

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}Ag -NMR-Verschiebung dieses 1:1-Komplexes aus AgO_3SCF_3 und 1 ($\delta = 581$)^[13]. Ferner planen wir, den entsprechenden Cu^1 -Komplex zu synthetisieren sowie im Ligandsystem (mit dem Ziel der Synthese eines reinen N_2S_2 -koordinierten Metallzentrums) die Thiopheneinheit durch einen Schwefeldonor mit besseren Koordinationseigenschaften 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-phenylacetonitril) 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·2TFA. Das daraus *in situ* freigesetzte Amin wird mit 5-Methyl-2-thiophencarbaldehyd in der Siedehitze in Ethylacetat über mehr als 3 Äquivalente Na_2CO_3 kondensiert. Gesamtausbeute: 40%; zufriedenstellende Elementaranalysen[14].

[$\text{Ag}(\text{I})_2(\text{O}_3\text{SCF}_3)_2$: Lösungen von 0.89 g (2.5 mmol) 1 in 25 mL MeOH und 0.65 g (2.5 mmol) AgO_3SCF_3 in 25 mL Methanol werden unter Lichtauschluß 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/Et₂O/Hexan bei 4 °C [7]; Ausbeute 0.92 g (60%).

Eingegangen am 26. Juli 1989 [Z 3467]

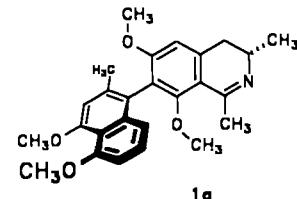
- [1] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* 100 (1988) 91; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 89, zit. Lit.
- [2] J.-M. Lehn, A. Rigault, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1121; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1095.
- [3] a) G. C. van Koten, G. van Koten, K. Vrieze, A. L. Spek, E. A. Klop, C. Brevard, *Inorg. Chem.* 24 (1985) 1367; b) G. C. van Koten, G. van Koten, F. Blank, L. C. Taylor, K. Vrieze, A. L. Spek, A. J. M. Duisenberg, A. M. M. Schreurs, B. Kojic-Prodic, 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] ^1H -NMR-Daten (CD₃OD, 250 MHz, TMS ext., Raumtemperatur) eines 1:1-Gemisches von AgO_3SCF_3 und 1: $\delta = 2.20$ (m, Met: H₂C₆), 2.24 (s, Met: H₃C₁), 2.50 (s, (5 Me)Th: H₃C), 2.57 (m, Met: H₂C₆), 2.91 (t, Histam: H₂C₆), 3.53 (m, Histam: H₆C₁), 3.67 (m, Histam: H₅C₆), 4.18 (t, Met: H₂C₆), 6.89 (d, (5 Me)Th: H₄), 7.09 (s, Histam: H₅), 7.44 (d, (5 Me)Th: H₃), 7.87 (s, Histam: H₂), 8.51 (s, (5 Me)Th: 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 Diastereotropie der CH_2 -Protonen jedoch nicht notwendigerweise zu Tage. Der AB-Charakter des Histamin-C₆H₂-Signalmusters wurde durch Einstrahlen des XY-Virtualtriplets von C₆H₂ bei $\delta = 2.91$ festgestellt.
- [7] Kristalldaten des 1:1-Komplexes aus AgO_3SCF_3 und 1: $[\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}_2\text{Ag}]^{10-}[\text{O}_3\text{SCF}_3]^{10-}$. CH_4O , orthorhombisch, Raumgruppe $P2_12_12_1$ mit $a = 11.339(1)$, $b = 13.122(1)$, $c = 17.451(1)$ Å, $V = 2596.5(3)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.636$ g cm⁻³, $F(000) = 1296$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 10.5$ cm⁻¹, 3369 Reflexe mit $1.2^\circ < \theta < 27.5^\circ$ wurden an einem blockförmigen, elfenbeinfarbenen Kristall ($0.42 \times 0.42 \times 0.48$ mm) bei 100 K mit einem Enraf-Nonius-CAD4 F-Diffraktometer mit Zr-gefilterter MoK α -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 (SHELX-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 eingebracht und konstant gehalten wurden). Im Endstadium ließ sich keine Elektronendichte außerhalb des Bereichs von -0.68 bis 0.75 eÅ⁻³ feststellen. Beide enantiomorphe Strukturen wurden verfeinert; diejenige mit dem kleineren R -Wert wurde aus dem S-gekennzeichneten Liganden 1 erhalten. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturerorschung 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 Cu^1 und 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-C₆-C₂-CO-N-C₆-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}Ag -NMR-Spektrum (4.66 MHz, 10 mm-Rohr, 0.67 g Komplex in 1.9 mL CD₃OD, Raumtemperatur) wurde direkt gemessen. Die Verschiebung bezieht sich auf externes AgNO_3 (5.9 M in D₂O). 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^[11] 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^[12]. Diese Methode erlaubte einen ersten synthetischen Zugang zur strukturell interessanten Substanzklasse der Naphthylisochinolin-Alkaloide^[3, 4], z. B. zu Ancistrocladin 1a^[4, 5].

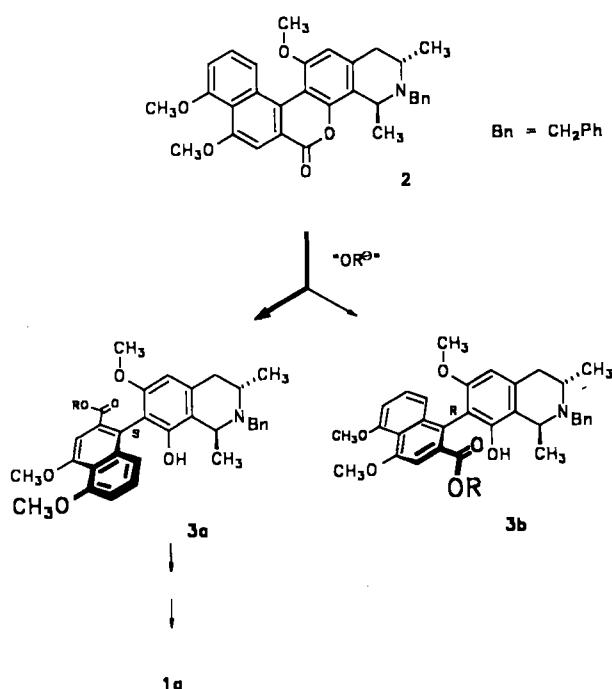


Besonderes stereochemisches Interesse kommt dabei dem optisch aktiven Syntheseintermediat 2 zu. Dieses Lacton enthält zwar schon die Biarylachse, diese ist aber durch die CO-Brücke noch weitestgehend eingeebnet, die Atropisomerisierungsschwelle ist im Vergleich zu der der nicht verbrückten Biaryle 1 und 3 drastisch herabgesetzt. Das Lacton 2 ist dadurch noch *nicht* in Atropisomere aufgespalten, sondern noch „axial-prostereogen“^[4, 5]. 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**^[4, 5].



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_2OH statt CO_2R), herangezogen, zum einen, weil dadurch die Analytik vereinheitlicht werden konnte, zum ande-

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

,RO^- /Lösungsmittel [a]	Reaktionsdauer	Verhältnis [c] 3a : 3b
$\text{CH}_3\text{ONa}/\text{MeOH}$	15 s	15.3:1
$\text{CH}_3\text{ONa}/\text{MeOH}$	5 min	1.3:1
$\text{CH}_3\text{OH}/\text{NaHCO}_3$ [b]	60 min	3.3:1
$i\text{-C}_3\text{H}_7\text{OK}/i\text{-C}_3\text{H}_7\text{OH}$	10 s	20.9:1
	22 h	1:1.1
$\text{Li}(-+)-\text{Mentholat}/\text{THF}$	10 min	23.2:1
$\text{Li}(-)-\text{Mentholat}/\text{THF}$	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_4 in Tetrahydrofuran zu den Alkoholen **3a'**, **b'** reduziert. [b] Eingesetzt wurden 10 Äquivalente Natriumhydrogencarbonat. [c] Das Atropisomerenverhältnis wurde durch analytische HPLC (Lichrosorb Si60 (Knauer AG), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NET}_3 = 99.6/0.2/0.2$) ermittelt; der schneller eluierende Alkohol hat die Konfiguration des **Ancistrocladisins 1a**.

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**, $\text{R} = i\text{-C}_3\text{H}_7$: amorph, $[\alpha]_D^{25} = -4.0$ ($c = 0.47$, CHCl_3); **3b**, $\text{R} = i\text{-C}_3\text{H}_7$: $\text{Fp} = 145-147^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = -84.7$ ($c = 0.38$, CHCl_3)].

Die hier vorgestellte Ringöffnungsreaktion – Schlüsselschritt der atropisomerenselektiven Synthese des **Ancistrocladisins 1a** – ermöglicht die erste gezielte Umwandlung einer leicht aufbaubaren prostereogenen Biarylachse in eine definiert konfigurierte stereogene Achse durch stereoselektiven Angriff auf ein mit der Achse gekoppeltes prostereogenes *Zentrum*, die Lacton-Carbonylgruppe^[16]. Dieses Prinzip erlaubte die unseres Wissens *erstmalige stereoselektive Darstellung eines Biaryl-Naturstoffs*, bei dem die Biarylachse in einem der Ringe von zwei gleichen *ortho*-Substituenten (zwei OCH_3 -Gruppen) flankiert ist^[17].

Eingegangen am 24. August 1989 [Z 3518]

[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 „6ème 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 Verdrehung zuvor eingegebener 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.

TlSPh und TlStBu, Thallium(I)-thiolate mit neuartigen Käfig-Struktureinheiten: $[\text{Tl}_5(\text{SPh})_6]^\ominus[\text{Tl}_7(\text{SPh})_6]^\oplus$ bzw. $[\text{Tl}_8(\text{StBu})_8]^{**}$

Von *Bernd Krebs** und *Andreas Brömmelhaus*

Professor *Reginald Gruehn* zum 60. Geburtstag gewidmet

Über molekulare Verbindungen niedrigerwertiger Hauptgruppenmetalle wie In^I , Tl^I , Sn^{II} und Pb^{II} 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.