{I})]_n(\text{O}_3\text{SCF}_3)_n$ : Lösungen von 0.89 g (2.5 mmol) **1** in 25 mL MeOH und 0.65 g (2.5 mmol)  $\text{AgO}_3\text{SCF}_3$  in 25 mL Methanol werden unter Lichtausschluß bei Raumtemperatur gemischt. Nach 0.5 h Rühren wird das Solvens entfernt und der feste, farblose Rückstand im Vakuum getrocknet. Zufriedenstellende Elementaranalysen. Kristallisation aus MeOH/Et<sub>2</sub>O/Hexan bei 4°C [7]; Ausbeute 0.92 g (60%).

Eingegangen am 26. Juli 1989 [Z 3467]

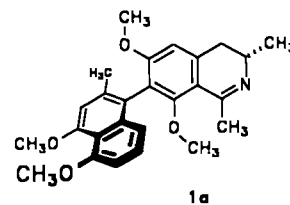
- [1] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* 100 (1988) 91; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 89, zit. Lit.
- [2] J.-M. Lehn, A. Rigault, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1121; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1095.
- [3] a) G. C. van Stein, G. van Koten, K. Vrieze, A. L. Spek, E. A. Klop, C. Brevard, *Inorg. Chem.* 24 (1985) 1367; b) G. C. van Stein, G. van Koten, F. Blank, L. C. Taylor, K. Vrieze, A. L. Spek, A. J. M. Duisenberg, A. M. M. Schreurs, B. Kojić-Prodić, C. Brevard, *Inorg. Chim. Acta* 98 (1985) 107.
- [4] a) J. A. Fee, *Struct. Bonding (Berlin)* 23 (1975) 1; b) A. E. G. Cass, H. A. O. Hill, *Ciba Found. Symp.* 79 (1980) 71.
- [5]  $^1\text{H}$ -NMR-Daten ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 250 MHz, TMS ext., Raumtemperatur) eines 1:1-Gemischs von  $\text{AgO}_3\text{SCF}_3$  und **1**:  $\delta = 2.20$  (m, Met:  $\text{H}_2\text{C}_6$ ), 2.24 (s, Met:  $\text{H}_3\text{C}$ ), 2.50 (s, (5 Me)Th:  $\text{H}_3\text{C}$ ), 2.57 (m, Met:  $\text{H}_2\text{C}_6$ ), 2.91 (t, Histam:  $\text{H}_2\text{C}_6$ ), 3.53 (m, Histam:  $\text{H}_3\text{C}$ ), 3.67 (m, Histam:  $\text{H}_2\text{C}_6$ ), 4.18 (t, Met:  $\text{HC}_2$ ), 6.89 (d, (5 Me)Th:  $\text{H}_4$ ), 7.09 (s, Histam:  $\text{H}_5$ ), 7.44 (d, (5 Me)Th:  $\text{H}_3$ ), 7.87 (s, Histam:  $\text{H}_2$ ), 8.51 (s, (5 Me)Th:  $\text{H}_{im}$ ). Für die Zuordnung wurden COSY- und NOESY-Experimente durchgeführt.
- [6] Theoretisch liegt sowohl im freien als auch im komplexierten Liganden ein ABXY-Spinsystem vor. Beim verwendeten Feld von 5.87 T tritt die Diastereotopie der  $\text{CH}_2$ -Protonen jedoch nicht notwendigerweise zu Tage. Der AB-Charakter des Histamin- $\text{C}_6\text{H}_4$ -Signalmusters wurde durch Einstrahlen des XY-Virtualtripletts von  $\text{C}_6\text{H}_2$  bei  $\delta = 2.91$  festgestellt.
- [7] Kristalldaten des 1:1-Komplexes aus  $\text{AgO}_3\text{SCF}_3$  und **1**:  $[\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}_2\text{Ag}]^+ [\text{O}_3\text{SCF}_3]^-$ .  $\text{CH}_4\text{O}$ , orthorhombisch, Raumgruppe  $P2_12_12_1$  mit  $a = 11.339(1)$ ,  $b = 13.122(2)$ ,  $c = 17.451(1)$  Å,  $V = 2596.5(3)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.636$  g cm<sup>-3</sup>,  $F(000) = 1296$ ,  $\mu$  ( $\text{MoK}_\alpha$ ) = 10.5 cm<sup>-1</sup>, 3369 Reflexe mit  $1.2^\circ < 2\theta < 27.5^\circ$  wurden an einem blockförmigen, elfenbeinfarbenen Kristall ( $0.42 \times 0.42 \times 0.48$  mm) bei 100 K mit einem Enraf-Nonius-CAD4F-Diffraktometer mit Zr-gefilterter  $\text{MoK}_\alpha$ -Strahlung ( $\lambda = 0.71073$  Å) gemessen. Die Struktur wurde mit Standard-Patterson- und Fourier-Methoden (SHELXS-86) gelöst und nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate (SHELXL-76) bis  $R = 0.037$  [ $R_w = 0.043$ ,  $w^{-1} = \sigma^2(F)$ ,  $S = 1.78$ , 371 Parameter] für 2827 beobachtete Reflexe mit  $I > 2.5\sigma(I)$  verfeinert. Wasserstoffatome wurden durch Differenzmethoden lokalisiert und anschließend mit vorgegebenen geometrischen Bedingungen verfeinert (bis auf die H-Atome der Methylgruppen, die an berechneten Positionen eingeführt und konstant gehalten wurden). Im Endstadium ließ sich keine Elektronendichte außerhalb des Bereichs von  $-0.68$  bis  $0.75$  eÅ<sup>-3</sup> feststellen. Beide enantiomorphen Strukturen wurden verfeinert; diejenige mit dem kleineren  $R$ -Wert wurde aus dem  $S$ -konfigurierten Liganden **1** erhalten. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, Cambridge CB2 1EW (UK), unter Angabe des vollständigen Zeitschriftenzitats angefordert werden.

- [8] Bosnich et al. vermuten ebenfalls, daß ihre Koordinationsverbindungen aus  $\text{Cu}^1$  und  $\text{Cu}^{II}$  und einem vierzähligen Liganden, der alle Bindungsstellen der Blauen Kupferproteine enthält, als Konsequenz der Flexibilität des Liganden polymer sein könnten; J. Whelan, B. Bosnich, *Inorg. Chem.* 25 (1986) 3671.
- [9] Die Helix kann durch Verfolgen der Kette Ag-Imidazol- $\text{C}_6\text{H}_4$ -CO-N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C=N-Ag-Imidazol- usw. erkannt werden (Abb. 1).
- [10]  $3.08$  Å  $> 1.59$  Å (Kovalenzradius Ag) +  $1.02$  Å (Kovalenzradius S) +  $0.40$  Å (normale Toleranz); Radien: Manual Cambridge Crystallographic Data Base.
- [11] a) J. M. Guss, H. C. Freeman, *J. Mol. Biol.* 169 (1983) 521; b) J. M. Guss, P. R. Harrowell, M. Murata, V. A. Norris, H. C. Freeman, *ibid.* 192 (1986) 361.
- [12] a) E. T. Adman, L. H. Jensen, *Isr. J. Chem.* 21 (1981) 8; b) G. E. Norris, B. F. Anderson, E. N. Baker, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2784.
- [13] Das  $^{109}\text{Ag}$ -NMR-Spektrum (4.66 MHz, 10 mm-Rohr, 0.67 g Komplex in 1.9 mL  $\text{CD}_3\text{OD}$ , Raumtemperatur) wurde direkt gemessen. Die Verschiebung bezieht sich auf externes  $\text{AgNO}_3$  (5.9 m in  $\text{D}_2\text{O}$ ). Akquisitionszeit 1.64 s, Delayzeit 200 s, 1149 Scans.
- [14] Einzelheiten der Synthese und Röntgenstrukturanalyse von **1**: J. F. Modder, G. van Koten, A. L. Spek, *J. Org. Chem.*, im Druck.

## Atrop-diastereoselektive Ringöffnung verbrückter, „axial-prostereogener“ Biaryle: Gezielte Synthese des (+)-Ancistrocladisins \*\*

Von Gerhard Bringmann\* und Helmut Reuscher

Die Biarylachse<sup>[1]</sup> ist zentrales Strukturelement einer großen Fülle von Naturstoffen unterschiedlichster biologischer Aktivität und biosynthetischer Herkunft. Zur gezielten Synthese auch hochgradig gehinderter Biaryle haben wir kürzlich ein neuartiges Konzept erarbeitet, bei dem die beiden Arene über eine Ether- oder eine Ester-artige Hilfsbrücke in einen günstigen gegenseitigen Abstand gebracht und dann intramolekular gekuppelt werden<sup>[2]</sup>. Diese Methode erlaubte einen ersten synthetischen Zugang zur strukturell interessanten Substanzklasse der Naphthylisochinolin-Alkaloide<sup>[3,4]</sup>, z. B. zu Ancistrocladisin **1a**<sup>[4,5]</sup>.

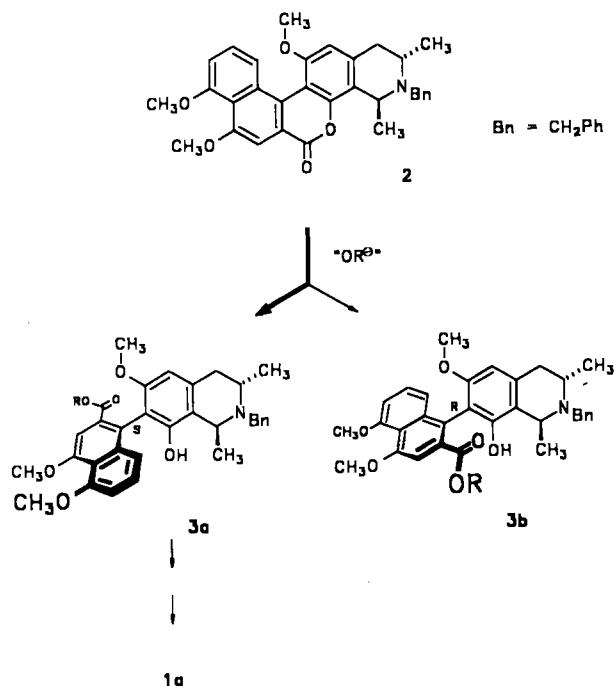


Besonderes stereochemisches Interesse kommt dabei dem optisch aktiven Syntheseintermediat **2** zu. Dieses Lacton enthält zwar schon die Biarylachse, diese ist aber durch die CO-Brücke noch weitestgehend eingebettet, die Atropisomerisierungsschwelle ist im Vergleich zu der der nicht verbrückten Biaryle **1** und **3** drastisch herabgesetzt. Das Lacton **2** ist dadurch noch nicht in Atropisomere aufgespalten, sondern noch „axial-prostereogen“<sup>[4,5]</sup>. Mit externen *O*-Nucleophilen, z. B. mit methanolischer Natronlauge, kann man den

[\*] Prof. Dr. G. Bringmann, Dipl.-Chem. H. Reuscher  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Am Hubland, D-8700 Würzburg

[\*\*] Acetogenine Isochinolin-Alkaloide, 15. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Frau L. Kinzinger für technische Assistenz. – 14. Mitteilung: [5].

Lactonring unter Bildung der atropisomeren Ester **3a** und **3b** öffnen (Schema 1). Dabei läßt sich das erwünschte Atrop-diastereomer **3a** in Ancistrocladisin **1a** umwandeln, und auch das ebenfalls entstehende Isomer **3b** kann wiederverwertet werden – ein Recycling z. B. durch Re-cyclisierung zum axial-prostereogenen Lacton **2**<sup>[4, 5]</sup>.



Schema 1. Atrop-diastereoselektive Ringöffnung des axial-prostereogenen Lactons **2** (Einzelheiten siehe Tabelle 1).

Noch interessanter wäre es, wenn es gelänge, diesen Ringöffnungsschritt, der bislang ohne deutliche asymmetrische Induktion verläuft, stereoselektiv zu steuern. Wir berichten hier über die *kinetisch kontrollierte atrop-diastereoselektive Ringspaltung des axial-prostereogenen Lactons 2* mit *O*-Nucleophilen zur gezielten Synthese des Ancistrocladisins **1a**.

Die Ergebnisse dieser Ringöffnungsexperimente sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Zur Bestimmung der Atropisomerenverhältnisse wurden nicht nur die Ester selbst, sondern insbesondere ihre Reduktionsprodukte, die Alkohole **3a'**, **b'** (CH<sub>2</sub>OH statt CO<sub>2</sub>R), herangezogen, zum einen, weil dadurch die Analytik vereinheitlicht werden konnte, zum ande-

ren, weil diese Alkohole wegen ihrer Konfigurationsstabilität ein präparativ relevanteres Bild der Leistungsfähigkeit der Methodik geben. Bemerkenswert sind die Atropisomerenüberschüsse, wie sie sich – unter kinetischer Kontrolle – schon mit so kleinen *O*-Nucleophilen wie Methanol und besonders Isopropylalkohol erzielen lassen.

Relativ gering im Vergleich zur *internen* asymmetrischen Induktion ist der Einfluß, den die absolute Konfiguration des *O*-Nucleophils Mentholat ausübt: Selbst im günstigeren Fall werden kaum höhere Atropisomeren-Überschüsse erzielt als etwa mit Isopropylalkoholat, so daß für die stereoselektive Ringöffnung in präparativen Mengen (z. B. im Gramm-Maßstab) – unter Berücksichtigung der Verfügbarkeit und Abtrennbarkeit des *O*-Nucleophils sowie der Isomerisierungsbeständigkeit der betreffenden Ester **3a**, **b** – insgesamt die Reaktion mit Isopropylalkohol die günstigste ist [isolierte Gesamtausbeute 83 %; **3a**, R = *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>: amorph, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -4.0 (c = 0.47, CHCl<sub>3</sub>); **3b**, R = *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>: Fp = 145–147 °C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -84.7 (c = 0.38, CHCl<sub>3</sub>)].

Die hier vorgestellte Ringöffnungsreaktion – Schlüsselschritt der atropisomeren-selektiven Synthese des Ancistrocladisins **1a** – ermöglicht die erste gezielte Umwandlung einer leicht aufbaubaren prostereogenen Biaryllachse in eine definiert konfigurierte stereogene Achse durch stereoselektiven Angriff auf ein mit der Achse gekoppeltes prostereogenes Zentrum, die Lacton-Carbonylgruppe<sup>[6]</sup>. Dieses Prinzip erlaubte die unseres Wissens *erstmalige stereoselektive Darstellung eines Biaryl-Naturstoffs, bei dem die Biaryllachse in einem der Ringe von zwei gleichen ortho-Substituenten (zwei OCH<sub>3</sub>-Gruppen) flankiert ist*<sup>[7]</sup>.

Eingegangen am 24. August 1989 [Z 3518]

Tabelle 1. Erzielte Atropisomerenverhältnisse bei der Reaktion **2** → **3a** + **3b**.

„RO <sup>-</sup> “/Lösungsmittel [a]	Reaktionsdauer	Verhältnis [c] <b>3a</b> : <b>3b</b>
CH <sub>3</sub> ONa/MeOH	15 s	15.3:1
CH <sub>3</sub> ONa/MeOH	5 min	1.3:1
CH <sub>3</sub> OH/NaHCO <sub>3</sub> [b]	60 min	3.3:1
<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OK/ <i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OH	10 s	20.9:1
	22 h	1:1.1
Li-(+)-Mentholat/THF	10 min	23.2:1
Li-(-)-Mentholat/THF	10 min	1:1.8

[a] Die Reaktionen wurden mit 0.06 mmol Lacton **2** und 2.5 Äquivalenten *O*-Nucleophil in 10 mL Lösungsmittel bei Raumtemperatur durchgeführt. Anschließend säuerte man mit konzentrierter Salzsäure an und dampfte im Vakuum ein. Zur Analyse wurden die Ester **3a**, **b** mit LiAlH<sub>4</sub> in Tetrahydrofuran zu den Alkoholen **3a'**, **b'** reduziert. [b] Eingesetzt wurden 10 Äquivalente Natriumhydrogencarbonat. [c] Das Atropisomerenverhältnis wurde durch analytische HPLC (Lichrosorb Si 60 (Knauer AG), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NEt<sub>3</sub> = 99.6/0.2/0.2) ermittelt; der schneller eluierende Alkohol hat die Konfiguration des Ancistrocladisins **1a**.

- [1] Übersicht über neuere Arylkupplungsmethoden: H. J. Altenbach, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 36 (1988) 1324.
- [2] a) G. Bringmann, J. R. Jansen, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 2537; b) G. Bringmann, J. R. Jansen, *Heterocycles* 28 (1989) 137; c) G. Bringmann, J. R. Jansen, H.-P. Rink, *Angew. Chem.* 98 (1986) 917; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 913.
- [3] a) T. R. Govindachari, P. C. Parthasarathy, *Heterocycles* 7 (1977) 661; b) G. Bringmann in A. Brossi (Hrsg.): *The Alkaloids*, Vol. 29, Academic Press, New York 1986, S. 141.
- [4] G. Bringmann, J. R. Jansen, A. Hille, H. Reuscher, Symposiumsband des „6<sup>ème</sup> Colloque International, Consacré aux Plantes Médicinales et Substances d'Origine Naturelle“, Angers (Frankreich) 1988, S. 181.
- [5] G. Bringmann, H. Reuscher, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 5249.
- [6] Der Mechanismus dieser stereoselektiven Verdrillung zuvor eingebneter Biaryleinheiten wird zur Zeit untersucht. Ein Vorschlag zum Verlauf solcher Reaktionen wird in [4] diskutiert.
- [7] Vergleiche hierzu z. B. die nicht stereoselektive Synthese eines (vermutlich nicht trennbaren) Gemisches aller vier möglichen stereoisomeren Ancistrocladisine: M. Rizzacasa, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 301.

## TISPh und TISrBu, Thallium(I)-thiolate mit neuartigen Käfig-Struktureinheiten: [Ti<sub>5</sub>(SPh)<sub>6</sub>]<sup>⊖</sup>[Ti<sub>7</sub>(SPh)<sub>6</sub>]<sup>⊕</sup> bzw. [Ti<sub>8</sub>(SrBu)<sub>8</sub>]<sup>⊖</sup>\*\*

Von Bernt Krebs\* und Andreas Brömmelhaus

Professor Reginald Gruen zum 60. Geburtstag gewidmet

Über molekulare Verbindungen niederwertiger Hauptgruppenmetalle wie In<sup>I</sup>, Tl<sup>I</sup>, Sn<sup>II</sup> und Pb<sup>II</sup> mit Schwefel als

[\*] Prof. Dr. B. Krebs, Dipl.-Chem. A. Brömmelhaus  
Anorganisch-chemisches Institut der Universität  
Wilhelm-Klemm-Straße 8, D-4400 Münster

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.